



**XLVII**

**CONGRESSO  
NAZIONALE  
AIEOP**

**TORINO, 10-12 Ottobre 2022**  
STARHOTELS MAJESTIC

**ABSTRACT BOOK**

Con il contributo non condizionante di





## INDICE

### MEDICI

Best abstracts.....	1
Comunicazioni orali .....	5
Poster.....	11
Solo pubblicati .....	75
Relazioni .....	85

### INFERMIERI

Comunicazioni orali .....	93
Poster.....	99
Relazioni .....	103
Indice degli autori .....	111







## MEDICI - Best abstracts

### B01

#### FATTIBILITÀ ED EFFICACIA DELLA TERAPIA PERSONALIZZATA IN PAZIENTI AFFETTI DA DIPG

G. Del Baldo<sup>1</sup>, A. Carai<sup>2</sup>, R. Abbas<sup>3</sup>, A. Cacchione<sup>1</sup>, M. Vinci<sup>1</sup>, V. Di Ruscio<sup>1</sup>, G.S. Colafati<sup>4</sup>, S. Rossi<sup>5</sup>, F. Diomed Camassei<sup>5</sup>, N. Maestro<sup>1</sup>, S. Temelso<sup>6</sup>, G. Pericoli<sup>1</sup>, E. De Billy<sup>1</sup>, I. Giovannoni<sup>5</sup>, A. Carboni<sup>4</sup>, M. Rinelli<sup>7</sup>, E. Agolini<sup>7</sup>, A. Mackay<sup>6</sup>, C. Jones<sup>6</sup>, S. Chiesa<sup>8</sup>, M. Balducci<sup>8</sup>, F. Locatelli<sup>1,9</sup>, A. Mastronuzzi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Onco-Ematologia, Terapia Cellulare, Terapie Geniche e Trapianto Emopoietico. Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Italy; <sup>2</sup>Dipartimento di Neuroscienze, Unità di Neurochirurgia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Italy; <sup>3</sup>CESP, INSERM, Università Paris Sud, Villejuif, France; <sup>4</sup>Unità di Neuroradiologia Oncologica, Dipartimento di Radiologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Italy; <sup>5</sup>Unità di Anatomia Patologica, Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Italy; <sup>6</sup>Division of Molecular Pathology, The Institute of Cancer Research, London, UK; <sup>7</sup>Division of Cancer Therapeutics, The Institute of Cancer Research; <sup>8</sup>Laboratorio di Genetica Medica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Italy; <sup>9</sup>Dipartimento di Radioterapia, Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli", Università Cattolica del Sacro Cuore, Italy; <sup>9</sup>Dipartimento di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli", Università Cattolica del Sacro Cuore, Italy

Il glioma diffuso intrinseco del ponte (DIPG) è una malattia fatale caratterizzata da una Overall Survival (OS) inferiore a 12 mesi dalla diagnosi. La scoperta dell'alterazione H3K27M ha permesso di riconsiderare il ruolo della biopsia nella caratterizzazione molecolare di queste neoplasie aprendo la strada a trattamenti mirati che, al momento, hanno mostrato solo un trascurabile impatto sulla Progression Free Survival. In questo studio presentiamo una popolazione monocentrica di pazienti pediatrici affetti da DIPG e trattati alla progressione con

terapia target in base alle caratteristiche molecolari. I 25 pazienti inclusi nello studio sono stati sottoposti ad ago-biopsia stereotassica robot assistita con approccio coronarico alla diagnosi o alla progressione di malattia. Tutti i campioni sono stati studiati per l'alterazione H3K27M, in immunostochimica per mTOR/p-mTOR e BRAFv600E oltre che in PCR, Sanger sequencing e/o Next Generation Sequencing prospetticamente e retrospettivamente. Nell'intera coorte il numero di pazienti esprimenti un target è stato pari a 15/25 (60%). In 9/25 pazienti è stata somministrata terapia target. Il trattamento comprendeva: inibitori di PI3K/AKT/mTOR (5/9), PI3K/AKT/mTOR e BRAFv600E (1/9), di ACVR1 (2/9) e di PDGFRA (1/9). Nessun effetto collaterale maggiore, in accordo con i criteri CTC-AE<sub>v</sub>5.0 è stato registrato. La risposta al trattamento target valutata secondo i criteri RAPNO è stata del 66%. Confrontando le due coorti (target *versus* non target) abbiamo documentato una OS del 20,26 *versus* 14,18 mesi (p: 0,032). I nostri dati suggeriscono un profilo sicuro delle terapie target nei pazienti affetti da DIPG e un incremento statisticamente significativo della OS.

### B02

#### INGEGNERIZZAZIONE DI CELLULE CD33. CAR-CIK CON UNA VARIANTE GAIN-OF-FUNCTION DEL RECETTORE CXCR4 PER AUMENTARNE MIGRAZIONE E PERSISTENZA NELLA NICCHIA MIDOLLARE

M. Biondi<sup>1</sup>, B. Cerina<sup>1</sup>, C. Tomasoni<sup>1</sup>, G. Dotti<sup>2</sup>, S. Tettamanti<sup>1</sup>, A. Biondi<sup>1,3</sup>, A. Pievani<sup>1</sup>, M. Serafini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Ricerca M. Tettamanti, Dipartimento di Pediatria, Università di Milano-Bicocca, Italy; <sup>2</sup>Department of Microbiology and Immunology, Lineberger Comprehensive Cancer Center, University of North Carolina Chapel Hill, USA; <sup>3</sup>Dipartimento di Pediatria, Unità di Emato-Oncologia Pediatrica, Fondazione MBBM/Ospedale San Gerardo, Italy

L'efficacia della terapia CAR-CIK nella leucemia mieloide acuta (LMA) è ostacolata da diversi fattori, incluso lo scarso accumulo delle cellule terapeutiche nel midollo osseo (MO), dove risiedono le cellule staminali leucemiche. La manipolazione *ex vivo* delle cellule CAR-CIK riduce l'espressione del recettore CXCR4, compromettendo la loro capacità di migrare verso la nicchia midollare in risposta al gradiente di CXCL12. Quindi, combinare l'espressione del CAR con l'over-espressione di CXCR4 potrebbe favorire l'infiltrazione delle CAR-CIK all'interno del MO e l'eradicazione della malattia. In particolare, l'utilizzo della variante mutata del CXCR4 (R334X), responsabile del sequestro dei leucociti al midollo nella sindrome di WHIM, potrebbe aumentare la persistenza delle cellule effettrici *in situ*. Abbiamo disegnato un vettore bicistronico in grado di co-esprimere CD33.CAR e CXCR4<sup>WT</sup> o CXCR4<sup>MUT</sup>, adottando il sistema di manipolazione genica non-virale Sleeping Beauty. Abbiamo osservato che le CAR-CIK ingegnerizzate con entrambi i vettori bicistronici mantengono a fine coltura un'elevata espressione del recettore CXCR4 sia WT che nella sua variante mutata, senza perdita dell'espressione del CD33.CAR. L'over-espressione di CXCR4<sup>WT</sup> e CXCR4<sup>MUT</sup> nelle CD33.CAR-CIK ha prodotto un aumento significativo della chemiotassi verso il CXCL12 ricombinante e verso il surnatante condizionato da cellule stromali mesenchimali, senza ridurne la capacità citotossica *in vitro*, anche in presenza di CXCL12. Inoltre, le CD33.CAR-CIK over-esprimenti CXCR4 hanno dimostrato un'augmentata capacità di homing al MO *in vivo*, associata a una prolungata persistenza nel caso della variante CXCR4<sup>MUT</sup>. In conclusione, ingegnerizzare le cellule CAR-CIK con il CXCR4 potrebbe rappresentare una strategia promettente per implementare la loro efficacia terapeutica nella LMA.

### B03

#### LA TERAPIA CON CELLULE CAR.CD123-NK COME TRATTAMENTO INNOVATIVO PER LA LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA PEDIATRICA

S. Caruso<sup>1</sup>, R. Ciccone<sup>1</sup>, S. Manni<sup>1</sup>, M. Guercio<sup>1</sup>, M. Pezzella<sup>1</sup>, A. Silvestris<sup>1</sup>, S. Di Cecca<sup>1</sup>, M. Sinibaldi<sup>1</sup>, L. Iaffaldano<sup>1</sup>, A. Pitisci<sup>1</sup>, G. Bonsante<sup>1</sup>, A. Sarcinelli<sup>1</sup>, F. Del Bufalo<sup>1</sup>, M. Algeri<sup>1</sup>, P. Merli<sup>1</sup>, E. Velardi<sup>1</sup>, G. Volpe<sup>1</sup>, B. De Angelis<sup>1</sup>, C. Quintarelli<sup>1,2</sup>, F. Locatelli<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Onco-Ematologia, Unità di Terapia Genica e Cellulare, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS; <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università di Napoli Federico II; <sup>3</sup>Dipartimento di Scienze della vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica di Roma, Italy

La leucemia mieloide acuta (LAM) è una patologia clonale caratterizzata da un progressivo accumulo di cellule neoplastiche in vario stadio di maturazione. Il CD123 è una subunità del recettore di IL-3 espressa sui blasti LAM; tuttavia, questa molecola è espressa a bassissimi livelli anche dalle cellule ematopoietiche normali.

L'immunoterapia con cellule CAR-T si è dimostrata in grado di indurre ragguardevoli risposte cliniche durature nelle malattie linfoproliferative a differenziazione B cellulare, ma è anche in grado di determinare la lisi di cellule normali che esprimono l'antigene target. Abbiamo sviluppato una terapia "off-the-shelf" con cellule NK da donatore sano third-party geneticamente modificate con un CAR diretto contro il CD123 (CAR.CD123-NK). Le cellule CAR.CD123-NK in saggi funzionali *in vitro* lisano significativamente sia linee LAM CD123+ (residuo leucemico dopo co-cultura di 6 giorni: 6,5%±10% THP-1, 5,1%±5% MOLM-13 e 7,7%±9% OCI-AML3; p<0,01 vs NT-NK) che blasti primari CD123+ di pazienti con LAM (p=0,0005). Nel modello murino infuso con la linea THP-1, le cellule CAR.CD123-NK controllano significativamente la leucemia (CAR.CD123-NK: 4.45x10<sup>5</sup> p/sec/cm<sup>2</sup>/sr; rispetto a cellule NK non trasdotte: 2.51x10<sup>10</sup> p/sec/cm<sup>2</sup>/sr; p= 0.01), con una sopravvivenza globale a 60 giorni dell'81% dei topi trattati rispetto ai topi trattati con cellule NK (0%, p=0.02). Per studiare la potenziale tossicità sulle cellule ematopoietiche normali, abbiamo sviluppato un modello murino umanizzato, dimostrando che le cellule CAR.CD123-NK non inducono tossicità ematopoietica né a breve, né a lungo termine. I nostri dati *in vitro* e *in vivo* suggeriscono la fattibilità clinica della terapia con CAR.CD123-NK in assenza di tossicità verso i precursori ematopoietici.

### B04

#### LA DIVERSITÀ DEL MICROBIOTA INTESTINALE AL MOMENTO DELL'ATTECCIMENTO È UN FATTORE PREDITTIVO DEL RISCHIO DI SVILUPPARE GVHD ACUTA IN PAZIENTI PEDIATRICI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE

R. Masetti<sup>1</sup>, D. Zama<sup>2</sup>, D. Leardini<sup>1</sup>, E. Muratore<sup>1</sup>, F. Baccelli<sup>1</sup>, T. Belotti<sup>1</sup>, E. Biagi<sup>3</sup>, M. Fabbrini<sup>4</sup>, F. D'Amico<sup>4</sup>, M. Candela<sup>3</sup>, S. Turrone<sup>3</sup>, P. Brigidi<sup>4</sup>, A. Prete<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ematologia ed Oncologia Pediatrica "Lalla Seragnoli", IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna; <sup>2</sup>Pediatria d'Urgenza, Pronto Soccorso e OBI, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna; <sup>3</sup>Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie, Università di Bologna; <sup>4</sup>Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna, Italy

Introduzione: Numerosi studi hanno evidenziato un ruolo significativo della disbiosi del microbiota intestinale (MI) nella genesi della Graft-vs-host disease acuta (aGvHD) post trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE). Nei pazienti pediatrici è stata dimostrata una configurazione distintiva del MI nei pazienti che sviluppano aGvHD. Non vi sono studi pediatrici che mettano in relazione una ridotta diversità del MI e l'insorgenza di aGvHD. Metodi: Sono stati arruolati prospetticamente pazienti pediatrici sottoposti a TCSE allogeneico presso l'Unità Trapianto dell'IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna dal 2012

al 2022. Per ogni paziente sono stati analizzati raccolti campioni fecali prima del TCSE, al momento dell'attecchimento ed in giornata +30. E' stata valutata la diversità del MI utilizzando l'inverso Simpson index ed analizzata la correlazione con gli outcome clinici. Risultati: Sono stati arruolati 56 pazienti con età media di 9 anni (range 0-19), che sono stati divisi in due gruppi uguali in base alla mediana della diversità del MI prima del TCSE ed all'attecchimento. I pazienti con diversità del MI inferiore alla mediana all'attecchimento hanno presentato un rischio di sviluppare aGvHD a 100 giorni maggiore rispetto ai pazienti con diversità superiore alla mediana ( $p=0.034$ ) (Figura 1). La diversità del MI pre-TCSE e all'attecchimento non si è rivelata un fattore significativamente associato alla overall survival, all'event free survival ed al tasso di infezioni documentate laboratoristicamente ( $p>.05$ ). Conclusioni: Una ridotta diversità del MI al momento dell'attecchimento è predittiva di una minor incidenza di aGvHD nei pazienti pediatrici che ricevono un TCSE allogeneico.

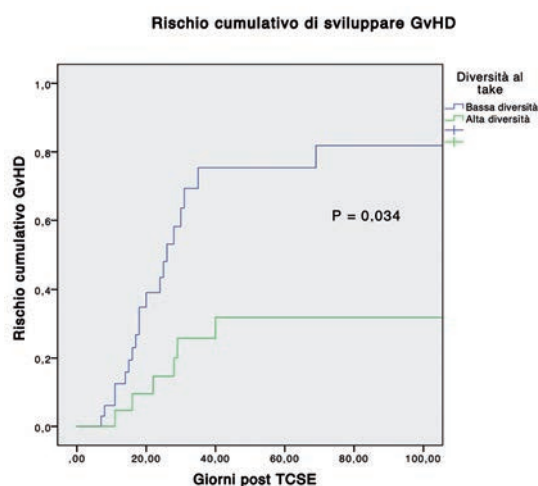


Figura 1.

## B05

### STUDIO OSSERVAZIONALE PROSPETTICO E RETROSPETTIVO IN PAZIENTI ADULTI E PEDIATRICI PORTATORI DI VARIANTI IN GATA2 (GATA2 DEFICIENCY)

S. Roncareggi<sup>1</sup>, K. Girardi<sup>2</sup>, F. Fioredda<sup>3</sup>, F. Conti<sup>4</sup>, E. Borlenghi<sup>5</sup>, C. Micalizzi<sup>6</sup>, G. Mancuso<sup>7</sup>, F. Guerra<sup>1</sup>, E. Cirillo<sup>8</sup>, A. Marzollo<sup>9</sup>, P. Farruggia<sup>10</sup>, D. Onofrillo<sup>11</sup>, R. Masetti<sup>12</sup>, R. Badolato<sup>13</sup>, L. Arcuri<sup>3</sup>, T. Coliva<sup>1</sup>, F. Vendemini<sup>1</sup>, C. Pignata<sup>8</sup>, S. Bonanomi<sup>1</sup>, A. Biondi<sup>1</sup>, F. Saettini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinica Pediatrica, Fondazione MBBM, Università degli Studi di Milano-Bicocca; <sup>2</sup>Dipartimento Pediatrico, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù; <sup>3</sup>UOC Ematologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini; <sup>4</sup>UO Pediatria, IRCCS Azienda-Ospedaliero Universitaria di Bologna; <sup>5</sup>UOC Ematologia, ASST Spedali Civili Brescia; <sup>6</sup>UOS.D. Centro Trapianto di Midollo Osseo, IRCCS Istituto Giannina Gaslini; <sup>7</sup>UNIRAR, IRCCS Ospedale San

Raffaele; <sup>8</sup>Azienda Ospedaliera Universitaria Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli; <sup>9</sup>Oncoematologia pediatrica, Azienda Ospedaliera di Padova; <sup>10</sup>A.R.N.A.S. Civico di Cristina e Benfratelli; <sup>11</sup>UOSD Oncoematologia pediatrica, Ospedale Civile Santo Spirito; <sup>12</sup>Masetti R - Pediatric Hematology-Oncology Unit, Department of Medical and Surgical Sciences DIMEC, University of Bologna; <sup>13</sup>Badolato R - Paediatrics Clinic and Institute for Molecular Medicine A. Nocivelli, Department of Clinical and Experimental Sciences, ASST- Spedali Civili di Brescia, University of Brescia, Italy

Varianti germinali nel gene *GATA2* si associano ad un ampio spettro di manifestazioni (alterazioni immunoematologiche, infezioni gravi/ricorrenti e manifestazioni extraematologiche). Descriviamo 25 pazienti con diagnosi molecolare di *GATA2* deficiency identificati presso centri AIEOP (Tabella 1). Dopo i lavori pubblicati da Donadieu e Spinner (79 e 57 pazienti), la nostra casistica costituisce la terza coorte nazionale per numerosità.

Tabella 1.

<b>Sesso</b>	
Maschi, N/tot (%)	11/25 (44%)
<b>Età di esordio dei sintomi</b>	
Mediana, anni (range)	12.5 (0-45)
<b>Segni/sintomi all'esordio, N/tot (%)</b>	
Citopenia periferica	5/25 (20%)
MDS/AML	5/25 (20%)
Infezione grave/ricorrente	10/25 (40%)
Autoimmunità	1/25 (4%)
Linfedema	1/25 (4%)
Proteinosi alveolare polmonare	0/25 (0%)
<b>Età alla diagnosi molecolare</b>	
Mediana, anni (range)	18 (0,5-64)
<b>Tipo di mutazione, N/tot (%)</b>	
Null	11/24 (46%)
Missenso	11/24 (46%)
Introniche	2/24 (8%)
<b>Tempo intercorso tra esordio e diagnosi molecolare</b>	
Mediana, anni (range)	4 (0-32)*
<b>Sospetto diagnostico, N/tot (%)</b>	
Presenza di segni/sintomi suggestivi	21/25 (84%)
Screening familiare	4/25 (16%)
<b>Screening familiare, N/tot (%)</b>	
Non eseguito	5/21 (24%)
Eseguito, incompleto	3/21 (14%)
Eseguito, completo	13/21 (62%)
-Positivo	3/13 (23%)
<b>Opzioni di trattamento, N/tot (%)</b>	
Profilassi batterica	9/25 (36%)
Profilassi fungina	5/25 (20%)
Profilassi virale	4/25 (16%)
Supplementazione Ig	7/25 (28%)
HSCT	13/25 (52%)
<b>Ultimo follow-up</b>	
Età Mediana, anni (range)	22 (3-64)
Vivo, N/tot (%)	19/25 (76%)

\*Post-2011, Mediana, anni (range): 1 anno (0-6 anni).

I principali segni/sintomi all'esordio (età mediana 12,5 anni) sono infezioni gravi/ricorrenti (40%), citopenie periferiche (20%) e MDS/AML (20%). La monocitopenia (83%) e la linfocitopenia CD19+ (70%) sono le alterazioni più frequenti e distintive all'analisi di emocromo e sottopopolazioni linfocitarie. La prevalenza di tali

manifestazioni aumenta nel follow-up e si accompagna alla comparsa di epato-splenomegalia, diatesi emorragica, trombosi, insufficienza midollare, linfedema, proteinosi alveolare polmonare e sordità neurosensoriale. Abbiamo identificato due casi di sordità congenita (da cui l'importanza di GATA2 nello screening per sordità congenita), una manifestazione rara (mielofibrosi) e due possibili nuove manifestazioni (cisti pilonidale/fistola sacro-coccigea e colangiocarcinoma). Le mutazioni missenso e null sono le più comuni (entrambe al 46%). Ritroviamo inoltre varianti introni-

che (8%), per cui l'analisi molecolare della sola regione codificante del gene potrebbe determinare una mancata diagnosi. Segnaliamo 3 mutazioni missenso sui 4 casi di linfedema descritti. Tale dato smentisce l'ipotesi che il linfedema si associ esclusivamente a mutazioni null e regolatorie. L'HSCT è l'opzione terapeutica più utilizzata e ha trovato indicazione anche in pazienti con immunodeficit. Lo screening familiare è stato fondamentale per individuare i pazienti asintomatici (8% nella nostra casistica), ma anche per escludere potenziali donatori di HSC.





## MEDICI - Comunicazioni orali

**C01**

### **TUMORI CEREBRALI PEDIATRICI: MIGLIORAMENTO DELL'ACCURATEZZA DIAGNOSTICA ED IDENTIFICAZIONE DI NUOVE ENTITÀ TUMORALI MEDIANTE L'UTILIZZO DEL NUOVO CLASSIFICATORE DEI TUMORI CEREBRALI BASATO SULLA METILAZIONE DEL DNA**

E. Miele<sup>1</sup>, S. Rossi<sup>2</sup>, S. Patrizi<sup>1</sup>, L. Pedace<sup>1</sup>, V. Monteferrri<sup>1</sup>, M. Antonelli<sup>3</sup>, A. Cacchione<sup>1</sup>, A. Carai<sup>4</sup>, F. Giangaspero<sup>3</sup>, A. Mastronuzzi<sup>1</sup>, F. Locatelli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatric Onco-Hematology and Cell and Gene Therapy, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS; <sup>2</sup>Pathology Unit, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS; <sup>3</sup>Department of Radiological, Oncological and Anatomic-pathological Sciences, University Sapienza of Rome; <sup>4</sup>Neurosurgery Unit, Department of Neurological and Psychiatric Sciences, Bambino Gesù Children's Hospital (IRCCS), Italy

Introduzione: I tumori cerebrali pediatrici (TCP) rappresentano il secondo tumore per incidenza e il primo per tasso di mortalità tra le neoplasie infantili. Migliorarne l'accuratezza diagnostica è fondamentale per ottimizzare le strategie terapeutiche. Obiettivi: Analizzare l'impatto del profilo di metilazione del DNA nella pratica clinica dei TCP, in particolare l'accuratezza diagnostica del nuovo classificatore dei tumori del sistema nervoso centrale (SNC-Classifer) v12.5. Metodi: 504 TCP sono stati analizzati mediante array di metilazione Illumina EPIC e classificati mediante SNC-C v11b4 e v12.5. I casi con punteggio basso e discordanti sono stati esaminati collegialmente. Risultati: Il SNC-Classifer v11b4 ha assegnato un punteggio calibrato  $\geq 0.84$  a 334 casi (66%), definendo anche un sottogruppo molecolare in 185, inclusi casi di medulloblastoma, neuroblastoma del SNC FOXR2, tumori MN1-alterati e BCOR-alterati. Il punteggio calibrato variava tra 0.84 e 0.3 in 119 casi

(24%) ed era inferiore a 0.3 (non classificabile-NC) in 51 casi (10%), più frequentemente per gliomi/tumori glioneuroni di basso grado e tumori rari. Il SNC-Classifer v12.5 ha assegnato un punteggio calibrato  $\geq 0.84$  a 393 casi (78%). Il punteggio variava tra 0.84 e 0.3 in 83 casi (16%) e NC in 29 casi (6%), permettendo l'identificazione di una specifica classe di metilazione o un miglioramento dei punteggi nei gliomi di basso grado e nei tumori rari. Conclusioni: L'implementazione del profilo di metilazione del DNA migliora l'accuratezza diagnostica dei TCP. L'utilizzo della v12.5 consente una migliore classificazione soprattutto per i gliomi di basso grado/tumori glioneuroni, rari e casi sindromici.

**C02**

### **MONITORAGGIO TERAPEUTICO DEL TREOSULFANO: OTTIMIZZARE IL REGIME DI CONDIZIONAMENTO NEI PAZIENTI PEDIATRICI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE**

F. Delle Cave<sup>1</sup>, S. De Gregori<sup>2</sup>, S. Bonanomi<sup>3</sup>, A. Balduzzi<sup>3</sup>, N. Maximova<sup>4</sup>, M. Rabusin<sup>4</sup>, M.E. Bernardo<sup>5</sup>, L. Kelly<sup>1</sup>, S. Basso<sup>1</sup>, G. Giorgiani<sup>1</sup>, M. Zecca<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC Oncoematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS, Policlinico San Matteo; <sup>2</sup>UOC Laboratorio di Analisi Chimico Cliniche, Unità di Farmacocinetica Clinica e Sperimentale, Fondazione IRCCS, Policlinico San Matteo; <sup>3</sup>Clinica Pediatrica Universitaria, Fondazione MBBM/AO San Gerardo; <sup>4</sup>SC Oncoematologia Pediatrica Ed SS Trapianto Di Midollo, IRCCS Materno Infantile "Burlo Garofalo"; <sup>5</sup>UO Immunoematologia Pediatrica, Ospedale San Raffaele, Italy

Una delle sfide in ambito trapiantologico consiste nella scelta del miglior regime di condizionamento, per ridurre la tossicità e la "Non Relapse Mortality",

mantenendo una adeguata efficacia del trapianto. L'utilizzo del Treosulfano, in combinazione con altri chemioterapici, come parte del regime di condizionamento, è progressivamente aumentato, date le buone proprietà mieloablativa, immunosoppressive e l'ottimo profilo di tossicità. Perché una terapia possa considerarsi efficace e sicura è necessario conoscerne le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche, affinché raggiunga e mantenga, nel sangue e tessuti, concentrazioni adeguate. I dati sulla farmacocinetica del treosulfano e sul rapporto tra tossicità ed efficacia sono ad oggi scarsi e concordano sulla elevata variabilità interindividuale della treosulfanemia. Obiettivo di questo studio multicentrico è di sviluppare un sistema di monitoraggio terapeutico del treosulfano nei bambini sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche, al fine di studiare la farmacocinetica del farmaco dopo la prima dose (target terapeutico cumulativo proposto, "Area Under the Curve"(AUC) 4.800 mg\*h/L, range 3.840 – 6.000 mg\*h/L), di effettuare, quando necessario, un aggiustamento della dose, e di definire la relazione tra treosulfanemia, tossicità ed efficacia. Dei 23 pazienti fino ad ora arruolati, sono stati analizzati i primi 13 (Tabella 1). In 7 (54%) è stato modificato il dosaggio dopo la prima somministrazione: ridotto in 3 casi (43%) per una AUC cumulativa superiore a 6.000 mg\*h/L, aumentato in 4 (57%) per AUC inferiore al target, confermando l'ampia variabilità interindividuale. Il prosieguo dell'arruolamento e del follow-up consentirà di definire il rapporto tra dose personalizzata del treosulfano, tossicità ed outcome.

Tabella 1.

Caratteristiche	Valore
<b>Età (mediana)</b>	7
<b>Sesso, n (%)</b>	
Maschile	8 (61)
Femminile	5 (39)
<b>Patologia di base, n (%)</b>	
Sindromi mielodisplasiche	4 (31)
Emoglobinopatie	2 (15)
Leucemia mieloide acuta	1 (8)
Immunodeficienze	4 (31)
Leucemia mielomonocitica giovanile	1 (8)
Altro	1 (8)
<b>Tipologia di donatore, n (%)</b>	
MFD	2 (15)
MUD	4 (31)
Aplo	7 (54)
<b>Fonte di cellule staminali, n (%)</b>	
Sangue periferico	9 (69)
Midollo osseo	4 (31)
<b>Dose di Treosulfano somministrata (1° dose), n (%)</b>	
10 g/m <sup>2</sup> /die per 3 giorni	2 (15)
12 g/m <sup>2</sup> /die per 3 giorni	0 (0)
14 g/m <sup>2</sup> /die per 3 giorni	11(85)
<b>Necessità di modificare la dose di treosulfano, n (%)</b>	
Si (riduzione del dosaggio per AUC cumulativa superiore al range terapeutico)	3 (23)
Si (aumento del dosaggio per AUC cumulativa inferiore al range terapeutico)	4 (31)
NO	6 (46)
<b>Tossicità (cutanea/mucosale),n(%)</b>	
Cutanea	1 (8)
Mucosale (grado II – III complessivo)	5 (38)
Entrambe	3 (23)
Nessuna	4 (31)
<b>aGVHD,n (%)</b>	
Si (grado I complessivo)	5 (38.5)
NO	8 (61.5)
<b>Non relapse mortality (NRM) al momento del follow-up, n (%)</b>	
Si	0 (0)
NO	100 (100)

C03

**L'ESPRESSIONE DI CXCR2 SULLE CELLULE GD2.CAR-T MIGLIORA LA MIGRAZIONE TUMORE-SPECIFICA NEL MODELLO DI OSTEOSARCOMA PEDIATRICO**

M. Pezzella<sup>1</sup>, R. Ciccone<sup>1</sup>, S. Manni<sup>1</sup>, S. Di Cecca<sup>1</sup>, L. Iaffaldano<sup>1</sup>, M. Sinibaldi<sup>1</sup>, S. Caruso<sup>1</sup>, A. Silvestris<sup>1</sup>, M. Guercio<sup>1</sup>, R. Alaggio<sup>2</sup>, R. Rota<sup>1</sup>, M. Cassandri<sup>1</sup>, A. Di Giannatale<sup>1</sup>, F. Del Bufalo<sup>1</sup>, G.M. Milano<sup>1</sup>, C. Quintarelli<sup>1,3</sup>, B. De Angelis<sup>1</sup>, F. Locatelli<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Onco-Ematologia, Unità di Terapia Genica e Cellulare, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma; <sup>2</sup>Dipartimento di Patologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma; <sup>3</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università di Napoli Federico II, Napoli; <sup>4</sup>Dipartimento di Scienze della vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica di Roma, Roma, Italy

L'infiltrazione intratumorale delle cellule CAR T può essere migliorata con l'inclusione di recettori specifici per chemochine prodotte dal tumore. Recentemente, diversi gruppi di lavoro hanno riportato che le cellule CAR T esprimenti CXCR1/2 migliorano notevolmente la loro migrazione e persistenza nei tumori solidi che producono la chemochina CXCL8 (IL-8). IL-8 è coinvolta nel reclutamento di cellule soppressorie di derivazione mieloide, nelle metastasi e progressione dei sarcomi. Alti livelli di IL-8 sono, infatti, associati ad una ridotta sopravvivenza dei pazienti con osteosarcoma, sarcoma di Ewing e rhabdomyosarcoma (Figura 1A).

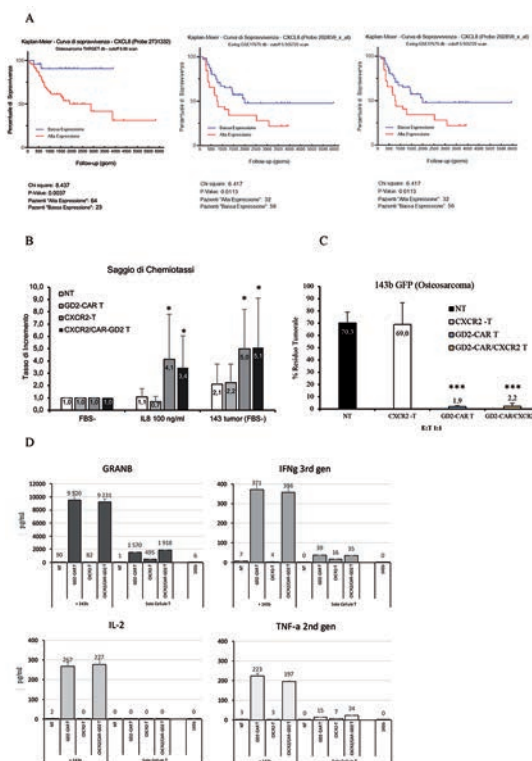


Figura 1.

Sia le cellule T non trasdotte (NT) che le cellule CAR.GD2.28.4-1BB $\zeta$  T (GD2-CAR T) esprimono bassissimi livelli di CXCR1 (5.1% $\pm$ 7.1% e 0.5% $\pm$ 0.3%, rispettivamente) e CXCR2 (3.7% $\pm$ 6.0% e 0.3% $\pm$ 0.4%, rispettivamente). Abbiamo dimostrato, *in vitro*, che le cellule T (GD2-CAR T e le NT) trasdotte per indurre l'espressione del CXCR2 incrementano in maniera significativa la migrazione verso IL-8 esogena, o verso la linea di osteosarcoma 143B che esprime elevati livelli di IL-8 (Figura 1B) rispetto alle cellule GD2-CAR T ( $p < 0.05$ ) (Figura 1B). L'espressione elevata indotta di CXCR2 non modifica la proliferazione né delle cellule NT né delle cellule GD2-CAR T, così come non modifica l'attività citotossica delle cellule GD2-CAR T verso la linea 143B (2.2% $\pm$ 2.5% CXCR2/GD2-CAR T e 1.9% $\pm$ 0.9% GD2-CAR T; Figura 1C), o la produzione di IFN $\gamma$ , Granzyme B, IL-2 e TNF- $\alpha$  (Figura 1D). Questi dati sperimentali *in vitro* mostrano che il recettore CXCR2 è in grado di favorire il traffico delle cellule CXCR2/GD2-CAR T al tumore senza modificarne l'azione citolitica.

#### C04

##### L'ANTIGENE ANTI-TUMORALE CD72 E' ASSOCIATO ALLE LEUCEMIE ACUTE PEDIATRICHE

B. Buldini<sup>1</sup>, G. Faggin<sup>1</sup>, E. Porcù<sup>1</sup>, P. Scarparo<sup>1</sup>, K. Polato<sup>1</sup>, E.C. Tregnago<sup>1</sup>, E. Varotto<sup>1</sup>, C. Rizzari<sup>2</sup>, F. Locatelli<sup>3</sup>, A. Biffi<sup>1</sup>, M. Pigazzi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pediatric Onco-Hematology Clinic and Laboratory, Women's and Children's Health Department, University-Hospital of Padova; <sup>2</sup>Pediatric Hematology-Oncology Unit, Department of Pediatrics, MBBM Foundation, ASST Monza, University of Milano-Bicocca; <sup>3</sup>Catholic University of the Sacred Heart, Department of Pediatric Hematology and Oncology, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Italy

Negli ultimi anni le immunoterapie hanno apportato grandi novità sul trattamento delle neoplasie degli adulti e dei bambini grazie a grandi sforzi scientifici e tecnologici. L'identificazione di target ottimali è però un processo difficile, in quanto gli antigeni devono essere specifici e non dare effetti *off-target*. Proponiamo qui il CD72 come nuovo marcatore pan-leucemico, associato in particolare alle leucemie linfoblastiche acute a precursori B (BCP-ALL) e alle leucemie mieloidi acute (AML) pediatriche. Come *proof of concept* per lo sviluppo di immunoterapia, abbiamo definito il pattern di espressione di CD72 in una serie di linee cellulari, campioni primari e campioni di sangue midollare (SM) normale. Inoltre, abbiamo verificato che il CD72 non venisse espresso dalle cellule staminali ematopoietiche (HSPC) CD34+/CD38- in campioni di sangue periferico mobilizzato e di SM normale/rigenerante. Abbiamo testato il CD72 in 289 campioni di SM patologici: 105 BCP-ALL, 41 T-ALL e 80 AML (diagnosi o ricaduta); 6 campioni di blasti appartenenti a sindromi mielodisplastiche; campioni di SM infiltrati da tumori di origine non ematopoietica (14), linfoma non-Hodgkin T (3) e B (8). Nel nostro stu-

dio, il CD72 è espresso nel 98% e 65% di casi di BCP-ALL e AML, rispettivamente. In particolare, il CD72 viene espresso anche nelle ricadute BCP-ALL precedentemente trattate con immunoterapia anti-CD19, compresi i casi con perdita di espressione del CD19. Questi primi dati evidenziano l'utilità del CD72 nella valutazione diagnostica delle leucemie acute pediatriche ed il suo potenziale ruolo come target immunoterapeutico per le leucemie linfoblastiche e mieloidi.

#### C05

##### IDENTIFICAZIONE DI BERSAGLI TERAPEUTICI A RNA IN PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA OSTEOSARCOMA E SARCOMA DI EWING

S. Peirone<sup>1,2</sup>, F. Priante<sup>2,3</sup>, M. Grieco<sup>1,2</sup>, E. Tirtei<sup>4,5</sup>, S.D. Asaftei<sup>4</sup>, M. Cereda<sup>1,2\*</sup>, F. Fagioli<sup>4,5\*</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Bioscienze, Università degli Studi di Milano; <sup>2</sup>Italian Institute for Genomic Medicine; <sup>3</sup>Dipartimento di Fisica, Università degli Studi di Torino; <sup>4</sup>Divisione Onco-Ematologica Pediatrica, Ospedale Pediatrico Regina, Città della Salute e delle Scienze di Torino; <sup>5</sup>Dipartimento di Salute Pubblica e Pediatria, Università degli Studi di Torino, Italy

\*Joint senior authors.

L'osteosarcoma (OS) ed il sarcoma di Ewing (SE) sono i sarcomi ossei (SO) più comuni nei pazienti pediatrici. L'avanzamento delle tecnologie ha portato al miglioramento dello standard terapeutico, tuttavia l'identificazione di nuovi target è necessaria nell'ottica di una medicina di precisione. Nell'ambito del trial clinico nazionale SAR\_GEN-ITA (ClinicalTrials.gov id:NCT04621201), abbiamo analizzato 28 OS e 18 SE in pazienti pediatrici e giovani adulti tramite whole exome e total-RNA sequencing. L'analisi delle mutazioni somatiche e delle alterazioni nelle copie alleliche ha confermato il basso carico mutazionale e l'alta instabilità genomica di questi tumori. L'espressione differenziale ha svelato, invece, un'espressione significativamente alterata di geni afferenti alla transizione epitelio-mesenchimale e al pathway di KRAS rispettivamente negli OS e negli SE. Avvalendoci di dati di espressione di linee cellulari di osteoblasti abbiamo identificato, attraverso un'indagine di splicing alternativo, 4,025 eventi differenziali negli OS e 3,890 negli SE. Analizzando gli elementi regolatori, abbiamo individuato le proteine candidate alla rimodulazione dello splicing alternativo, tra cui SRSF1 e U2AF1. Tra gli eventi possibilmente oncogenici abbiamo concentrato la nostra attenzione sull'inclusione dell'esone 30 di FLNA, emerso quale candidato in entrambi i tumori. Inoltre, poiché lo splicing alternativo è un'alta fonte di neoantigeni, abbiamo ispezionato ulteriormente le isoforme trovando 454 nuove giunzioni che danno vita a neoepitopi potenzialmente targettabili, la maggior parte dei quali è presente in singoli pazienti. Tra gli eventi maggiormente condivisi abbiamo selezionato un neoepitopo del gene XPO1, noto gene essenziale ed oncogene. Nel complesso, le nostre analisi rivelano nuove prospettive terapeutiche per gli SO.



## C06

**NODULI POLMONARI DI INCERTO SIGNIFICATO NEI PAZIENTI PEDIATRICI CON OSTEOSARCOMA**

C. Meazza<sup>1</sup>, C. Morosi<sup>2</sup>, F. Colombo<sup>3</sup>, G.A. Sironi<sup>1</sup>, O. Nigro<sup>1</sup>, F. Barretta<sup>4</sup>, G. Gattuso<sup>1</sup>, V. Livellara<sup>1</sup>, S. Chiaravalli<sup>1</sup>, L. Bergamaschi<sup>1</sup>, N. Puma<sup>1</sup>, M. Podda<sup>1</sup>, V. Biassoni<sup>1</sup>, E. Schiavello<sup>1</sup>, R. Luksch<sup>1</sup>, M. Terenziani<sup>1</sup>, A. Ferrari<sup>1</sup>, F. Spreafico<sup>1</sup>, M. Casanova<sup>1</sup>, M. Massimino<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pediatric Oncology Unit, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori; <sup>2</sup>Radiology Department, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori; <sup>3</sup>Università degli studi di Milano Bicocca; <sup>4</sup>Medical Statistics, Biometry and Bioinformatics Unit, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Italy

Razionale: La presenza di metastasi (perlopiù polmonari) rappresenta il più importante fattore prognostico nell'osteosarcoma (OS) alla diagnosi. In alcuni casi però sono presenti noduli polmonari di incerto significato, così definiti per le esigue dimensioni e per le caratteristiche radiologiche. Metodi: Abbiamo condotto uno studio retrospettivo monocentrico includendo pazienti con osteosarcoma localizzato e noduli polmonari di incerto significato, trattati presso la nostra Divisione dal 2004 al 2019. Risultati: La revisione di tutte le immagini TAC ci ha permesso di identificare 33 noduli polmonari di dimensioni comprese tra 2-6 mm in 22 pazienti: 8/22 pazienti hanno avuto una ricaduta polmonare, ma solo 2/8 pazienti a partenza dai micronoduli presenti alla diagnosi. I noduli andati incontro ad incremento dimensionale sono risultati 4/33. Abbiamo osservato che i noduli con margini regolari e i noduli dei pazienti con valori di fosfatasi alcalina (FA) nei range di normalità avevano un'elevata probabilità di essere benigni ( $p < 0.026$ ). Lesioni primitive di grandi dimensioni, scarsa risposta alla chemioterapia neoadiuvante e noduli calcifici aumentavano il rischio di sviluppare metastasi a partenza da questi noduli; lesioni unilaterali e noduli sub-pleurici erano perlopiù lesioni benigne. La sopravvivenza libera da metastasi a 5 anni è stata del 60%, ossia sovrapponibile a quella dei pazienti con OS localizzato. Conclusioni: Noduli polmonari  $< 6$  mm sono perlopiù benigni, soprattutto se presentano margini regolari e se i valori di FA sono nei range di normalità.

## C07

**IMPATTO PROGNOSTICO DELLE SINDROMI DI PREDISPOSIZIONE AL CANCRO NEI GLIOMI DI ALTO GRADO PEDIATRICI NON H3K27M-ALTERED**

G. Del Baldo<sup>1</sup>, C. Montante<sup>1</sup>, A. Cacchione<sup>1</sup>, M. Lodi<sup>1</sup>, M.A. De Ioris<sup>1</sup>, L. Boccuto<sup>2</sup>, E. Agolini<sup>3</sup>, F. Cortellesa<sup>4</sup>, A. Carai<sup>5</sup>, F. Locatelli<sup>1,6</sup>, A. Mastronuzzi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Onco-Ematologia, Terapia Cellulare, Terapie Geniche e Trapianto Emopoietico; Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Italy; <sup>2</sup>School of Nursing, College of Behavioral, Social and Health Sciences Healthcare Genetics Interdisciplinary Doctoral

Program, Clemson University, USA; <sup>3</sup>Laboratorio di Genetica Medica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Italy; <sup>4</sup>Unità di Malattie Rare e Genetica Medica, Dipartimento Pediatrico Universitario (DPUO), Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Italy; <sup>5</sup>Dipartimento di Neuroscienze, Unità di Neurochirurgia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Italy; <sup>6</sup>Dipartimento di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli", Università Cattolica del Sacro Cuore, Italy

È noto che alcune sindromi genetiche sono caratterizzate da un aumentato rischio di sviluppare il cancro. Queste condizioni sono definite Sindromi di Predisposizione al Cancro (CPS) e, se individuate, permettono di porre una diagnosi e prognosi corretta nonché impostare lo screening familiare. I gliomi pediatrici di alto grado (pHGG) sono tra i tumori cerebrali infantili più fatali e possono essere associati a CPS. Lo scopo dello studio è stato quello di valutare il ruolo delle CPS in un gruppo di pHGG (non H3K27M-altered), integrando dati clinico-anamnestici e molecolari. Lo studio includeva 28 soggetti con età mediana alla diagnosi di 10 anni. In 4/28 casi erano state determinate mutazioni patogenetiche in: TP53, POT1, BRCA1, MSH6. In 12/18 pazienti non sono state riscontrate varianti genetiche e in 12/28 sono state ritrovate varianti di incerto significato (VUS). Il follow-up mediano era di 20 mesi, con sette pazienti deceduti all'ultimo follow-up (25%), con mutazione genetica accertata nel 60% dei casi. Recidiva/progressione di malattia è stata riscontrata nel 50% della popolazione. Nel 65% delle recidive erano segnalate VUS all'NGS. La sopravvivenza globale a 2 anni dei pazienti con variante patogenetica, VUS e wild-type è stata rispettivamente del 50%, 60% e 75%. Questo studio dimostra che i pazienti portatori di VUS hanno una prognosi intermedia tra quelli con mutazione patogenetica e wild-type. Il lavoro potrebbe suggerire una nuova definizione del ruolo patogenetico delle VUS nella prognosi dei pHGG con le relative conseguenze cliniche ed etiche, comprese le scelte terapeutiche e la consulenza genetica per i familiari.

## C08

**STORIA NATURALE DELLA NEUTROPENIA CONGENITA IN ITALIA. DATI DELLO STUDIO ITALIANO RETROSPETTIVO/PROSPETTICO AIEOP**

F. Fioredda<sup>1</sup>, S. Zanardi<sup>1</sup>, M. Fragola<sup>2</sup>, P.M. Lanciotti<sup>1</sup>, P. Casartelli<sup>1</sup>, C. Zuccoli<sup>3</sup>, M. Marinoni<sup>3</sup>, A. Finocchi<sup>4</sup>, F. Saettini<sup>5</sup>, S. Bonanomi<sup>5</sup>, F. Verzegnassi<sup>6</sup>, M. Pillon<sup>7</sup>, A. Marzollo<sup>7</sup>, A. Barone<sup>8</sup>, E. Mastrodicasa<sup>9</sup>, D. Onofrillo<sup>10</sup>, L. Luti<sup>11</sup>, S. Cesaro<sup>12</sup>, A. Giacomazzi<sup>12</sup>, L. Farinasso<sup>13</sup>, M. Ricciardello<sup>14</sup>, G. Russo<sup>14</sup>, B. Martire<sup>15</sup>, G. Menna<sup>16</sup>, S. Barella<sup>17</sup>, A. Piroddi<sup>17</sup>, D. Cuzzubbo<sup>19</sup>, M. Veltroni<sup>19</sup>, G. Boscaro<sup>20</sup>, G. Palazzi<sup>21</sup>, N. Tovaglieri<sup>21</sup>, M. Petrone<sup>24</sup>, P. Farruggia<sup>25</sup>, G. Caracchia<sup>13</sup>, L.D. Notarangelo<sup>25</sup>, C. Dufour<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unità di Ematologia, IRCCS Ospedale Gaslini; <sup>2</sup>Direzione Scientifica, IRCCS Ospedale Gaslini; <sup>3</sup>SSD



Oncoematologia Pediatrica-Dipartimento Donna e Bambino Ospedale Filippo del Ponte Asst Settelaghi; <sup>4</sup>Unità di Immunologia e Malattie Infettive ed Immunologia, Dipartimento di Pediatria, IRCCS, Ospedale Bambino Gesù; <sup>5</sup>Dipartimento di Pediatria, Fondazione BBM (Monza e Brianza per Bambino e Mamma) Università Bicocca; <sup>6</sup>Istituto per la Salute Materno-Infantile, IRCCS Burlo Garofalo; <sup>7</sup>Oncoematologia Pediatrica, Università di Padova; <sup>8</sup>Dipartimento di Emato-Oncologia Pediatrica, Università di Parma; <sup>9</sup>Onco-ematologia pediatrica con TCSE - AO S. Maria della Misericordia; <sup>10</sup>Unità di Emato-Oncologia Pediatrica, Ospedale Spirito Santo; <sup>11</sup>UO OncoEmatologia Pediatrica Azienda Ospedaliero-Universitaria-Pisa; <sup>12</sup>OncoEmatologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata; <sup>13</sup>Dipartimento di Pediatria, Università di Torino; <sup>14</sup>Oncoematologia Pediatrica-Azienda Policlinico-Vittorio Emanuele, Università di Catania; <sup>15</sup>Unità di Pediatria e Neonatologia, Ospedale "Monsignor Dimiccoli"; <sup>16</sup>AORN (Azienda Ospedaliera Rilievo Nazionale), Santobono Pausillipon; <sup>17</sup>Ospedale Pediatrico Microcitemico Anonio Cao-ASL Cagliari; <sup>18</sup>Centro di Eccellenza di Oncologia ed Ematologia Pediatrica, AUO Meyer; <sup>19</sup>Oncoematologia Pediatrica-Dipartimento Pediatria Ospedale Bolzano; <sup>20</sup>UO Pediatria Asst grande Ospedale Metropolitan Niguarda Cà Granda; <sup>21</sup>Unità di Oncoematologia Pediatrica, ARNAS (Azienda di Rilievo Nazionale ad Alta Specializzazione) Ospedale Civico; <sup>22</sup>Oncoematologia Pediatrica, Policlinico di Modena; <sup>23</sup>UOM Pediatria, Ospedale S. Chiara; <sup>24</sup>Unità di Oncoematologia e Trapianto Ospedale dei Bambini, Italy

La neutropenia congenita grave (NCG) comprende un gruppo di malattie eterogenee caratterizzate da bassi neutrofili, alto rischio infettivo e possibile trasformazione mielodisplastica. In letteratura la descrizione più estensiva è a cura del Registro Internazionale. Scopo del presente studio è descrivere la storia naturale dei soggetti affetti da NCG in Italia. Tutti i pazienti affetti da NCG registrati nello Studio retrospettivo/prospettivo delle neutropenie italiane (SRPNI) sono stati considerati eligibili. Nel periodo Gennaio 2005-Marzo 2022, 100/844 soggetti sono risultati affetti da neutropenia congenita (55% F) con età mediana alla diagnosi di 1.76 anni (IQR 0.36-5.02) ed età all'ultimo follow-up di 10.32 anni (IQR 5.28-19.35). Nel 93% dei casi è stato identificato un gene neutropenia correlato; nel 7% i geni noti erano negativi. La maggioranza dei soggetti sono risultati mutati ELANE (Figura 1); il 27% dell'intera corte non seguono attualmente un follow-up regolare. La sopravvivenza a 20 anni dell'intera corte è stimata essere 87% (IC 83%-97%) senza sostanziali differenze nella corte ELANE/HAX1 rispetto al resto delle forme, nei primi 15 anni di follow-up. Nessuna differenza si è osservata tra coloro che sono stati sottoposti a trapianto di midollo vs coloro che hanno effettuato terapia con solo fattore di crescita. L'incidenza cumulativa di mielodisplasia/leucemia era del 12% (IC 3%-36%) e di sepsi

mortale del 3% (IC 0.6%-10%) dopo 20 anni di follow-up, percentuali inferiori rispetto alla letteratura. La presente analisi, delineando meglio la nostra realtà ci fornisce elementi per ottimizzare il tipo di trattamento e la schedula dei controlli longitudinali.

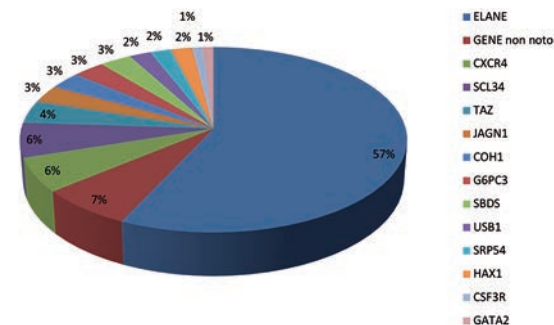


Figura 1. Geni associati ad NCG nella corte Italiana.

## C09

### DESIGN INNOVATIVO DI UN DOPPIO CAR ANTI-CD123 E ANTI-CD33 PER COMBINARE SICUREZZA ED EFFICACIA DI CELLULE DUAL-CAR-CIK (CYTOKINE-INDUCED KILLER) NELLA LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA

V.M. Perriello<sup>1</sup>, M.C. Rotiroti<sup>3</sup>, I. Pisani<sup>2</sup>, G. Alberti<sup>2</sup>, G. Pianigiani<sup>1</sup>, R. Rossi<sup>1</sup>, V. Ciaurro<sup>1</sup>, M. Serafini<sup>2</sup>, M.P. Martelli<sup>1</sup>, B. Falini<sup>1</sup>, A. Biondi<sup>2</sup>, S. Tettamanti<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Hematology, University and Hospital of Perugia; <sup>2</sup>Tettamanti Research Center, Department of Pediatrics, University of Milano - Bicocca/Fondazione MBM; <sup>3</sup>Stanford University School of Medicine, Italy

La terapia con cellule CAR T ha rivoluzionato il trattamento delle neoplasie ematologiche di tipo B. Nella Leucemia Mieloide Acuta (LMA), l'assenza di un antigene bersaglio ideale può tuttavia portare a reazioni di tossicità note come on-target off-tumor. Considerando CAR T specifici per CD33 e CD123, i due biomarcatori più comunemente sovraespressi dalle cellule staminali leucemiche, è stato osservato come al fianco di un'elevata attività antileucemica, l'espressione di CD33 sui progenitori ematopoietici e di CD123 sull'endotelio, ha provocato rispettivamente fenomeni di mielosinicità e di sindrome da aumentata permeabilità capillare. Al fine di evitare effetti collaterali ma al tempo stesso di sfruttare il pieno potenziale nel targeting di CD33-CD123, abbiamo ottimizzato una nuova strategia Dual CAR. Le cellule Cytokine-Induced-Killer (CIK) sono state modificate con un CAR di prima generazione anti-CD123 (IL3z.CAR) e un recettore costimolatorio anti-CD33 (CD33.CCR) (Dual-CAR-CIK-wt). Per ridurre ulteriormente potenziali tossicità sull'endotelio è stato generato un IL3z.CAR diminuendo l'affinità di legame di IL3z.CAR con CD123 (Dual-CAR-CIK-mut). Le cellule Dual-CAR-CIK-mut hanno mostrato livelli di citotossicità irrilevanti nei confronti dell'endotelio

e una minore tossicità in saggi di formazione di colonie, rispetto alle cellule Dual-CAR-CIK-wt. Allo stesso tempo, le cellule Dual-CAR-CIK-mut hanno mostrato una potente efficacia antileucemica *in vitro* e un migliore controllo della crescita leucemica *in vivo*, rispetto ai singoli CAR. Questi dati preclinici dimostrano una potente efficacia antitumorale mediata dalle cellule Dual-CAR-CIK-mut, senza alcuna

tossicità rilevante su HSPC e cellule endoteliali, offrendo una strategia per combinare il targeting di CD123 e CD33 nel trattamento della LMA con cellule CAR-CIK.

**C10****ABSTRACT NON PUBBLICABILE**



## MEDICI - Poster

**P001**

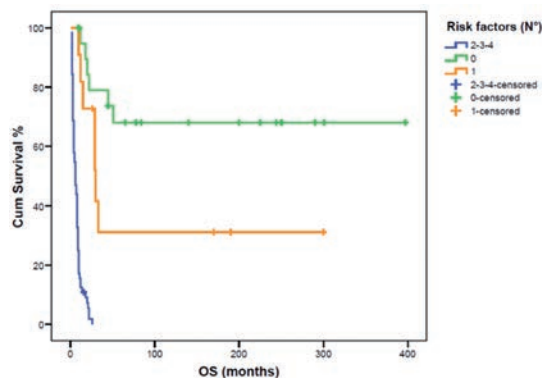
### **RABDOMIOSARCOMA RECIDIVATO: SOPRAVVIVENZA DOPO RECIDIVA E FATTORI PROGNOSTICI**

L. Bergamaschi<sup>1</sup>, S. Chiaravalli<sup>1</sup>, V. Livellara<sup>1</sup>, G. Sironi<sup>1</sup>, N. Puma<sup>1</sup>, O. Nigro<sup>1</sup>, G. Gattuso<sup>1</sup>, R. Luksch<sup>1</sup>, M. Terenziani<sup>1</sup>, F. Spreafico<sup>1</sup>, C. Meazza<sup>1</sup>, M. Podda<sup>1</sup>, V. Biassoni<sup>1</sup>, E. Schiavello<sup>1</sup>, S. Hovsepyan<sup>1</sup>, C. Morosi<sup>2</sup>, S. Vennarini<sup>3</sup>, M. Massimino<sup>1</sup>, M. Casanova<sup>1</sup>, A. Ferrari<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SC Pediatria Oncologica, Dipartimento di Oncologia ed Ematologia, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori; <sup>2</sup>SS Radiologia Pediatrica, Dipartimento di Diagnostica per immagini e Radioterapia, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori; <sup>3</sup>SS Radioterapia Pediatrica, Dipartimento di Diagnostica per immagini e Radioterapia, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Italy

**Background:** Il rhabdomiosarcoma recidivato (RMS) rappresenta una sfida terapeutica, data la prognosi infausta. Questa analisi retrospettiva monocentrica descrive una serie di pazienti con RMS recidivato valutandone la sopravvivenza e i fattori prognostici correlati ad essa. **Metodi:** L'analisi ha considerato 105 pazienti <21 anni con RMS (localizzato alla diagnosi) al momento della prima recidiva, trattati dal 1985 al 2020. Allo scopo di definire una stratificazione del rischio, l'outcome dei pazienti è stato esaminato con analisi univariata e multivariata sulla base delle caratteristiche cliniche alla diagnosi e alla recidiva, e sui trattamenti di prima e seconda linea. **Risultati:** La prima recidiva si è verificata entro 1-58 mesi (mediana 12) dalla diagnosi ed è stata locale/locoregionale nel 59% dei casi. Il trattamento alla recidiva ha incluso chemioterapia in tutti i casi eccetto 2, radioterapia in 38 e chirurgia in 21. La sopravvivenza dopo recidiva è stata del 36,1% e 16,7% rispettivamente a 1 e 5 anni. Diversi fattori hanno influenzato l'outcome. Considerando solo le caratteristiche cliniche e il trattamento alla recidiva, l'analisi multivariata ha mostrato che la sopravvivenza era signifi-

cativamente correlata al tempo alla recidiva, alla radioterapia eseguita alla recidiva, alla risposta alla chemioterapia e al raggiungimento di ulteriore remissione completa. **Conclusioni:** Il nostro studio conferma che le possibilità di sopravvivenza per i pazienti con RMS recidivato sono scarse e non sono migliorate nel tempo. Le variabili identificate come fattori prognostici possono essere combinate in un modello per stimare la possibilità di salvataggio e orientare le decisioni relative al trattamento di seconda linea (Figura 1).



**Figura 1.** Sopravvivenza dopo recidiva stratificata sul numero di fattori prognostici/di rischio emersi dall'analisi multivariata (recidiva precoce, radioterapia non effettuata alla recidiva, assenza di risposta a chemioterapia, mancato raggiungimento di remissione completa secondaria).

**P002**

### **OSTEOSARCOMA SECONDARIO: UNA NUOVA IMPEGNATIVA SFIDA**

C. Meazza<sup>1</sup>, G. Sironi<sup>1</sup>, O. Nigro<sup>1</sup>, G. Gattuso<sup>1</sup>, F. Barretta<sup>2</sup>, M. Podda<sup>1</sup>, R. Luksch<sup>1</sup>, V. Biassoni<sup>1</sup>, E. Schiavello<sup>1</sup>, A. Ferrari<sup>1</sup>, F. Spreafico<sup>1</sup>, M. Casanova<sup>1</sup>, S. Chiaravalli<sup>1</sup>, N. Puma<sup>1</sup>, L. Bergamaschi<sup>1</sup>, V. Livellara<sup>1</sup>, C. Morosi<sup>3</sup>, A. Parafioriti<sup>4</sup>, P. Daolio<sup>5</sup>, S. Bastoni<sup>5</sup>,

S. Vennarini<sup>6</sup>, E. Pecori<sup>6</sup>, O. Alessandro<sup>6</sup>, M. Massimino<sup>1</sup>, M. Terenziani<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Pediatric Oncology Unit, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori*; <sup>2</sup>*Medical Statistics, Biometry and Bioinformatics Unit, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori*; <sup>3</sup>*Radiology Department, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori*; <sup>4</sup>*Pathology Department, Azienda Socio Sanitaria Territoriale Gaetano Pini*; <sup>5</sup>*COO, Azienda Socio Sanitaria Territoriale Gaetano Pini*; <sup>6</sup>*Radiotherapy Department, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Italy*

Razionale: I pazienti lungo-sopravvissuti (LS) e trattati precedentemente per una neoplasia primaria pediatrica (NPP) sono a rischio di secondi tumori, tra i quali l'osteosarcoma (OSS). Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare le caratteristiche cliniche e la sopravvivenza dei pazienti affetti da OSS. Metodi: Lo studio (monocentrico e retrospettivo) ha arruolato pazienti LS che hanno sviluppato un OSS dopo una precedente NPP. Risultati: Ventisei pazienti LS (13 F e 13 M) hanno sviluppato un OSS ad una mediana di 7,3 anni dalla NPP. L'età media alla diagnosi di NPP e OSS era rispettivamente di 8,6 e 15,1 anni. Cinque dei 7 pazienti testati presentavano la Sindrome di Li Fraumeni. Ventiquattro su 26 pazienti erano stati irradiati e 19 avevano ricevuto chemioterapia con doxorubicina per la NPP. Quindici pazienti con OSS avevano malattia in sedi sfavorevoli (9 bacino, 6 cranio); 25/26 avevano ricevuto un trattamento chemioterapico personalizzato (antraciclina somministrata solo a 7 pazienti); 18/26 erano stati trattati chirurgicamente (margini ampi in 14/18). La sopravvivenza globale (OS) a 5 e 10 anni dalla diagnosi di OSS (IC 95%) è stata rispettivamente del 50% (32,7-76,5%) e del 38,9% (22,4-67,4%), mentre la sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS) a 5 e 10 anni del 47% (29,9-73,7%) e del 35,2% (19,3-64,4%). Conclusioni: Nella nostra casistica, l'OS e la PFS dei pazienti con OSS è risultata inferiore a quella riportata nei pazienti con osteosarcoma primario, ma non trascurabile. Pertanto è importante trattare questi pazienti in centri di riferimento.

### P003

#### GENERAZIONE DI LINEE CELLULARI PRIMARIE DI OSTEOSARCOMA CON UN INCREMENTO NELL'ESPRESSIONE DEI MARCATORI DI STAMINALITÀ

E. Marini<sup>1</sup>, A.G.S. Banche Niclot<sup>1</sup>, C.F. Proto<sup>1</sup>, C. Cagnazzo<sup>1</sup>, E. Tirteì<sup>2</sup>, I. Ferrero<sup>2</sup>, K. Mareschi<sup>1,2</sup>, F. Fagioli<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche*; <sup>2</sup>*AOU Città della Salute e della Scienza, Italy*

Obiettivo: L'osteosarcoma (OS) è un tumore raro con alta incidenza pediatrica a prognosi sfavorevole. La caratterizzazione delle cellule tumorali, in particolare della componente staminale (cancer stem cell, CSC) che è in grado di formare colonie sferiche, ha proprietà invasive, migratorie e farmaco-resistenti e l'uso di

modelli *in vitro* rappresentativi della complessità tumorale potrebbero essere validi strumenti per identificare nuovi approcci terapeutici. Il nostro obiettivo è stato generare e caratterizzare colture primarie di CSCs allestendo modelli *in vitro* 2D e 3D. Metodi: I frammenti tumorali sono stati enzimaticamente e meccanicamente omogenizzati, la sospensione cellulare è stata piastrata con 10% di lisato piastrinico umano. Dal secondo passaggio abbiamo allestito colture 3D (sferoidi). Per confermare la corrispondenza cellule espansive/tumore originale abbiamo eseguito analisi morfologiche e molecolari (short tandem repeat, STR), abbiamo studiato l'espressione dei marcatori staminali (NANOG, OCT-4, SOX-2), osteoblastici (RUNX-2, OSTERIX, OSTEOCALCIN) e metastatici (ALDH1) a diversi passaggi di coltura ed effettuato il test di tumorigenicità (Soft Agar). Risultati: Sono stati allestiti 37 campioni di OS, 25 hanno generato colture 2D. 12 linee hanno superato il 10° passaggio di coltura. La corrispondenza della linea con il tumore primario è stata confermata mediante STR e Soft Agar assay. 9 linee hanno formato sferoidi 3D. L'analisi PCR ha mostrato un aumento di marcatori staminali e una diminuzione di markers osteoblastici rispetto al tumore. Conclusioni: L'espansione e selezione di linee primarie di osteosarcoma con aumentata staminalità ed invasività rappresenta uno strumento per caratterizzare e studiare cellule tumorali con un ruolo cruciale nella progressione ed invasione.

### P004

#### RESEZIONE SUBTOTALE SEGUITA DA PROTONTERAPIA IN PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA CRANIOFARINGIOMA

A. Carai<sup>1</sup>, G. Del Baldo<sup>2</sup>, S. Vennarini<sup>3</sup>, A. Cacchione<sup>2</sup>, G. Megaro<sup>2</sup>, A. Bua<sup>1</sup>, F. Locatelli<sup>2,4</sup>, A. Mastronuzzi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Dipartimento di Neuroscienze, Unità di Neurochirurgia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù*; <sup>2</sup>*Dipartimento di Onco-Ematologia, Terapia Cellulare, Terapie Geniche e Trapianto Emopoietico, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù*; <sup>3</sup>*Unità di Radioterapia Pediatrica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori*; <sup>4</sup>*Dipartimento di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli", Università Cattolica del Sacro Cuore, Italy*

I craniofaringiomi rappresentano l'1-3% dei tumori del sistema nervoso centrale. Dati recenti suggeriscono che la resezione subtotale seguita dalla terapia radiante conferisce un controllo della malattia e una sopravvivenza globale simili a quelli ottenuti con la gross total resection, ma con minori sequele. Lo scopo del nostro studio è stato quello di descrivere retrospettivamente una coorte monoistituzionale di 10 bambini affetti da craniofaringioma trattati con chirurgia e successiva protonterapia (PBT) dal 2013 al 2019. Il work up diagnostico comprendeva RM dell'encefalo, valutazione clinico-laboratoristica, valutazione endocrinologica e oftalmologica. Alla diagnosi, in 8/10 pazienti è stato rilevato un deficit visivo e in 5/10 deficit endocrinologici. Il primo trattamento chirurgico consisteva in asportazione parziale in 7/10



pazienti e drenaggio delle cisti in 3/10. In 6/10 pazienti è stato eseguito più di un intervento neurochirurgico. Dopo l'intervento tutti i pazienti sono stati sottoposti a PBT (54 RBG). L'indicazione al trattamento è stata progressione di malattia in 7/10 casi. La PBT è stata eseguita subito dopo la chirurgia in 3 casi. Lo stato di malattia post PBT era: 7/10 PR e 3/10 SD. Sia i deficit visivi che quelli endocrinologici erano rimasti stabili prima e dopo la PBT. Tutti i pazienti sono vivi all'ultimo follow-up, con una OS mediana di 75,8 mesi, 6 pazienti in SD e 4 in PR. In conclusione, i nostri dati confermano che l'asportazione parziale del craniofaringioma seguita dalla protonterapia conferisce un buon controllo locale di malattia. Questo approccio consente inoltre di ridurre e/o stabilizzare le sequele endocrino-metaboliche a lungo termine.

## P005

### ANALISI DELLE CANCER PREDISPOSITION SYNDROMES ASSOCIATE AI TUMORI CEREBRALI IN ETÀ PEDIATRICA: CASISTICA DELL'OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESU'

A. Cacchione<sup>1</sup>, M. Lodi<sup>1</sup>, G. Del Baldo<sup>1</sup>, L. Boccuti<sup>2</sup>, E. Agolini<sup>3</sup>, MA. Deioris<sup>1</sup>, F. Cortellessa<sup>4</sup>, A. Carai<sup>5</sup>, C. Montante<sup>1</sup>, G. Megaro<sup>1</sup>, F. Locatelli<sup>1,6</sup>, A. Mastronuzzi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Onco-Ematologia, Terapia Cellulare, Terapie Geniche e Trapianto Emopoietico, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Italy; <sup>2</sup>School of Nursing, College of Behavioral, Social and Health Sciences Healthcare Genetics Interdisciplinary Doctoral Program, Clemson University, USA; <sup>3</sup>Laboratorio di Genetica Medica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Italy; <sup>4</sup>Unità di Malattie Rare e Genetica Medica, Dipartimento Pediatrico Universitario (DPUO), Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Italy; <sup>5</sup>Dipartimento di Neuroscienze, Unità di Neurochirurgia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Italy; <sup>6</sup>Dipartimento di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli", Università Cattolica del Sacro Cuore, Italy

Introduzione: I tumori del sistema nervoso centrale (SNC) rappresentano la seconda neoplasia più comune dell'infanzia. Alcune sindromi genetiche (Gorlin, sindrome da predisposizione tumorale teratoide/rabdoide, neurofibromatosi tipo 1 e 2, Li-Fraumeni, sclerosi tuberosa, Turcot, Cowden e Von Hippel-Lindau) possono predisporre l'insorgenza. L'obiettivo primario dello studio è stato quello di valutare l'incidenza delle Cancer Predisposition Syndromes (CPS) in pazienti pediatrici affetti da tumori del SNC. Materiali e Metodi: Lo studio, di tipo retrospettivo/prospettico, ha selezionato i pazienti affetti da tumori del SNC afferenti presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma. La caratterizzazione molecolare del DNA ematico è stata eseguita mediante sequenziamento di nuova generazione (NGS). Le varianti sono state classificate secondo le linee guida standard ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) in benigne (classe 1), probabilmente benigne (classe 2), di incerto significato VUS (classe 3), probabilmente patogenetiche (classe 4)

e patogenetiche (classe 5). Risultati: Lo studio ha coinvolto 197 pazienti (0-30 anni) affetti da tumore del SNC, dal gennaio 2017 al gennaio 2020. Sono state identificate 13 varianti patogenetiche (classe 5), 15 varianti verosimilmente patogenetiche (classe 4) e 97 varianti VUS. Le varianti patogenetiche riscontrate: TP53 in un carcinoma dei plessi corioidei; BRCA2 in un glioma H3K27 alterato, un emangioblastoma ed un medulloblastoma; BRCA1 in un glioma di alto grado; APC in un medulloblastoma ed uno schwannoma; PTPN11 in due gliomi di basso grado; MSH6 in un glioma di alto grado; ELP1 in un medulloblastoma; PTCH1 in due medulloblastomi ed un glioma di basso grado; CHEK2 in un tumore teratoide rabdoide atipico, un glioma di basso grado ed un PNET; PTEN in due casi di medulloblastoma e MUTYH in un medulloblastoma ed un glioma H3K27 alterato. Conclusioni: L'indagine genetica nella nostra casistica ha riscontrato una mutazione germinale nel 51,7% dei pazienti.

## P006

### EFFETTI DEL RESVERATROLO SULLO STATO INFIAMMATORIO DI PAZIENTI LUNGO-SOPRAVVIVENTI DA TUMORE PEDIATRICO

C. Tortora, E. Pota, M. Argenziano, M. Di Martino, A. Di Paola, M.M. Marrapodi, D. Di Pinto, F. Rossi

Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Italy

L'incidenza dei tumori pediatrici in Italia è di 1500 casi/anno. Con i trattamenti attuali, la possibilità di "guarire" (assenza di malattia a 5 anni) è superiore al 75%. Ogni anno in Italia circa 1100 bambini entrano nel gruppo dei lungo-sopravvissuti da tumore pediatrico (LSTP). Diversi studi dimostrano la presenza di uno stato infiammatorio cronico a cui segue un processo di invecchiamento accelerato nei pazienti LSTP. I macrofagi sono cellule immunitarie, presenti in due fenotipi funzionalmente distinti, pro-infiammatorio (M1) e antinfiammatorio (M2). Allo scopo di caratterizzare lo stato infiammatorio tipico dei pazienti LSTP, abbiamo isolato i macrofagi dalle cellule mononucleate del sangue periferico di tali pazienti e di soggetti sani, e valutato l'espressione di marcatori macrofagici, il rilascio citochinico e la concentrazione di ferro intracellulare prima e dopo trattamento con il Resveratrolo, un polifenolo naturale noto per le sue proprietà antinfiammatorie. I dati ottenuti confermano lo stato infiammatorio nei pazienti LSTP. In particolare, mostrano una prevalenza di marcatori M1 (DMT1, CCR7) sui macrofagi isolati dai pazienti LSTP rispetto ai macrofagi isolati dai soggetti sani, nonché un maggiore rilascio della citochina pro-infiammatoria, IL-6, ed una maggiore concentrazione di ferro intracellulare. Il trattamento di tali macrofagi con il Resveratrolo riduce l'espressione di DMT1 e CCR7 ed il rilascio di IL-6, confermando un ruolo antinfiammatorio del Resveratrolo che sembrerebbe essere responsabile dello switch macrofagico verso il fenotipo M2 anche nei pazienti LSTP. Sugeriamo la possibilità di utilizzare il Resveratrolo

nella prevenzione e nel contenimento dello stato infiammatorio cronico nei pazienti LSTP.

#### P007

### PROFILO DI METILAZIONE DEL DNA DEI TUMORI DEI TESSUTI MOLLI PEDIATRICI: STUDIO DI VALIDAZIONE DEL "CLASSIFICATORE DEI SARCOMI"

E. Miele<sup>1</sup>, G.M. Milano<sup>1</sup>, S. Patrizi<sup>1</sup>, L. Pedace<sup>1</sup>, C. Nardini<sup>1</sup>, I. Russo<sup>1</sup>, A. Stracuzzi<sup>2</sup>, A. Di Giannatale<sup>1</sup>, A. Ferrari<sup>3</sup>, G. Bisogno<sup>4</sup>, R. Alaggio<sup>2</sup>, F. Locatelli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatric Onco-Hematology and Cell and Gene Therapy, Bambino Gesù Children's Hospital; <sup>2</sup>Pathology Unit, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS; <sup>3</sup>Pediatric Oncology Unit, Medical Oncology and Hematology Department, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori; <sup>4</sup>Department of Pediatric Hematology-Oncology, University of Padova, Italy

**Introduzione:** La diagnosi dei sarcomi dei tessuti molli (STS) pediatrici è spesso ardua e necessita di accurate indagini molecolari. Lo studio dei profili di metilazione del DNA (PMD) mediante array di metilazione Illumina EPIC è stato recentemente introdotto a supporto dell'iter diagnostico. **Obiettivi:** Valutare l'accuratezza diagnostica del classificatore dei sarcomi v12.2 sviluppato dall'Università di Heidelberg e DKFZ su un dataset indipendente di PMD di sarcomi dei tessuti molli di pazienti pediatrici. **Metodi:** Il PMD è stato analizzato su 236 STS con le seguenti diagnosi istologiche: rhabdomyosarcoma (RMS); sarcoma indifferenziato (UND); tumore mesenchimale primitivo mixoide infantile (PMMTI); sarcoma a cellule chiare del rene (CCSK); sarcoma di Ewing (EWS); tumore maligno delle guaine nervose periferiche (MPNST); sarcoma a cellule chiare dei tessuti molli (CCSSP); liposarcoma (LS); tumore rabdoide; tumore miofibroblastico infiammatorio; sarcomi a cellule fusate. I risultati sono stati confrontati con il classificatore basato sui PMD dei sarcomi. **Risultati:** In 136 (58%) casi il PMD ha permesso di caratterizzare la neoplasia con elevata precisione (punteggio  $\geq 0,84$ ), in particolare nell'identificare sarcomi BCOR, CIC, EWS, RMS, DICER1-mutant, condrosarcoma renale, CCSSP, LS. In 63 casi (27%) il PMD ha orientato la diagnosi (punteggio  $< 0,84$  e  $\geq 0,3$ ); 37 casi (15%) sono risultati non classificabili, tra questi prevalentemente MPNST, PMMTI e sarcomi a cellule fusate. **Conclusioni:** Il PMD è uno strumento utile per la definizione diagnostica dei STS ma necessita di una maggiore rappresentazione di alcune categorie prevalentemente pediatriche.

#### P008

### FOLLOW-UP DEI TUMORI GERMINALI: I MARCATORI TUMORALI POSSONO RIDURRE IL RICORSO ALL'IMAGING?

G. Gattuso<sup>1</sup>, P. D'Angelo<sup>2</sup>, F. Barretta<sup>3</sup>, G. Bisogno<sup>4</sup>, M. Conte<sup>5</sup>, A. Crocoli<sup>6</sup>, M.D. De Pasquale<sup>7</sup>, D. Biasoni<sup>8</sup>, F. Spreafico<sup>1</sup>, M. Terenzi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SC di Pediatria Oncologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori; <sup>2</sup>Unità di Ematologia e Oncologia Pediatrica, ARNAS Civico Di Cristina e Benfratelli; <sup>3</sup>Unità di Epidemiologia Clinica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori; <sup>4</sup>UOC Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino; <sup>5</sup>Dipartimento di Ematologia e Oncoematologia, Istituto G. Gaslini; <sup>6</sup>Dipartimento di Chirurgia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS; <sup>7</sup>Dipartimento di Ematologia e Oncologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS; <sup>8</sup>Unità di Urologia, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Italy

**Introduzione:** Il follow-up dei pazienti con tumore a cellule germinali extra-sistema nervoso centrale comprende il dosaggio dei markers tumorali sierici (MTS) e imaging della sede di malattia +/- studio del torace. L'obiettivo di questo lavoro è analizzare le recidive (sede e modalità di diagnosi) per valutare una possibile riduzione della radioesposizione nel follow-up. **Materiali e Metodi:** Abbiamo analizzato retrospettivamente le recidive dei casi trattati sec. protocollo TCG 2004:11/77 casi di tumore dell'ovaio (TMO), 25/99 del testicolo (TMT), 10/45 del sacrococcige (TMSC). Sono stati inoltre inclusi 11/219 teratomi maturi e immaturi. I 57 casi di recidiva sono stati rivisti e valutato se la diagnosi è avvenuta grazie al riscontro di MTS patologici e/o alterazioni all'imaging. È stata eseguita una prima analisi su tutti i casi (gruppoA), una successiva analisi escludendo gli 11 casi della serie dei teratomi (gruppoB), una escludendo anche i casi con disgerminomi, TMO stadio IV e teratomi con trasformazione maligna (gruppoC). Sono state valutate tutte le ricadute nel loro insieme, con particolare attenzione alla presenza di metastasi polmonari. **Risultati:** Alla ricaduta il 73% dei casi presentava MTS alterati nel gruppoA, 76% nel gruppoB e 94% nel gruppoC. Solo due casi (TMT stadio III e IV), hanno avuto ricaduta polmonare senza alterazione MTS. Gli altri casi con recidiva polmonare (con/senza ulteriori localizzazioni metastatiche) presentavano sempre MTS patologici (5 TMT, 1 TMSC, 1 teratoma). **Conclusioni:** In considerazione di questi dati si può proporre una riduzione del numero di rx torace per i pazienti in follow-up per TMO e TMSC.

#### P009

### EZIOLOGIA, PROFILO DI RESISTENZA ANTIBIOTICA E IMPATTO CLINICO DELLE BATTERIEMIE FEBBRILI NEI PAZIENTI ONCOEMATOLOGICI PEDIATRICI DI 22 CENTRI AIEOP NEL PERIODO 2018-2019

S. Conci<sup>1</sup>, A. Barone<sup>2</sup>, R. Burnelli<sup>3</sup>, F. Candia<sup>4</sup>, F. Carraro<sup>5</sup>, E. Castagnola<sup>6</sup>, A. Colombini<sup>7</sup>, F. Compagno<sup>8</sup>, R. De Santis<sup>9</sup>, N. Giurici<sup>10</sup>, M. La Spina<sup>11</sup>, F. Marcolini<sup>12</sup>, C. Meazza<sup>13</sup>, P. Migliorini<sup>14</sup>, P. Muggeo<sup>15</sup>, R. Mura<sup>16</sup>, D. Onofrillo<sup>17</sup>, K. Perruccio<sup>18</sup>, M.G. Petris<sup>19</sup>, A. Petrone<sup>20</sup>, F. Trevisan<sup>21</sup>, D. Zama<sup>22</sup>, G. Tridello<sup>23</sup>, S. Cesaro<sup>23</sup>

<sup>1</sup>UO Pediatria, Ospedale Santa Maria del Carmine; <sup>2</sup>UOC di Pediatria ed Oncoematologia, AOU di Parma; <sup>3</sup>SSD Oncoematologia Pediatrica, AOU Sant'Anna; <sup>4</sup>Pediatria ad Indirizzo Oncoematologico, Azienda Policlinico di Modena; <sup>5</sup>SC Oncoematologia Pediatrica e Centro Trapianti, Presidio Infantile Regina Margherita; <sup>6</sup>II Divisione Pediatria, Istituto G. Gaslini; <sup>7</sup>Clinica Pediatrica Universitaria, AO San Gerardo; <sup>8</sup>SC Oncoematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS - Policlinico San Matteo; <sup>9</sup>UOC Oncoematologia Pediatrica, IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza; <sup>10</sup>SC Oncoematologia Pediatrica SS Trapianto di Midollo, IRCCS - Materno Infantile "Burlo Garofolo"; <sup>11</sup>UOC Ematologia ed Oncologia Pediatrica con TMO, AOU Policlinico Vittorio Emanuele; <sup>12</sup>Dipartimento di Pediatria, Ospedale di Bolzano; <sup>13</sup>SC Pediatria Oncologica, Fondazione IRCCS - Istituto Nazionale Tumori; <sup>14</sup>UO Immunoallergologia, AOU Pisana; <sup>15</sup>Dipartimento di Pediatria, AOU Policlinico Consorziale Policlinico di Bari; <sup>16</sup>SC Oncoematologia Pediatrica e Patologia della Coagulazione, Ospedale Pediatrico Microcitico "Antonio Cao"; <sup>17</sup>Dipartimento di Ematologia, Medicina Trasfusionale e Biotecnologie, Ospedale Civile dello Spirito Santo; <sup>18</sup>SC di Oncoematologia Pediatrica, AOU "SM Della Misericordia"; <sup>19</sup>Oncoematologia Pediatrica, AOU di Padova; <sup>20</sup>UOM Pediatria, Ospedale Santa Chiara; <sup>21</sup>DAI di Oncoematologia Pediatrica, AOU "Anna Meyer"; <sup>22</sup>Oncologia ed Ematologia Pediatrica "Lalla Seragnoli", Policlinico Sant'Orsola Malpighi; <sup>23</sup>UOC Oncoematologia pediatrica, Ospedale Donna Bambino AOU di Verona, Italy

**Introduzione:** Le batteriemie rappresentano la causa di morbilità e mortalità infettiva più frequente nei pazienti oncoematologici, con un notevole impatto clinico sulla sopravvivenza. **Obiettivi:** Valutare l'eziologia delle batteriemie, il profilo di resistenza antibiotica, i fattori di rischio di mortalità e l'esito sulla sopravvivenza. **Materiali e Metodi:** Sono stati inclusi 396 pazienti pediatrici sottoposti a chemioterapia oppure trapianto che avevano presentato un episodio di batteriemia febbrile. **Risultati:** 510 batteriemie analizzate, di cui 393 verificatosi in chemioterapia (311 prima diagnosi, 82 recidiva) e 117 in trapianto. 239 episodi sono stati causati da batteri Gram-positivi (61% stafilococchi), 242 da Gram-negativi (33% *Escherichia Coli*, 17.6% *Klebsiella Pneumoniae*, 17% *Pseudomonas Aeruginosa*), 3 da funghi, 1 da micobatteri, 25 infezioni polimicrobiche. Il 9% degli stafilococchi è risultato meticillina-resistente ed il 15% degli enterococchi vancomicina-resistente. Tra le enterobatteriacee il 23.7% è risultato produttore di beta-lattamasi a spettro esteso ed il 9% di carbapenemasi. Il 16% dei Gram-negativi è risultato multidrug-resistant (di cui *Klebsiella Pneumoniae* 38.8%). Sono stati registrati 59 decessi di cui 21 per infezione (35.6%) con una mortalità direttamente attribuibile all'episodio del 4.13%. Tra i principali fattori di rischio di mortalità a 30 giorni: infezione da Gram-negativi (p-value 0.04), fase di malattia (trapianto e recidiva), ipotensione, ipossiemia, polmonite, accesso in terapia intensi-

va. **Conclusioni:** Anche se l'incidenza di batteriemie da Gram-positivi è risultata sovrapponibile a quella da Gram-negativi, quest'ultime sono risultate un fattore di rischio per mortalità ed associate spesso a ceppi antibiotico-resistenti, esponendo il paziente a un maggior rischio di inappropriata antibiotico-terapia empirica ed infezioni più gravi.

## P010

### RABDOMIOSARCOMA METASTATICO: IMPATTO DELLA RADIOTERAPIA SULLA SOPRAVVIVENZA. UN'ESPERIENZA RETROSPETTIVA MONOCENTRICA

V. Livellara<sup>1</sup>, L. Bergamaschi<sup>1</sup>, S. Chiaravalli<sup>1</sup>, G. Sironi<sup>1</sup>, O. Nigro<sup>1</sup>, N. Puma<sup>1</sup>, G. Gattuso<sup>1</sup>, C. Morosi<sup>2</sup>, P. Gasparini<sup>3</sup>, R. Caccavo<sup>1</sup>, E. Pecori<sup>4</sup>, O. Alessandro<sup>4</sup>, L. Gandola<sup>4</sup>, M. Massimino<sup>1</sup>, M. Casanova<sup>1</sup>, S. Vennarini<sup>4</sup>, A. Ferrari<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SC Pediatria Oncologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano; <sup>2</sup>Dipartimento di Radiologia, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano; <sup>3</sup>SC Genomica Tumorale, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano; <sup>4</sup>Dipartimento di Radioterapia, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, Italy

**Obiettivi:** Nonostante le terapie aggressive utilizzate nel trattamento del rhabdomyosarcoma metastatico, la prognosi per i pazienti affetti da questa malattia rimane ancora largamente insoddisfacente. Questo studio retrospettivo analizza una coorte di pazienti di età <21 anni, trattati dal 1990 al 2020 presso il nostro centro, per valutare l'impatto dei diversi trattamenti adottati negli anni. **Metodi:** I pazienti sono stati trattati con un approccio multimodale comprendente chirurgia, radioterapia e chemioterapia. Per valutare l'impatto dei trattamenti sulla sopravvivenza, è stata utilizzata una metodologia di "landmark analysis", escludendo i pazienti per cui si era osservata una progressione di malattia prima del giorno 221 (cioè in principio prima di aver completato il trattamento radiante e iniziata l'eventuale chemioterapia di mantenimento). In relazione alla radioterapia, i pazienti sono stati divisi in chi aveva ricevuto una radioterapia radicale (definita come radioterapia effettuata su tutte le sedi di malattia), chi aveva avuta una radioterapia parziale e chi non aveva ricevuto alcuna radioterapia. **Risultati:** Lo studio ha incluso 80 pazienti. La sopravvivenza libera da eventi (event-free survival - EFS) e la sopravvivenza globale (overall survival - OS) sono state rispettivamente del 17.3% e del 21.3%. La sopravvivenza è risultata significativamente correlata all'età del paziente, alla presenza di metastasi solo al polmone, allo score prognostico secondo Oberlin e, soprattutto, alla radioterapia (con EFS e OS di 70.6% e 76.0% per i pazienti trattati con radioterapia radicale). **Conclusioni:** La radioterapia - quando effettuata sia sul tumore primitivo che sulle metastasi - influenza la sopravvivenza nei pazienti con rhabdomyosarcoma metastatico.



**P011****IL RUOLO DELLA FAMIGLIA DEI GENI RAD NEI TUMORI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE IN ETÀ PEDIATRICA: UN'ANALISI DESCRITTIVA**

C. Montante<sup>1</sup>, G. Del Baldo<sup>1</sup>, M.A. De Ioris<sup>1</sup>, A. Cacchione<sup>1</sup>, M. Lodi<sup>1</sup>, L. Boccuto<sup>2</sup>, E. Agolini<sup>3</sup>, F. Cortellessa<sup>4</sup>, A. Carai<sup>5</sup>, F. Locatelli<sup>1,6</sup>, A. Mastronuzzi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Onco-Ematologia, Terapia Cellulare, Terapie Geniche e Trapianto Emopoietico, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Italy; <sup>2</sup>School of Nursing, College of Behavioral, Social and Health Sciences Healthcare Genetics Interdisciplinary Doctoral Program, Clemson University, USA; <sup>3</sup>Laboratorio di Genetica Medica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Italy; <sup>4</sup>Unità di Malattie Rare e Genetica Medica, Dipartimento Pediatrico Universitario (DPUO), Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Italy; <sup>5</sup>Dipartimento di Neuroscienze, Unità di Neurochirurgia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Italy; <sup>6</sup>Dipartimento di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli", Università Cattolica del Sacro Cuore, Italy

La caratterizzazione dei fattori genetici che predispongono allo sviluppo del cancro è un campo di studio di grande attualità in oncogenetica. La ricerca è volta ad individuare nuove *pathway* molecolari tra cui i geni della famiglia RAD (RAD50, RAD51, RAD52 e RAD54L), il cui ruolo come elementi predisponenti al cancro è tuttora poco conosciuto. Lo scopo dello studio è indagare il ruolo patogenetico di RAD in 11 pazienti pediatriche affette da tumori del sistema nervoso centrale di vario tipo istologico, con mutazioni germinali di RAD. Abbiamo riscontrato mutazioni di RAD50 (2/11), RAD51 (5/11), RAD52 (1/11) e RAD54L (3/11) di cui 8 varianti di incerto significato patogenetico (VUS) e 3 probabilmente patogenetiche. Queste ultime sono state riscontrate in un paziente affetto da un DIPG, uno da medulloblastoma-WNT e uno con tumore di basso grado. In 3/11 pazienti, sono state rilevate contestualmente mutazioni VUS in altri geni (SMO, BRCA1, ALK, ATM, NF1 ed EPCAM). Nella nostra casistica, il tipo di mutazione di RAD (VUS vs. probabilmente patogenetica) non sembra essere correlato alla prognosi e i due pazienti deceduti presentavano rispettivamente una VUS e una variante probabilmente patogenetica. In tutti i casi le varianti erano ereditate da uno dei due genitori e l'anamnesi familiare era positiva per neoplasia in 7/11 pazienti. Questo studio rappresenta una valutazione preliminare di una famiglia genica poco indagata in neuro-oncologia pediatrica, che potrebbe promuovere un cambiamento nella gestione clinica, volto alla pianificazione di uno *screening* oncologico mirato ai portatori della mutazione.

**P012****LA SINDROME DEL MUTISMO CEREBELLARE POST-OPERATORIO: ANALISI RETROSPETTIVA MONOCENTRICA**

S. Margoni<sup>1</sup>, E. Malara<sup>2</sup>, G. Del Baldo<sup>3</sup>, A. Cacchione<sup>3</sup>, A. Mastronuzzi<sup>3</sup>, F. Locatelli<sup>3,4</sup>, A. Carai<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli studi "La Sapienza"; <sup>2</sup>Dipartimento di Neuroscienze, Unità di Neurochirurgia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù; <sup>3</sup>Dipartimento di Onco-Ematologia, Terapia Cellulare, Terapie Geniche e Trapianto Emopoietico, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù; <sup>4</sup>Dipartimento di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli", Università Cattolica del Sacro Cuore, Italy

La chirurgia rappresenta il trattamento cardine delle lesioni della fossa cranica posteriore (FCP). Circa il 25% dei soggetti sottoposti a intervento resettivo della FCP, sviluppa una complicanza nota come sindrome del mutismo cerebellare post-operatorio (pCMS). Gli obiettivi del nostro studio sono stati: identificare eventuali fattori di rischio preoperatori predisponenti alla pCMS e valutare le disabilità neurologiche associate alla pCMS a lungo termine. Abbiamo valutato i dati retrospettivi di 166 pazienti operati dal 2015 al 2021. I criteri d'inclusione sono stati: età tra 2-22 anni; diagnosi radiologica di lesione della FCP; sedazione post-operatoria inferiore a 48 ore. Sono stati pertanto arruolati 148 pazienti con un'incidenza di pCMS pari al 19.5%. Dall'analisi univariata è emersa una correlazione tra pCMS e idrocefalo ( $p=0.024$ ) e deficit cerebellari ( $p=0.004$ ) preoperatori e che la diagnosi di glioma di basso grado (LGG) rappresenti un fattore protettivo ( $p=0.023$ ). In analisi multivariata, la significatività statistica veniva mantenuta per LGG ( $p=0.031$ ) e deficit cerebellari preoperatori ( $p=0.008$ ); emergeva inoltre che la presenza di deficit a carico dei nervi cranici costituisca un fattore protettivo ( $p=0.008$ ). I deficit postoperatori motori, cerebellari, a carico dei nervi cranici e cognitivo-affettivi erano più frequenti nei pazienti con pCMS, così come la disabilità neurologica a 12 mesi. Il nostro studio dimostra che la pCMS correla con i deficit neurologici e la disabilità a lungo termine, sottolineando l'impatto drammatico di tale condizione e la necessità di particolare attenzione alla prevenzione di questa complicanza in occasione della resezione chirurgica.

**P013****ANALISI MONOCENTRICA RETROSPETTIVA SULLA PREVALENZA E CARATTERISTICHE DI SINDROMI GENETICHE PREDISPONENTI AL CANCRO INFANTILE (CANCER PREDISPOSITION SYNDROME, CPS)**

A. Campello<sup>1,2</sup>, D. Carli<sup>1</sup>, A. Mussa<sup>3</sup>, E. Tirte<sup>1</sup>, S.G. Vallero<sup>1</sup>, R. Manicone<sup>1</sup>, S.A. Asaftei<sup>1</sup>, G.B. Ferrero<sup>4</sup>, B. Pasini<sup>5,6</sup>, P. Quarello<sup>2</sup>, F. Fagioli<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>SC Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, AOU Città della Salute e della Scienza; <sup>2</sup>Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Università degli Studi di Torino; <sup>3</sup>Genetica Clinica Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, AOU Città della Salute e della Scienza; <sup>4</sup>Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università degli Studi di Torino; <sup>5</sup>Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino; <sup>6</sup>SC



*Genetica Medica U, AOU Città della Salute e della Scienza, Italy*

È stata condotta un'analisi monocentrica retrospettiva sulle caratteristiche dei pazienti con diagnosi di tumore in età 0-19anni sottoposti a test genetico germline. Sono stati arruolati 86 pazienti dal 2013-2022 (età media alla diagnosi 7,8anni), 19(22,1%) con tumori cerebrali(SNC) e tumore di Wilms(WT), 16(20%) con tumori rari (RT), 8(9,3%) con sarcomi, 5(6,25%) con LAM/mielodisplasie, 6(7%) con tumori multipli, 13(15,1%) con altre diagnosi. L'indicazione alla valutazione genetica era caratteristica di specifiche tumorali in 36/86 pazienti(41,9%), quadro clinico sindromico in 11/86(12,8%), familiarità oncologica positiva in 3/86(3,5%), neoplasie multiple in 4/86(4,7%) e combinazioni variabili di questi motivi in 32/86(37,2%). Nella maggior parte dei pazienti(41/86) sono stati effettuati specifici test con pannello Next-Generation Sequencing. Le analisi sono risultate positive in 32 pazienti(37,2%, 10 WT, 6 RT, 4 neoplasie multiple, 3 SNC, sarcoma e LAM/MDS, 2 germinali, 1 altro). 18/32(56,3%) pazienti con analisi positiva avevano caratteristiche sindromiche, 10/32(31,25%) tumori notoriamente associati a cancer predisposition syndrome(CPS), 8/32(25%) familiarità positiva. Tra le analisi positive sono state identificate alterazioni associate a CPS: 5 pazienti con sindrome di Beckwith-Wiedemann, 4 sindrome di Li-Fraumeni(TP53), 3 RASopatia (PTPN11), 2 mutazioni in DICER1 e WT1, altri geni singoli nei restanti casi (CDKN2A, CHEK2, FANCA, GATA2, POT1, REST, SMARCB1, SUFU, TSC2). Inoltre, sono state identificate alterazioni non classicamente associate a CPS, meritevoli di ulteriori approfondimenti (AMER1, CTCF, NFIX, NTHL1 eterozigote, microduplicazione 8q11q12, sindrome di Phelan-Mcdermid, sindrome di Silver-Russell). Abbiamo identificato alterazioni genetiche germline patogenetiche nel 37,2% dei pazienti analizzati, enfatizzando la crescente necessità di selezionare i pazienti oncologici pediatrici da sottoporre a test genetici.

#### P014

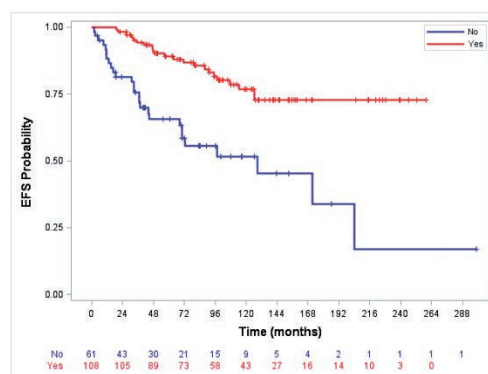
### MORTALITÀ, MORBIDITÀ CRONICHE E INTENSITÀ DI TRATTAMENTI IN UNA COORTE DI STORIA NATURALE DI MALATTIA DREPANOCITICA

V. Munaretto, G. Reggiani, B. Coppadoro, I. Baido, A. Biffi, L. Sainati, R. Colombatti

*Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova, Italy*

Lo Studio di Storia Naturale attivo dal 2007 ha arruolato 197 bambini e adolescenti con Malattia Drepanocitica (MD). 182 avevano informazioni sufficienti al 31/12/2020. Il follow-up medio è 79.8 mesi (range 2.1-298.6) (IQR 36.9-126.3). F 51%, età media alla diagnosi 39.0 mesi (range 0<sup>+</sup>-228.4), con solo 31% aventi diagnosi prima dell'anno e 18% prima del 2° anno, 83% HbSS/SB<sup>o</sup>, 14.8% SC, 2.2% SB+, 83% provenienti dall'Africa Sub Sahariana, 9.3% dall'Europa. 44.5% presentavano comorbidità croni-

che, le più frequenti erano: manifestazioni neurologiche, asma e wheezing, calcolosi della colecisti. Al 31/12/2020, 117 erano in cura, 57 trasferiti, 4 persi al follow-up e 4 deceduti (3 shock settici, 1 incidente). 67% ha necessitato di disease modifying therapies in varie combinazioni (44% HU, 2.2% regime trasfusionale, 10% HU e trasfusioni, 10.8% TCSE dopo HU e/o regime trasfusionale) mostrando necessità di trattamenti intensivi per controllare la malattia; 16/182 hanno richiesto arruolamento in trial clinici con nuovi farmaci. Il trattamento con HU, seppur prescritto in base alle linee guida allora in atto solo a bambini sintomatici (per anemia, VOC o ACS) è risultato efficace non solo nell'aumentare l'Hb (9 vs 8.3 gr/dl, p<0,0001) e ridurre indici di emolisi, ma anche nel ridurre l'incidenza delle più importanti e frequenti complicanze d'organo quali quelle neurologiche (abnormal/conditional TCD, presenza di infarti silenti all'MRI e stenosi alla MRA) con EFS 89.1 (95%CI 81.2-93.8) in chi ha eseguito HU entro 5 anni dalla diagnosi vs 65.6 (95%CI 51.2-76.6) in chi non l'ha assunta (p<0,0001) (Figura 1).



	N	Failed	5-yr EFS (95%CI)	p-value
HU	108	22	89.1 (81.2-93.8)	<0.0001
No HU	61	27	65.6 (51.2-76.6)	

Figura 1. Sopravvivenza libera da complicanze neurologiche complessive (Abnormal/conditional Doppler Transcranico o Presenza di Infarti Cerebrali Silenti alla RMN o di Stenosi alla RMA) in bambini che hanno eseguito Idrossiurea rispetto a bambini che non l'hanno assunta.

#### P015

### NEUTROPENIA IMMUNE NON TIPICA DELL'ETÀ PEDIATRICA COME EPIFENOMENO DI IMMUNODISREGOLAZIONE: DATI PRELIMINARI DALLO STUDIO DEL REGISTRO ITALIANO DELLE NEUTROPENIA

A. Beccaria<sup>1,2</sup>, E. Turrini<sup>1</sup>, P. Casartelli<sup>1</sup>, M. Lanciotti<sup>1</sup>, P. Terranova<sup>1</sup>, M. Lupia<sup>1</sup>, C. Contratto<sup>1</sup>, D. Guardo<sup>1</sup>, G. Del Borrello<sup>1</sup>, D. Coviello<sup>3</sup>, S. Zanardi<sup>2</sup>, F. Bagnasco<sup>4</sup>, A. Grossi<sup>3</sup>, A. Civino<sup>5</sup>, A. Marzollo<sup>6</sup>, M. Miano<sup>1</sup>, C. Dufour<sup>1</sup>, F. Fioredda<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC Ematologia, Dipartimento Emato-Onco-Trapianto Cellule Staminali Ematopoietiche, IRCCS Istituto Giannina Gaslini; <sup>2</sup>Centro D.O.P.O., Dipartimento

*Emato-Onco-Trapianto Cellule Staminali Ematopoietiche;*  
<sup>3</sup>UO Genetica Umana; <sup>4</sup>Direzione Scientifica; <sup>5</sup>UO Reumatologia e Immunologia Pediatrica, PO Vito Fazi;  
<sup>6</sup>UO Ematologia/Oncologia Pediatrica, Università di Padova, Italy

Le Neutropenie Autoimmuni (NA) ed idiopatiche (NI) dell'infanzia esordiscono precocemente, mostrano un quadro clinico lieve e recedono in quasi la totalità dei casi entro i 24-36 mesi dalla diagnosi. Un recente studio del gruppo italiano (SRPNI) ha mostrato che alcune neutropenie autoimmuni ad esordio tardivo e/o lungo persistenti, considerate atipiche, presentano stimate immunologiche peculiari (<NK e linfociti B) e varianti di immuno-disregolazione associate. Scopo del presente studio è la descrizione di un campione più numeroso di NA e di una coorte di soggetti affetti da NI, registrati nello SRPNI. I soggetti inclusi avevano esordio tardivo (>3 anni) e durata >12 mesi o esordio precoce (<3 anni) ma persistenza della neutropenia oltre i 36 mesi, in assenza di malattie autoimmuni o citopenie associate. Dal 2005 al 2022 sono stati raccolti 62 pazienti (50% femmine, 50% NA, età mediana all'esordio 10.1 anni IQR 2-15, follow-up mediano 3.9 anni IQR 3-8). Nel 60% dei casi sono stati rilevati eventi infettivi lievi e nel 26% sono comparse stimate autoimmuni isolate (tiroidite, ALPS-like, celiachia). I soggetti hanno mostrato, nel tempo, una significativa deplezione (p<0.001) di leuco/linfociti. Lo studio delle sottopopolazioni linfocitarie ha evidenziato una attivazione T ed un pattern B peculiare. La Figura 1 mostra i dati immunologici e genetici. Le NA e NI "atipiche" sono verosimilmente espressione di un esaurimento della funzione immunologica e, in alcuni casi, epifenomeno di un disordine immune ereditario. La precoce identificazione di queste forme consente di attuare un follow-up ed un trattamento personalizzato.

Sottotipo linfociti	Valori bassi (%) <sup>a</sup>	Valori normali <sup>a</sup> (%)	Valori alti (%) <sup>a</sup>
CD3+ (linfociti T)	8	97	-
CD3+CD4+ (T helper)	11	89	-
CD3+CD8+ (T citotossico)	13	87	-
CD3+CD45RA+ (T naive)	48	37	15
CD3+CD45RO+ (T memoria)	22	41	37
CD3+CD45RO+CD45RA+ (T regolatori)	65	27	8
CD19+ (linfociti B)	30	70	-
CD19+CD56+CD16+ (linfociti NK)	28	72	-
gamma/delta T linfociti	12	16	72
CD3+HLA-DR+	17	37	46
CD19+CD27+ (B memoria)	37	63	-
CD27+CD10+CD38+ (B transizionale)	45	38	17
CD27+CD10+CD38+IgD+ (B naive) <sup>1</sup>	41	34	25
CD27+IgD+ (B senza memoria) <sup>1</sup>	17	38	45
CD27+IgD+IgM+ (B pre-switched) <sup>1</sup>	-	97	3
CD27+IgD+IgM+ (B switched) <sup>1</sup>	66	24	-
CD27+IgD+IgG+ (B memoria) <sup>1</sup>	-	97	3
CD27-IgD- (B dopo esaurimento) <sup>1</sup>	-	41	59

<sup>a</sup>Range di riferimento in accordo con la letteratura (Morbach H et al, Clin Exper Immunol 2021).  
<sup>1</sup>analisi su 29 pazienti della coorte

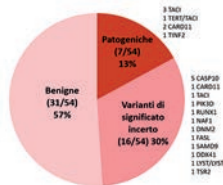


Figura 1. Profilo linfocitario (in accordo con i valori di riferimento per età) e distribuzione delle varianti genetiche identificate.

**P016**

**LA SINDROME DI BERNARD-SOULIER IN PAZIENTI PEDIATRICI CON TROMBOCITOPENIA CRONICA: DAL RISCONTRO DI VARIANTI NOTE ALLA CARATTERIZZAZIONE FUNZIONALE DI VARIANTI NOVEL IN GP9 E GP1BB**

I. Castelli<sup>1,2</sup>, L. Bettini<sup>1,2</sup>, G.M. Ferrari<sup>2</sup>, F. Saettini<sup>2</sup>, A. Biondi<sup>1,2</sup>, G. Cazzaniga<sup>1,3</sup>, M. Spinelli<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centro Ricerca Tettamanti, Centro Maria Letizia Verga;  
<sup>2</sup>Clinica Pediatrica, Università di Milano Bicocca;  
<sup>3</sup>Genetica Medica, Università di Milano Bicocca, Italy

La sindrome di Bernard-Soulier (BSS) è una rara forma di trombocitopenia cronica causata da mutazioni nei geni per il complesso glicoproteico GPIb-IX-V (GP1BA, GP1BB, e GP9). Descriviamo la caratterizzazione di questa condizione in una coorte monocentrica di pazienti pediatrici con piastrinopenia cronica. In 45 pazienti con trombocitopenia seguiti presso l'ematologia pediatrica di Monza è stato eseguito un pannello NGS custom, comprendente 44 geni associati a trombocitopenia, secondo il protocollo Nextera-Flex-for-Enrichment. Le varianti novel sono state caratterizzate con lo studio citofluorimetrico delle glicoproteine del complesso GPIb-IX-V. La BSS è stata diagnosticata in 5/45 (11%) pazienti. In 2 pazienti sono state riscontrate 3 mutazioni note e classificate come patogenetiche: una eterozigosi composta di GP1BA (c.104delA, c.1601\_1602delAT) e una variante in eterozigosi di GP1BA(c.C590T). Inoltre, sono state individuate due mutazioni novel: una variante in omozigosi di in GP9 c.109delG in 2 fratelli e una variante in omozigosi di GP1BB(c.268C>T). L'analisi di segregazione confermava la presenza della mutazione in eterozigosi nei genitori dei pazienti. Per caratterizzare le mutazioni novel è stata eseguita analisi citofluorimetrica del complesso GPIb-IX-V con riscontro di ridotta espressione della glicoproteina GPIba sulla membrane piastrinica. La BSS è stata diagnosticata in 5 (11%) pazienti affetti da trombocitopenia cronica, consentendo di programmare un follow-up e trattamento adeguato a questa condizione e consentendo una consulenza genetica adeguata per i familiari. Nei pazienti con mutazioni novel, l'esecuzione di validazioni funzionali ha permesso di classificare le mutazioni come certamente patogenetiche.

**P017**

**DESCRIZIONE DI DUE PAZIENTI AFFETTI DA INHERITED BONE MARROW FAILURE SYNDROME TYPE 3: RISCONTRO DI UNA MUTAZIONE NOVEL DI DNAJC21**

I. Castelli<sup>1,2</sup>, L. Bettini<sup>1,2</sup>, C. Saitta<sup>2</sup>, G. Fazio<sup>2</sup>, F. Guerra<sup>1,2</sup>, F. Saettini<sup>1</sup>, A. Biondi<sup>1,2</sup>, G. Cazzaniga<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Clinica Pediatrica, Università di Milano-Bicocca;  
<sup>2</sup>Centro Ricerca Tettamanti, Centro Maria Letizia Verga;  
<sup>3</sup>Genetica Medica, University of Milano Bicocca, Italy

La sindrome di insufficienza midollare tipo 3 è una condizione estremamente rara causata da mutazioni in omozigosi a carico del gene DNAJC21; ad oggi sono stati descritti meno di 20 pazienti affetti. E' caratterizzata da progressiva insufficienza midollare, difetto di crescita, disabilità intellettiva, alterazioni cutanee e problematiche oculari e possibile insufficienza pancreatica. Descriviamo le caratteristiche di 2 fratelli, un maschio di 10 anni e una femmina di nove anni, nati da genitori consanguinei, seguiti presso l'ematologia pediatrica della Fondazione MBBM, Monza, per leuco-neutropenia moderata cronica e piastrinopenia associate a infezioni

respiratorie ricorrenti. Alla valutazione clinica i pazienti presentavano ritardo di sviluppo psicomotorio, disabilità intellettiva, lichen cutaneo e mucosale ed un grave distrofia retinica. La biopsia midollare evidenziava un quadro di insufficienza midollare con ridotta cellularità e note displastiche. L'analisi citogenetica non mostrava anomalie del cariotipo (rispettivamente 46,XY e 46,XX); l'array-CGH risultava negativo per anomalie. L'analisi dell'esoma permetteva di identificare in entrambi i pazienti una variante frameshift in omozigosi a carico del gene DNAJC21 (c.406delA, p.T136LfsTer12), presente in eterozigosi nei genitori dei pazienti. La variante novel risulta essere predetta come potenzialmente patogena secondo i criteri dell'American College Medical Genetics (ACMG) e deleteria secondo i predittori in silico. Attualmente sono in corso ulteriori studi funzionali sui livelli della proteina, per ulteriormente caratterizzare la patogenicità della variante. In conclusione, descriviamo 2 nuovi casi di BMFS3, contribuendo a un'ulteriore definizione del fenotipo clinico e molecolare di questa rara condizione.

#### P018

#### VARIABILITÀ DEI PARAMETRI OTTENUTI MEDIANTE OXYGENSCAN IN BASE AL TIPO DI TERAPIA NELLA MALATTIA DREPANOCITICA

G. Reggiani, M. Martella, V. Munaretto, I. Baido, M.P. Boaro, A. Biffi, L. Sainati, R. Colombatti

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

La Malattia Drepanocitica (MD) presenta notevole variabilità fenotipica a parità di genotipo. Attualmente non esistono biomarcatori validati per valutare la gravità del fenotipo e predire evoluzione del danno d'organo e risposta a diverse terapie. L'*oxygenscan* (funzione dello strumento *Laser-assisted Optical Rotational Red Cell Analyser*) è un nuovo test fisiologico che consente di valutare la deformabilità delle emazie sottoposte a diverse pressioni parziali di ossigeno mediante la determinazione di parametri come *maximum/minimum elongation index* e *point of sickling*. L'obiettivo di questo studio preliminare di fattibilità è quello di valutare la variabilità del *point of sickling*, come possibile biomarcatore nella MD, in relazione alle condizioni cliniche e ai diversi tipi di trattamento. Abbiamo raccolto in modo prospettico 67 campioni di sangue di 48 pazienti pediatrici affetti da MD (36 HbSS, 5 HbSbeta0, 7 HbSC) seguiti presso l'Oncoematologia pediatrica di Padova. I pazienti erano in terapia con idrossiurea (n.32), idrossiurea e regime trasfusionale cronico (n. 2), idrossiurea e crizanlizumab (n. 2), sottoposti a TCSE (n. 2, di cui 1 era stato valutato anche pre-TCSE) e senza terapia (n. 11). I parametri ottenuti mediante *oxygenscan* sembrano variare in base al tipo di trattamento ricevuto dai pazienti (Figura 1). Saranno necessari un maggiore numero di campioni e ulteriori analisi per indagare la possibile correlazione tra *point of sickling* e dati clinici quali l'evoluzione del danno d'organo e la risposta ai diversi tipi di trattamento.

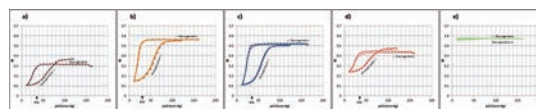


Figura 1. Curve ottenute mediante *oxygenscan* (2 ripetizioni del test per ogni campione) in un paziente: a) senza alcuna terapia; b) in idrossiurea; c) in idrossiurea e crizanlizumab; d) in idrossiurea e regime trasfusionale cronico (prelievo pre-trasfusione); e) sottoposto a TCSE.

#### P019

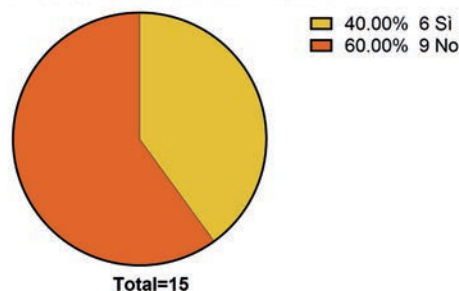
#### ESPERIENZA REAL-WORLD DI PROFILASSI CON EMICIZUMAB IN UN'AMPIA CORTE PEDIATRICA DI BAMBINI CON EMOFILIA SENZA INIBITORI E CON INIBITORI

B. Pollio<sup>1</sup>, I. Ricca<sup>1</sup>, T. Bethaz<sup>2</sup>, P. Imazio<sup>3</sup>, C. Linari<sup>1</sup>, A. Valpreda<sup>1</sup>, P. Saracco<sup>2</sup>, U. Ramenghi<sup>2</sup>, R. Albiani<sup>1</sup>

<sup>1</sup>S.S.D Medicina Trasfusionale Materno Infantile Traumatologica; <sup>2</sup>Università degli Studi di Torino; <sup>3</sup>Riabilitazione Infanto-Giovanile; Ospedale Infantile Regina Margherita, Città della Salute e della Scienza di Torino, Italy

I dati sull'uso di emicizumab nel bambino sono limitati. Questo studio è l'esperienza del Regina Margherita di Torino su una coorte di 20 bambini. Il periodo di osservazione va dal 1/12/2017 per i soggetti con inibitore e dal 1/02/2020 per i soggetti senza inibitore fino al 30/05/2022 per entrambi i gruppi.

#### ATTIVITÀ SPORTIVA PRE-EMICIZUMAB



#### ATTIVITÀ SPORTIVA POST-EMICIZUMAB

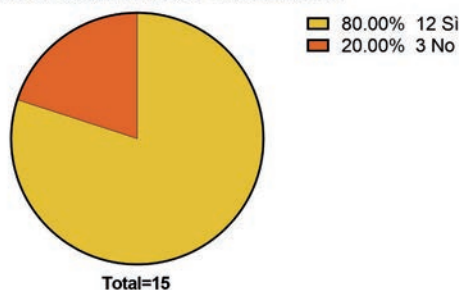


Figura 1.

Abbiamo studiato il tasso di sanguinamento annuo (ABR), lo stato di salute articolare (Hemophilia Joint Health Score HJHS ed ecografico HEAD-US), l'attività



sportiva, l'inibitore e la sicurezza dello schema posologico ogni 28 giorni in confronto a 14 e 7 giorni. L'analisi è stata fatta svolgendo un confronto intra-paziente durante profilassi con fattore VIII e con emicizumab. L'ABR medio durante la profilassi con FVIII era di 3.6 (range 40-0) e dopo il passaggio ad emicizumab diventa di 0,25 (range 2-0). Il 95% dei soggetti in studio ha un ABR <1 e il 75% ha un valore pari a 0. Lo score HEAD-US passa da 3 a 0,93. Il 60% dei soggetti ha presentato uno score HEAD-US pari a 0. Lo score HJHS passa da 4,8 durante profilassi con fattore VIII a 0,89 con emicizumab. Fra i 15 bambini sopra i tre anni l'80% della coorte svolge attività sportiva dopo il passaggio ad emicizumab da 40% durante profilassi con fattore FVIII. ABR, HEAD-US e HJHS hanno un miglioramento dopo il passaggio alla terapia non sostitutiva anche con schema ogni 28 giorni. In questo gruppo è stata valutata anche la concentrazione plasmatica media ( $48,13 \pm 15,34$   $\mu\text{g/ml}$ ) che rimane in range terapeutico (Figura 1).

## P020

### **FOLLOW-UP CLINICO E IMMUNOLOGICO DI BAMBINI AFFETTI DA IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE: 20 ANNI DI ESPERIENZA DA UNA COORTE MONOCENTRICA DI 220 PAZIENTI**

G. Baresi<sup>1</sup>, E. Soncini<sup>1</sup>, S. Rossi<sup>1</sup>, M. Comini<sup>2</sup>, A. Beghin<sup>2</sup>, F. Boldà<sup>2</sup>, A. Lanfranchi<sup>2</sup>, F. Porta<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili, Brescia; <sup>2</sup>Laboratorio Cellule Staminali, Sezione di Ematologia e Coagulazione, Laboratorio Analisi Chimico Cliniche, Dipartimento di Diagnostica dei Laboratori, ASST Spedali Civili, Brescia, Italy

Le immunodeficienze primitive sono malattie monogeniche caratterizzate da maggiore suscettibilità alle infezioni, disregolazione immunitaria e aumentato rischio neoplastico. Sebbene il trattamento conservativo possa supportare alcune condizioni, il trapianto di cellule staminali ematopoietiche rimane ancora l'unico approccio curativo per la maggior parte di queste. Su un'esperienza ventennale su 220 pazienti, la sopravvivenza globale è stata del 73,2%, con un tasso di sopravvivenza inferiore nei pazienti trattati con condizionamenti immunosoppressivi ( $p < 0,001$ ) o sottoposti a trapianto senza condizionamento ( $p = 0,047$ ) piuttosto che in quelli trattati con condizionamento mieloablativo con Busulfano ( $p < 0,001$ ) e Treosulfan ( $p = 0,003$ ) o con condizionamento a intensità ridotta ( $p = 0,004$ ). La graft failure si è verificata in pazienti con immunodeficienza combinata grave, sia T-B- che T-B+ (31,8% e 22,8% rispettivamente), meno frequentemente in casi di immunodeficienza combinata (18,2%) e nei difetti congeniti dei fagociti ed osteopetrosi (13,6%). Il 93,7% presenta ricostituzione immunologica completa, il 12,83% è attualmente in trattamento sostitutivo con immunoglobuline. L'uso di globulina anti-timocita per la profilassi della malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD) ha

favorito la ricostituzione immunitaria sulle cellule CD4+ ( $p < 0,05$ ) che CD19+ ( $p < 0,05$ ) e un tempo medio inferiore di trattamento sostitutivo con immunoglobuline ( $p < 0,005$ ). I pazienti con precedente infezione da EBV hanno mostrato un numero ridotto di CD3+ ( $p < 0,001$ ), CD8+ ( $p = 0,005$ ) e CD19+ ( $p = 0,014$ ) rispetto a tutti i pazienti che hanno sofferto di altri episodi infettivi post-trapianto. Neoplasie maligne si sono verificate nel 4,7% dei pazienti. Le riattivazioni virali si sono associate maggiormente a pazienti trapiantati da unità di sangue del cordone e trattati con condizionamento RIC ( $p = 0,002$ ).

## P021

### **TRAPIANTO MUD E APLOIDENTICO CON CD34+ SELEZIONATI ED ADDBACK DI LINFOCITI T:REPORT DI 80 BAMBINI CON IMMUNODEFICIENZA PRIMITIVA**

G. Baresi<sup>1</sup>, E. Soncini<sup>1</sup>, M. Comini<sup>2</sup>, S. Rossi<sup>1</sup>, M. Maffei<sup>1</sup>, V. Pintabona<sup>1</sup>, G. Albrici<sup>1</sup>, G. Tomasi<sup>1</sup>, F. Boldà<sup>2</sup>, A. Beghin<sup>2</sup>, A. Lanfranchi<sup>2</sup>, F. Porta<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili Brescia; <sup>2</sup>Laboratorio Cellule Staminali, Sezione di Ematologia e Coagulazione, Laboratorio Analisi Chimico Cliniche, Dipartimento di Diagnostica dei Laboratori, ASST Spedali Civili Brescia, Italy

L'utilizzo della Ciclofosfamide *in vivo* è una procedura consolidata nel contesto del trapianto di midollo aploidentico, notoriamente associato a maggior rischio di Graft Versus Host Disease (GvHD). Recentemente l'applicazione della Ciclofosfamide per trapianti da donatore HLA-identico ha mostrato risultati incoraggianti. Presentiamo l'esperienza del Centro con trapianto *ex vivo* di cellule staminali emopoietiche (CSE) con addback di CD3+ controllati ( $300 \times 10^5 / \text{Kg}$  recipient). Nell'ultimo decennio sono state eseguite 76 infusioni di CSE da donatore match-unrelated e 4 da aploidentico utilizzando la tecnica di manipolazione con addback di CD3+, associata a Ciclofosfamide al G+3 e G+5 nel caso di donatore aploidentico. L'attecchimento dei neutrofili mediamente si è verificato al G+18, quello delle piastrine al G+30. La ricostituzione immunologica dei T e B linfociti è avvenuta in tutti i casi entro i 12 mesi dal trapianto, con più rapida ricostituzione nei casi di staminali periferiche ( $p = 0,0338$ ). Solo quattro pazienti hanno presentato graft failure con necessità di una seconda procedura. Il 60% dei pazienti ha presentato GvHD acuta di grado I-II responsiva a terapia steroidea. Due pazienti (2,5%) hanno sviluppato GvHD cronica di II grado. È stato documentato un episodio di riacutizzazione virale da Adenovirus regredito con trattamento antivirale. Nella nostra esperienza questa tecnica trapiantologica rappresenta una valida strategia nel contesto del trapianto allogenico, che si correla ad un rapido engraftment, grazie all'elevato numero di CD34+  $> 10 \times 10^6 / \text{Kg}$  ricevente con addback controllato di CD3+, in associazione a riduzione delle complicanze peri e post-trapiantologiche di breve e lungo termine.



**P022**

**INSUFFICIENZA MIDOLLARE IN PAZIENTI PORTATORI DI VARIANTI SUL GENE CARD11**

M. Miano<sup>1</sup>, A. Beccaria<sup>2</sup>, A. Grossi<sup>3</sup>, F. Fioredda<sup>1</sup>, L. Arcuri<sup>1</sup>, P. Casartelli<sup>1</sup>, S. Pestarino<sup>1</sup>, M. Lanciotti<sup>1</sup>, E. Palmisani<sup>1</sup>, P. Terranova<sup>1</sup>, M. Lupia<sup>1</sup>, G. Dell'Orso<sup>4</sup>, I. Ceccherini<sup>3</sup>, C. Dufour<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC Ematologia; <sup>2</sup>Unità DOPO; <sup>3</sup>Lab di Genomica delle Malattie Rare; <sup>4</sup>Unità di Trapianto di Cellule Staminali, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Italy

Lo studio genetico dei pazienti con insufficienza midollare (IM) è fondamentale nella gestione clinica. Recentemente, alcune immunodeficienze primitive sono state descritte come causa di forme non classiche di IM congenite. CARD11 è una proteina fondamentale per il controllo dell'attivazione linfocitaria attraverso la regolazione dei pathways di NFkB/JNK/mTOR.

Tabella 1.

Clinical/genetic/immunological features, treatment and follow-up of patients with Heterozygous CARD11 variants with MF				
Patient no.	P1	P2	P3	P4
Sex	Male	Male	Female	Male
Age at Clinical diagnosis	4.7	2.0	2.8	2.0
Clinical signs	Parotidomegaly, Fever, skin rash, atopic dermatitis, respiratory allergy	Immune thrombocytopenia, autoimmune hepatitis	Parotidomegaly, autoimmune hepatitis, lymphoproliferation	Parotidomegaly, lymphoproliferation
Molecular analysis method	NGS	NGS	NGS	NGS
Variant(s) / Variant	c.1045>GCT	c.1051G>G (p.Trp351Leu)	c.1063C>G (p.Arg354Gly)	c.1285G>G (p.Gly428Ser) + c.1285A>G (p.Arg428Gln)
Immunos	VIS	VIS	VIS	VIS+VIS
Genes/IG (Auto-Transcriptome in European Consortium)	0.00046%	0.00029%	0.00029%	0.00046%/0.00029%
Immune profile	Autoimmunity/Autoantibodies	ADA+	ADA+	Autoimmunity/Autoantibodies
Lymph (tot [10 <sup>6</sup> /L])	430	560	330	360
T (No)	15.0	40.0	45.0	35.0
B (No)	5.0	30.0	32.0	30.0
NK (No)	3.0	1.1	2.0	2.1
CD19 (No)	1.4	2.0	2.0	1.2
CD19/CD45 (No)	20.0	12.0	1.7	15.0
T reg (No)	0.1	0.0	0.0	0.0
CD4 (No)	40.0	10.0	10.0	20.0
B memory (No)	0.1	0.0	0.0	0.0
IGG (mg/dL)	170	40	40	40
IGM (mg/dL)	20	20	10	10
IGA (mg/dL)	0	0	0	0
IGD (mg/dL)	0	0	0	0
IGE (mg/dL)	30	10	10	10
IGA2 (mg/dL)	0	0	0	0
IGM (mg/dL)	0	0	0	0
CD4/CD8	2.0	1.1	1.1	0.0
CD4/CD8	Normal	Normal	Normal	Normal
CD8/CD4	Normal	Normal	Normal	Normal
Median cellularity	<90%	90%	90%	90%
Colony forming and CD34 assay	NA	Reduced/prolonged growth	NA	Reduced/prolonged growth
First line	Anakinra, Etanercept	IVIg, steroids, Etanercept	IVIg, steroids, anakinra	IVIg, steroids
Second line	-	IVIg, steroids	IVIg, steroids	IVIg, Etanercept
Third line	-	Sulfamonomethoxazole, TS	-	Remission, anakinra, steroids
HCT	ADA-HCT	Major HCT (ADA-HCT)-dependent	-	Major HCT (ADA-HCT)-dependent
Status	Alive	Alive	Alive	Alive

Varianti dominanti negative a livello del GUK-domain di CARD11 sono associate a immuno-disregolazione ma mai descritte in casi di IM. Obiettivo dello studio è valutare le caratteristiche cliniche ed immunologiche di pazienti con varianti su CARD11 e affetti da IM seguiti presso il nostro Centro. L'analisi molecolare è stata condotta mediante un pannello in NGS comprendente geni associati ad immunodisregolazione ed insufficienza midollare o mediante studio dell'esoma. Quattro pazienti con varianti nella regione codificante il GUK-domain del gene CARD11, presentavano IM (2) o citopenia immune associata (1) o successivamente evoluta (1) in IM. Le sottopopolazioni linfocitarie mostravano riduzione delle cellule B-memory e T-regolatorie oltre ad un aumento delle cellule T-HLADR+ in tutti i pazienti. Due pazienti hanno mostrato un aumento dei linfociti T "Doppi negativi". Tutti i pazienti presentavano segni di autoimmunità ed in particolare 2/4 epatite autoimmune. Le altre caratteristiche genetiche, clinico/immunologiche, il trattamento ed il follow-up sono riportati nella Tabella 1.

Questo studio mostra che l'IM può rappresentare una manifestazione clinica dei pazienti con varianti su CARD11 e sottolinea il potenziale overlap fenotipico tra IM e immunodeficienze meritevole di studi genetici mirati. Studi funzionali saranno necessari per confermare la patogenicità di tali varianti.

**P023**

**MONITORAGGIO DELLO STATO ARTICOLARE IN UN'AMPIA COORTE PEDIATRICA DI PAZIENTI CON EMOFILIA A IN PROFILASSI CON EMICIZUMAB**

B. Pollio<sup>1</sup>, I. Ricca<sup>1</sup>, P. Saracco<sup>2</sup>, U. Ramenghi<sup>2</sup>, P. Imazio<sup>3</sup>, C. Martinoli<sup>4</sup>, R. Albiani<sup>1</sup>

<sup>1</sup>S.S.D Medicina Trasfusionale Materno Infantile Traumatologica; <sup>2</sup>Università degli Studi di Torino; <sup>3</sup>Riabilitazione Infanto-Giovanile; Ospedale Infantile Regina Margherita, Città della Salute e della Scienza di Torino; <sup>4</sup>DISSAL Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Genova, Italy

Dati sulla salute articolare dei bambini in profilassi con emicizumab sono scarsi. L'obiettivo di questo studio è condividere l'esperienza di una coorte pediatrica sul monitoraggio articolare tramite HJHS e HEAD-US score. Sono stati arruolati 20 pazienti consecutivi senza inibitore, con inibitore e tollerizzati. Il periodo di osservazione va dal 1/12/2017 per i soggetti con inibitore e dal 1/02/2020 per i soggetti senza inibitore fino al 30/05/2022 per entrambi i gruppi (Figura 1). Le variabili analizzate sono il tasso di sanguinamento annuo (ABR), lo stato di salute articolare Hemophilia misurato con l'Hemophilia Joint Health Score (HJHS) ed ecografico secondo protocollo HEAD-US.

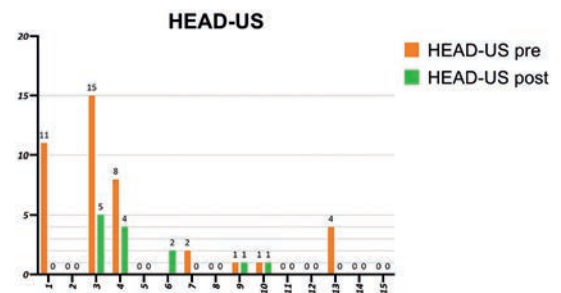


Figura 1. Confronto intra-paziente dei valori di HEAD-US.

L'analisi è stata fatta svolgendo un confronto intra-paziente durante profilassi con fattore VIII e con emicizumab. Il periodo di osservazione è di 372,5 mesi con un follow up di 18,62 mesi/persona. L'ABR medio durante la profilassi con FVIII era di 3.6 (range 40-0) e dopo il passaggio ad emicizumab diventa di 0,25 (range 2-0). Il 95% dei soggetti in studio ha un ABR <1 e il 75% ha un valore pari a 0. Lo score HJHS ha un trend in miglioramento con un valore medio in profilassi con FVIII di 4,8 che passa a 1 in emicizumab. Lo score HEAD-US passa da 3 a 0,93 dopo lo switch ad emicizumab. Uno score HEAD-US pari a 0 è presente nel 60% dei soggetti. Tutti

i parametri (ABR, HEAD-US e HJHS) hanno un miglioramento o si mantengono stabili in ogni bambino dopo il passaggio alla terapia non sostitutiva.

#### P024

### LUCI E OMBRE DEL WORKUP DIAGNOSTICO DELLE TELOMEROPATIE. UNO STUDIO MONOCENTRICO DELL'UOC EMATOLOGIA DELL'IRCCS G. GASLINI

E. Massacesi<sup>1</sup>, L. Arcuri<sup>1</sup>, F. Beier<sup>2</sup>, L. Vankann<sup>2</sup>, A. Grossi<sup>3</sup>, M. Lanciotti<sup>1</sup>, M. Lupia<sup>1</sup>, M. Miano<sup>1</sup>, F. Pierri<sup>4</sup>, T.H. Brümmendorf<sup>2</sup>, D. Guardo<sup>1</sup>, G. Del Borrello<sup>1</sup>, I. Ceccherini<sup>3</sup>, C. Dufour<sup>1</sup>, F. Fioredda<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC Ematologia IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Italy; <sup>2</sup>Dipartimento di Ematologia Oncologia Emotasi e TCSE Università di Aachen, Germany; <sup>3</sup>UOSD Genetica e Genomica delle Malattie Rare IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Italy; <sup>4</sup>UOSD Centro Trapianto di Midollo Osseo IRCCS Istituto Giannina, Italy

Background: Le telomeropatie (TBD) sono malattie caratterizzate da mutazioni germinali in geni che regolano l'omeostasi dei telomeri, di difficile diagnosi per l'eterogeneità clinica. La misurazione della lunghezza dei telomeri (TL) è un fondamentale supporto diagnostico. Metodi: Dal 2015 a oggi abbiamo studiato mediante flow-FISH su linfociti periferici la TL in 90 pazienti con sospetta TBD per citopenia, insufficienza midollare (BMF), dismorfismi, epatopatia, pneumopatia e/o familiarità. L'analisi genetica è stata eseguita mediante NGS personalizzato sui geni BMF o test Sanger. Risultati: Ventidue/90 pazienti (24%) avevano TL < 10° percentile (p). Dieci/22 (45%) avevano almeno una variante patogenetica/probabilmente patogenetica (P/LP) TBD-correlata e di essi 8 avevano fenotipo suggestivo di TBD e 6/8 un TL < 1°p. I rimanenti 2/10 erano fratelli asintomatici (ma con TL < 1°p) di un paziente con TBD. Dei restanti 12/22 (55%) pazienti con TL < 10° p, 2 avevano BMF e TL < 1°p e una variante di incerto significato (VUS) TBD-correlata, 6 nessuna variante identificata (4 con fenotipo compatibile con TBD e 2 familiari asintomatici con Sanger negativo) e 4 hanno ricevuto diagnosi di altra patologia congenita. Complessivamente il 36% dei soggetti (8/22) presentava riscontri genetici non concordanti con la TL o con il sospetto clinico. Conclusioni: Questo studio conferma il ruolo della TL nel workup diagnostico delle TBD ed evidenzia che una notevole percentuale di pazienti con TL e caratteristiche cliniche compatibili con TBD non ha trovato riscontri genetici coerenti, suggerendo la necessità di adottare in questo sottogruppo test genetici più ampi (WES/WGS).

#### P025

### VALUTAZIONE GENETICA MEDIANTE PANNELLO NGS DI 15 PAZIENTI AFFETTI DA NEUTROPENIA CRONICA

G. Albrici<sup>1</sup>, E. Bertoni<sup>2</sup>, C. Gorio<sup>2</sup>, G. Carracchia<sup>2</sup>, W. Accini<sup>2</sup>, E. Frosio<sup>1</sup>, G. Savoldi<sup>3</sup>, C. Mazza<sup>3</sup>, F. Porta<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Brescia; <sup>2</sup>Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, Presidio Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili di Brescia; <sup>3</sup>Sezione di Citogenetica e Genetica molecolare, ASST Spedali Civili Brescia, Italy

La neutropenia è frequente in età pediatrica; la maggior parte dei pazienti presenta forme transitorie post-infettive o immunomediata, forme benigne generalmente a risoluzione spontanea; più rare sono le forme geneticamente determinate. Esistono tuttavia pazienti che presentano quadri di neutropenia isolata persistente, senza evidenza di autoimmunità o storia infettiva. Dei 200 pazienti con neutropenia isolata seguiti presso l'ambulatorio di Ematologia abbiamo selezionato 15 pazienti con neutropenia cronica (persistente >36 mesi) rispondenti ai seguenti criteri: assenza di autoimmunità (anticorpi anti-neutrofili negativi in più determinazioni) e assenza di mutazioni nei principali geni responsabili di neutropenia congenita (ELANE, HAX1, GF11, G6PC3). Abbiamo quindi eseguito un approfondimento genetico mediante pannello NGS comprendente i seguenti geni: ACTB, AK2, AP3B1, CLPB, CSF3R, CTSC, CXCR4, EIF2AK3, EFL1, ELANE, G6PC3, GATA2, GF11, GINS1, HAX1, IFNGR2, JAGN1, LAMTOR2, LYST, SLC37A4, SMARCD2, SRP54-72, STK4, TAZ, USB1, VPS13B, VPS45, WAS. Tale indagine è risultata negativa in tutti i pazienti testati, escludendo la presenza di forme di neutropenia geneticamente determinata in base alle conoscenze attuali. Data l'eterogeneità genetica e allelica della patologia non si può tuttavia escludere la presenza di varianti in geni diversi da quelli inclusi nel pannello, di varianti introniche, mosaici somatici o di particolari combinazioni di varianti a bassa frequenza presenti nella popolazione generale. La descrizione di nuovi geni malattia così come una più precisa caratterizzazione fenotipica e familiare dei pazienti, saranno sicuramente d'ausilio nell'aumentare la resa diagnostica del test genetico che rappresenta comunque, a nostro avviso, uno strumento diagnostico utile nei pazienti con neutropenia cronica non meglio definita.

#### P026

### PROFILO IMMUNOFENOTIPICO (ALPS PANEL) NEI PAZIENTI CON SINDROME AUTOIMMUNE LINFOPROLIFERATIVA (ALPS) PRE E POST IMMUNOREGOLATORI

E. Palmisani, M. Miano, P. Terranova, M. Lanciotti, M. Lupia, C. Micalizzi, D. Guardo, M. Calvillo, G. Russo, U. Ramenghi, E. Facchini, C. Dufour, F. Fioredda

UOC Ematologia I.G. Gaslini; Unità di Ematologia Pediatrica; Unità Ematologia, Ospedale Infantile Regina Margherita; Clinica di Emato-Oncologia Pediatrica-Policlinico S. Orsola-Malpighi, Italy

Introduzione: La sindrome autoimmune linfoproliferativa (ALPS) è causata da un difetto nell'apoptosi FAS mediata espresso da linfadenomegalia non maligna, autoimmunità e da un aumento dei linfociti T doppi negativi (CD3CD4-CD8-+TCRαβ+). Un caratteristico

pannello citofluorimetrico che include CD3CD4-CD8-+TCR $\alpha\beta$ +, CD3+CD25+/CD3HLADR+, TCR  $\alpha\beta$ + B220+ e CD19+CD27+, è diagnostico di ALPS e può essere usato come screening immunologico (ALPS panel). Obiettivo: Descrivere l'effetto della terapia immunoregolatoria sul pannello ALPS in pazienti con fenotipo ALPS (criteri NIH 2009) con e senza le mutazioni classiche. Pazienti e Metodi: Le informazioni sono derivate dal database nazionale ALPS (AIEOP). Risultati: 73 pazienti con fenotipo ALPS di cui valutabili 41 per completezza dei dati: 11 ALPS FAS/CASP positive e 30 ALPS FAS/CASP negativi sono stati considerati eleggibili. Abbiamo osservato che confrontando i gruppi ALPS FAS/CASP+ e ALPS FAS/CASP-, le 4 specifiche sottopopolazioni del pannello ALPS migliorano senza differenze statisticamente significative, eccetto per il parametro CD3+CD25+/CD3HLADR+ (p=0,05) (Tabella 1). Conclusioni: Il pannello citofluorimetrico (CD3CD4-CD8-+TCR $\alpha\beta$ +, CD3+CD25+/CD3HLADR+, TCR  $\alpha\beta$ + B220+ e CD19+CD27+), già usato come screening per orientarsi nella diagnosi di ALPS, potrebbe essere utilizzato come strumento, insieme alla clinica, per valutare la risposta alla terapia immunoregolatoria nei pazienti con fenotipo ALPS a prescindere dalla presenza di una mutazione genetica classica ALPS.

**Tabella 1. Percentuale di normalizzazione dei singoli parametri dell'ALPS panel.**

	Intera coorte ALPS
CD3CD4-CD8-+TCR $\alpha\beta$ +	36/41 (88%)
CD19+CD27+	31/35 (89%)
TCR $\alpha\beta$ + B220+	35/37 (95%)
CD3+CD25+/CD3HLADR+	26/38 (68%)

## P027

### ESPERIENZA REAL-WORLD NELL'USO DI EMICIZUMAB PER LA PROFILASSI IN PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA EMOFILIA A GRAVE SENZA E CON INIBITORE: DATI DEL CENTRO DI VERONA

M.P. Esposto, E. Bonetti, R. Balter, G. Caddeo, M. Chinello, V. Pezzella, V. Vitale, A. Zaccaron, A. Corbelli, S. Cesaro

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

Descriviamo la nostra esperienza "real-world" con Emicizumab sottocute per la profilassi nei pazienti con Emofilia A severa. Ad oggi, sono pochi i dati disponibili in letteratura. I pazienti seguiti presso il nostro Centro attualmente in profilassi con Emicizumab, a partire da ottobre 2018, sono 7. Età 3-20 anni (mediana età all'inizio della profilassi con Emicizumab=11 anni). 1 paziente aveva inibitore ad alto titolo, non responsivo a due schemi di ITI. Dallo switch ad Emicizumab, il titolo dell'inibitore si è ridotto (picco pre-emicizumab 121.8 UB, attualmente 3.2 UB). Il periodo mediano di

osservazione è di 13 mesi/persona (da 3 a 44 mesi). 6 pazienti su 7 (85,7%) eseguivano precedentemente profilassi sostitutiva, 1 ha iniziato la profilassi primaria con Emicizumab sotto i due anni dopo 3 somministrazioni di FVIII per traumi (PTP). I motivi dello switch sono stati: difficile reperimento di accessi venosi (2/6), agofobia (1/6), inibitore (1/6), scarsa compliance (1/6), richiesta del paziente/genitori (1/6). Nessun sanguinamento spontaneo registrato (0%). Un paziente ha sviluppato una emorragia mucosa post-trauma che ha richiesto una singola infusione di FVIII; lo stesso paziente ha eseguito una infusione di FVIII per trauma cranico in assenza di sanguinamento (TC negativa). Il paziente con inibitore ha eseguito profilassi con FVIIa per intervento di chirurgia minore, senza problematiche. Nessun evento avverso maggiore registrato, una sola reazione orticarioide nel sito di iniezione a risoluzione spontanea. Nessuno ha mostrato peggioramento significativo dello score HEAD-US. I primi dati raccolti confermano un buon profilo di sicurezza e di efficacia del farmaco (Tabella 1).

**Tabella 1.**

	PZ n.1	PZ n.2	PZ n.3	PZ n.4	PZ n.5	PZ n.6	PZ n.7
Età a inizio emicizumab (anni)	1	7	15	11	1	20	16
Motivo switch	Difficili accessi venosi	Difficili accessi venosi	Agofobia	Inibitore	- (profilassi primaria)	Scarsa compliance	Richiesta paziente/genitori
Periodo osservazione (mesi)	30	13	12	44	26	9	3
Inibitore	no	no	no	si	no	no	no
ABR 2 anni pre	0	0	0.5	-	2.4 (non in profilassi)	0	0.5
ABR post	0,4 (1 sanguinamento post-trauma)	0	0	0	0	0	0
EC gravi emicizumab	no	no	no	no	no	no	no
HEAD-US pre	0	2	0	4	-	11	0-1
HEAD-US post	0	2	0	4-5	0	11	-

## P028

### ERITROBLASTOPENIA TRANSITORIA DELL'INFANZIA POST SARS-COV2: POSSIBILE NUOVA COMPLICANZA EMATOLOGICA DEL COVID 19?

G. Rivetti, F.G. Abbate, M. Longobardi, F. Rossi, M. Di Martino, S. Perrotta

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

L'eritroblastopenia transitoria dell'infanzia (TEC) è un'aplasia eritrocitaria pura autolimitante caratterizzata da una anemia solitamente grave associata a reticolocitopenia. Un'infezione virale antecedente l'anemia ed una quantità significativamente ridotta di eritroblasti



nel midollo osseo sono tipici della TEC. L'infezione da SARS-CoV2 oltre alle classiche manifestazioni respiratorie, può comportare disturbi ematologici come trombocitopenia, linfopenia, neutropenia e CID. In questo case report descriviamo una TEC presentatasi in un bambino maschio di 2 anni che ha manifestato astenia acuta, pallore e versamento pericardico a seguito di un'infezione da Covid19. A seguito del riscontro di un Hb pari a 4.6 g/dl (con MCV 75 fl, Hct 12,9% e reticolociti 430/uL), il paziente è stato sottoposto ad una trasfusione di emazie. Esami virologici hanno evidenziato la negatività ai test sierologici per le principali infezioni associate alla TEC (come Parvovirus B19, EBV, CMV, HHV6 ed echovirus). La completa assenza di eritroblasti al mieloaspirato ed un valore di IgG anti-SarsCoV2 pari a 260 BAU WHO/ml (nonché il riscontro di un HbF pari 1.1% ed un valore di eritropoietina di 55.4 mIU/mL) hanno permesso di stabilire l'associazione della TEC all'infezione da Covid19. A sette giorni dalla dimissione, l'esame emocromocitometrico ha evidenziato un Hb pari a 12.8 g/dL (con reticolociti 150000/uL) confermando la natura transitoria dell'eritroblastopenia. Una TEC da Covid19 non è mai stata descritta in letteratura, ma dovrebbe essere considerata in tutti i pazienti con eritroblastopenia transitoria e sierologia negativa per le principali infezioni associate alla TEC in assenza di anomalie congenite dei globuli rossi.

#### P029

##### L'IMPORTANZA DELL'ANALISI DEI DSA NEI TRAPIANTI DI CSE APOLOIDENTICI: CASE REPORT

M. Lorenzi, G. Caddeo, R. Balter, E. Bonetti, M. Chinello, V. Pezzella, V. Vitale, A. Zaccaron, S. Cesaro  
*UOC di Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento Materno-Infantile, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Italy*

Negli ultimi anni, grazie al progressivo miglioramento nella prevenzione e gestione della GVHD, il trapianto aploidentico ha acquisito sempre maggiore considerazione quale fonte di CSE per la cura di diverse patologie non maligne dell'infanzia, quali immunodeficienze primitive e insufficienze midollari. Lo sviluppo di anticorpi anti-HLA donatore specifici (DSA) rappresenta un noto fattore di rischio per Graft Failure (GF) in questo setting. Presentiamo il caso di un bambino di 5 anni affetto da sindrome di Kostmann sottoposto, per indisponibilità di donatore familiare e da registro internazionale, a tre trapianti aploidentici di cellule staminali (due di CSE periferiche da padre previa TCR  $\alpha\beta$ + / CD19+ deplezione e uno di CSE midollari da madre senza manipolazione *ex vivo*) esitati in multiple GF. La ricerca dei DSA, effettuata a posteriori, ha evidenziato la presenza di alti titoli anticorpali verso antigeni HLA sia paterni che materni, pur in assenza di noti fattori di rischio per pregresse alloimmunizzazioni. Nonostante un tentativo di desensibilizzazione, comprensivo di plasmateresi multiple, Rituximab e buffy-coat irradiate, il titolo anticorpale non si è ridotto significativamente con esito nel rigetto anche

del quarto trapianto di CSE midollari da padre. Ad ultimo, il bambino è stato sottoposto a un quinto trapianto di CSE da banca cordonale con buon attecchimento e buon outcome a un anno di distanza. Questo caso sottolinea la necessità di dosare sempre e sin da subito i DSA per guidare la scelta del donatore e/o mettere in atto strategie preventive della GF, anche in pazienti senza noti fattori di rischio per alloimmunizzazione.

#### P030

##### MULTIPLE LINEE IMMUNOSOPPRESSIVE PER IL TRATTAMENTO DELLA GVHD ACUTA POST TRAPIANTO ALLOGENICO IN UN CASO DI APDS1

V. Sofia<sup>1,2</sup>, S. Recupero<sup>2,3</sup>, F. Barzaghi<sup>2,3</sup>, F. Tucci<sup>2,3</sup>, V. Calbi<sup>2,3</sup>, F. Ferrua<sup>2,3</sup>, G. Consiglieri<sup>2,3</sup>, D. Canarutto<sup>2,3</sup>, M. Doglio<sup>2,3</sup>, F. Fumagalli<sup>2,3,4</sup>, M. Migliavacca<sup>2,3</sup>, V. Gallo<sup>2,3</sup>, C. Aracu<sup>1</sup>, M. D'Amico<sup>1</sup>, C. Filisetti<sup>1,2</sup>, M. Sambuco<sup>1,2</sup>, C. Visconti<sup>1,2</sup>, M.P. Cicalese<sup>2,3</sup>, A. Aiuti<sup>1,2,3</sup>, M.E. Bernardo<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Vita-Salute San Raffaele University; <sup>2</sup>Pediatric Immunohematology Unit and BMT Program, IRCCS San Raffaele Scientific Institute; <sup>3</sup>San Raffaele Telethon Institute for GeneTherapy (SR-TIGET), IRCCS San Raffaele Scientific Institute; <sup>4</sup>Department of Neurology, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Italy

Activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome 1 (APDS1) è un'immunodeficienza combinata con fenotipo eterogeneo curabile attraverso trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT), che può complicarsi con la Graft-versus-host disease (GvHD). Presentiamo il caso di R., bambina di 10 anni affetta da APDS1 e sottoposta a HSCT da donatore non consanguineo con cellule staminali periferiche, 9/10 HLA-matched, previo condizionamento mieloablattivo con treosulfano, fludarabina, thiotepa, ATG e rituximab. Dal giorno +21 post HSCT comparsa di GvHD acuta di grado III (cute grado II, intestino grado III), trattata dapprima con corticosteroidi sistemici e successivamente, per sviluppo di steroido-refrattarietà, con ruxolitinib orale, Inibitore delle chinasi JAK1 e JAK2, e successivamente con Infliximab ev e cellule stromali mesenchimali (MSC) allogeniche. Vista la risposta clinica alle terapie instaurate, il giorno +70 la GvHD di R. è stata riclassificata come grado I (cute grado 0, intestino grado I), avviando scalo della terapia steroidea. I chimerismi post HSCT sono risultati sempre a favore del donore (>95%). Il biomarker di malattia IL-2R ha mostrato *trend* in riduzione. Nei mesi successivi, per comparsa di quadro di *poor graft function* derivante dalla persistente citopenia periferica (GvHD acuta?, ruxolitinib?), è stato effettuato *boost* di CD34+ *intra-bone* dello stesso donatore, con risoluzione del quadro. Come dimostra il caso clinico, la GvHD è una grave complicanza post-trapianto che ha richiesto nella nostra paziente numerose linee di terapia immunosoppressiva. Attualmente non esiste consensus per la gestione delle forme steroido-refrattarie pediatriche, pertanto sono necessari ulteriori studi al fine di determinare un migliore iter terapeutico.



**P031****LA GESTIONE DELL'EMOFILIA IN PRONTO SOCCORSO: VALUTAZIONE DELL'IMPATTO DI UN PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA) NELLE EMERGENZE**

E. Bertoni<sup>1</sup>, R. Razza<sup>2</sup>, C. Gorio<sup>1</sup>, G. Carracchia<sup>1</sup>, W. Accini<sup>1</sup>, A. Castagna<sup>3</sup>, A. Arrighini<sup>4</sup>, F. Porta<sup>1</sup>, L.N. Notarangelo<sup>5</sup>

<sup>1</sup>UOC Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo, Presidio Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili di Brescia; <sup>2</sup>Dipartimento di Pediatria d'Urgenza, Ospedale Robert Debrè-APHP; <sup>3</sup>Università degli Studi di Brescia, Scuola di Specializzazione in Pediatria; <sup>4</sup>UO Pronto Soccorso Pediatrico, Presidio Ospedale dei Bambini, ASST-Spedali Civili di Brescia; <sup>5</sup>UO Direzione Medica, Presidio Ospedale dei bambini, ASST-Spedali Civili di Brescia, Italy

L'approccio in emergenza in Pronto Soccorso dei pazienti affetti da Emodifilia richiede una gestione adeguata per tempi e triage, assegnazione di un codice colore sempre superiore al verde e infusione di fattore carente prima di qualunque eventuale indagine strumentale per ridurre il rischio emorragico. Per favorire una gestione ottimale è stato creato un PDTA ad hoc. Scopo: valutazione della gestione in PS degli eventi emorragici in pazienti con Emodifilia A in relazione all'introduzione di un PDTA (Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale) dedicato. Metodi: analisi retrospettiva osservazionale monocentrica degli accessi in PS tra gennaio 2015 e dicembre 2019 (pre PDTA) e tra gennaio 2020 e dicembre 2021 (post PDTA). Risultati: In 7 anni di osservazione 30 pazienti (20 gravi, 5 lievi, 5 moderati) hanno effettuato 155 visite. Pre PDTA è stato assegnato il codice verde nel 19% delle visite, contro il 4% post PDTA. In 100 su 155 visite è stata effettuata terapia sostitutiva. Nei due periodi confrontati è stata dimostrata una differenza statisticamente significativa sia nel timing tra visita ed infusione di fattore VIII (pre PDTA mediana 84 min, post PDTA 59 min,  $P=0.01$ ), sia nell'esecuzione degli esami strumentali ed ematici prima del trattamento (pre PDTA 42%, post PDTA 3%). Post PDTA inoltre si è ridotto il numero di ricoveri/Osservazioni Brevi, con ricorso a percorsi ambulatoriali. Conclusioni: il PDTA ha permesso di ottimizzare il triage, ridurre in modo significativo i tempi d'attesa per l'esecuzione del trattamento in urgenza e ridurre l'ospedalizzazione, migliorando così la presa in carico dei pazienti.

**P032****ESPERIENZA DELLA UO DI ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA DI SAN GIOVANNI ROTONDO, DAL 2012 AL 2021, NEL TRATTAMENTO DELLA ITP ACUTA E CRONICA DEL BAMBINO, ALLA LUCE DELL'IMPIEGO DEI NUOVI FARMACI**

A. Maggio<sup>1</sup>, A. Spirito<sup>1</sup>, R. De Santis<sup>1</sup>, G. Di Stolfo<sup>2</sup>, F. Lotti<sup>1</sup>, M. Foglia<sup>1</sup>, L. De Santis<sup>1</sup>, R. Gorgoglione<sup>3</sup>, S. Ladogana<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UO Oncoematologia Pediatrica Fondazione Casa

Sollievo della Sofferenza; <sup>2</sup>UO Cardiologia Fondazione Casa Sollievo della Sofferenza; <sup>3</sup>UO Pediatrica Ospedale G. Tatarella, Italy

La trombocitopenia immune (ITP) rappresenta una delle emopatie più frequenti dell'età pediatrica. La malattia ha una buona prognosi, 70% dei bambini guarisce entro sei mesi, 20% cronicizza. Farmaci di I livello sono immunoglobuline (ig) e steroidi. La decisione di trattare dovrebbe basarsi sulla gravità delle manifestazioni cliniche. Tra 2012-2021 sono afferiti alla UO di Oncoematologia Pediatrica di San Giovanni Rotondo 130 bambini con ITP: 46% maschi, 54% femmine. Età alla diagnosi 6,8 anni. PLT d'esordio 11000/mcl. 57 newly diagnosed ITP, 12 ITP persistenti, 37 ITP croniche e 24 piastrinopenie secondarie. Terapia di prima linea effettuata: 15,3% nessuna terapia, 31% Ig, 46% (Ig e steroide); 6,9% PLT; 0,8% steroidi. Il Trattamento di mantenimento è stato necessario in 35/61 pz con ITP cronica. 3 pz ALPS, 2 tiroiditi, 2 Evans Syndrome hanno praticato Micofenolato Mofetile (MMF) con risposta parziale (PLT >50000/mmc). Sirolimus si è dimostrato efficace dopo MMF in: 2 pz Alps, 1 Evans Syndrome. La Splenectomia ha dato una risposta parziale in 2/4 pz, Rituximab (4 pz) inefficace. 10 pz cronici hanno praticato TPO-ra, dopo 2-3 linee di terapia ottenendo: PLT >30.000/mcl in 40% (T1), 30% (T3) e 50% (T6). PLT >10000/mcl: 10% (T1), 20% (T6). Revolade ha migliorato la QoL dei pazienti, azzerando i ricoveri. Effetti collaterali: ipertransaminasemia transitoria (2/10). Nella nostra esperienza i TPO-ra si sono dimostrati efficaci e sicuri, MMF e sirolimus hanno dimostrato efficacia come terapia di seconda linea nei pz con ALPS o come risparmiatori di steroidi nelle Evans Syndrome (Figura 1).

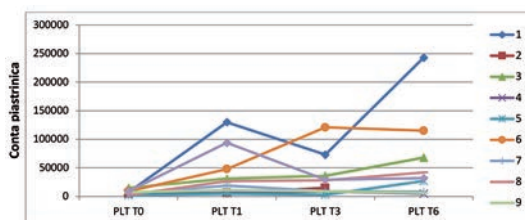


Figura 1. Risposta al trattamento con Eltrombopag nei 10 trattati presso la UO di OEPED di San Giovanni Rotondo.

**P033****CARATTERIZZAZIONE DI UN TANDEM CAR (CD33XCD146) PER IL TARGETING SELETTIVO DI BLASTI E NICCHIA MIDOLLARE NELLA LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA (LMA)**

G. Alberti<sup>1</sup>, C. Arsuffi<sup>1</sup>, A. Pievani<sup>1</sup>, D. Salerno<sup>2</sup>, A. Biondi<sup>1</sup>, S. Tettamanti<sup>1</sup>, M. Serafini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Ricerca M. Tettamanti, Clinica Pediatrica, Università di Milano-Bicocca, Ospedale San Gerardo;

<sup>2</sup>School of Medicine and Surgery, BioNanoMedicine Center NANOMIB; Università di Milano-Bicocca, Italy

Nella leucemia mieloide acuta (LMA), le cellule staminali leucemiche (LSCs) si annidano nella nicchia emato-

poietica e, attraverso interazioni con il microambiente stromale, promuovono chemioresistenza e ricaduta, risultando essere la causa primaria della prognosi negativa nei pazienti. L'interazione tra LSC e stroma sembra inoltre contribuire alla limitata efficacia osservata nelle prime applicazioni cliniche dell'immunoterapia con cellule CAR-T. Quindi, lo sviluppo di *next generation* CAR-T che bersagliano contemporaneamente le LSCs e la nicchia stromale potrebbe rappresentare una strategia terapeutica innovativa e di maggior efficacia. Pertanto, abbiamo combinato un CAR contro l'antigene leucemico CD33 con un CAR diretto contro l'antigene target del microambiente CD146. Di quest'ultimo abbiamo sviluppato sei varianti, caratterizzate da tre spacer di diversa lunghezza combinati a due orientamenti della scFv (*single chain Fragment variable*). La variante CD146-VLVH-CH2mutCH3 è stata selezionata per generare un Tandem CAR (CAR.CD33xCD146-VLVHCH2mutCH3). Le cellule effettrici *Cytokine-Induced-Killer cells* (CIK) sono state modificate tramite il sistema non virale trasposone Sleeping Beauty (SB) per esprimere il Tandem CAR. Successivamente, sono stati effettuati test funzionali *in vitro* di citotossicità, rilascio di citochine e proliferazione, nei confronti dei differenti targets. Le cellule Tandem CAR-CIK hanno mostrato una specifica capacità di riconoscimento ed eliminazione sia di una linea leucemica CD33+ che di una linea cellulare in adesione CD146+, nonostante l'estrema differenza morfologica tra le due tipologie cellulari. Questi risultati preliminari confermano la possibilità di produrre un Tandem CAR quale modello di *next generation* CARs che possa potenziare l'attività antileucemica delle cellule CAR-T colpendo al contempo componenti stromali immunosoppressive della nicchia midollare.

#### P034

##### **MECCANISMI CHE REGOLANO L'ESPANSIONE E LA PERSISTENZA IN VIVO DELLE CELLULE CAR.CD19-T: STUDIO MEDIANTE ANALISI TRASCRITTOMICA SU SINGOLA CELLULA**

M. Guercio<sup>1</sup>, D.A. Silvestris<sup>1</sup>, S. Reddel<sup>1</sup>, A. Giustacchini<sup>2</sup>, G. Hall<sup>2</sup>, S. Castellano<sup>2</sup>, E. Giorda<sup>1</sup>, F. Del Bufalo<sup>1</sup>, M. Sinibaldi<sup>1</sup>, S. Di Cecca<sup>1</sup>, E. Agolini<sup>3</sup>, V. Lanari<sup>3</sup>, S. Caruso<sup>1</sup>, L. Iaffaldano<sup>1</sup>, R. Ciccone<sup>1</sup>, S. Manni<sup>1</sup>, M. Pezzella<sup>1</sup>, A. Sarcinelli<sup>1</sup>, A. Novelli<sup>3</sup>, M. Algeri<sup>1</sup>, P. Merli<sup>1</sup>, B. De Angelis<sup>1</sup>, C. Quintarelli<sup>1,4</sup>, F. Locatelli<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Onco-Ematologia, Unità di Terapia Genica e Cellulare, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Italy; <sup>2</sup>Molecular and Cellular Immunology Section, UCL Great Ormond Street Institute of Child Health, Zayed Centre for Research into Rare Disease in Children, London, UK; <sup>3</sup>Dipartimento di Genetica Medica, Unità di Citogenomica Traslaazionale, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Italy; <sup>4</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università di Napoli Federico II, Italy; <sup>5</sup>Dipartimento di Scienze della vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica di Roma, Italy

La terapia con cellule T trasdotte con un recettore anti-

genico chimerico (CAR-T) ha prodotto notevoli risposte antitumorali nei pazienti affetti da leucemia linfoblastica acuta a precursori B (ALL-B). Sebbene il processo di attivazione delle cellule T sia ben caratterizzato, poco si sa sull'attivazione nel paziente delle cellule CAR-T infuse. Indagare i meccanismi che regolano la persistenza e l'attivazione dei linfociti CAR-T dopo l'infusione è perciò fondamentale per sviluppare strategie immunoterapeutiche più efficaci e prevedere le risposte cliniche. In questo studio è stata eseguita l'analisi trascrittomica su singola cellula in linfociti CAR-T isolati mediante *sorting* dal prodotto farmaceutico (DP), dal sangue periferico (PB) al giorno+9 (momento della massima espansione nel paziente) e al giorno+28 dall'infusione di un paziente affetto da ALL-B e trattato con il prodotto accademico CAR.CD19-T. Mediante *unsupervised cell clustering* abbiamo identificato 12 sottogruppi di cellule T, diversi tra di loro per signature di espressione genica e rappresentatività nei tre campioni studiati. In particolare, le cellule CAR-T del DP sono prevalentemente di tipo CD4 Memory e presentano una up-regolazione dei geni legati alla glicolisi, al metabolismo del fruttosio e del galattosio, e allo stress ossidativo. Le CAR-T isolate al giorno+9 presentano un fenotipo prevalentemente di tipo CD8 Memory e l'attivazione di *pathways* legate al rimodellamento del citoscheletro, a meccanismi di infiammazione e al proteasoma. Infine, le CAR-T isolate al giorno+28 overesprimono i geni marker dell'attivazione delle cellule T e dell'immunità innata. Questi dati forniscono preziose informazioni sui meccanismi molecolari che guidano l'espansione e la persistenza delle CAR-T *in vivo*.

#### P035

##### **LA SUPPLEMENTAZIONE CON LATTOFERRINA ORALE IN CORSO DI CHEMIOTERAPIA DI INDUZIONE NEI PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA LEUCEMIA/LINFOMA PROMUOVE L'EUBIOSI DEL MICROBIOTA INTESTINALE**

D. Zama<sup>1</sup>, N. Decembrino<sup>2</sup>, E. Muratore<sup>3</sup>, F. D'Amico<sup>4</sup>, S. Turroni<sup>4</sup>, D. Leardini<sup>3</sup>, P. Muggeo<sup>5</sup>, R. Mura<sup>6</sup>, K. Perruccio<sup>7</sup>, V. Vitale<sup>8</sup>, M. Zecca<sup>3</sup>, M. Lanari<sup>1</sup>, A. Pession<sup>9</sup>, A. Prete<sup>3</sup>, P. Brigidi<sup>4</sup>, R. Masetti<sup>3</sup>, S. Cesaro<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Pediatria d'Urgenza, Pronto Soccorso e OBI, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna; <sup>2</sup>Pediatric Hematology/Oncology Unit, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo; <sup>3</sup>Pediatric Oncology and Hematology "Lalla Seràgnoli", IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna; <sup>4</sup>Unit of Microbial Ecology of Health, Department of Pharmacy and Biotechnology, University of Bologna; <sup>5</sup>Pediatric Oncology-Hematology Unit, Department of Pediatrics, Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico; <sup>6</sup>Pediatric Oncology Unit, Azienda Ospedaliera Brotzu; <sup>7</sup>Pediatric Oncology-Hematology Unit, Santa Maria della Misericordia Hospital; <sup>8</sup>Pediatric Hematology Oncology Unit, Department of Mother and Child, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata; <sup>9</sup>Pediatric Unit, IRCCS, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Italy

**Introduzione:** Il microbiota intestinale (MI) ha un ruolo strategico nella genesi di patologie emato-oncologiche, e influenza significativamente l'efficacia e la tossicità dei trattamenti. La lattoferrina (LF) è un componente glico-proteico del latte in grado di favorire un corretto mutualismo tra MI e ospite con proprietà anti-microbiche e immunomodulanti. **Materiali e Metodi:** Studio multicentrico (6 centri) prospettico, randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco per valutare l'effetto sul MI della supplementazione con 200 mg di LF bovina orale per 60 giorni nei bambini sottoposti a chemioterapia di induzione all'esordio di leucemia/linfoma. Sono stati raccolti prospetticamente campioni fecali per valutare la composizione del MI all'esordio e durante il trattamento. **Risultati:** Il confronto tra il MI tra i pazienti sani e quelli esordio di leucemia/linfoma, prima della chemioterapia, ha documentato in questi ultimi una minore alpha diversità e una diversa composizione in specie, con una riduzione di generi health-promoting, e un aumento di possibili patobionti ( $p < 0.05$ ). La supplementazione con LF permetteva di mantenere una struttura stabile del MI in termine di alfa diversità, che si riduceva invece nei pazienti-placebo. Akkermansia, il genere principale di Verrucomicrobiaceae, era significativamente ridotto solo nei pazienti-LF, mentre Oscillospira, un batterio health-promoting appartenente alle Ruminococcaceae, era ridotto solo nei pazienti-placebo ( $p \leq 0.05$ ). Inoltre, nel MI dei pazienti-placebo era presente un aumento di Enterococcus spp ( $p \leq 0.05$ ). **Conclusioni:** La supplementazione con LF si è dimostrata efficace nel mantenere una condizione di eubiosi, correlata a un mantenimento di batteri health-promoting e una ridotta overgrowth di germi patobionti, come Enterococcus.

#### P036

### LINFOCITI T CAR.GD2 CONTENENTI I DOMINI DI COSTIMOLAZIONE CD28.41BB PER IL TRATTAMENTO DEI MEDULLOBLASTOMA GD2 POSITIVI

R. Ciccone<sup>1</sup>, S. Caruso<sup>1</sup>, A. Camera<sup>1</sup>, M. Pezzella<sup>1</sup>, S. Di Cecca<sup>1</sup>, L. Iaffaldano<sup>1</sup>, S. Manni<sup>1</sup>, M. Sinibaldi<sup>1</sup>, A. Silvestris<sup>1</sup>, M. Guercio<sup>1</sup>, R. Alaggio<sup>2</sup>, S. Rossi<sup>2</sup>, E. Miele<sup>1</sup>, F. Nazio<sup>1</sup>, A. Mastronuzzi<sup>1</sup>, C. Quintarelli<sup>1,3</sup>, B. De Angelis<sup>1</sup>, F. Locatelli<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Onco-Ematologia, Unità di Terapia Genica e Cellulare, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS; <sup>2</sup>Dipartimento di Patologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS; <sup>3</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università di Napoli Federico II; <sup>4</sup>Dipartimento di Scienze della vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica di Roma, Italy

Il Medulloblastoma (MB) è il tumore cerebrale più frequente dell'età pediatrica, classificato in sottogruppi molecolari con diversa prognosi. GD2 è un disialoganglioside espresso sulla superficie di cellule di neuroblastoma, sarcoma e gliomi con lesioni di H3K27M. L'analisi citofluorimetrica dei tessuti biopsici di MB ha evidenziato nell'86.2% positività al GD2. I sottotipi

SHH e G3/G4 del MB mostrano la più alta espressione di GD2 (34.0%±32.2% e 16.8%±18.4%), mentre il sottogruppo WNT la più bassa (5.9%±6.4%). In modelli preclinici di MB abbiamo valutato l'attività antitumorale delle cellule CAR.GD2.28.4-1BBζ (CAR.GD2) T, già incluse nel nostro studio clinico accademico per il trattamento di pazienti con neoplasie solide extracraniche-GD2+ (NCT03373097). In saggi di co-cultura le CAR.GD2 T lisano significativamente la linea di MB D283(G3) (rispetto alle cellule T-non trasdotte, NT) fino al rapporto CAR T:tumore di 1:32 ( $p=0.021$ ); la linea DAOY(SHH) nel rapporto 1:1 ( $p=0.032$ ) e il PDX-MED411(SHH) nel rapporto 1:1 ( $p=0.002$ ). Nel modello animale di MB-D283, le CAR.GD2 T, al giorno+42, eradicano completamente il tumore (CAR.GD2: 1,3e5±2,1e4 p/sec/cm2/sr; rispetto ai NT: 1,3e9±9,7e8 p/sec/cm2/sr;  $p=0.035$ ) e si osserva un arricchimento della componente CD8+CAR+ nel sangue periferico dei topi. Nel modello *in vivo* di MB-PDX-MED411, si osserva una riduzione significativa del tumore nei topi trattati con CAR.GD2 (5,2e8±8,9e8 p/sec/cm2/sr) rispetto ai NT (2,7e9±4,7e8 p/sec/cm2/sr;  $p=0.03$ ) con una miglior sopravvivenza degli animali infusi con CAR.GD2 (90 giorni-fine esperimento) rispetto ai NT (46 giorni) ( $p=0.03$ ). In conclusione, i dati preclinici mostrano che i CAR.GD2 T possono rappresentare una valida opzione terapeutica per pazienti con MB GD2+.

#### P037

### L'ANALISI TRASCRIPTOMICA A SINGOLA CELLULA MOSTRA UN'ELEVATA ETEROGENEITÀ INTRA-TUMORALE NEL LINFOMA DI BURKITT PEDIATRICO

L. Mussolin<sup>1,2</sup>, C. Corinaldesi<sup>3</sup>, I. Galligani<sup>1,2</sup>, A.B. Holmes<sup>3</sup>, F. Lovisa<sup>1,2</sup>, E. Carraro<sup>1</sup>, M. Pillon<sup>1</sup>, R. Dalla-Favera<sup>3,4,5</sup>, A. Biffi<sup>1,2</sup>, K. Basso<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova, Italy; <sup>2</sup>Istituto di Ricerca Pediatrica Città della Speranza, Italy; <sup>3</sup>Institute for Cancer Genetics, Departments of <sup>4</sup>Pathology and Cell Biology; <sup>5</sup>Genetics & Development, Microbiology & Immunology, Herbert Irving Comprehensive Cancer Center, Columbia University, USA

**Background:** Il linfoma di Burkitt (LB) rappresenta il linfoma non-Hodgkin più frequente in età pediatrica con una prognosi piuttosto infausta per i pazienti che vanno incontro a recidiva; la controparte normale è rappresentata dalle cellule B del centro germinativo corrispondenti alla "dark zone". **Obiettivo:** indagare l'eterogeneità intratumorale in relazione alla controparte normale e le implicazioni cliniche ad essa associate mediante sequenziamento a singola cellula. Questa tecnologia permette di studiare le differenze cellulari con una risoluzione ottimale e quindi di comprendere la particolarità di una cellula all'interno del suo microambiente. **Metodi:** Dodici campioni tumorali sono stati analizzati mediante sequenziamento a singola cellula (Chromium Next GEM Single Cell 5' kit v2); inoltre è stata condotta un'analisi del repertorio immunoglobulinico mediante l'utilizzo di V(D)J



Enrichment Kit Human B-cell (10x Genomics). La normalizzazione dei dati, la riduzione dimensionale, l'identificazione dei cluster e le analisi di espressione differenziale sono state eseguite utilizzando metodi standard e di machine learning. Risultati: Abbiamo analizzato circa 20.000 cellule tumorali in totale. L'analisi trascrittomiche a singola cellula ha evidenziato una certa eterogeneità tra i pazienti, ma anche la presenza di specifiche sottopopolazioni condivise. L'eterogeneità trascrizionale intra-tumorale è stata associata con marcatori del ciclo cellulare, marcatori di attivazione cellulare e marcatori della cellula di origine. Conclusioni: L'analisi condotta ci ha permesso di dimostrare che anche il LB è caratterizzato da un'elevata eterogeneità intra-tumorale. L'analisi dei profili trascrizionali dei clusters indentificati e la correlazione con la prognosi sono in corso e ci permetteranno di definirne il loro ruolo nella risposta alla terapia.

**P038****ABSTRACT NON PUBBLICABILE****P039**

**SCREENING FARMACOLOGICO IN VITRO PER IL TARGETING DI SOTTOGRUPPI DI LEUCEMIA ACUTA LINFOBLASTICA PEDIATRICA AD ALTO RISCHIO DI RICADUTA**

A. Oikonomou<sup>1</sup>, M. Quadri<sup>1</sup>, L. Valsecchi<sup>1</sup>, S. Bhatia<sup>2</sup>, M. Bardini<sup>1</sup>, G. Fazio<sup>1</sup>, C. Palmi<sup>1</sup>, A. Borkhardt<sup>2</sup>, A. Biondi<sup>1,3</sup>, G. Cazzaniga<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Centro Ricerca Tettamanti, Centro Maria Letizia Verga, Italy; <sup>2</sup>Clinica di Ematologia Pediatrica, Università di Dusseldorf, Germany; <sup>3</sup>Clinica Pediatrica, Università di Milano Bicocca, Italy; <sup>4</sup>Genetica Medica, Università di Milano Bicocca, Italy

Nonostante i progressi ottenuti, il 15% dei pazienti pediatrici con LAL non risponde alle terapie convenzionali e ricade. Il tentativo di migliorare i tassi di guarigione mediante l'intensificazione del trattamento comporterebbe tuttavia un aumento inaccettabile della tossicità. Lo scopo di questo studio è identificare nuovi farmaci mirati al trattamento di specifici sottogruppi di pazienti ad alto rischio di ricaduta per i quali la chemioterapia convenzionale è insufficiente. In particolare, abbiamo valutato il profilo di risposta di 36 pazienti pediatrici LAL-BCP (9 pazienti con Sindrome di Down e overespressione del gene CRLF2, 17 pazienti con riarrangiamento del gene PAX5 o JAK2 e 10 pazienti "infant" con riarrangiamento del gene MLL) e di 14 campioni sani. I blasti leucemici derivati da pazienti all'esordio di malattia sono stati espansi tramite xenotrapianto *in vivo*, isolati dal midollo osseo dei topi leucemici e quindi seminati in piastre da 1536 pozzetti per lo screening farmacologico *ex vivo* utilizzando una libreria di 174 farmaci (in 6 diverse concentrazioni, da 8nM a 25uM) già approvati nella pratica clinica per diverse patologie. Dopo 72h è stata misurata la vitalità cellulare tramite saggio di ATP in luminescenza (CellTiter-Glo). Per ogni campione è stato calcolato lo score di sensibilità quantitativa a ciascun farmaco (DSS) considerando l'area sottesa dalla curva dose-risposta

ottenuta dalle 6 concentrazioni, normalizzata sul veicolo (DMSO). Le analisi in corso sono promettenti nell'identificazione di noti e nuovi farmaci attivi; la definizione del profilo di risposta ai farmaci permetterà di identificare nuovi target per un approccio terapeutico personalizzato.

**P040**

**MUSASHI-2 HA UN RUOLO CHIAVE NELLA LEUCEMIA ACUTA LINFOBLASTICA INFANT MLL RIARRANGIATA E RAPPRESENTA UN NUOVO POTENZIALE TARGET TERAPEUTICO**

L. Valsecchi<sup>1</sup>, S. Procopio<sup>1</sup>, S. Naso<sup>1</sup>, A. Biondi<sup>1,2</sup>, G. Cazzaniga<sup>1,3</sup>, M. Bardini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Ricerca Tettamanti, Centro Maria Letizia Verga; <sup>2</sup>Clinica Pediatrica, Università di Milano Bicocca; <sup>3</sup>Genetica Medica, Università di Milano Bicocca, Italy

La Leucemia Acuta Linfoblastica ad insorgenza entro l'anno con riarrangiamento del gene MLL (LAL infant MLLr) è una forma di leucemia rara ma molto aggressiva, associata a prognosi infausta e alto rischio di ricaduta, che ancora oggi risulta incurabile con le attuali terapie convenzionali. Perciò, l'identificazione dei geni coinvolti nella leucemogenesi e nella resistenza ai farmaci è essenziale per sviluppare nuove terapie personalizzate. Nel contesto del prossimo protocollo Interfant-21, uno degli studi biologici proposti (Add-on studies) ha come oggetto lo studio del ruolo funzionale della RNA-binding protein Musashi-2 (MSI2). MSI2 regola la proliferazione e il differenziamento delle cellule ematopoietiche e mantiene il pool di cellule staminali (sia normali che maligne). L'overespressione di MSI2 nei tumori (incluse le leucemie) è associata a una prognosi sfavorevole. Questo studio mette in luce, per la prima volta, il ruolo cruciale di MSI2 nella LAL MLLr. In una linea cellulare umana di LLA MLL-AF4+ in cui il gene MSI2 è stato inattivato tramite CRISPR/CAS9 genome editing, abbiamo dimostrato che l'assenza di MSI2 determina: uno svantaggio proliferativo delle cellule *in vitro*, una ridotta capacità leucemogena *in vivo* e una sensibilizzazione ai farmaci glucocorticoidi *in vitro* (Desametasone o Prednisolone). I pazienti LAL infant MLLr sono tipicamente resistenti ai glucocorticoidi, perciò il ruolo di MSI2 in questo contesto è di particolare rilievo dal punto di vista clinico, gettando le basi per l'utilizzo di nuovi farmaci inibitori di MSI2 (es. Ro 08-2750) in combinazione con glucocorticoidi come nuova strategia terapeutica per il trattamento dei pazienti infant.

**P041**

**ATTIVINA-A MODULA LA VESCICOLAZIONE E L'ESPRESSIONE DEL MIR-491-5P NELLA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA DI TIPO B (LLA-B)**

E. Licari<sup>1</sup>, G. Cricri<sup>1</sup>, F. Raimondo<sup>2</sup>, M. Pitto<sup>2</sup>, S. Bresolin<sup>3</sup>, A. Biondi<sup>1,4</sup>, V. Bollati<sup>5</sup>, E. Dander<sup>1</sup>, G. D'Amico<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Ricerca Tettamanti, Clinica Pediatrica,



Università di Milano-Bicocca, Fondazione MBBM; <sup>2</sup>Unità di Proteomica e Metabolomica Clinica, Università di Milano-Bicocca; <sup>3</sup>Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova; <sup>4</sup>Clinica Pediatrica Ospedale S. Gerardo, Fondazione MBBM, Università di Milano-Bicocca; <sup>5</sup>EPIGET – Laboratorio di Epidemiologia, Epigenetica e Tossicologi, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università di Milano, Italy

Attivina-A è una citochina che svolge un importante ruolo nella progressione tumorale. Recentemente, il nostro gruppo ha dimostrato che Attivina-A è abbondante nel midollo dei pazienti pediatrici con LLA-B e promuove la migrazione e l'invasività delle cellule leucemiche. Le Vescicole Extracellulari (VE) rappresentano una via di comunicazione intercellulare e sono coinvolte nella progressione tumorale grazie alle molecole che contengono, fra cui i microRNA. L'obiettivo del progetto è comprendere il ruolo di Attivina-A sul rilascio di VE dalla linea di LLA-B, 697, ed il loro contributo nella progressione leucemica. Dopo stimolazione con Attivina-A, abbiamo rilevato mediante Nanosight, un aumento significativo della produzione di esosomi (incremento medio(IM)=1,99±0,9;p=0.0005) e microvescicole (IM=1,3±0,4;p=0.0066;n=16). Inoltre, tramite OpenArray, abbiamo dimostrato che Attivina-A modifica il contenuto dei microRNA nelle VE. Infatti, Attivina-A dopo 24h aumenta l'espressione del miR-491-5p di 2.9 volte nelle VE (p<0.0001), e di 1,5 volte a livello intracellulare (±sd=0,4;p=0.0004;n=14). Il miR-491-5p è stato correlato alla chemio-resistenza. Il nostro gruppo ha dimostrato che Attivina-A induce chemio-resistenza nelle cellule 697 trattate con Asparaginasi. Pertanto, ipotizziamo che l'aumento del miR-491-5p indotto da Attivina-A possa contribuire alla chemio-protezione. Tramite qRT-PCR, abbiamo dimostrato che dopo 72h la combinazione Attivina-A+Asparaginasi, aumenta il miR-491-5p nelle cellule leucemiche di 2,3 volte rispetto alla sola Attivina-A (±sd=1;p=0.0422) e di 1,4 volte rispetto alla sola Asparaginasi (±sd=0,2;p=0.0044;n=8). Inoltre, Attivina-A promuove l'espressione di BCL-2 nelle VE, indicando un potenziale stimolo anti-apoptotico (IM=1,5;±sd=0,2;p=0.0032;n=5). Questi dati dimostrano che Attivina-A modula la vescicolazione delle cellule LLA-B, e l'espressione del miR-491-5p. Studi futuri saranno necessari per comprendere il ruolo del miR-491-5p nella chemio-protezione indotta da Attivina-A.

#### P042

##### **RUOLO DEL NOTCH SIGNALLING NELLE ALTERAZIONI DELLA NICCHIA MIDOLLARE DI LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA**

C. Tomasoni, C. Arsuffi, A. Biondi, A. Pievani, M. Serafini

Centro di Ricerca M. Tettamanti, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Dipartimento di Pediatria Ospedale San Gerardo, Fondazione MBBM, Italy

L'alterazione della nicchia midollare favorisce chemo-

resistenza nei pazienti affetti da leucemia mieloide acuta (LMA). Tra i principali responsabili di questo fenomeno vi sono le cellule stromali mesenchimali (MSCs). Un nostro recente studio ha dimostrato come queste cellule generino *in vivo* un ossicolo caratterizzato dalla scarsa presenza di osteoblasti maturi e da un'alta proporzione di pre-osteoblasti, evidenziando quindi un'alterata capacità differenziativa (Pievani A, Haematologica 2020). Ad oggi, il meccanismo attraverso il quale i blasti alterano le proprietà osteogeniche delle MSCs non è ancora stato chiarito. Utilizzando un modello 2D di nicchia midollare umanizzata, il processo di osteogenesi è stato valutato in MSCs normali esposte a linee cellulari e blasti primari di LMA o cellule staminali ematopoietiche. Solo in presenza delle cellule LMA, le MSCs hanno mostrato un incremento di espressione di TNAP (Tissue Non-specific Alkaline Phosphatase), marcatore dell'osteogenesi precoce, una riduzione dell'espressione di geni coinvolti nell'osteogenesi tardiva, nonché l'attivazione del Notch signalling. Il medesimo risultato è stato ottenuto stimolando le MSCs con Jagged1 ricombinante e abrogato dall'aggiunta dell'inibitore della  $\gamma$ -secretasi. Inoltre, l'esposizione a cellule LMA ha indotto nelle MSCs un incremento nell'espressione dei geni coinvolti nella leucemogenesi e una riduzione di quelli coinvolti nel supporto alla normale ematopoiesi. In conclusione, questi dati indicano che i blasti LMA possono indurre nelle cellule stromali un'alterazione nelle prime fasi dell'osteogenesi, parzialmente mediata dall'attivazione del Notch signalling, in grado di favorire la generazione di una nicchia pro-leucemica. Questi risultati potranno portare all'identificazione di nuovi bersagli per terapie mirate al microambiente nei pazienti affetti da LMA.

#### P043

##### **IPOTIROIDISMO E NODULI TIROIDEI IN PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA LINFOMA DI HODGKIN TRATTATI CON CHEMIORADIOTERAPIA**

I. Iamundo De Cumis<sup>1</sup>, L. Cara<sup>3</sup>, M.B. Piludu<sup>3</sup>, S. Maninchedda<sup>4</sup>, M.A. Deidda<sup>1</sup>, S. Loi<sup>2</sup>, R. Barbara<sup>1</sup>, R. Mura<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Radioterapia, Ospedale Businco, ARNAS G. Brotzu; <sup>2</sup>Fisica medica, Ospedale Businco, ARNAS G. Brotzu; <sup>3</sup>SC Oncematologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Microcitmico A. Cao; <sup>4</sup>Facoltà di Medicina, Università di Cagliari, Italy

Introduzione: La tossicità tiroidea è uno dei late effects più frequenti nei pazienti trattati per linfoma di Hodgkin (HL) cervicale e mediastinico con chemioradioterapia. Obiettivi: valutare la correlazione tra radioterapia somministrata a pazienti con HL trattati con il protocollo AIEOP LH 2004 e insorgenza di ipotiroidismo e noduli tiroidei. Metodi: dal 2009 al 2017, trattati 16 pazienti, nei 15 analizzati, età media 14 anni valutati al FU TSH, fT4 ed ecografia e analizzati volume tiroideo ricevente 5(V5), 10(V10), 15(V15), 20(V20), 25(V25) Gy e la dose ricevuta da 2.2 ml di ghiandola tiroide. Risultati: Dei pazienti stratificati nei 3 gruppi GR1 (3),

GR2 (5) GR3 (7) 9 avevano ricevuto 25,2 Gy e 6 14,4 Gy. In 7 pazienti (47%) 2.2 ml della ghiandola tiroide prendeva più di 25 Gy (cut-off da letteratura), per gli altri la media della dose era 15Gy. Al FU (media 8.5 anni) 10 pazienti (67%) mostravano alterazioni tiroidee 8 (53%) 1 o più noduli (6 25.2 Gy, 2 ipotiroidismo, 4 noduli e ipotiroidismo). Un paziente trattato con 25.2 Gy ha sviluppato carcinoma papillare (V5 86%, 2.2ml 7 Gy). La dose media di V5,V10,V15 era maggiore nei pazienti con almeno un'alterazione tiroidea, con V5 statisticamente significativa ( $p < 0.041$ ). Se stratificati in 3 gruppi (una alterazione, 2 o nessuna) la dose ricevuta da 2.2 ml di tiroide era significativamente maggiore in quelli con 2 alterazioni ( $p < 0.05$ ) (Figura 1). Conclusioni: L'ipotiroidismo e noduli tiroidei sono frequenti nei pazienti sopravvissuti per LH, una stretta sorveglianza è fondamentale per valutare late effects e consentire una diagnosi precoce di SNM.

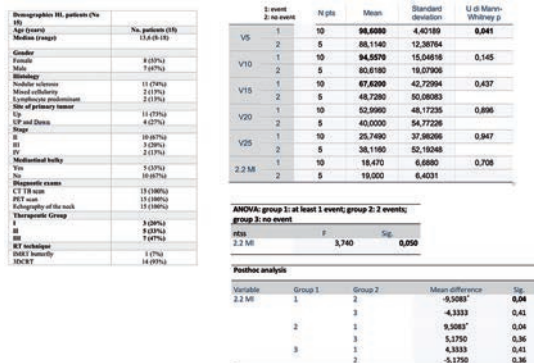


Figura 1.

**P044**

**LEUCEMIA LINFLOBLASTICA ACUTA IPODIPLOIDE E SINDROME DI LI-FRAUMENI: NECESSITÀ DI UNO STUDIO PROSPETTICO**

L.R. Bettini<sup>1</sup>, C. Saitta<sup>1</sup>, B. Buldini<sup>2</sup>, S. Rebellato<sup>1</sup>, A. Biondi<sup>1,3</sup>, G. Fazio<sup>1</sup>, G. Cazzaniga<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Centro Ricerca Tettamanti, Centro Maria Letizia Verga; <sup>2</sup>Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova; <sup>3</sup>Clinica Pediatrica, Università di Milano Bicocca; <sup>4</sup>Genetica Medica, Università di Milano Bicocca, Italy

L'associazione tra leucemia linfoblastica (LLA) acuta low-hypodiploid e sindrome Li-Fraumeni è stata dimostrata negli ultimi anni. Abbiamo caratterizzato l'incidenza di varianti germinali di TP53 nella coorte italiana retrospettiva di pazienti AIEOP con LLA ipodiploide, identificando la presenza di mutazioni germinali nel 32% (13/40) dei casi. Nei pazienti mutati è stata osservata una frequenza maggiore di secondi tumori (23%, 2 casi di osteosarcoma, 1 di LMA) e di familiarità per tumori (30%), rispetto a quanto descritto nel gruppo TP53 wild-type. Queste evidenze, unite alla recente pubblicazione delle linee guida GENTURIS sulla diagnosi e il monitoraggio della sindrome di Li-Fraumeni,

hanno portato all'attivazione di nuovi studi nell'ambito della LLA ipodiploide. In particolare, è stata proposta e approvata l'analisi prospettica dei casi di LLA ipodiploide, con l'obiettivo di offrire a questi pazienti una consulenza genetica e la successiva analisi di TP53 sul tessuto di malattia e tessuto germinale. L'evidenza di una mutazione germinale di TP53 porterebbe all'attivazione di follow-up di sorveglianza specifici per il paziente, estensione della consulenza genetica ai familiari e l'utilizzo di particolare attenzione alla selezione del donatore familiare in caso di trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT). A questo proposito, è stato avviato uno studio retrospettivo EBMT volto a correlare la presenza di mutazione di TP53 e l'incidenza di secondi tumori nella coorte di pazienti LLA ipodiploidi sottoposti a HSCT. La raccolta di questi dati mira a contribuire all'acquisizione di nuove conoscenze utili alla definizione di un percorso terapeutico e di sorveglianza personalizzato per questa categoria di pazienti.

**P045**

**PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA LAL-B PRESENTANO UN PROFILO DI ESPRESSIONE ALTERATO DEI GENI FERRO-CORRELATI**

M.M. Capelletti<sup>1</sup>, S. Pelucchi<sup>1</sup>, M. D'Angiò<sup>1,2</sup>, G. Fazio<sup>2</sup>, A. Biondi<sup>1,2</sup>, A. Piperno<sup>3</sup>, G. Cazzaniga<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Milano Bicocca; <sup>2</sup>Centro Ricerca Tettamanti, Centro Maria Letizia Verga; <sup>3</sup>Centro Malattie Rare e Disordini del Metabolismo del Ferro, ASST-Monza, Italy

Recenti studi hanno evidenziato un possibile collegamento fra un'alterata omeostasi del ferro e neoplasie ematologiche. Scopo del progetto è l'analisi preliminare del profilo di espressione di geni correlati con il ferro in una coorte di pazienti pediatrici affetti da leucemia acuta linfoblastica di tipo B (LAL-B). La coorte considerata comprende campioni di midollo osseo alla diagnosi di 93 pazienti con LAL-B e 8 controlli sanidonaatori di trapianto. I pazienti sono stati classificati secondo la presenza delle traslocazioni cromosomiche t(1;19), t(12;21), t(9;22) e t(4;11), e per livelli di malattia minima residua (MRD): rischio alto (HR), medio (MR) e standard (SR). Tramite qRT-PCR, sono stati analizzati i geni FTL (L-Ferritina), TFRC (Recettore per la transferrina di tipo 1), HAMP (Epcidina), SLC40A1 (Ferroportina-1) e CP (Ceruloplasmina). Dalle analisi emerge una ridotta espressione dei geni TFRC e FTL in MR e SR rispetto ai controlli, mentre si osserva un'elevata espressione di TFRC in HR. Non si sono osservati cambiamenti nell'espressione di HAMP, mentre SLC40A1 e CP risultano significativamente over-espressi negli HR rispetto a MR, SR e ai campioni controllo. Inoltre, CP risulta significativamente up-regolata in pazienti con t(9;22) rispetto ai controlli e alla classe t(1;19). Questi dati preliminari suggeriscono un diverso profilo d'espressione genica dei geni del ferro per il gruppo HR; ciò potrebbe aprire nuovi scenari nel trattamento della B-LLA, ponendo il metabolismo del ferro al centro di future ricerche.

**P046****EFFICACIA IN VITRO ED IN VIVO DI UN NUOVO INIBITORE TIROSINCHINASICO PER IL TRATTAMENTO DEI RIARRANGIAMENTI DEL GENE JAK2 NELLA LEUCEMIA ACUTA LINFOBLASTICA PEDIATRICA**

M. Quadri<sup>1</sup>, C. Saitta<sup>1</sup>, S. Palamini<sup>1</sup>, C. Palmi<sup>1</sup>, A. Biondi<sup>1,2</sup>, G. Cazzaniga<sup>1,3</sup>, G. Fazio<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Ricerca Tettamanti, Centro Maria Letizia Verga;

<sup>2</sup>Clinica Pediatrica, Università di Milano Bicocca;

<sup>3</sup>Genetica Medica, Università di Milano Bicocca, Italy

Sebbene il trattamento sia curativo per l'85% dei bambini con leucemia acuta linfoblastica a cellule B (LAL-B), la ricaduta rimane una delle principali cause di mortalità. Alterazioni della via di segnale JAK/STAT sono presenti nel 7% dei casi "Philadelphia-like". JAK2 codifica per una tirosin-chinasi non recettoriale fondamentale per l'emopoiesi, i cui geni di fusione sono scarsamente caratterizzati. Obiettivo dello studio è l'identificazione di traslocazioni di JAK2 tra pazienti pediatrici di LAL-B e lo sviluppo di modelli pre-clinici di targeting. In una coorte di pazienti pediatrici ad alto rischio di LAL-B, tramite NGS abbiamo identificato 11 traslocazioni di JAK2 con diversi partner, tra i quali PAX5 unico ricorrente. I blasti di 3 casi con fusioni PAX5::JAK2, ATF7IP::JAK2 e ZEB2::JAK2 sono state espresse *in vivo* in topi NSG. *In vitro*, abbiamo dimostrato che l'iperfosforilazione basale di pY1007-1008-JAK2, pS727-STAT3 e pY694-STAT5 viene inibita trattando dai 30 minuti alle 48 ore con CHZ868, inibitore tirosin-chinasico di classe II. Dopo 48 ore di trattamento CHZ868 ha causato apoptosi, incrementata nella combinazione con desametasone. Nel caso PAX5::JAK2, abbiamo inoltre osservato sinergia nei trattamenti con BIBF1120/Nintedanib, inibitore di LCK (attivata in fusioni di PAX5). Infine, abbiamo dimostrato l'efficacia *in vivo* di CHZ868 dopo trattamenti giornalieri per due settimane, osservando una significativa riduzione dei blasti negli organi ematopoietici e della fosforilazione di pY1007-1008-JAK2, pY694-STAT5 e pS473-AKT. CHZ868 è un farmaco promettente per il trattamento delle fusioni di JAK2 nella LAL-B, che in combinazione potrebbe ridurre la tossicità della chemioterapia convenzionale.

**P047****SEI MESI DI TRASCRITTOMA DEI PAZIENTI ARRUOLATI AL PROTOCOLLO AIEOP-BFM ALL2017: LA SORPRESA DELLE T-ALL**

C. Saitta<sup>1</sup>, F. Colnaghi<sup>1</sup>, A. Colombo<sup>1</sup>, D. Silvestri<sup>2</sup>, B. Buldini<sup>3</sup>, M.G. Valsecchi<sup>2,4</sup>, A. Biondi<sup>1,5</sup>, G. Fazio<sup>1</sup>, G. Cazzaniga<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup>Centro Ricerca Tettamanti, Centro Maria Letizia Verga;

<sup>2</sup>Centro Operativo di Ricerca Statistica; <sup>3</sup>Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova;

<sup>4</sup>Statistica Medica, Università di Milano Bicocca;

<sup>5</sup>Clinica Pediatrica, Università di Milano Bicocca;

<sup>6</sup>Genetica Medica, Università di Milano Bicocca, Italy

Nella Leucemia Acuta Linfoblastica (LAL) l'identificazione di geni di fusione è indispensabile per la stratificazione del rischio e per identificare bersagli terapeutici in approcci di medicina di precisione. Da dicembre 2021, abbiamo introdotto l'analisi trascrittomica tramite Next Generation Sequencing (RNAseq) in LAL, con l'obiettivo primario di identificare geni di fusione. Sono state arruolate 168 diagnosi consecutive, 142(84.5%) LAL-B e 26(15.5%) T; 126/142 LAL-B e 24/26 con LAL-T sono state analizzate in RNAseq. Lo screening convenzionale con multiplex RT-PCR eseguito in parallelo ha evidenziato una concordanza del 98.7% (discordanti: 1 BCR::ABL1 identificato in RNAseq e 1 ETV6::RUNX1 in RT-PCR). Geni di fusione sono stati individuati in 58/150(38.7%) pazienti analizzati, 50 nei 47 pazienti con LLA B (3 pazienti con due fusioni) e 11/24 pazienti affetti da LAL T. In totale, 29/61 fusioni (47.5%) non sarebbero state identificabili con metodica tradizionale. Di queste, 18 (62%) sono state identificate in LAL-B, 7/18 (38.9%) coinvolgenti il gene PAX5. Le 11 fusioni identificate nei 24 casi LAL-T (45.83%) sono così classificabili: 3 ABL-class, 3 MLL/MLLT10, 2 CDK6-class, 2 ETV6-class e 1 POLE::FUS. Complessivamente, abbiamo dimostrato che la metodica NGS su RNA è vantaggiosa rispetto alle metodologie gold standard per identificare geni di fusione. Sorprendentemente, abbiamo identificato un'elevata ricorrenza di geni di fusione nella LAL-T, utili sia come marcatori di malattia, nonché per dare razionale all'eventuale utilizzo di terapie alternative (es. inibitori di tirosin-chinasi nei casi ABL-class), aprendo così un nuovo scenario per questo sottogruppo meritevole di più efficaci terapie.

**P048****MONITORAGGIO DELLE SCHEDE DI DIAGNOSI 2 DEL PROTOCOLLO AIEOP-BFM ALL2017: DATI PRELIMINARI DELLO STUDIO DELLA PREDISPOSIZIONE GENETICA NEL CONTESTO DELLA LEUCEMIA ACUTA LINFOBLASTICA**

L.R. Bettini<sup>1</sup>, D. Silvestri<sup>2</sup>, C. Rizzari<sup>3</sup>, M.G. Valsecchi<sup>2,4</sup>, A. Biondi<sup>1,3</sup>, G. Cazzaniga<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Centro Ricerca Tettamanti, Centro Maria Letizia Verga;

<sup>2</sup>Centro Operativo di Ricerca Statistica, Fondazione Tettamanti;

<sup>3</sup>Clinica Pediatrica, Università di Milano Bicocca;

<sup>4</sup>Statistica Medica, Università di Milano Bicocca;

<sup>5</sup>Genetica Medica, Università di Milano Bicocca, Italy

Le nuove conoscenze scientifiche stimano che circa il 5-10% dei bambini con tumore presentino una causa genetica predisponente. Il monitoraggio delle "schede di Diagnosi 2" del protocollo AIEOP-BFM ALL2017 mostra che 112 pazienti, il 12% dei pazienti arruolati al protocollo, presenta almeno un criterio clinico meritevole di approfondimento nel sospetto di una condizione predisponente i tumori. In particolare, 34/112 (30%) presenta anamnesi familiare positiva per ricorrenza di tumori giovanili: 15/34 riportano un familiare di I°, 13/34 un familiare di II° e 6/34 familiari di I e II°. In



80/112 (71%) si rileva almeno una comorbilità o una diagnosi genetica nota. Tra le comorbilità, 20 pazienti presentano una malformazione congenita isolata, 13 disabilità intellettiva, 26 una diagnosi genetica nota. Tra queste: 18/26 sindrome di Down, 1 sindrome di Rubinstein-Taibi, 1 Neurofibromatosi 1, 1 Beckwith Wiedemann, 1 ADA-SCID, 1 sindrome di Schwachmann-Diamond, 1 glicogenosi 3, 1 sindrome di Klinefelter, 1 sindrome di Jacobs. A tutti i pazienti è stata proposta una consulenza genetica, accettata in 91/112 (81%). In accordo con i centri AIEOP e i genetisti di riferimento, si sta procedendo all'esecuzione di approfondimenti genetici (pannello NGS target, Whole Exome Sequencing, Whole Transcriptome analysis). Lo studio delle condizioni predisponenti la LLA avrà ricadute sulla consulenza genetica al paziente e ai suoi familiari, la selezione del donatore nei pazienti candidati a trapianto di cellule staminali ematopoietiche e su eventuali scelte terapeutiche. Non da ultimo, il riconoscimento di mutazioni genetiche potrà contribuire ad una miglior comprensione del processo di leucemogenesi.

#### P049

##### IL RUOLO DI ATTIVINA-A NEL MECCANISMO DI RESISTENZA ALLA CHEMIOTERAPIA NELLA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA DI TIPO B

R. Starace<sup>1</sup>, A. Fallati<sup>1</sup>, A.M. Giussani<sup>1</sup>, M. Mauri<sup>2</sup>, R. Piazza<sup>2</sup>, A. Biondi<sup>3</sup>, C. Rizzari<sup>3</sup>, G. D'Amico<sup>1\*</sup>, E. Dander<sup>1\*</sup>

\*Condividono il titolo di ultimo autore.

<sup>1</sup>Centro di Ricerca Tettamanti, Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Fondazione MBBM; <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Ospedale San Gerardo; <sup>3</sup>Unità Pediatrica Onco-Ematologica, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Fondazione MBBM, ASST Monza, Italy

Una delle principali problematiche associate alla Leucemia Linfoblastica Acuta di tipo B (LLA-B) è data dalla protezione svolta dal microambiente midollare alterato. In tale contesto, Attivina-A è una molecola chiave in grado di svolgere un'azione pro-leucemica. Lo scopo del progetto è stato quello di valutare la capacità di Attivina-A di mediare la resistenza ai chemioterapici usati negli attuali protocolli clinici. Mediante citofluorimetria abbiamo dimostrato che Attivina-A induce chemioprotezione nella linea di LLA-B 697. Infatti, la percentuale di cellule stimolate con Attivina-A rimaste vive dopo 72 ore di trattamento con Desametasone (62.54%±6.48%, p<0.00001, n=15) e con Asparaginasi (51.17%±11.92%, p=0.0010, n=11) risulta significativamente aumentata rispetto alle cellule Non Stimolate (NS) (Desametasone=43.37%±7.64%, n=15; Asparaginasi=33.44%±10.03%, n=11). In seguito a pre-stimolazione con Attivina-A abbiamo dimostrato una riduzione delle cellule con caspasi-3 attiva sia durante il trattamento con Desametasone (riduzione=50.7%±21.7%, p=0.0003, n=8) che con Asparaginasi (riduzione=50.6%±6.2%, p<0.0001, n=8)

rispetto alle NS. Inoltre dopo pre-stimolazione con Attivina-A abbiamo dimostrato una riduzione significativa della forma clivata della proteina pro-apoptotica BAX, rispetto alle NS, sia in caso di trattamento con Desametasone (riduzione BAX=57%±18.7%, p=0.0007, n=6) che con Asparaginasi (riduzione=55.6%±31.6%, p=0.008, n=6). Lo stesso è stato osservato anche per la proteina BAK (Desametasone: riduzione=35.3%±22.9%, p=0.013, n=6) (Asparaginasi: riduzione=36.8%±15.8%, p=0.0023, n=6). Parallelamente, la proteina anti-apoptotica BCL2 è risultata aumentata nelle cellule trattate con Desametasone+Attivina-A (aumento=76%±62.3%, p=0.0142, n=6) rispetto alle NS. Infine, mediante microscopia confocale Attivina-A è risultata in grado di ridurre i livelli di Specie Reattive dell'Ossigeno (ROS) indotte dal trattamento con Desametasone (riduzione=60%±1.4%, p=0.0002, n=3) ed Asparaginasi (riduzione=51.9%±4.6%, p=0.0026, n=3). Tali risultati evidenziano il ruolo chiave di Attivina-A nel meccanismo di chemioprotezione, suggerendo un potenziale utilizzo di suoi inibitori nel trattamento della LLA-B.

#### P050

##### IMPLEMENTAZIONE DEL PASSAPORTO DEL LUNGO-SOPRAVVIVENTE NEI CENTRI AIEOP. ULTIMO REPORT 2022

M. Muraca<sup>1</sup>, A. Beccaria<sup>1</sup>, R. Tallone<sup>1</sup>, E. Biasin<sup>2</sup>, G. Giorgiani<sup>3</sup>, D. Fraschini<sup>4</sup>, A. Cattoni<sup>4</sup>, A. Mastronuzzi<sup>5</sup>, M. Pillon<sup>6</sup>, M.G. Valsecchi<sup>7</sup>, G. Stabile<sup>9</sup>, F. Bagnasco<sup>10</sup>, B. Nicolas<sup>1</sup>, A. Aulicino<sup>1</sup>, M. Benvenuto<sup>1</sup>, M. Terenziani<sup>8</sup>, R. Haupt<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro D.O.P.O., Dipartimento Emato-Onco-Trapianto Cellule Staminali Ematopoietiche, IRCCS Giannina Gaslini; <sup>2</sup>Divisione di Emato-Oncologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, Città della Salute e della Scienza, Ospedale Pediatrico Regina Margherita, Università di Torino; <sup>3</sup>Divisione di Emato-Oncologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo; <sup>4</sup>Clinica Pediatrica, Ospedale San Gerardo, Università di Milano-Bicocca, Fondazione MBBM, Monza; <sup>5</sup>Dipartimento di onco-ematologia e terapia cellulare e genica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù; <sup>6</sup>Clinica di Onco-Ematologia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino; <sup>7</sup>Dipartimento Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano Bicocca; <sup>8</sup>Struttura Complessa di Pediatria, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Dei Tumori; <sup>9</sup>Consorzio Inter-Universitario Cineca, Casalecchio di Reno, Bologna, Italia; <sup>10</sup>Direzione Scientifica, IRCCS Giannina Gaslini, Italy

Il Passaporto (SurPass) del lungo-sopravvivate da tumore pediatrico (LSTP) è un documento elettronico, generato all'interno della piattaforma AIEOP, che fornisce raccomandazioni personalizzate per il follow-up agevolando l'implementazione continua delle conoscenze sugli effetti tardivi. Tale documento è diviso in due parti: la prima contiene la storia clinica e il trattamento oncologico mentre la seconda riporta le raccomandazioni gene-



rali e specifiche. Queste ultime (evidence/consensus-based) sono generate automaticamente secondo algoritmi basati sulle 45 raccomandazioni sviluppate con il contributo dell'International Guidelines Harmonization Group (IGHG), il progetto PanCareFollow-up (PCFU) approvate dal Gruppo di Lavoro effetti tardivi delle terapie anti-blastiche AIEOP. Dopo una I fase pilota attuata in 7 centri (2018-v1.1), la piattaforma SurPass aggiornata (v.1.2) è stata messa a disposizione a tutti i Centri AIEOP a partire da ottobre 2021, consentendo l'interoperabilità (Mod.1.01) dei dati demografici, della descrizione del tumore e della data di fine trattamento. Un codice QR da inizio 2022 consente al LSTP di accedere al proprio passaporto in qualsiasi momento. Tale progetto ha ricevuto il contributo anche di enti e associazioni caritative locali. Dall'inizio del progetto sono stati consegnati 1642 passaporti (975-v.1.1.1/667-v.1.2). I dati demografici e la distribuzione delle raccomandazioni IGHG/PCFU attivate nella coorte di pazienti della versione aggiornata sono riportate in Figura 1. Le raccomandazioni più frequentemente rappresentate si confermano essere quelle per lo screening cardiovascolare e per la tossicità gonadica e. Il passaporto consentirà nel tempo l'implementazione di eventuali nuove raccomandazioni IGHG/PCFU in Italia; necessario un continuo contributo degli enti benefici per lo sviluppo e il proseguo di tale progetto.

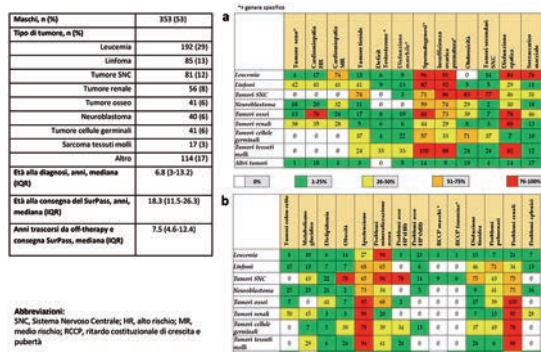


Figura 1. Caratteristiche dei 667 SurPass v.1.2 consegnati, frequenza (%) delle raccomandazione IGHG (a) e PCFU (b) per tumore.

**P051**

**BIOMARCATORI DI TURNOVER OSSEO NELLA LLA INFANTILE DOPO CHEMIOTERAPIA INTENSIVA**

J. Forte<sup>1</sup>, P. Muggeo<sup>1</sup>, D. Cardilli<sup>1</sup>, M. Grassi<sup>1</sup>, C. Novielli<sup>1</sup>, T. Perillo<sup>1</sup>, M. Cervellera<sup>1</sup>, C. Raguseo<sup>1</sup>, M.F. Faienza<sup>2</sup>, N. Santoro<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC di Pediatria Ospedaliera ad Indirizzo Oncoematologico, Azienda Ospedaliera Universitaria Consorziale-Policlinico; <sup>2</sup>UOC di Pediatria Generale e Specialistica "Bruno Trambusti", Azienda Ospedaliera Universitaria Consorziale-Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII", Italy

I marcatori di metabolismo osseo (BTM) sono stati recentemente studiati in patologie pediatriche (osteoge-

nesi imperfetta, diabete mellito, emofilia), patologie di pertinenza dell'età adulta (osteoporosi), o patologie oncologiche primitive/metastatiche dell'osso. Non sembrano essere riportate in letteratura esperienze sulla LLA pediatrica. Obiettivo dello studio è stato delineare il profilo del turnover osseo attraverso lo studio di BTM in pazienti pediatriche affetti da LLA in terapia di mantenimento/stop therapy, dopo il completamento delle fasi intensive di chemioterapia. Sono stati studiati 31 pazienti, 14/17 M/F, età media 7.9 aa (2-19 aa), 27 fenotipo B-lineage, 4 T-lineage. E' stata eseguita valutazione sierologica di calcio, fosforo, Vit D, paratormone, fosfatasi acida tartrato-resistente (TRAcP), procollagene aminotermiale (PINP), telopeptide c-terminale del collagene (CTX), fosfatasi alcalina ossea (BAP), osteocalcina (OC), RANK-L, osteoprotegerina (OPG). Per l'analisi univariata è stato usato il test t-Student e di Wilcoxon-Mann-Withney, per le analisi di correlazione il test di Bravais-Pearson. Sono risultati significativamente elevati, indipendentemente dall'età, sia i markers di osteosintesi, PNP (p<0.001), BAP (p<0.001) che di riassorbimento osseo, RANKL (p<0.002), CTX e TRAcP (p<0.001), significativamente inferiori i livelli di 25-OH-vitD (p=0.001) ad indicare un'alterazione dell'omeostasi del tessuto osseo. Tale dato delinea una "signature" dell'osso nella LLA infantile dopo chemioterapia: come riportato per le donne in menopausa, un aumentato riassorbimento, unito al tentativo compensatorio del tessuto di deporre nuova matrice ossea, in risposta al danno tossico delle terapie effettuate, risulterebbe in un verosimile "invecchiamento osseo" precoce. Questa preliminare "fotografia" del turnover osseo necessita di ulteriori conferme e valutazioni nel follow-up.

**P052**

**CAR T NELLA LEUCEMIA LINFOBLASTICA A CELLULE B IN ETÀ PEDIATRICA: ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO**

A. Moretti<sup>1,2</sup>, S. Napolitano<sup>2</sup>, C. Buracchi<sup>1</sup>, G. Gaipa<sup>1</sup>, A. Balduzzi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centro Ricerca M. Tettamanti, Università Milano-Bicocca; <sup>2</sup>Dipartimento di Pediatria, Università Milano-Bicocca, Fondazione MBBM, Italy

Introduzione: Riportiamo l'esperienza del nostro centro nel trattamento della r/r B-LLA CD19+ in età pediatrica con tisagenlecleucel, CAR autologo anti-CD19 di seconda generazione. Materiali e Metodi: Sono stati raccolti i dati su sicurezza (CRS, ICANS) ed efficacia del trattamento. Risultati: Nel nostro centro sono stati infusi con tisagenlecleucel 20/22 pazienti pediatriche (60% maschi, età mediana 6 anni, mediana blasti allo screening 20%, precedente trapianto di midollo osseo 50%). 50% dei pazienti ha sviluppato CRS, 25% di grado ≥3, condizionante la somministrazione di tocilizumab in 6/10 e di ricovero in rianimazione in 2 casi. 25% ha presentato ICANS, 20% di grado ≥3. La mediana del follow-up è stato di 16 mesi. Il 90% dei pazienti ha raggiunto la RC (MRD- 16/18). A 12 mesi la sopravvivenza è stata 85% (CI95%: 94,8-59,68%) e la soprav-

vivenza libera da eventi 55% overall (CI95%: 71,9-27%) e 64,6% nelle risposte molecolari complete, con un rischio di recidiva del 31,3% ad 1 anno (CI95%: 61,8-8). 6 pazienti hanno presentato recidiva morfologica (4 CD19-, 2 CD19+) e 4 recidiva molecolare di malattia. La probabilità di mantenere l'aplasia B-cellulare a 12 mesi è stata del 60,6% (CI 95%: 80,2-32,1). 5 pazienti risultano ancora in remissione completa senza ulteriori terapie, mentre 10 hanno effettuato trapianto, 2 per perdita BCA e 8 per recidiva (5 morfologica, 3 molecolare). Conclusioni: I nostri dati sono sovrapponibili a quelli della letteratura, con ottimi tassi di risposta, ma sottolineano la necessità di prevenire e/o trattare la possibile insorgenza di recidive di malattia.

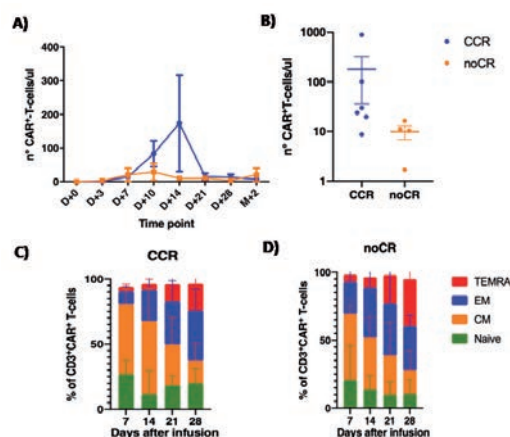
### P053

#### ESPANSIONE E CINETICA DEL PROFILO MEMORIA DELLE CELLULE CAR-T IN UNA COORTE DI PAZIENTI PEDIATRICI CON B-ALL TRATTATI CON TISAGENLECLEUCEL

A. Moretti<sup>1,2</sup>, S. Napolitano<sup>2</sup>, C. Buracchi<sup>1</sup>, A. Balduzzi<sup>2</sup>, G. Gaipa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro di Ricerca M. Tettamanti, Università Milano-Bicocca; <sup>2</sup>Dipartimento Pediatria, Università Milano-Bicocca, Fondazione MBBM, Italy

Introduzione: I determinanti del successo della risposta alla terapia con cellule CAR-T nella LLA-B sono ancora controversi. Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare se l'espansione e la cinetica delle cellule CAR nei primi 28 giorni correlasse con il mantenimento della risposta a breve termine (entro i 2 mesi). Materiali e Metodi: I campioni di sangue periferico a 0,+7,+14,+21,+28,+56 giorni dall'infusione di 10 pazienti consecutivi (maschi 7/10, età mediana 7 anni; CRS grado I-II in 4/10 pazienti) con B-ALL\_CD19+ trattati con tisagenlecleucel c/o il nostro centro sono stati analizzati mediante citofluorimetria.



Espansione delle cellule CAR+ T dopo infusione A)Conta assoluta delle cellule CAR+ T nel gruppo CCR e noCCR B) cellule CAR-T al picco di espansione. C-D)Immunofenotipo delle cellule CAR T e loro cinetica dopo infusione.

Figura 1.

Risultati: Tutti i pazienti hanno mostrato una risposta completa (CR) morfologica e molecolare a 28 giorni. 4/10 pazienti hanno presentato una recidiva di malattia entro i 2 mesi dall'infusione (gruppo noCCR) mentre 6/10 hanno mantenuto la risposta al trattamento (gruppo CCR). L'espansione delle cellule CAR+, a fenotipo prevalente CD8+, è stata maggiore nel gruppo CCR con un picco a 14 giorni (173 cell/μL), rispetto al gruppo noCCR, con picco a 10 giorni (37,2 cell/μL, Figura 1 A-B). Per quanto riguarda il profilo memoria delle cellule CAR, le sottopopolazioni naive, central ed effector memory, erano prevalenti nel gruppo CCR rispetto al noCCR, dove invece si aveva un progressivo arricchimento di cellule terminal effector (Figura 1 C-D). Conclusioni: I nostri dati suggeriscono che l'espansione e la cinetica delle sottopopolazioni memoria delle cellule CAR T nei primi 28 giorni è associato al mantenimento della risposta nel primo trimestre dall'infusione di cellule CAR.

### P054

#### VALORE PREDITTIVO DELLA PRESEPSINA NELLA NEUTROPENIA FEBBRILE INDOTTA DA CHEMIOTERAPIA NEI BAMBINI CON PATOLOGIA ONCOEMATOLOGICA (STUDIO PRENF)

S. Cerasi<sup>1</sup>, D. Leardini<sup>1</sup>, T. Belotti<sup>1</sup>, F. Baccelli<sup>1</sup>, N. Lisanti<sup>1</sup>, L. Pierantoni<sup>2</sup>, C. Biagi<sup>2</sup>, I. Corsini<sup>2</sup>, A. Rocca<sup>2</sup>, D. Zama<sup>2</sup>, M. Lanari<sup>2</sup>, A. Prete<sup>1</sup>, R. Masetti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ematologia ed Oncologia Pediatrica "Lalla Seragnoli", IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna; <sup>2</sup>Pediatria d'Urgenza, Pronto Soccorso e OBI, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Italy

Introduzione: La neutropenia febbrile (NF) rappresenta una frequente complicanza nei pazienti oncoematologici. Solo nel 10-20% dei casi è associata a batteriemia (BSI), ed è fondamentale l'identificazione di nuovi biomarcatori che indirizzino la diagnosi di un'origine batterica della NF. Tra questi è stata studiata la presepsina, un corecettore espresso sulla superficie di monociti/macrofagi. Metodi: Abbiamo valutato la presepsina come marker di NF da BSI in pazienti oncoematologici (gruppo A) ed in controlli sani (gruppo B). Sono stati inclusi nel gruppo A 34 pazienti che hanno sviluppato 42 episodi di NF; nel gruppo B sono stati inclusi 100 pazienti. Nel gruppo A sono stati valutati all'esordio della febbre (T0), dopo 48h (T1) e allo sfebbramento (T2), se non presente al T1, 4 biomarkers (PCR, PCT, IL6 e presepsina). Nel gruppo B è stata valutata soltanto la presepsina. Risultati: Il valore della presepsina è risultato significativamente più alto nei pazienti pediatrici con NF rispetto ai controlli sani (p<0,0001). Tuttavia, non è stata riscontrata una differenza significativa tra il gruppo con BSI e quello senza batteriemia (p=0,58 al T0 e p=0,09 al T1), e tra il gruppo con outcome sfavorevole (ricovero in rianimazione o decesso) e quello con outcome favorevole (p=0,60) è stata riscontrata una differenza significativa soltanto al T1 (p=0,0003). Conclusioni: Il

valore della presepsina risulta essere significativamente aumentato nei casi di pazienti pediatrici con NF rispetto ai controlli sani. Nonostante ciò, il suo aumento in corso di NF non risulta associato né ad eziologia batterica né ad outcome sfavorevole.

#### P055

### ANALISI RETROSPETTIVA DELL'IMPATTO DELLA PROFILASSI CON LEVOFLOXACINA NEI PAZIENTI PEDIATRICI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE

N. Abram<sup>1</sup>, F. Baccelli<sup>1</sup>, E. Muratore<sup>1</sup>, D. Leardini<sup>1</sup>, M. Fois<sup>1</sup>, F. Gottardi<sup>1</sup>, T. Belotti<sup>1</sup>, D. Zama<sup>2,3</sup>, A. Prete<sup>1</sup>, R. Masetti<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Ematologia ed Oncologia Pediatrica "Lalla Seragnoli", IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna; <sup>2</sup>Pediatria d'Urgenza, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna; <sup>3</sup>Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Università di Bologna, Italy

Introduzione: L'utilità della profilassi con Levofloxacin (LVX) nei bambini sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (allo-TCSE) rimane un argomento ancora molto controverso. Metodi. Abbiamo confrontato retrospettivamente gli outcomes trapiantologici nei pazienti pediatrici sottoposti ad allo-TCSE durante (01/2010-03/2016) e dopo (04/2016-03/2022) l'interruzione della profilassi con LVX. Risultati: Sono stati eseguiti 144 allo-TCSE (29 sibling, 22 aploidentici, 93 MUD) in 143 pazienti, di età mediana 9 anni (4 mesi-23 anni). In 111 pazienti l'indicazione al trapianto era una patologia maligna. 74 bambini hanno ricevuto LVX durante l'aplasia midollare. Le batteriemie sono state 21 (28%) nel gruppo LVX e 27 (39%) nel gruppo post-LVX ( $p>0.05$ ), in 10/21 (48%) e 13/27 (48%) rispettivamente è stato isolato almeno un Gram-negativo. In 12/21 episodi (57%) nel gruppo LVX e in 5/27 (18%) nel gruppo post-LVX il ceppo era resistente ai chinoloni ( $p=0.0074$ ). 28 pazienti (38%) nel gruppo LVX e 30 (43%) nel gruppo post-LVX hanno presentato aGvHD ( $p>0.05$ ), di cui 9/28 (54%) e 6/30 (20%) rispettivamente di grado 3-4 ( $p>0.05$ ) e 9/28 (32%) e 12/30 (40%) a livello intestinale ( $p>0.05$ ). Gli episodi di VOD sono stati rispettivamente 12 (16%) e 10 (14%) nel gruppo LVX e post-LVX ( $p>0.05$ ). Al giorno +100 post-trapianto, i decessi erano rispettivamente 13 (18%) e 6 (9%) nel gruppo LVX e post-LVX ( $p>0.05$ ); all'ultimo follow-up (15/06/2022), 25 (34%) e 18 pazienti (26%) nel gruppo LVX e post-LVX sono deceduti ( $p>0.05$ ). Conclusioni: La profilassi con LVX non riduce infezioni e mortalità ed associa con il riscontro di resistenza ai chinoloni.

#### P056

### ABSTRACT NON PUBBLICABILE

#### P057

### ANALISI DEL METABOLISMO OSSIDATIVO DELLE CELLULE STROMALI MESENCHIMALI DI PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME DI SHWACHMAN-DIAMOND (SDS) E NUOVE STRATEGIE TERAPEUTICHE

C. Gervasoni<sup>1</sup>, A.M. Giussani<sup>1</sup>, N. Bertola<sup>2</sup>, E. Dander<sup>1</sup>, A. Biondi<sup>1,3</sup>, P. Corti<sup>3</sup>, P. Faruggia<sup>4</sup>, G. Menna<sup>5</sup>, M. Cipolli<sup>6</sup>, A. Pegoraro<sup>6</sup>, S. Cesaro<sup>7</sup>, C. Dufour<sup>8</sup>, E. Cappelli<sup>8</sup>, S. Ravera<sup>2</sup>, G. D'Amico<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Ricerca Tettamanti, Clinica Pediatrica, Università di Milano-Bicocca, Fondazione MBBM; <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università di Genova; <sup>3</sup>Unità di Pediatria, Università di Milano-Bicocca, Fondazione MBBM/Ospedale San Gerardo; <sup>4</sup>Unità di Ematologia e Oncologia Pediatrica, Dipartimento di Oncologia, A.R.N.A.S. Ospedale Civico Di Cristina e Benfratelli; <sup>5</sup>Unità di Ematologia e Oncologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale Santobono Pausilipon; <sup>6</sup>Centro Fibrosi Cistica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata; <sup>7</sup>Unità di Ematologia e Oncologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata; <sup>8</sup>Unità di Ematologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Italy

Il nostro gruppo ha dimostrato come le cellule stromali mesenchimali (MSC) derivanti dal midollo di pazienti SDS (SDS-MSC) abbiano un difetto nella formazione di strutture simil-capillari *in vitro* (n=13). Studi precedenti hanno mostrato come le LCL-SDS abbiano un alterato metabolismo ossidativo. Scopo del nostro studio è determinare se questa alterazione è alla base dell'incapacità angiogenica osservata nelle SDS-MSC e se l'uso innovativo del DMSO, come molecola antiossidante, possa correggere questo difetto. Abbiamo dimostrato che dopo 48h di trattamento con 0.05% di DMSO le SDS-MSC recuperano la capacità di formare tubuli in modo paragonabile alle MSC controllo (HD-MSC), (n=7). Importante, le SDS-MSC mostrano un'alta perossidazione lipidica rispetto alle HD-MSC (rispettivamente: media=11.8µM/mg, range=10.4-15.2µM/mg vs media=6.5µM/mg, range=5.0-7.7µM/mg;  $p<0.0022$ , n=6) ed il DMSO la riduce drasticamente riportandola a valori comparabili alle HD-MSC. Analizzando la fosforilazione ossidativa e valutandole le vie dei complessi I/III/IV e II/III/IV, osserviamo come le SDS-MSC consumano meno della metà dell'ossigeno rispetto alle HD-MSC e sintetizzano oltre il 60% di ATP in meno. In particolare, l'alterata funzionalità mitocondriale nelle SDS-MSC è dovuta ad una riduzione media del 63% dell'attività del complesso IV ( $p<0.002$ , n=6). Inoltre, il rapporto ATP/AMP intracellulare è inferiore negli SDS rispetto alle HD-MSC (rispettivamente: media=1.1, range=0.8-1.6 vs media=3.6, range=3.1-4.0;  $p<0.0022$ , n=6) e correla con un aumento medio del 35% dell'attività della lattato deidrogenasi ( $p<0.002$ , n=6). Sorprendentemente, l'utilizzo del DMSO riporta la funzionalità metabolica ad un livello del tutto paragonabile alle HD-MSC, indicando come l'alterato stato energetico delle SDS-MSC sia alla base del loro difetto angiogenico e che l'uso di



antiossidanti possa aprire la strada a nuovi trattamenti terapeutici per i pazienti SDS.

#### P058

### IMPATTO DELLA NUTRIZIONE ENTERALE SULL'OUTCOME DEI PAZIENTI PEDIATRICI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMPOIETICHE

R. Masetti<sup>1,2</sup>, E. Muratore<sup>1</sup>, D. Zama<sup>3</sup>, D. Leardini<sup>1</sup>, N. Abram<sup>1</sup>, T. Belotti<sup>1</sup>, F. Baccelli<sup>1</sup>, F. Gottardi<sup>1</sup>, M. Fois<sup>1</sup>, F. D'Amico<sup>4</sup>, S. Turrioni<sup>4</sup>, P. Brigidi<sup>2</sup>, A. Pession<sup>2</sup>, A. Prete<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ematologia ed Oncologia Pediatrica "Lalla Seragnoli", IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna; <sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Università di Bologna; <sup>3</sup>Pediatria d'Urgenza, Pronto Soccorso e OBI, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna; <sup>4</sup>Dipartimenti di Farmacia e Biotecnologie (FABIT), Università di Bologna, Italy

**Introduzione:** Numerose evidenze individuano la nutrizione enterale (NE) come prima linea di supporto nutrizionale nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (TCSE). Alcuni studi analizzano l'effetto della NE sugli outcomes clinici del trapianto ma pochi ne analizzano l'impatto sul microbiota intestinale. **Materiali e Metodi:** Sono stati valutati pazienti pediatrici consecutivi trapiantati nella nostra Unità tra aprile 2015 e febbraio 2021, che hanno ricevuto NE e/o nutrizione parenterale (NP). Sono stati confrontati gli outcomes clinici e microbiologici del gruppo sottoposto ad almeno 7 giorni di NE (gruppo NE) con il resto dei pazienti (gruppo NP). **Risultati:** 26 e 39 pazienti sono stati arruolati nel gruppo NE e NP, rispettivamente. Nel gruppo NE è stata riscontrata una minor incidenza di batteriemie (23% vs 49%, p=0,04) e di giorni di febbre post TCSE (6,8 vs 10,1 giorni p=0,02). Inoltre, il gruppo NE ha mostrato minor incidenza di graft versus host disease acuta intestinale di grado severo (0% vs 13%, p=0,08) e corticoreistente (0% vs 15%, p=0,07). L'analisi del MI ha mostrato una ricostruzione della biodiversità solamente nel gruppo NE e una riduzione della diversità post-TCSE nel gruppo NP. Nel gruppo NE si è notata una maggiore prevalenza di specie batteriche health promoting quali il genere *Blautia*, *Dorea*, *Bacteroides* e *Oscillospira*. **Conclusioni:** Sussiste un'associazione positiva tra l'uso della NE e gli outcomes trapiantologici, in particolare in termini di riduzione delle complicanze infettive, e di mantenimento della eubiosi intestinale.

#### P059

### LA PROFILASSI CON LEVOFLOXACINA E LA NUTRIZIONE PARENTERALE HANNO UN EFFETTO DANNOSO SUI NETWORK MICROBICI NEI PAZIENTI PEDIATRICI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI CELLULE STEMINALI EMPOIETICHE

E. Muratore<sup>1</sup>, M. Fabbrini<sup>2,3</sup>, F. D'Amico<sup>3</sup>, D. Leardini<sup>1</sup>,

M. Barone<sup>3,5</sup>, T. Belotti<sup>1</sup>, M.L. Forchielli<sup>4</sup>, D. Zama<sup>5</sup>, P. Brigidi<sup>2</sup>, S. Rampelli<sup>3</sup>, M. Candela<sup>3</sup>, S. Turrioni<sup>3</sup>, A. Prete<sup>1</sup>, R. Masetti<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Ematologia ed Oncologia Pediatrica "Lalla Seragnoli", IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna; <sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Università di Bologna; <sup>3</sup>Dipartimenti di Farmacia e Biotecnologie (FABIT), Università di Bologna; <sup>4</sup>UO Pediatria, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna; <sup>5</sup>Pediatria d'Urgenza, Pronto Soccorso e OBI, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Italy

**Introduzione:** La profilassi con levofloxacina (LVX) e il supporto nutrizionale sono procedure clinicamente rilevanti nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE). Il loro impatto sul microbioma intestinale (MI) non è ancora stato definito. **Metodi:** Abbiamo valutato longitudinalmente, tramite sequenziamento metagenomico (Illumina NextSeq), la struttura del MI in pazienti pediatrici prima, durante e dopo il TCSE. Dalle informazioni di composizione sono stati costruiti network di correlazione tra specie e valutati secondo tre parametri: i) modularità: misura delle connessioni tra e all'interno del network, indice di resistenza a stress esterni; ii) coesione totale (CT): quantificazione della connessione come interazioni positive e negative; iii) rapporto tra coesione negativa/positiva (N:P): valori bassi corrispondono a condizioni di stress. **Risultati:** 90 campioni fecali di 30 pazienti che sono stati divisi in tre gruppi: i) nutrizione enterale (NE); ii) nutrizione parenterale (NP); iii) NP preceduta da profilassi LVX (PN LVX (+)). Il gruppo PN LVX (+) ha mostrato modularità, CT e rapporto N:P inferiori rispetto a EN, indicando un MI meno plastico e strutturalmente alterato, più suscettibile agli stress esterni. La PN e più marcatamente la PN LVX (+) sono state associate alla comparsa di un modulo contenente specie batteriche dannose come la "triade *Klebsiella* spp." (*K. pneumoniae*, *K. quasipneumoniae* e *K. varicola*), [*Ruminococcus*] *gnavus*, *Flavonifractor plautii* ed *Enterococcus faecium* (Figura 1). **Conclusioni:** La profilassi con LVX e la NP in pazienti pediatrici sottoposti a TCSE rendono il MI meno resistente allo stress e favoriscono l'emergere di network microbici che comprendono potenziali patobionti.

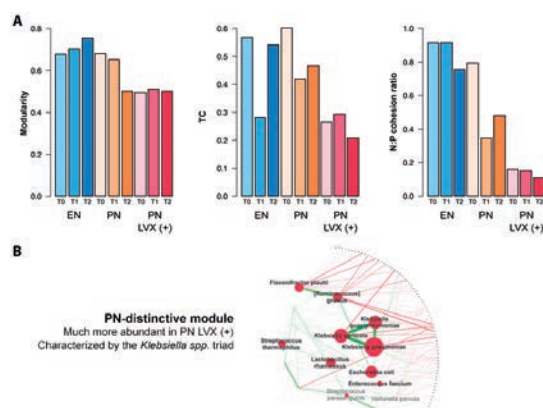


Figura 1.



P060

**USO OFF LABEL IN ITALIA: L'IMPORTANZA DI UNA ARMONIZZAZIONE**

R. Cenna, C. Cagnazzo, V. Franchina, F. Resente, N. Bertorello, E. De Luna, M. Basiricò, F. Fagioli

*AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Presidio Infantile Regina Margherita, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Presidio Infantile Regina Margherita, AOU Papardo, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Presidio Infantile Regina Margherita, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Presidio Infantile Regina Margherita, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Presidio Infantile Regina Margherita, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Presidio Infantile Regina Margherita, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Presidio Infantile Regina Margherita, Italy*

Introduzione: In Italia la Legge n. 96 "LEGGE DI BELLA" (1995) consente l'uso di farmaci al di fuori di quanto riportato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, uso off-label. Ad oggi non vi sono linee guida uniformi a livello nazionale o regionale, sulle modalità di richiesta e autorizzazione per l'uso off label. È stata quindi condotta una survey nazionale per definire il quadro attuale delle suddette procedure. Materiali e Metodi: La survey è costituita da 10 domande a risposta multipla e casella di spunta. Il link per accedere alla survey è stato condiviso inizialmente con un gruppo di medici scelti per testare lo strumento. Una volta implementato sulla base delle osservazioni raccolte, tra il 6 e il 20 aprile il questionario è stato condiviso con un pubblico più ampio tramite il "Gruppo Italiano Data Manager" (GIDM). Risultati: Sono stati raccolti 34 sondaggi. Si evince che Italia le richieste di uso off-label sono eseguite principalmente dai medici prescrittori (58,8%, n=20) o con il supporto di uno study coordinator (41,2%, n=14). Nel 64,7%, (n=22) dei centri una Commissione Farmaceutica valuta le richieste, e in quasi la metà (41,2%, n=14) dei casi il Direttore Sanitario ne autorizza l'uso, nel 38,2% (n=13) in meno di una settimana. Conclusioni: Dalle indagini completate si evince che, permane una notevole variabilità nei processi di richiesta e autorizzazione per l'uso off-label in Italia, per cui risulta urgente un aggiornamento della legislazione su questo tema per standardizzare il processo in tutto il Paese.

P061

**LA TRANSIZIONE DAL CENTRO PEDIATRICO AL CENTRO ADULTI: UN APPROCCIO PSICOSOCIALE**M. Giordano<sup>1</sup>, G. Zucchetti<sup>1</sup>, S. Ciappina<sup>1</sup>, M. Dionisi Vici<sup>2</sup>, A. Varetto<sup>2</sup>, E. Biasini<sup>1</sup>, R. Manicone<sup>1</sup>, F. Felicetti<sup>2</sup>, F. Fagioli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Oncologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino; <sup>2</sup>Unità di Transizione, Ospedale Molinette, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Italy

Il progresso delle terapie oncologiche ha comportato un aumento dei CCS (giovani adulti guariti da neoplasia pediatrica). Il momento della transizione al Centro dell'adulto rappresenta una fase cruciale del percorso di cura. Obiettivo: Monitorare nel tempo lo stato biopsico-sociale del paziente al fine di offrirgli l'adeguato supporto tramite un lavoro di equipe multidisciplinare tra l'Oncologia Pediatrica e l'Unità di transizione del Centro dell'Adulto. Metodo: Somministrazione a T0 – circa un anno prima della transizione, T1 – il giorno della transizione, T2 – un anno post transizione, T3 - 3/5 anni post-transizione, dei seguenti questionari: CCS Expectation Scale che valuta le aspettative del CCS relative alla transizione presso il centro adulti; HADS per l'eventuale presenza di sintomatologia ansioso-depressiva, IES-R che valuta il distress causato dall'evento traumatico della malattia; Termometro del Distress e TCI-R per valutare la personalità del paziente. Risultati: Si prospetta l'arruolamento di circa 40 pazienti l'anno sulla base delle stime dei pazienti che transitano dal Centro pediatrico al Centro dell'adulto.

I dati preliminari attestano quote borderline e cliniche inerenti la sfera ansioso-depressiva (fascia HADS: 8 - 10 e 11 - 21) e significativi livelli di distress inerente l'evento traumatico (fascia clinica IES-R: 33 - 88). Conclusioni: Obiettivo di una transizione strutturata è inserire il paziente guarito da neoplasia pediatrica in un vero e proprio percorso di affiancamento nelle diverse fasi di passaggio e crescita. Il lavoro di un team multidisciplinare permette inoltre una presa in carico globale della persona, che tenga conto dei suoi aspetti biopsico-sociali.

P062

**SCREENING PER LA DIAGNOSI DI COMPLICAZIONI TARDIVE DOPO TRATTAMENTO PER TUMORE IN ETÀ PEDIATRICA. SVILUPPO E IMPLEMENTAZIONE DI LINEE GUIDA ATTRAVERSO LO STRUMENTO DEL PASSAPORTO DEL LUNGO-SOPRAVVIVENTE: PROGETTO PILOTA IN LIGURIA E DATI PRELIMINARI**A. Beccaria<sup>1</sup>, R. Tallone<sup>1</sup>, G. Filippelli<sup>2</sup>, B. Nicolas<sup>1</sup>, F. Bagnasco<sup>3</sup>, S. Parodi<sup>3</sup>, M. Benvenuto<sup>1</sup>, S. Oberti<sup>1</sup>, A. Aulicino<sup>1</sup>, L. Laudisi<sup>1</sup>, S. Zanardi<sup>1</sup>, C. Dufour<sup>1</sup>, R. Haupt<sup>3</sup>, M. Muraca<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro D.O.P.O., Dipartimento Emato-Onco-Trapianto Cellule Staminali Ematopoietiche, IRCCS Istituto Giannina Gaslini; <sup>2</sup>Università degli Studi di Genova; <sup>3</sup>Direzione Scientifica, Italy

I pazienti lungo-sopravvivenuti da tumore pediatrico (LSTP) rappresentano una categoria fragile a rischio di sviluppare, in conseguenza delle terapie oncologiche ricevute, eventi avversi estremamente eterogenei che possono colpire qualsiasi organo o apparato penalizzando la qualità di vita. L'International Guidelines Harmonization Group (IGHG), il progetto PanCareFollow-up (PCFU) e l'AIEOP, hanno messo a punto linee guida evidence-based per lo screening precoce degli effetti tardivi delle terapie oncologiche, fruibili

da parte dei LSTP con la consegna del passaporto (SurPass), che fornisce raccomandazioni personalizzate per il follow-up e agevola l'implementazione continua delle conoscenze sugli effetti tardivi. Dall'aprile 2021 è stato avviato uno studio prospettico (all'interno del progetto di rete finalizzata ministeriale NET-2016-02363853, durata 3 anni) per implementare in Liguria il programma di follow-up secondo le raccomandazioni IGHG/PCFU, consegnando presso il Centro D.O.P.O. (Diagnosi Osservazione Prevenzione Dopo Terapia Oncologica) del Gaslini il SurPass a 80 LSTP liguri (off therapy >5 anni da diagnosi, esclusi tumori cerebrali) e stimando la prevalenza di condizioni croniche. Sono stati arruolati 124/610 LSTP eleggibili (Figura 1). La distribuzione delle complicanze per sistema e grading internazionale CTCAE (v.4.03 modificata) su un campione preliminare di 62 pazienti (50% della coorte) (Figura 1) connota i LSTP come una popolazione vulnerabile (74% con almeno una complicanza di grado 2-4) che necessita di presa in carico multidisciplinare. Le fasi successive del progetto prevedono l'estensione dell'analisi all'intera casistica, la valutazione dei costi e la soddisfazione dei LSTP e dei medici di base nell'utilizzo del SurPass.

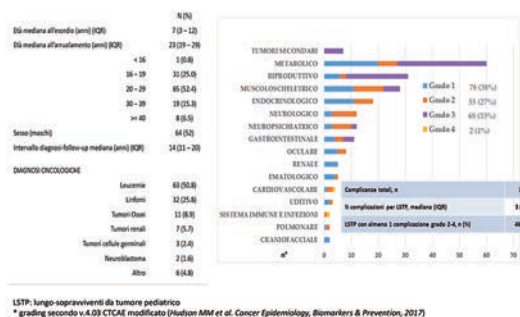


Figura 1. Caratteristiche dei pazienti arruolati (N=124) e distribuzione delle complicanze per sistema e grading (CTCAE modificato)\* su un campione preliminare di 62 pazienti.

### P063

#### CONTROVERSIE NEL TRATTAMENTO CHIRURGICO DEL MELANOMA IN ETÀ PEDIATRICA

M. Ilari<sup>1</sup>, M. Ogunleye<sup>1</sup>, R. Tallarico<sup>1</sup>, P. Coccia<sup>2</sup>, A. Cirillo<sup>3</sup>, G. Cobellis<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Chirurgia Pediatrica, Ospedale Materno Infantile "G. Salesi"; <sup>2</sup>Oncematologia Pediatrica, Ospedale Materno Infantile "G. Salesi"; <sup>3</sup>Clinica di Neonatologia, Ospedale Materno Infantile "G. Salesi", Italy

Scopo: Il melanoma maligno (MM) nei bambini è raro, con un'incidenza di 0,7/milione/anno. Il rischio di insorgenza del melanoma maligno in nevi congeniti "intermedi" e "giganti" è ampiamente riconosciuto. Lo scopo di questo studio è quello di discutere le indicazioni chirurgiche per una corretta diagnosi e per l'eventuale trattamento del melanoma in età pediatrica. Materiale e Metodi: Dal 2003 ad oggi abbiamo retrospettivamente rivisto i casi di 250 bambini (di età compresa tra 1 mese e 16 anni) sottoposti ad escissione chirurgica di 261 nevi. L'indicazione all'intervento comprendeva gli aspetti cli-

nici e la sede "particolare" o per esposizione a frequenti traumi. Risultati: Il MM è stato diagnosticato in 6 pazienti. Un neonato è stato sottoposto ad escissione parziale di nevo congenito "gigante" e a distanza di 23 mesi è stata eseguita biopsia escissionale di una massa inguinale nodale diagnosticata come melanoma metastatico. Il paziente è poi deceduto per complicanze legate a metastasi cerebrali. Altri 4 pazienti sono stati sottoposti a SLNB per la corretta stadiazione del MM. In 3 pazienti la SLBN è risultata positiva e in 2 di questi è stata eseguita una linfadenectomia inguinale superficiale e profonda caratterizzata dalla presenza di micrometastasi. Conclusioni: Il MM nei bambini è meno raro di quanto si creda comunemente. Il comportamento di questa malattia è diverso da quello in età adulta. Sono necessari studi clinici ulteriori, per definire i risultati biologici e quindi il trattamento chirurgico più appropriato per il MM in età pediatrica.

### P064

#### ONCOLOGICAL PEDIATRIC EARLY WARNING SCORE: STUDIO RETROSPETTIVO SUI PAZIENTI ONCOEMATOLOGICI RICOVERATI IN TIPED NEGLI ULTIMI 5 ANNI

T. Maccarana, M. Pillon, A. Biffi, V. Bertozzi, R.I. Comoretto, E. Carraro, A. Amigoni

Dipartimento Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedaliera Università di Padova, Italy

Background: I pazienti pediatrici affetti da patologie oncematologiche hanno visto nel tempo un notevole miglioramento delle loro possibilità di guarigione e sopravvivenza; ciò nonostante, il percorso clinico di questi bambini è ancora gravato da eventi critici che possono richiedere un trattamento in terapia intensiva. Sono stati così sviluppati degli strumenti per identificare precocemente il peggioramento clinico, in particolare score multiparametrici di allerta precoce come il Pediatric Early Warning Score (PEWS) e la sua versione adattata per il paziente oncologico pediatrico, come l'Oncological PEWS (OPEWS). Obiettivi: Lo studio, di tipo monocentrico e retrospettivo, valuta l'OPEWS in 4 momenti (T0, T6, T12 e T24) delle 24 ore precedenti al ricovero in terapia intensiva (TIP). L'obiettivo principale dello studio è descrivere l'andamento dello score nel suddetto timing. Gli obiettivi secondari sono di correlare l'OPEWS con gli outcomes in TIP: mortalità, insufficienza d'organo e utilizzo di trattamenti intensivi quali ventilazione, dialisi e inotropi. Metodi: Sono stati considerati i ricoveri in TIP di pazienti affetti da patologia oncematologica avvenuti a Padova tra gennaio 2017 e dicembre 2021; sono stati esclusi i ricoveri post-chirurgici con degenza < 48h. Tramite la consultazione delle cartelle informatizzate e della piattaforma TIPNET, sono stati calcolati gli OPEWS a T0, T6, T12 e T24 e sono stati raccolti i dati relativi al ricovero in TIP. Risultati: Il campione è rappresentato da 101 ricoveri, riconducibili ad 80 bambini. Osservando l'andamento dell'OPEWS nelle 24 ore precedenti al ricovero in TIP, si nota che

esso aumenta progressivamente, coerentemente al peggioramento clinico del paziente. In particolare, 24 ore prima dell'ingresso in TIP l'OPEWS ha una mediana di 3 (IQR 1-5), che aumenta fino ad un valore di 6 (IQR 4-8) all'ingresso in TIP. Si riporta una associazione significativa tra OPEWS, mortalità e numero d'insufficienze d'organo in ingresso in tutti e 4 i momenti di rilevazione. La correlazione con la necessità di trattamento ventilatorio risulta significativa dalle 24 ore prima dell'ingresso, mentre tra OPEWS e dialisi dalle 12 ore prima, e tra OPEWS e inotropi dalle 6 ore prima. Scomponendo lo score nei singoli parametri, in particolare quello della diuresi, principale elemento di novità introdotto dall'OPEWS, è significativamente correlato alla necessità di inotropi e di supporto dialitico già 24 ore prima dell'ingresso in terapia intensiva. Conclusioni: Lo studio suggerisce che l'OPEWS sia un indicatore accurato del peggioramento clinico del paziente, e consenta di anticipare la necessità di ricovero in ambiente intensivo per eseguire trattamenti di supporto vitale.

#### P065

##### **TERAPIA GENICA NEONATALE NEL MODELLO MURINO DI MUCOPOLISACCARIDOSI DI TIPO I (MPSI)**

G. De Ponti<sup>1</sup>, L. Santi<sup>1</sup>, G. Dina<sup>2</sup>, A. Pievani<sup>3</sup>, M. Riminucci<sup>4</sup>, A. Corsi<sup>4</sup>, K. Sawamoto<sup>5</sup>, L. Passerini<sup>1</sup>, A. Annoni<sup>1</sup>, S. Gregori<sup>1</sup>, A. Biondini<sup>1</sup>, A. Quattrini<sup>2</sup>, S. Tomatsu<sup>5</sup>, A. Aiuti<sup>1,6,7</sup>, M.E. Bernardo<sup>1,6,7</sup>, M. Serafini<sup>3</sup>

<sup>1</sup>San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy, IRCCS San Raffaele Scientific Institute; <sup>2</sup>Experimental Neuropathology Unit, INSPE, Divisione di Neuroscienze, IRCCS Ospedale San Raffaele; <sup>3</sup>Centro Ricerca M. Tettamanti, Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi di Milano-Bicocca; <sup>4</sup>Dipartimento di Medicina Molecolare, Università Sapienza; <sup>5</sup>Department of Biomedical Research, Alfred I. duPont Hospital for Children; Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi di Milano-Bicocca; <sup>6</sup>Pediatric Immunohematology and Bone Marrow Transplantation Unit, IRCCS San Raffaele Scientific Institute; <sup>7</sup>Università Vita-Salute San Raffaele, Italy

La Mucopolisaccaridosi di tipo I (MPSI) è una rara malattia genetica causata da mutazioni nel gene IDUA codificante l'enzima lisosomiale  $\alpha$ -L-iduronidasi, coinvolto nel metabolismo dei glicosamminoglicani (GAG). Sebbene molti neonati affetti dalla forma severa dell'MPSI (MPSIH) siano asintomatici alla nascita, la malattia esordisce usualmente nei primi mesi di vita. Poiché migliori risultati clinici dopo trapianto allogenico sono stati ottenuti in caso di intervento precoce e una strategia di terapia genica *ex-vivo* (GT) usando vettore lentivirale (LV) è stata testata con successo su topi MPSI adulti e pazienti MPSIH, abbiamo testato un approccio di GT neonatale nel modello animale. Al primo giorno di vita, i topi sono stati trapiantati con cellule Sca1<sup>+</sup> derivate da midollo osseo affetto, dopo traduzione con LV-IDUA. L'attività enzimatica e il vector

copy number sono stati analizzati nel tempo nel sangue periferico, risultando linearmente correlati. Al sacrificio, abbiamo valutato la correzione della malattia rispetto ai topi MPSI non trattati e la normalizzazione sui WT. I topi MPSI trattati hanno mostrato valori mediani di IDUA superiori a quelli dei sani, con normalizzazione dell'alterazione metabolica. L'accumulo viscerale di GAG è risultato significativamente ridotto, raggiungendo valori comparabili a quelli dei topi sani. A livello scheletrico il trattamento ha determinato miglioramenti significativi a livello radiografico e istologico con evidenza di normalizzazione alla mCT dei parametri morfometrici sia metafisari che corticali. Sono stati inoltre osservati miglioramenti nella vacuolizzazione della corteccia cerebrale. Ulteriori analisi sono in corso e forniranno una conoscenza più precisa dell'efficacia della GT neonatale in topi MPSI.

#### P066

##### **TRATTAMENTO DELL'INFEZIONE DA SINDROME RESPIRATORIA ACUTA GRAVE CORONAVIRUS-2 (SARS-COV-2) IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON IMMUNODEFICIENZA PRIMITIVA E SECONDARIA**

M. Cortesi<sup>1</sup>, S. Timpano<sup>1</sup>, L. Dotta<sup>1</sup>, V. Lougaris<sup>1</sup>, A. Soresina<sup>1</sup>, E. Soncini<sup>2</sup>, R.F. Schumacher<sup>2</sup>, E. Bertoni<sup>2</sup>, C. Gorio<sup>2</sup>, V.M. Folsi<sup>2</sup>, F. Porta<sup>2</sup>, R. Badolato<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinica Pediatrica, Spedali Civili di Brescia; <sup>2</sup>UO Oncologia e Trapianto di Midollo Osseo Pediatrico, Spedali Civili di Brescia, Italy

Introduzione: Pazienti con difetti primitivi dell'immunità innata (IEI) e immunodeficienze secondarie (SID) sono soggetti a maggior morbilità e mortalità da COVID-19 della popolazione generale. Il trattamento dell'infezione riveste importanza fondamentale. Sia farmaci antivirali (remdesivir e nirmatrelvir/ritonavir), sia anticorpi monoclonali neutralizzanti la proteina spike di SARS-CoV-2 (mAbs) (bamlanivimab/etesevimab e sotrovimab) sono autorizzati per il trattamento delle forme lievi/moderate di COVID-19 nei pazienti ad alto rischio di progressione a forma grave. Metodi: Studio osservazionale retrospettivo di valutazione di sicurezza ed efficacia degli antivirali e mAbs nel prevenire forme gravi di SARS-CoV-2 in pazienti IEI e SID seguiti presso la Clinica Pediatrica di Brescia. Risultati: Da Dicembre 2021 ad Aprile 2022, 17 pazienti (età 0-43 anni) IEI o SID sono stati trattati. Quattordici erano IEI: 1 ADA-SCID, 2 atassie-teleangectasie, 7 difetti anticorpali, 1 aplasia di CTLA4, 1 STAT1-GOF, 1 WHIM, 1 linfangectasia intestinale. Tre pazienti affetti da SID dopo trapianto di cellule staminali ematopoietiche: 2 per leucemia acuta linfoblastica, 1 per talassemia major. Dei 17 pazienti, 4 sono stati trattati con bamlanivimab/etesevimab, 2 con necessità di terapia addizionale, il primo con nirmatrelvir/ritonavir, l'altro con sotrovimab; 8 con sotrovimab, 6 in monoterapia, e 2 dopo nirmatrelvir/ritonavir e remdesivir; 5 pazienti con remdesivir, 1 dopo tixagevimab/cilgavimab; 1 con nirmatrelvir/ritonavir. Un paziente (ADA-SCID) ha sviluppato insufficienza respiratoria, ma nessuno dei pazienti ha presentato effetti collaterali. Conclusioni: Differenti



combinazioni di antivirali e mAbs sono risultati sicuri ed efficaci nel prevenire l'evoluzione a forme gravi di COVID-19 in pazienti con IEI e SID.

#### P067

### PROPRIETÀ IMMUNOREGOLATORIE DEL LATTE MATERNO: RUOLO DELLE CELLULE MESENCHIMALI STROMALI E DEL RECETTORE CANNABINOIDE DI TIPO 2

A. Di Paola, M. Di Martino, M. Argenziano, E. Pota, C. Tortora, M.M. Marrapodi, D. Di Pinto, C. Capristo, F. Rossi

*Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Italy*

Il latte materno è un fluido biologico caratterizzato dalla presenza di sostanze bioattive, fattori di crescita e cellule di diversa natura come le cellule mesenchimali stromali (MSC). Le MSC sono cellule multipotenti che attraverso il rilascio di citochine possono influenzare sopravvivenza, maturazione e differenziamento delle cellule del sistema immunitario. Attualmente le MSC vengono isolate dal midollo osseo a seguito di prelievi biotici invasivi. Precedentemente abbiamo dimostrato che le MSC isolate dal midollo osseo esprimono tutti i componenti del Sistema Endocannabinoide (EC) ed abbiamo suggerito il recettore periferico di questo sistema, il recettore Cannabinoide di tipo 2 (CB2), come mediatore delle proprietà antinfiammatorie ed immunoregolarie delle MSC. Lo scopo di questo studio è stato valutare l'espressione del sistema EC nelle MSC da latte materno e studiarne il possibile coinvolgimento nella regolazione della loro attività antinfiammatoria ed immunoregolaria allo scopo di proporle come fonte alternativa non invasiva di MSC. Abbiamo isolato le MSC dall'aspirato midollare di donatori sani e dal latte materno di donne in allattamento e valutato l'espressione delle componenti del sistema EC e il rilascio di citochine pro-infiammatorie ed antinfiammatorie. Abbiamo confermato la presenza delle MSC nel latte materno e dimostrato che esse esprimono tutti i componenti del sistema EC e rilasciano numerose citochine pro-infiammatorie (IL-1 $\beta$ , IL-6, INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) ed antinfiammatorie (IL-4, IL-10). La presenza di tale sistema ed in particolare di CB2 potrebbe modulare le proprietà antinfiammatorie ed immunomodulatorie anche delle MSC da latte materno e pertanto spiegare il notevole potere immunoregolario conferito dall'allattamento materno.

#### P068

### UN FENOTIPO CLINICO ETEROGENEO CON IMMUNO-DISREGOLAZIONE IN UNA FAMIGLIA CON CBL SYNDROME ASSOCIATA A MUTAZIONE DI SH2B3

F. Baccelli<sup>1</sup>, E. Muratore<sup>1</sup>, D. Leardini<sup>1</sup>, D. Messelodi<sup>2</sup>, S.N. Bertuccio<sup>2</sup>, F. Conti<sup>1</sup>, C. Cancrini<sup>3</sup>, M. Chiriaco<sup>3</sup>, L. Pedace<sup>4</sup>, M. Tartaglia<sup>4</sup>, F. Locatelli<sup>4</sup>, A. Pession<sup>1</sup>, A. Prete<sup>1</sup>, R. Masetti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna; <sup>2</sup>Università di Bologna; <sup>3</sup>Università di Roma Tor Vergata; <sup>4</sup>Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Italy

Introduzione: La CBL syndrome è una RASopatia dovuta alla mutazione germinale del gene CBL, caratterizzata da un aumentato rischio di sviluppare leucemia mielomonocitica giovanile (JMML), tramite un meccanismo di loss of heterozygosity (LOH) e altre caratteristiche fenotipiche eterogenee (ridotta crescita staturale, deficit cognitivi, dismorfismi facciali, malformazione cardiovascolari, vasculiti). Metodi: È stato studiato il profilo clinico, genetico immunitario di una famiglia con mutazione di CBL nella linea germinale. Risultati: L'analisi genetica NGS nei membri della famiglia ha rivelato la presenza di mutazione in eterozigosi di CBL (c.1141T>C) in tre membri della famiglia con mutazione di SH2B3 (c.1697G>A) in due di questi. I tre pazienti presentano un fenotipo di sindrome CBL (dismorfismi facciali, lieve ritardo cognitivo). Il paziente con sola mutazione di CBL ha sviluppato in età pediatrica una JMML (LOH) ed è stato sottoposto a TCSE. I due pazienti portatori di entrambe le mutazioni hanno mostrato un quadro ALPS-like caratterizzato da splenomegalia, citopenie autoimmuni, aumento dei linfociti T doppio negativi ed espansione dei linfociti gamma-delta e CD8+CD45 RA-CCR7-. Il test per l'apoptosi FAS mediata è risultato alterato e studi *in vitro* hanno mostrato una relativa resistenza dei linfociti CD4+ e CD8+ stimolati con fitoemoagglutina. CONCLUSIONI. Nella famiglia riportata abbiamo descritto per la prima volta la presenza di un fenotipo immunodisregolario nello spettro di manifestazioni della mutazione di CBL, in presenza di una mutazione aggiuntiva di SH2B3. Tale quadro immunodisregolario verosimilmente spiegato dall'incapacità di regolare l'omeostasi dei linfociti attraverso anomalie nell'apoptosi e da alterazioni del signalling cellulare.

#### P069

### IL RUOLO DEL COORDINATORE DI RICERCA CLINICA IN ONCOEMATOLOGIA

C. Cagnazzo, V. Franchina, S. Stabile, F. Mannozi, I. Federici, V. Sinno, S. Teston

<sup>1</sup>AOU Città della Salute e della Scienza, Presidio Ospedaliero Infantile Regina Margherita; <sup>2</sup>Centro Oncologico Ospedale Papardo; <sup>3</sup>Niguarda Cancer Center, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda; <sup>4</sup>IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori "Dino Amadori" - IRST S.r.l.; <sup>5</sup>AOU Ospedali Riuniti di Ancona; <sup>6</sup>Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, Italy

Razionale: In Italia la mancanza di riconoscimento istituzionale del Coordinatore di Ricerca Clinica (CRC) ha creato molta eterogeneità di attività e sovrapposizione ad altre figure professionali. Scopo di questo progetto è determinare quale siano le attività definibili "standard". Metodi: 136 CRC sono stati intervistati mediante questionario anonimo. Le domande sulle attività svolte consistevano in 51 temi per i quali gli intervistati hanno valutato la frequenza di svolgimento (scala a 3 punti). È stata

definita “standard” una attività svolta “in tutti/quasi tutti gli studi” da almeno metà dei partecipanti, in accordo alla scala di Rico-Villademoros e al. Risultati: La maggior parte degli intervistati (79,4%, n=108) lavora in oncematologia, principalmente per Università/Ospedali (33,8%, n=46), una grossa quota (90,5%, n=123) presso promotori di studi accademici. Nessuna attività è considerata standard per tutti gli intervistati; quella più frequente (standard per il 91,2%, n=124) è la raccolta di documenti, seguita da partecipazione ai monitoraggi (83,1%, n=113) e immissione dati (81,6%, n=111). Le attività legate al farmaco sperimentale sono abbastanza frequenti, con gestione e stoccaggio standard per il 39,7% (n=54) dei CRC. Nessuna delle attività tipiche degli studi promossi dall’ente (es: supporto nell’iter regolatorio, monitoraggio, analisi dei dati) può essere considerata standard, anche restringendo l’analisi ai soli IRCCS. Conclusioni: L’attività dei CRC in Italia è profondamente varia e dipendente dal posto di lavoro, così come è ancora molto limitato il coinvolgimento attivo nell’ideazione e organizzazione di progetti di ricerca.

#### P070

### L'INTERAZIONE TRA SINTOMI D'ANSIA DA SEPARAZIONE E PREOCCUPAZIONI LEGATE AL COVID-19 IN UN GRUPPO DI BAMBINI CON PATOLOGIA ONCOEMATOLOGICA E LE LORO MADRI

M. Montanaro<sup>1</sup>, C. Dotto<sup>2</sup>, V. Cecinati<sup>1</sup>, L. Brescia<sup>1</sup>, S. Spaggiari<sup>2</sup>, D. Di Riso<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Struttura Complessa di Pediatria e Oncoematologia Pediatrica “Nadia Toffa”, Ospedale Santissima Annunziata; <sup>2</sup>Dipartimento Psicologia dello Sviluppo e Socializzazione (DPSS), Università degli Studi di Padova, Italy

La diagnosi di patologia oncoematologica in età pediatrica può predisporre a sintomi d’ansia da separazione a causa delle condizioni di rischio per la vita, dei ricoveri ricorrenti e di altri fattori legati alla malattia, con ripercussioni negative sul benessere psicofisico dell’intero nucleo familiare, ulteriormente aggravato dalla pandemia da Covid-19. La nostra ricerca ha esplorato l’interazione tra i sintomi di ansia da separazione e le preoccupazioni legate al Covid-19 in 33 pazienti pediatriche in trattamento (di età 7-15 anni) e nelle loro madri, rispetto a un gruppo di controllo costituito da 36 bambini sani e dai loro caregiver durante la pandemia, mediante la compilazione di questionari standardizzati self-report. I bambini con patologia oncoematologica hanno riportato sia comportamenti prosociali significativamente più elevati sia maggiore paura di restare da soli e dell’abbandono ( $p<0,05$ ). Le loro madri mostrano un minor benessere psicologico (il 51% presenta sofferenza psicologica, il 33% necessita di un intervento), maggiori preoccupazioni legate al Covid-19, ansia e sintomi d’ansia da separazione più elevati ( $p<0,05$ ). Il modello di regressione lineare multipla ha inoltre mostrato che un aumento dei sintomi d’ansia da separazione in tali bambini è associato a: età più giovane, diagnosi di patologia più recente, maggior tempo trascor-

so con la madre, ansia più elevata in entrambi e minore preoccupazione delle madri per il contagio dei propri figli. In conclusione, la nostra ricerca evidenzia che gli interventi precoci di supporto psicosociale rivolti alle madri siano fondamentali per migliorare l’assistenza nei servizi sanitari pediatrici oncologici.

#### P071

### VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA DELL'EMDR IN PSICONCOLOGIA: CONFRONTO TRA TERAPIA EMDR E ALTRA TERAPIA DI SUPPORTO PSICOLOGICO IN PAZIENTI PEDIATRICI, SIBLINGS E CAREGIVER

S. Ciappina<sup>1</sup>, E. Roccia<sup>1</sup>, G. Zucchetti<sup>1</sup>, T. Geuna<sup>1</sup>, C. Peirola<sup>1</sup>, E. Faretta<sup>2</sup>, I. Fernandez<sup>2</sup>, F. Fagioli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SC Oncologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino; <sup>2</sup>E.M.D.R. Italy Association, Italy

Introduzione: La malattia oncologica è considerata un evento traumatico sia per il paziente, sia per l’intero nucleo familiare. Tale evento può causare sintomi quali flashback, incubi, preoccupazione costante, paura della recidiva di malattia. Poiché la terapia EMDR agisce direttamente sull’evento traumatico, può ridurre l’intensità dei sintomi in modo più rapido ed efficace rispetto ad una psicoterapia standard. Obiettivi: Obiettivo dello studio è di valutare l’efficacia della terapia EMDR nella riduzione dello stress dell’impatto emotivo della malattia oncologica. Metodi: Si prevede che al momento della comunicazione della diagnosi oncologica, coincidente con la presa in carico psiconcologica (T0), pazienti, siblings e caregiver vengano invitati a compilare questionari volti ad indagare i sintomi del Disturbo Post Traumatico da Stress: il termometro del Distress e la Scala dell’impatto dell’evento (IES-R). Alcuni pazienti verranno trattati con la terapia EMDR, altri con altre psicoterapie. Gli stessi test, insieme al Post-traumatic Growth Inventory-PTG verranno somministrati dopo 6/8 sedute di psicoterapia (T1). Risultati: Si prospetta l’arruolamento di circa 50 pazienti all’anno, inclusi caregiver e siblings: 25 per il Gruppo Sperimentale (GS) e 25 per il Gruppo di Controllo (GC). In sede congressuale verranno presentati i dati aggiornati. I dati preliminari mettono in luce significativi livelli di distress inerente l’evento traumatico (fascia clinica IES-R:  $>33$ ; Termometro del Distress:  $>5$ ). Conclusioni: Obiettivo è fornire sin dal momento della presa in carico psiconcologica uno specifico supporto psicologico sul trauma legato all’impatto della malattia per l’intero nucleo familiare in modo da poterli sostenere sia nel breve, sia nel lungo termine.

#### P072

### EMERGENZA UCRAINA: VALUTAZIONE DEL DISTRESS PSICOLOGICO NEI CAREGIVER UCRAINI ATTRAVERSO LO IES-R

C. Battaglini, G. Zucchetti, S. Ciappina, T. Geuna,

M. Giordano, C. Peirolo, E. Rocca, S. Asaftei, F. Fagioli  
*Struttura Complessa di Oncologia Pediatrica Ospedale Infantile Regina Margherita AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Italy*

A causa della guerra in Ucraina, diversi pazienti pediatrici che soffrono di malattie croniche e gravi, come le patologie oncologiche, si trovano ad affrontare serie difficoltà a causa dell'interruzione delle cure. La Struttura Complessa di Oncologia Pediatrica di Torino ha accolto e preso in carico 60 ucraini tra pazienti, caregiver e fratelli. La presa in carico di questi pazienti ha previsto un intervento multidisciplinare, garantendo, oltre alle indispensabili cure mediche, un supporto psico-socio-educativo. Tali pazienti stanno vivendo una condizione pluri-traumatica che si configura come una vera e propria emergenza psicologica a causa della doppia guerra che stanno combattendo: quella personale, contro la malattia, e quella insieme ai propri connazionali per difendersi dalle armate russe. Al fine di valutare il livello di sofferenza psicologica e identificare i pazienti più a rischio, stiamo somministrando ai caregiver dei pazienti ucraini l'Impact of Event Scale-revised (IES-r). Lo IES-r è una scala psicometrica standardizzata, composta da 22 item, utilizzata per indagare il distress soggettivo causato da eventi traumatici. Questo strumento è auto somministrato ed è composto da tre sottodimensioni (Ri-esperienza, Iperarousal, Evitamento). La somministrazione dei questionari è in corso e i dati verranno presentati in sede congressuale. Dai risultati preliminari e dai colloqui clinici emerge che la patologia oncologica è l'evento più impattante (tot=35; cut-off PTSD=33). Questo studio ci permetterà di effettuare trattamenti "tailored", specificatamente orientati alle necessità dei pazienti.

#### P073

##### **I FRATELLI IN ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA A CONFRONTO CON I PARI SANI: IL BENESSERE PSICO-SOCIALE E I FATTORI ASSOCIATI. DATI PRELIMINARI DEL PROGETTO "STAIBENE2.0!"**

R.M. Incardona<sup>1,2</sup>, V. Mastrandrea<sup>1,2</sup>, C. Cereda<sup>1</sup>, E. Pluchinotta<sup>1</sup>, A. Casolo<sup>3</sup>, T. Moro<sup>3</sup>, A. Paoli<sup>3</sup>, M. Lorenzon<sup>4</sup>, K. Da Rui<sup>2</sup>, I. Fighera<sup>2</sup>, M. Tonellato<sup>5</sup>, A. Martinuzzi<sup>3</sup>, C. Gennai<sup>2</sup>, D. Massano<sup>1,2</sup>, S. Bonichini<sup>6</sup>, L. Sainati<sup>1\*</sup>, A. Biffi<sup>1\*</sup>, M. Tremolada<sup>6\*</sup>

\*Gli autori hanno contribuito equamente alla realizzazione di questo abstract.

<sup>1</sup>UOC Oncoematologia Pediatrica Azienda Ospedale-Università di Padova, Dipartimento Didattico-Scientifico-Assistenziale Integrato Salute della Donna e del Bambino; <sup>2</sup>Associazione Italiana Leucemia Padova; <sup>3</sup>Facoltà di Scienze Motorie, Università degli Studi di Padova; <sup>4</sup>IRCCS "E. Medea" Dipartimento di Neuroriabilitazione, Polo Regionale di Conegliano-Pieve di Soligo; <sup>5</sup>UOC Riabilitazione AULSS 6 Regione Veneto; <sup>6</sup>Dipartimento di Psicologia dello Sviluppo e della Socializzazione, Università degli Studi di Padova, Italy

I fratelli di pazienti pediatriche con patologia oncoematologica sono a maggior rischio di sviluppare disturbi somatici e problemi psicosociali, ma possono avere anche una positiva crescita sociale e personale. Questo studio, inserito all'interno del progetto "STAI BENE 2.0!", si propone di identificare possibili difficoltà emotive e psicosociali nei fratelli e studiare la relazione tra fratelli. Ventuno fratelli con un'età media di 9,6 anni (range: 5,8-13), il 62% di genere femminile e il 76% primogenito, hanno aderito al progetto svolto presso la Clinica Oncoematologica dell'Università di Padova. I pazienti reclutati sono 21 con un'età media di 7,7 anni (range 1-15), principalmente affetti da leucemia (86%). Nel corso dei primi 2 mesi dalla diagnosi sono stati somministrati ai pazienti e ai loro fratelli diversi questionari (CBCL, SDQ e SIB) e i punteggi di questi ultimi sono stati confrontati con quelli di coetanei sani. Il 50% dei fratelli dei pazienti presenta una sintomatologia internalizzante (es. ansia, depressione, etc.) a livelli clinicamente rilevanti. L'età dei fratelli è associata a problemi emotivi ( $\rho=0,6$ ;  $p=0,009$ ), di condotta ( $\rho=0,61$ ,  $p=0,007$ ) e all'empatia ( $\rho=-0,55$ ;  $p=0,01$ ) e il loro ordine di nascita è negativamente associato a problemi sociali ( $\rho=-0,51$ ,  $p=0,03$ ). Un test di Wilcoxon rileva che l'empatia ( $Z=-1,93$ ;  $p=0,05$ ) è distribuita in modo diverso tra i pazienti (Media=8,55) e i loro fratelli (Media=6,5). I fratelli maggiori e primogeniti hanno riportato più problemi emotivi e sociali e hanno una minore empatia. Programmi di sostegno telematico sono in corso per i fratelli maggiormente in difficoltà.

#### P074

##### **GRAVIDANZE SPONTANEE CON DECORSO FIOLOGICO IN GIOVANI DONNE CON MEDULLOBLASTOMA, DOPO TOMOTERAPIA CRANIOSPINALE. REVISIONE DEL CONTOURING RADIOTERAPICO ALLE OVAIE**

E. Coassin<sup>1</sup>, L. Barresi<sup>2</sup>, A. Zdjelar<sup>3</sup>, A. Tosoni<sup>4</sup>, A. Dassi<sup>2</sup>, E. Franceschi<sup>4</sup>, M. Mascarin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SOSD Area Giovani e Radioterapia Pediatrica; <sup>2</sup>SOC Fisica Sanitaria; <sup>3</sup>SOC Radiologia Oncologica, Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (CRO) IRCCS; <sup>4</sup>UOC di Oncologia del Sistema Nervoso, IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche, Ospedale Bellaria, Italy

Obiettivi: i) Studio sull'outcome di fertilità in giovani donne con medulloblastoma (MB) trattate con radioterapia craniospinale con Tomoterapia (HT-CST) presso il CRO di Aviano. ii) Revisione del contouring ovarico. Metodi: i) Analizzate 12 donne giovani adulte in età fertile (20-36 anni, mediana 31) trattate con HT-CST dal 2006 al 2021. Dosi prescritte: 32.4Gy/18fr se M0, 36Gy/20fr se M1-3; boost su letto tumorale e metastasi. Registrati: chemioterapia ricevuta, tecniche di preservazione della fertilità offerte, attività mestruale, livelli di ormone antimulleriano, dosi alle ovaie. Analisi dei casi di gravidanza dopo HT-CST. ii) Revisione del contouring ovarico con supporto di radiologo esperto, su complessive 24 pazienti pediatriche e AYA trattate con HT-



CSI. Risultati: i) Tutte le donne sono vive all'ultimo FUP con tempo mediano di 4.6 anni (0.8-10.4). Una paziente è stata esclusa per amenorrea secondaria da 2 anni. Otto su 11 donne, vive senza malattia, sono state incluse nell'analisi sugli outcome di fertilità (Tabella 1). Due donne hanno cercato attivamente una gravidanza dopo il termine delle cure oncologiche, ottenendo due gravidanze spontanee, fisiologiche e neonati sani. ii) La revisione del contouring ovarico ha mostrato variabilità di posizione anatomica indipendenti dall'età e limiti nella delineazione su sole immagini TC. Conclusioni: La radioterapia con tecnica HT-CSI non ha impedito a due giovani lungo-sopravvivenenti da MB di ottenere gravidanze spontanee, con decorso fisiologico e neonati sani. Nella pianificazione del trattamento si deve cercare di ridurre la dose alle ovaie, partendo da una corretta delineazione, possibilmente su immagini RM assiali della pelvi.

**Tabella 1. Caratteristiche cliniche e del trattamento delle 8 pazienti incluse nell'analisi sugli outcome di fertilità.**

Età mediana alla radioterapia craniospinale (anni)	30.5 (range 20-36)
Follow-up mediano dalla diagnosi (anni)	4.6 (range 1.7-10.4)
Follow-up mediano dalla radioterapia craniospinale (anni)	4.2 (range 1.5-10.1)
Stadio (n)	
Non metastatico, M0	6 (75%)
Metastatico, M1	1 (12.5%)
Metastatico, M3	1 (12.5%)
Dose di radioterapia craniospinale prescritta (n)	
32.4 Gy/18 fr	5 (62.5%)
32.4 Gy/18 fr + boost sequenziale sull'intero asse spinale 3.6 Gy/2 fr	1 (12.5%)
36 Gy/20 fr	1 (12.5%)
36 Gy/20 fr + boost simultaneo integrato sulla cauda 45 Gy/20 fr	1 (12.5%)
Dose di radioterapia alle ovaie (Gy)	
Massima (mediana/16 ovaie)	8.4 (range 3.0-26.5)
Minima (mediana/16 ovaie)	2.4 (range 1.0-13.2)
Media (mediana/16 ovaie)	4.1 (range 1.8-18.9)
Chemioterapia adiuvante (n)	
SI (2-6 cicli platino/etoposide ± GnRH analoghi)	6 (75%)
No	2 (25%)
Preservazione di tessuto ovarico prima della radioterapia craniospinale (n)	
SI	2 (25%)
No	6 (75%)
Attività mestruale prima della radioterapia craniospinale (n)	
Regolare	5 (62.5%)
Assunzione di contraccettivi orali (con normali livelli di AMH)	2 (25%)
Amenorrea post-partum (neonato di 4 mesi)	1 (12.5%)
Attività mestruale dopo la radioterapia craniospinale (n/6)	
Regolare	4 (66.7%)
Irregolare	2 (33.3%)

## P075

### NEUROBLASTOMA GRUPPO L2: DATI DEL REGISTRO ITALIANO NEUROBLASTOMA

S. Sorrentino<sup>1</sup>, M. Fragola<sup>2</sup>, K. Mazzocco<sup>3</sup>, E. Viscardi<sup>4</sup>, M. Podda<sup>5</sup>, M. Bianchi<sup>6</sup>, M.A. De Ioris<sup>7</sup>, A. Di Cataldo<sup>8</sup>, P. Bertolini<sup>9</sup>, R.M. Mura<sup>10</sup>, E. De Marco<sup>11</sup>, P. Coccia<sup>12</sup>, M. Conte<sup>1</sup>, A. Garaventa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC Oncologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini; <sup>2</sup>Direzione Scientifica; <sup>3</sup>Anatomia Patologica; <sup>4</sup>Oncoematologia pediatrica, Azienda Ospedaliera di Padova; <sup>5</sup>Oncologia Pediatrica, Istituto Nazionale

Tumori; <sup>6</sup>Oncoematologia Pediatrica, AOU Città della Salute e della scienza di Torino Presidio Infantile Regina Margherita; <sup>7</sup>Oncoematologia, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù; <sup>8</sup>Oncoematologia Pediatrica, AOU Policlinico Vittorio Emanuele; <sup>9</sup>Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma; <sup>10</sup>Oncologia Pediatrica, Ospedale Microcitemico; <sup>11</sup>Oncoematologia Pediatrica, Ospedale S. Chiara; <sup>12</sup>Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedali Riuniti Presidio G. Salesi, Italy

Tra Gennaio 1991 e Maggio 2017 sono stati arruolati nel Registro Italiano Neuroblastoma (NB) 587 pazienti con NB localizzato con fattori di rischio radiologici per una chirurgia alla diagnosi (L2). Di questi 132 sono stati esclusi perché arruolati in protocolli ancora attivi o per dati non sufficienti su chirurgia/follow-up o per istologia benigna. I 455 pazienti valutabili sono stati divisi in 4 periodi storici, sulla base dei protocolli di trattamento in atto a partire dall'utilizzo della classificazione INRG (1991-2000, 2001-2006, 2006-2012, 2012-2017). I 4 sottogruppi differivano solo per una minore percentuale di chirurgia incompleta e una maggior percentuale di biopsia, una più alta percentuale di MycN amplificati e un aumento dei trattamenti radioterapici e trapianti autologhi nell'ultimo periodo. L'EFS a 5 anni è del 73.1% e a 10 anni del 71.8%, mentre l'OS a 5 anni è dell'82.0% e a 10 anni del 77.6%. Il 22.4% dei pazienti è deceduto per patologia o per tossicità (2.2%) legate al trattamento. Analizzando la sopravvivenza per diverse variabili si dimostra che l'OS a 5 anni è più favorevole nei pazienti <12 mesi, con neoplasia toracica, con HVA/VMA patologici, LDH e ferritina normale, MycN non amplificato, o che abbiano ottenuto come chirurgia massima non la sola biopsia. Prendendo in considerazione i 3 fattori prognostici emersi dall'analisi multivariata (età >18m, ferritina e LDH patologici), abbiamo elaborato uno score: chi non ha nessuno di questi 3 fattori di rischio ha una OS a 5 anni del 100%, chi ha un solo fattore del 1'88.6%, e rispettivamente del 73.6% e 57.2% per chi ha 2 o 3 fattori di rischio.

## P076

### SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI NON RABDOMIOSARCOMI ALLA RECIDIVA: IMPATTO SULLA PROGNOSI DELLE DIVERSE VARIABILI CLINICHE E DI TRATTAMENTO

V. Livellara<sup>1</sup>, S. Chiaravalli<sup>1</sup>, L. Bergamaschi<sup>1</sup>, G. Sironi<sup>1</sup>, N. Puma<sup>1</sup>, O. Nigro<sup>1</sup>, G. Gattuso<sup>1</sup>, R. Luksch<sup>1</sup>, M. Terenziani<sup>1</sup>, F. Spreafico<sup>1</sup>, C. Meazza<sup>1</sup>, M. Podda<sup>1</sup>, V. Biassoni<sup>1</sup>, E. Schiavello<sup>1</sup>, C. Morosi<sup>2</sup>, M. Massimino<sup>1</sup>, M. Casanova<sup>1</sup>, A. Ferrari<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SC Pediatria Oncologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano; <sup>2</sup>Dipartimento di Radiologia, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, Italy

Obiettivo: Le possibilità di cura dopo la ricaduta per i pazienti con sarcomi dei tessuti molli non rhabdomiosarcoma (non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas - NRSTS) sono limitate. Questo studio descrive una casi-

stica di pazienti affetti da NRSTS recidivati, con l'obiettivo di identificare le variabili correlate alla prognosi. Metodi: Studio retrospettivo monocentrico su una serie di 103 pazienti <21 anni, non metastatici alla diagnosi e recidivati, trattati presso il nostro Istituto dal 1985 al 2020. Le variabili cliniche e terapeutiche alla diagnosi e alla recidiva sono state esaminate in analisi univariata e multivariata. Risultati: Nella nostra casistica, la recidiva si è avuta a 2-102 mesi (mediana 14 mesi) dalla diagnosi ed è stata locale nel 47% dei casi, metastatica nel 34% e sia locale che metastatica entrambe nel 19%. Il trattamento alla ricaduta ha incluso chemioterapia in 72 pazienti, radioterapia in 38 e chirurgia in 55. La sopravvivenza (overall survival - OS) mediana è stata di 20 mesi, la OS post-recidiva di 56,1%, 25,8% e 19,1%, a 1, 5 e 10 anni, rispettivamente. In analisi multivariata, OS è risultata significativamente migliore per i pazienti con recidiva locale e tardiva e per i pazienti che erano riusciti ad ottenere una remissione secondaria di malattia. Conclusioni: La prognosi dei pazienti affetti da NRSTS recidivato è sfavorevole. Tipo di recidiva, tempo di recidiva e raggiungimento della remissione secondaria possono essere combinate in un modello adattato al rischio per sviluppare uno strumento utile a decidere il miglior approccio terapeutico di seconda linea.

#### P077

##### **TERAPIA CON INIBITORI DI MEK IN UNA POPOLAZIONE DI GLIOMI PEDIATRICI DI BASSO GRADO**

V.A. Dell'Anna<sup>1</sup>, G. Del Baldo<sup>1</sup>, A. Cacchione<sup>1</sup>, G. Megaro<sup>1</sup>, M.A. De Ioris<sup>1</sup>, G.S. Colafati<sup>2</sup>, A. Carai<sup>3</sup>, F. Locatelli<sup>1,4</sup>, A. Mastronuzzi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Onco-Ematologia, Terapia Cellulare, Terapie Geniche e Trapianto Emopoietico. Ospedale Pediatrico Bambino Gesù; <sup>2</sup>Unità di Neuroradiologia Oncologica, Dipartimento di Radiologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù; <sup>3</sup>Dipartimento di Neuroscienze, Unità di Neurochirurgia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù; <sup>4</sup>Dipartimento di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli", Università Cattolica del Sacro Cuore, Italy

I gliomi di basso grado (LGG) sono un gruppo eterogeneo di tumori cerebrali associati a una sopravvivenza globale superiore al 90%. Più del 70% dei pazienti necessita di un trattamento complementare alla chirurgia poiché spesso la localizzazione del tumore ne preclude la resezione completa. L'aberrante attivazione della via di segnalazione MAPK rappresenta un'alterazione caratteristica negli LGG pediatrici, favorendo lo sviluppo di terapie target innovative. In questo lavoro sono stati analizzati retrospettivamente pazienti affetti da LGG e trattati con terapia target con MEK inhibitor (iMEK) da marzo 2021 a marzo 2022. La risposta radiologica al trattamento è stata valutata attraverso i criteri RAPNO. In totale sono stati analizzati 12 pazienti trattati con iMEK (M:F=1:1), di cui 9

con trametinib e 3 con selumetinib. Complessivamente 7 pazienti hanno mostrato una risposta al trattamento (2 risposta maggiore, 1 risposta parziale e 4 risposta minore), di cui 5 già alla prima rivalutazione radiologica (mediana di 4.11 mesi dall'inizio della terapia). Nessun paziente ha presentato una progressione di malattia durante il trattamento, mentre 4 pazienti su 6 hanno ottenuto un'ulteriore riduzione del tumore ai controlli successivi. Non è stata osservata una netta differenza nell'efficacia complessiva dei due inibitori (5/9 risposte con trametinib vs 2/3 selumetinib), sebbene i pazienti trattati con selumetinib abbiano presentato una risposta più continuativa. Non si sono riscontrate tossicità maggiori durante il trattamento. Dallo studio emerge un profilo sicuro ed efficace dei iMEK in pazienti pediatrici affetti da LGG, con un elevato tasso di risposta già dalle prime settimane di trattamento.

#### P078

##### **OTOTOSSICITÀ A LUNGO TERMINE DA COMPOSTI DEL PLATINO: INCIDENZA E FATTORI DI RISCHIO**

A. Romano<sup>1</sup>, S. Rivetti<sup>1</sup>, F. Brigato<sup>2</sup>, A.R. Fetoni<sup>2</sup>, S. Triarico<sup>1</sup>, G. Attinà<sup>1</sup>, S. Mastrangelo<sup>1</sup>, P. Maurizi<sup>1</sup>, A. Ruggiero<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UO Oncologia Pediatrica, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS; <sup>2</sup>UO Otorinolaringoiatria, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Italy

Introduzione: I composti del platino sono un gruppo di chemioterapici fondamentali nel trattamento di numerosi tumori solidi, ma sono gravati da effetti collaterali, quali l'ototossicità, che ne condizionano l'impiego nei pazienti in età pediatrica. Obiettivo dello studio: Valutare l'incidenza di ototossicità da composti del platino ed i fattori di rischio che ne condizionano la comparsa/progressione al termine del trattamento e dopo almeno 5 anni di follow-up. Metodi: Sono stati analizzati i dati di 53 pazienti che hanno ricevuto composti del platino (cisplatino e/o carboplatino), fuori terapia da almeno 5 anni e con regolare follow-up. Sono stati raccolti dati relativi alle audiometrie condotte annualmente dalla fine del trattamento e per almeno 5 anni successivi, ed informazioni riguardanti la storia oncologica e le comorbidità (età, durata del trattamento, localizzazione del tumore, chirurgia, radioterapia, associazione a farmaci ototossici, funzionalità renale). Risultati: Al termine del trattamento, 17 pazienti (32.08%) hanno presentato ototossicità secondo Boston SIOP ototoxicity scale; fattori di rischio sono risultati un maggior valore di creatinina sierica alla diagnosi, aver effettuato radioterapia craniale e aver necessitato di integrazione di magnesio. Dopo 5 anni dalla fine del trattamento, il numero di pazienti con ototossicità registrato è stato 21 (39.8%); i fattori che hanno influenzato la comparsa/progressione del danno sono stati l'aver effettuato radioterapia (HR 1,23; p<0,01) e aver ricevuto terapia con aminoglicosidi (HR 1,27; p<0,01). Conclusioni: L'ototossicità da composti del platino può

manifestarsi anche dopo la conclusione dei trattamenti e fattori che ne condizionano la progressione sono la radioterapia e l'associazione ad aminoglicosidi.

**P079**

**UN CASO DI NEFROBLASTOMATOSI BILATERALE TRATTATA CON CHEMIOTERAPIA ASSOCIATA A TERAPIA DIFFERENZIANTE CON ACIDO CIS-RETINOICO**

A. Pancaldi<sup>1</sup>, G. Fiumana<sup>2</sup>, M. Lecis<sup>2</sup>, I. Mariotti<sup>1</sup>, G. Palazzi<sup>1</sup>, C. Cano<sup>1</sup>, M. Cellini<sup>1</sup>, F. Spreafico<sup>3</sup>, L. Iughetti<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Unità Complessa di Pediatria a Indirizzo Oncoematologico, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Università di Modena e Reggio Emilia; <sup>2</sup>Scuola di Specializzazione in Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Università di Modena e Reggio Emilia; <sup>3</sup>Unità di Oncologia Pediatrica, Dipartimento di Oncologia Medica ed Ematologia, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italy

XX, 9 mesi, ricoverata per vomito, distensione addominale, stipsi da una settimana. All'ecografia incremento volumetrico renale bilaterale compatibile con nefroblastomatosi, confermata alla RMN. Iniziava chemioterapia secondo SIOP-Umbrella con vincristina-actinomicina D per 6 settimane con parziale regressione delle nodulazioni bilateralmente. Proseguiva terapia con vincristina-actinomicina ogni 2 settimane, per altre 12 settimane; per stazionarietà del quadro aggiungeva terapia differenziante con acido cis-retinoico due settimane al mese. Proseguiva schema invariato per 10 mesi poi sola terapia differenziante. La rivalutazione RMN evidenziava regressione della malattia, eccetto per unica componente solida in incremento dimensionale al polo superiore rene sinistro. Pertanto, a 18 mesi dalla diagnosi, veniva eseguita asportazione della componente nodulare, compatibile con nefroblastomatosi perilobare iperplastica. Per l'incremento numerico e dimensionale delle lesioni blastomatose si riprendeva la chemioterapia con VCR-ACT più acido retinoico. Proseguiva trattamento ogni due settimane per altri 5 mesi e successivamente ogni 3 settimane per altri 5 mesi. Per completa regressione delle nodulazioni nefroblastomatose (Figura 1), sospendeva terapia e iniziava follow-up. La paziente è off-therapy da 6 mesi. La nefroblastomatosi, predisponente allo sviluppo del tumore di Wilms, è caratterizzata da residui nefrogenici in uno od entrambi i reni. Dal 2009 sono riportati tre casi di nefroblastomatosi bilaterale trattata con chemioterapia e terapia differenziante con acido retinoico. Pochi dati descrivono l'andamento clinico e l'effetto delle decisioni terapeutiche sull'outcome dei pazienti con residui nefrogenici iperplastici. Questo caso mostra come il 13-cisRA sia ben tollerato, sia come agente singolo in monoterapia che in aggiunta alla chemioterapia convenzionale, con beneficio clinico nella regressione delle lesioni blastomatose.



Figura 1.

**P080**

**ANALISI DI SOPRAVVIVENZA IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA SARCOMA OSSEO PRIMITIVO DEL BACINO: ESPERIENZA DELLA UO ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA DI PISA**

B. Masini<sup>1</sup>, A.L. Borrelli<sup>2</sup>, E. Parolo<sup>3</sup>, G. Costagliola<sup>1</sup>, F. Catena<sup>3</sup>, A. Di Gangi<sup>1</sup>, L. Coccoli<sup>3</sup>, E. De Marco<sup>3</sup>, L. Luti<sup>3</sup>, M.V. Micheletti<sup>3</sup>, S. Bernasconi<sup>3</sup>, M. Menconi<sup>3</sup>, G. Casazza<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Università degli Studi di Pisa, Scuola di Specializzazione in Pediatria; <sup>2</sup>Università degli Studi di Pisa; <sup>3</sup>UO Oncoematologia Pediatrica Pisa, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Italy

Il Sarcoma di Ewing e l'Osteosarcoma a localizzazione pelvica(10-15%) presentano peggior outcome oncologico. Abbiamo valutato l'Overall-survival(OS) e l'Event-Free-Survival(EFS) a 2y, 5y, e 10y e la tossicità ai trattamenti nei pazienti con sarcoma pelvico dell'UO Oncoematologia Pediatrica di Pisa. Da Settembre 2003 a Dicembre 2021 sono stati arruolati 19 pazienti (16 EwS, 3 OST); alla diagnosi 9 (47.4%) presentavano metastasi (42.1% polmonari). Il follow-up è stato di 45 mesi. Tutti i pazienti hanno ricevuto chemioterapia, 11 EwS e 1 OST auto-TCSE. Al trattamento locale (5 chirurgia, 5 radioterapia, 5 combinato) 8 pazienti sono risultati Good-Responder (GR) e 7 Poor-Responder (PR). In 4 casi non è stata effettuata



terapia locale per progressione di malattia. Nel 58% della popolazione la terapia è stata personalizzata. La sopravvivenza globale stimata è stata del 76.0% a 2y, del 52.2% a 5y e del 39.1% a 10y. L'OS nei EwS è stata del 86.2% a 2y, del 64.6% a 5y e del 48.5% a 10y mentre negli OST del 33.3% a 2y e dello 0% a 5y (p=0.007). La necrosi post-chemioterapia è risultato il principale fattore prognostico EFS (p=0.01). L'EFS dei GR è stata del 100% a 2y e del 75% a 5y e 10y (p<0.001). I PR hanno presentato EFS<12 mesi. L'incidenza di piastrinopenia, anemia e neutropenia febbrile (>tossicità) è stata rispettivamente 47%, 26% e 58%. Negli auto-TCSE (BuMel) registrate una VOD e una crisi epilettica. I risultati, simili alla letteratura, confermano l'importanza della "tailored therapy". Il trattamento del sarcoma pelvico rimane una sfida importante, tuttavia terapia personalizzata ed équipe multidisciplinare possono dare soddisfacenti risultati di sopravvivenza.

#### P081

##### WNT TARGETING IN ONCOLOGIA PEDIATRICA

D. Di Carlo<sup>1</sup>, G. Bisogno<sup>1</sup>, B. Georger<sup>2</sup>

<sup>1</sup>UOC Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedale Università Padova; <sup>2</sup>Department of Pediatric and Adolescent Oncology, Gustave Roussy Cancer Campus, Université Paris-Saclay, Italy

Introduzione: WNT è un pathway altamente conservato responsabile della differenziazione e rinnovamento cellulare, promozione della polarità cellulare e migrazione cellulare, coinvolto in un cross-talk con NOTCH, MAPK nell'esclusione immunitaria dei tumori. Nei tumori pediatrici la via può essere iperattiva a causa di mutazioni attivatrici su effettori positivi o mutazioni inattivanti sui regolatori negativi. Il pathway di WNT è considerato un obiettivo terapeutico attraente. Lo scopo di questo studio è di descrivere il panorama preclinico e di studi clinici riguardanti WNT per proporre una strategia di trattamento per pazienti in età pediatrica con tumore recidivato o refrattario, da implementare nella piattaforma di fase I/II AcSe-Processo ESMART. Metodi: Sono state eseguite una ricerca in PubMed per identificare possibili target sulla via di WNT e molecole in corso di valutazione; una ricerca su Clinicaltrial.gov per identificare studi clinici attivi o chiusi. Una sintesi è stata fatta da due revisori indipendenti (BG e DDC) per identificare le molecole di maggiore interesse. Risultati e Conclusioni: Sono stati identificati nove potenziali bersagli sulla via WNT, extracellulari (WNT, Frizzled, LRP5/6), intracellulari (Dishevelled, Tankyrase, Porcupine) e intranucleari (CBP, P300, TBL-1). Quattordici molecole sono state esplorate in preclinica e successivamente in 28 studi clinici (di cui aperto alla popolazione pediatrica). Dopo il consenso dei due valutatori, 12 molecole sono state temporaneamente escluse. In questa fase, due molecole sono state mantenute, una già in sviluppo in pediatria e la seconda è stata selezionata e candidata per la prima fase di sviluppo in ambito pediatrico.

#### P082

##### USO DI GILTERINIB NELLA PREVENZIONE DELLA RECIDIVA POST-TRAPIANTO DI LAM FLT3+: CASO CLINICO

A. Corbelli, V. Pezzella, R. Balter, E. Bonetti, M. Chinello, A. Zaccaron, V. Vitale, G. Caddeo, M.P. Esposito, S. Cesaro

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

Una paziente di 17 anni, affetta da LMA FLT3-ITD+ (secondo tumore dopo 7 anni da un TCSE da cordone da banca per LLA HR in 1° RC), non responsiva a un FLA-Myocet (blasti 28% post-ciclo) viene trattata con due cicli ICE/midostaurina senza ottenere 1°RC: positività FLT3-ITD+ in PCR (2.5x10<sup>-1</sup>) e immunofenotipo (4%). Il trattamento è complicato inoltre da un'aspergillosi polmonare. Nonostante la risposta parziale, la paziente viene avviata a un secondo TCSE previa preparazione intensificata con un ciclo FLAMSA seguito, dopo 4 giorni da RIC (mini-TBI, 4 Gy, tiotepa 10 mg/kg). Il TCSE viene effettuato con cellule staminali midollari di donatore volontario, con queste caratteristiche R/D: compatibilità HLA 9/10, sesso F/M; CMV pos/pos; gruppo A+/0-. La profilassi della GVHD è stata eseguita con Cy 50 mg/kg (g.+3 e +4), ciclosporina 3 mg/kg (dal g.+5). Le complicanze precoci post-TSCE sono state: VOD di II grado (inizio g.+11), insufficienza renale acuta di grado moderato (inizio g.+8) e GVHD cutanea di grado II. La paziente è stata dimessa dopo 87 giorni di ricovero in completa RC. Due mesi dopo il TCSE la paziente ha iniziato una profilassi della recidiva con gilteritinib (40 mg/die), un'inibitore altamente selettivo di FLT3, somministrato finora per 18 mesi senza effetti collaterali. Dopo un f-up di 20 mesi la paziente continua a mantenere una remissione completa morfologica e molecolare. Questo caso suggerisce un possibile ruolo del gilteritinib nella prevenzione delle ricadute post-TCSE di LAM FLT3+. La conferma potrà essere data da uno studio prospettico randomizzato in corso.

#### P083

##### IL TUMORE DI WILMS NELL'ADULTO: RARO MA NON TROPPO

A. Guarina<sup>1</sup>, C. Mosa<sup>1</sup>, G. Mortellaro<sup>2</sup>, P. D'Angelo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC di Oncoematologia Pediatrica, A.R.N.A.S. Civico, Di Cristina e Benfratelli; <sup>2</sup>UOC di Radioterapia Oncologica, A.R.N.A.S. Civico, Di Cristina e Benfratelli, Italy

Introduzione: Il tumore di Wilms (TW) negli adulti è estremamente raro: <0.2 casi/milione/anno. Descriviamo il caso di un adulto con TW sinistro, sottoposto a nefrectomia totale nel sospetto di carcinoma renale e trattato successivamente secondo Protocollo SIOP Umbrella 2016. Case report: Maschio, 32 anni; per dolore al fianco sinistro esegue TC addome con riscontro di massa al rene sinistro. Alla TC torace versamento pleurico sinistro,

senza lesioni ripetitive. Presso l'U.O. di Urologia viene sottoposto a nefrectomia totale sinistra. All'esame istologico diagnosi di TW: inviato alla nostra attenzione, alla TC di restaging ad un mese dall'esordio, metastasi polmonari bilaterali, linfadenopatie multiple con versamento addominale e carcinosi peritoneale. Inizia chemioterapia secondo protocollo SIOP Umbrella 2016 con regime AVD. Al termine dello schema, scomparsa delle lesioni polmonari e della carcinosi peritoneale con risposta completa al trattamento. Prosegue chemioterapia secondo schema AVD250 e riceve radioterapia whole abdomen. A 4 mesi dallo stop therapy persiste remissione completa. Discussione e Conclusioni: Il TW nell'adulto è estremamente raro e, spesso, all'esordio, è in stadio avanzato, con sopravvivenza inferiore, per scarsa dimestichezza degli oncologi dell'adulto con il TW, stadiazione inadeguata, ritardi dell'appropriata terapia, scarso utilizzo o ritardo nel ricorso alla chemioterapia adiuvante e alla radioterapia. Non esiste un trattamento standard e migliori risultati sono stati raggiunti con il trattamento secondo protocolli pediatrici. Fondamentale la collaborazione tra specialisti dell'adulto ed oncologi pediatri. Nel nostro caso, nonostante il ritardo nell'inizio della chemioterapia, il trattamento secondo protocollo pediatrico ha consentito di ottenere la remissione completa.

#### P084

##### IL NEUROBLASTOMA METACRONO, UN VERO E PROPRIO SECONDO TUMORE?

S. Tropia<sup>1</sup>, A. Guarina<sup>1</sup>, M. Ognibene<sup>2</sup>, F. Di Francesco<sup>3</sup>, C. Mosa<sup>1</sup>, P. D'Angelo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC di Oncoematologia Pediatrica, ARNAS Civico, Di Cristina e Benfratelli; <sup>2</sup>Dipartimento Integrato dei Servizi e dei Laboratori, Unità di Genetica Medica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini; <sup>3</sup>Dipartimento di Chirurgia Pediatrica, ISMETT, Italy

Introduzione: Il Neuroblastoma (NB) surrenalico metacrono è estremamente raro, solo 3 casi in letteratura. Descriviamo una bambina che a distanza di 2 anni e 10 mesi dallo stop terapia per un NB IVs del surrene destro, ha sviluppato un NB localizzato del surrene sinistro. Case report: Femmina, a poco più di 1 mese ricovero per massa emiaddome dx, compatibile con NB surrene destro stadio IVs, per MTS epatiche e midollari. I markers mostravano LDH 848 u/l, NSE 627 ng/ml, AVM 182 mg/gr creat, OMV 220 mg/gr creat, ferritinemia 196 ng/ml. L'agobiopsia ha confermato un NB scarsamente differenziato, non amplificato, con profilo piatto in CGH array. Dopo 2 cicli carbo/VP, chirurgia per exeresi massa residua e 2 cicli CADO a seguire, stop terapia. Dopo 2 anni e 10 mesi riscontro ecografico di massa solida in sede retroperitoneale sn; alla RM neoformazione retroperitoneale sn, delle dimensioni di 4.7 x 4.8 x 5 cm, senza segni di infiltrazione degli organi circostanti. I markers mostrano LDH 356 u/l, NSE 71 ng/ml, AVM 6.22 mg/gr creat, OMV 12.97 mg/gr creat, ferritinemia 73.5 ng/ml. Escluse lesioni secondarie, è stata effettuata exeresi radicale della lesione; istologicamente NB

scarsamente differenziato, con coinvolgimento linfonodale. In CGH array delezione 1p (1p36.33-p22.2), duplicazione 1q (1q21.2-q43), duplicazione 2p (2p25.3-p16.3), duplicazione 17q (17q21.2-q25.3), più altre anomalie strutturali e numeriche. Discussione e Conclusioni: Il NB bilaterale è raro, <10%, generalmente sincrono; quello metacrono è estremamente raro. Nel nostro caso è insorto dopo oltre 3 anni, con stessa istologia ma profilo molecolare completamente diverso.

#### P085

##### L'IMPATTO DELL'INFEZIONE DA SARS-COV-2 IN PAZIENTI ONCOLOGICI

C. D'Ippolito<sup>1</sup>, V.M. Folsi<sup>1</sup>, L. Moroni<sup>2</sup>, A. Di Bona<sup>2</sup>, C. Conti<sup>2</sup>, G. Pisseri<sup>2</sup>, G. Carracchia<sup>1</sup>, M. Cortesi<sup>2</sup>, P. Poli<sup>3</sup>, F. Porta<sup>1</sup>, R.F. Schumacher<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unità Operativa Complessa Oncoematologia Pediatrica Spedali Civili di Brescia; <sup>2</sup>Università degli Studi di Brescia Scuola di Specializzazione in Pediatria; <sup>3</sup>Unità Operativa Complessa Pediatria Degenze Spedali Civili di Brescia, Italy

Dall'inizio della pandemia, abbiamo assistito 22 pazienti (età media 7,1 anni; 7 femmine e 15 maschi) affetti da patologie oncologiche che hanno contratto 24 infezioni da SARS-CoV-2. Il 54% dei pazienti si è mantenuto asintomatico, e, tranne due casi con necessità di O2 terapia, gli altri erano paucisintomatici. Comunque 4 pazienti hanno ricevuto terapia specifica (3 Remdesivir, 1 Sitrovimab). La durata media di positività è stata di 26,1 ±17,0 giorni: superiore a quella della popolazione pediatrica sana. I problemi emersi sono stati molteplici: nel 52% dei casi l'infezione ha determinato un ritardo di terapia (in media di 7,9 ±6,5 giorni). Ritardo avvenuto precauzionalmente anche in altri pazienti con contatto non protetto di persona infetta, ma che poi non hanno sviluppato malattia. Il ricovero in un reparto COVID - diverso dal solito di Oncoematologia - ha comportato difficoltà per il personale sanitario, non abituato a gestire pazienti oncologici, e, a causa delle rigide regole di protezione, un considerevole impatto emotivo su bambini e caregiver. Nel 17% dei pazienti sono occorse sequele: MIS-C (1), ipertensione arteriosa (1) e Aspergilloso polmonare (1 durante e 1 entro un mese dal COVID, entrambi deceduti). Ad eccezione degli ultimi due casi descritti, è diversamente da quanto ci si poteva aspettare in pazienti fragili, l'impatto più rilevante dell'infezione da SARS-CoV-2 non riguarda la severità della sintomatologia, quanto la disagiata e ritardata gestione della patologia di base, i cui potenziali effetti a lungo termine non sono ancora noti.

#### P086

##### RICADUTA TARDIVA DI NEOPLASIA GERMINALE DELLA VAGINA

G. Gattuso<sup>1</sup>, F. Spreafico<sup>1</sup>, M.G. Podda<sup>1</sup>, R. Luksch<sup>1</sup>, C. Meazza<sup>1</sup>, A. Ferrari<sup>1</sup>, M. Casanova<sup>1</sup>, E. Schiavello<sup>1</sup>,

V. Biassoni<sup>1</sup>, S. Chiaravalli<sup>1</sup>, N. Puma<sup>1</sup>, L. Bergamaschi<sup>1</sup>, G. Sironi<sup>1</sup>, O. Nigro<sup>1</sup>, V. Livellara<sup>1</sup>, F. Raspagliesi<sup>2</sup>, M. Massimino<sup>1</sup>, M. Terenziani<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SC di Pediatria Oncologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori; <sup>2</sup>Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Italy

Riportiamo il caso di una ragazza trattata a 2 anni per un tumore del sacco vitellino della vagina con quattro cicli con bleomicina, etoposide e cisplatino (PEB) ottenendo remissione completa. Dopo 17 anni, si sono verificati sanguinamenti vaginali ingravescenti per cui eseguiva TAC che mostrava una lesione della cervice uterina. La ragazza è stata presa in carico da un servizio di Oncologia dell'adulto dove eseguiva biopsia che orientava per tumore del sacco vitellino. Alfa-fetoproteina (AFP) 909 ng/ml. TAC torace negativa. Visto il tempo trascorso dal primo trattamento, è stato riutilizzato lo schema PEB. Prima di intraprendere la terapia è stata eseguita crioconservazione del tessuto ovarico per preservazione della fertilità. Con l'inizio della chemioterapia l'AFP si è ridotta e i sanguinamenti risolti. Tuttavia dopo quattro cicli sono ricomparsi i sanguinamenti e un progressivo incremento dell'AFP (802ng/ml). È stata quindi intrapresa, presso il nostro Centro, seconda linea con ifosfamide, carboplatino ed etoposide. La rivalutazione dopo 3 cicli mostrava riduzione della lesione e dell'AFP (218ng/ml). Si è proceduto quindi all'intervento di isteroannessiectomia bilaterale e asportazione del terzo superiore della vagina. Nel post-operatoria l'AFP si è negativizzata e l'istologico provvisorio confermava la diagnosi iniziale. Successivo consolidamento con thiotepa e ciclofosfamide ad alte dosi. Perveniva in seguito l'istologico definitivo che evidenziava la presenza di prevalente pattern di crescita di tipo adenocarcinomatoso e margini interessati da malattia. In considerazione di ciò è stato deciso di completare il trattamento con la brachiterapia. A 12 mesi dal termine delle cure la paziente è in remissione completa.

#### P087

##### ESPERIENZA DI PROFILASSI CON EMICIZUMAB OGNI 28 GIORNI IN TRE BAMBINI CON EMOFILIA A SEVERA

B. Pollio<sup>1</sup>, I. Ricca<sup>1</sup>, P. Saracco<sup>2</sup>, U. Ramenghi<sup>2</sup>, C. Linari<sup>3</sup>, A. Valpreda<sup>3</sup>, R. Albiani<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Emofilia Pediatrico, SSD Medicina Trasfusionale Materno Infantile Traumatologica Dipartimento di Diagnostica; <sup>2</sup>Scuola di specializzazione in Pediatria; Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino; <sup>3</sup>Medicina di Laboratorio; Città della Salute e della Scienza di Torino, Italy

Introduzione: Dati sulla sicurezza ed efficacia di emicizumab con lo schema posologico di 6 mg/kg s.c. ogni 28 giorni nei bambini sono ancora scarsi. Lo scopo del lavoro è condividere l'esperienza del centro pediatrico di Torino sull'impiego di emicizumab in tre

bambini trattati con uno schema ogni 28 giorni. Metodi: I 3 bambini un'età compresa tra 2 e 8,7 anni con un'età media di 4,6 anni. Tutti e tre i pazienti sono casi sporadici. Il tempo di follow up totale per questa tipologia di trattamento è di 29 mesi con 9,6 mesi/paziente. Il soggetto 2 e il soggetto 3 avevano già iniziato precedentemente la terapia con emicizumab e nel corso della loro profilassi sono passati allo schema ogni 28 giorni, mentre il soggetto 1 ha iniziato emicizumab direttamente con questo schema ogni 28 giorni dopo il regolare periodo di carico iniziale. È stato registrato il valore di Annual Bleeding Rate (ABR) prima e dopo il passaggio allo schema ogni 28 giorni e la concentrazione di emicizumab a 28 giorni espressa in µg/ml Risultati: L'ABR ha mostrato un comportamento rassicurante come evidenziato nella Figura 1. La concentrazione di emicizumab si mantiene in range terapeutico anche con l'intervallo di somministrazione di 28 giorni; questo dato è particolarmente significativo se si considera l'età particolare ridotta dei soggetti studiati con due bambini molto piccoli. Conclusioni: La profilassi non sostitutiva ogni 28 giorni si è dimostrata sicura ed efficace anche ad intervalli di somministrazione ogni 28 giorni.

PAZIENTE	ETÀ (ANNI)	DATA INIZIO	DI INIBITORE	TEMPO DI FOLLOW UP	DI ABR PRE	DI ABR POST	CONCENTRAZIONE PLASMATICA
1	8,7	27/04/2021	No	13 mesi	0	0	42,3 µg/ml
2	3,3	13/07/2021	Si	10 mesi	2	0	34,3 µg/ml
2	2	03/12/2021	No	6 mesi	1	0	64,2 µg/ml

Figura 1.

#### P088

##### APDS1 TRATTATA CON TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE: ESPERIENZA DI DUE PAZIENTI PEDIATRICI

A. Ippolito<sup>1,2</sup>, I.T. Petralia<sup>1,2</sup>, P. Pitrelli<sup>1,2</sup>, S. Recupero<sup>2,3</sup>, F. Tucci<sup>2,3</sup>, V. Calbi<sup>2,3</sup>, F. Ferrua<sup>2,3</sup>, G. Consiglieri<sup>2,3</sup>, D. Canarutto<sup>2,3</sup>, M. Doglio<sup>2,3</sup>, M.E. Bernardo<sup>1,2,3</sup>, M.P. Cicalese<sup>2,3</sup>, A. Aiuti<sup>1,2,3</sup>, F. Barzaghi<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Vita-Salute San Raffaele University; <sup>2</sup>Pediatric Immunohematology Unit and BMT Program, IRCCS San Raffaele Scientific Institute; <sup>3</sup>San Raffaele Telethon Institute for GeneTherapy (SR-TIGET), IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Italy

La sindrome da attivazione PI3K-Delta tipo 1 (APDS1) è un'immunodeficienza primitiva caratterizzata da incrementata attività del pathway PI3Kδ-pAKT. Presentiamo due pazienti pediatriche con infezioni ricorrenti dai primi mesi di vita. Il fenotipo immunologico era caratterizzato da moderata linfopenia, espansione componente T effettrice (soprattutto CD8+), sottopopolazione B transizionale aumentata e class-switched memory ridotta, associate a ridotta risposta anticorpale a vaccini, IgG quantitativamente normali, iper-IgM. La Paziente 1 ha mostrato persistenza delle IgM per EBV e ridotta clearance del virus con splenomegalia persistente e linfadenopatie. La



paziente 2 non ha presentato significativa linfoproliferazione, tuttavia aveva esiti polmonari delle pregresse infezioni (bronchiectasie). In entrambe è stata identificata una mutazione *gain-of-function* del gene PIK3CD. Venivano intraprese le profilassi anti infettive e terapia immunosoppressiva con Rapamicina per splenomegalia e linfadenopatie nella Paziente 1, per la prevenzione da eventuale interstiziopatia nella Paziente 2. Tali strategie riducono ma non eliminano i rischi connessi alla diagnosi, quali infezioni, autoimmunità e linfoproliferazione maligna. Avendo entrambe disponibilità di un donatore da registro 9/10 *HLA-matched*, sono pertanto andate incontro a TCSE alloigenico all'età di 7 e 10 anni rispettivamente previo condizionamento mieloablativo (Treosulfano, Fludarabina, Thiotepa, ATG e Rituximab). Il decorso della Paziente 2 è stato complicato da GVHD intestinale acuta (grado III) e *poor graft function* necessitante *boost* di CD34+ del donatore; regolare nella Paziente 1. Attualmente ad un follow-up di un anno post-trapianto, entrambe hanno sospeso la terapia immunosoppressiva e mostrano chimerismi *full donor*. Il caso in oggetto identifica il trapianto come principale strategia di trattamento per APDS1.

#### P089

### VALUTAZIONE DELLA FUNZIONALITÀ POLMONARE MEDIANTE IL LUNG CLEARANCE INDEX IN BAMBINI E GIOVANI ADULTI AFFETTI DA DREPANOCITOSI

M. Salvi<sup>1</sup>, P. Poli<sup>1</sup>, S. Timpano<sup>1</sup>, F.R. Schumacher<sup>2</sup>, W. Accini<sup>2</sup>, E. Bertoni<sup>2</sup>, G. Carracchia<sup>2</sup>, C. Gorio<sup>2</sup>, L.D. Notarangelo<sup>3</sup>, R. Badolato<sup>1,4</sup>, F. Porta<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinica Pediatrica, Centro regionale di supporto per la Fibrosi Cistica, Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili Brescia, Università degli studi di Brescia; <sup>2</sup>UOC Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo, Presidio Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili di Brescia; <sup>3</sup>UO Direzione Medica, Presidio Ospedale dei bambini, ASST, Spedali Civili di Brescia; <sup>4</sup>Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia e Istituto di Medicina Molecolare A. Nocivelli, Italy

**Introduzione:** Le anomalie della funzionalità polmonare in pazienti pediatrici con drepanocitosi sono associate ad un progressivo declino con l'età con evoluzione verso un pattern restrittivo. La tecnica MBW misura il Lung Clearance Index (LCI), indice di disomogeneità della ventilazione alveolare, utilizzabile in età prescolare, con maggior sensibilità della spirometria nel rilevare il danno precoce polmonare in fibrosi cistica. Lo scopo del nostro studio è determinare se LCI può rilevare il danno polmonare precoce nella drepanocitosi. **Metodi:** Abbiamo analizzato la funzionalità respiratoria con MBW (SF6), spirometria e pletismografia in 32 pazienti con drepanocitosi seguiti presso il nostro Centro, con età tra 7 e 26 anni. **Risultati:** I pazienti con genotipo HbSS hanno mostrato valori mediani di pFVC e pFEV1 significativamen-

te inferiori dei pazienti con genotipo differente. Non abbiamo rilevato differenze nella mediana di pFEV1 e pFVC tra pazienti con pregressa ACS e non, e nella mediana di LCI tra pazienti con genotipi differenti o con/senza pregressa ACS. La mediana di LCI è risultata significativamente maggiore nei pazienti con funzionalità respiratoria alterata rispetto a quelli con funzione normale. LCI è risultato positivamente correlato con il numero di ACS, seppur senza significatività statistica. **Conclusioni:** Abbiamo riportato una correlazione positiva tra il valore di LCI e il numero di episodi di ACS, seppur senza significatività statistica. Questa osservazione preliminare, che necessita di conferme da parte di studi, suggerisce che LCI potrebbe rilevare il danno polmonare precoce, coinvolgente le vie aeree peri-feriche, nei pazienti con storia di ACS, anche in età prescolare.

#### P090

### UNA RARA E GRAVE COMPLICANZA DI SICKLE CELL DISEASE (SCD): SINDROME NEFROSICA DA NEFROPATIA FALCEMICA

V. Munaretto, G. Reggiani, A. Biffi, R. Colombatti, L. Sainati

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

Luis è un paziente di 12 anni, di origine Africana, in follow-up presso il nostro Centro per SCD. Dal punto di vista ematologico si segnalano, in anamnesi, frequenti episodi di Acute Chest Syndrome (ACS) e Crisi Vaso-Occlusive (VOC), non in trattamento regolare con Idrossiurea per rifiuto materno. All'età di 10 anni (dicembre 2020), in occasione di una visita di routine, si presentava con febbre, edema e urine schiumose. Agli esami ematochimici si evidenziavano proteinuria in range nefrosico (proteinuria 24 ore: 1,85 gr/l), ipoalbuminemia (21 mg/dL), funzionalità renale normale. Ricoverato per accertamenti eseguita biopsia renale con conferma istologica di nefropatia da SCD. Durante il ricovero veniva ripresa terapia con Idrossiurea al dosaggio iniziale di 10 mg/kg incrementata gradualmente a 20 mg/kg con adeguata compliance e progressiva riduzione della proteinuria fino a stabile negativizzazione già a partire da gennaio 2021. A distanza di 16 mesi dalla remissione si è osservata comparsa di recidiva di Sindrome Nefrosica (SN) che ha richiesto nuovo ricovero e terapia di supporto. Incrementata la posologia dell'Idrossiurea a 25mg/kg/die e introdotto transitoriamente ACE inibitore con rapida riduzione della proteinuria (da 7,6 gr/L a 0,38 gr/L). L'idrossiurea, nel nostro caso anche in monoterapia, si è dimostrata efficace nel controllo di questa rara complicanza della SCD. Vista la già documentata scarsa compliance negli anni precedenti della famiglia al farmaco e la rapida evoluzione favorevole del quadro clinico rimane il dubbio di come la recidiva di SN nel nostro paziente non si possa essere manifestata per una sospensione della terapia domiciliare (Figura 1).

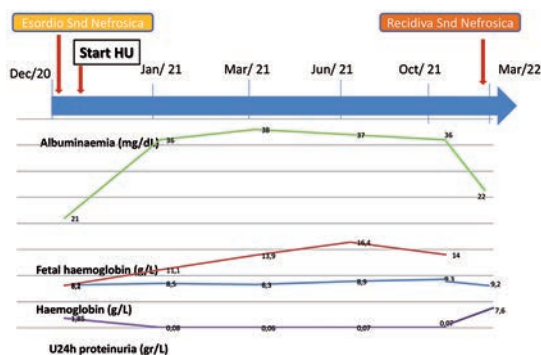


Figura 1.

**P091****UN RARISSIMO CASO DI ANEMIA EMOLITICA DA DEFICIT GENETICO DI GLUTATIONE REDUTTASI**

V. Piazza<sup>1</sup>, P. Grotto<sup>1</sup>, S. Martellosi<sup>1</sup>, F. Faletta<sup>2</sup>, G. Girotto<sup>2</sup>, A.P. Marcello<sup>3</sup>, C. Vercellati<sup>3</sup>, A. Marzollo<sup>4</sup>, V. Munaretto<sup>4</sup>, C. Pizzato<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOS Oncoematologia Pediatrica, UOC Pediatria, Ospedale Cà Foncello; <sup>2</sup>SC di Genetica Medica, I.R.C.C.S Burlo Garofalo; <sup>3</sup>UOS Fisiopatologia delle Anemie, UOC Ematologia, Fondazione IRCCS CàGranda-Ospedale Maggiore Policlinico; <sup>4</sup>Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Università di Padova, Italy

E., femmina, 13 anni, viene ricoverata per primo episodio di emolisi acuta. La ragazza presentava epigastralgia, astenia, ittero con urine ipercromiche. Riferita assunzione per la prima volta di fave nei giorni precedenti. Agli esami ematici Hb 7.4 g/dL con indici di emolisi attivi (aptoglobina consumata, elevati LDH, bilirubina e reticolociti). Veniva quindi avviata diagnostica differenziale con esecuzione di test di Coombs, dosaggio ed analisi molecolare gene Glucosio-6-Fosfato deidrogenasi (G6PD), dosaggio Piruvato-Chinasi, esami infettivologici, resistenze osmotiche eritrocitarie, assetto emoglobinico ed analisi per Emoglobinuria Parossistica Notturna. Tutti gli accertamenti sono risultati negativi. E. è stata trattata con sola terapia di supporto senza necessità di trasfusione, con favorevole evoluzione del quadro. Da approfondimento anamnestico genitori non consanguinei, madre adottata, affetta da displasia dei coni ottici per cui l'intera famiglia era stata recentemente sottoposta ad analisi dell'esoma, a scopo di screening. Padre e tre fratelli sani. Dall'analisi dell'esoma sulla paziente è emersa la mutazione in omozigosi c.224G>A,p.(Gly75Asp) nel gene Glutazione Reduttasi (GSR), enzima coinvolto nel contrastare il danno ossidativo intra-eritrocitario. Eseguito quindi il dosaggio di Glutazione Reduttasi eritrocitario, risultato assente. Fra i familiari un fratello presentava la stessa mutazione in omozigosi, un altro era omozigote wild-type ed i genitori eterozigoti. In conclusione questo caso clinico descrive un deficit genetico di Glutazione Reduttasi, che analogamente al deficit di G6PD può comportare emolisi in caso di assunzione di

fave o farmaci determinanti stress ossidativo. La mutazione in omozigosi di Glutazione Reduttasi è stata descritta in letteratura in un'unica famiglia nel 1976, con manifestazioni oculari ed emolisi.

**P092****NEUTROPENIA AUTOIMMUNE ED IMMUNODISREGOLAZIONE IN UNA PAZIENTE CON MUTAZIONE DI TINF2**

B. Chianucci<sup>1</sup>, A. Grossi<sup>2</sup>, L. Arcuri<sup>1</sup>, E. Palmisani<sup>1</sup>, M. Lanciotti<sup>1</sup>, P. Terranova<sup>1</sup>, F. Pierri<sup>3</sup>, M. Lupia<sup>1</sup>, S. Pestarino<sup>1</sup>, P. Casartelli<sup>1</sup>, I. Ceccherini<sup>2</sup>, G. Dell'Orso<sup>3</sup>, F. Beier<sup>4,5</sup>, C. Dufour<sup>1</sup>, F. Fioredda<sup>1</sup>, M. Miano<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC Ematologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Italy; <sup>2</sup>UOSD Laboratorio di Genetica e Genomica delle Malattie Rare, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Italy; <sup>3</sup>Centro Trapianto di Midollo Osseo, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Italy; <sup>4</sup>Department of Hematology, Oncology, Hemostaseology, Stem Cell Transplantation, Medical Faculty, RWTH Aachen University, Germany; <sup>5</sup>Center for Integrated Oncology Aachen Bonn Cologne Düsseldorf (CIO ABCD), Germany

Il coinvolgimento immuno-mediato dei precursori midollari nel contesto di malattie da immunodisregolazione rappresenta un importante meccanismo patogenetico alla base di un discreto numero di insufficienze midollari. E' anche noto che l'immunodisregolazione secondaria a linfocitopenia può rappresentare una manifestazione precoce di insufficienza midollare congenita. L'overlap clinico e patogenetico fra questi gruppi di malattie rende pertanto la loro diagnosi una vera e propria sfida. La Discheratosi congenita è una patologia secondaria a mutazioni nei geni coinvolti nel mantenimento della lunghezza dei telomeri. Pur presentandosi tipicamente con la triade insufficienza midollare, distrofia ungueale e leucoplachia, la penetranza genetica può essere incompleta e sono stati descritti fenotipi con immunodisregolazione, che può rappresentare il primo o l'unico segno della malattia. Qui descriviamo il caso di una diciassettenne, giunta alla nostra attenzione per un quadro di leucopenia e neutropenia. Le indagini diagnostiche hanno evidenziato una positività degli anticorpi anti-neutrofilo, una riduzione dei linfociti NK ed aumento dei linfociti doppi negativi (3.9% dei linfociti totali; Tabella 1). L'analisi genetica tramite next-generation sequencing (NGS) ha mostrato la presenza della VUS p.Ser245Tyr. I telomeri su linfociti e granulociti totali sono risultati significativamente accorciati, portando alla diagnosi di una telomeropatia atipica esordita con neutropenia autoimmune associata a immunodisregolazione. Questo caso sottolinea l'importanza di un accurato work-up diagnostico in pazienti con manifestazioni da immunodisregolazione, che dovrebbe anche comprendere l'analisi genetica tramite NGS o whole exome sequencing (WES) dei geni associati ad insufficienze midollari congenite, al fine di identificare malattie specifiche con fenotipo atipico che richiedono terapia e follow-up mirati.

Tabella 1. Esami di laboratorio.

	Risultati	Range di riferimento
Eroglobina	13,3 g/dl	11,5 - 16,5
Globuli bianchi totali	2080/mmcc	4000 - 9800
Neutrofil	150/mmcc	2100 - 6430
Linfociti totali	1140/mmcc	1000-3800
Piastrine	148.000/mmcc	150.000 - 450.000
Vitamina B12	816 pg/mL	191 - 663
Immunoglobuline A	201 mg/dL	70 - 400
Immunoglobuline M	67 mg/dL	40 - 230
Immunoglobuline G	1166 mg/dL	700 - 1600
Immunoglobuline G1	696 mg/dL	370 - 1280
Immunoglobuline G2	602 mg/dL	106 - 610
Immunoglobuline G3	36,9 mg/dL	18 - 163
Immunoglobuline G4	12,2 mg/dL	4 - 230
CD3+	80,8% (921/mmcc)	59-70%
CD3+CD4+	39%	37-50
CD3+CD8+	20,9%	20-27
CD3+HLA DR+	8,0%	4-6
CD19+	11,6% (132/mmcc)	9-13%
CD16+CD56+CD3-	6,8% (78/mmcc)	12-16%
CD16+CD56+CD3+	2,0%	3,3-4,6
rapporto CD4+/CD8+	1,9	1,5-2,2
CD25+	15,6%	ND
CD3+CD4+CD25b+CD45RA-	0,8%	0,6-0,8
CD3+CD45RA+	32,0%	24-33
CD3+CD45RO+	44,6%	36-49
CD3+TCR $\alpha/\beta$ +	63,7%	54-74
CD3+ TCR $\gamma/\delta$ +	17,0%	3,3-4,6
CD3+TCR $\alpha/\beta$ +CD4-CD8-	3,9%	<1,5% dei linfociti totali
CD3+TCR $\alpha/\beta$ +CD4-CD8- B220+ (% su $\alpha/\beta$ totali)	34,0%	<60,0
CD19+ CD27+	21,5%	>15,0
rapporto CD3+CD25+/CD3+ HLA DR+	1,8	>1,0

## P093

## ABSTRACT NON PUBBLICABILE

## P094

**UN COMPLESSO QUADRO DI ALPS COMPLICATO DA TARDIVO INTERESSAMENTO POLMONARE. EFFICACIA DEL SIROLIMUS DOPO PROGRESSIONE CON MICOFENOLATO MOFETILE**

A. Maggio<sup>1</sup>, A. Spirito<sup>1</sup>, R. De Santis<sup>1</sup>, G. Di Stolfo<sup>2</sup>, F. Lotti<sup>1</sup>, M. Foglia<sup>1</sup>, L. De Santis<sup>1</sup>, G. Gigante<sup>5</sup>, M. Pettoello Mantovani<sup>5</sup>, T. Parracino<sup>3</sup>, M. Miano<sup>4</sup>, S. Ladogana<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UO di Oncoematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza; <sup>2</sup>UO di Cardiologia, Fondazione IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza; <sup>3</sup>UO di Radiologia, Fondazione IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza; <sup>4</sup>UO di Oncoematologia Pediatrica, IRCCS Ospedale Pediatrico Gaslini; <sup>5</sup>Università degli Studi di Foggia, Italy

La sindrome linfoproliferativa autoimmune (ALPS) è un disordine congenito linfoproliferativo non maligno caratterizzato da mutazioni di FAS, difetto di apoptosi, espansione di linfociti T doppi negativi, citopenia, splenomegalia e linfadenopatia. I pazienti ALPS, vengono spesso sottoposti a imaging radiografico per valutare presenza e progressione delle linfadenopatie, con riscontro di reperti polmonari di dubbia natura infettiva, a eziopatogenesi immune. M.M è una pz di 20aa, seguita nel Centro di OEPED di San Giovanni Rotondo dai 3aa per ITP evoluta in forma cronica. A 12aa episodio di AEA (Evans Syndrome) trattato con steroidi e Ig. Dall'età di 13 aa in terapia con Micofenolato Mofetile (MMF), con

buona risposta. Linfociti T doppi neg 4,5%, FAS negativo. A 20 anni comparsa di tumefazione ascellare dopo sospensione del MMF. TC totalbody: linfadenopatie laterocervicali e ascellari, in ambito toracico presenza di innumerevoli addensamenti pseudonodulari e a vetro smerigliato, ai lobi polmonari superiori, con aspetti bronchiectasici (Figura 1). Spirometria: lieve sindrome restrittiva. BA: parenchima con infiltrato linfoplasmacellulare e microgranulomi epiteliodi giganto cellulari. Esami infettivologici negativi. La ragazza ha iniziato terapia con Sirolimus e profilassi con immunoglobuline. La TC a 6 mesi: riduzione delle linfadenopatie, netto miglioramento del quadro polmonare, riduzione della epatosplenomegalia (Figura 2). La terapia con Sirolimus ha ridotto le lesioni polmonari, confermando la sua efficacia nelle ALPS con linfoproliferazione incontrollata. La gestione dei pazienti ALPS con riscontro di lesioni polmonari dipende dalla clinica, i pazienti sintomatici dovrebbero eseguire stretto monitoraggio clinico, radiologico, biopsie polmonari, quando necessario, per escludere l'eziologia infettiva e ottimizzare il trattamento immunosoppressivo.

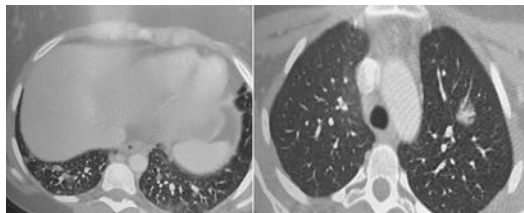


Figura 1. TC Torace prima della terapia con Sirolimus.

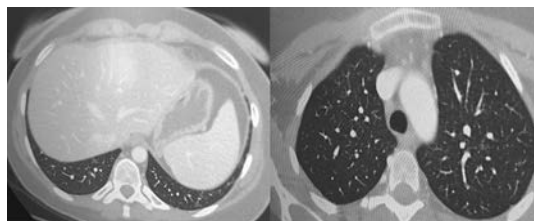


Figura 2. TC Torace a 6 mesi dall'inizio della terapia con Sirolimus.

## P095

**SINDROME LINFOPROLIFERATIVA AUTOIMMUNE: L'IMPORTANZA DEI SEGNI DI ALLARME IN EMATOLOGIA**

G. Costagliola<sup>1</sup>, B. Masini<sup>1</sup>, F. Catena<sup>2</sup>, A. Di Gangi<sup>1</sup>, E. Parolo<sup>2</sup>, L. Coccoli<sup>2</sup>, E. De Marco<sup>2</sup>, F. Consonni<sup>3</sup>, E. Gambineri<sup>3</sup>, C. Favre<sup>3</sup>, M. Nardi<sup>2</sup>, G. Casazza<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Università di Pisa; <sup>2</sup>Oncoematologia Pediatrica; <sup>3</sup>Ospedale Meyer, Italy

Introduzione: La sindrome linfoproliferativa autoimmune (ALPS) si caratterizza per citopenie autoimmuni, linfoproliferazione ed incrementato rischio di neoplasie linfoidi. Negli ultimi anni la conoscenza della patologia è progressivamente incrementata, con riduzione della latenza diagnostica. Descriviamo due casi di ALPS pre-



sentatisi all'attenzione clinica rispettivamente nel 1995 e nel 2020, analizzando le differenze nell'approccio diagnostico. Metodi: P1: Paziente di sesso femminile con esordio clinico a 4 anni con piastrinopenia immunomediata refrattaria, associata in seguito ad anemia emolitica autoimmune e splenomegalia. A 2 anni dall'esordio clinico veniva sottoposta a splenectomia, con buona risposta ematologica. P2: Figlio di P1, valutato a 18 mesi per splenomegalia severa e linfadenomegalia diffusa. Agli esami ematici presentava piastrinopenia, vitamina B12 elevata, ipergammaglobulinemia e linfociti T doppi negativi TCR-ab pari al 4% delle cellule CD3+. Risultati: L'analisi mediante esoma evidenziava una mutazione patogenetica in eterozigosi a carico del death domain di FAS (p.A301Sfs\*20, ereditarietà dominante) in entrambi i pazienti, permettendo la diagnosi di ALPS. P2 è stato trattato con sirolimus dai 2,5 anni, con risposta clinica ed ematologica sostenuta. Alla diagnosi di ALPS, P1 (età 30 anni) non esegue trattamento specifico e presenta multiple linfadenopatie croniche cervicali con centri germinativi destrutturati, ipergammaglobulinemia, ed elevati doppi negativi TCR-ab (21% dei CD3+). Conclusioni: Eseguire un profilo immunologico e, quando indicato, indagini genetiche in pazienti con citopenia autoimmune refrattaria o linfoprolifera-zione da causa non nota può portare ad una diagnosi precoce di ALPS, permettendo di evitare trattamenti non necessari (es splenectomia) e di impostare un adeguato percorso terapeutico e di follow-up.

#### P096

##### ROTTURA DELLA MILZA IN SEGUITO A TRAUMA LIEVE. PERCHÉ?

P. Samperi<sup>1</sup>, M. La Spina<sup>1</sup>, C. Gulizia<sup>2</sup>, M. Comella<sup>2</sup>, G. Pulvirenti<sup>2</sup>, E. Testa<sup>2</sup>, M. Strazzieri<sup>2</sup>, G. Magro<sup>3</sup>, R. Chimenz<sup>4</sup>, G. Russo<sup>1</sup>, A. DiCataldo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC Emato-Oncologia Pediatrica, Policlinico "G. Rodolico-San Marco"; <sup>2</sup>Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi Catania; <sup>3</sup>Servizio di Anatomia Patologica, Policlinico "G. Rodolico-San Marco"; <sup>4</sup>UOSD Nefrologia Pediatrica, AOU G. Martino, Italy

Ragazza di 17 anni. Splenectomia in urgenza per rottura della milza conseguente a trauma di entità lieve, otto mesi addietro. Il chirurgo aveva evidenziato il volume aumentato della milza, suggerendo l'ipotesi generica di malattia ematologica. L'esame istologico, però, evidenziava solo il volume aumentato 15x12x7 cm. Negli ultimi tre mesi, persistenza di febbre continuo remittente, sino a 40°C, trattata con terapia antibiotica e cortisonica senza beneficio. Dai numerosi controlli clinico-ematologici e strumentali erano emersi epatomegalia, anemia normocitica, ipertransaminasemia lieve, ipergammaglobulinemia e proteinuria. La ragazza afferiva alla nostra U.O.C. otto mesi dopo la splenectomia. Nel sospetto di leishmaniosi viscerale è stato eseguito aspirato midollare con riscontro di nugoli di leishmanie ed avviata terapia con Amfotericina B liposomiale, 3 mg/kg/die per 5 giorni con ulteriore dose in decima

giornata. Defervescenza per crisi in seconda giornata, Hb 6.5 gr/dl alla diagnosi, con risalita spontanea, 8.3 gr/dl, in diciottesima giornata. La revisione istologica della milza ha evidenziato frammenti dell'organo infarciti di leishmanie, confermando il nostro sospetto relativo ad una rottura dell'organo secondaria all'infezione (Figura 1). La leishmaniosi viscerale ha una incidenza maggiore in età pediatrica e nei soggetti adulti immunocompromessi. L'età della paziente, ad oggi immunocompetente, sebbene siano in corso approfondimenti su possibile patologia autoimmune concomitante, ma soprattutto il ritardo diagnostico e la misdiagnosi, di fronte ad una rottura della milza inattesa, impongono una attenta riflessione.

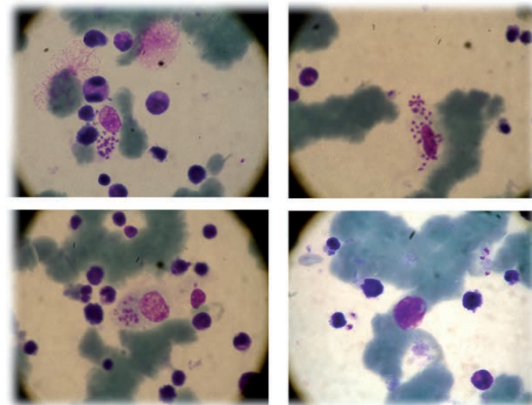


Figura 1.

#### P097

##### CONFRONTO TRA PRELIEVI DI MIDOLLO PRESSO UN SINGOLO CENTRO TRAPIANTI RISPETTO AL PRELIEVO DA DONATORE VOLONTARIO: RISULTATI DEL CENTRO DI BRESCIA

F. Porta<sup>1</sup>, S. Rossi<sup>1</sup>, F. Boldà<sup>2</sup>, M. Comini<sup>2</sup>, G. Baresi<sup>1</sup>, G. Carracchia<sup>1</sup>, A. Beghin<sup>2</sup>, E. Soncini<sup>1</sup>, R.F. Schumacher<sup>1</sup>, A. Lanfranchi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>UOC Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili, Brescia; <sup>2</sup>Laboratorio Cellule Staminali, Sezione di Ematologia e Coagulazione, Laboratorio Analisi Chimico Cliniche, Dipartimento di Diagnostica dei Laboratori, ASST Spedali Civili, Brescia, Italy

Il raggiungimento di un numero adeguato di cellule CD34+ rappresenta un requisito fondamentale per la buona riuscita di un trapianto di midollo osseo. L'applicazione delle corrette procedure di raccolta del sangue midollare garantisce il raggiungimento di valori sufficienti di CD34+, riducendo pertanto il rischio di graft failure. Dal 2017 ad oggi sono stati eseguiti presso il nostro Centro 33 procedure di prelievo di sangue midollare per trapianto allogenico e 8 trapianti di sangue midollare da donatore volontario MUD. Analizzando in maniera retrospettiva i dati relativi alle procedure di raccolta è emersa una netta differenza nella quota di cellule CD34+ tra i prelievi eseguiti pres-

so il nostro Centro e quelli provenienti da banche sia nazionali che estere. In particolare, i prelievi eseguiti presso il nostro Centro sono risultati essere più ricchi di cellule CD34+ sia in termini percentuali (mediana 1,64% vs 1,22%; p 0,0081) che in numero assoluto (mediana 308,6 cell/mmc vs. 125,7 cell/mmc; p 0,0010). Non sono emerse invece differenze in termini di vitalità delle cellule CD34+ (mediana 93,90% vs. 93,45%; p 0,9579). I nostri risultati confermano come l'esecuzione del prelievo di sangue midollare da parte di personale esperto comporti il raggiungimento di una migliore cellularità e di un numero più elevato di CD34+. Tale dato si riflette in una maggiore probabilità e celerità di attecchimento, riducendo il rischio di failure, con importanti ricadute cliniche sui pazienti.

#### P098

### TALASSEMIA NON TRASFUSIONE DIPENDENTE (NTDT): ASPETTI CLINICI E FOLLOW-UP IN UNA POPOLAZIONE PEDIATRICA

M. Arrighini<sup>1</sup>, E. Bertoni<sup>2</sup>, C. D'Ippolito<sup>2</sup>, C. Gorio<sup>2</sup>, G. Carracchia<sup>2</sup>, W. Accini<sup>2</sup>, A. Castagna<sup>3</sup>, L. Fiore<sup>3</sup>, L.D. Notarangelo<sup>4</sup>, F. Porta<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Università degli Studi di Brescia; <sup>2</sup>UOC Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo, Presidio Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili di Brescia; <sup>3</sup>Università degli Studi di Brescia, Scuola di Specializzazione in Pediatria; <sup>4</sup>UO Direzione Medica, Presidio Ospedale dei Bambini, ASST-Spedali Civili di Brescia, Italy

Nei pazienti NTDT la necessità o meno di intraprendere regime trasfusionale (occasionale o cronico) dipende dall'andamento clinico e dal grado di anemia. In questo studio è stata valutata la casistica dei pazienti affetti da NTDT seguiti presso il DH di Oncoematologia pediatrica di Brescia, con lo scopo di valutare le caratteristiche alla diagnosi, l'andamento clinico e le necessità terapeutiche. Sono attualmente seguiti 26 pazienti affetti da beta-talassemia, di cui 16 non trasfusione dipendenti, di età mediana alla diagnosi di 1,04 anni (range 5-23 anni). La diagnosi in NTDT è stata prenatale (18,75%), alla nascita per familiarità (25%), per anemia (18,75%) o incidentale (37,5%). Sono stati analizzati i sintomi presenti all'esordio: ittero nel 25%, astenia nel 12,5%, splenomegalia nel 43,75%, rallentamento di crescita staturale-ponderale nel 12,5%. Durante il follow-up 7 pazienti hanno iniziato trasfusioni regolari, per scarso accrescimento e/o splenomegalia. 2 di questi sono poi stati avviati a trapianto di cellule staminali ematopoietiche da donatore compatibile e sono attualmente trasfusioni indipendenti. 6 pazienti hanno presentato complicanze cliniche: 3 pazienti con scarso accrescimento (in pazienti non trasfusi); 2 pazienti con sovraccarico marziale epatico (in pazienti trasfusi); 2 pazienti con calcolosi biliare (uno in trasfusioni croniche e uno no). In conclusione, nonostante i pazienti con NTDT possano mantenere autonomamente valori di Hb > 7 g/dl, va considerato eventuale regime trasfusionale limitato

all'età pediatrica e all'adolescenza per poter assicurare al paziente una crescita regolare, monitorando e trattando eventuale sovraccarico marziale.

#### P099

### SINDROME DI EVANS E INFEZIONE DA SARS-COVID-2: UNA CORRELAZIONE NUOVA TUTTA DA STUDIARE

A. Castagna<sup>1</sup>, G. Tessarin<sup>1</sup>, C. Minini<sup>1</sup>, L. Marsiglio<sup>1</sup>, E. Bertoni<sup>2</sup>, V.M. Folsi<sup>2</sup>, C. Gorio<sup>2</sup>, G. Carracchia<sup>2</sup>, W. Accini<sup>2</sup>, R. Badolato<sup>1,3,4</sup>, F. Porta<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Brescia; <sup>2</sup>UOC Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo, Presidio Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili di Brescia; <sup>3</sup>UO Pediatria, Presidio Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili di Brescia; <sup>4</sup>Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia e Istituto di Medicina Molecolare A. Nocivelli, Italy

La Sindrome di Evans è una rara patologia caratterizzata da trombocitopenia e anemia emolitica autoimmune causata da una disregolazione del sistema immunitario. Descriviamo il caso di una bambina giunta presso il nostro Pronto Soccorso all'età di 3 mesi per epistassi, astenia e vomito. Agli esami ematochimici riscontro di Hb 9,2 g/dL, PLT < 1.000/mm<sup>3</sup>, il tampone molecolare per SARS-CoV-2 risultava positivo. Nel sospetto di ITP (piastrinoepnia autoimmune) si eseguiva infusione di immunoglobuline endovena con progressivo miglioramento della conta piastrinica (fino a valori di 23.000/mm<sup>3</sup>). Si assisteva parallelamente al decremento dei valori di emoglobina (da 9,5 g/dl fino a 6,6 g/dl) con restanti esami ematochimici nella norma (striscio periferico, dosaggio immunoglobuline sieriche, sierologie virali, sottopopolazioni linfocitarie) e test di Coombs diretto positivo (4+ IgG, C3d). Nel sospetto di Sindrome di Evans si avviava quindi terapia steroidea con Metilprednisolone alla dose di 2 mg/kg/die con beneficio. Attualmente è in corso lo scalo steroideo che è stato interrotto per rialzo dei reticolociti e degli indici di emolisi. A completamento diagnostico venivano eseguiti il dosaggio del PNP e dell'ADA risultati nella norma. Conclusioni: la Sindrome di Evans è frequentemente triggerata da infezioni virali, nella nostra paziente le principali sierologie risultavano però negative. Riteniamo pertanto che nella nostra paziente tale condizione sia stata scatenata dall'infezione da Sars-CoV-2, nonostante in letteratura non sia stato descritto. Al momento è in atto un follow-up stretto per valutare l'eventualità dell'utilizzo di una terapia di seconda linea e indagini più approfondite per escludere una immunodeficienza primaria (PID).

#### P100

### COVID 19 IN PAZIENTE AFFETTO DA SINDROME DI DIGEORGE COMPLETA CON ASSENZA DI LINFOCITI E PREGRESSO TRAPIANTO DI TIMO

M. Sambuco<sup>1</sup>, F. Barzaghi<sup>2</sup>, S. Recupero<sup>2</sup>, E.S. Fratini<sup>1</sup>,

S. Cenciarelli<sup>1</sup>, C. Filisetti<sup>1</sup>, V. Sofia<sup>1</sup>, C. Visconti<sup>1</sup>, V. Calbi<sup>2</sup>, F. Tucci<sup>2</sup>, F. Ferrua<sup>2</sup>, G. Consiglieri<sup>2</sup>, M.E. Bernardo<sup>1,2</sup>, M.P. Cicalese<sup>1,2</sup>, A. Aiuti<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Università Vita Salute San Raffaele; <sup>2</sup>UO Immunoematologia Pediatrica, IRCCS Ospedale San Raffaele, Italy

L'infezione da Sars-CoV-2 in età pediatrica presenta un decorso prevalentemente asintomatico o paucisintomatico. Tuttavia, sono descritti casi di malattia grave o di Sindrome Infiammatoria Multisistemica post-infettiva (MIS-C), soprattutto in pazienti ad alto rischio per presenza di comorbilità e di stato di immunocompromissione. Descriviamo un paziente affetto da Sindrome di DiGeorge completa, con assenza totale di linfociti T, sottoposto a trapianto di timo a 10 mesi di vita. Tre mesi dopo, il bambino veniva ricoverato per febbre e riscontro di debole positività al tampone nasofaringeo per SARS-CoV2. Il decorso dell'infezione è stato caratterizzato dalla comparsa di tre episodi di convulsione febbrile (accertamenti neurologici negativi), progressiva citopenia trilineare con associati ipertrigliceridemia, aumento CD25 solubile (11887 pg/ml) e modico rialzo indici di flogosi (PCR negativa, VES 20 mm/h e IL-6 plasmatica 18 pg/mL), ferritina normale. Data la persistenza della febbre e del quadro infiammatorio dopo negativizzazione del tampone per SARS-CoV2, effettuato work-up ematologico, volto ad escludere altre cause responsabili del quadro, risultato negativo. In considerazione del quadro infiammatorio, è stato somministrato Anakinra, con lo scopo di risparmiare la terapia steroidea, potenzialmente lesiva per il timo trapiantato. Successivamente, per mancato beneficio, è stata introdotta terapia steroidea con miglioramento del quadro clinico-laboratoristico. Il caso descritto dimostra che il COVID-19 può determinare, in particolare in pazienti immunodeficienti, aberrante risposta infiammatoria che, pur non soddisfacendo i criteri classici di MIS-C, determina quadro clinico severo necessitante di tempestiva terapia anti-infiammatoria, la cui scelta, ove possibile, dovrebbe essere ponderata in base alla situazione clinica di base.

#### P101

### UN'IPOCALCEMIA "DURA" DA TRATTARE: TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE DA DONATORE MUD IN BAMBINO AFFETTO DA OSTEOPETROSI MALIGNA INFANTILE

A. Lo Sasso<sup>1</sup>, B. Pedrini<sup>1</sup>, E. Passone<sup>2</sup>, E. Vidal<sup>3</sup>, A. Marzollo<sup>4</sup>, M.C. Putti<sup>4</sup>, A. Franzoni<sup>5</sup>, A. Biffi<sup>4</sup>, P. Cogo<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Scuola di Specializzazione in Pediatria, Dipartimento di Area Medica (DAME), Università degli Studi di Udine;

<sup>2</sup>Clinica Pediatrica ASUFC, Azienda Ospedaliera Santa Maria della Misericordia; <sup>3</sup>Clinica Pediatrica ASUFC, Dipartimento di Area Medica (DAME), Università degli Studi di Udine; <sup>4</sup>Clinica di Onco-Ematologia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedaliera-Università di Padova; <sup>5</sup>Istituto di Genetica Medica, Azienda Ospedaliera Santa Maria della Misericordia, Italy

La diagnosi differenziale dell'ipocalcemia nei primi mesi di vita è ampia e deve considerare anche malattie rare. Conosciamo il paziente a sette giorni di vita per sonnolenza ed ipoalimentazione. L'obiettività è regolare. Agli esami ematici: ipocalcemia (Ca totale: 1.72 mMol/L; Ca ionizzato: 0.91 mMol/L), iperparatiroidismo (PTH: 471.4 pg/ml) ed ipovitaminosi D (25OHVit.D: 16.3 ng/ml). Nel sospetto di late neonatal hypocalcemia, avvia supplementazione di calcio orale, con iniziale beneficio. A due mesi di vita il bambino presenta una crisi convulsiva, associata ad ipocalcemia severa (Ca ionizzato: 0.8 mMol/L), anemia (Hb: 7.1 g/dl), piastrinopenia (PLT: 48.000/ $\mu$ L) e cellule mieloidi immature su sangue periferico (3.3%). A completamento diagnostico vengono eseguiti: aspirato midollare, difficoltoso, con alcuni prelievi a punctio sicca, che documenta una cellularità sovrapponibile al sangue periferico, radiografia delle ossa lunghe che mostra il caratteristico aspetto di "osso nell'osso" (Figura 1) ed indagine genetica che identifica due varianti patogenetiche in eterozigosi composta del gene TCIRG1. Varianti bialleliche in TCIRG1 causano osteopetrosi maligna infantile, disordine congenito del riassorbimento osseo causato da un difetto intrinseco degli osteoclasti con conseguente ipocalcemia, aumento della densità ossea con invasione della cavità midollare e progressiva pancitopenia e sintomi neurologici da compressione dei nervi cranici. L'unico trattamento curativo è ad oggi il trapianto di cellule staminali ematopoietiche. Un trapianto precoce può ottimizzare la prognosi quoad valetudinem e quoad vitam. Il paziente ha ricevuto trapianto allogenico a dieci mesi di vita da donatore non familiare. Il quadro ematologico si è risolto, l'ipocalcemia si è corretta. Non si sono sviluppate complicanze ai nervi cranici.

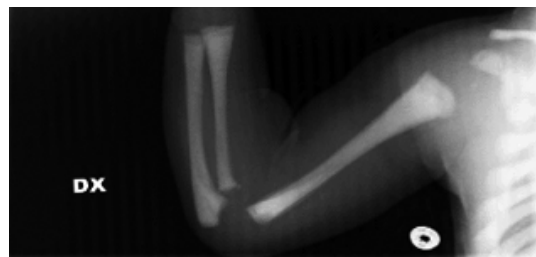


Figura 1.

#### P102

### NUOVA VARIANTE DI GLUCOSIO-6-FOSFATO-DEIDROGENASI (G6PD) ASSOCIATA A GRAVE IPERBILIRUBINEMIA NEONATALE ED EMOLISI CRONICA

A. Romano<sup>1</sup>, S. Mastrangelo<sup>1</sup>, S. Costa<sup>2</sup>, G. Vento<sup>2</sup>, A. Minucci<sup>3</sup>, S. Triarico<sup>1</sup>, G. Attinà<sup>1</sup>, P. Maurizi<sup>1</sup>, A. Ruggiero<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UO Oncologia Pediatrica, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS; <sup>2</sup>UO Neonatologia, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS; <sup>3</sup>UO Diagnostica Molecolare e Genomica, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Italy



Il deficit di G6PD causa anemia emolitica e può associarsi a iperbilirubinemia indiretta in età neonatale. Esso è distinto in 5 classi in base all'entità della carenza enzimatica. Presentiamo il caso di un neonato con ittero misto comparso a 2 ore di vita, non responsivo a fototerapia ed associato ad anemia. Test di Coombs, esami infettivologici e metabolici sono risultati nella norma. L'esame morfologico su sangue periferico ha evidenziato anisopoichilocitosi. L'attività di G6PD è risultata indosabile per cui è stato eseguito il sequenziamento del gene che ha rilevato una variante mai descritta in precedenza (c.1361G>C, NM\_001042351.3) causa della sostituzione aminoacidica p.Arg454Pro. Vista la anomala presenza di iperbilirubinemia diretta, sono stati eseguiti esami ecografici ed RMN addome che hanno escluso la presenza di anomalie epatiche e una biopsia che ha riscontrato marcata emosiderosi epatocellulare con fibrosi portale e perisinusoidale. Il bambino ha necessitato di trasfusione di emazie a 5, 20 e 40 giorni di vita senza causa apparente di emolisi, ed a 4 mesi di vita in corso di infezione delle vie urinarie. Per il trattamento dell'iperbilirubinemia è stato necessario l'uso di acido urso-desossicolic e fenobarbitale, sospesi a 3 mesi di vita per normalizzazione dei valori di bilirubina. Gli esami di follow up nel 1° anno di vita hanno mostrato lieve anemia cronica associata a spiccata reticolocitosi, lieve iperbilirubinemia indiretta, splenomegalia e attività enzimatica di G6PD<5%. In relazione all'andamento clinico, questa nuova variante di G6PD può essere classificata come mutazione di classe I e causa di anemia emolitica cronica non sferocitica.

### P103

#### ACTIVATE-KIDS-T: MITAPIVAT IN BAMBINI AFFETTI DA DEFICIT DI PIRUVATO CHINASI REGOLARMENTE TRASFUSI

R.F. Grace<sup>1</sup>, P.D. Tyler<sup>2</sup>, M. Little<sup>2</sup>, P.A. Kosinski<sup>2</sup>, V. Beynon<sup>2</sup>, I. Tartaglione<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dana-Farber/Boston Children's Cancer and Blood Disorders Center, Harvard Medical School, USA; <sup>2</sup>Agios Pharmaceuticals, Inc; <sup>3</sup>Department of Women, Child and General and Specialized Surgery, University of Campania "Luigi Vanvitelli", Italy

Il deficit di piruvato chinasi (pk) è un disturbo ereditario associato ad anemia emolitica cronica, causato da mutazioni del gene pklr. La gestione clinica comprende trasfusioni regolari di globuli rossi (rbc); alcuni bambini necessitano di splenectomia, che comporta il rischio di sepsi e trombosi. Non esistono farmaci approvati per i bambini affetti da deficit di pk. Mitapivat, un attivatore allosterico dell'enzima pk, ha dimostrato di ridurre il carico trasfusionale in soggetti adulti affetti da deficit di pk regolarmente trasfusi (activate-t nct03559699). I dati sulla sicurezza e sull'efficacia supportano la valutazione di mitapivat nei bambini. Activate-kidst, uno studio globale di fase 3, in doppio cieco, controllato con placebo, valuterà l'efficacia e la sicurezza di mitapivat in bambini affetti da deficit di pk regolarmente trasfusi. 45 bambini saranno stratificati per età e stato

di splenectomia e randomizzati (2:1) a ricevere mitapivat oppure il placebo. Il farmaco sarà somministrato a un intervallo didosaggio di 1-50 mg due volte al giorno, in base all'età e al peso. Criteri di inclusione principali:  $\geq 2$  alleli mutanti nel gene pklr con  $\geq 1$  mutazione missenso,  $\geq 6$  episodi trasfusionali nell'ultimo anno. Criteri di esclusione principali: omozigosi per r479h, presenza di 2 mutazioni non missenso in pklr senza una mutazione missenso, o precedente trapianto di cellule staminali. Endpoint primario: risposta di riduzione delle trasfusioni (riduzione  $\geq 33\%$  nel volume di trasfusione durante il periodo a dose fissa). Endpoint secondari: stato di libertà dalle trasfusioni, metabolismo e sovraccarico di ferro, sicurezza, qualità della vita e farmacocinetica. L'arruolamento è attualmente in corso.

### P104

#### ACTIVATE-KIDS: MITAPIVAT IN BAMBINI AFFETTI DA DEFICIT DI PIRUVATO CHINASI NON REGOLARMENTE TRASFUSI

I. Tartaglione<sup>1</sup>, R.F. Grace<sup>2</sup>, P.D. Tyler<sup>3</sup>, M. Little<sup>3</sup>, P.A. Kosinski<sup>3</sup>, V. Beynon<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Avanzate - CEINGE, Università di Napoli Federico II, Italy; <sup>2</sup>Dana-Farber/Boston Children's Cancer and Blood Disorders Center, Harvard Medical School, USA; <sup>3</sup>Agios Pharmaceuticals, Inc

Il deficit di piruvato chinasi (PK) è un disturbo ereditario causato da mutazioni del gene PKLR, associato ad anemia emolitica cronica e a complicazioni permanenti. Non esistono farmaci approvati per l'uso nei bambini. Mitapivat, un attivatore allosterico orale dell'enzima PK, ha migliorato i livelli di emoglobina (Hb) e i marcatori dell'emolisi in soggetti adulti affetti da deficit di PK non regolarmente trasfusi (ACTIVATE NCT03548220, estensione a lungo termine NCT03853798). I dati sulla sicurezza e sull'efficacia supportano la valutazione di mitapivat nei bambini. ACTIVATE-Kids (NCT05175105), uno studio globale di fase 3, in doppio cieco, controllato con placebo, valuterà l'efficacia e la sicurezza di mitapivat in bambini affetti da deficit di PK non regolarmente trasfusi. 30 bambini saranno stratificati per età e randomizzati (2:1) a ricevere mitapivat oppure il placebo. Il farmaco sarà dosato (1-50 mg due volte al giorno) in base all'età e al peso. Criteri di inclusione principali:  $\geq 2$  alleli mutanti nel gene PKLR con  $\geq 1$  mutazione missenso,  $\leq 5$  trasfusioni di RBC nell'ultimo anno, concentrazioni di Hb di  $\leq 10$  g/dl (12-18 anni) o  $\leq 9$  g/dl (1-12 anni). Criteri di esclusione principali: omozigosi per R479H, 2 mutazioni non missenso senza una mutazione missenso in PKLR, o precedente trapianto di cellule staminali. Endpoint primario: risposta dell'Hb (aumento di  $\geq 1,5$  g/dl nella concentrazione di Hb rispetto al basale mantenuto in  $\geq 2$  valutazioni programmate alle settimane 12, 16 e 20). Endpoint secondari: Hb, emolisi, eritropoiesi, metabolismo e sovraccarico di ferro, sicurezza, qualità della vita e farmacocinetica. L'arruolamento è attualmente in corso.

## P105

### STOMATOCITOSI EREDITARIA OVERIDRATA, UNA CAUSA RARA DI MACROCITOSI FAMILIARE PERSISTENTE

C. Visconti<sup>1,2</sup>, A. Marcello<sup>3</sup>, E. Fermo<sup>3</sup>, A. Aiuti<sup>1,2,4</sup>, F. Ferrua<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Unità di Immunoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, IRCCS Istituto Scientifico San Raffaele; <sup>2</sup>Università Vita-Salute San Raffaele; <sup>3</sup>Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, UOC Ematologia, UOS. Fisiopatologia delle Anemie; <sup>4</sup>Istituto San Raffaele-Telethon per la Terapia Genica (SR-Tiget), Italy

La stomatocitosi ereditaria overidrata (OHS) è una forma rara di anemia emolitica caratterizzata da elevata permeabilità della membrana dei globuli rossi ai cationi, risultante in un aumentato stato di idratazione cellulare, con conseguente macrocitosi ed aumentata fragilità eritrocitaria. La diagnosi è complessa per alterazioni laboratoristiche tipiche anche di altre forme di anemia emolitica. E' necessario un elevato indice di sospetto per procedere con indagini più specifiche. La conferma diagnostica si basa sulla ricerca di mutazioni in geni riconosciuti come causativi di stomatocitosi. Caso clinico: una ragazza ha eseguito per oltre 10 anni controlli clinico-laboratoristici per un quadro di persistente macrocitosi (98 - 107.4 MCV fL) associata a lieve anemia (10 - 12 g/dL), non corretta da periodica supplementazione con folati. Il medesimo quadro era presente anche nella mamma e nella nonna materna, mai investigato ulteriormente. Un'accurata analisi dello striscio di sangue periferico ha evidenziato la presenza di stomatociti (12%). La resistenza osmotica eritrocitaria valutata mediante test al glicerolo acidificato è risultata ridotta e lo studio della deformabilità eritrocitaria in ectacitometria ha mostrato uno spostamento della curva a destra, compatibile con quadro di overidratazione. L'indagine molecolare ha evidenziato presenza in eterozigosi della variante p.R730C nel gene SLC4A1. Tale variante è stata successivamente riscontrata anche nella madre, confermando la trasmissione dominante del difetto. La OHS è una forma rara di anemia emolitica da sospettare nei casi di macrocitosi persistente, soprattutto se presente in più membri della stessa famiglia. La diagnosi precoce è importante per una corretta gestione clinico-terapeutica del paziente.

## P106

### TOSSICITÀ CARDIACA IN PAZIENTI TRATTATI CON CHEMIO E RADIOTERAPIA MEDIASTINICA PER LINFOMA DI HODGKIN (HL)

C. Atzeni<sup>1</sup>, S. Manichedda, I. Iamundo De Cumis<sup>2</sup>, M.R. Manca<sup>3</sup>, M.A. Deidda<sup>2</sup>, G. Fadda<sup>4</sup>, S. Piras<sup>4</sup>, R. Barbara<sup>2</sup>, R. Mura<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SC Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Microcitemico A. Cao; <sup>2</sup>Radioterapia, Ospedale Businco, ARNAS G. Brotzu; <sup>3</sup>Servizio di Cardiologia, Ospedale Pediatrico Microcitemico A. Cao; <sup>4</sup>Fisica Medica, Ospedale Businco, ARNAS G. Brotzu, Italy

Introduzione: Pazienti in età evolutiva trattati per HL con chemioterapia e radioterapia mediastinica rappresentano un gruppo a rischio di late effects cardiovascolari. Obiettivi: Analizzare nei pazienti trattati con il protocollo AIEOP LH2004 dal 2009 al 2017 gli eventi cardiaci con ECG, Ecocardiogramma e STE con valutazione del Global longitudinal strain (GLS) e strain rate in relazione alla dose radioterapica ricevuta dal cuore in toto e dalle sottostrutture cardiache. Metodi: Per 12/19 pazienti trattati per HL con chemioterapia e radioterapia mediastinica sottoposti a valutazione basale e a regolare follow-up cardiologico è stato possibile analizzare la copertura del target (PTV) e le dosi ricevute dal cuore in cuore e dalle sottostrutture cardiache. Risultati: Durante il follow-up 4/12 pazienti (33%) presentavano riduzione della funzione ventricolare sinistra e miocardiopatia ipocinetica tra 4 e 7 anni dopo il trattamento con necessità di trattamento farmacologico (ACE-inibitori e B-Bloccanti). 2 hanno presentato alterazioni subcliniche (riduzione del GLS) (Figura 1). L'analisi delle dosi radioterapiche ricevute dal cuore intero e dalle sottostrutture cardiache evidenziava che nei pazienti con evento cardiaco clinico o subclinico la dose cardiaca media (7.5 vs 6.4Gy), quella media e la dose massima al VS (7 vs 4Gy and 18 vs 16Gy) e la massima dose erogata alle arterie coronariche era più elevata che nei pazienti asintomatici. Conclusioni: La corte di pazienti che ricevono dosi radioterapiche elevate alle sottostrutture cardiache necessita di un follow-up cardiologico specifico al fine di prevenire eventi cardiologici maggiori.

Demographics HL patients (No 12)		CARDIOVASCULAR EVENT: 1 EVENT, 2 NO EVENT	
	No. patients (12)		Dist (Gy)
Age (years)	14 (9-18)	HEART MAX	18.1660
Median (range)			26.0200
Gender		HEART MEAN	7.5240
Female	7 (58%)		6.4900
Male	5 (41%)	RIGHT VENTRICLE MAX	16.5120
Family history for CVD			17.7900
DMA	1 (8%)	RIGHT VENTRICLE MEAN	4.9840
Hypertension	4 (33%)		5.9970
Diabetes	0 (0%)	LEFT VENTRICLE MAX	17.4880
Nodular sclerosis	9 (75%)		16.5280
Mixed cellularity	2 (16%)	LEFT VENTRICLE MEAN	6.8000
Lymphocyte predominant	1 (8%)		4.5530
Site of primary tumor		LEFT ATRIUM MAX	15.9370
II	6 (50%)		18.0530
III	4 (33%)	LEFT ATRIUM MEAN	9.7320
IV	2 (16%)		13.4600
B symptom		RIGHT ATRIUM MAX	18.4000
Yes	5 (42%)		19.3400
No	7 (58%)	RIGHT ATRIUM MEAN	1.9740
Mediastinal bulky		CIRCUMPLEX ARTERY MAX	18.1600
Yes	5 (42%)		17.6430
No	7 (58%)	LEF MAIN ARTERY MAX	18.5760
Diagnostic exams			17.9430
CT scan	12 (100%)	RIGHT CORONARY ARTERY MAX	15.2060
PET scan	12 (100%)		16.4800
Electrocardiogram	12 (100%)	LEF ANTERIOR DESCENDING ARTERY MAX	18.5220
Echocardiogram	12 (100%)		15.1717
Therapeutic Group		TRICUSPID VALVE MAX	8.4200
II	5 (42%)		9.9180
III	7 (58%)	MITRAL VALVE MAX	7.5660
RT technique			8.8200
DMRT butterfly	1 (8%)		
SOXRT	11 (92%)		

Figura 1.

## P107

### UTILIZZO DI LETERMOVIR COME PROFILASSI E TERAPIA DELL'INFEZIONE DA CMV IN PAZIENTI PEDIATRICI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE: RISULTATI PRELIMINARI DEL GRUPPO DI LAVORO INFEZIONI AIEOP

D. Zama<sup>1</sup>, F. Galaverna<sup>2</sup>, K. Perruccio<sup>3</sup>, E. Calore<sup>4</sup>, A. Giacomazzi<sup>5</sup>, F. Baccelli<sup>1</sup>, R. Mura<sup>6</sup>, M.R. D'Amico<sup>7</sup>, F. Barzaghi<sup>8</sup>, S. Cesaro<sup>5</sup>

<sup>1</sup>IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna;

<sup>2</sup>Ospedale Pediatrico Bambino Gesù; <sup>3</sup>Ospedale Santa Maria della Misericordia; <sup>4</sup>Università di Padova; <sup>5</sup>Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata; <sup>6</sup>Azienda Ospedaliera Brotzu; <sup>7</sup>Università Federico II; <sup>8</sup>Ospedale San Gerardo, Italy

Introduzione: Letemrovir è un antivirale recente con inedito meccanismo d'azione (inibizione del "complesso terminasi") autorizzato per la profilassi delle infezioni da CMV nei soggetti adulti, CMV+, sottoposti a TCSE. Il farmaco è risultato efficace, rispetto al placebo, nel ridurre le infezioni clinicamente significative da CMV e nel migliorare l'OS, senza effetti collaterali maggiori. Le informazioni di sicurezza ed efficacia in età pediatrica sono limitate. Metodi: Analisi retrospettiva, multicentrica, in pazienti pediatriche sottoposte ad allo-TCSE che hanno ricevuto letemrovir, off-label, come profilassi/terapia da gennaio 2019 a maggio 2022. Sono state raccolte le informazioni su malattia di base, trapianto e terapia con letemrovir. Risultati: Letemrovir è stato utilizzato in 35 casi (34 pazienti) come profilassi primaria (n=7), secondaria (n=15) o terapia (n=13). Nessun paziente ha presentato riattivazione di CMV durante la profilassi. Dodici/13 pazienti con CMV-viremia (di cui 3 casi di malattia da CMV) hanno negativizzato CMV dopo introduzione di Letemrovir. Alla sospensione del farmaco, 7 pazienti (1 profilassi primaria, 4 profilassi secondaria e 2 in terapia anti-infettiva) sono andati incontro a riattivazione asintomatica. Sono stati segnalati nausea e vomito in tre pazienti, ma in nessun caso è stato necessario sospendere il farmaco. Discussione: Questa casistica è, a nostra conoscenza, la più ampia sul letemrovir in età pediatrica e conferma la tollerabilità del farmaco e la potenziale efficacia in profilassi/terapia, ma studi più ampi sono necessari. Uno studio di farmacocinetica pediatrica è in corso per identificare la corretta posologia in base alle diverse età.

#### P108

##### ABSTRACT NON PUBBLICABILE

#### P109

##### UN NUOVO MODELLO IN VITRO DI FETTINE ORGANOTIPICHE CORTICALI CEREBRALI PER STUDIARE COME LE CELLULE DI LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA DI TIPO B MODIFICANO IL MICROAMBIENTE DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

N. Di Marzo<sup>1,2</sup>, F. Pischiutta<sup>2</sup>, R. Pascente<sup>2</sup>, N. Panini<sup>3</sup>, E.R. Zanier<sup>2</sup>, G. D'Amico<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Ricerca Tettamanti, Clinica Pediatrica, Università di Milano-Bicocca, Fondazione MBBM; <sup>2</sup>Dipartimento di Neuroscienze; <sup>3</sup>Dipartimento di Oncologia, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Italy

Nonostante il tasso di cura della Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA) superi l'85%, una delle principali sfide cliniche è la diagnosi e il trattamento adeguato del coinvol-

gimento del sistema nervoso centrale. In un modello murino di LLA è stato dimostrato che AttivinaA aumenta il potenziale metastatico delle cellule leucemiche anche in siti extra-midollari come meningi e cervello. Lo scopo del nostro studio è stato quello di mettere a punto un modello *in vitro* utilizzando fettine organotipiche corticali cerebrali microiniettate con veicolo (CTRL) o cellule leucemiche (NALM-6) pre-trattate o meno con AttivinaA al fine di valutare la modificazione del microambiente cerebrale indotta dalle cellule tumorali. I nostri risultati hanno mostrato che le NALM-6 pre-trattate con AttivinaA inducono un'aumentata mortalità cellulare del tessuto cerebrale rispetto al CTRL (a 24h p<0,0001; a 3 giorni p<0,01) e alle NALM-6 non trattate (a 24h p<0,0001; a 3 giorni p<0,05) (n=6 esperimenti indipendenti). Inoltre, abbiamo osservato che le NALM-6 pre-trattate con AttivinaA, rispetto al CTRL e alle cellule non trattate, inducono una significativa attivazione delle cellule microgliali (a 7 giorni p<0,001; n=7), che mostrano una morfologia meno ameboidale e più ramificata (a 7 giorni p<0,001; n=3), suggerendo una riduzione dell'attività fagocitica. Tali modifiche si associano a cambiamenti significativi di espressione genica, caratterizzati da una down-regolazione dei geni pro-infiammatori (iNOS, PAI-1; p<0,0001; n=7) e un'up-regolazione dei geni anti-infiammatori (Arginase-1, CD206; p<0,001; n=7). Tali dati mostrano come il pre-trattamento con AttivinaA potenzi la capacità delle NALM-6 di corrompere il microambiente cerebrale a supporto del tumore stesso.

#### P110

##### EFFICACE ASSOCIAZIONE BRIGATINIB-CHEMIOTERAPIA COME PONTE AL TCSE ALLOGENICO IN UN CASO DI LINFOMA ANAPLASTICO A GRANDI CELLULE REFRATTARIO

G. Caddeo, M.P. Esposto, R. Balter, E. Bonetti, M. Chinello, V. Pezzella, V. Vitale, A. Zaccaron, S. Cesaro  
UOC Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento Materno-Infantile, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Italy

Un terzo dei bambini affetti da linfoma anaplastico a grandi cellule (ALCL) che sono trattati secondo i protocolli di chemioterapia convenzionale sperimentano una recidiva. Di questi, metà soccombono alla malattia. Nuove opzioni terapeutiche, comprendenti l'uso degli anti-CD30 e degli inibitori di ALK, sono attualmente disponibili per le forme di malattia recidivante/refrattaria e sono in fase di studio per un loro utilizzo in prima linea. Riportiamo il caso di un ragazzo di 15 anni con ALCL (CD30+ ALK+) al IV stadio trattato inizialmente secondo protocollo BFM-ALCL 99 con risposta parziale e progressione di malattia a un mese dallo stop della chemioterapia. La malattia è risultata refrattaria a una terapia di seconda linea con anti-CD30 (Brentuximab-Vedotin) e a una terza linea costituita dall'associazione Vinblastina-Brentuximab. Per ulteriore progressione è stata effettuata una rescue therapy costituita da 4 blocchi di chemioterapia secondo protocollo AIEOP-LNH 97 associati a inibi-



to di ALK (Brigatinib) negli intervalli tra i cicli. Questo approccio ha permesso di ottenere la remissione completa di malattia, consolidata dunque con TCSE allogeneico. Il Brigatinib è stato proseguito fino all'inizio del condizionamento mieloablattivo e ripreso a 5 settimane dall'iniezione come terapia di mantenimento. Al momento, dopo un follow-up di 17 mesi dal TCSE il paziente è in benessere clinico, in remissione completa anche molecolare. Questo caso suggerisce come l'associazione chemioterapia-ALK inibitore possa essere una valida strategia di bridge al trapianto nei pazienti con ALCL recidivante/refrattario. Un follow-up più lungo sarà necessario per definire l'outcome di questo approccio, soprattutto alla sospensione del Brigatinib.

### P111

#### RUOLO DELLA PET/RM NELLA DIAGNOSI DI INFARTI OSSEI NEI PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA LINFOMA DI HODGKIN

E. Carraro<sup>1</sup>, D. Massano<sup>1</sup>, E. Cavallaro<sup>2</sup>, L. Spampinato-Gotsyak<sup>3</sup>, E.S.G. d'Amore<sup>4</sup>, M. Pizzi<sup>5</sup>, L. Mussolin<sup>1,6</sup>, A. Garbin<sup>2</sup>, C. Giraud<sup>7</sup>, M. Zuliani<sup>7</sup>, P. Zucchetta<sup>8</sup>, A. Biffi<sup>1</sup>, M. Pillon<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento Salute della Donna e del Bambino, Divisione di Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Cellule Ematopoietiche, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova; <sup>2</sup>Dipartimento Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova; <sup>3</sup>Università degli Studi di Padova; <sup>4</sup>UO di Anatomia Patologica, Ospedale San Bortolo; <sup>5</sup>Dipartimento di Patologia, Ospedale San Bortolo; <sup>6</sup>Fondazione Istituto di Ricerca Pediatrica Città della Speranza; <sup>7</sup>Istituto di Radiologia, Dipartimento di Medicina-DIMED, Ospedale San Bortolo; <sup>8</sup>Unità di Medicina Nucleare, Dipartimento di Medicina Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, Italy

Il linfoma di Hodgkin (LH) è una tra le neoplasie con miglior prognosi dell'età pediatrica, ma gravata dalla possibilità di sviluppare effetti avversi come gli Infarti Ossei (IO) che sono lesioni dell'osso causate dalla perdita/riduzione dell'afflusso di sangue con insorgenza di ischemia. L'obiettivo principale dello studio era valutare il ruolo della PET/RM nella diagnosi di IO e l'impatto clinico in una coorte monocentrica di pazienti pediatrici affetti da LH trattati secondo il protocollo EuroNet-PHL-C2. È stata eseguita la valutazione retrospettiva delle immagini PET/RM previste per la rivalutazione di malattia. L'IO è stato valutato come la comparsa di lesione midollare circondata da un confine serpegginoso e tortuoso. Dal 2017 al 2022, 10/53 (19%) pazienti affetti da LH hanno sviluppato IO. I pazienti (6M:4F) sono stati trattati equamente (5:TL2, 5:TL3). Gli IO, si sono evidenziati in 5 pazienti all'ERA-PET, in 1 alla LRA-PET e in 4 nel corso del follow-up sempre come localizzazioni multifocali. I 10 pazienti, tutti asintomatici, hanno sviluppato 26 lesioni, tutte con un decorso serpegginoso e non captanti alla PET. Le sedi maggiormente coinvolte sono state le ossa lunghe (90%). Non si sono identificati fattori correlati con la

comparsa di IO. Nessuno paziente ha sviluppato complicanze. Gli IO sono lesioni micro-ischemiche causate da alterazioni vascolari la cui patogenesi non è perfettamente chiarita. La PET/RM è una tecnica imaging combinata sensibile nell'individuare queste lesioni che risultano essere asintomatiche, autolimitanti e che non evolvono. Gli IO possono quindi essere monitorati con il solo follow-up clinico durante e dopo la terapia.

### P112

#### RICOSTITUZIONE IMMUNOLOGICA IN PAZIENTI PEDIATRICI TRATTATI PER LINFOMA NON HODGKIN B SECONDO IL PROTOCOLLO AIEOPLNH-97 NELL'ERA DEL RITUXIMAB

E. Carraro<sup>1</sup>, C. Mainardi<sup>1</sup>, D. Massano<sup>1</sup>, E. Cavallaro<sup>2</sup>, S. Giudici<sup>3</sup>, L. Mussolin<sup>1,4</sup>, C. Damanti<sup>2</sup>, I. Galligani<sup>2</sup>, E.S.G. d'Amore<sup>5</sup>, M. Pizzi<sup>6</sup>, M. Zuliani<sup>7</sup>, A. Biffi<sup>1</sup>, M. Pillon<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento Salute della Donna e del Bambino, Divisione di Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Cellule Ematopoietiche, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova; <sup>2</sup>Dipartimento Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova; <sup>3</sup>Università degli Studi di Padova; <sup>4</sup>Fondazione Istituto di Ricerca Pediatrica Città della Speranza; <sup>5</sup>UO di Anatomia Patologica, Ospedale San Bortolo; <sup>6</sup>Dipartimento di Patologia, Ospedale San Bortolo; <sup>7</sup>Istituto di Radiologia, Dipartimento di Medicina-DIMED, Ospedale San Bortolo; <sup>8</sup>Unità di Medicina Nucleare, Dipartimento di Medicina Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, Italy

Il trattamento del linfoma non-Hodgkin B (LnH-B) pediatrico prevede il trattamento di blocchi chemioterapici associati o meno all'utilizzo dell'anticorpo monoclonale Rituximab. Sono pochi però gli studi relativi alla ipogammaglobulinemia da Rituximab. Gli obiettivi del presente studio erano descrivere le caratteristiche dei pazienti trattati con protocollo AIEOP LNH-97 con o senza Rituximab e verificare la presenza di ipogammaglobulinemia ed eventi infettivi maggiori per i quali è stata necessaria la supplementazione di IgG endovena. Sono stati valutati retrospettivamente i dati di una casistica monocentrica di pazienti pediatrici affetti da LnH-B trattati dal 1999 al 2021. L'ipogammaglobulinemia era presente con IgG<5,00 g/l. Sono stati analizzati 118 pazienti (92M, 26F), età mediana 10.2 anni. Il 47% dei pazienti è stato assegnato al gruppo di rischio R4. 55 pazienti hanno ricevuto Rituximab: IgG<5,00 g/l sono state rilevate in 27 (49%) pazienti allo stop terapia. In 30 (55%) pazienti si è resa necessaria la supplementazione di Ig durante/al termine della terapia, in 25 (45,5%) ad un anno e in 10 (18,2%) a due anni. Dei 27 pazienti con IgG<5,00 g/l, 14 hanno avuto un evento infettivo; dei 28 pazienti con livelli di IgG>5,00 g/l, 8 hanno presentato una infezione (p=0.07). La RFS globale è risultata pari al 96%. Lo studio ha permesso di definire come l'ipogammaglobulinemia si riscontri frequentemente in seguito alla terapia con Rituximab e possa essere associata ad aumentato rischio infettivo. È importante dunque monitorare sin dalla diagnosi il valore di IgG così da

poter rilevare eventuali deficit ed iniziare una terapia di supplementazione.

**P113**

**IPERPLASIE NODULARI FOCALI (INF) EPATICHE IN PAZIENTI LUNGO SOPRAVVIVENTI DA TUMORE PEDIATRICO. STUDIO MONOCENTRICO**

R. Tallone<sup>1</sup>, A. Beccaria<sup>1</sup>, C. Dufour<sup>2</sup>, M.F. Strati<sup>3</sup>, S. Merlo<sup>3</sup>, R. Haupt<sup>1</sup>, M. Muraca<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro D.O.P.O. IRCCS Istituto Giannina Gaslini; <sup>2</sup>Dipartimento di Emato-Oncologia, Istituto Giannina Gaslini; <sup>3</sup>Università degli Studi di Genova, Italy

Introduzione e Obiettivi: Le iperplasie nodulari focali(INF) sono rare lesioni benigne epatiche, ad eziopatogenesi ignota, descritte in bambini con pregressa storia oncologica. Scopo dello studio è analizzare le caratteristiche e l'evoluzione delle INF nella nostra casistica. Materiali e Metodi: Analisi retrospettiva di casi di INF di ogni età, diagnosticati incidentalmente (eco routinaria) in una coorte di lungo sopravvivenuti da tumore pediatrico off therapy da almeno 2 anni e in follow-up attivo dal 2000 al 2022 presso il centro D.O.P.O. dell'IGG. Sono esclusi i pazienti con pregresso tumore cerebrale. Risultati: Sono stati identificati 29 pazienti con INF (14 maschi, 15 femmine, età esordio 6,5 anni ± 4,2 SDS) Sottoposti a trattamento oncologico (Tabella 1). Undici/29 pazienti (38%) avevano ricevuto diagnosi di neuroblastoma. La diagnosi di INF (nel 20,7% confermata anche biopicamente) è stata fatta in tutti i pazienti con ecografia (nel 34,5% anche con Eco-CEUS), nel 96,5% con risonanza magnetica nucleare e nel 76,6% con tutte le metodiche. Nel 41,3% dei casi il numero di noduli per paziente era ≥ 5 (min 1-max >10). La latenza media di comparsa dei noduli è 4.9 anni (± 4.9 SDS, range 0-13 anni). Nel 48,3% (15pz) le dimensioni dei noduli sono rimasti stabili, nel 37,9% (11pz) sono aumentate e nel 3,5% (1pz) si sono ridotte. Nel 10,3% dei casi (3pz) sono scomparse. Nessuno ha presentato un'evoluzione neoplastica. Conclusioni: I dati della più ampia casistica fino ad ora riportata di INF in lungo sopravvivenuti da tumore pediatrico conferma il carattere evolutivo benigno anche molti anni dopo la fine dei trattamenti.

Tabella 1.

Paziente	Patologia	Esordio Anni	Radioterapia (dose cGy)	Chemio	Trapianto	Debita (anni) tra comparsa dei noduli e fine chemio	Debita (anni) tra comparsa dei noduli e fine radio.tp	Evoluzione Noduli	Biospia
1	RMS	16,2	4500 (total)	Si	No	19	18	stabile	No
2	NB	3,1	14,8 CNS (MIRG)	Si	Si - A	11	14	aumentato	No
3	TW	8,5	2100 (total)	Si	No	6	6	stabile	No
4	NB	8,5	No	No	No	N/A	N/A	aumentato	No
5	NB	4,8	2100 (total)	Si	No	14	14	aumentato	No
6	Tumore testicolare	15,4	No	Si	No	2	2	aumentato	No
7	Tumore ovarico	11,1	No	Si	No	6	N/A	aumentato	No
8	NB	0,51	1000	Si	Si - A	29	29	stabile	Si
9	LLA	14,5	1200 (TBI)	Si	Si - altro	3	3	aumentato	Si
10	NB	2,2	2100 (paraneoplasia)	Si	Si - A	8	8	stabile	No
11	LLA	5,7	1200 (TBI)	Si	Si - altro	24	24	stabile	No
12	NB	4,2	3000 (total)	Si	Si - A	8	8	aumentato	Si
13	tumore perineuriale	9,5	No	Si	Si - A	0	N/A	stabile	No
14	LLA	11,4	1200 (TBI)	Si	Si - altro	8	8	diminuzione	No
15	LH	9,8	1440	Si	Si - A	4	5	stabile	No
16	LLA	8,2	1200 (TBI)	Si	Si - altro	17	17	stabile	No
17	NB	0,9	MIRG	Si	Si - A	17	17	scomparsa	No
18	NB	4,2	3000 (total)	Si	Si - A	7	8	aumentato	No
19	NB	1,1	MIRG	Si	Si - A	29	29	stabile	Si
20	NB	2,4	2100	Si	Si - A	3	3	aumentato	Si
21	LLA	10,9	1200 (TBI)	Si	Si - altro	8	8	stabile	No
22	ES	13	8300 + 3750 (Tavole)	Si	Si - A	4	4	Scomparsa	Si
23	ES	4,6	3000 (Lombosacrale)	Si	Si - A	15	15	stabile	No
24	NB	1,2	2100 (total)	Si	Si - A	10	10	stabile	No
25	LMA	2,3	No	Si	Si - altro	0	N/A	aumentato	No
26	TW	0,9	No	Si	No	1	N/A	stabile	No
27	LLA	8,1	1200 (TBI)	Si	Si - A	5	3	aumentato	No
28	OSB	4,6	3000 (total)	Si	Si - A	4	5	stabile	No
29	OSB	1,9	MIRG	Si	No	18	N/A	Scomparsa	No

Abbreviazioni: A: Autolog; Altro: trapianto allogenico; ES: Sarcoma di Ewing; CNS: gangliocarcinoma; LH: Linfoma di Hodgkin; LLA: Leucemia Linfoblastica Acuta; LMA: Leucemia Mieloidica Acuta; MIRG: imaging using 125I-iodine methylglucuronide; NB: Neuroblastoma; RMS: Rhabdomyosarcoma; TBI: total body irradiation; TW: Tumore di Wilms

**P114**

**INSORGENZA DI DISTURBO MIELOPROLIFERATIVO TRANSITORIO (TMD), LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA (LLA) E LEUCEMIA MIELOMONOCITICA GIOVANILE (JMML) IN UNA PAZIENTE CON SINDROME DI NOONAN**

N. Li Volsi<sup>1</sup>, E. Cannata<sup>2</sup>, M. La Rosa<sup>3</sup>, P. Bonaccorso<sup>3</sup>, N. Andriano<sup>3</sup>, F. Bellia<sup>2</sup>, M. Arrabito<sup>2</sup>, E. Soncini<sup>4</sup>, F. Porta<sup>4</sup>, G. Russo<sup>2,5</sup>, L. Lo Nigro<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Scuola di Specializzazione in Genetica Medica, Università di Catania; <sup>2</sup>Centro di Riferimento Regionale di Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Azienda Policlinico – San Marco; <sup>3</sup>Laboratorio di Citogenetica-Citofluorimetria-Biologia Molecolare per le Malattie Emato-Oncologiche, Azienda Policlinico – San Marco; <sup>4</sup>Centro Trapianto Midollo Osseo Pediatrico, Spedali Civili di Brescia; <sup>5</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania, Italy

Background: La sindrome di Noonan (NS) è una condizione autosomica dominante caratterizzata da bassa statura, dismorfismi facciali tipici, difetti cardiaci congeniti e un aumentato rischio di sviluppare tumori nel bambino, come disturbi mieloproliferativi (JMML) o leucemie (LLA). È causata nel 50% dei casi dalle mutazioni missenso nel gene PTPN11 (12q24.13). Case Report: Riportiamo il caso di M.F., femmina, nata il 02/06/2011, giunta presso il nostro Centro alla nascita per iperleucocitosi e xantogranuloma giovanile. Viene diagnosticato un disturbo proliferativo transitorio (TMD) JMML-like. Durante il follow-up ematologico (Maggio 2013) è stata diagnosticata una LLA B-lineage, iperdiploide, trattata secondo Protocollo AIEOP-BFM ALL 2009, completato nel 2015. Nel Maggio 2018, è stata eseguita visita genetica e identificazione della mutazione in eterozigosi a carico del gene PTPN11 c.218 C>T (p.Thr73Ile). Nel marzo 2021, M.F. è giunta a controllo per splenomegalia massiva, iperleucocitosi e piastrinopenia, con conseguente diagnosi di una JMML. Dopo iniziale risposta alla terapia antimetabolita (6-mercaptopurina), M.F. è stata sottoposta a Trapianto Aploidotico di Cellule Staminali Ematopoietiche nel novembre 2021. Conclusioni: (i) il nostro caso ha presentato un quadro di TMD JMML-like, mai descritto, se non nei bambini con Sindrome di Down; (ii) la sequenza LLA vs JMML, segnalata in letteratura solo in un caso, è strettamente legata all'alterazione germinale di PTPN11; (iii) la diagnosi di NS è stata effettuata dopo l'insorgenza della LLA. Retrospectivamente presso il nostro Centro è stata dimostrata una incidenza della NS nell'1% dei casi con diagnosi molecolare "postuma" in due casi su tre (tutti con LLA iperdiploide).

**P115**

**EFFETTI DELLA STIMOLAZIONE DI CB2 SULL'ESPRESSIONE GENICA NELLA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA DI TIPO B: NUOVI TARGET TERAPEUTICI**

M. Argenziano, D. Di Pinto, C. Tortora, M. Di Martino, A. Di Paola, M.M. Marrapodi, E. Pota, F. Rossi

Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Italy

La leucemia linfoblastica acuta di tipo B (LLA-B) è la forma più comune di tumore dell'età pediatrica. Attualmente il regime terapeutico più diffuso prevede la somministrazione di schemi di polichemioterapia, grazie ai quali il tasso di remissione completa supera il 90%. Migliorare ulteriormente i protocolli terapeutici, senza rischiare di aumentare anche gli effetti collaterali, è complesso. La ricerca è rivolta verso nuove strategie terapeutiche, quali terapia cellulare, genica e immunoterapia. Considerando gli effetti anti-proliferativi e pro-apoptotici che la stimolazione selettiva del recettore cannabinoide di tipo 2 (CB2) esercita in diversi tipi di tumore, nel nostro studio abbiamo valutato gli effetti di tale stimolazione con JWH-133 sulla linea cellulare di LLA-B, SUP-B15. CB2, espresso principalmente sulle cellule immunitarie, insieme a CB1, ai cannabinoidi ed agli enzimi coinvolti nel loro metabolismo costituisce il sistema endocannabinoide, recentemente proposto come bersaglio terapeutico antitumorale. Abbiamo osservato innanzitutto una minore espressione del recettore CB2 nelle SUP-B15 rispetto ai linfociti sani, che lascia ipotizzare un coinvolgimento del recettore nella patogenesi della LLA-B. Mediante small RNA-sequencing, abbiamo individuato 4 geni (CD9, SEC61G, T-bet e Tβ4) coinvolti in crescita, progressione ed invasione tumorali, la cui espressione è ridotta da JWH-133. Allo stesso modo, il trattamento riduce l'espressione di proteine associate a tali geni e responsabili della progressione tumorale. Si evidenzia, così, il ruolo antitumorale del recettore CB2 anche nella LLA-B, nonché l'esistenza di interazioni finora mai descritte tra il recettore, i geni e le proteine oggetto di studio.

#### P116

### USO OFF LABEL E COMPASSIONEVOLTA DI TERAPIE TARGET IN ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA: L'ESPERIENZA DI UN CENTRO PEDIATRICO DI RIFERIMENTO ITALIANO

R. Cenna<sup>1</sup>, M. Basiricò<sup>1</sup>, P. Berchiolla<sup>2</sup>, N. Bertorello<sup>1</sup>, C. Cagnazzo<sup>1</sup>, V. Ceolin<sup>1</sup>, E. De Luna<sup>1</sup>, C. Nolis<sup>2</sup>, F. Resente<sup>1</sup>, F. Fagioli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Presidio Infantile Regina Margherita, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino; <sup>2</sup>Università degli Studi di Torino, Italy

Introduzione: In Europa, i bambini con diagnosi di tumore sono spesso trattati con medicinali autorizzati per gli adulti prescritti fuori indicazione. È stata condotta un'analisi retrospettiva monocentrica al fine di fornire una visione complessiva degli usi off label e compassionevoli di terapie target in pazienti oncologici pediatrici. Metodi: Sono stati presi in considerazione soggetti di età ≤ 30 anni con diagnosi di tumore che hanno ricevuto almeno una terapia target prescritta off label o per uso compassionevole presso la S.C. Oncematologia Pediatrica dell'Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino tra il 1 gennaio 2016 e il 30 giugno 2021. Sono stati raccolti dati di sicurezza ed efficacia dei trattamenti prescritti. Risultati: Tra i pazienti valutati (n=45), le

diagnosi più comuni sono la leucemia linfoblastica acuta (38%, n=17) e i gliomi (13%, n=6). Tutti i pazienti avevano completato in media 2 linee di terapia precedenti. È stata osservata una risposta completa dopo più della metà (27/52) delle terapie e sono state registrate reazioni avverse nel corso di 32 di queste. Il tasso di interruzione del trattamento per tossicità è stato complessivamente del 23% (n=9). Conclusioni: Questo studio suggerisce che le terapie target prescritte per indicazioni non autorizzate in pazienti pediatriche malate di tumore, soprattutto dopo recidiva, sono per lo più sicure ed efficaci. In questo contesto c'è, dunque, una concreta esigenza di raccogliere i dati sull'uso compassionevole e off-label di terapie innovative, in particolare in modo prospettico, al fine di migliorare l'assistenza ai pazienti e favorire lo sviluppo di nuovi farmaci.

#### P117

### LEUCEMIA ACUTA PEDIATRICA E RIARRANGIAMENTO DEL GENE KMT2A: DESCRIZIONE DI UN CASO DI LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA CON RICADUTA A FENOTIPO MIELOIDE

S. Rossi<sup>1</sup>, G. Baresi<sup>1</sup>, G. Albrici<sup>1</sup>, A. Castagna, W. Accini<sup>1</sup>, V. Folsi<sup>1</sup>, C. Gorio<sup>1</sup>, G. Carracchia<sup>1</sup>, E. Bertoni<sup>1</sup>, E. Soncini<sup>1</sup>, C. D'Ippolito<sup>1</sup>, A. Lanfranchi<sup>2</sup>, R.F. Schumacher<sup>1</sup>, F. Porta<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC Oncematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili Brescia; <sup>2</sup>Laboratorio Cellule Staminali, Sezione di Ematologia e Coagulazione, Laboratorio Analisi Chimico Cliniche, Dipartimento di Diagnostica dei Laboratori, ASST Spedali Civili Brescia, Italy

La traslocazione del gene mixed-lineage leukemia 1 (MLL-1), rinominato KMT2A, codificato sul cromosoma 11q23, è stata descritta in associazione a più di 80 geni partner di fusione. Le leucemie più frequentemente associate a traslocazioni del gene KMT2A sono quelle ad esordio al di sotto dell'anno di età (70% dei casi), quelle del giovane adulto e quelle secondarie a trattamento con inibitori della topoisomerasi II. Riportiamo qui il caso di una paziente affetta da leucemia con traslocazione del gene KMT2A e leucemia linfoblastica acuta, ricaduta come fenotipo mieloide. All'età di 9 anni, alla paziente veniva diagnosticata una leucemia linfoblastica acuta fenotipo T. L'analisi molecolare evidenziava la presenza della traslocazione t(11:19) e veniva avviato trattamento secondo protocollo AIEOP BFM ALL 2017. La paziente veniva classificata come high risk e veniva sottoposta in a 6 mesi dall'esordio a trapianto di CSE da donatore MUD 10/10 previo condizionamento con TBI, Fludarabina e ATG. A distanza di circa 2 mesi dal trapianto, veniva ripetuto aspirato midollare per citopenia bilineare, che mostrava un quadro compatibile con leucemia acuta mieloide. La paziente veniva avviata a trattamento chemioterapico secondo protocollo AIEOP LAM 2013, cui veniva aggiunto Gemtuzumab Ozogamicina. Per progressione di malattia dopo due cicli di induzione veniva proposto ciclo di terapia con Ventoclox e Azacitidina, cui la paziente non rispondeva. Veniva dunque eseguito trapianto di CSE da



donatore aploidentico previo condizionamento con Clofarabina, Citarabina, Treosulfano e ATG, senza successo, per cui la paziente decedeva al G+27.

### P118

#### SINDROME INFIAMMATORIA MULTISISTEMICA (MIS-C) IN LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA

F. Limido<sup>1</sup>, G. Gotti<sup>2</sup>, F. Vendemini<sup>2</sup>, S. Bonanomi<sup>2</sup>, S. Cassago<sup>1</sup>, C. Terranova<sup>1</sup>, A.C. Balduzzi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Milano Bicocca; <sup>2</sup>Centro Trapianto di Midollo Osseo, Clinica Pediatrica Fondazione MBBM, Università degli Studi di Milano Bicocca, Italy

La sindrome infiammatoria multisistemica nei bambini (MIS-C) è una complicanza che si manifesta a 2-6 settimane dall'infezione da SARS-CoV-2, caratterizzata da febbre, sintomi gastrointestinali e coinvolgimento cardiaco fino a shock. Nonostante la prognosi generalmente favorevole, l'impatto della MIS-C nei pazienti oncoematologici non è noto. Riportiamo il caso di M., 15 anni, affetta da leucemia mieloide acuta, M4, AML1-ETO, in trattamento secondo protocollo AIEOP LAM 2013/01. M. è stata trattata con Sotrovimab per positività a SARS-CoV-2 all'esordio. Dopo primo ciclo ICE ha sviluppato febbre in neutropenia, trattata con terapia antibiotica ad ampio spettro, in assenza di foci infettivi. Dopo persistenza della febbre, comparsa di eritema micropapulare e incremento degli indici di flogosi, sono stati documentati rialzo degli indici cardiaci e stato iperinflammatorio, con ipocinesia del ventricolo sinistro (FEV<sub>s</sub> 50%) e anomalie ECG, a quattro settimane da infezione primaria da SARS-CoV-2 (Tabella 1).

Tabella 1.

Criteri	Centers for Disease Control and Prevention	Paziente
<b>Età</b>	< 21 anni	15 anni
<b>Febbre</b>	>38°C per ≥ 24 ore	Febbre>38°C per 7 giorni
<b>Segni clinici</b>	-Coinvolgimento ≥ 2 organi (cuore, polmone, rene, SNC, sangue, intestino, cute) -Dispedalizzazione -Esclusione di altre diagnosi	Coinvolgimento di: -cuore (troponina T hs 137 ng/l (vn 0-14), NTproBNP 3178 pg/ml (vn<205)) -cute Escluse altre cause Ospedalizzazione
<b>Indici di infiammazione</b>	-Incremento PCR, PCT, VES, fibrinogeno, D-dimero, ferritina, IL-6, LDH -Neutrofilia, linfopenia -Ipoalbuminemia	PCR 13,04 mg/dl (vn <0,5), Fibrinogeno 602 mg/dl (vn 175-400) PCT 4,21 ng/ml (vn <0,5), D-dimero 610 ng/ml (vn 0-250), Ferritina 1059 ng/ml (vn 13-150), IL-6 73,7 pg/ml (vn <7)
<b>SARS-CoV-2</b>	-TNF positivo -Sierologia positiva -Contatto con soggetto positivo nelle 4 settimane precedenti	Sierologia positiva per SARS-CoV2

Posta diagnosi di MIS-C, è stata intrapresa terapia con metilprednisolone (30mg/kg per 3 giorni) ed immunoglobuline (2gr/kg), con rapida defervescenza, normalizzazione ecografia e indici di flogosi e cardiaci. Proseguita terapia individualizzata con ciclo FLA e omissione di antraciclinici. La RMN cardiaca a un mese ha escluso esiti miocarditici ma riscontrato ipocinesia diffusa ventricolare, suggestiva di cardiotossicità da antracicline. Dopo successivo ciclo AVE, M. è stata sottoposta a TCSE per alto rischio (TP1 MRD>1%) con ramipril, bisoprololo e canrenone come terapia cardioprotettiva. Il

nostro caso mostra come l'interessamento cardiaco nella MIS-C possa essere transitorio anche nei pazienti oncologici, sebbene possa influenzare le scelte sul successivo programma chemioterapico.

### P119

#### CLINIHOME: UN FILO DIRETTO TRA OSPEDALE E CASA

M. La Spina<sup>1</sup>, P. Samperi<sup>1</sup>, G. Bertuna<sup>1</sup>, S. D'Amico<sup>1</sup>, A. Di Cataldo<sup>1</sup>, F. Bellia<sup>1</sup>, L. Lo Nigro<sup>1</sup>, M. Licciardello<sup>1</sup>, V. Miraglia<sup>1</sup>, S. Favitta<sup>2</sup>, M. Mauceri<sup>3</sup>, R. Nocita<sup>3</sup>, G. Russo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC Emato-Oncologia Pediatrica, AOU Policlinico "G. Rodolico-San Marco"; <sup>2</sup>Direzione Strategica, AOU Policlinico "G. Rodolico-San Marco"; <sup>3</sup>Agile s.r.l, Italy

Il bambino con patologia oncologica ed i suoi familiari affrontano un percorso di cure, gravato da complicanze fisiche ed emotive. Il rapporto costante e immediato con i medici di riferimento è indispensabile per migliorare la qualità di vita, soprattutto durante i periodi di permanenza a casa, quando possono verificarsi problemi inattesi, le paure possono amplificarsi e i dubbi hanno necessità di risposte o, semplicemente, è necessaria una modifica di appuntamento. Per questo, nasce CliniHome, un'applicazione per smartphone, interfacciata con la cartella clinica elettronica in uso in reparto (Figura 1).

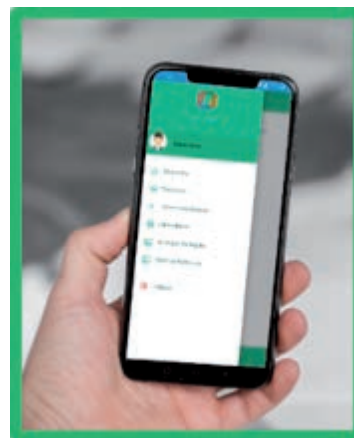


Figura 1.

All'accettazione di un nuovo paziente il sistema invia alla email del genitore, il link per il download dell'app e le credenziali di accesso. L'app consente ai genitori di contattare i medici per richiedere o modificare un appuntamento, richiedere certificati o referti, inviare documenti, segnalare un problema clinico inatteso. Attraverso un percorso guidato, il genitore seleziona il motivo del contatto e il sistema attribuisce uno specifico grado di urgenza. Il messaggio è consegnato allo smartphone dei medici referenti per la patologia del paziente che possono prendere in carico la richiesta, gestirla e/o coinvolgere altri medici nel formulare una risposta al quesito. Risultati preliminari: efficienza e

rapidità della comunicazione tra genitori e centro, riduzione delle telefonate che determinano frequente interruzione dell'attività lavorativa, maggiore serenità per le famiglie e minore stress per i medici; rapida veicolazione delle informazioni all'interno dell'equipe medica, con immediata valutazione della criticità della richiesta; valorizzazione dell'intera équipe curante come team e non come insieme di singoli medici; miglioramento complessivo del percorso assistenziale.

## P120

### ANALISI RETROSPETTIVA MONOCENTRICA SULL'UTILIZZO OFF LABEL DI LETERMIVIR PER LA PROFILASSI PRIMARIA E SECONDARIA IN PAZIENTI PEDIATRICI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE

M. Advastro<sup>1</sup>, F. Vendemini<sup>2</sup>, S. Bonanomi<sup>2</sup>, G. Prunotto<sup>2</sup>, S. Napolitano<sup>2</sup>, G. Gotti<sup>2</sup>, A. Balduzzi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Milano-Bicocca; <sup>2</sup>Centro Trapianti di Midollo Osseo, Clinica Pediatrica Fondazione MBBM, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Italy

Letemovir (LMV) è approvato per la profilassi della riattivazione/malattia da CMV in pazienti adulti sieropositivi per CMV riceventi trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) allogenico. L'esperienza sull'utilizzo di LMV in età pediatrica è limitata. Descriviamo retrospettivamente 12 pazienti pediatrici sottoposti a TCSE allogenico presso il nostro Centro e a terapia off-label con LMV in profilassi primaria o secondaria. Tutti i pazienti trattati presentavano uno o più fattori di rischio per riattivazione/malattia da CMV (sierologia CMV discordante R+/D-, tipo TCSE, profilassi-terapia GvHD) (Tabella 1). Cinque pazienti hanno ricevuto LMV come profilassi primaria per sierologia CMV R+/D-, intrapresa tra il giorno -6 e +1 post-TCSE con durata mediana 111 giorni (53-241). Sette pazienti con sierologia CMV R+/D+ hanno ricevuto LMV come profilassi secondaria (durata mediana 147 giorni, 117-222), dopo terapia pre-emptiva con foscarnet o ganciclovir e negativizzazione della viremia. Tutti i pazienti erano in terapia con un farmaco T-inibitore e metilprednisolone  $\geq 1$  mg/kg/die. La dose mediana di LMV nella popolazione trattata è 4.32 mg/kg/die (3.08-6.49). Non sono stati rilevati effetti collaterali tali da indurre modifiche del trattamento. Due pazienti in corso di LMV e terapia steroidea per GvHD hanno presentato riattivazione virale, trattata efficacemente con ganciclovir: LMV1\_3 dopo 42 giorni di LMV in profilassi primaria; LMV2\_4 dopo 11 giorni di LMV in profilassi secondaria. Entrambi hanno successivamente ripreso LMV. Nessun paziente ha sviluppato malattia da CMV. Tali dati supportano l'efficacia di LMV nel ridurre l'incidenza di riattivazione/malattia da CMV in una popolazione pediatrica ad alto rischio con buon profilo di tossicità.

Tabella 1.

	PROFILASSI PRIMARIA	PROFILASSI SECONDARIA
N. Pazienti	5	7
Età al TCSE (mediana, range)	3.26 (1.61-14.12)	8.67 (6.19-16.7)
Status sierologico CMV (R/D)	+/-	+/+
Malattia		
- Oncologica	3 (60%)	6 (85%)
- Non oncologica	2 (40%)	1 (15%)
HLA matching e donor		
- MFD	0	1 (14%)
- MUD	4 (80%)	2 (28%)
- Haplo	1 (20%)	4 (58%)
Sorgente CSE		
- BM	5 (100%)	5 (72%)
- PB	0	1 (14%)
- BM+PB	0	1 (14%)
Condizionamento		
- TBI-VP16	2 (40%)	3 (43%)
- Treo-Flu-TT	1 (20%)	3 (43%)
- Altro	2 (40%)	1 (14%)
Profilassi GvHD		
- CsA-MTX-ATG	4 (80%)	2 (28%)
- CsA-MTX	0	1 (14%)
- PTX, CsA, MMF	1 (20%)	4 (58%)
TNC x10 <sup>9</sup> /kg (range)	7.54 (3.11-10.38)	8.42 (2.57-15.88)
GvHD 2 grado II sec. MAGIC	3 (60%)	6 (86%)
Durata profilassi LMV, mediana (range)	111 (53-241)	147 (117-222)
CMV viremia in corso di LMV (valore max CMV-DNA/mmc)	1 (300)	1 (874)
CMV viremia in corso di LMV condizionante terapia pre-emptiva (valore max CMV-DNA/mmc)	1 (27280)	1 (10552)
Periodo di follow-up in giorni, Mediana (range)	111 (103-468)	173 (122-425)

## P121

### STUDIO OSSERVAZIONALE RETROSPETTIVO-PROSPETTICO SULLA VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DELLA VITA (QOL) IN PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA LLA SOTTOPOSTI A CHEMIOTERAPIA STANDARD VS IMMUNOTERAPIA CON BLINATOMOMAB (QOL-BLINA): STATO DELL'ARTE

F. Petruzzello<sup>1</sup>, R. Capasso<sup>1</sup>, G. Sepe<sup>1</sup>, G. Menna<sup>1</sup>, M.G. Valsecchi<sup>2</sup>, D. Silvestri<sup>2</sup>, M. Spinelli<sup>3</sup>, F. Locatelli<sup>4</sup>, F. Fagioli<sup>5</sup>, C. Putti<sup>6</sup>, L. Lo Nigro<sup>7</sup>, N. Santoro<sup>8</sup>, O. Ziino<sup>9</sup>, T. Casini<sup>10</sup>, D. Scarponi<sup>11</sup>, V. Cecinati<sup>12</sup>, A. Barone<sup>13</sup>, S. Cesaro<sup>14</sup>, S. Gobbi<sup>15</sup>, F. Porta<sup>16</sup>, C. Micalizzi<sup>17</sup>, R. Mura<sup>18</sup>, V. Kiren<sup>19</sup>, F. Rossi<sup>20</sup>, M. Caniglia<sup>21</sup>, A. Tornasello<sup>22</sup>, S. Ladogana<sup>23</sup>, E. Galea<sup>24</sup>, M. Cellini<sup>25</sup>, E. De Marco<sup>26</sup>, R. Parasole<sup>1</sup>

<sup>1</sup>AORN "Santobono-Pausilipon", Dipartimento di Oncologia, Ematologia e Terapie Cellulari; <sup>2</sup>CORS Ospedale "San Gerardo"; <sup>3</sup>Clinica Pediatrica ASST Ospedale "San Gerardo"; <sup>4</sup>Dipartimento di Oncoematologia, Terapia Cellulare, Terapie Geniche e Trapianto Emopoietico, ospedale "Bambino Gesù"; <sup>5</sup>SC Oncoematologia Pediatrica, AOU Città della Salute e della Scienza, PO Infantile "Regina Margherita"; <sup>6</sup>Clinica di Oncologia Ematologia Pediatrica, AOU; <sup>7</sup>UOC Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Azienda Policlinico San Marco; <sup>8</sup>Policlinico, Pediatria ad Indirizzo Oncoematologico; <sup>9</sup>UOC di Oncoematologia Pediatrica ARNAS Civico e di Cristina; <sup>10</sup>UOC Oncologia Ematologia e Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche AO A. Mayer; <sup>11</sup>IRCCS-AOU Policlinico "S. Orsola"; <sup>12</sup>Ospedale "SS Annunziata"; <sup>13</sup>Azienda Ospedaliera-Universitaria Pediatria ed Oncoematologia; <sup>14</sup>Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento Materno Infantile, Azienda Ospedaliera-Universitaria Integrata; <sup>15</sup>Azienda Ospedali Riuniti SODs Oncoematologia Pediatrica; <sup>16</sup>UO Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo ASST Spedali Civili Brescia; <sup>17</sup>Istituto "Giannina

Gaslini” *Oncoematologia Pediatrica*; <sup>18</sup>SC *Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Microcitomico “A. Cao”*; <sup>19</sup>UOC *Oncoematologia Pediatrica IRCCS Materno Infantile “Burlo Garofalo”*; <sup>20</sup>Dipartimento della Donna e del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialista AOU “L. Vanvitelli”; <sup>21</sup>SC *Oncoematologia Pediatrica con TCSE*; <sup>22</sup>Divisione di *Oncoematologia Pediatrica Ospedale “Vito Fazzi”*; <sup>23</sup>IRCC “Casa Sollievo della Sofferenza”, *Oncoematologia Pediatrica*; <sup>24</sup>AO *Pugliese Ciaccio, UO Ematologia ed Oncologia Pediatrica*; <sup>25</sup>Pediatrìa ad Indirizzo *Oncoematologico AOU*; <sup>26</sup>UOC *Ematologia Pediatrica AOU Pisana, Italy*

Introduzione: Lo studio TOWER (Topp *et al.*, 2018) ha confrontato la QoL in pazienti oncologici adulti trattati con chemioterapia standard (SOC) vs blinatumomab. Non essendoci nella letteratura scientifica studi simili in ambito pediatrico, è in fieri il primo studio osservazionale che compara la QoL dei bambini affetti da LLA trattati con blinatumomab vs quelli sottoposti a SOC. Obiettivi: Lo scopo dello Studio è valutare la QoL in soggetti pediatrici affetti da LLA-B, arruolati nel protocollo AIEOP-BFM-LLA-2017 (rischio intermedio/alto) e trattati, dopo randomizzazione, secondo SOC (Gruppo 1) o immunoterapia con blinatumomab (Gruppo 2) e nei loro caregiver. Materiali e Metodi: Lo studio, della durata di 24 mesi, prevede l’arruolamento di almeno 200 pazienti. Ai pazienti ed ai loro caregiver saranno somministrati i questionari PAT (Psychosocial Assessment Tools) e PedsQoL cancer. L’elaborazione dei dati avverrà secondo le seguenti analisi statistiche: • Analisi descrittive; • Correlazioni di Pearson; • Modelli di regressioni logistica. Risultati: Allo studio hanno aderito 25 Centri AIEOP di cui 3 sono stati attivati. Da Febbraio a Giugno 2022 sono stati arruolati 18 pazienti. Si attendono: • punteggi più alti di QoL nei pazienti/caregiver del Gruppo 2 nelle aree fisica ed emotiva per: o percezione dei pazienti di una immagine corporea maggiormente funzionante e performante; o elevato coinvolgimento dei caregiver nell’esperienza di malattia; • concordanza caregiver-pazienti. Conclusioni: Questo studio potrà dare un valido contributo nella valutazione della QoL dei pazienti pediatrici affetti da LLA considerando anche che QoL, overall survival e safety, sono parametri di efficacia dei farmaci.

## P122

### L’INFEZIONE DA SARS-COV2 NEI PAZIENTI PEDIATRICI IN TERAPIA DI INDUZIONE PER LEUCEMIA ACUTA

G. Congiu<sup>1</sup>, E. Cracolici<sup>2</sup>, L. Cara<sup>1</sup>, A. Nonnis<sup>1</sup>, B. Aru<sup>1</sup>, R. Mura<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SC *Oncoematologia Pediatrica Ospedale Microcitomico “A. Cao”*; <sup>2</sup>Scuola di Specializzazione in *Pediatria Università degli Studi di Cagliari, Italy*

L’infezione da SARS-CoV-2 nei pazienti pediatrici oncoematologici decorre in maniera asintomatica/paucisintomatica; sono descritti quadri di malattia severa in infezione insorta alla diagnosi. Non sono note linee

guida per la gestione di questi pazienti, ma evidenze indicano possa non essere necessario ritardare o modificare il trattamento antineoplastico. Riportiamo due casi: LM, 13 anni, LMA M1, CBF/AML (t 16;16), iperleucocitica, con infezione da SARS-CoV-2 all’esordio. Presentava febbre, artromialgie, vomito, diarrea, modesta ipossia. Somministrato Sotrovimab, associato a terapia antibiotica e di supporto, si iniziava chemioterapia citoriduttiva con miglioramento clinico progressivo, seguita da chemioterapia secondo Protocollo AIEOP LAM 2013/01. Si manteneva asintomatica, per poi ripresentare, in corso di neutropenia, tosse, dispnea, ipossia con riscontro di polmonite interstiziale bilaterale gestita con O2-terapia e supporto. Negativizzazione del tampone nasofaringeo molecolare al 43esimo giorno di infezione, la paziente era in RC con FCM- MRD negativa al g+28 del ciclo ICE. GM, infant, LLA, riarangiamento MLL/ENL, avviata a chemioterapia secondo protocollo AIEOP BFM ALL 2017 HR, contraeva l’infezione da SARS-CoV-2 al g+13 dell’induzione. Inizialmente asintomatica, proseguiva chemioterapia, giungendo alla RC molecolare al TP1. Tampone molecolare negativizzato al g+45 dell’induzione, in corso di neutropenia presentava ripositivizzazione del tampone molecolare con comparsa di febbre, tosse, tachipnea, ipossia e riscontro di polmonite interstiziale bilaterale. Sospesa chemioterapia, iniziava antibiotico-terapia, G-CSF, steroidi, ossigenoterapia con HFNC, Anakinra e Remdesivir. Progressivo miglioramento, negativizzazione al 31esimo giorno, con successiva ripresa della chemioterapia. La gestione della chemioterapia intensiva in pazienti SARS-CoV-2 positivi si è dimostrata fattibile, ma richiede uno sforzo organizzativo importante da parte di tutta l’equipe.

## P123

### PEDAL / EUPAL: UNA COLLABORAZIONE INTERNAZIONALE PER MIGLIORARE L’OUTCOME DELLA LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA RECIDIVATA O REFRATTARIA IN PAZIENTI PEDIATRICI

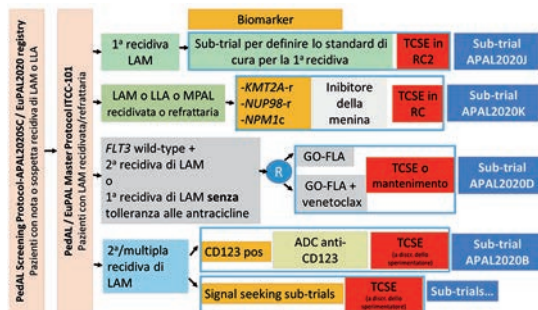
V. Ceolin<sup>1</sup>, S. Ishimaru<sup>2</sup>, F. Bautista<sup>2,3</sup>, B. Goemans<sup>2</sup>, E.A. Kolb<sup>4</sup>, L. Di Laurenzio<sup>5</sup>, T.M. Cooper<sup>6</sup>, M. Bakker<sup>2</sup>, G. Sunkersett<sup>7</sup>, G. Ku<sup>8</sup>, C.M. Zwaan<sup>2,3</sup>, D. Reinhardt<sup>9</sup>, G. Nichols<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di *Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, Università di Torino, Italy*; <sup>2</sup>Princess Máxima Center for *Pediatric Oncology, Utrecht, Netherlands*; <sup>3</sup>ITCC consortium; <sup>4</sup>Nemours Centers for *Childhood Cancer Research & Cancer and Blood Disorders, Nemours Children’s Health*; <sup>5</sup>The *Leukemia & Lymphoma Society*; <sup>6</sup>Cancer and Blood Disorders Center, *Seattle Children’s Hospital, USA*; <sup>7</sup>Oncology Development, *AbbVie One Oncology*; <sup>8</sup>Genentech Inc; <sup>9</sup>Department of *Pediatric Hematology/Oncology, University Hospital of Essen, Germany*

Razionale: Negli ultimi anni la sopravvivenza dei bambini con leucemia mieloide acuta (LAM) è migliorata significativamente. Tuttavia, in caso di recidiva, la pro-



gnosi è ancora infausta nella maggioranza dei casi. L'iniziativa PedAL (Leukemia & Lymphoma Society Pediatric Acute Leukemia) consiste in una collaborazione transatlantica per la conduzione di trial clinici con l'obiettivo di valutare l'efficacia e la sicurezza di nuovi farmaci in pazienti pediatrici con leucemia e con l'ambizione di definire la terapia standard per la LAM recidivata. Il Consorzio Europeo EuPAL (European Pediatric Acute Leukemia) è stato creato per coordinare in Europa (Regno Unito compreso) questa iniziativa. Disegno dello studio: In Europa, il progetto comprende un programma di screening (EuPAL2021 Registry) e un Master protocol (ITCC-101). L'ITCC-101 PedAL/EuPAL Master protocol è un trial clinico caratterizzato da un articolato processo di stratificazione attraverso cui pazienti con LAM recidivata o refrattaria, di età inferiore a 22 anni, verranno assegnati, se eleggibili, ad un trial clinico diverso a seconda dell'espressione di rilevanti biomarkers e dello stadio della malattia (Figura 1). Ogni trial clinico verrà condotto su scala globale e i dati verranno raccolti in un unico database. Il primo che verrà condotto è APAL2020D, un studio randomizzato, di Fase III, in aperto e multicentrico che ha lo scopo di valutare se venetoclax in combinazione con fludarabina, citarabina e gemtuzumab ozogamicin (FLA+GO) determini un miglioramento nella sopravvivenza rispetto a FLA+GO da solo (NCT05183035). APAL2020D aprirà entro il 2022 e l'Italia sarà tra i primi paesi coinvolti. Conclusioni: La collaborazione internazionale PedAL/EuPAL ha l'obiettivo di determinare lo standard di cura per la prima e la seconda recidiva di LAM in pazienti pediatrici.



ADC=Anticorpo Drug Conjugate; discr.=discrezione; EuPAL=European Pediatric Acute Leukemia; FLA=Fludarabina, Citarabina; GO=Gemtuzumab Ozogamicin; LLA=Leucemia Linfoblastica Acuta; LAM=Leucemia Mieloide Acuta; MPAL=Leucemia Acuta a Fenotipo Misto; PedAL=Pediatric Acute Leukemia; pos=positivo; Riv.r.=Riv.randomizzazione; riv.r.=Riv.rangiamiento; RC=Remissione Completa; RC2=Seconda Remissione Completa; TCSE=Trapianto di Cellule Staminali Ematopoietiche

Figura 1. Schema dei sub-trials attualmente previsti dal Master protocol ITCC-101.

**P124**  
**WONDERLAD: UN MODELLO INNOVATIVO DI CONTINUITÀ ASSISTENZIALE IN EMATO-ONCOLOGIA PEDIATRICA**

M. La Spina<sup>1</sup>, C. Favara<sup>2</sup>, M. Comella<sup>3</sup>, C. Gulizia<sup>3</sup>, G. Pulvirenti<sup>3</sup>, N. Li Volsi<sup>4</sup>, R. Soma<sup>4</sup>, G. Russo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC di Emato-Oncologia Pediatrica, AOU Policlinico Universitario "G. Rodolico-San Marco"; <sup>2</sup>LAD Onlus; <sup>3</sup>Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli

Studi di Catania; <sup>4</sup>Scuola di Specializzazione in Genetica Medica, Università degli Studi di Catania, Italy

Recentemente, si è registrata una forte spinta verso la modifica dei modelli di intervento per soddisfare il bisogno di presa in carico globale dei bambini oncematologici e delle loro famiglie, per garantire loro, in tutte le fasi di malattia, la continuità terapeutico-assistenziale e l'attenzione alla qualità della vita, ponendo il bambino e non la malattia, al centro di tutto, attraverso percorsi che siano al contempo terapeutici e psico-riabilitativi. In tal modo, il senso di pericolo e l'angoscia di morte, dominanti sin dalla diagnosi, possono essere mitigati ed elaborati dal bambino "accompagnato" con il sostegno psicologico e le attività creative di laboratorio, per affrontare al meglio il lungo percorso di cura. Per questo motivo, grazie alla onlus LAD, nasce a Catania, una struttura unica in tutta Italia, la casa laboratorio WonderLAD, una superficie di 2000m2 nella quale sono disponibili operatori specializzati per sostenere un percorso di riabilitazione neuromotoria, logopedica e psicologica e attività di corredo come la musicoterapia, la pet-therapy, l'ortoBio, l'accompagnamento scolastico e il segretariato sociale, in un ambiente unico, nel rispetto delle regole comportamentali, igieniche e dietetiche tipiche della ospedalizzazione, ma in un setting accogliente e familiare dedicato non solo al paziente, ma anche a tutto il nucleo familiare (Figura 1). La continuità tra l'ospedale e la struttura è mantenuta da un medico referente del reparto e da uno psicologo anche attraverso un programma informatico dedicato che connette tutti gli operatori. Dati preliminari qualitativi, feedback positivo dei genitori e abilità/autonomie acquisite dai bambini, confermano il valore del percorso.



Figura 1.

**P125**  
**PROCESSO LINFOPROLIFERATIVO DI COMPLESSA INTERPRETAZIONE**

R. De Santis<sup>1</sup>, G. Gigante<sup>2</sup>, A. Spirito<sup>1</sup>, A. Maggio<sup>1</sup>, F. Lotti<sup>1</sup>, M. Foglia<sup>1</sup>, L. De Santis<sup>1</sup>, M. Pettoello Mantovani<sup>2</sup>, E.S.G. D'Amore<sup>3</sup>, M. Pillon<sup>4</sup>, M. Mascarin<sup>5</sup>, S. Ladogana<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UO di Oncoematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza; <sup>2</sup>Università degli Studi di Foggia; <sup>3</sup>Ospedale S. Bortolo Vicenza; <sup>4</sup>Università degli Studi di Padova; <sup>5</sup>CRO di Aviano, Italy

A.E. 14 anni, ricovero nel 2020 per linfadenopatie del

collo comparse da circa un anno, con dimensioni di 1,5cm, incrementate in un anno a 3cm. Controlli ematoclinici normali. La PET-TC conferma diffuso impegno linfadenopatico laterocervicale sinistro(SUV 17), mediastinico(SUV 3.4), iliaco e inguinale bilaterale. Nel sospetto di patologia linfoproliferativa, il paziente esegue biopsia escissionale (linfonodo LC): Linfoma di Hodgkin classico a cellularità mista, ricco di istiociti, EBV-correlato: CD30+, CD15-, CD20+debole, BCL6-, pattern morfologico di cHL. Viene quindi arruolato nel Protocollo EuroNet-PHL-C2 per stadio IIIA TL-2 sec. Ann Arbor. Il paziente esegue 2 cicli OEPA e intanto, la revisione AIEOP centralizzata, conclude per processo linfoproliferativo B di complessa interpretazione: malgrado l'aspetto morfologico Hodgkiniano, il profilo immunoistochimico evidenzia numerosi marcatori di linea B (CD30+, CD15-, CD19+debole, CD20+intenso, Pax5+), positivo l'EBV per cui, la neoplasia non rappresenta un cHL ma, secondo i criteri WHO, un linfoma a grandi cellule B EBV correlato, in dd con linfoma della zona grigia (GZL). Dopo 2 cicli OEPA, ERA PET: Deauville score 3. Alla luce della revisione istopatologica, consultate le raccomandazioni 2018 del PED-HL-GERMAN-GROUP, si evince che non esistono trattamenti standard per il GZL; i pazienti trattati con protocolli di B-NHL o cHL, a cui si deve aggiungere il Rituximab, hanno uguale percentuale di sopravvivenza. Nel nostro caso, vista l'ottima risposta dopo i 2 OEPA, il paziente prosegue il protocollo avviato, ottenendo remissione. Il GZL è un linfoma a cellule B, inclassificabile con caratteristiche intermedie tra DLBCL e cHL(WHO 2017) ma, la letteratura internazionale dimostra controversie diagnostiche e lo scenario mutazionale, ancora incerto, orienteranno verso la nuova WHO (2022).

#### P126

### **INSORGENZA DI PORPORA TROMBOCITOPENICA IMMUNOLOGICA (PTI) DURANTE TRATTAMENTO PER LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA (LLA) IN SOGGETTO AFFETTO DA NEUROFIBROMATOSI DI TIPO 1 (NF1)**

G. Pulvirenti<sup>1</sup>, N. Li Voli<sup>2</sup>, C. Gulizia<sup>1</sup>, M. Strazzieri<sup>1</sup>, M. Gammeri<sup>1</sup>, F. Bellia<sup>3</sup>, G. Russo<sup>3,4</sup>, L. Lo Nigro<sup>3,5</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Catania; <sup>2</sup>Scuola di Specializzazione in Genetica Medica, Università degli Studi di Catania; <sup>3</sup>UOC di Emato-Oncologia Pediatrica, AOU Policlinico Universitario "G. Rodolico-San Marco"; <sup>4</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania; <sup>5</sup>Laboratorio di Citogenetica-Citofluorimetria-Biologia Molecolare del Centro di Riferimento Regionale di Emato-Oncologia Pediatrica, Azienda Policlinico "G. Rodolico - San Marco", Italy

Introduzione: La NF1 è una malattia neurocutanea autosomica dominante, che provoca inattivazione di RAS, regolante la proliferazione cellulare. La NF1 è associata a diverse forme di neoplasie ematologiche come la Leucemia Mielomonocitica Giovanile (JMML), ma non è

stata descritta una associazione con la LLA. Inoltre, in rari casi, la NF1 è stata associata a malattie autoimmunitarie sistemiche (es. LES). Caso clinico: Presentiamo una ragazza di 15 anni affetta da NF1 che nel febbraio 2022 è giunta presso il nostro centro dove è stata posta diagnosi di LLA, t(1;19) TCF3-PBX1 positiva. Ha iniziato il trattamento secondo protocollo AIEOP-BFM ALL 2017. Abbiamo osservato una elevata sensibilità alla terapia con MRD-FCM g+15 0,01% e MRD al TP-1 Negativo ovvero Standard Risk. Dopo la fase di Induzione IA, la ragazza ha mostrato episodi di crollo delle piastrine indipendentemente dal coinvolgimento delle altre linee cellulari, non responsivo alla trasfusione di piastrinoaferesi, anche durante la fase di riposo pre-Protocollo M. Valore minimo registrato di piastrine in assenza di terapia 5.000/mmc. È stato eseguito aspirato midollare per definire la diagnosi di PTI e la paziente è stata trattata con immunoglobuline ad alte dosi. Conclusioni: Abbiamo segnalato per la prima volta un caso di LLA associato a NF1. La predisposizione genetica al tumore/leucemia è un tema cruciale per la sorveglianza durante e post-trattamento, soprattutto dopo la terapia di prima linea. Inoltre, il nostro caso ha mostrato un altro aspetto importante della sindrome NF1: la suscettibilità alle malattie autoimmunitarie, definito dalla diagnosi di PTI.

#### P127

### **BRENTUXIMAB VEDOTIN + DESAMETASONE, CITARABINA AD ALTE DOSI E CISPLATINO (BV-DHAP) QUALE TERAPIA DI SALVATAGGIO PER IL LINFOMA DI HODGKIN PEDIATRICO RECIDIVATO/REFRATTARIO: ESPERIENZA IN 2 ADOLESCENTI**

C. Sinisi<sup>1</sup>, C. Raguseo<sup>1</sup>, P. Muggeo<sup>2</sup>, R. Angarano<sup>2</sup>, F. De Leonardis<sup>2</sup>, R.M. Daniele<sup>2</sup>, R. Koronica<sup>2</sup>, J. Forte<sup>1</sup>, D. Cardilli<sup>2</sup>, N. Santoro<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Università degli Studi di Bari "A. Moro"; <sup>2</sup>UOC di Pediatria Ospedaliera ad Indirizzo Oncoematologico, AOU Policlinico di Bari, Italy

Il linfoma di Hodgkin (LH) è la più comune patologia linfoproliferativa negli adolescenti. Il tasso di fallimento della terapia di prima linea varia tra il 10% negli stadi meno avanzati e il 15-20% nelle forme più aggressive. Ottenere una risposta metabolica completa (CRm) nella terapia di seconda linea condiziona la prognosi. Presentiamo due adolescenti di 13 e 15 anni con LH esordito in stadio IVB e IIIB, trattati secondo protocollo Euronet PHL-C2. Entrambi sono andati incontro a recidiva precoce di malattia (dopo 3 mesi dallo stop), in stadio IVB. Considerando la aggressività della malattia ed i risultati incoraggianti riportati dall'esperienza in pazienti adulti, è stata avviata terapia con cicli di Brentuximab Vedotin (BV) associato allo schema desametasone-citarabina ad alte dosi-cisplatino (DHAP). Entrambi hanno ricevuto 4 cicli di BV-DHAP, con ottenimento di CRm nel paziente 1, risposta parziale nel paziente 2 che ha eseguito due ulteriori cicli di BV-Bendamustina, ottenendo CRm alla PET/TC. Sono stati quindi avviati a successivo HDCT/AUTO TCSE e consolidamento con BV. La tossi-

cità riportata è stata ematologica (Gr III-IV). BV è stato utilizzato in monoterapia ed in associazione a differenti schemi di chemioterapia in pazienti pediatriche. L'associazione BV-DHAP è stata recentemente riportata in LH recidivato/refrattario in pazienti adulti con CRm pari all'81%, PFS e OS a 2 anni rispettivamente 75% e 95%. In età pediatrica-adolescenziale tale associazione non sembra essere stata utilizzata. Nella nostra esperienza real-life BV-DHAP ha consentito di ottenere una CRm in 2 adolescenti con malattia ad alto rischio, con tossicità manageable.

#### P128

##### UN CASO DI PANCREATITE CON FORMAZIONE DI PSEUDOCISTI ASPARAGINASI CORRELATA

G. Fiumana<sup>1</sup>, A. Pancaldi<sup>2</sup>, M. Lecis<sup>1</sup>, I. Mariotti<sup>2</sup>, G. Palazzi<sup>2</sup>, C. Cano<sup>2</sup>, M. Cellini<sup>2</sup>, A. Bianchini<sup>3</sup>, A. Bertani<sup>4</sup>, V. Boarino<sup>4</sup>, L. Lughetti<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Scuola di Specializzazione in Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Università di Modena e Reggio Emilia; <sup>2</sup>Unità Complessa di Pediatria a Indirizzo Oncoematologico, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Università di Modena e Reggio Emilia; <sup>3</sup>Unità Complessa di Chirurgia Pediatrica, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto, Università di Modena e Reggio Emilia; <sup>4</sup>Unità Complessa di Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva, Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Modena, Italy

XX, 11 anni, LAL pre-B trattata secondo AIEOP-BFM-2017, early non-HR. Al giorno +48 (PEG-ASP ai giorni +12 e +26 e blocchi ARA-C ai giorni +38 e +45) pancreatite acuta necrotizzante (lipasi 1383 U/l, amilasi 310 U/l, alterazioni della coagulazione), confermata alla TC addome con focale trombosi della vena splenica. Intrapresa terapia con meropenem, amikacina, morfina, SNG e digiuno. Nelle ore successive stato settico e myocardial injury con minimo risentimento pericardico all'ecocardiografia. Somministrati fibrinogeno, antitrombina III ed albumina con normalizzazione della coagulazione. Esito in pseudocisti sottoposta a cisto-gastrostomia con posizionamento di stent metallico in ecoendoscopia, sostituito da doppio pig-tail dopo 1 settimana, in attesa di eventuale rimozione a 30 giorni. Sospeso protocollo iniziando mantenimento temporaneo con 6-MP e MTX orale. La pancreatite associata ad asparaginasi (APP) compare nel 2-10% dei pazienti trattati per ALL dopo le prime dosi, suggerendo un ruolo della predisposizione genetica piuttosto che nell'effetto cumulativo del farmaco. Tra le complicanze acute la formazione di pseudocisti è riportata nel 26% dei casi; la comparsa di cisti correla a sua volta con maggiore necessità di terapia insulinica e dolore addominale ricorrente che, insieme ad infezioni e sanguinamento sono indicazioni al trattamento chirurgico. In caso di comparsa di pseudocisti la terapia con asparaginasi va definitivamente sospesa. Il trattamento può essere percutaneo, laparotomico o endoscopico, quest'ultimo di scelta perché efficace, poco invasivo e associato a minori infe-

zioni (ricavato dall'adulto, poche esperienze pediatriche); l'approccio chirurgico sembra garantire miglior drenaggio, ma la recidiva dopo il drenaggio endoscopico può essere trattata nuovamente per questa via.

#### P129

##### UN RARO CASO DI LINFOMA FOLLICOLARE DI TIPO PEDIATRICO

R. De Santis<sup>1</sup>, F. Lotti<sup>1</sup>, L. De Santis<sup>1</sup>, G. Gigante<sup>2</sup>, M. Foglia<sup>1</sup>, A. Spirito<sup>1</sup>, A. Maggio<sup>1</sup>, M. Pettoello Mantovani<sup>2</sup>, E.S.G. D'Amore<sup>3</sup>, M. Pillon<sup>4</sup>, S. Ladogana<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UO di Oncoematologia Pediatrica Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza; <sup>2</sup>Università degli Studi di Foggia; <sup>3</sup>Ospedale S. Bortolo, Vicenza; <sup>4</sup>Università degli Studi di Padova, Italy

S.S. 13 anni, si ricovera in Maggio 2022 dopo exeresi chirurgica di neof ormazione sottomandibolare dx eseguita presso altra sede con esame istologico non dirimente. La revisione istologica centralizzata AIEOP depone per PEDIATRIC TYPE FOLLICULAR LYMPHOMA sec. WHO 2017, raro Linfoma a cellule B dell'età pediatrica CD20+: "follicoli neoplastici costituiti prevalentemente da cellule blastoidi di media taglia (G3b), molto voluminosi, spesso a profilo irregolare e serpiginoso. Profilo immunofenotipico della proliferazione neoplastica: CD3-, CD20+, CD10+, Bcl6+, LMO2+, HGAL+, Bcl2-, IRF4/Mum1- ..." Le localizzazioni linfonodali evidenziate alla TAC total body sono risultate PET FDG-captanti in corrispondenza del linfonodo latero-cervicale dx (SUV 3.3); ascellare dx (SUV 2.8), in sede latero-cervicale sx al III livello (SUV 10.3), del mediastino antero-superiore (SUV 3.4) e dei tessuti molli del versante posteriore del rinofaringe (SUV 7.5). BOM e Liquor negativi per localizzazione linfomatosa. Il paziente viene arruolato nel protocollo LNH97B per Stadio II - GR R2 sec. Saint Jude Classification con aggiunta di 4 dosi di Rituximab ed omissioni delle dosi di antraciclina, in accordo con il Coordinamento Nazionale dei Linfomi. CONCLUSIONI: Il trattamento e l'outcome del pFL può essere eccellente con un trattamento adattato al rischio, una strategia osservazionale dopo una completa resezione, e l'immunoterapia con Rituximab per LNH B CD 20+. Considerando che tale entità rappresenta solo il 2% dei casi di LNH in età <18 anni e scarsi sono i dati nella letteratura internazionale, risulta difficile stabilire la migliore strategia terapeutica. E' necessaria la condivisione dei casi e la collaborazione con i coordinatori nazionali dei GdL.

#### P130

##### IL NIDO COME ESPERIENZA DI CRESCITA NONOSTANTE LA MALATTIA

T. Geuna, G. Zucchetti, E. Aghemo, R. Dipalma, F. Fagioli

Dipartimento di Oncologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Italy



La malattia vissuta in età precoce rappresenta un momento di interruzione del normale processo di sviluppo psicofisico del bambino e di potenziale regressione. Anche per i genitori si profila il pericolo di vedere unicamente il bambino malato e non il bambino che malgrado la malattia e le cure sta crescendo ed effettuando le sue normali tappe di sviluppo. Per affrontare tale criticità nel nostro centro è attivo dal Dicembre 2017 il servizio Asilo Nido: due educatrici sono presenti tutte le mattine e propongono attività, calibrate per età, ai bimbi dai sei mesi ai tre anni presso il reparto di degenza, day hospital e centro trapianti. Lo studio illustra come, attraverso il costante lavoro integrato con gli psicologi, per ogni famiglia viene effettuata un'analisi dei bisogni che permette di fornire ai bambini gli stimoli didattici e relazionali idonei e di modulare con la famiglia le proposte di supporto, in base alle necessità peculiari. In particolare nel poster verranno presentati tre casi emblematici in cui la necessità è stata nel primo caso favorire la relazione tra i genitori e la figlia (Giada, 4 mesi); supportare la possibilità di separazione tra la mamma e il bambino nel secondo caso (Alberto, 18 mesi); comprendere e discriminare difficoltà di sviluppo psicologico nel terzo caso (Matteo, 22 mesi).

#### P131

##### AVVIO DI UNO STUDIO CLINICO - ANALISI DELLE PRINCIPALI RILEVAZIONI DI UN COMITATO ETICO

F. Testù, N. Bertorello, C. Cagnazzo, M. Basiricò, R. Cenna, E. De Luna, F. Resente, F. Fagioli

*AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Italy*

L'attivazione degli studi clinici necessita di valutazione da parte di uno o più comitati etici, le cui rilevazioni portano spesso a notevoli ritardi nell'arruolamento dei pazienti. Diventa quindi importante analizzare le principali cause di parere sospensivo/favorevole con prescrizioni degli studi da attivare presso S.C. Oncoematologia Pediatrica. Attraverso il portale del Comitato Etico (CE) di Città della Salute e della Scienza di Torino, sono stati raccolti retrospettivamente tutti i verbali emessi per gli studi sottomessi tra il 1 ottobre 2021 e il 31 maggio 2022. Nel periodo analizzato sono stati presentati 25 studi, per la maggior parte no profit (64%, n=16) e interventistici con farmaco (52%, n=13). 8 (32%) sono stati bloccati già in fase di validazione, per mancanza di documentazione (25%) e/o integrazioni a informative e consensi (75%). Dei 12 studi già sottoposti a valutazione, solo 2 (16.7%) hanno ricevuto parere favorevole senza prescrizioni, mentre per i restanti il CE ha contestato principalmente le informative privacy (80%) e le informazioni riguardanti la copertura assicurativa (20%). I dati raccolti indicano quanto le rilevazioni, della segreteria scientifica e del comitato etico, riguardino aspetti formali, perlopiù legati alla privacy e al trattamento dati. Con l'avvento della nuova normativa Europea, che prevederà la valutazione da parte di un singolo comitato etico a livello nazionale, è impensabile che si possa procedere con versioni di consensi centro specifici, pena il mancato rispetto dei tempi. Occorrerà pertanto effettuare uno

sforzo comune per adeguarsi ai modelli nazionali proposti dal centro di coordinamento dei comitati etici.

#### P132

##### RISULTATI PRELIMINARI DELLE SEQUELE PSICOLOGICHE DEI GENITORI DI PAZIENTI ONCOLOGICI PEDIATRICI, DURANTE E DOPO L'EMERGENZA COVID-19

A. Guido<sup>1,2</sup>, E. Marconi<sup>1,3</sup>, L. Peruzzi<sup>1,2</sup>, N. Dinapoli<sup>3</sup>, G. Tamburrini<sup>4</sup>, G. Attinà<sup>2</sup>, S. Chiesa<sup>3</sup>, V. Valentini<sup>3</sup>, A. Ruggiero<sup>2</sup>, D.P.R. Chieffo<sup>1</sup>

*<sup>1</sup>UO Psicologia Clinica Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS; <sup>2</sup>UO Oncologia Pediatrica Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS; <sup>3</sup>UO Radioterapia Oncologica Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS; <sup>4</sup>UO Neurochirurgia Infantile Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Italy*

La malattia oncologica in età pediatrica è considerata una condizione di rischio traumatico per pazienti e genitori. In questa popolazione, il COVID-19 rappresenta un evento stressante che può esacerbare il rischio di sequele. Durante la pandemia abbiamo analizzato sia l'impatto psicologico sui genitori della diagnosi di cancro dei loro figli che l'evento epidemico. Quindi, dopo un anno, abbiamo valutato i cambiamenti sullo stato psicologico dei genitori. Metodi: Sono stati arruolati 80 genitori di pazienti oncologici pediatrici. Al T1 (2020, Emergenza COVID-19) sono stati somministrati i test: Impact of Event Scale-Revised-IES-R; Stress Scale-PSS; State-Trait Anxiety Inventory-STAI-Y; Pediatric Quality of Life Inventory Parent Proxy-report-PedsQL). Al T2 (un anno dopo) sono stati somministrati 3 dei 4 questionari (PSS, STAY e PedsQL). Abbiamo analizzato i dati preliminari di questo campione e l'evoluzione dei punteggi di 36 genitori al T1 e T2. Risultati: Nel campione (36/80), è stata evidenziata una correlazione significativa positiva tra IES-R e STAY Y-1 (stato) punteggi ( $r=0,46$ ;  $P < 0,005$ ) in T1. Questa correlazione non è stata confermata in T2. Post-hoc il confronto tra madri (18) e padri (18) ha mostrato una differenza significativa nei punteggi PSS a T2 ( $t=4,62$ ;  $P < 0,001$ ), con: madri  $21,28 \pm 3,66$  e padri  $15,44 \pm 3,90$ . I livelli di ansia di stato si sono mantenuti alti nel T2, con l'83% dei punteggi che supera il cut-off (STAY Y). I risultati confermano che questi genitori hanno un rischio psicologico elevato e che la pandemia COVID-19 ha influito sul mantenimento di alti livelli di ansia.

#### P133

##### LA MUSICOTERAPIA NEI CENTRI AIEOP AI TEMPI DELLA PANDEMIA DA SARS-COV2: RISULTATI DI UNA SURVEY MULTICENTRICA IN COLLABORAZIONE CON IL GDL AIEOP INFEZIONI E TERAPIA DI SUPPORTO

F. Giordano<sup>1</sup>, P. Muggeo<sup>2</sup>, C. Rutigliano<sup>2</sup>, A. Barone<sup>3</sup>, F. Barzaghi<sup>4</sup>, L. Battisti<sup>5</sup>, L. Brescia<sup>6</sup>, F. Carraro<sup>7</sup>,

M. Cellini<sup>8</sup>, P. Coccia<sup>9</sup>, A. Colombini<sup>10</sup>, M.R. D'Amico<sup>11</sup>, R. De Santis<sup>12</sup>, M. Faraci<sup>13</sup>, N. Giurici<sup>14</sup>, M. La Spina<sup>15</sup>, L. Luti<sup>16</sup>, M. Mascarin<sup>17</sup>, C. Meazza<sup>18</sup>, R. Mura<sup>19</sup>, D. Onofrillo<sup>20</sup>, K. Perruccio<sup>21</sup>, M.G. Petris<sup>22</sup>, S. Rinieri<sup>23</sup>, E. Soncini<sup>24</sup>, F. Trevisan<sup>25</sup>, D. Zama<sup>26</sup>, O. Ziino<sup>27</sup>, S. Cesaro<sup>28</sup>, N. Santor<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti d'Organi, Università degli Studi di Bari; <sup>2</sup>UOC Pediatria ad Indirizzo Oncoematologico, AOUC Policlinico Bari; <sup>3</sup>Pediatria e Oncoematologia Azienda Ospedaliero-Universitaria Parma; <sup>4</sup>Immunoematologia Pediatrica, IRCCS San Raffaele; <sup>5</sup>Oncoematologia Pediatrica; <sup>6</sup>Oncoematologia Pediatrica, Ospedale SS. Annunziata; <sup>7</sup>Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico "Regina Margherita"; <sup>8</sup>Oncoematologia Pediatrica, AOU Modena; <sup>9</sup>SOSD Oncoematologia Pediatrica, AOU Ospedali Riuniti Ancona; <sup>10</sup>Ematologia Pediatrica, Ospedale San Gerardo; <sup>11</sup>Ospedale Santobono-Pausilipon; <sup>12</sup>UOC Oncoematologia Pediatrica Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza; <sup>13</sup>Dipartimento di Scienze Pediatriche Generali e Specialistiche, Polo di Emato-Oncologia-Trapianto IRCCS Istituto Giannina Gaslini; <sup>14</sup>Oncoematologia IRCCS Materno Infantile Burlo Garofalo; <sup>15</sup>Ematologia ed Oncologia Pediatrica, PO Rodolico; <sup>16</sup>UO Oncoematologia Pediatrica AOU S. Chiara; <sup>17</sup>SSD Oncologia dei Giovani e Radioterapia Pediatrica, CRO Centro di Riferimento Oncologico; <sup>18</sup>Oncologia Pediatrica, INT; <sup>19</sup>SC Oncoematologia Pediatrica Ospedale Pediatrico Microcitico "Antonio Cao" Azienda Ospedaliera Brotzu; <sup>20</sup>UOS Dipartimentale Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera di Pescara; <sup>21</sup>Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera di Perugia; <sup>22</sup>UOC Clinica di Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Cellule Staminali, Ospedale Università di Padova; <sup>23</sup>SOS Oncoematologia Pediatrica, AOU di Ferrara; <sup>24</sup>Brescia, Oncologia Pediatrica e Trapianto di Midollo, Spedali Civili, Brescia; <sup>25</sup>Oncologia Pediatrica e Trapianto di Midollo, Spedali Civili, Brescia; <sup>26</sup>Oncoematologia Pediatrica, AOU Meyer; <sup>27</sup>Istituto "Lalla Seragnoli" Oncoematologia Pediatrica, Università di Bologna; <sup>28</sup>UOC Oncoematologia Pediatrica Ospedale Donna Bambino, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona, Italy

La Musicoterapia rappresenta uno strumento sempre più utilizzato in oncologia pediatrica. Diversamente da altri approcci con la musica, si definisce musicoterapia l'uso clinico evidence-based di interventi musicali da parte di un professionista all'interno di una relazione terapeutica paziente-musica-musicoterapeuta. È stata condotta una survey sull'utilizzo della musicoterapia nei Centri AIEOP afferenti al GdL Infezioni e Terapia di supporto. L'avvento della pandemia da SARS-COV2, coinciso con la sottomissione e raccolta della survey, ha imposto nei diversi Centri una riorganizzazione degli accessi non strettamente indispensabili alla assistenza medica. La stessa survey è stata pertanto sottoposta nuovamente per seguire i cambiamenti indotti dalle norme antiCovid-19. Hanno risposto 27/32 Centri. In 21/27 Centri è usata la musica, in 14/21 esiste un progetto di musicoterapia affi-

dato ad un musicoterapeuta. In 5/14 l'attività è presente per >10 ore/settimana, in 3 centri per >3 ore ma <10, nei restanti per <3 ore/settimana. Le sedute di musicoterapia si svolgono nei diversi ambienti ospedalieri (stanze di degenza, sale giochi, sale procedure) su base individuale e/o di gruppo. I pazienti sono inviati alla musicoterapia su indicazione dello psicologo, del personale medico/infermieristico o per decisione dell'equipe. Vengono usati strumenti di valutazione creati dal musicoterapeuta (11/14 casi). A seguito della pandemia Covid-19, la musicoterapia è stata sospesa in 3 Centri, ridotte le sedute di gruppo a favore di quelle individuali, nonchè le sedute nelle stanze di degenza. Questo lavoro rappresenta un primo step nella condivisione ed implementazione della musicoterapia nei Centri AIEOP, come preziosa terapia complementare non farmacologica nell'assistenza ai nostri pazienti.

### P134

#### PROFILASSI ANTIBIOTICA E GESTIONE DELLE INFEZIONI NEI PAZIENTI PEDIATRICI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMPOIETICHE: SURVEY DEL GDL TCSE E TERAPIA DI SUPPORTO ED INFEZIONI

D. Leardini<sup>1</sup>, D. Zama<sup>2</sup>, R. Masetti<sup>1</sup>, F. Baccelli<sup>1</sup>, E. Muratore<sup>1</sup>, N. Abram<sup>1</sup>, F. Vendemini<sup>3</sup>, A. Biffi<sup>4</sup>, K. Perruccio<sup>5</sup>, M.R. D'Amico<sup>6</sup>, M. Faraci<sup>7</sup>, V. Tintori<sup>8</sup>, A. Spirito<sup>9</sup>, L. Lo Nigro<sup>10</sup>, F. Locatelli<sup>11</sup>, R. Luksch<sup>12</sup>, F. Saglio<sup>13</sup>, N. Santoro<sup>14</sup>, E. Soncini<sup>15</sup>, F. Compagno<sup>16</sup>, O. Ziino<sup>17</sup>, A. Prete<sup>1</sup>, D. Pagliara<sup>11</sup>, S. Cesaro<sup>18</sup>

<sup>1</sup>Ematologia ed Oncologia Pediatrica "Lalla Seragnoli", IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna; <sup>2</sup>Pediatria d'Urgenza, Pronto Soccorso e OBI, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna; <sup>3</sup>Clinica Pediatrica Università degli Studi di Milano Bicocca, Fondazione MBBM; <sup>4</sup>Centro di Ematologia, Oncologia e Trapianto di Cellule Staminali Pediatrico, Dipartimento della Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova; <sup>5</sup>Onco-Ematologia Pediatrica, Ospedale Regionale di Perugia; <sup>6</sup>Dipartimento di Emato-Oncologia Pediatrica, AORN Santobono-Pausilipon; <sup>7</sup>Dipartimento di Emato-Oncologia Pediatrica, IRCCS, Istituto Giannina Gaslini; <sup>8</sup>Dipartimento di Ematologia/Oncologia Pediatrica e Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche, Ospedale Meyer; <sup>9</sup>Dipartimento di Pediatria, Unità di Emato-Oncologia, Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza" Hospital; <sup>10</sup>Centro di Riferimento Regionale di Ematologia ed Oncologia Pediatrica Azienda Policlinico "G. Rodolico - San Marco"; <sup>11</sup>Dipartimento di Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS); <sup>12</sup>Unità di Oncologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori; <sup>13</sup>Divisione di Oncoematologia Pediatrica, Trapianto di Cellule Staminali e Terapie Cellulari, AOU Ospedale Pediatrico Città della Salute e della Scienza-Regina Margherita; <sup>14</sup>UOC Pediatria Oncoematologica, AOUC Policlinico Bari; <sup>15</sup>Unità di Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, Spedali Civili Brescia; <sup>16</sup>Dipartimento di Ematologia/Oncologia Pediatrica, Fondazione IRCCS

*Policlinico San Matteo; <sup>17</sup>Dipartimento di Emato-Oncologia Pediatrica, ARNAS Ospedali Civico, G. Di Cristina; <sup>18</sup>Unità di Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Dipartimento della Mamma e del Bambino, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Italy*

**Introduzione:** Le complicanze infettive sono frequenti nei bambini sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE). La profilassi antibiotica (PPx) è stata largamente utilizzata; tuttavia, recenti linee guida ne hanno messo in discussione l'efficacia. Riguardo la terapia antibiotica di prima linea raccomandano la monoterapia. Riguardo allo screening delle colonizzazioni ed i programmi di antimicrobial stewardship (ASP) non ci sono linee guida condivise. Non è nota la precisa pratica anti-infettiva nei centri trapianti pediatrici italiani. **Metodi:** Attraverso i GdL TCSE e Terapia di supporto ed infezioni abbiamo distribuito ai centri di TCSE AIEOP un questionario di 18 domande riguardo alla PPx, terapia di prima linea, monitoraggio delle infezioni e ASP. **Risultati:** 17/21 centri (81%) hanno completato il questionario. In 15/17 (88%) centri vengono applicate linee guida specifiche. Per il TCSE autologo, 8/17 (47%) eseguono la PPx con ampicillina/amoxicillina, ciprofloxacina/levofloxacina, piperacillina-tazobactam, cefepime o ceftriaxone. Nel TCSE allogenico da donatore correlato, la PPx viene eseguita in 8/17 (47%). Nel TCSE allogenico da donatore non correlato o aploidentico la PPx è utilizzata in 5/12 centri (42%) con ampicillina, piperacillina-tazobactam, ceftazidime o ciprofloxacina. La terapia antibiotica di prima linea è effettuata in monoterapia in 7/17 centri (41%). Tutti i centri partecipanti applicano un programma di screening dei ceppi resistenti prima del TCSE. In 8/17 (47%) centri sono presenti ASP. **Conclusioni:** I nostri dati mostrano un'elevata variabilità nella pratica anti-infettiva in Italia per il TCSE pediatrico, sostenendo la necessità di linee guida e misure condivise.

### P135

#### GESTIONE DELLA FARMACOVIGILANZA NEGLI STUDI CLINICI ACCADEMICI

V. Franchina, R. Cenna, S. Stabile, V. Sinno, S. Testoni, F. Mannozi, I. Federici, C. Cagnazzo

*AOU Papardo, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Niguarda Cancer Center, Istituto Nazionale Tumori, IRST Meldola, IRST Meldola, AOU Ospedali Riuniti, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Italy*

**Razionale:** La Farmacovigilanza rappresenta un utile strumento per assicurare e tutelare la salute del paziente già dalla fase pre marketing. Nonostante rappresenti un obbligo legale per qualsiasi promotore di studi clinici, spesso in ambito no profit viene poco attenzionata. **Metodi:** Ad Aprile 2022, il Gruppo Italiano Data Manager ha diffuso ai centri promotori di ricerca clinica accademica un sondaggio online costituito da venti domande a risposta multipla. **Obiettivo principale:** analizzare lo stato di coinvolgimento del team di ricerca rispetto alla gestione delle attività di farmacovigilanza e l'effettivo espletamento degli obblighi previsti. **Risultati:** L'indagine è stata com-

pletata da 47 professionisti che lavorano principalmente in ambito oncologico (53.2%). I partecipanti hanno dichiarato di affidare le attività connesse alla farmacovigilanza generalmente a personale interno (66%), in particolare data collection (66%), segnalazione eventi avversi seri (59.6%), notifica decessi al Comitato Etico (46.8%), redazione procedure operative (42.6%), redazione/invio DSUR (34%), inserimento SUSAR in Eudravigilance (31.9%). All'interno dei centri è spesso presente del personale qualificato in farmacovigilanza (68%), con certificazione Eudravigilance (40.4%), formato per la notifica delle SUSAR (44.7%). Solo il 36% conferma che il DSUR viene inviato nei tempi previsti dalla normativa vigente. Circa il 55.3% dei rispondenti non ha svolto nell'ultimo anno una formazione specifica in farmacovigilanza. **Conclusioni:** I risultati preliminari mettono in evidenza quanto, benché nei centri alcune attività connesse alla farmacovigilanza vengano sistematicamente portate avanti, siamo ancora lontani da avere una organizzazione sistematica ed adeguata di tale servizio.

### P136

#### ATTIVITÀ DI SCREENING E POTENZIAMENTO DELLE CAPACITÀ FINO-MOTORIE IN PAZIENTI PEDIATRICI IN TRATTAMENTO PER MALATTIE ONCOEMATOLOGICHE

M. Tremolada<sup>1,2</sup>, L. Taverna<sup>3</sup>, R.M. Incardona<sup>2</sup>, V. Mastrandrea<sup>2</sup>, M. Tumino<sup>2</sup>, M.C. Putti<sup>2</sup>, A. Biffi<sup>2</sup>

*<sup>1</sup>Dipartimento di Psicologia dello Sviluppo e Sociale, Università di Padova; <sup>2</sup>UOC Oncoematologia Pediatrica Azienda Ospedale-Università di Padova, Dipartimento Didattico-Scientifico-Assistenziale Integrato Salute della Donna e del Bambino; <sup>3</sup>Facoltà di Scienze della Formazione, Libera Università di Bolzano, Italy*

Bambini con malattie oncoematologiche possono avere difficoltà nella abilità di motricità fine e visuo-motorie. Questo studio si propone di valutare tali capacità e la possibile efficacia di un intervento di potenziamento per favorire l'acquisizione della manualità. I partecipanti sono 53 bambini con leucemia, di cui 27 maschi, la maggior parte caucasici (75,5%), con un'età media di 5,86 anni (DS=2,04) reclutati presso la UOC di Oncoematologia Pediatrica (Università di Padova). I pazienti e i coetanei sani sono valutati con le scale di destrezza manuale del MABC-2 e del VMI. Alcuni bambini sono coinvolti in un programma specifico di potenziamento (N=9), mentre altri no (N=9) e c'è una rivalutazione. Differenze significative tra i punteggi standardizzati del VMI emergono tra gruppi clinico e di controllo (t=-4,58, p=0,0001), dove il gruppo clinico ha una performance peggiore (M=108,73; SD=16,01) di quello di controllo (M=123,75, SD=16,62). Un modello di regressione gerarchica identifica il sesso ( $\beta=0,38$ , p=0,022), l'etnia ( $\beta=-41$ , p=0,004) e la presenza/assenza di fratelli ( $\beta=0,37$ , p=0,01) come predittori dei punteggi standardizzati del MABC-2 ( $R^2=0,38$ , F(39)=7,55, p=0,01). Un test ANOVA a misure ripetute mostra come l'effetto del tempo insieme alla presenza dell'intervento di potenziamento influenzi il migliora-



mento nelle prestazioni del MABC-2 ( $F=6,31$ ,  $p=0,02$ ,  $np2=0,33$ ;  $\beta =0,64$ ) e del VMI ( $F=22,83$ ,  $p<0,001$ ,  $np2=0,65$ ;  $\beta =0,99$ ). Per i pazienti pediatriche più a rischio dovrebbero essere implementati specifici programmi psico-educativi motori.

### P137

#### **PROGETTO ALICE: ADOLESCENTI LIGURI CERCASI**

M. Conte<sup>1</sup>, M.L. Garrè<sup>1</sup>, C. Milanaccio<sup>1</sup>, D. Guardo<sup>1</sup>, A. Garaventa<sup>1</sup>, P. Pronzato<sup>2</sup>, G. Buzzatti<sup>2</sup>, C. Dufour<sup>1</sup>

<sup>1</sup>IRCCS Istituto G. Gaslini; <sup>2</sup>IRCCS Ospedale Policlinico S. Martino, Italy

Scopo del progetto: Sviluppare un modello di percorso di cura per gli adolescenti/giovani adulti (AYA) con tumore in collaborazione con le strutture dell'adulto che operano sul territorio ligure per garantire una diagnosi precoce, accesso a strutture di eccellenza, arruolamento in trials clinici e utilizzo di farmaci innovativi. Obiettivi secondari: Predisporre percorsi per il supporto psicologico, sociale e riabilitativo, monitorare effetti a distanza, studiare l'epidemiologia dei tumori in questa popolazione. A chi è rivolto: AYA liguri di età 14-25 anni con tumori solidi intra-extra-cranici e leucemie. Strutture coinvolte: IRCCS Istituto G. Gaslini GE, IRCCS Ospedale Policlinico S. Martino GE. FASE 1. (settembre 22). Attivazione di una mailing list regionale con esperti pediatri/adulti di patologia. Attivazione di Help Desk regionale con mail e recapito telefonico dedicato. FASE 2. (gennaio 23). Elaborare una SOP per il processo di presa in carico e cura di un AYA in Liguria. Implementare il sistema di telemedicina per lo scambio di documentazione scientifica. Formalizzare la consulenza dell'esperto nel setting di cura. Attivare un Board scientifico per la discussione dei casi. FASE 3. (maggio 23). Coinvolgere altre realtà oncologiche liguri. Divulgare il progetto (pediatri, medici di base, specialisti ambulatoriali, ASL). Risultati attesi. Miglioramento della qualità delle cure e dell'outcome negli AYA liguri. Elaborazione di percorsi diagnostico-terapeutici. Riduzione del ritardo diagnostico. Riduzione dei disagi psico-sociali negli AYA e nei nuclei familiari grazie ad una rete regionale in grado di fornire risposte e soluzioni rapide.

### P138

#### **I PAZIENTI UCRAINI: IL PROGETTO SCUOLA IN ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA**

C. Peirolo, G. Zucchetti, M. Giordano, F. Fagioli

*Dipartimento di Oncologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Italy*

Nel mese di Marzo 2022, a seguito di due distinte missioni, il reparto di oncoematologia pediatrica dell'ospedale Regina Margherita ha accolto ventidue pazienti provenienti dall'Ucraina. Questi pazienti,

con età compresa tra i 2 e i 21 anni, oltre a bisogni medici, psicologici e sociali, necessitavano di una presa in carico dal punto di vista scolastico. Tale esigenza ha portato alla definizione di una progettualità specifica. La questione linguistica, gli specifici bisogni educativi di ogni paziente, i differenti percorsi terapeutici, la conversione delle classi dal sistema scolastico ucraino a quello italiano, la necessità di mantenere viva la continuità con la scuola d'origine quando questa era già seguita in Ucraina tramite DAD, sono solo alcuni degli elementi tenuti in conto nella strutturazione del servizio offerto. Il progetto scuola ha previsto la conduzione, da parte dello psicologo, di un primo colloquio, volto a presentare il servizio di scuola ospedaliera e l'insegnante di riferimento. L'ausilio della mediazione culturale ha assicurato una comunicazione puntuale nonché la possibilità di meglio chiarire ai vari operatori la specificità del sistema scolastico ucraino. Fondamentale l'attivazione di un percorso di alfabetizzazione (rivolto a tutti i 22 pazienti), svolto in ospedale, o sul territorio, a seconda della specificità della situazione oncoematologica; un'azione dunque volta a meglio integrare il paziente ucraino nel contesto socio-culturale italiano e a favorirne l'autonomia sociale e relazionale. Queste azioni hanno infine permesso di attivare una progettualità scolastica ospedaliera per 18 pazienti (tra nido, infanzia, primaria, medie, superiori) e di coordinare i restanti sul territorio.

### P139

#### **COSTRUIRE STORIE PER "TORNARE A CASA": LA CURA ESISTENZIALE NEL BAMBINO AFFETTO DA PATOLOGIA ONCOLOGICA INGUARIBILE**

M. Scignaro, C. Ghironi, F. Pellegatta, I. Catalano, G. Lonati, B. Rizzi

*Associazione VIDAS, Italy*

Introduzione: La diagnosi di inguaribilità in ambito oncologico genera nel minore e nel nucleo familiare una crisi esistenziale che, se non accolta e accompagnata, può sfociare in una sofferenza esistenziale. Questa condizione è descritta come l'esperienza del "non sentirsi più a casa nel mondo" ed è caratterizzata da una sofferenza senza parole e da un sentimento di impotenza. La costruzione di storie può aiutare il bambino affetto da patologia oncologica ad attribuire un significato a quanto sta accadendo, restituendo agentività, responsabilità e senso di completamento necessario per poter "tornare a sentirsi a casa". Il presente contributo intende presentare il percorso "Ti racconto una storia" attivo presso un hospice pediatrico del nord Italia. Obiettivi: Individuare e attuare strategie individuali ed originali per migliorare la propria qualità di vita. Vivere una propria capacità progettuale pur nella complessità e nella drammaticità connessa alla inguaribilità. Dar voce ai vissuti cognitivo-emozionali. Materiali e Metodi: Descrizione caso clinico con interventi educativi che si ispirano al modello della medicina narrativa. Discussione: Le storie di E e M,

entrambi bambini affetti da patologie oncologiche, ci restituiscono come attraverso incontri strutturati secondo un approccio maieutico che prevede l'utilizzo sinergico di diversi canali espressivo-narrativi è possibile affrontare la sofferenza esistenziale.

#### P140

### “STAI BENE 2.0!”: RISULTATI PRELIMINARI DI UN PROGETTO DELLA CLINICA DI ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA DI PADOVA PER PROMUOVERE IL BENESSERE DEI PAZIENTI IN TRATTAMENTO ONCOLOGICO

D. Massano<sup>1,2</sup>, R.M. Incardona<sup>1,2</sup>, C. Cereda<sup>1,2</sup>, E. Pluchinotta<sup>1,2</sup>, C. Gennai<sup>2</sup>, A. Casolo<sup>3</sup>, T. Moro<sup>3</sup>, A. Paoli<sup>3</sup>, K. Da Rui<sup>1,2</sup>, I. Fighera<sup>1,2</sup>, M. Tonellato<sup>4</sup>, M. Tremolada<sup>1,5</sup>, A. Martinuzzi<sup>6</sup>, A. Biffi<sup>1</sup>, L. Sainati<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC Oncoematologia Pediatrica Azienda Ospedale-Università di Padova, Dipartimento Didattico-Scientifico-Assistenziale Integrato Salute della Donna e del Bambino; <sup>2</sup>Associazione Italiana Leucemia Padova; <sup>3</sup>Facoltà di Scienze Motorie, Università degli Studi di Padova; <sup>4</sup>UOC Riabilitazione AULSS<sup>6</sup> Regione Veneto; <sup>5</sup>Dipartimento di Psicologia dello Sviluppo e della Socializzazione, Università degli studi di Padova; <sup>6</sup>IRCCS “E. Medea” Dipartimento di Neuroriabilitazione, Polo Regionale di Conegliano-Pieve di Soligo, Italy

Il progetto “StaiBene2.0!” vuole favorire il benessere psicologico e fisico dei pazienti con diagnosi di patologia oncoematologica nel 2022, offrendo interventi in presenza e a distanza. Si basa sull'approccio multidisciplinare effettuato da psicologi (n=5), fisiatristi (n=2), fisioterapisti ed esperti di neuroriabilitazione (n=2), esperti di attività motoria (n=3) e gruppi di promozione dell'attività ludica/ricreativa (n=2). Il confronto con i pediatri oncoematologi permette di modulare gli interventi sulle esigenze del paziente, considerando la patologia, il percorso di cura, le complicanze e i suoi desideri. Il benessere psicologico, i deficit motori e le autonomie dei pazienti sono valutati all'ingresso e in momenti stabiliti del percorso di cura, attraverso questionari validati. Nel periodo gennaio-maggio 2022 sono stati identificati 58 pazienti: 8 esclusi per barriera linguistica, 2 hanno rifiutato, 48 sono stati inclusi. Gli psicologi hanno effettuato 642 colloqui in presenza e 34 a distanza. È stata effettuata la valutazione fisiatrica/neuro-riabilitativa iniziale all'85% dei pazienti, identificandone 20 con necessità di riabilitazione. L'attività fisioterapica è stata effettuata in presenza (n=194) o da remoto con l'utilizzo di tecnologie di tele-riabilitazione (n=30). Undici pazienti hanno iniziato un programma di attività motoria. Dati preliminari evidenziano la fattibilità di un modello di supporto multidisciplinare, con offerta estesa anche ad attività non sanitarie e in continuità tra ospedale e domicilio. L'efficacia di un intervento precoce di psicologi, esperti di riabilitazione e attività motoria con presa in carico globale delle problematiche dei pazienti in trattamento oncologico verrà valutata successivamente. Progetto finanziato da AIL Padova e MLPS.

#### P141

### MALATTIA ONCOLOGICA IN ETÀ EVOLUTIVA: ANALISI DELL'IMPATTO PSICOLOGICO, DELL'ANSIA E DELLA QUALITÀ DI VITA EFFETTUATA SU PAZIENTI E GENITORI

A. Guido<sup>1,2</sup>, L. Peruzzi<sup>1,2</sup>, A. Ruggiero<sup>1</sup>, D.P.R. Chieffo<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>UO Oncologia Pediatrica Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS; <sup>2</sup>UO Psicologia Clinica Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Italy

Lo studio condotto nell'U.O. Oncologia Pediatrica della Fondazione Policlinico Universitario Gemelli IRCCS ha coinvolto 21 pazienti (range età 10-17), con diagnosi di tumore da un tempo maggiore di 1 anno e i loro genitori (N=33). Lo studio ha indagato nei pazienti l'impatto traumatico (evitamento, arousal, intrusività), l'ansia e gli indicatori di Qualità di Vita (QL) con i test CRIES13, STAI-C e PedsQL. Nei genitori sono stati rilevati ansia e QL attraverso STAI-Y e PedsQL. Il CRIES-13, ha rilevato nei pazienti un cut-off significativo confermando quanto la malattia oncologica sia una condizione di rischio traumatico. Per lo STAI-C l'Ansia di Stato è clinicamente significativa in tutti i pazienti, con un andamento crescente rispetto al rischio traumatico rilevato dal CRIES-13. Nel PedsQL le scale Stati Emotivi, Vita Sociale e Attività Scolastiche risultano condizionate in negativo dalla malattia, confermandone l'impatto sulla QL. Sui genitori i dati confermano che le capacità adattive e le risorse rappresentano un fattore protettivo e possono influenzare il funzionamento emotivo-adattivo del figlio. Nelle madri l'Ansia di Stato correla con l'Ansia di tratto dei figli: ad un alto livello di ansia delle madri nel presente si registra lo sviluppo di un tratto ansioso stabile nei figli. Nel PedsQL la percezione dei padri correla con quella delle madri in tutte le variabili, tale percezione sulla QL è però discrepante da quella rilevata dai figli che risulta peggiore. I risultati, dunque, muovono riflessioni interessanti sull'entità delle sequele traumatiche dei pazienti oncologici e sull'influenza nei figli del funzionamento genitoriale.

#### P142

### LA COMPETENZA EMOTIVA IN BAMBINI E ADOLESCENTI CON RECENTE DIAGNOSI DI MALATTIA ONCOEMATOLOGICA. DATI PRELIMINARI DEL PROGETTO “STAIBENE2.0!”

V. Mastrandrea<sup>1,2</sup>, R.M. Incardona<sup>1,2</sup>, C. Cereda<sup>1,2</sup>, E. Pluchinotta<sup>1,2</sup>, A. Casolo<sup>3</sup>, T. Moro<sup>3</sup>, A. Paoli<sup>3</sup>, M. Lorenzon<sup>4</sup>, K. Da Rui<sup>2</sup>, I. Fighera<sup>2</sup>, M. Tonellato<sup>5</sup>, A. Martinuzzi<sup>3</sup>, C. Gennai<sup>2</sup>, D. Massano<sup>1,2</sup>, L. Sainati<sup>1\*</sup>, A. Biffi<sup>1\*</sup>, M. Tremolada<sup>6\*</sup>

\*Gli autori hanno contribuito equamente alla realizzazione di questo abstract.

<sup>1</sup>UOC Oncoematologia Pediatrica Azienda Ospedale-Università di Padova, Dipartimento Didattico-Scientifico-Assistenziale Integrato Salute della

Donna e del Bambino; <sup>2</sup>Associazione Italiana Leucemia Padova; <sup>3</sup>Facoltà di Scienze Motorie, Università degli Studi di Padova; <sup>4</sup>IRCCS "E. Medea" Dipartimento di Neuroriabilitazione, Polo Regionale di Conegliano-Pieve di Soligo; <sup>5</sup>UOC Riabilitazione AULSS <sup>6</sup>Regione Veneto; <sup>6</sup>Dipartimento di Psicologia dello Sviluppo e della Socializzazione, Università degli Studi di Padova, Italy

L'ospedalizzazione e i trattamenti a cui sono sottoposti i giovani pazienti affetti da patologia oncoematologica possono influenzare negativamente le competenze emotive, con difficoltà nella regolazione delle emozioni e nella teoria della mente (capacità di attribuire stati mentali a sé stessi e agli altri e di comprendere che gli altri hanno stati mentali diversi dai propri), rispetto a bambini sani. Il progetto "StaiBene2.0!" ha tra i suoi obiettivi la precoce individuazione delle difficoltà nell'area emotiva per la creazione di un programma di potenziamento più efficiente. Nei primi 5 mesi di attività sono stati reclutati 20 pazienti con un'età media di 10.6 anni (range 3,11-16,10), che sono stati valutati in prove di teoria della mente (TOM) e di riconoscimento delle emozioni (RE) nel periodo temporale da 1 a 3 mesi post diagnosi. Nella TOM 5 bambini si attestano ad un livello clinicamente deficitario, 1 borderline, 8 nella media e 6 superiori alla media. Nelle capacità di riconoscimento delle emozioni 4 sono a livello clinico, 2 borderline, 12 nella media e 2 sopra la media. Quindi circa 1/4 dei bambini valutati segnala difficoltà rilevanti nella funzione della competenza emotiva e sono stati arruolati per un potenziamento emotivo in presenza e in modalità telematica. Saranno poi rivalutati post potenziamento per valutare l'efficacia dell'intervento. Questi dati preliminari sostengono la necessità di una valutazione sistematica dei pazienti pediatrici affetti da patologia oncoematologica per l'elevato rischio di compromissione della competenza emotiva in modo da poter attenuarne l'entità mediante adeguato programma di potenziamento emotivo.

#### P143

### VALUTAZIONE PRELIMINARE SULL'EFFICACIA E GRADIMENTO DELLA PAGINA FACEBOOK "AIEOP DISCOVERY" NELLA FORMAZIONE DEL GIOVANE ONCOEMATOLOGO

G. Ceglie<sup>1</sup>, D. Massano<sup>2</sup>, A.M. Caroleo<sup>1</sup>, G. Del Baldo<sup>1</sup>, D. Di Carlo<sup>2</sup>, M. Meli<sup>3</sup>, S. Picariello<sup>4</sup>, S.I. Tripodi<sup>5</sup>, V.M. Folsi<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Onco-Ematologia, Terapia Cellulare e Genica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù; <sup>2</sup>UOC Oncoematologia Pediatrica Azienda Ospedale-Università di Padova, Dipartimento Didattico-Scientifico-Assistenziale Integrato Salute della Donna e del Bambino; <sup>3</sup>UO Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Policlinico Gaspare Rodolico; <sup>4</sup>UOSD Neuro-Oncologia AORN Santobono-Pausillipon; <sup>5</sup>UOS Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Papa Giovanni XXIII; <sup>6</sup>UO Oncoematologia Pediatrica e TMO, Ospedale dei Bambini, Spedali Civili di Brescia, Italy

I social media sono ormai parte della nostra vita quoti-

diana e permettono anche ai sanitari di scambiarsi informazioni e tenersi aggiornati. Dal 01.09.2021 il GdL AIEOP Discovery gestisce la pagina Facebook "AIEOP Discovery" promuovendo la formazione dei giovani pediatri oncoematologi, attraverso numerose attività. Tra il 01.09.21 e il 31.05.22 sono stati pubblicati sulla pagina FB "AIEOP Discovery" 154 post (media 3,9 post/settimana), di cui 39 link ad articoli scientifici commentati, 2 video abstract di articoli scientifici, promozione congressi/eventi AIEOP e delle principali società scientifiche oncologiche pediatriche, link per l'accesso alle piattaforme on-line degli "Onco Ped Talks" e pubblicato il materiale. Al 31.05.22 la pagina è seguita da 352 utenti, di cui il 79% donne, con numero di follower in progressivo aumento (Figura 1). La fascia di età 25-36 anni rappresenta il 67% dei follower. In tutti i principali Centri AIOEP almeno una persona segue la pagina, i centri più rappresentati sono Roma (22%) e Napoli (8%). L'insieme di tutti i post ha avuto una copertura di 4275 persone, di tutte le fasce di età a partire da 18 anni fino ad oltre 65 anni. Il totale delle visite alla pagina è stato 852 (media di 3,1 visite al giorno). La copertura media di un post è 36 persone (max 153). In conclusione, la pagina FB "AIEOP Discovery" sembra essere un luogo di scambio di informazioni utili per la formazione degli oncoematologi e per la promozione delle attività dell'AIEOP. L'utilizzo di altri social network potrebbe aumentare ulteriormente la diffusione dei contenuti.

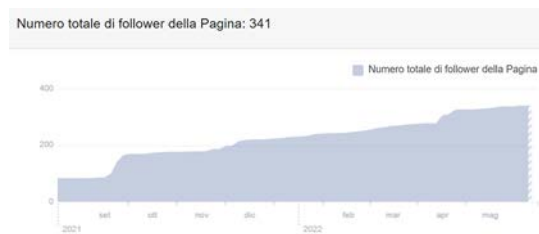


Figura 1.

#### P144

### PAZIENTI PEDIATRICI ONCOLOGICI DALL'UCRAINA A BRESCIA: IL SUPPORTO DEGLI PSICOLOGI

S. Coppini<sup>1</sup>, M. Duranti<sup>1</sup>, W. Accini<sup>2</sup>, C. Minini<sup>3</sup>, A. Gennari<sup>1</sup>, F. Porta<sup>2</sup>, V.M. Folsi<sup>2</sup>, R.F. Schumacher<sup>2</sup>, C. D'Ippolito<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Associazione Bambino Emopatico; <sup>2</sup>Unità Operativa Complessa Oncoematologia Pediatrica Spedali Civili di Brescia; <sup>3</sup>Università degli Studi di Brescia Scuola di Specializzazione in Pediatria, Italy

L'arrivo delle famiglie Ucraine ha previsto, nelle modalità di assistenza, anche l'attivazione del Servizio di supporto psicologico, sostenuto dall'Associazione Bambino Emopatico. Una prima fase è stata quella di essere figure presenti nella fase di accoglienza e orientamento, per poter attivare e coordinare le risorse necessarie in grado di rispondere alle esigenze primarie.



Questo primo contatto ha permesso ai bambini e alle loro famiglie (mamme e fratelli) di costruire una relazione di fiducia verso la nuova realtà, favorendo un'alleanza utile per accedere alla dimensione emotiva dopo la sofferenza del distacco. Lo psicologo ha effettuato i colloqui alla presenza del mediatore culturale, che ha occupato un ruolo cruciale nella relazione paziente-terapeuta, rendendo il mediatore partecipe del senso e della direzione del percorso psicologico. La presenza del mediatore all'interno dei colloqui e del setting psicologico, se da un lato ha ridefinito "l'intimità" del contesto, dall'altro ha creato quel filo di contatto con le origini che ha facilitato la creazione di una relazione di fiducia fra lo psicologo e il bambino/ famiglia. È stato importante il confronto tra psicologo e mediatore che ha consentito di operare in sinergia, attraverso uno spazio specifico al termine del colloquio su possibili "equivoci culturali" insorti e la direzione del percorso psicologico stesso. Qualora in alcuni momenti non possa essere presente la figura del mediatore, la proposta dell'equipe psicologi è quella di organizzare attività espressive di supporto non verbali: esercizi di rilassamento, disegno, medical play therapy.

#### **P145**

#### **INFEZIONE VISCERALE DA VZV E PRES A 18 MESI DA TCSE: UN ESORDIO INSIDIOSO**

G. Robustelli, C. Piccolo, M. Ragazzo, D. Simoncini, A. Vergori, M. Marinoni

*SSD Oncoematologia Pediatrica-Dipartimento Donna e Bambino, Ospedale F. Del Ponte, ASST-Settelaghi, Italy*

GB, 17 aa femmina, sottoposta a chemioterapia e successivo TCSE allogeneico per LH r/r 15 mesi prima. IRC tubulo interstiziale lieve. In terapia antipertensiva per lieve insufficienza cardiaca e pericardite cronica in trattamento con colchicina. Sospeso aciclovir a 12 mesi post-TMO con sottopopolazioni linfocitarie adeguate. Giunge in PS per dolore epigastrico irradiato a sbarra, non controllato. Non febbre. Indici di flogosi negativi. Infezione paucisintomatica da SARS-CoV-2 e polmonite batterica rispettivamente 2 mesi e 1 mese prima. Esegue Eco e TC addome negative. All'EGDS piccola lesione superficiale esofagea distale. Dopo 48 ore da esordio dei sintomi comparsa di crisi convulsive subentranti, eseguita TC encefalo (negativa), rachicentesi (chimico-fisico nella norma, PCR per virus negative) ed EEG (inusuali rallentamenti in banda delta, rare anomalie specifiche fronto-centrali frammiste). Angio-RMN urgente: PRES. Trasferita in TIP si delinea quadro di modesta ipertensione arteriosa associato a quadro infiammatorio sistemico con febbre, piastrinopenia, epatite, pancreatite (edema della coda del pancreas in ecografia). Ferritina 2000 ng/ml. A 5 giorni dall'esordio del dolore, comparsa di esantema vescicolare diffuso (VZV:250.000.000 copie/ml), IgM VZV positive, IgG negative. Inizia aciclovir ev. EEG serati e condizioni generali in miglioramento. RMN a 10 giorni negativa. A 24 ore dalla comparsa delle vescicole pervenuto esito della biopsia esofagea compatibile con lesioni da Herpes Virus. Ricostruendo il caso si apprende che la ragazza non aveva assunto la terapia antipertensiva per l'epigastralgia da localizzazione viscerale di VZV che, in quadro multifattoriale, ha determinato la PRES. La recente infezione da SARS-CoV-2 ha giocato un ruolo determinante?





## MEDICI - Solo pubblicati

### SP01

#### IL TUMORE DI WILMS METACRONO: QUALE SCELTA TERAPEUTICA?

A. Guarina<sup>1</sup>, C. Mosa<sup>1</sup>, F. Spreafico<sup>2</sup>, P. D'Angelo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC di Oncoematologia Pediatrica, A.R.N.A.S. Civico, Di Cristina e Benfratelli; <sup>2</sup>Dipartimento di Oncologia Medica ed Ematologia, Unità di Pediatria Oncologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Italy

**Introduzione:** Il tumore di Wilms metacrono è molto raro, più frequente in sindromi genetiche predisponenti. Descriviamo il caso di un bambino con tumore di Wilms sinistro, che a 20 mesi dall'esordio, ha sviluppato un tumore metacrono controlaterale. **Case report:** Maschio, 21 mesi, per tumefazione addominale sinistra, è sottoposto a RM addome con riscontro di 3 masse al rene sinistro. TC torace negativa. Nel sospetto di tumore di Wilms, inizia chemioterapia pre-operatoria con regime AV secondo Protocollo SIOP Umbrella 2016. Per anomalie fenotipiche è stato eseguito CGH-array: microduplicazione del braccio corto del cromosoma X, riscontrata sia in soggetti asintomatici che con turbe del neurosviluppo. Al termine della CT pre-operatoria, la RM mostra riduzione delle dimensioni delle masse. In attesa della nefrectomia totale, riceve altre due settimane di chemioterapia di un secondo ciclo AV. All'esame istologico tumore di Wilms, rischio intermedio, stadio I; prosegue chemioterapia secondo regime AV1. Allo stop therapy, remissione completa. A 16 mesi dallo stop, riscontro all'ecografia addome di massa al rene destro, confermata alla RM. TC torace negativa. Considerato un tumore metacrono controlaterale, inizia chemioterapia con regime AVD. **Conclusioni:** Il tumore di Wilms metacrono è raro con poca uniformità nel trattamento. È più frequente in sindromi genetiche predisponenti. Il nostro paziente ha una microduplicazione descritta anche in soggetti sani, non associata al rischio di sviluppo di tumore. È stata scelta una chemioterapia con schema AVD per ridurre le dimensioni del tumore e

favorire una chirurgia il più conservativa possibile per garantire la migliore qualità di vita.

### SP02

#### TUMORI METACRONI: SINDROME O CASUALITÀ?

M.R. Augurio, C. Vecchione, A. Gravina, M. Capasso, S. Ruotolo, F. De Gregorio, M.A. Capozza, M.G. Pionelli, M.E. Abate

AORN Santobono - Pausilipon, Divisione di Oncologia Pediatrica, Italy

Bambina di 10 anni accedeva in pronto soccorso per cefalea, difficoltà di deambulazione, distartia e disfagia per i solidi. Venivano effettuate TC e RMN encefalo in urgenza con evidenza di lesione bulbo-pontina: l'imaging era compatibile con diagnosi di glioma pontino intrinseco diffuso (DIPG), in assenza di componenti esofitiche biopsizzabili. La paziente iniziava terapia steroidea ad alte dosi e veniva arruolata nello studio di fase 2, INT-DIPG, con randomizzazione nel braccio standard: radioterapia (54 Gy), Nimotuzumab e vinorelbina concomitante. Al termine della radioterapia si evidenziava risoluzione della clinica d'esordio ma comparsa di dolore acuto riferito al rachide per cui si eseguiva RMN encefalo e midollo. L'esame documentava multipli crolli vertebrali di D4, D11, D12, L1, L3 e L4, riduzione di altezza dei somi di D2, D3, D5 e D7, ridotta impregnazione della nota lesione bulbo-pontina, e, formazione ovoidale di circa 15x12 mm a livello del III medio del corpo linguale sinistro, compatibile in prima istanza con ascesso linguale. La paziente veniva sottoposta a terapia di supporto con bifosfonati e decalage del trattamento steroideo. Si eseguiva inoltre biopsia della lesione linguale in rapido accrescimento, il cui esame istologico deponeva per rabdomiosarcoma embrionale. Gli esami di stadiazione non mostravano secondarismi. Veniva dunque sospesa la terapia per il DIPG e si avviava trattamento secondo protocollo EpssG RMN 2005 per il rabdomiosarcoma,



al termine del quale la paziente, in very good partial remission, veniva sottoposta a brachiterapia. Ad un follow-up di 4 anni, la paziente è in complete response per la lesione linguale con stabilità della lesione pontina. Le indagini genetiche effettuate non hanno mostrato mutazioni note.

### SP03

#### GIOVANE ADULTA CON CARCINOMA MAMMARIO PRECOCE POST LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA PEDIATRICA. IMPORTANZA DELL'APPROCCIO SPECIALISTICO INDIVIDUALIZZATO

A. Beccaria<sup>1</sup>, R. Tallone<sup>1</sup>, F. Serafino<sup>2</sup>, V. Capra<sup>3</sup>, L. Del Mastro<sup>4</sup>, M. Faraci<sup>5</sup>, C. Dufour<sup>1</sup>, R. Haupt<sup>1</sup>, M. Muraca<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro D.O.P.O., Dipartimento Emato-Onco-Trapianto Cellule Staminali Ematopoietiche, IRCCS Istituto Giannina Gaslini; <sup>2</sup>Università degli Studi di Genova; <sup>3</sup>Unità di Neurogenetica; <sup>4</sup>Breast Unit, IRCCS Ospedale S. Martino; <sup>5</sup>UOSD Trapianto Cellule Staminali Ematopoietiche, Dipartimento Emato-Onco-Trapianto Cellule Staminali Ematopoietiche, Italy

Il carcinoma mammario secondario (SBC) è la neoplasia più frequente tra le donne lungo-sopravvivenenti da tumore pediatrico (LSTP). Fattori di rischio riconosciuti sono radiazioni toraciche  $\geq 10$ Gy ed esposizione alle antracicline. Il SBC si manifesta nelle LSTP a un'età mediana di 38 anni (range, 22-47 anni) e l'International Guidelines Harmonization Group (IGHG) raccomanda uno screening radiologico dai 25 anni o 8 anni dopo la fine del trattamento. Attualmente manca un consenso su un protocollo di trattamento specifico per LSTP con SBC. Riportiamo il caso di una LSTP di 20 anni, BRCA1-2 negativa, precedentemente trattata per leucemia linfoblastica acuta B recidivata che ha sviluppato (riscontro autopalpatorio) un SBC duttale infiltrante 6 anni dopo la fine delle terapie, anticipando ampiamente l'età target delle linee IGHG. Il pregresso trattamento includeva: chemioterapia inclusiva di 294 mg/mq di dose cumulativa di antracicline, irradiazione corporea totale (12 Gy), trapianto di midollo osseo (GVHD cute/intestino grado 2) (Figura 1).

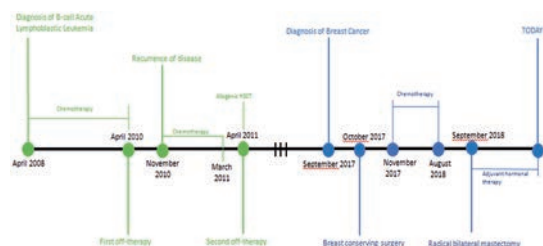


Figura 1. Storia oncologica della paziente.

Il centro oncologico primario aveva proposto quadrantectomia+radioterapia locale, ma dopo successivo approccio multidisciplinare, la paziente è stata sottoposta a chemioterapia e successiva mastectomia bilaterale

senza radioterapia mammaria per limitare la cardiotossicità. Attualmente, a 5 anni dalla diagnosi ed in terapia ormonale adiuvante, la ragazza è in remissione ed è stata sottoposta a ricostruzione mammaria. In corso pannello genetico di "cancer predisposition" di II livello. Questo caso evidenzia la possibilità di insorgenza precoce del SBC e la necessità di individualizzarne il trattamento basandosi sulle precedenti terapie oncologiche ricevute al fine di impedire la ricorrenza e ridurre i possibili effetti tardivi.

### SP04

#### LA DIFFICILE DIAGNOSI DI DISGENESIA GONADICA MISTA IN UNA BAMBINA CON TUMORE GONADICO MALIGNO A CELLULE GERMINALI

M.A. Capozza, E. Roca, M.R. Augurio, C. Vecchione, M. Capasso, S. Ruotolo, F. De Gregorio, M.G. Pionelli, M.E. Abate

AORN Santobono-Pausilipon, Unità di Oncologia Pediatrica, Italy

Paziente di 12 anni con diagnosi di disgerminoma e successiva diagnosi di sindrome di Swyer. Accedeva in Pronto Soccorso per nausea, gonfiore addominale e dolore all'ipocondrio sinistro. All'esame obiettivo: genitali femminili normali con orifizio vaginale visibile, orifizio uretrale e clitoride di dimensioni normali, assente sviluppo del seno e menarca. Parametri antropometrici: Altezza 159 cm; Peso 37,6 kg, BMI di 1,29 kg/m<sup>2</sup>. Esami ematochimici nella norma, ormone follicolo-stimolante: 0,07 mUI/mL; ormone luteinizzante: 0,01mUI/mL, alfa-fetoproteina sierica nei limiti, beta-gonadotropina corionica umana (38,27 mUI/l), lattico deidrogenasi (704 UI/L) e CA125 (165 µg/mL) alterati. L'ecografia addominale mostrava una massa solida, eterogenea con calcificazioni, che si estendeva dal margine epatico inferiore all'ovaio destro, l'ovaio sinistro non era visibile. La TC del torace e dell'addome confermava la presenza di una massa solida, ipodensa con calcificazioni, di 15x10cm. Veniva sottoposta a biopsia della lesione, il cui esame istologico mostrava una neoplasia delle cellule germinali compatibile con disgerminoma. In accordo con il protocollo TCGM - Studio AIEOP 2004 venivano effettuati quattro cicli di BEP trisettimanali. Dopodiché si eseguiva intervento chirurgico con asportazione della massa tumorale e dell'ovaio sinistro che appariva dismorfo. L'istologico mostrava: tumore bilaterale gonadico. Per tale ragione, nel sospetto di un disturbo dello sviluppo sessuale, si eseguiva cariotipo che risultava 46,XY. Si effettuava pertanto diagnosi di Sindrome di Swyer. La disgenesi gonadica pura 46XY (sindrome di Swyer) è un raro disturbo dello sviluppo sessuale e pertanto difficile da diagnosticare. Per questo motivo nelle adolescenti con disgerminoma e amenorrea dovrebbe essere eseguito un esame del cariotipo. Le femmine 46XY, presentano scarso sviluppo puberale, alta statura e ovaie distrofiche con un aumentato rischio di sviluppare tumori germinali.

**SP05****UN CASO DI ENTEROCOLITENECROTIZZANTE CON INTERESSAMENTO DEI MUSCOLI ILO-PSOAS, ILEO DI DESTRA E ADDOMINALI IN SEPSI DA CLOSTRIDIUM SEPTICUM IN FASE DI NEUTROPENIA POST-CHEMIOTERAPIA IN PAZIENTE AFFETTO DA LINFOMA DI HODGKIN**

E. Parolo, E. De Marco, L. Luti, A. Di Gangi, B. Masini, F. Catena, G. Costagliola, G. Casazza

*Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana; Università degli Studi di Pisa, Italy*

Descriviamo il caso di bambino di 11 anni con diagnosi di Linfoma di Hodgkin classico variante interfollicolare trattato secondo il protocollo EuroNet-PHL-C2 TL-1. Al giorno +15 del primo OEPA ha presentato un quadro di enterocolite necrotizzante associato a perforazione intestinale e sepsi da Clostridium Septicum. È stato sottoposto a intervento chirurgico di resezione di cieco, appendice e colon destro con confezionamento anastomosi ileocolica latero-laterale. Le emocolture successive all'intervento chirurgico si sono mantenute negative. A una settimana dall'intervento, continuava a presentare dolore addominale in fossa iliaca destra associata a dolore alla flessione della coscia destra e febbre. Ha eseguito TAC e RM addome che evidenziavano una raccolta sottoepatica e un aumento volumetrico del muscolo ileo psoas di destra con vistoso edema dei fasci muscolari del 1/3 distale e impegno delle fasce muscolari, anche dei muscoli della parete addominale. Dopo aver escluso la necessità di intervento chirurgico è stata modificata terapia antibiotica in corso associandola a terapia cortisonica ad alte dosi con progressivo miglioramento del quadro clinico. Successivamente è stata iniziata terapia riabilitativa con progressivo miglioramento della capacità di flesso-estensione della coscia destra. La rivalutazione PET a circa 2 mesi dell'evento infettivo risultava negativa. Per tale motivo abbiamo deciso di proseguire con la sola radioterapia locale abbandonando la chemioterapia sistemica. L'infezione da C. Septicum è rara in età pediatrica. Il suo outcome è fortemente legato al trattamento effettuato. Difatti la mortalità nei pazienti trattati chirurgicamente è pari al 23.8%, mentre aumenta fino all'87% nei pazienti che non effettuano intervento chirurgico.

**SP06****OSTEOSARCOMA A PICCOLE CELLULE: UNA TERAPIA PERSONALIZZATA**

C. Vecchione, A. Gravina, M.R. Augurio, M. Capasso, S. Ruotolo, F. De Gregorio, M.A. Capozza, M.G. Pionelli, M.E. Abate

*AORN Santobono Pausilipon, Divisione di Oncologia Pediatrica, Italy*

Vi presentiamo una paziente di 15 anni affetta da osteosarcoma di alto grado con aspetti a piccole cellule del terzo medio del femore destro e metastasi polmonari bilaterali all'esordio. L'osteosarcoma è il più comune tumore maligno dell'osso. I principali fattori prognostici negativi

sono la presenza di metastasi, l'elevato volume tumorale e la localizzazione assiale. Il trattamento standard si basa sulla chemioterapia, secondo schema MAP (methotrexate-adriamacina-cisplatino) e chirurgia. Attualmente, non vi è una terapia standard per la variante a piccole cellule. In considerazione della prognosi infausta riportata in alcuni casi trattati con schema MAP e tenendo conto dell'esperienza dell'istituto ortopedico Rizzoli di Bologna, che mostrava una risposta migliore al protocollo utilizzato per il sarcoma di Ewing, alla nostra paziente è stata proposta una terapia personalizzata. Il trattamento prevedeva una chemioterapia di induzione con cicli VDC (vincristina-cisplatino-doxorubicina) alternati a cicli IE (ifosfamide-etoposide), ogni 15 giorni, secondo il protocollo compresso per sarcoma di Ewing. La rivalutazione dopo 6 cicli ha evidenziato una very good partial response. La paziente veniva sottoposta a chirurgia di resezione del terzo medio e distale del femore destro. L'esame istologico su biopsia chirurgica evidenziava la presenza di cellule neoplastiche vitali residue pari a 10-11% in matrice osteoide e nello stroma, compatibile con osteosarcoma chemio-trattato grado II Huvos. Pertanto, considerando la buona risposta ottenuta, per contrastare l'eventuale presenza di cellule tumorali di natura osteoblastica non rilevabili dagli esami strumentali, si continuava con chemioterapia adiuvante secondo schema standard per osteosarcoma (cicli MAP). La paziente è attualmente a fine trattamento chemioterapico, in stable disease con un ottimo performance status. L'ultima rivalutazione eseguita dopo 10 cicli MAP (a sei mesi dall'intervento chirurgico), non mostra ripresa di malattia a livello locale, con stabilità delle lesioni polmonari.

**SP07****DIPG, LA TARGET THERAPY PUO' FARE LA DIFFERENZA?**

M. Rousseau, C. Cerri, F. Arcioni, I. Capolsini, M. Caputo, M.S. Massei, E. Mastrodicasa, K. Perruccio, M. Caniglia

*SC Oncoematologia Pediatrica con TCSE, Azienda Ospedaliera di Perugia, Italy*

Background: I gliomi diffusi della linea mediana hanno una prognosi infausta e ad oggi nessuna terapia è in grado di migliorarne la prognosi. Caso clinico: per strabismo e disturbi dell'equilibrio, una bambina di 4 anni eseguiva TC ed RMN encefalo con mdc con riscontro di lesione espansiva pontina, iperintensa nelle sequenze a TR Lungo, ipointensa nelle sequenze T1, senza captazione contrastografica, compatibile con Glioma diffuso intrinseco del ponte (DIPG). Si avviava la paziente a biopsia endoscopica che confermava la diagnosi di DIPG H3.3K27M+, BRAF-, CD34-, p53- (WHO IV). La bambina veniva trattata con protocollo nazionale che prevede l'utilizzo di radioterapia (dose totale 54 Gy) per 6 settimane, immuno-chemioterapia con Nimotuzumab 150 mg/mq e Vinorelbina 20 mg/mq una volta a settimana per 3 mesi e quindi Nimotuzumab 150 mg/mq e Vinorelbina 25 mg/mq ogni 2 settimane fino a progressione. A completamento, sul materiale biptico, veniva eseguita valu-

tazione molecolare e di espressione immunohistochemica di target terapeutici, con riscontro di positività per mTOR. Alla luce di ciò la bambina iniziava terapia con everolimus, inibitore di mTOR, al dosaggio di 1,2 mg/mq. A distanza di 10 mesi dall'esordio i reperti RMN e le condizioni cliniche sono stabili con buona qualità di vita. Conclusioni: La ricerca di target terapeutici nei pazienti con DIPG, risulta rilevante per migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita. Questo conferma l'utilità di eseguire esame biotico della lesione per una migliore gestione terapeutica. Parole chiave: Glioma diffuso intrinseco del ponte (DIPG), Target Terapeutici.

#### SP08

### UTILIZZO DEL DENOSUMAB IN UN CASO DI RARO TUMORE BENIGNO DELL'OSSO

T. Battaglia, D. De Padova, A. Garaventa

*Istituto Giannina Gaslini, Italy*

Introduzione: Il tumore a cellule giganti dell'osso è un raro tumore benigno, incidenza 1.7 casi/milione, con un picco di incidenza tra i 30-40 anni di età. Nonostante sia benigno, si comporta localmente in maniera aggressiva; le sedi più frequenti sono gli arti ma può svilupparsi in qualsiasi parte ossea del corpo. Lo standard di trattamento è la chirurgia. Descriviamo un caso di tumore a cellule giganti dell'osso a partenza sfenoidale, in una bambina di 9 anni, trattata con Denosumab (anticorpo monoclonale umanizzato che agisce inibendo l'attività osteoclastica) a seguito di progressione tumorale post chirurgia. Metodi: Bambina di 9 anni con tumore a cellule giganti dell'osso, a partenza dal corpo dello sfenoide, alla diagnosi exeresi della lesione, con residuo tumorale all'imagin post chirurgia. Documentata precoce e rapida progressione di malattia post chirurgia, lesione definita inoperabile; avviato trattamento con Denosumab, somministrato sottocute alla dose standard di 90 mg (1 dose/settimana per 1 mese, poi 1 dose ogni 28 giorni). Risultati: riduzione dimensionale della lesione ossea alla RM a distanza di un mese dall'avvio della terapia e stabilità della lesione a distanza di 3 mesi; lesione valutata operabile e quindi programmato re-intervento. Conclusioni: l'utilizzo del Denosumab in una bambina con tumore gigante cellulare dell'osso in sede sfenoidale, in rapida progressione dopo intervento neurochirurgico, tale da non poter essere rioperata, ha mostrato una risposta al trattamento e successivamente una stabilizzazione della lesione permettendo di programmare un secondo approccio neurochirurgico con obiettivo radicale, che ad oggi rimane lo standard care per questo tipo di tumore benigno.

#### SP09

### SFIDE NELL'ACCOGLIENZA DEI PAZIENTI ONCOLOGICI IN FUGA DALLA GUERRA RUSSO-UCRAINA: DIFFICOLTÀ E SOLUZIONI

G. Pisseri<sup>1</sup>, C. Conti<sup>1</sup>, L. Moroni<sup>1</sup>, A. Di Bona<sup>1</sup>, V.M. Folsi<sup>2</sup>, C. D'Ippolito<sup>2</sup>, C. Gorio<sup>2</sup>, R.F. Schumacher<sup>2</sup>, F. Porta<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Università degli Studi di Brescia Scuola di Specializzazione in Pediatria; <sup>2</sup>Unità Operativa Complessa Oncoematologia Pediatrica Spedali Civili di Brescia, Italy

La nostra unità sta assistendo quattro bambini ucraini affetti da patologie oncologiche profughi di guerra da marzo 2022. Gli ostacoli affrontati sono risultati in parte diversi da quelli previsti. La barriera linguistica, plausibile problematica principale, è stata superata agilmente grazie a tecnologie moderne e scale visive di valutazione. La documentazione clinica dei pazienti, a volte di difficile comprensione, poiché incompleta, in lingua originale o tradotta in inglese da interpreti senza competenze mediche (Google?) ha comportato difficoltà nella ricostruzione delle terapie già intraprese. Una volta identificato il punto del protocollo seguito, tuttavia, è risultato semplice integrarlo con il protocollo vigente in Italia, anche grazie ai diari delle madri ed al contatto dei Curanti ucraini, contenti di ricevere notizie dei loro assistiti. Una problematica inattesa è stata invece l'opposizione delle madri alla vaccinazione SARS-CoV-2, che si è risolta solo dopo lunghi colloqui tramite mediatore culturale all'HUB. La maggiore difficoltà ha riguardato la ricerca di idonei alloggi per i pazienti, le madri e i fratelli arrivati con brevissimo preavviso. Ciò è stato possibile grazie al prezioso sostegno dell'ABE (Associazione-Bambino-Emopatico), che ha messo a disposizione abitazioni, servizi di trasporto per visite e ricoveri e supporto psicologico. La condivisione dei suddetti spazi da parte delle famiglie ha permesso loro di sostenersi reciprocamente. L'assistenza di questi bambini ci ha permesso di constatare nuovamente come i protocolli standardizzati e l'integrazione di diverse figure professionali renda possibile un'adeguata gestione perfino delle situazioni più complesse.

#### SP10

### LA (NON) INFLUENZA DELLE INFEZIONI RESPIRATORIE COMUNI SULLA FEBBRE IN NEUTROPENIA DEI PAZIENTI PEDIATRICI CON PATOLOGIE ONCOLOGICHE

V.M. Folsi<sup>1</sup>, C. D'Ippolito<sup>1</sup>, E. Berton<sup>1</sup>, C. Conti<sup>2</sup>, L. Moroni<sup>2</sup>, A. Di Bona<sup>2</sup>, G. Pisseri<sup>2</sup>, F. Porta<sup>1</sup>, R.F. Schumacher<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unità Operativa Complessa Oncoematologia Pediatrica Spedali Civili di Brescia; <sup>2</sup>Università degli Studi di Brescia Scuola di Specializzazione in Pediatria, Italy

All'AIEOP 2021 avevamo chiesto "a cosa servono le regole?" e riportato un'analisi retrospettiva dell'incidenza della febbre in neutropenia nei pazienti con malattie oncologiche nell'ultimo anno pre-COVID confrontandola con il primo anno della pandemia – senza trovare significative differenze. Differenze che invece si sono viste nell'incidenza delle infezioni – soprattutto ma non solo respiratorie – nella popolazione pediatrica generale, dove ad una netta diminuzione degli accessi in PS nel primo anno è seguito un marcato rebound delle infezioni e dei ricoveri nel secondo anno. Motivo questo per verificare se tale aumento si riscontri anche nei pazienti in



chemioterapia. Tenendo conto dell'andamento biennale di molte infezioni abbiamo esteso a due anni di osservazione anche il periodo pre-pandemia. Risultati: sono stati registrati 71 accessi pre-COVID contro 79 in pandemia, la mediana di ospedalizzazione pre-COVID è stata di 7 giorni contro 9 giorni in-COVID, senza differenza significativa sull'età media dei pazienti 7,4 vs 7,1 anni. Anche nel secondo anno della pandemia l'incidenza della neutropenia febbrile non è ha seguito l'andamento delle infezioni nella popolazione pediatrica. Confermiamo ulteriormente che le misure igieniche routinarie normalmente usate dai nostri pazienti e dai loro caregivers sono molto efficaci nel prevenire le infezioni trasmesse dalla comunità; quindi che le febbri in neutropenia sembrano essere indipendenti dalle infezioni (virali) respiratorie. Tralasciando gli effetti collaterali della terapia come causa per la febbre, sembra che le infezioni (anche endogene) batteriche sono responsabili di una parte molto importante delle febbri in neutropenia e che la terapia antibiotica aggressiva rimane pertanto il pilastro della gestione di queste emergenze.

#### SP11

### UN CASO FATALE DI ENCEFALOPATIA ACUTA ASSOCIATA AD INFLUENZA A IN UN PAZIENTE PEDIATRICO ONCOLOGICO

M.P. Esposto, V. Vitale, R. Balter, E. Bonetti, G. Caddeo, M. Chinello, V. Pezzella, A. Zaccaron, A. Corbelli, S. Cesaro

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

Le complicanze neurologiche non sono rare nei bambini ospedalizzati per influenza e sono associate ad elevate morbilità e mortalità, soprattutto negli immunocompromessi. Descriviamo il caso di un bambino di 3 anni in chemioterapia per neoplasia gliale di basso grado, BRAF-mutata, deceduto per encefalopatia da influenza A. Per febbre e tosse veniva ricoverato presso un ospedale periferico dove veniva diagnosticata una polmonite in neutropenia e si intraprendeva terapia antibiotica. Successivamente sono comparse manifestazioni neurologiche (convulsione febbrile, sopore ed ipotonia) per cui veniva trasferito presso il nostro Centro. All'arrivo presentava ossigenodipendenza e GCS 9/15. Eseguiva TC encefalo negativa, EEG che mostrava un quadro diffusamente ipovoltato e film-array su liquor negativo. Iniziava terapia con desametasone e terapia antimicrobica estesa. Per comparsa di crisi epilettiche subentranti in apiressia veniva trasferito in ambiente intensivo dove avviava terapia antiepilettica, analgesedazione e ventilazione meccanica non invasiva. Alla RM non evidenza di progressione di malattia, né reperti acuti. Nel sospetto di encefalite autoimmune venivano eseguite immunoglobuline ev. Alle indagini microbiologiche l'unico reperto significativo riscontrato era la positività al tampone naso-faringeo per virus influenza A, per la quale non era vaccinato. Pertanto, intraprendeva terapia con Oseltamivir a 7 giorni dall'esordio dei sintomi. Il bambino ha presentato un progressivo peggioramento respiratorio che ha portato

all'exitus in quattro giorni. Questo caso mette in luce l'importanza di considerare l'influenza nella diagnosi differenziale degli episodi infettivi durante le epidemie stagionali nei pazienti fragili, ma soprattutto, non essendoci al momento terapia di provata efficacia, l'importanza della prevenzione mediante immunizzazione nei pazienti e nei caregivers.

#### SP12

### PRESENTAZIONE ATIPICA DI LINFOMA DI HODGKIN: PIU' "E" CHE ALTRO!

G. Robustelli, C. Piccolo, M. Ragazzo, D. Simoncini, M. Marinoni

*SSD Oncoematologia Pediatrica-Dipartimento Donna e Bambino, Ospedale F. Del Ponte, ASST-Settelaghi, Italy*

MB, 25 anni, ricoverata in Pneumologia per dispnea da sforzo, astenia, mialgie al collo con sintomatologia compressiva radicolare all'arto superiore. TC torace: lesioni parenchimali bilaterali di 3 e 2 cm, ispessimento tissutale "a manicotto" da C7-D2 e modeste linfoadenopatie mediastiniche superiori. Eseguita FBS (negativa per cellule neoplastiche) e PET-TB: captazione ai noti addensamenti parenchimali, ad alcuni linfonodi mediastinici, importante captazione muscolo spinale del collo di sinistra e somi C7-D1-D2. La RMN cervico-dorsale evidenzia lesione infiltrativa tra i tessuti molli paravertebrali tra i somi compresi tra C7-D2 presentanti ampie alterazioni strutturali litiche. Marcatori tumorali negativi. Agli esami solo lieve anemia microcitica. VES 90 mm/h. La biopsia dei linfonodi mediastinici tramite broncoscopia ha dato materiale non idoneo, mentre l'esame istologico della lesione paravertebrale risultava suggestivo per Istiocitosi a cellule di Langerhans. La paziente viene inviata alla nostra attenzione e posta in terapia con prednisone a 40 mg/mq/die, con pronta risposta clinica e strumentale. Tuttavia la clinica e imaging ci inducono a richiedere revisione centralizzata AIEOP. A seguito dell'esito non dirimente della prima revisione si imposta stretto monitoraggio e lento scalo dello steroide, interrotto per progressione di malattia. Collegialmente si decide di aggiungere Vinblastina settimanale nell'attesa di revisione centralizzata di ulteriore biopsia che ha orientato per Linfoma di Hodgkin classico. Iniziata immuno-chemioterapia sec. schema A-AVD per 6 cicli presso oncologia adulto. RC alla PET ad interim. Segnaliamo il caso per la presentazione principalmente extranodale di LH e l'utilizzo della revisione centralizzata, che ha consentito la conclusione diagnostica.

#### SP13

### MUSICOTERAPIA E CURE PALLIATIVE PEDIATRICHE: LA SCRITTURA DI CANZONI CON I BAMBINI NEL FINE VITA. LA STORIA DI CRISTOPHER, IL CAMPIONE DI FIFA CHE AMAVA I GATTI

F. Giordano<sup>1</sup>, C. Rutigliano<sup>2</sup>, P. Muggeo<sup>3</sup>, M. Grassi<sup>3</sup>, N. Santoro<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti d'Organi,

Università degli Studi di Bari; <sup>2</sup>APLETI odv; <sup>3</sup>UOC Pediatria Ospedaliera ad Indirizzo Oncoematologico, AUOC Policlinico di Bari Ospedale Giovanni XXIII, Italy

I bisogni dei bambini che necessitano di cure palliative sono complessi e determinati dall'età, dal decorso della malattia, dalla struttura familiare e dall'ambiente culturale. Accanto ai bambini c'è tutto il sistema familiare, anch'esso con bisogni molteplici. Per soddisfare queste necessità, occorre un team multidisciplinare altamente specializzato, che lavori con un approccio interdisciplinare ed interprofessionale chiaro e ben organizzato, secondo il modello biopsicosociale della salute. La musicoterapia, (MT) definita come l'uso clinico della musica e basato sull'evidenza, da parte di un professionista qualificato per raggiungere obiettivi individualizzati all'interno di una relazione terapeutica tra paziente, musica e musicoterapeuta, è sempre più spesso utilizzata nelle cure palliative come approccio complementare non farmacologico per migliorare la qualità della vita di una persona, con l'obiettivo di alleviare i sintomi, sostenere bisogni psicologici, offrire supporto e conforto, facilitare la comunicazione e i bisogni spirituali. Nelle cure palliative pediatriche, il Song writing (SW) è una delle tecniche di musicoterapia più esplorate ed applicate. In questo lavoro sarà presentata la storia di Cristhoper e di come il SW lo ha aiutato a superare la paura dell'abbandono che i pazienti terminali possono sperimentare, a fare delle scelte e agire secondo la sua volontà, offrendo una prospettiva ai suoi ultimi giorni. Questo rappresenta un elemento chiave nell'accompagnamento al fine vita. La base teorica del lavoro fa riferimento alla experience-oriented music therapy e l'approccio è centrato sulla famiglia.

#### SP14

### VALUTAZIONE DELLA RICOSTITUZIONE IMMUNOLOGICA MEDIANTE FENOTIPO AVANZATO IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMPOIETICHE: DATI PRELIMINARI

A. Di Gangi<sup>1</sup>, G. Costagliola<sup>1</sup>, E. Parolo<sup>2</sup>, A. Legitimo<sup>1</sup>, B. Masini<sup>1</sup>, F. Catena<sup>2</sup>, D. Lemmi<sup>1</sup>, S. Bernasconi<sup>2</sup>, L. Coccoli<sup>2</sup>, D. Peroni<sup>1</sup>, S. D'Elios<sup>1</sup>, M. Menconi<sup>2</sup>, G. Casazza<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Università di Pisa; <sup>2</sup>Oncoematologia Pediatrica, Italy

Razionale: La ricostituzione immunologica dopo trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) è prevalentemente studiata negli adulti, mentre i dati su pazienti pediatriche presentano limitazioni, derivando da studi eterogenei eseguiti nella maggior parte dei casi sulle sottopopolazioni standard. Obiettivo dello studio è valutare la ricostituzione immune mediante fenotipo esteso e la sua correlazione con l'outcome clinico. Metodi: Il fenotipo esteso è stato valutato a 3, 6 e 12 mesi dal TCSE in 13 pazienti (4 auto-TCSE, 3 allo-TCSE, 6 allo-TCSE) con diagnosi di LLA recidivata (2) o alto rischio (1), LMA recidivata (1), talassemia (2), aplasia midollare (1), linfoma linfoblastico (1), LH reci-

divato (1), neuroblastoma (1), sarcoma di Ewing (3). Risultati: A 3 mesi si è osservata l'inversione del rapporto CD4/CD8 ed elevato rapporto T memory/T naïve, con cellule B assenti negli allo/aplo-TCSE. Successivamente (6, 12 mesi) si è assistito ad un significativo incremento dell'output timico (incremento di recent thymic emigrants e cellule T naïve) ed una progressiva ricostituzione B cellulare. La paziente con ricostituzione maggiormente accelerata (rapido recupero CD4+, T naïve e CD19) a 3 mesi ha presentato anemia emolitica autoimmune a 4.5 mesi, mentre i valori inferiori di cellule T a 3 mesi sono stati osservati in una paziente che ha in seguito sviluppato recidiva di linfoma linfoblastico (Figura 1). Conclusioni: Pur con le limitazioni derivanti dal campione ridotto e dalla sua eterogeneità, la valutazione periodica del fenotipo esteso post-TCSE appare potenzialmente promettente per l'identificazione precoce di pazienti a rischio per recidiva di malattia e fenomeni immunodisregolatori.

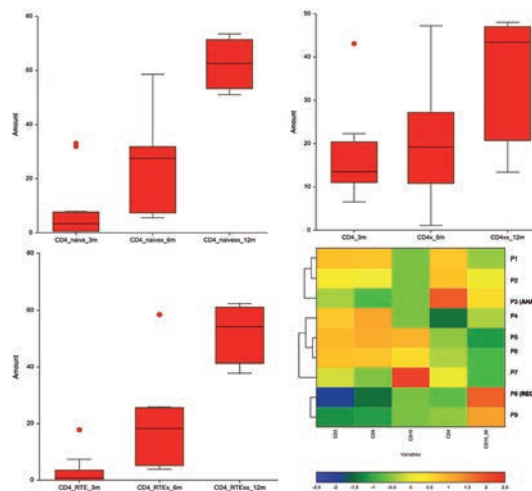


Figura 1.

#### SP15

### VACCINAZIONE PAZIENTI EMATO-ONCOLOGICI PER SARS COV2: L'ESPERIENZA DELLA UOC DI ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA DI SAN GIOVANNI ROTONDO

R. De Santis<sup>1</sup>, G. Gigante<sup>2</sup>, A. Spirito<sup>1</sup>, F. Lotti<sup>1</sup>, M. Foglia<sup>1</sup>, L. De Santis<sup>1</sup>, M. Pettoello Mantovani<sup>2</sup>, S. Cesaro<sup>3</sup>, S. Ladogana<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UO di Oncoematologia Pediatrica Fondazione IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza; <sup>2</sup>Università degli Studi di Foggia; <sup>3</sup>UO di Oncoematologia Pediatrica Università di Verona, Italy

L'infezione da SARS CoV2 ha interessato l'età pediatrica in misura minore rispetto all'adulto con una minore morbilità e mortalità. La maggior parte dei bambini ha sviluppato una malattia asintomatica o paucisintomatica. Nei pazienti pediatriche oncoematologici, la necessità di ospedalizzazione e la mortalità è risultata superiore rispetto alla popolazione pediatrica generale,

rendendo indispensabile la prevenzione dell'infezione mediante la vaccinazione al paziente e, laddove non possibile, la vaccinazione dei caregivers come protezione indiretta. Di tutti i vaccini approvati in Europa, solo quelli ad mRNA hanno avuto indicazione per la fascia di età 12-17 anni e successivamente per la fascia di età Da Aprile 2021, presso il nostro Centro di Oncoematologia Pediatrica, sono stati vaccinati 31 pazienti di età compresa fra 6 e 18 anni, iniziando dalla coorte 12-18 anni come da indicazioni Ministeriali, previa esecuzione di esami ematici quali emocromo, dosaggio immunoglobuline e sottopopolazioni linfocitarie che hanno evidenziato lieve immunodeficit specialmente nei pazienti affetti da LH e LNH trattati con Rituximab. Dei pazienti affetti da LLA, LH e LNH abbiamo selezionato quelli in trattamento chemioterapico non intensivo, lontano dall'uso di antraciclinici e triossido d'arsenico (per evitare l'effetto cardiotoxic descritto in letteratura); mentre i pazienti affetti da PTI cronica/refrattaria hanno ricevuto una dose di Immunoglobuline, 1 settimana prima dell'avvio del ciclo vaccinale. I pazienti affetti da immunodeficit sono stati regolarmente vaccinati, in assenza di effetti collaterali rilevanti, ed in 1 caso (malattia di Bruton) la sierologia per SARS CoV2 dopo la malattia ha dimostrato una valida risposta anticorpale (Figura 1).

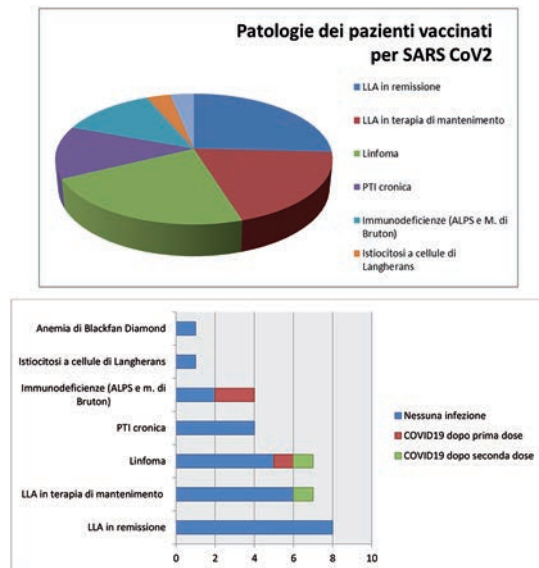


Figura 1.

#### SP16

### “LUOGO COMUNE”. IL GRUPPO ADOLESCENTI DELL'ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA DI LECCE: DAL LAVORO SULL'ESPERIENZA PERSONALE AL SUPPORTO DELL'UNITÀ OPERATIVA

P. Colavero, A. Cocciolo, V. Catalano, M. Giordanella, F. Minonne, A. Tornesello

UOC Oncoematologia Pediatrica, PO “Vito Fazzi”, ASL Lecce, Italy

Il gruppo è uno strumento ben sperimentato in alcuni Centri della rete italiana, tanto da aver contribuito all'attuale centralità del paziente adolescente nel panorama nazionale. Il gruppo viene utilizzato quale spazio ludico, primo contenitore di elaborazione delle esperienze ma anche risorsa per progetti di sensibilizzazione verso i pari. Su questa scia, nel 2020 quattro ragazzi del reparto di Oncoematologia Pediatrica di Lecce hanno fondato il Gruppo Adolescenti che, in linea con il vissuto di incomunicabilità proprio della malattia, hanno denominato “Non So Come Chiamarlo”. Condotto con cadenza settimanale inizialmente solo dallo psicologo, dal 2022 vede la partecipazione costante di un medico, figura che ha permesso di aprire in maniera diretta il capitolo del rapporto con la verità e il corpo. In venti mesi il gruppo si è ampliato sino agli attuali 15 membri, confermando il proprio contributo alla possibilità di ridiscutere l'esperienza di malattia e il senso negativo di unicità, migliorando la qualità della vita (Blake-Mortimer *et al.* 1999 *et al.*). Ridefinitosi poi “Luogo Comune”, il gruppo è passato dal supporto dei propri membri ancora in terapia ad un lavoro propositivo rispetto al proprio ruolo sociale riguardo attività ludiche, di assistenza e sensibilizzazione. La partnership con formazioni sportive, il progetto benefico di un calendario fotografico, e la partecipazione a manifestazioni pubbliche di sensibilizzazione sono state un successo. Il gruppo è così divenuto protagonista del proprio futuro e della vita dell'Unità Operativa, che può contare oggi su testimonial convinti e consapevoli cui poter affidare senza timore la propria immagine pubblica.

#### SP17

### IL CONTESTO SOCIO-ECONOMICO COME FATTORE DI RISCHIO PER LA DIAGNOSI TUMORALE TARDIVA: UN CASO DI NEOPLASIA TESTICOLARE METASTATICA

S. Pedicini<sup>1</sup>, M. Toniutti<sup>1</sup>, E. Passone<sup>2</sup>, C. Pilotto<sup>2</sup>, M. Mascarin<sup>3</sup>, C. Valotto<sup>4</sup>, P. Cogo<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Scuola di Specializzazione in Pediatria, Dipartimento di Area Medica (DAME), Università degli Studi di Udine; <sup>2</sup>Clinica Pediatrica ASUFC, Azienda Ospedaliera Santa Maria della Misericordia; <sup>3</sup>Centro di Riferimento Oncologico (CRO) IRCCS; <sup>4</sup>Clinica Urologica ASUFC, Azienda Ospedaliera Santa Maria della Misericordia; <sup>5</sup>Clinica Pediatrica ASUFC, Dipartimento di Area Medica (DAME), Università degli Studi di Udine, Italy

Riccardo, 14 anni, viene condotto in Pronto Soccorso per stato soporoso esordito acutamente. È figlio di genitori divorziati, con mamma che ha perso la patria potestà per patologia psichiatrica. Presenta un ritardo cognitivo lieve. Alla visita eloquio confuso, sonnolento ma risvegliabile allo stimolo doloroso (GCS 12). All'esame obiettivo riscontro di una massa dura al testicolo destro. La TC total body evidenzia una emorragia cerebrale tetra-ventricolare, associata a grossolana massa testicolare destra e multiple lesioni di aspetto ripetitivo in sede polmonare bilateralmente e al rene destro. Agli esami laboratoristici si segnala un notevole rialzo della betaHCG



(193.142 mUI/ml). Il ragazzo viene sottoposto a intervento neurochirurgico urgente di svuotamento dell'emorragia e resezione di lesione cerebrale con posizionamento di DVE. Nel sospetto di tumore a cellule germinali maligno, viene avviato il giorno successivo trattamento secondo protocollo TCGM2004, modulato sulla base della situazione clinica. In particolare vengono somministrati etoposide e cisplatino, mentre viene inizialmente omessa la bleomicina per la compromissione polmonare. Riccardo tollera bene il trattamento e si riprende dal punto di vista neurologico. Non segni clinico-laboratoristici di sindrome da lisi tumorale. La betaHCG mostra un progressivo calo dopo un plateau iniziale (Figura 1). L'orchidopessi eseguita a scopo diagnostico conferma la neoplasia a cellule germinali non seminomatosa mista, metastatica a livello di encefalo, polmone e rene destro (stadio IV). L'età adolescenziale rappresenta un fattore di rischio per diagnosi tumorali tardive. Quando associata a situazioni socio-economiche complesse il rischio aumenta in maniera rilevante. Il ragazzo non aveva mai parlato della sua situazione con i familiari.

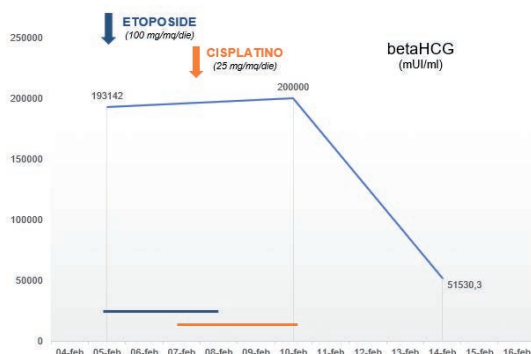


Figura 1.

### SP18

#### LA RARITÀ DIETRO UN'ANEMIA

A. Gravina, C. Vecchione, M.R. Augurio, M. Capasso, S. Ruotolo, F. De Gregorio, M.A. Capozza, M.G. Pionelli, M.E. Abate

AORN Santobono Pausilipon, Divisione di Oncologia Pediatrica, Italy

Bambino di 7 anni giungeva alla nostra osservazione per astenia, inappetenza, febbre serotina e pallore. Agli esami ematici di primo livello riscontro di anemia severa (Hb 6.8 g/dl) microcitica ipocromica, trombocitosi, iperferritinemia, iperfibrinogenemia, aumento della proteina C reattiva, anisocitosi con microcitosi ipocromica allo striscio periferico. All'esame obiettivo evidenza di polilinfoadenopatie laterocervicali di diametro <2 cm e inguinali bilaterali e splenomegalia. Il bimbo eseguiva ecografia addominale con riscontro di grossolana massa di verosimile natura linfonodale nell'intercavo aortico di diametro max circa 5x3 cm cui si associava pacchetto linfonodale periportale, epatomegalia con fegato a densimetria diffusamente disomogenea, evidenza a livello del V e del III segmento di lesioni focali ipoecogene.

Eseguita, pertanto, TC torace-addome con mdc che confermava i reperti riscontrati alla ecografia. A seguire effettuava aspirato e biopsie osteomidollari bilaterali, markers tumorali plasmatici (alfafetoproteina e  $\beta$ HCG), catecolamine plasmatiche e urinarie, risultati tutti negativi. Il paziente veniva dunque sottoposto a biopsia del linfonodo paracolecistico la cui istologia deponeva per metastasi di Epatocarcinoma di tipo fibrolamellare (HCC). I tumori epatici sono rari nella popolazione pediatrica (circa l'1% dei tumori solidi pediatrici). La presentazione clinica è varia, spesso di non univoca interpretazione, e l'anemia micro/normo-citica con iperferritinemia può essere l'unico segno laboratoristico. Inoltre, la negatività di markers tumorali come l'alfafetoproteina e l'assenza di patologie predisponenti non esclude la possibilità di neoplasie di origine epatica.

### SP19

#### PANCREATITE ACUTA NECROTIZZANTE E LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA

A. Guarina<sup>1</sup>, S. Genuardi<sup>2</sup>, B. Torrente<sup>3</sup>, A. Trizzino<sup>1</sup>, S. Tropia<sup>1</sup>, O. Ziino<sup>1</sup>, P. Farruggia<sup>1</sup>, P. D'Angelo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC di Oncoematologia Pediatrica, A.R.N.A.S. Civico, Di Cristina e Benfratelli; <sup>2</sup>UOC di Terapia Intensiva e Rianimazione Pediatrica, A.R.N.A.S. Civico, Di Cristina e Benfratelli; <sup>3</sup>Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Palermo, Italy

Introduzione: La pancreatite acuta è una complicanza dell'Asparaginasi nei pazienti con leucemia linfoblastica acuta (LLA), con incidenza tra il 6.7% ed il 18%. Molto rare le forme severe. Descriviamo un bambino con LLA che ha sviluppato una severa pancreatite acuta necrotizzante dopo la PEG-Asparaginasi del g+12 dell'induzione. Case report: Maschio, 3 anni e 4 mesi, diagnosi di LLA B lineage common, arruolato al protocollo AIEOP BFM ALL 2017. Al g+21 dell'induzione intenso dolore addominale, inappetenza ed incremento di amilasi pancreatica (1.174 u/l) e lipasi (1.104 u/l), raddoppiate in circa 12 ore. In digiuno assoluto ed idratazione, inizia decalage dello steroide e terapia antibiotica ed analgesica. All'ecografia addome ascite imponente, edema del grasso peripancreatico e versamento pleurico dx: inizia albumina, furosemide ed octreotide in infusione continua. In seconda giornata comparsa di lividi in sede periombelicale e al fianco destro (Figura 1). La TC mostra multiple aree di ipoperfusione dopo mdc al corpo e alla coda del pancreas, compatibili con pancreatite necrotizzante. Trasferito in Rianimazione, in quarta giornata riduzione graduale di lipasi ed amilasi; per iperglicemia (443 mg/dl), inizia insulina. In settima giornata risoluzione del versamento addominale, progressivo miglioramento clinico, ulteriore riduzione di amilasi e lipasi e del fabbisogno insulinico. Discussione e Conclusioni: La pancreatite da Asparaginasi, nella sua espressione più grave, necrotizzante/emorragica, ha una mortalità non trascurabile. I segni di Cullen (ecchimosi periombelicale) e di Grey-Turner (ecchimosi sui fianchi), che svelano l'emorragia interna, sono il campanello d'allarme e devono guidare verso una maggiore intensità terapeutica.



Figura 1.

#### SP20

### LA GESTIONE DEL PAZIENTE PSICHIATRICO IN ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA

S. Tamani, S. Dotti

ASST Spedali Civili di Brescia, Italy

R. è una ragazza di 16 anni seguita dall'agosto 2020 presso l'unità operativa di oncematologia pediatrica di Brescia per linfoma a grandi cellule B primitivo del mediastino. R. veniva arruolata al protocollo Inter-B-NHL Ritux 2010, braccio PMLBCL (Primary Mediastinal Large B Cell Linfoma). Lo schema terapeutico prevedeva 6 cicli di chemioterapia più PL medicata all'inizio di ogni ciclo. Tale regime di chemioterapia prevedeva la somministrazioni dei farmaci in infusione continua per 5 giorni con progressiva escalation del dosaggio. Come ben sappiamo una diagnosi di tumore può avere conseguenze anche a livello psicologico; la sofferenza psichiatrica è solitamente affrontata nelle pediatria oncologiche più con interventi psicologici e psicosociali che con terapia psicofarmacologica, poiché nella maggior parte dei casi l'approccio psicologico preventivo e terapeutico risulta sufficientemente appropriato. La ragazza è stata dunque presa in carico dagli psicologi del reparto con colloqui seriati. Nonostante l'impegno svolto da tutti i vari professionisti presenti in reparto R. ha manifestato uno stato di agitazione psicomotoria incontrollata con conseguenti episodi di aggressività e autoleisionismo obbligando gli specialisti a richiedere il supporto anche del neuropsichiatra. In seguito a tale situazione gli infermieri in collaborazione con l'equipe multidiscipli-

plinare hanno elaborato strategie contenitive volte a migliorare il benessere del paziente.

#### SP21

### UNA DIAGNOSI DI AUTISMO CHE NON CONVINCIE: QUANDO IL TUMORE ALTERA IL NEUROSVILUPPO

M. Toniutti<sup>1</sup>, I. Liguoro<sup>2</sup>, C. Pilotto<sup>2</sup>, T. Zilli<sup>3</sup>, E. Passone<sup>2</sup>, P. Cogo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Scuola di Specializzazione in Pediatria, Dipartimento di Area Medica (DAME), Università degli Studi di Udine; <sup>2</sup>Clinica Pediatrica, Area Materno-Infantile, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale (ASUFC); <sup>3</sup>IRCCS Eugenio Medea, Associazione La Nostra Famiglia, Italy

N., 11 anni, affetto da disturbo dello spettro autistico, giunge alla nostra attenzione per improvviso scadimento neurologico e stato soporoso. Eseguo Tomografia Computerizzata (TC) encefalo urgente con riscontro di idrocefalo acuto secondario a voluminosa neoformazione cerebrale della regione temporale sinistra. La madre riferisce storia di emiplegia destra e strabismo da alcuni mesi, associati a cefalea ingravescente e vomiti, non indagati. N. viene sottoposto a intervento neurochirurgico urgente di escissione della lesione con posizionamento di derivazione ventricolare esterna. L'esame istologico depone per una neoplasia glioneuronale a basso grado di malignità. Nel post-operatorio emerge che N. non presenta disturbi dell'interazione sociale né comportamenti e interessi ristretti tipici dell'autismo. La revisione della documentazione anamnestica evidenzia una diagnosi precoce (3 anni), con una sintomatologia incostante nel tempo e nei contesti, e non tale da giustificare il livello di gravità 3, che viene assegnato soprattutto per il mancato raggiungimento delle autonomie (lavarsi, vestirsi, controllo sfinterico, linguaggio). I genitori avevano rifiutato ulteriori approfondimenti e successivamente N. ha intrapreso un percorso di medicina alternativa. Alla luce dei recenti riscontri, il sospetto è che la sintomatologia della primissima infanzia potesse essere riconducibile a cause organiche, presupponendo una crescita molto lenta di una lesione temporale coinvolgente la corteccia e le strutture più profonde, e a seguire le connessioni tra nuclei della base e corteccia. A supporto della nostra tesi, a distanza di soli due mesi dall'operazione, N. presenta un deciso miglioramento sia cognitivo che comportamentale.

#### SP22

### VALUTAZIONE FUNZIONALE E DELLA QUALITÀ DI VITA IN PAZIENTI CON SARCOMA OSSEO DEL BACINO SOPRAVVISSUTI ALLA MALATTIA: STUDIO MONOCENTRICO

B. Masini<sup>1</sup>, A.L. Borrelli<sup>2</sup>, E. Parolo<sup>3</sup>, G. Costagliola<sup>1</sup>, F. Catena<sup>3</sup>, A. Di Gangi<sup>1</sup>, L. Coccoli<sup>3</sup>, E. De Marco<sup>3</sup>, L. Luti<sup>3</sup>, M.V. Micheletti<sup>3</sup>, S. Bernasconi<sup>3</sup>, M. Menconi<sup>3</sup>, G. Casazza<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Università degli Studi di Pisa, Scuola di Specializzazione in Pediatria; <sup>2</sup>Università degli Studi di Pisa; <sup>3</sup>UO Oncoematologia Pediatrica Pisa, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Italy

I sarcomi ossei sono tumori mesenchimali rari principalmente localizzati alle estremità e al bacino. Le forme più frequenti, in età pediatrica e giovane-adulta, sono rappresentate dall'Osteosarcoma e dal Sarcoma di Ewing. La localizzazione pelvica, 10-15%, presenta peggior prognosi a causa della maggiore aggressività biologica e della minore resecabilità chirurgica (massa infiltrante alla diagnosi, prossimità con importanti strutture vascolo-nervose). La sede pelvica è inoltre associata a minor qualità di vita (QoL) e maggior deficit funzionale rispetto ad altre sedi. Lo scopo dello studio è stato quello di valutare risultati funzionali e QoL dei pazienti dell'UO Oncoematologia Pediatrica di Pisa con sarcoma osseo pelvico sopravvissuti alla malattia. Sul totale

di pazienti, 19, affetti da sarcoma del bacino (16 EwS e 3 OST) afferiti al Nostro reparto da Settembre 2003 a Dicembre 2021, ai 10 pazienti survivor sono stati somministrati, pre o post-chirurgia, in singola occasione i questionari TESS score e PedsQL. Il TESS (Toronto Extremity Salvage Score) consente di misurare l'esito funzionale nei pazienti con sarcomi molli o ossei dopo trattamento chirurgico; consta di 32 items (punteggio da 0 a 100) che comprendono anche l'autovalutazione del proprio livello di disabilità. Il PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory) mediante 23 items (punteggio da 0 a 100) valuta 4 aree della salute suggerite dalla WHO: fisica, emotiva, sociale e scolastica. I punteggi medi TESS e PedsQL sono risultati rispettivamente di  $81.8 \pm 7.9$  e  $68.6 \pm 15.4$ . I risultati, se pur limitati dalla registrazione dei dati in singola occorrenza e dall'eterogeneità della fase terapeutica, hanno dimostrato un outcome funzionale soddisfacente.





## MEDICI - Relazioni

### INTRODUZIONE AI TRIALS CLINICI: COSA SONO E PER CHI

F. Porta, V.M. Folsi

*Unità Complessa di Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili Brescia, Italy*

Il termine trial clinico definisce uno studio clinico farmacologico, biomedico o salute-correlato, progettato secondo regole condivise e protocolli predefiniti per rispondere a precisi quesiti riguardanti l'effetto sui soggetti umani in termini di efficacia e sicurezza. Senza i trial clinici, il progresso nella lotta contro le malattie sarebbe bloccato, bisogna **costruire un disegno di studio preciso, individuando (endpoint primario) sia la popolazione di pazienti arruolati nello studio (target)**, assicurandosi che tutto possa dare significatività statistica ai risultati. **Il trial clinico è un'opportunità per il clinico di sperimentare nuove procedure e per il paziente che in genere anticipa un trattamento innovativo.** Il rapido trasferimento della ricerca alla clinica è un valore aggiunto per un sistema di qualità, I **trial clinici** controllati e randomizzati costituiscono il gold standard della ricerca. AIEOP conduce ogni anno più 30 trials clinici. Gli importanti risultati ottenuti nella cura della patologie oncoematologiche pediatriche dagli anni '70 ad oggi sono dovuti a questa strategi. Infatti la terapie dell' oncoemopatie infantili sono dinamiche, ogni nuovo protocollo fa suo ogni farmaco innovativo comprovatamente attivo, confrontandolo mediante una randomizzazione con l'esistente. È di difficile comprensione per i genitori che in oncoematologia pediatrica non esiste un golden standard terapeutico come per altre patologie, ma che la cura è dovuto alla corretta applicazione di trial clinici condivisi su tutto il territorio nazionale con garanti gli esperti pediatri del Gruppo di Lavoro AIEOP della specifica patologia oncoematologica.

### TOSSICITÀ DEI NUOVI FARMACI

L. Sergi

*Torino, Italy*

L'immunoterapia ha rivoluzionato la cura di molti tumori, tuttavia non sono pochi i casi nei quali il trattamento deve essere sospeso a causa degli effetti collaterali. Nell'immunoterapia si possono riscontrare effetti collaterali diversi rispetto a quelli tipici delle terapie tradizionali. Grazie al differente meccanismo di azione, si possono constatare reazioni infiammatorie nei confronti dei tessuti sani dell'organismo, ad esempio infiammazioni temporanee a livello gastrointestinale e cutaneo. Nella maggior parte dei casi, gli effetti indesiderati dei farmaci immunoterapici sono di entità lieve o moderata e i trattamenti sono generalmente meglio tollerati rispetto a chemioterapia e terapie target. Talvolta possono verificarsi reazioni più importanti, in particolare nei casi in cui gli eventi avversi non vengono riconosciuti e trattati adeguatamente già nella fase iniziale. Tendenzialmente gli effetti collaterali possono essere facilmente gestiti grazie all'adozione di specifici accorgimenti terapeutici; tuttavia non possiamo non tenere conto che occasionalmente può essere necessario il ricovero in terapia intensiva per cure di supporto. I pazienti verranno quindi monitorati quotidianamente, dopo l'infusione, per riconoscere tempestivamente eventuali segni e sintomi di CRS (sindrome da rilascio di citochine), eventi neurologici ed altre tossicità. È fondamentale una corretta informazione dei pazienti e dei loro familiari, mirata al riconoscimento e alla segnalazione precoce dei segni e sintomi degli effetti collaterali. Partendo dall'esperienza abbiamo imparato a gestire eventuali imprevisti, così da garantire al paziente di concludere il ciclo di terapia come previsto dal protocollo di cura.

### **EMATOLOGIA ONCOLOGICA. GENOMICA ONCOLOGICA NELLE EMOPATIE MALIGNHE PEDIATRICHE: QUANDO PROPORLA E QUALI ASPETTATIVE: MIELODISPLASIE**

R. Masetti

*Ospedale S. Orsola-Malpighi, Bologna, Italy*

Le sindromi mielodisplastiche (MDS) dell'età pediatrica costituiscono meno del 5% delle neoplasie infantili. In accordo con la recente *5th Edition of WHO Classification of Haematolymphoid Tumours* è possibile distinguere in due macrocategorie le MDS dell'infanzia: una con una bassa conta blastica (<5% su midollo osseo e <2% su sangue periferico) ed una con una aumentata conta blastica (5-19% su midollo e 2-19% su sangue periferico). Le categorie classificative però non rendono ragione della profonda rivoluzione in termini di rivisitazione biologica della malattia che queste entità hanno conosciuto nel corso dei recenti anni. L'avvento di tecnologie di sequenziamento genomico su larga scala ha permesso di chiarire nel 30-45% dei casi pediatrici di MDS, una predisposizione genetica sottostante. Oltre alle note predisposizioni determinate dalla presenza di sindromi da insufficienza midollare sono state infatti identificate e reinterpretate biologicamente condizioni sostenute da varianti germinali di geni quali *GATA2*, *SAMD9* e *SAMD9L* o *RUNX1* e *CEBPA* che hanno ridefinito dei concetti chiave di queste malattie come la clonalità e la plasticità dell'emopoiesi infantile e la correlazione genotipo-fenotipo. L'identificazione di nuovissime varianti ha permesso di superare concettualmente barriere classificative storiche riferite a tutto lo spettro di patologia mieloidi. Questo scenario ha dunque aperto nuovi orizzonti di sfida non solo meramente nosologici ma anche e soprattutto strategici relativamente al counselling genetico, al follow up e alle scelte terapeutiche.

### **LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA**

M. Pigazzi

*Azienda Ospedaliero Universitaria Padova, Italy*

La leucemia mieloide acuta (LMA) è caratterizzata da un'ampia eterogeneità inter- e intra-paziente che molto spesso è la causa principale dei fenomeni di resistenza alla chemioterapia standard e di recidiva tra i pazienti che ottengono la remissione, evidenziando che l'attuale trattamento per molti pazienti è inadeguato. Recentemente, molte promettenti terapie biologiche sono state approvate o stanno progredendo attraverso studi clinici, offrendo alternative alla chemioterapia. Tuttavia, anche le risposte dei pazienti a queste nuove molecole sono eterogenee e mancano ancora modelli affidabili per selezionare la terapia più efficace per ciascuna mutazione e per ogni paziente. Storicamente, l'identificazione delle alterazioni citogenetiche e delle lesioni molecolari ha consentito lo sviluppo di schemi di classificazione della LMA, e più recentemente, i progressi nel sequenziamento del genoma hanno portato alla luce nuove mutazioni driver che sono state inserite in nuove e più complesse classificazioni genomiche prognosticamente informative. Tuttavia, il

profilo genomico della LMA si è rivelato talvolta avere un ridotto valore predittivo per le terapie mirate perché cellule che condividono la stessa mutazione driver possono mostrare differenze funzionali, indicando l'importanza di ulteriori proprietà biologiche che caratterizzano il clone a cui appartengono. Ad oggi, studi di genetica e genomica funzionale ci suggeriscono che delineare la gerarchia cellulare della LMA, utilizzando le mutazioni driver, ha un forte potenziale per guidare lo sviluppo e la selezione di queste terapie per ciascun paziente, ponendo così le basi per un nuovo ruolo della classificazione genomica non solo nella stratificazione, ma anche nel guidare la medicina di precisione.

### **IL CARCINOMA DELLA TIROIDE IN ETÀ PEDIATRICA: TERAPIA CHIRURGICA**

C. Spinelli

*Ordinario di Chirurgia Pediatrica e Infantile, Università di Pisa, Italy*

Il carcinoma differenziato della tiroide (CDT) rappresenta il 2-4% di tutte le neoplasie nella fascia di età 0-18 anni. Il 2,3% di tutti i CDT nella popolazione generale è diagnosticato in età pediatrica. Dagli anni '90, si è assistito a un sostanziale incremento dell'incidenza del CDT negli adolescenti e nei giovani adulti. Esso è stato osservato prevalentemente nel sesso femminile e nella fascia di età tra 15-19 anni. Il CDT nei bambini ha un decorso "indolente" con una "overall-survival" approssimativamente del 100%. Fino a pochi anni fa, le linee guida per la terapia chirurgica del carcinoma della tiroide in età pediatrica erano sovrapponibili a quelle degli adulti. In realtà, esistono differenze nette, da un punto di vista fisiopatologico, clinico e prognostico, tra il CDT dell'età adulta e dell'età pediatrica. La strategia chirurgica raccomandata per il CDT dell'adulto può non essere appropriata per un minore. Un adeguato approccio chirurgico rappresenta il più importante fattore prognostico. Nei pazienti con CDT (non midollare) con familiarità positiva, specialmente di primo grado; nei pazienti con carcinoma papillare-variante sclerosante diffusa e nei pazienti con metastasi linfonodali del compartimento centrale, è stato rilevato un maggior rischio di recidiva e/o persistenza di malattia. Non è stata osservata nessuna correlazione con il sesso, l'età, le dimensioni e le metastasi linfonodali latero-cervicali. Alla luce di questi dati una emitiroidectomia può essere indicata nei carcinomi differenziati (PTC e FTC), confinati a un solo lobo, senza invasione extra-tiroidea e senza metastasi ai linfonodi del compartimento centrale. La tiroidectomia totale dovrebbe essere eseguita nei pazienti con carcinomi differenziati (PTC familiare e PTC variante sclerosante diffusa) o in presenza di metastasi ai linfonodi del compartimento centrale.

### **TUMORI RADIOINDOTTI DELLA TIROIDE**

M. Podda

*Istituto Tumori, Milano, Italy*

La ghiandola tiroidea è estremamente sensibile all'effetto

carcinogenico delle radiazioni ionizzanti durante l'infanzia e l'adolescenza. Il rischio è significativamente incrementato per dosi medie alla tiroide di 50-100 mGy. All'aumentare della dose ricevuta il rischio incrementa linearmente fino ad arrivare a 20-29 Gy, al di sopra dei quali c'è una riduzione nella curva dose-risposta. Il rischio è più elevato nei bambini piccoli, mentre tende ad annullarsi sopra i 20 anni di età. Dopo l'esposizione a radiazioni è stata osservata una latenza minima tra 5 e 10 anni, il rischio aumenta all'aumentare degli anni dall'esposizione. Il carcinoma papillare è il tumore più frequentemente diagnosticato, con una maggiore prevalenza del sottotipo solido nei bambini più piccoli con un minor tempo di latenza, mentre il sottotipo classico si trova più frequentemente nelle neoplasie insorte con latenza maggiore. Alterazioni molecolari sono frequentemente riscontrate, tra queste il riarrangiamento RET/PTC. Per i "cancer survivors" sono raccomandati esami di screening per le patologie tiroidee. L'esecuzione periodica di ecografia tiroidea permette di riscontrare alterazioni che a seconda delle caratteristiche ecografiche possono necessitare di accertamenti citologici. I tumori radioindotti della tiroide non necessitano di trattamenti aggressivi essendo la prognosi eccellente come nei tumori *de novo*. A maggior ragione sono da incentivare trattamenti conservativi nei pazienti che hanno già sequele correlate ai precedenti trattamenti.

#### **ONCOLOGIA. TUMORI DELLA TIROIDE E TOSSICITÀ TIROIDEE. TOSSICITÀ TARDIVE SECONDARIE AL TRATTAMENTO**

E. Biasin

*A.O.U. Città della Salute e della Scienza, Torino, Italy*

Nel corso dei decenni la prognosi dei tumori pediatrici è migliorata significativamente e attualmente si attesta a circa l'80% considerando tutte le patologie. I pazienti lungosopravvissuti sono una popolazione disomogenea che ha un rischio di presentare tossicità tardiva a carico dei diversi organi e apparati nel 2/3 dei casi. Tra le sequele più frequenti ci sono le problematiche endocrino logiche che si possono presentare nel 40-60% dei pazienti. La tiroide è molto sensibile alla tossicità delle radiazioni ionizzanti; diversi fattori sono stati associati alla tossicità tiroidea quali l'età al momento della radioterapia, il sesso femminile, la dose e il frazionamento dell'irradiazione, la predisposizione genetica e il campo di irradiazione. Anche alcune classi di chemioterapici presentano una tossicità tiroidea a lungo termine, quali alcuni tipi di agenti alchilanti (busulfano, ciclofosfamide). Negli ultimi anni l'utilizzo di nuovi farmaci ha fatto emergere nuove tossicità che è importante conoscere e saper riconoscere. In particolare, gli inibitori dei checkpoint immunologici quali ad esempio ipilumab, pembrolizumab, nivolumab e durvalumab. Questa categoria di farmaci può causare un danno tiroideo in una percentuale variabile tra il 2,5% e l'8% dei pazienti. I pazienti possono presentare tireotossicosi (tireoidite destruente oppure morbo di Graves) oppure ipotiroidismo. Nella maggior parte dei casi il danno è immunomediato e richiede una terapia con L-tiroxina. In con-

clusione il monitoraggio della funzione tiroidea mediante dosaggio degli ormoni tiroidei e degli autoanticorpi è quindi indicato nel follow up della maggior parte dei pazienti lungosopravvissuti. In alcuni casi è inoltre necessario instaurare una terapia specifica.

#### **LA CLASSIFICAZIONE DEI TUMORI PEDIATRICI WHO 2022: TUMORI PARTI MOLLI**

R. Alaggio

*Università La Sapienza, IRCCS Ospedale Bambino Gesù, Roma, Italy*

Nel 2022 viene per la prima volta pubblicata la classificazione dei tumori pediatrici della WHO, che enfatizza la specificità delle neoplasie pediatriche in termini clinico-patologici e biomolecolari. Le classificazioni della WHO sono basate sull'evidenza scientifica e sul consenso di un editorial board di esperti patologi e clinici. Nell'ambito delle neoplasie delle parti molli, la nuova classificazione introduce alcune novità rilevanti che riguardano le lesioni vascolari e le neoplasie mesenchimali con riarrangiamento di NTRK. In particolare vengono incorporati i criteri classificativi per le anomalie vascolari proposte da ISSVA, colmando così una discrepanza concettuale e semantica per alcune lesioni malformative vascolari finora definite genericamente come "angiomi", con l'integrazione delle alterazioni molecolari specifiche, ove riconosciute. Le neoplasie mesenchimali con riarrangiamento di NTRK, finora classificate nel gruppo "ad istogenesi incerta," nell'ambito pediatrico vengono incluse tra le neoplasie miofibroblastiche, sottolineando così la stretta connessione patogenetica e istogenetica con i fibrosarcomi infantili ed i tumori miofibroblastici infiammatori. Tra le lesioni mesenchimali una particolare enfasi viene posta anche sulle masse non neoplastiche associate ad alterazioni geniche ricorrenti e che possono simulare neoplasie, la cui identificazione è determinante in termini di decisioni diagnostiche e terapeutiche (es. la fibrodisplasia ossificante progressiva nelle fasi precoci può simulare una miosite ossificante). Per ogni entità vengono forniti i criteri diagnostici "essenziali" e "desiderabili", che riflettono la necessità di consentire una diagnosi anche in aree con limitato accesso alle tecniche diagnostiche più sofisticate. L'accessibilità a tecnologie che consentano anche di ottemperare ai criteri diagnostici desiderabili deve essere perseguita per ottenere il massimo delle informazioni per un trattamento ottimale.

#### **ONCOLOGIA. GENOMICA NEI TUMORI SOLIDI: QUANDO PROPORLA E QUALI ASPETTATIVE. TUMORI CEREBRALI**

E. Miele

*Ospedale Bambino Gesù, Roma, Italy*

I potenti e recenti progressi nelle tecnologie per l'analisi del genoma hanno avuto un profondo impatto sulla pratica della oncologia medica sconvolgendo anche la neuro-oncologia pediatrica che ha subito una drammatica trasformazione nel corso degli ultimi anni.



Recentemente sono stati pubblicati numerosi studi che hanno esplorato il genoma dei tumori cerebrali pediatrici (TCP) utilizzando tecnologie integrate di epigenomica e genomica. Ciò ha portato a notevoli progressi nella comprensione della biologia di base e della patogenesi dei TCP. In particolare, sono stati identificati nuovi percorsi oncogenici che vanno da singoli difetti di una via/molecola, sia di natura somatica che germinale, (es. le alterazioni delle MAPK negli astrocitomi pilocitici), alle alterazioni dell'epigenoma (frequente in sottogruppi di TCP di alto grado). Le tecnologie genomiche all'avanguardia e le informazioni ottenute da tali studi stanno facilitando l'identificazione di sottogruppi molecolarmente definiti per pazienti affetti da TCP. Il profilo molecolare dei TCP, così definito, può influenzare significativamente le decisioni mediche a partire dalla diagnosi, ma anche la predizione della prognosi e la pianificazione del trattamento con potenziale ruolo sui futuri protocolli clinici. Questa presentazione riassume sinteticamente gli avanzamenti nella comprensione dei TCP, discutendo le attuali tecnologie per lo studio della genomica tumorale e germinale di predisposizione al cancro, per far luce sui vantaggi e svantaggi di queste strategie, tra cui l'efficienza diagnostica, l'interpretazione delle varianti e i risultati secondari. L'utilizzo della nuova "patologia molecolare" va inteso come uno strumento oggi obbligatorio per una corretta classificazione dei tumori e assegnazione della terapia in ambito clinico.

### **GENOMICA NEI SARCOMI: QUANDO PROPORLA E QUALI ASPETTATIVE**

M. Casanova

*Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Milano, Italy*

I sarcomi sono un gruppo eterogeneo di tumori mesenchimali spesso definiti da alterazioni molecolari specifiche che vengono ricercate già in fase diagnostica per una corretta classificazione della neoplasia. L'identificazione di alterazioni molecolari *driver* con un risvolto terapeutico immediato riguarda al momento una piccola percentuale di pazienti (ad esempio le fusioni di ALK o ROS1 nei tumori miofibroblastici infiammatori o di NTRK nei fibrosarcomi infantili). Tuttavia tale percentuale è destinata ad aumentare e costituisce comunque una concreta opportunità terapeutica. A livello internazionale, il gruppo EpSSG (*European pediatric Soft tissue Sarcoma Study Group*) sta avviando il protocollo Myckids, per i sarcomi delle parti molli non-rabdomiosarcoma, che ha lo scopo di offrire una caratterizzazione molecolare di questi tumori, favorendo una discussione integrata nel contesto di un board multidisciplinare. Per gli altri sarcomi pediatrici come rabdomiosarcoma, osteosarcoma e sarcoma di Ewing, i protocolli attuali di profiling molecolare sono focalizzati soprattutto sui pazienti alla ricaduta o con presentazioni sfavorevoli come la malattia multi-metastatica. In queste esperienze vengono riportate mutazioni clinicamente targettabili nel 60-70% dei sarcomi anche se talvolta è difficile stabilire quando queste siano reali *driver* della malattia piuttosto che alterazioni

secondarie acquisite in un momento successivo e quanto quindi *targettarle* possa essere davvero utile a scopo terapeutico. Sebbene il significato preciso delle varie tecniche di profilazione molecolare debba essere ancora definito nella pratica clinica dei sarcomi, è importante che tali indagini non vengano proposte *in situazioni* di malattia troppo avanzate e che i pazienti vengano arruolati in protocolli disegnati per poter quantificare i reali vantaggi di questo approccio.

### **GENOMICA NEI TUMORI SOLIDI: QUANDO PROPORLA E QUALI ASPETTATIVE NEL NEUROBLASTOMA AD ALTO RISCHIO**

L. Amoroso

*UOC Oncologia IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova, Italy*

Il neuroblastoma (NB) è il tumore extra-cranico più comune nel primo anno di vita con un ampio spettro di presentazione clinica all'esordio, che va dalla malattia localizzata (stadio L1-L2) a quella metastatica (stadio M-Ms). La prognosi dei pazienti con NB ad alto rischio è scarsa nonostante l'intenso iter terapeutico costituito da chemioterapia, radioterapia, chirurgia, chemioterapia ad alte dosi con trapianto autologo di cellule staminali e terapia di mantenimento. Tumori apparentemente simili all'esame istologico e per questo trattati con lo stesso protocollo possono in realtà rivelarsi entità dissimili da un punto di vista molecolare, rispondere in modo differente alle terapie ed avere esiti diversi. Recenti studi nel neuroblastoma hanno evidenziato una crescente percentuale di mutazioni presenti alla recidiva rispetto alla diagnosi, ipotizzando una evoluzione clonale del tumore, mutazioni che interessano per lo più ALK e la via delle MAPK. Il profilo genetico del tumore è un elemento essenziale per lo studio della complessità dei quadri genetici tumorali e delle loro conseguenze sulla diagnosi e sulla terapia. Il protocollo PREME (PeRsonalizEdMedicine) è un protocollo multicentrico prospettico volto a studiare il profilo genomico, trascrittomico e biologico di pazienti affetti da Neuroblastoma sia alla diagnosi che alla recidiva per seguirne l'evoluzione clonale e studiare come il profilo genetico del tumore possa influenzare la risposta del singolo paziente al trattamento e guidare di conseguenza la scelta terapeutica. La genomica deve essere proposta quindi sia alla diagnosi per evidenziare fattori prognostici predittivi della risposta al trattamento che alla recidiva per eventuale terapia target personalizzata.

### **ANEMIE APLASTICHE**

F. Fioredda

*Unità di Ematologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy*

Anemia Aplastica (AA) è un termine coniato i primi del '900 per definire una condizione di pancitopenia di grado variabile, risultato di un progressivo depauperamento dei progenitori emopoietici nell'ambito di una malattia congenita o acquisita. Tradizionalmente l'AA



occorre per i) danno diretto sui progenitori midollari ii) per meccanismo immunomediato iii) per esaurimento dell'emopoiesi da difetto congenito di crescita e la maturazione. Alcune malattie ereditarie come l'anemia di Fanconi o le malattie del telomero è noto che determinino un progressivo depauperamento dei progenitori ematopietici. Altri disordini congeniti (immunodeficienze primarie) sono accompagnate da una autoimmunità che è diretta contro i precursori ematopoietici depauperandoli. Grazie ai progressi delle tecniche di indagine genetica, sono state recentemente descritte forme "intermedie" caratterizzate da associazione di danno diretto sui precursori e danno immunomediato con finale depauperamento degli stessi. Le precisazioni riguardo ai geni correlati ed ai meccanismi sottesi di malattia sono essenziali ai fini della scelta del trattamento, sono necessari per precisare l'indicazione al trapianto di midollo e per la scelta del regime di preparazione. La definizione diagnostica è inoltre cruciale per la scelta dei potenziali donatori evitando in alcuni casi di "utilizzare" un familiare identico, ma potenzialmente affetto da una forma fenotipicamente ipoespressa. L'applicazione di protocolli di terapia più mirata e la scelta del trapianto di midollo osseo come prima linea hanno migliorato significativamente la prognosi di una malattia quasi sempre fatale, almeno nel recente passato. Nonostante i progressi però, alcuni aspetti diagnostico-terapeutici rimangono a tutt'oggi una sfida aperta.

## PIASTRINOPENIE

P. Giordano, G. Lassandro, V. Palladino, F. Carriero, G.C. Del Vecchio

*Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziata Policlinico Giovanni XXIII, UOC Pediatria "B. Trambusti", Bari, Italy*

Le piastrinopenie sono disordini ematologici frequenti in pediatria. La forma più comune di piastrinopenia è la trombocitopenia immune (ITP). L'ITP è nella maggior parte dei casi autolimitante. Solo nel 20–30% dei pazienti la piastrinopenia è presente dopo 12 mesi (ITP cronica). Corticosteroidi e immunoglobuline sono raccomandati come trattamenti di prima linea. Se la terapia di prima linea fallisce farmaci immunosoppressori (rituximab, micofenolato mofetile e sirolimus), splenectomia o agonisti del recettore della trombopoietina sono utilizzati. Eltrombopag ha dimostrato essere sicuro ed efficace nella forma persistente-cronica. Uno studio multicentrico-retrospettivo dell'Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica (AIEOP) ha recentemente dimostrato che eltrombopag ha una prevalenza d'utilizzo del 19% (95% CI 0,15-0,23). Il 55% dei pazienti non ha mai richiesto farmaci concomitanti. La conta piastrinica mediana e la percentuale di pazienti che hanno raggiunto la conta piastrinica  $>30 \times 10^9/L$  e  $100 \times 10^9/L$  sono aumentate significativamente durante i primi 6 mesi di trattamento (p < 0,0001). Le piastrinopenie ereditarie (IT) sono molto meno frequenti delle forme acquisite. L'AIEOP ha intrapreso uno studio Osservazionale di Coorte

Retrospettivo-Prospettivo (**CHIPS - Children with Inherited Platelet disorders Surveillance**), che ha coinvolto 141 pazienti. La prevalenza di IT in Italia variava da 0,7 per 100.000 bambini nel 2010 a 2 per 100.000 bambini nel 2022. Il tempo mediano tra l'inizio della trombocitopenia e la diagnosi è stato di 1 anno (0–18 anni). Una storia familiare è stata riportata in 91 pazienti (65%). In 79 (56%) bambini è stato identificato almeno un difetto genetico. In conclusione, la piastrinopenia in pediatria rappresenta sempre una sfida diagnostica, in cui occorre avere un'ampia visione per accertare al meglio la diagnosi.

## Bibliografia

1. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, Chong BH, Cines DB, Gernsheimer TB, Godeau B, Grainger J, Greer I, Hunt BJ, Imbach PA, Lyons G, McMillan R, Rodeghiero F, Sanz MA, Tarantino M, Watson S, Young J, Kuter DJ. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010 Jan 14;115(2):168-86. doi: 10.1182/blood-2009-06-225565. Epub 2009 Oct 21. PMID: 19846889.
2. Del Vecchio GC, De Santis A, Accettura L, De Mattia D, Giordano P. Chronic immune thrombocytopenia in childhood. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014 Jun;25(4):297-9. doi: 10.1097/MBC.000000000000043. PMID: 24492401.
3. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, Cuker A, Despotovic JM, George JN, Grace RF, Kühne T, Kuter DJ, Lim W, McCrae KR, Pruitt B, Shimanek H, Vesely SK. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019 Dec 10;3(23):3829-3866. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000966. Erratum in: *Blood Adv*. 2020 Jan 28;4(2):252. PMID: 31794604; PMCID: PMC6963252.
4. Giordano P, Lassandro G, Barone A, Cesaro S, Fotzi I, Giona F, Ladogana S, Miano M, Marzollo A, Nardi M, Notarangelo LD, Pession A, Ruggiero A, Russo G, Saracco P, Spinelli M, Tolva A, Tomesello A, Palladino V, Del Vecchio GC. Use of Eltrombopag in Children With Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP): A Real Life Retrospective Multicenter Experience of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). *Front Med (Lausanne)*. 2020 Feb 28;7:66. doi: 10.3389/fmed.2020.00066. PMID: 32181255; PMCID: PMC7059456.
5. Marconi C, Di Buduo CA, LeVine K, Barozzi S, Faleschini M, Bozzi V, Palombo F, McKinstry S, Lassandro G, Giordano P, Noris P, Balduini CL, Savoia A, Balduini A, Pippucci T, Seri M, Katsanis N, Pecci A. Loss-of-function mutations in PTPRJ cause a new form of inherited thrombocytopenia. *Blood*. 2019 Mar 21;133(12):1346-1357. doi: 10.1182/blood-2018-07-859496. Epub 2018 Dec 27. PMID: 30591527.

## GESTIONE DELLA RECIDIVA DI LMA POST TRAPIANTO NEGLI ADULTI

M. Malagola<sup>1</sup>, N. Polverelli<sup>1</sup>, M. Farina<sup>1</sup>, S. Bernardi<sup>2</sup>, D. Russo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Cattedra di Ematologia, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia; Unità di Trapianto di Midollo Osseo per Adulti, ASST-Spedali Civili di Brescia;* <sup>2</sup>*Centro di Ricerca Emato-Oncologico AIL (CREA), Italy*

Sebbene il Trapianto di cellule Staminali Emopoietiche Allogeneiche (Allo-SCT) rappresenti a tutt'oggi l'unica terapia in grado di guarire potenzialmente molte patologie ematologiche dell'adulto (in particolare leucemie

acute e mielodisplasie), la recidiva resta il problema principale di fallimento dell'intero programma trapiantologico. Quest'ultima incide per il 30-50% a seconda delle caratteristiche dei pazienti e della malattia, con particolare impatto dalla fase di malattia al momento del trapianto. Certamente esistono alcune opzioni terapeutiche per il trattamento della recidiva di LMA post trapianto, che vanno dalla chemioterapia convenzionale, alle terapie con demetilanti e venetoclax, alle terapie target (ad esempio con inibitori di Flt3), all'immunoterapia con linfociti del donatore, e, in casi selezionati, ad un secondo trapianto. La scelta di questi approcci tiene conto di diversi fattori in gran parte legati alle caratteristiche biologiche della recidiva, al tempo della recidiva (rispetto al trapianto) e alle condizioni cliniche del paziente. Alcuni di questi approcci possono indurre delle remissioni, spesso non senza trascurabili tossicità. Queste remissioni, tuttavia, sono di breve durata e difficilmente si traducono in una guarigione della malattia. Da qui l'esigenza sempre più impellente di avere un programma di terapia di prevenzione della recidiva post trapianto allogenico, in particolare in pazienti con leucemia acuta mieloide, soprattutto se portati a trapianto con malattia minima residua presente. Tali approcci terapeutici sono del tutto simili quelli sopra riportati, ma, venendo proposti in una fase di prevenzione o in una fase precoce di recidiva, hanno, probabilmente, maggiore efficacia e minore tossicità. La Figura 1 rappresenta una proposta di approccio diagnostico/terapeutico integrato per le malattie oncoematologiche per le quali viene posta indicazione al trapianto allogenico e trova nelle leucemie acute mieloidi la sua massima e più importante applicazione.

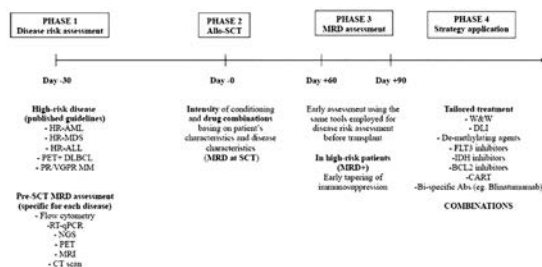


Figura 1. Prevenzione della recidiva dopo Allo-SCT.

(Tratto da Malagola M *et al.*, Strength and Challenges of Allo-SCT in the Modern Era. *Front Onc*, 2022).

## NUOVO REGOLAMENTO AIFA 536/2014

C. Cagnazzo

Torino, Italy

Il Regolamento Europeo Sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano (Regolamento 536/2014), diventato attuativo il 31 gennaio 2022, rappresenta un passaggio epocale nella gestione delle sperimentazioni cliniche. A partire dal concetto di approvazione di uno studio, che non sarà più a livello locale ma necessiterà di una procedura coordinata tra i diversi stati membri coinvolti. Quello che sarà, su un piano teorico, un nuovo paradigma di pensiero della ricerca, da un punto

di vista puramente pratico significherà dover prendere dimestichezza con nuovi iter regolatori e procedure completamente differenti a quelle a cui siamo stati abituati negli ultimi 20 anni. Si tradurrà, soprattutto, nella necessità di dotarsi di infrastrutture della ricerca agili e ben formate, vitali in particolar modo per poter portare avanti, con standard qualitativi adeguati, i progetti di ricerca accademica. L'Italia, che da sempre soffre di un apparato burocratico alquanto complesso, sta faticando ad implementare tutto il necessario per essere pronta a questa sfida e si trova, al momento, in uno stato di impasse che rischia di ripercuotersi negativamente sulla competitività del sistema ricerca.

## GESTIONE DATI CLINICI GDPR: A COSA FAI ATTENZIONE NELLA RICERCA CLINICA NO PROFIT

F. Montalbano

Ospedale Bambino Gesù, Roma, Italy

La presentazione intende analizzare gli aspetti più significativi in materia di gestione dei dati nell'ambito degli studi clinici no profit, nel rispetto della disciplina posta dal regolamento generale europeo sulla protezione dei dati (Regolamento 2016/679) e della relativa normativa italiana di adeguamento (D. Lgs. n.196 del 30 giugno 2003, così come modificato dal D. Lgs. n. 101 del 10 agosto 2018). 1) Aspetti generali relativi ai ruoli privacy: gli attori del processo e le specifiche responsabilità di tutte le figure partecipanti ad un progetto di ricerca clinica no profit nell'ambito della protezione dei dati personali. 2) Analisi del decreto 30 novembre 2021 "Misure volte a facilitare e sostenere la realizzazione degli studi clinici di medicinali senza scopo di lucro e degli studi osservazionali e a disciplinare la cessione di dati e risultati di sperimentazioni senza scopo di lucro a fini registrativi". • Ambito di applicazione. • Le novità introdotte dal decreto rispetto al quadro normativo regolato dall'abrogato decreto D.M. 17 dicembre 2004 – la possibilità di cedere i dati della ricerca clinica no profit a società farmaceutiche o elettromedicali, anche nell'ipotesi che le stesse abbiano supportato la ricerca a vario titolo (finanziamento, fornitura di farmaci o di strumentazioni medicali, ecc.). • Le lacune in tema di trattamento di dati, la difficoltà di trasferire i dati da un promotore no profit ad un soggetto profit, in relazione al ruolo ed al coinvolgimento dei pazienti che hanno aderito allo studio sulla base di uno specifico consenso. • Possibili soluzioni.

## ATTIVAZIONE STUDIO CLINICO NO PROFIT AIEOP

C. Marchesi

A.I.E.O.P. - Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica, Bologna, Italy

L'esigenza di allineare agli standard internazionali la ricerca in campo pediatrico, nel rispetto delle Good Clinical Practice (GCP) e della normativa vigente, ha maturato in AIEOP la necessità di predisporre delle

linee guida a supporto dei Gruppi di Lavoro (GdL) che vogliono proporre uno studio per il quale AIEOP opera in qualità di Promotore o Richiedente per l'Italia. Uniformare i percorsi di gestione degli studi nelle loro fasi, dalla proposta, alla sottomissione e successiva conduzione, e infine alla loro chiusura, permette un flusso di informazioni più corretto, agile e rapido, agevolando così il lavoro in un settore in cui la normativa si fa sempre più complessa e stringente anche nel mondo del no-profit. All'interno di AIEOP agisce un Clinical Trial Office (CTO), che ha lo scopo e la funzione di fornire assistenza e supporto ai ricercatori nelle varie fasi delle sperimentazioni: 1. prima dell'inizio: nella verifica della adeguatezza e completezza della documentazione alla normativa vigente; 2. durante la sperimentazione: come supporto alle attività previste; 3. alla fine della sperimentazione: per la verifica degli aspetti fondamentali che riguardano la conduzione della sperimentazione. Percorsi: a) Lo Sperimentatore che intenda avviare uno studio con AIEOP, dovrà inizialmente discutere la sua proposta all'interno del GdL di riferimento; b) dopo l'approvazione della proposta da parte del GdL, produrrà la documentazione relativa allo studio che verrà inviata al CTO per la valutazione di completezza e adeguatezza degli aspetti normativi, c) il CTO ne darà riscontro al Consiglio Direttivo (CD). d) Il CD valuterà la proposta prendendo visione della lettera di presentazione, sinossi, protocollo, bozza dell'elenco dei centri che si intende coinvolgere, bozza del budget, eventuale preventivo dei costi di monitoraggio qualora previsto e sua ripartizione per attribuire la sponsorizzazione AIEOP. I dettagli del processo sono descritti nelle Linee Guida per la proposta e gestione degli studi AIEOP, allegate al Regolamento AIEOP, versione 2.0 del 28.05.2018. Al momento attuale le Linee Guida sono in revisione presso gli uffici AIEOP. Auspichiamo che queste LG e il loro preciso rispetto possano risultare in un Vademecum di facile consultazione per tutti gli sperimentatori che vogliono proporre uno studio in AIEOP. Non da ultimo si intende sensibilizzare gli sperimentatori ad una collaborazione precisa e puntuale che risulterebbe di fondamentale importanza nel condurre una sperimentazione secondo GCP il cui fine ultimo, vogliamo ricordare, è la salute e il benessere dei pazienti a cui è rivolto nonché l'affidabilità e attendibilità dei dati secondo standard, norme e regolamenti, riconosciuti a livello internazionale.

#### IL PUNTO DI VISTA PSICO-ONCOLOGICO

G. Zucchetti

*Servizio di Psiconcologia Pediatrica, SC Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, Italy*

La figura dello psiconcologo è ormai parte integrante delle equipe che si occupano di cure palliative pediatri-

che ed è ormai ampiamente riconosciuta la validità e l'efficacia del suo intervento che mira ad accompagnare il bambino/adolescente malato e i suoi famigliari nella fase terminale della vita. Nel modello operativo delle cure palliative pediatriche del Centro di Torino lo psiconcologo utilizza come strumento cardine la relazione umana e cerca di fornire sollievo psichico riconoscendo e valorizzando le risorse del paziente e della famiglia nelle diverse fasi della malattia, rispettando le volontà e le difese di ciascuno. A tale proposito ritornano i concetti chiave di *comunicazione empatica* come caposaldo dell'alleanza terapeutica anche quando la terapia è unicamente palliativa e di *coinvolgimento emotivo* tra paziente, famiglia e operatori. Il sostegno infatti non è solo verso i pazienti e i famigliari, ma anche verso gli operatori, professionisti addestrati, ma pur sempre umani e vulnerabili di fronte al dolore, specie se di un bambino e di un genitore. Sebbene solo negli ultimi anni si stiano condividendo sistemi operativi e linee pratiche, il linguaggio psicologico delle cure palliative pediatriche è da sempre lo stesso ovvero quello della disponibilità d'animo e dell'umiltà di *chi*, con il suo "esserci", non pretende di conoscere ed eliminare il dolore, ma solo di renderlo più accettabile e affrontabile.

#### SUPPORTO NUTRIZIONALE NEL PAZIENTE CON MALATTIA AVANZATA

S. Della Valle

*SS Nutrizione Clinica – Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori - Milano*

Nel paziente oncologico pediatrico la terapia nutrizionale può rivestire un importante ruolo di supporto, dalla diagnosi e per tutta la durata del trattamento, con lo scopo di prevenire la malnutrizione e limitare il peggioramento dello stato nutrizionale dovuto alle terapie oncologiche. Nel paziente in fase avanzata obiettivo primario diviene la qualità di vita del paziente, e la decisione di avviare un supporto nutrizionale, specialmente artificiale, che sia enterale o parenterale, richiede un'approfondita discussione e condivisione in un contesto multidisciplinare, che coinvolga l'oncologo, il nutrizionista, l'infermiere e i familiari, considerando soprattutto il particolare ruolo dal punto di vista etico/morale rivestito dall'atto di alimentare/nutrire. In assenza di linee-guida specifiche, per questi pazienti viene raccomandato dalla letteratura e dagli esperti di definire attentamente il beneficio atteso sulla qualità di vita del paziente e, specialmente se tale terapia viene effettuata a domicilio, di considerare il carico emotivo, in termini di tolleranza, per paziente e familiari, anche in base alla prognosi attesa e al sussistere di terapie oncologiche in corso, per quanto palliative. Con la stessa attenzione va valutato e condiviso il contesto in cui decidere di sospendere la nutrizione artificiale, all'approssimarsi del fine vita.







## INFERMIERI - Comunicazioni orali

**CO01**

### **I PATTERNS DI MOBILIZZAZIONE NEI BAMBINI CON DIAGNOSI DI PATOLOGIA ONCOEMATOLOGICA RICOVERATI IN REPARTO DI DEGENZA ORDINARIA: STUDIO OSSERVAZIONALE MONOCENTRICO**

A. Allegretto, A. Bergadano, F. Rossi

*Oncoematologia Pediatrica Degenza, AOU "Città della Salute e della Scienza di Torino", Italy*

Introduzione: I pazienti pediatrici affetti da patologia tumorale tendono a muoversi meno rispetto ai pari, soprattutto durante il ricovero. Ciò impatta negativamente su sistema muscoloscheletrico, cardiorespiratorio e qualità di vita. L'obiettivo del presente studio è descrivere i *patterns* di mobilizzazione durante l'ospedalizzazione per correlarli a diagnosi, regime terapeutico ed età. Materiali e Metodi: A partire dalla letteratura, in collaborazione con i terapisti della neuropsicomotricità dell'età evolutiva, sono state create due schede di raccolta dati suddivise per età. Le domande hanno indagato la componente motoria durante la giornata. Lo studio si è svolto presso l'oncologia degenza dell'Ospedale Infantile Regina Margherita a Torino. La raccolta dati, previa approvazione del comitato etico, è durata 6 mesi (novembre 2020-maggio 2021). Risultati: In totale sono stati analizzati 433 giorni ricovero. In media, il 64,4% dei pazienti si è mosso, pressoché nella stessa misura durante il mattino e il pomeriggio. Il movimento è stato principalmente limitato da una combinazione di più cause (sintomi, somministrazione delle terapie tramite flebo, scarsa motivazione e isolamento in camera). La diagnosi di leucemia e linfoma, l'isolamento, la terapia di supporto e l'età adolescenziale aumenterebbero il rischio di sedentarietà. Discussione: La scheda di raccolta dati è uno strumento utile ed efficace per l'accertamento motorio. Benché i pazienti si muovano abbastanza, è possibile individuare soggetti a maggiore rischio di sedentarietà e quindi intervenire

precocemente durante il ricovero. Urge tuttavia la necessità di un maggiore coinvolgimento del personale infermieristico, che riveste ancora un ruolo passivo in questo processo.

**CO02**

### **IDENTIFICAZIONE DELLE COMPETENZE CORE DELL'INFERMIERE DI ONCO-EMATOLOGIA PEDIATRICA: UNO STUDIO DELPHI**

E. Fabbri<sup>1</sup>, E. Rostagno<sup>2</sup>

*<sup>1</sup>Università degli Studi di Bologna; <sup>2</sup>IRCCS Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna, Italy*

Data la mancanza di corsi di formazione specialistica omogenei a livello nazionale nel contesto infermieristico dell'onco-ematologia pediatrica in Italia, in vista della sempre maggiore attenzione alle competenze specialistiche di settore, l'obiettivo di questa ricerca è quello di identificare un core di competenze specialistiche dell'infermiere in onco-ematologia pediatrica (OEP). Lo studio è stato condotto in due fasi. Nella prima fase, tramite una revisione della letteratura, sono state identificate le competenze specialistiche dell'infermiere in OEP. Nella seconda fase, tramite il metodo Delphi, il documento prodotto con la prima fase è stato sottoposto ad un panel di esperti per ottenerne il consenso. Per ogni competenza identificata bisognava valutare quanto essa fosse "comprensibile" e "pertinente" al contesto oncologico pediatrico. Doveva poi essere individuato quello che, secondo gli esperti, poteva essere il "livello di esperienza lavorativa" necessario entro cui un infermiere dovesse diventare autonomo in ogni competenza. Dopo aver sottoposto il documento a due round, si è ottenuto un documento finale con un totale di 126 competenze, suddivise in 9 aree. Cinquantotto competenze rientrano nel livello "principiante", 46 competenze nel livello "intermedio" e 22 competenze nel livello "esperto". Il documento prodotto potrebbe avere diverse applicazioni nella pratica clinica: essere uno spunto per organizzare dei corsi di formazione

specifica per l'infermiere di OEP; essere utilizzato come strumento di autovalutazione, per confrontarsi con il team dedicandosi così alla fase di assistenza al paziente in cui si è più preparati; infine, essere utile per organizzare un percorso di inserimento per i neo-assunti sulla base delle competenze descritte.

### CO03

#### L'UTILIZZO DELLA REALTÀ VIRTUALE DURANTE LA MEDICAZIONE DEL CVC NEI BAMBINI ONCO-EMATOLOGICI

E. Piccinelli, D. Secco, A. Mastronuzzi, A.E. Tozzi, I. Campagna, A. Ripà, I. Ciaralli, M. Amicucci

*Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Italy*

**Introduzione:** La realtà virtuale (RV) è emersa come una tecnologia promettente per ridurre il dolore, il distress e l'ansia di pazienti affetti da diversi tipi di patologie. I pazienti oncoematologici pediatrici sono spesso portatori di Catetere Venoso Centrale (CVC), strumento fondamentale per evitare la venipuntura, fonte di dolore e distress. D'altra parte, il CVC deve essere medicato, un evento che frequentemente genera preoccupazione, ansia e distress nei bambini. **Obiettivi:** Gli obiettivi dello studio sono stimare il gradimento da parte di pazienti e familiari, descrivere le variazioni di ansia e distress da parte dei pazienti e la percezione da parte del personale presente. **Materiali e Metodi:** Studio osservazionale che prevede l'utilizzo di un dispositivo per la RV sia prima che durante la medicazione del CVC. Sono stati rilevati valori baseline rispetto al distress e all'ansia, prima e durante l'esecuzione della medicazione del CVC con e senza visore della RV. Per effettuare queste rilevazioni sono stati utilizzati dei questionari validati. **Risultati:** Dai 22 pazienti osservati si evince una netta riduzione di ansia e distress fino a 2.5 punti prima e durante la procedura (dati del Distress Thermometer). Riguardo al gradimento si osserva che sia i bambini che le famiglie hanno apprezzato molto il progetto, poiché circa il 90%, ha risposto con i punteggi massimi al questionario. **Conclusioni:** Possiamo affermare che la RV si è dimostrata una tecnologia promettente per ridurre il distress dei bambini sia prima sia durante la medicazione del CVC e gradita ai pazienti, alle famiglie e al personale sanitario.

### CO04

#### INFERMIERI E BLINATUMOMAB: ANALISI DI UN BISOGNO FORMATIVO ATTRAVERSO UNO STUDIO OSSERVAZIONALE PROSPETTICO

G. Del Giorno, E. Vismara, M. Piazzalunga, C. Negri, M. Canesi

*Fondazione Monza e Brianza per il Bambino e La sua Mamma, Italy*

**Background:** Nella U.O. di Ematologia Pediatrica 37 pazienti affetti da LLA sono stati sottoposti al trattamento con Blinatumomab (2013-2021), anticorpo monoclonale che richiede una somministrazione con pompa dedicata e gestione domiciliare. Tra gli effetti

collaterali più comuni: febbre (95%), febbrecola (5%), nausea/vomito (38%), sintomi neurologici (32%), artralgie/dolore lombare (35%), CRS (11%). Considerato l'elevato turnover di personale all'interno del reparto, al fine di uniformare le conoscenze relative alla somministrazione del farmaco, gestione della pompa infusione e conoscenza degli effetti collaterali con relativo trattamento, si rende necessario un intervento formativo strutturato per il personale più giovane. **Materiali e Metodi:** Agli infermieri assunti da meno di 2 anni viene somministrato online un questionario a risposta multipla relativo a 5 aree (meccanismo d'azione del Blinatumomab/ gestione della pompa d'infusione e cambio sacca/ protocolli di terapia in cui è inserito il farmaco/ effetti collaterali e le tempistiche di presentazione/ gestione delle complicanze). I dati vengono raccolti tra giugno e luglio 2022. **Risultati attesi:** Il questionario verrà compilato da 14 infermieri (età media: 26 anni; anzianità media di servizio: 14 mesi). Sarà effettuata un'analisi statistica descrittiva sulle conoscenze/competenze del gruppo. Si intende stratificare i risultati per età di servizio. Verranno anche indagate criticità organizzative/logistiche riguardanti l'infusione del farmaco. **Conclusioni:** Il gap formativo e/o organizzativo emerso permette di definire contenuti, tempi e modalità su cui disegnare l'intervento formativo da condurre anche attraverso la costituzione di una "Blina Unit", ossia un team di infermieri, medici e farmacisti esperti responsabili della formazione dello staff neoassunto e di riferimento per il personale senior.

### CO05

#### END OF LIFE CARE IN ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA: TRA DIRITTI E REALTÀ

V. Viviani, G. Niero, C. Bellucco, N. Celon, E. Carrossa, A. Matria

*UOC Oncoematologia Pediatrica Azienda Ospedale-Università di Padova, Dipartimento Didattico-Scientifico-Assistenziale integrato Salute della Donna e del Bambino, Italy*

Le Cure Palliative Pediatriche sono un approccio che migliora la qualità della vita dei pazienti e delle famiglie che si confrontano con problemi associati a malattie inguaribili, tramite un'assistenza globale e multidisciplinare, con l'obiettivo di garantire i diritti fondamentali soprattutto nel bambino morente. Ciò viene enunciato dalla Carta di Trieste, tramite la declinazione di 10 diritti imprescindibili che fungono da guida nell'accompagnamento nell'End of Life. Lo studio ha indagato il punto di vista dei professionisti sanitari (medici, infermieri, psicologi) operanti all'interno dell'Oncoematologia Pediatrica di Padova rispetto ai diritti sanciti dalla Carta di Trieste e alla percezione del rispetto degli stessi durante la fase di terminalità. Utilizzando un disegno osservazionale descrittivo, è stato somministrato a mezzo mail (in forma anonima e digitale) uno strumento volto a misurare il grado di accordo/disaccordo, su scala Likert a 5 possibilità di risposta, dei 73 professionisti inclusi nello studio rispet-

to agli obiettivi enunciati. Le 44 risposte ottenute dimostrano come il personale dell'Onco-ematologia Pediatrica di Padova condivida pienamente i diritti proclamati della Carta di Trieste; contemporaneamente, emerge una disomogeneità tra la pianificazione assistenziale nella fase di terminalità e la percezione del rispetto dei diritti. Come dimostrato in letteratura si evidenzia, anche nella realtà patavina, la difficoltà degli operatori di gestire l'emotività, di superare lo stigma culturale rispetto alle cure palliative oltre che alla carenza di competenze generali in cure palliative pediatriche. Risulta fondamentale quindi: sensibilizzare tutti i professionisti sul tema in questione, puntare all'acquisizione di competenze specialistiche, lavorare in sinergia per l'attivazione precoce delle simultaneous care.

#### CO06

##### **TARGET THERAPY IN ONCOLOGIA PEDIATRICA: EVENTI AVVERSI CORRELATI ALLA SOMMINISTRAZIONE DEGLI INIBITORI DELLE TIROSIN-CHINASI NEI PAZIENTI CON TUMORI SOLIDI**

E. Balboni, S. Macchi

*Fondazione IRCCS Istituto Tumori Milano, Italy*

**Background.** Negli ultimi due decenni in ambito oncologico stanno trovando spazio le terapie orali mirate, quali quelle con inibitori tirosin-chinasici (TKI). Nel campo dei tumori solidi pediatrici i TKI vedono sempre maggior impiego nelle recidive di malattia e in caso di tumori refrattari. Queste molecole possono comportare tossicità ed effetti collaterali peculiari e differenti da quelli delle chemioterapie tradizionali che necessitano di essere riconosciuti e gestiti adeguatamente e che possono ridurre la compliance del paziente. **Obiettivi.** Questo studio si propone di effettuare una revisione della letteratura allo scopo di valutare il profilo di tollerabilità e di sicurezza dei TKI somministrati a pazienti oncologici pediatrici con tumore solido. **Metodi.** Per la revisione sono stati utilizzati i database elettronici PubMed e CINAHL tramite le parole chiave adverse events, cancer, oncology, oral anticancer treatment, pediatric, target therapy, tyrosine kinase inhibitors. **Risultati.** Gli eventi avversi riportati con TKI differiscono da quelli avvertiti durante la chemioterapia e si diversificano a seconda della molecola utilizzata. Tra gli effetti indesiderati più comuni nel trattamento con TKI sono presenti quelli gastrointestinali quali diarrea, nausea e vomito; quelli cutanei che si manifestano con rash acneiforme; e gli eventi cardiovascolari quali allungamento del QT, insufficienza cardiaca, ipertensione. Possono inoltre verificarsi anoressia, astenia e sindrome mano piede. Gli inibitori altamente specifici come larotrectinib e selpercatinib richiedono riduzioni della dose in meno del 10% dei pazienti, mentre un terzo o più dei i pazienti che ricevono inibitori multi-TKI richiedono modifiche del trattamento. **Conclusioni.** Con l'aumento dell'impiego di molecole orali, quali i TKI è necessario migliorare il livello di conoscenza degli infermieri su questi agenti ed i loro potenziali

effetti avversi al fine di migliorare l'assistenza ai pazienti oncologici pediatrici e alle loro famiglie.

#### CO07

##### **FAMILY CENTERED CARE E PROFESSIONISTI SANITARI: STUDIO DESCRITTIVO-OSSERVAZIONALE SULLA PERCEZIONE E GESTIONE DEL MODELLO IN ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA DELL' AZIENDA - OSPEDALE UNIVERSITÀ PADOVA**

A. Baggio, L. Cosma, F. Lacarbonara, A. Mastroia, C. Boscaro, A. Biffi

<sup>1</sup>*Università degli Studi di Padova, Corso di Laurea in Scienze Infermieristiche, Dipartimento di Medicina;*  
<sup>2</sup>*UOC Oncoematologia Pediatrica Azienda Ospedale-Università di Padova, Dipartimento Didattico-Scientifico-Assistenziale Integrato Salute della Donna e del Bambino, Italy*

In seguito alla diagnosi di malattia oncologica di un bambino, l'intera famiglia viene travolta da un cambiamento radicale ed è chiamata ad affrontare grandi sfide. Negli ultimi anni è cresciuta la consapevolezza di considerare la famiglia nella sua globalità e questo ha condotto ad un coinvolgimento della stessa nella pianificazione del percorso di cura. Parliamo, dunque, di un modello Family Centered Care (FCC). Lo scopo di questo studio descrittivo osservazionale è quello di indagare, attraverso il questionario "Family-Centred Care Questionnaire Revised (FCCQ-R)", la percezione dell'applicabilità del modello negli operatori sanitari del reparto di Oncoematologia Pediatrica dell'Azienda-Ospedale Università Padova. Il FCCQ-R è uno strumento validato composto da 45 domande a risposta multipla. Per ogni item è possibile esprimere un grado di accordo utilizzando la scala Likert che va da "forte disaccordo" (1) a "forte accordo" (5). Il campione è composto da tutti professionisti sanitari (medici, infermieri, operatori sociosanitari) del reparto. Il questionario sarà somministrato nel periodo tra il 4 luglio e il 24 luglio, in forma anonima e recapitato tramite e-mail. Lo studio si concluderà ad agosto 2022 ed i dati saranno analizzati tramite statistiche descrittive. È ampiamente descritto in letteratura che coinvolgere attivamente i genitori ed i piccoli pazienti, rendendoli protagonisti del processo di cura, favorisce il benessere psicologico, riduce lo stress, aumenta l'aderenza terapeutica ed incrementa la fiducia nel il team di cura. Questo studio ci permetterà di identificare i punti di forza e le criticità del modello al fine di poterne favorire l'applicabilità nella pratica quotidiana.

#### CO08

##### **LETTERE IN CORSIA: UN PROGETTO DI MEDICINA NARRATIVA**

L. Zanghi, M. Amicucci, I. Ciaralli

*Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Italy*

In collaborazione con l'Organizzazione Mondiale

della Sanità, l'International Council of Nurses, la fondazione Burdett Trust for Nursing e in occasione del bicentenario della nascita di Florence Nightingale, infermiera considerata fondatrice dell'assistenza infermieristica moderna è stato realizzato il programma Nursing Now che mira a migliorare lo status e il profilo dell'assistenza infermieristica. Da questo nasce l'idea di raccogliere lettere, pensieri, disegni fotografie di bambini, ragazzi e genitori che si ritrovano a vivere l'esperienza di malattia in un reparto complesso come quello dell'oncoematologia pediatrica. In particolare modo è stato chiesto loro di descrivere come vedono la figura dell'infermiere durante tutto il percorso assistenziale dalla comunicazione della diagnosi e quindi dall'accoglienza in reparto fino alla loro dimissione e successivi follow-up. Da queste lettere emerge quanto l'Infermiere sia una figura fondamentale per i pazienti ed i loro familiari in un periodo difficile come quello della malattia oncoematologica. Un commovente, sentito, unico progetto di medicina narrativa che raccoglie parole che valorizzano la figura dell'infermiere e si realizza nella creazione di un'opera letteraria denominata "Lettere in Corsia". Quanto tratto da lettere e pensieri raccolti, dovrebbe essere letto non solo da chi conosce la realtà dell'oncoematologia pediatrica, ma da chiunque non ne faccia parte, perché solo leggendo tali testimonianze si può capire cosa significhi affrontare per i bambini, adolescenti e le loro famiglie un lungo periodo di malattia e trarne un insegnamento di vita.

#### CO09

##### **"CHIEDIMI COSA MI PIACEREBBE FARE!": STUDIO OSSERVAZIONALE SUGLI INTERESSI DEI PAZIENTI VERSO LE ATTIVITÀ RICREATIVE IN ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA DI VERONA**

A. Zanarotto, A. Castagna, M. Casagrande, F. Zeni, S. Saglimbeni, E. Pletto, S. Giannino, V. Solfa, E. Caruso, S. Cesaro

*UOC Oncoematologia Pediatrica & TCSE, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Italy*

Background: Nel bambino oncoematologico l'ospedalizzazione e le procedure invasive sono causa di stress, ansia, isolamento e solitudine, anche per carenza di spazi. Nell'ambito delle terapie complementari, le attività ludico-ricreative possono favorire l'accettazione e migliorare l'esperienza dell'ospedalizzazione. Obiettivo dello studio: Identificare nuove attività ludico-ricreative adeguate al vissuto del paziente pediatrico oncoematologico ricoverato. Setting e Campione: Studio osservazionale monocentrico con l'arruolamento di pazienti oncoematologici, di età compresa tra 0 e 18 anni. Il reclutamento atteso è di 55 pazienti in un anno, così suddivisi: 17 tra 0-5 anni, 22 tra 6-12 anni e 14 tra 13-18 anni. Metodi: Prima fase. Revisione ed analisi della letteratura scientifica pertinente e successiva redazione di un questionario, adattato alle diverse fasce di età (0-5, 6-12 e 13-18 anni),

volto ad indagare il vissuto (fisico, emotivo, sociale e scolastico) dei pazienti e le loro preferenze rispetto a proposte di attività ludico-ricreative. Redazione di un protocollo di studio con scheda raccolta dati e sottomissione per l'approvazione al Comitato Etico locale. Seconda fase. Somministrazione del questionario ai pazienti (e caregiver per la fascia 0-5) da parte del personale infermieristico e degli psicologi, previo consenso informato. L'obiettivo è di raccogliere almeno 10 questionari per fascia di età. Terza fase. Analisi dei dati e proposta di nuove attività ludico-ricreative. Conclusioni: Riteniamo, con questo studio, di individuare le attività ludico-ricreative che potrebbero essere introdotte o implementate nel nostro Centro per migliorare lo stato emotivo e il vissuto psico-fisico dei pazienti presi in carico.

#### CO10

##### **BURNOUT DEGLI INFERMIERI DI ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA DURANTE LA PANDEMIA COVID-19: UNO STUDIO LONGITUDINALE PROSPETTICO**

E. Rostagno<sup>1</sup>, M. Crotti Partel<sup>2</sup>, M. Amicucci<sup>3</sup>

<sup>1</sup>IRCCS Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna;

<sup>2</sup>Università degli Studi di Brescia; <sup>3</sup>IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Italy

Le sfide presentate dalla pandemia globale di COVID-19 hanno intensificato i fattori di stress posti sugli infermieri, con possibile incremento dei livelli di burnout. Acquisire una migliore comprensione del burnout degli infermieri di oncoematologia pediatrica, della sua incidenza e delle sue cause, nonché delle strategie per ridurlo o prevenirlo, aiuterà a migliorare l'assistenza ai pazienti e il benessere del personale infermieristico anche dopo la pandemia. A tale scopo è stato condotto uno studio longitudinale, prospettico con l'obiettivo di misurare i livelli di burnout tramite il Maslach Burnout Inventory in tre momenti diversi: ad inizio pandemia, al termine del primo lockdown e al termine dell'emergenza sanitaria. Ad ogni singolo time point hanno risposto circa 200 infermieri. Fra la prima e la terza valutazione il punteggio medio della dimensione "esaurimento emotivo" è passato da 14.6% a 16.8%, mediamente basso, ma l'incidenza del livello più alto è passata da 12.2% a 19.7%. Il punteggio medio della dimensione "depersonalizzazione" si mantiene basso in tutti e tre i time points, con un incremento dell'incidenza del livello più alto che passa da 9.6% all'inizio dello studio a 13.7% alla terza valutazione. La dimensione "gratificazione personale" si mantiene mediamente a livelli moderati durante tutto lo studio, con un'incidenza del livello più basso che passa dal 41.3% ad inizio studio a 43.7% al termine dell'emergenza sanitaria. La pandemia ha modificato i livelli di burnout degli infermieri di oncoematologia pediatrica e questo fenomeno deve essere tenuto in considerazione dalle organizzazioni sanitarie per tutelare il benessere psico-fisico dei professionisti.



**CO11****BURNOUT IN ONCOLOGIA PEDIATRICA: TEAM BUILDING E ARTETERAPIA COME STRATEGIA PER MIGLIORARE LE DINAMICHE DI GRUPPO E IL CLIMA EMOTIVO**

L. Dario<sup>1</sup>, A. Guido<sup>1,2</sup>, L. Peruzzi<sup>1,2</sup>, R. Pistilli<sup>1</sup>, S. Pianezzi<sup>1</sup>, A.M. Viteritti<sup>1</sup>, G. Petruccini<sup>1</sup>, M. Tibuzzi<sup>3</sup>, A. Romano<sup>1</sup>, A. Ruggiero<sup>1</sup>, D.P.R. Chieffo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>UO Oncologia Pediatrica, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS; <sup>2</sup>UO Psicologia Clinica, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS; <sup>3</sup>Fondazione Lene Thun, Italy

Lo stress da lavoro correlato (burnout), come definito dall'OMS, è una sindrome caratterizzata da spossatezza, negatività, cinismo, ridotta energia ed efficacia professionale. Le emozioni generate dal bambino malato possono creare negli operatori sanitari complessi meccanismi psichici di difesa e portare a situazioni stressanti. Considerando le linee guida SIOP, il personale sanitario dovrebbe riconoscere le "fasi" dello sviluppo del burnout, comprenderne le cause, adottare misure preventive per fronteggiarlo. L'U.O. di Oncologia Pediatrica della Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, è impegnata in un progetto pilota multidisciplinare per prevenire/limitare il burnout nel personale infermieristico, intervenendo sugli aspetti dannosi dell'ambiente lavorativo. È stato condotto uno studio di prevalenza con lo scopo di valutare il grado di burnout dell'equipe assistenziale (N=19). I test usati sono: Maslach Burnout Inventory-MBI, Toronto Alexithymia Scale-TAS20, Difficulties in Emotion Regulation Scale-DERS. Dai dati emerge un livello di rischio da monitorare: rischio alto nella scala Gratificazione Personale (32.94), rischio moderato nella Depersonalizzazione (9), rischio basso nell'Esaurimento Emotivo (15.57) e punteggio totale per alestitimia e per disregolazione emotiva clinicamente significativo TAS20 (54.15) e DERS (90.78). I dati evidenziano l'importanza del progetto che prevede la realizzazione di attività di team building seguendo il principio dell'arteterapia, in collaborazione con Fondazione THUN. Il team è guidato nella creazione di opere in argilla che diventeranno parte di un'opera collettiva che decorerà l'ambiente ospedaliero, promuovendo un'esperienza di gruppo e ricordi positivi a sostegno del clima lavorativo. Al termine del progetto si effettuerà una rivalutazione al T1 delle variabili di studio.

**CO12****RIMANIAMO IN RETE: PROGETTO PILOTA DI INTEGRAZIONE E FORMAZIONE DEI PROFESSIONISTI INFERMIERI APPARTENENTI ALLA RETE REGIONALE VENETO HUB & SPOKE SULLA GESTIONE DEL PAZIENTE ONCOEMATOLOGICO PEDIATRICO**

L. Cosma, E. Opocher, M. Garola, A. Mastria, M.N. Vianello, M. Orlando, P. De Vecchi, C. Boscaro, A. Biffi

UOC Oncoematologia Pediatrica Azienda Ospedale-Università di Padova, Dipartimento Didattico-Scientifico-Assistenziale Integrato Salute della Donna e del Bambino, Italy

La Rete Regionale OncoEmatologica Pediatrica del Veneto (ROEPV), istituita nel 2014, è organizzata su modello Hub & Spoke con funzione di coordinamento affidata ai Centri HUB di Oncoematologia Pediatrica del Veneto (COPV): UOC Padova e Verona. I COPV hanno l'onere di coordinare, aggiornare e monitorare la corretta applicazione dei percorsi diagnostico-terapeutici - assistenziali. Obiettivo principale progetto "Rimaniamo in Rete": miglioramento continuo dell'assistenza al paziente onco-ematologico pediatrico, in ottica patient centered. Paziente in carico al centro HUB di Padova. Obiettivi Specifici: • Potenziamento formazione personale centri spoke; • Standardizzazione servizi erogati sul territorio e controllo della qualità. Strumenti di project management per lo sviluppo del progetto: • analisi contesto e fattibilità: individuazione bisogni formativi infermieri centri spoke; elaborazione piano di sostenibilità economica; • Matrice SWAT: individuazione risorse disponibili, creazione team multidisciplinare per la formazione, individuazione stakeholders, definizione complessità del progetto; • Modello organizzativo: definizione obiettivi, percorsi di affiancamento e durata del progetto (GANTT); elaborazione piano formativo residenziale e FSC. • Matrice delle responsabilità: individuazione figure strategiche, definizione ruoli e responsabilità nei diversi percorsi attraverso tabelle a matrice. Risultati preliminari: definiti ruoli e responsabilità centro COPV e centro spoke ULSS3 Serenissima; confermata collaborazione con AIL regionale; definiti bisogni formativi; elaborato piano formazione residenziale e percorso di FSC. Risultati attesi: presentazione progetto alla Regione Veneto congiuntamente al progetto Assistenza Domiciliare Integrata (ADI.OEP) già attivo.





## INFERMIERI - Poster

### P-INF1

#### PROFILO FUNZIONALE MOTORIO IN BAMBINI CON TUMORE DI RECENTE DIAGNOSI. DATI PRELIMINARI DEL PROGETTO AIL "STAI BENE2.0!"

M. Lorenzon<sup>1</sup>, K. Da Rui<sup>2</sup>, I. Fighera<sup>2</sup>, M. Tonellato<sup>3</sup>, E. Vinante<sup>1</sup>, D. Massano<sup>4</sup>, C. Gennai<sup>2</sup>, M. Tremolada<sup>4</sup>, L. Sainati<sup>4\*</sup>, A. Biffi<sup>4\*</sup>, A. Martinuzzi<sup>1\*</sup>

\*co-last.

<sup>1</sup>IRCCS "E. Medea" Dipartimento di Neuroriabilitazione, Polo Regionale di Conegliano-Pieve di Soligo; <sup>2</sup>Associazione Italiana Leucemia, Sezione di Padova; <sup>3</sup>UOC Riabilitazione AULSS 6 Veneto; <sup>4</sup>UOC Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedale-Università di Padova, Italy

Le morbilità primaria o secondaria caratterizzate da disabilità motoria sono frequenti nei pazienti pediatrici con patologia oncologica. Una precoce individuazione dei soggetti a rischio di sviluppare disabilità motoria o dei deficit presenti alla diagnosi potrebbe permettere una risposta riabilitativa più efficace. Il progetto "StaiBene2.0" coordinato da AIL Padova e dalla oncoematologia pediatrica della Azienda Ospedale-Università di Padova, attivo dal 01.01.2022, ha come obiettivi la precoce individuazione dei deficit motori dei pazienti oncologici e il loro ingaggio immediato in un appropriato percorso riabilitativo. Nei primi 5 mesi di attività sono stati identificati 52 pazienti con nuova diagnosi, 35 dei quali hanno accettato di partecipare al progetto e sono stati valutati seguendo un protocollo strutturato. I risultati sono stati confrontati con le valutazioni effettuate su 13 soggetti di età e diagnosi comparabili e storia di malattia >6 mesi. Una valutazione neuromotoria è stata completata per 30 soggetti con nuova diagnosi e 12 soggetti con diagnosi pregressa. Tra i soggetti con nuova diagnosi 30% sono risultati indenni sul piano motorio mentre 30% presentavano deficit globali e 40% deficit focali. Tra i soggetti di con diagnosi pregressa 23% sono senza defi-

cit, 38 con deficit globali e 30% con deficit focali. È stato avviato un percorso riabilitativo individualizzato in modalità ibrida (in presenza e in teleriabilitazione) per 13 soggetti con nuova diagnosi, embricato con il programma terapeutico oncologico. Un profilo motorio deficitario è presente in 2/3 dei bambini con nuova diagnosi di tumore per i quali un approccio riabilitativo precoce è appropriato e fattibile.

### P-INF2

#### LA COMUNICAZIONE INTERNA PER DIVULGARE INFORMAZIONI: LA NOSTRA ESPERIENZA

C. Ricciardi<sup>1</sup>, F. Russo<sup>1</sup>, R. Desantis<sup>1</sup>, C. Fedeli<sup>2</sup>, S. Ladogana<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC Oncoematologia Pediatrica; <sup>2</sup>UOS Qualità e Accreditamento, Fondazione Casa Sollievo della Sofferenza IRCCS Opera Padre Pio da Pietrelcina, Italy

La comunicazione interna è un processo complesso di comunicazione, utilizzata per la diffusione di informazioni, comunicati, dati, compiti all'interno di un'organizzazione, perché destinata al pubblico interno, sia dipendente sia collaboratori. Se per lavorare si è costretti a chiedere continui chiarimenti ai colleghi oppure si hanno dubbi ricorrenti su cosa fare o su come farlo, allora c'è qualcosa che non va. Significa che i processi non sono stati individuati con precisione. I processi chiave di tutte le organizzazioni hanno un comune denominatore: coinvolgono figure e funzioni diverse, stabilendone il ruolo ed il contributo di ogni professionista in modo inequivocabile, attraverso la formazione di un gruppo, per favorire la realizzazione di obiettivi comuni, senza dare per scontato che soggetti differenti per competenze, metodo e linguaggio siano sempre in grado di comunicare. Nella nostra realtà oltre ad aver impostato una comunicazione aperta sia con i genitori che con il paziente, per aiutare a capire e gestire la malattia, abbiamo elaborato procedure operative interne a partire dalla descrizione dei processi

della UOC in riferimento ai requisiti del SGQ dell'IRCCS, le abbiamo raccolte e verificate per offrire un alto livello di qualità per l'utenza. In conclusione, una buona comunicazione interna, che si basi su una ampia veicolazione delle informazioni e sul pieno coinvolgimento delle risorse umane nei progetti di cambiamento organizzativo, permette di costruire al meglio l'identità della uoc, favorendo sia la crescita del senso di appartenenza sia il rinnovamento qualitativo dell'immagine verso l'esterno.

#### P-INF3

##### **ASSESSMENT INFERMIERISTICO NELLA START-UP DI UNA ATTIVITÀ DI TCSE NEI LMICS/MICS**

M. Canesi<sup>1</sup>, A. Mastria<sup>2</sup>, C. Broggi<sup>1</sup>, G. Locatelli<sup>1</sup>, L. Russo<sup>1</sup>, E. Trigoso Arjona<sup>3</sup>, M. Verna<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fondazione MBBM Monza, Clinica Pediatrica Università degli Studi Milano Bicocca, Italy; <sup>2</sup>Azienda Ospedale Università di Padova, Italy; <sup>3</sup>Hospital U y Politecnico La Fe, Valencia, Spain

Background: Il TCSE è una procedura specialistica e complessa che può essere risolutiva per un certo numero di patologie e cost-saving anche nei PVS. Si tratta di una attività che coinvolge un team multidisciplinare che deve avere specifiche competenze e conoscenze. Materiali e Metodi: Nel contesto di una metodologia di capacity building e di twinning program, attraverso la revisione della letteratura e l'esperienza sul campo maturata dal team multidisciplinare del Centro, si valuta l'opportunità di definire un approccio sistematico e ripetibile infermieristico per: - Selezionare il sito di avvio dell'attività trapiantologica; - Valutare lo staff infermieristico locale rispetto a conoscenze, competenze, organizzazione, definizione di ruoli e responsabilità interne; - Definire gli obiettivi formativi e i programmi didattici e di training on the job; - Partecipare alla strutturazione del programma trapianto più in generale; - Partecipare allo sviluppo di servizi clinici e percorsi assistenziali ex novo (es. ambulatorio/follow-up da remoto). Entrano nelle considerazioni aspetti di natura etica, economica e socio-culturale come la questione di genere con le sue implicazioni nella assistenza diretta al paziente. Un'analisi viene fatta anche sulle caratteristiche del team di infermieri esperti che possono, in loco o da remoto, interagire a vario livello con il team locale. Risultati: Avere dei riferimenti di pre-requirements di questo genere può aiutare a standardizzare i processi, stimare in modo realistico fattibilità e sostenibilità del programma e ottimizzare l'impiego di risorse umane e materiali, nell'ottica di una buona riuscita del programma e di una assistenza di qualità al paziente.

#### P-INF4

##### **"PILLOLE DI FORMAZIONE": NECESSITÀ DI AGGIORNAMENTO CONTINUO IN ONCOEMATOLOGIA**

D. Maggio, I. Ciaralli, F. Papanozzi, F. Grassi  
*Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Italy*

La ricerca scientifica in ambito oncoematologico ha reso disponibili diversi farmaci innovativi, conseguentemente sono cambiati sia i protocolli sia le procedure sanitarie. La gestione dei pazienti oncoematologici richiede una formazione continua del personale infermieristico per la quale si è reso necessario l'inizio di un percorso di eventi formativi all'interno del dipartimento di oncoematologia del nostro ospedale con l'obiettivo di mantenere aggiornato tutto il personale infermieristico. È nata l'idea insieme al nostro Coordinatore Dipartimentale di creare un "Team di Formazione" intento a creare laboratori formativi sia in presenza che a distanza tramite piattaforma dedicata, basati sulle esigenze degli infermieri del Dipartimento di Oncoematologia, con l'intento di stimolare i colleghi ad una adeguata preparazione e a migliorare ulteriormente le proprie conoscenze nell'ambito della professione. L'obiettivo principale dello studio è valutare il livello di efficacia di tali eventi formativi tramite l'utilizzo di un questionario online da sottoporre ai partecipanti dei corsi, attraverso il quale verranno evidenziati i punti chiave atti a migliorare i futuri insegnamenti. Abbiamo già potuto riscontrare dei feedback positivi per gli eventi effettuati fino ad oggi. L'affluenza maggiore è stata riscontrata negli eventi didattici online (75%) che consentono al professionista di potersi formare adeguatamente anche da casa senza dover modificare la propria routine familiare. Il tutto è ancora in continua evoluzione e necessita di revisione approfondita ma ad oggi è già possibile osservare il miglioramento nell'assistenza al paziente oncoematologico pediatrico (90%) e aumento delle conoscenze in merito a nuove procedure (85%) e nuovi farmaci (95%).

#### P-INF5

##### **PROGETTO DI ASSISTENZA DOMICILIARE PEDIATRICA "VOGLIO STARE A CASA...VIENI TU!"**

B. Molteni, A. Pucci, F. Cervello, A. Fracchia, L. Arada  
*Ospedale Infantile Regina Margherita, Italy*

Il progetto, destinato ai pazienti dell'oncoematologia pediatrica dell'Ospedale Infantile Regina Margherita e finanziato dalle associazioni UGI e AIL, è stato promosso nel maggio 2019 per permettere ai pazienti di condurre una vita sempre più vicina alla normalità durante tutte le fasi del percorso terapeutico, con il fine di ridurre gli accessi in ospedale e diminuire il tempo trascorso in Day-Hospital e Ambulatorio. Il servizio è gestito dal personale infermieristico dell'oncoematologia pediatrica dell'Ospedale Infantile Regina Margherita proveniente dall'oncoematologia degenza e dal Centro Trapianti di Cellule Staminali. Il servizio copre l'intera città di Torino, la prima cintura e parte della seconda cintura per un totale di 24 comuni. Attualmente i pazienti arruolati sono 245 con una media di 12-15 accessi giornalieri. L'equipe si prende carico sia dell'attività organizzativa, sia dell'erogazione di numerose prestazioni infermieristiche. Il progetto ha riscontrato ampia approvazione sia da parte dei pazienti e rispettive famiglie che da parte del



personale sanitario, poiché ha dato la possibilità a tanti bambini di non assentarsi frequentemente da scuola, diminuire il numero di accessi presso i servizi di oncematologia, abbreviare i tempi di attesa ospedalieri, agevolare la gestione familiare ed in particolare aumentare la compliance dei pazienti. Con questo servizio gli infermieri pediatrici delle due U.O. prestano assistenza al paziente durante tutto il percorso terapeutico avendo così la possibilità di seguirne gli sviluppi attuando un'assistenza olistica che comprenda anche la valutazione dell'ambiente abitativo prestando maggiore attenzione alle famiglie in difficoltà.

#### P-INF6

### ASSISTENZA DOMICILIARE ONCOEMATOLOGICA PEDIATRICA, ESPERIENZA DEL CENTRO DI PADOVA

C. Bellucco<sup>1</sup>, D. Massano<sup>1,2</sup>, M. Garola<sup>1</sup>, L. Cosma<sup>1</sup>, F. Verlati<sup>3</sup>, T. Borgia<sup>1</sup>, N. Celon<sup>1</sup>, P. Lattanzio<sup>1</sup>, L. Marenzi<sup>1</sup>, A. Mazzoni<sup>1</sup>, G. Piccolo<sup>1</sup>, A. Biffi<sup>1</sup>, L. Sainati<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC Oncematologia Pediatrica Azienda Ospedale-Università di Padova, Dipartimento Didattico-Scientifico-Assistenziale Integrato Salute della Donna e del Bambino; <sup>2</sup>Associazione Italiana Leucemie, sezione di Padova; <sup>3</sup>Distretto Padova Bacchiglione, AULSS 6 Euganea, Italy

Negli anni '90 si sono sviluppati i primi programmi di assistenza domiciliare oncematologica pediatrica (ADI.OEP) in USA e più recentemente in Italia. Oggi 13 Centri AIEOP hanno attivi programmi ADI.OEP, eterogeni come modalità organizzative e prestazioni effettuate a domicilio. Il presente lavoro riporta l'esperienza del progetto ADI.OEP attivo a Padova dal 2018, regolamentato da una Convenzione stipulata tra Azienda Ospedaliera e ULSS-6 Euganea che prevede una stretta collaborazione tra i due Enti assegnandone le rispettive responsabilità. Il Centro garantisce formazione degli operatori, affiancamento nelle prime fasi quale formazione sul campo, intervento in caso di criticità con reperibilità h24. Da gennaio 2020 a maggio 2022 sono stati effettuati 6 corsi di formazione frontale e a distanza per 89 infermieri dell'ULSS-6. Nello stesso periodo sono stati assistiti 95 pazienti, di cui 48 affetti da leucemia/linfoma, 23 da tumori solidi e 11 da tumori cerebrali. Sono stati effettuati 1121 accessi infermieristici per prelievi (86%), medicazioni del catetere venoso, tamponi per Covid-19, infusioni di chemioterapia (71) e terapia antibiotica; nel 48% dei casi dagli infermieri del distretto in autonomia, nel 48% dal personale dell'Oncoematologia o congiuntamente. Sono state effettuate 543 visite mediche, di cui 46% da parte dei medici/pediatrati di famiglia in autonomia. La stretta collaborazione ospedale-territorio garantisce la continuità del trattamento oncologico anche a domicilio del paziente. Nel periodo pandemico si è rivelato uno strumento particolarmente efficace e gradito da pazienti e famiglie. Il progetto è realizzato con il finanziamento di AIL Sezione di Padova.

#### P-INF7

### SPERIMENTAZIONE CLINICA: UN NUOVO CAPITOLO NELL'OPUSCOLO "INFORMATIVA DI REPARTO - ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA OIRM"

F. Resente, N. Bertorello, G. Zucchetti, C. Cagnazzo, R. Cenna, E. Deluna, M. Basiricò, F. Testù, F. Fagioli

*AOU città della salute e della scienza di Torino - Presidio Infantile Regina Margherita, Italy*

Razionale: Ogni famiglia che viene accolta per la prima volta nel reparto di Oncoematologia riceve un opuscolo informativo nel quale viene descritta l'organizzazione della struttura con particolare riferimento a reparti, routine giornaliera e servizi afferenti. Dai colloqui con i pazienti e attraverso i questionari di qualità da loro compilati è emersa la necessità di far luce sul mondo della ricerca clinica che, seppur poco conosciuta, coinvolge più del 60% dei pazienti pediatrici oncologici. Materiali e Metodi: Un gruppo multidisciplinare composto da un medico, un'infermiera di ricerca e alcune psicologhe ha effettuato una ricerca bibliografica sul materiale informativo già presente in letteratura e l'analisi del opuscolo forniti dagli Sponsor. Il gruppo, dopo incontri dedicati, ha proceduto alla stesura di un testo che, in quanto contenuti e grafica, fosse adeguato a genitori e bambini seguiti presso l'OIRM. Risultati: È stato redatto un capitolo inerente le sperimentazioni cliniche che a breve verrà integrato nel opuscolo informativo. Il capitolo descrive cosa è uno studio clinico, quali sono le fasi di sviluppo di un farmaco, chi può partecipare a una sperimentazione e cosa aspettarsi dalla stessa. Conclusioni: L'inserimento all'interno dell'opuscolo di un capitolo che spieghi con parole semplici e chiare i punti cardine della ricerca clinica riteniamo possa migliorare e rendere più chiara la visione da parte di genitori e pazienti del mondo della ricerca, favorendo così una partecipazione più consapevole ai trial e il potenziale sviluppo di nuovi farmaci.

#### P-INF8

### 2012-2022: L'ESPERIENZA DECENNALE DEL CENTRO AIEOP DI MONZA NELL'AMBITO DELLE CURE PALLIATIVE PEDIATRICHE (CPP) DOMICILIARI, TRA PRESENTE E FUTURO

G. Locatelli, A.C. Crespi, M. Canesi, N. Mandelli, C. Negri, M. Spinelli, F. Dell'Acqua, M. Spotti, P. Ferrari, M. Adzic

*Fondazione MBBM Monza, Clinica Pediatrica Università degli Studi Milano Bicocca, Italy*

Nel 2012 nasce il gruppo CPP di Monza su iniziativa di medici e infermieri del Centro, sostenuti economicamente dalla Fondazione Magica Cleme Onlus, prediligendo il domicilio del paziente come luogo ideale di assistenza. Finora i pazienti presi in carico sono stati 25 (di cui 7 gestiti in collaborazione con altri servizi territoriali) con patologia prevalente: leucemia linfoblastica acuta B recidivata; distanza massima dal Centro: 1 ora;

durata media presa in carico: 21 giorni. Identificato il caso, la famiglia viene coinvolta nel processo decisionale rispetto a preferenze sul luogo di cura e gestione dei sintomi prevalenti. L'assistenza domiciliare si concretizza attraverso l'adesione volontaria di medici e infermieri delle Unità Operative che garantiscono una reperibilità telefonica 24/7 e visite domiciliari. Per ogni paziente si identificano un medico ed un infermiere di riferimento, come unica interfaccia tra equipe e famiglia. Gli accessi alla struttura sanitaria vengono ridotti progressivamente e le procedure assistenziali e di supporto sono spostate al domicilio. L'andamento clinico-

assistenziale è costantemente condiviso con il team ospedaliero e, al termine del percorso di cura, il gruppo effettua un debriefing analizzando i risultati e le criticità riscontrate. Punti di forza e limiti: pregressa conoscenza/rapporto di fiducia tra famiglia e staff attivato a domicilio; soddisfazione espressa dalla famiglia; saltuaria scarsità di personale disponibile; breve durata della presa in carico; necessità di implementare percorsi per gestione di specifici prodotti (emoderivati a domicilio). Da consolidare ulteriormente ed attivare precocemente i percorsi di collaborazione con i curanti sul territorio (PLS) e la rete socio-sanitaria territoriale.



## INFERMIERI - Relazioni

### L'INFERMIERE PEDIATRICO DEL FUTURO: COSA DOBBIAMO SAPERE

M. Bonino

*Infermiera Pediatrica, Italy*

Gli Infermieri sono chiamati ad occuparsi delle persone, sane o malate, di tutte le età e rispondere ai loro bisogni di salute. L'attuale orizzonte socio-sanitario chiede agli Infermieri di essere attenti a tutta la popolazione, in particolare alla popolazione pediatrica e alle famiglie: in particolare l'Infermiere Pediatrico e l'Infermiere di Area Pediatrica devono occuparsi dei neonati, dei bambini nelle varie fasce di età, degli adolescenti e dei giovani adulti. Da recenti dati Istat, riguardo la popolazione pediatrica (0-18 anni) risulta forte il fenomeno dell'aumento della povertà. Nell'Italia post-pandemia, si stima una popolazione pediatrica di almeno 10 milioni di minori: di questi oltre la metà al di sotto dei 10 anni e almeno il 10% sono i bambini stranieri. In questo periodo, a causa della guerra in Ucraina, i minori stranieri risultano in incremento: al 15 Luglio 2022 il Ministero degli Interni riferiva di aver registrato 46.783 nuovi minori dall'Ucraina. Sono in aumento le patologie croniche in ambito pediatrico a cui si sono aggiunte le psicosi post-covid e l'arrivo di bambini migranti ci mette di fronte a specifici bisogni assistenziali. I rapidi cambiamenti demografici, culturali ed economici, richiedono al nostro paese figure professionali in ambito pediatrico formate e motivate al fine di garantire un'assistenza di qualità che tuteli la salute dei minori quale diritto fondamentale dell'infanzia. Il sistema salute e i cambiamenti sociali ed epidemiologici impongono una revisione dell'impianto formativo degli infermieri, per rispondere, in modo efficace, sia all'emergere dei nuovi bisogni che alla complessità degli ambienti sanitari e socio-sanitari. Orientare la formazione Infermieristica verso la specializzazione, per l'acquisizione di conoscenze e competenze per specifiche aree cliniche, è una proposta che trova consenso sia

nella letteratura internazionale che italiana, nella quale si afferma che le competenze specialistiche sono sempre riferite alla pratica clinica, contribuiscono allo sviluppo della professione e contribuiscono a migliorare gli esiti clinici delle persone assistite, migliorando il benessere lavorativo degli infermieri.

### ESSERE INFERMIERE IN ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA ALL'ESTERO

A. Fracchia, A. Zibaldo

<sup>1</sup>Torino; <sup>2</sup>AORN Santonbono Pausillipon, Napoli, Italy

Introduzione: L'esperienza infermieristica in paesi anglofoni apre orizzonti sul ruolo ed il potenziale professionale e formativo degli infermieri. Gli infermieri esperti trovano carriere appaganti in posizioni di responsabilità, spesso gestendo cliniche guidate da infermieri o assumendo ruoli di leadership a livello dirigenziale. È possibile sviluppare la carriera in ruoli clinici, di ricerca, di formazione e di gestione, crescere sia dal punto di vista professionale che dal punto di vista economico e lavorare in autonomia. Obiettivi: Mostrare le opportunità di carriera infermieristica all'estero ed il suo ruolo di leader. Definire i ruoli del Nursing Tutor, Research Nurse, Clinical Nurse Specialist, Practice Development Nurse, Advanced Nurse Practitioner. Metodi: L'intervento sarà strutturato confrontando le esperienze pratiche dei lavoratori integrando una review della letteratura scientifica. Risultati: Management e Leadership clinica affidata agli infermieri implementa l'outcome clinico dei pazienti, l'inserimento di infermieri nell'asset organizzativo delle strutture ospedaliere, migliora l'efficacia e l'efficienza dei servizi offerti. Conclusioni: Il sistema sanitario nazionale italiano (SSN) deve porsi come obiettivo la creazione di una gerarchia infermieristica organizzativa e la costituzione di nuove carriere infermieristiche basandosi sulle esperienze di altri Paesi per potenziare l'assistenza sanitaria, migliorare l'organizzazione,

incrementare la soddisfazione dei professionisti sanitari e riconoscere la giusta dignità al ruolo infermieristico.

#### Bibliografia:

- American Association of Nurse Practitioners, URL <https://www.aanp.org/>
- Aruda, M.M., Griffin, V.J., Schartz, K., Geist, M., 2016. Evolving role of pediatric nurse practitioners. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners* 28, 68–74. <https://doi.org/10.1002/2327-6924.12289>
- Barnes, H., 2015. Nurse Practitioner Role Transition: A Concept Analysis: Nurse Practitioner Role Transition. *Nurs Forum* 50, 137–146. <https://doi.org/10.1111/nuf.12078>
- Bonsall, K., Cheater, F.M., 2008. What is the impact of advanced primary care nursing roles on patients, nurses and their colleagues? A literature review. *International Journal of Nursing Studies* 45, 1090–1102. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2007.07.013>
- Community of nursing, URL <https://nurse.org/>
- Cooper, M.A., McDowell, J., Raeside, L., the ANP–CNS Group, 2019. The similarities and differences between advanced nurse practitioners and clinical nurse specialists. *Br J Nurs* 28, 1308–1314. <https://doi.org/10.12968/bjon.2019.28.20.1308>
- Davidson, M.C., Malcolm, L., Sturley, L., Crowley, M., MacKinnon, F., McNally, W., 2021. The future of nurse education? Studying at the Open University in Scotland. *Br J Nurs* 30, 428–432. <https://doi.org/10.12968/bjon.2021.30.7.428>
- Furlong, E., Smith, R., 2005. Advanced nursing practice: policy, education and role development. *Journal of Clinical Nursing* 14, 1059–1066. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2005.01220.x>
- Gigli, K.H., Kahn, J., Martsolf, G., 2020. Availability of Acute Care Pediatric Nurse Practitioner Education in the United States: A Challenge to Growing the Workforce. *Journal of Pediatric Health Care* 34, 481–489. <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2020.01.006>
- Golden, J.R., 2014. A Nurse Practitioner Patient Care Team: Implications for Pediatric Oncology. *J Pediatr Oncol Nurs* 31, 350–356. <https://doi.org/10.1177/1043454214531455>
- Gu, C., Ye, M., Wang, X., Yang, M., Wang, H., Khoshnood, K., 2019. Nurse researchers' perspectives on research ethics in China. *Nurs Ethics* 26, 798–808. <https://doi.org/10.1177/0969733017720848>
- Heinen, M., Oostveen, C., Peters, J., Vermeulen, H., Huis, A., 2019. An integrative review of leadership competencies and attributes in advanced nursing practice. *J Adv Nurs* 75, 2378–2392. <https://doi.org/10.1111/jan.14092>
- Hockenberry-Eaton P, M., Jordan, C., 1992. The pediatric nurse practitioner and the physician assistant: How are we different? *Journal of Pediatric Health Care* 6, 383–384. [https://doi.org/10.1016/0891-5245\(92\)90048-9](https://doi.org/10.1016/0891-5245(92)90048-9)
- Hoffman, L.A., Guttendorf, J., 2017. Preparation and Evolving Role of the Acute Care Nurse Practitioner. *Chest* 152, 1339–1345. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.08.007>
- Hughes, V., Wright, R., Cassar, M., 2019. Nurse Leadership Development in Malta. *J Transcult Nurs* 30, 410–419. <https://doi.org/10.1177/1043659618811918>
- Kerr, H., Donovan, M., McSorley, O., 2021. Evaluation of the role of the clinical Nurse Specialist in cancer care: an integrative literature review. *Eur J Cancer Care* 30. <https://doi.org/10.1111/ecc.13415>
- Kerr, L., Macaskill, A., 2020. The journey from nurse to advanced nurse practitioner: applying concepts of role transitioning. *Br J Nurs* 29, 561–565. <https://doi.org/10.12968/bjon.2020.29.10.561>
- Kiko, T., Kashima, Y., Kanno, D., Watanabe, T., Tadano, Y., Sugie, T., Kobayashi, K., Fujita, T., 2016. TCTAP C-111 Stent Edge Dissection Caused by Hinge Motion in Tortuous Vessels. *Journal of the American College of Cardiology* 67, S224–S225. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.318>
- Laurent, 2000. A nursing theory for nursing leadership. *J Nurs Manag* 8, 83–87. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2834.2000.00161.x>
- Manges, K., Scott-Cawiezell, J., Ward, M.M., 2017. Maximizing Team Performance: The Critical Role of the Nurse Leader: Maximizing Team Performance. *Nurs Forum* 52, 21–29. <https://doi.org/10.1111/nuf.12161>
- Mayo, A.M., Ray, M.M., Chamblee, T.B., Urden, L.D., Moody, R., 2017. The Advanced Practice Clinical Nurse Specialist. *Nursing Administration Quarterly* 41, 70–76. <https://doi.org/10.1097/NAQ.0000000000000201>
- McDermott, K.L., Schindler, C.A., Olson, K.R., Petersen, T.L., 2021. Acute Care Pediatric Nurse Practitioners as Leaders: Perceptions, Self-Identity, and Role Congruity. *Journal of Pediatric Health Care* 35, 559–563. <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2020.12.005>
- Norful, A.A., de Jacq, K., Carlino, R., Poghosyan, L., 2018. Nurse Practitioner–Physician Comanagement: A Theoretical Model to Alleviate Primary Care Strain. *Ann Fam Med* 16, 250–256. <https://doi.org/10.1370/afm.2230>
- Petersen, P.A., Way, S.M., 2017. The role of physician oversight on advanced practice nurses' professional autonomy and empowerment. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners* 29, 272–281. <https://doi.org/10.1002/2327-6924.12444>
- Raja-Jones, H., 2002. Role boundaries - research nurse or clinical nurse specialist? A literature review. *J Clin Nurs* 11, 415–420. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2702.2002.00597.x>
- Reider-Demer, M., Widecan, M., Jones, D.C., Goodhue, C., 2006. The Evolving Responsibilities of the Pediatric Nurse Practitioner. *Journal of Pediatric Health Care* 20, 280–283. <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2006.03.010>
- Royal college of nursing, URL <https://www.rcn.org.uk/>
- Sastre-Fullana, P., De Pedro-Gómez, J.E., Bennasar-Veny, M., Serrano-Gallardo, P., Morales-Asencio, J.M., 2014. Competency frameworks for advanced practice nursing: a literature review: APN competency frameworks review. *Int Nurs Rev* 61, 534–542. <https://doi.org/10.1111/inr.12132>
- Smith, P., 2007. Promoting nurse research: Phillip Smith reviews the kind of research that is carried out at trusts, how it can be promoted and how nurses can influence its subject matter. *Nursing Management* 14, 28–31. <https://doi.org/10.7748/nm2007.09.14.5.28.e4353>
- Torrens, C., Campbell, P., Hoskins, G., Strachan, H., Wells, M., Cunningham, M., Bottone, H., Polson, R., Maxwell, M., 2020. Barriers and facilitators to the implementation of the advanced nurse practitioner role in primary care settings: A scoping review. *International Journal of Nursing Studies* 104, 103443. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2019.103443>
- Wosinski, J., Belcher, A.E., Dürrenberger, Y., Allin, A.-C., Stormacq, C., Gerson, L., 2018. Facilitating problem-based learning among undergraduate nursing students: A qualitative systematic review. *Nurse Education Today* 60, 67–74. <https://doi.org/10.1016/j.nedt.2017.08.015>
- Würtz, G.M.F., Jensen, C.S., Egerod, I., 2019. International perspectives on the pediatric nurse practitioner role. *J Am Assoc Nurse Pract* 31, 773–781. <https://doi.org/10.1097/JXX.0000000000000252>

#### DALL'ALTRA PARTE: PERCHÉ HO SCELTO DI DIVENTARE INFERMIERE?

M. Hila

*Università degli Studi di Brescia, Italy*

Sono Megy, una ragazza di 24 anni e mi sono appena laureata in Infermieristica a Brescia. Tante persone, durante gli studi e durante il lavoro mi chiedevano spesso il motivo per cui io avessi scelto di diventare un'infermiera. La mia risposta spesso è stata molto breve e concisa, ovvero: ho scelto di diventare infermiera perché so di per certo quanto aiuto noi professionisti stiamo dando ai pazienti e quanto importante sia il ruolo di questa figura nel percorso di cura. A 14 anni mi è stato diagnosticato un Linfoma di Hodgkin al 4° stadio. Nel primo periodo ho fatto chemioterapia, radioterapie. In teoria il cancro doveva andarsene. Non fu così. Dopo diversi mesi il cancro si era ripresentato, più forte di prima. In questo periodo ho fatto



altri cicli di chemioterapie e un autotrapianto del mio midollo osseo; ma ancora una volta, dopo diversi mesi il cancro si ripresentò. Dovetti fare altri cicli di chemioterapie e un trapianto di midollo osseo da un donatore esterno. Per fortuna il midollo di mio fratello, più piccolo di me, era compatibile al 100% con il mio. Ora sono in vita grazie a Lui. Mio fratello mi ha salvato la vita. In tutti questi 4 lunghi anni son qui per testimoniare la forza che tutti i professionisti sanitari, soprattutto gli infermieri, mi hanno donato. Son convinta che se non ci fossero stati tutti loro, io non sarei qui. È per questo che ho deciso di diventare infermiera. Penso che la forza che mi è stata data da loro, per combattere questa malattia, sia di una forza unica. Tutti meritano di riceverla. Perché come ce l'ho fatta io, tutti ce la possono fare.

### ESPERIENZE DI PROGETTI FORMATIVI IN AMBITO ONCOEMATOLOGICO

L. Orlando

*BMT Unit Coordinato e Quality Manager del Programma Terapie Cellulari, Divisione di Ematologia, Istituto Oncologico della Svizzera Italiana, Ente Ospedaliero Cantonale, Bellinzona, Svizzera*

Background: Il focus di questa relazione è incentrata essenzialmente su un progetto di formazione chiamato Ematonurse che ha coinvolto professionisti dalle sanità e pazienti nella stesura di un documento che mettesse in risalto il ruolo dell'infermiere nella gestione dei pazienti oncoematologici sia in ospedale che sul territorio. La pandemia Covid-19 ha messo in risalto l'importanza del suo ruolo all'interno del SSN e nello specifico ha reso evidente quanto sia importante il suo ruolo nel team multidisciplinare, dove rappresenta un vero e proprio link fra il clinico e il paziente. Inoltre l'esperienza pandemica ha maggiormente evidenziato la necessità di sviluppare e/o migliorare percorsi condivisi e strutturati per decentrare l'assistenza dall'ospedale verso il domicilio. Partendo da questi presupposti il gruppo di progetto ha definito le tematiche da affrontare e approfondire sulla base delle criticità emerse attraverso un'analisi interna e di seguito sono riportati alcuni esempi: • La formazione degli infermieri sui trattamenti innovativi sia chemioterapici che immunologici in ambito ematologico; • La conoscenza della farmacovigilanza nell'ambito dei farmaci utilizzati comprese le terapie di supporto; • La prevenzione degli eventi avversi, delle reazioni avverse e degli effetti collaterali; • La disomogeneità nella gestione degli eventi avversi, reazioni avverse e degli effetti collaterali; • L'approccio al risk management e la sicurezza del paziente. Obiettivi: Il progetto EMATONurse è nato dalla volontà di valorizzare l'infermiere nella gestione del percorso di cura dei pazienti oncoematologici affetti da linfoma, con l'obiettivo di produrre delle linee di indirizzo rivolte alle strutture sanitarie per ridefinire in maniera più adeguata il suo ruolo all'interno dei reparti di oncoematologia e sul territorio, nello specifico nell'assistenza domiciliare. Inoltre, e non di minore importanza, sensibilizzare sull'importanza di una formazione 'professionizzante' specifica per patologia. Risultati: È stato

prodotto un documento condiviso da oncologi/ematologi specializzati nella cura dei linfomi, infermieri dei reparti di oncoematologia, farmacisti ospedalieri e rappresentanti delle associazioni pazienti che è stato diffuso su diversi canali a partire dal 28 febbraio 2022. Conclusioni: Questo documento ha permesso di valorizzare il ruolo dell'infermiere nel percorso terapeutico-assistenziale del paziente e di porre l'accento sulle loro necessità formative nonché sulle esigenze organizzative delle strutture sanitarie nelle quali essi operano.

### L'ATTIVITÀ RIABILITATIVA

F. Rossi

*A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino, Italy*

In Italia ogni anno si ammalano di tumore circa 1400 bambini e 800 adolescenti. L'80% di questi oggi può essere curato, ma è ad alto rischio di sviluppare gravi effetti collaterali. L'aumento dei tassi di sopravvivenza ha portato l'attenzione dei clinici alla riduzione degli effetti collaterali correlati e alla promozione della qualità della vita. La riabilitazione è una terapia complementare efficace a ridurre l'impatto di alcune comorbidità ed effetti collaterali del tumore e del percorso di cure. Tuttavia, ad oggi non esistono evidenze scientifiche robuste che consentano di definire la migliore modalità di strutturazione della presa in carico riabilitativa di questi soggetti. Partendo da queste considerazioni, l'Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica nel 2018 ha organizzato una Consensus Conference (CC) sul ruolo della riabilitazione dei disturbi motori nei bambini/adolescenti affetti da leucemie, tumori del sistema nervoso centrale e tumori ossei. Il processo della CC è stato sviluppato secondo le indicazioni del Sistema Nazionale Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità. La metodologia utilizzata per formulare i quesiti, selezionare i risultati, valutare le prove e creare le raccomandazioni è stata quella del metodo GRADE (Grading of Recommendation Assessment, Developing and Evaluation Method). A partenza da 9 quesiti, 6 riguardanti la valutazione riabilitativa e 3 il trattamento, sono state formulate 15 raccomandazioni comuni per i bambini/adolescenti affetti da tumore, e 33 Statement specifici per i bambini/adolescenti affetti da leucemie, tumori del sistema nervoso centrale e tumori ossei. Le indicazioni contenute nel documento finale della CC possono fornire un supporto utile alla pratica clinica.

### LA DISFAGIA

E. Grosso

*Logopedista, SCUNPI, Città della salute e della scienza di Torino, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, Italy*

La disfagia è un disagio nel deglutire o una disfunzione deglutitoria obiettivamente rilevabile direttamente o indirettamente per le sue conseguenze, che consistono da un lato in malnutrizione disidratazione e dall'altro nel rischio di penetrazione e aspirazione nelle vie aeree con conseguenti possibili episodi di infezioni polmonari che posso sfociare nei casi più gravi alle così dette polmoniti

“ab ingestis”. I principali campanelli d’allarme sono: comparsa di tosse involontaria durante o subito dopo la deglutizione del cibo, episodi di cianosi o soffocamento, modificazioni del ritmo e della qualità del respiro durante /dopo la deglutizione, difficoltà a masticare, intolleranza ad alcune consistenze di cibo con restrizione progressiva della dieta ad alcune consistenze; difficoltà nel gestire la saliva, frequenti infezioni delle vie aeree, aumento della temperatura corporea (anche di lieve entità) senza altre cause, aumento delle secrezioni bronchiali entro un’ora dal pasto, perdita di peso di origine sconosciuta, scarso e/o assente accrescimento ponderale, prolungamento dei tempi dei pasti (superiori ai 30 minuti). Nel neonato/lattante si possono inoltre osservare difficoltà di coordinazione suzione /deglutizione /respirazione. Fondamentale alla presenza dei segni indiretti di disfagia la valutazione specifica della abilità deglutitorie. La valutazione prevede una valutazione clinica seguita dove necessario dalla valutazione strumentale con prove di deglutizione durante laringoscopia a Fibre Ottiche (FEES) e Videofluorografia (VFG). L’intervento riabilitativo logopedico prevede l’adozione di posture di compenso, l’apprendimento di manovre deglutitorie, la modificazione delle caratteristiche reologiche del bolo (scivolosità, coesione, omogeneità, temperatura, colore, sapore), la stimolazione sensoriale, il rinforzo muscolare; nel lattante, inoltre, la stimolazione della suzione.

## LA NUTRIZIONE

A. Scognamiglio

*Napoli, Italy*

Nel bambino oncologico la malnutrizione è ancora un aspetto poco considerato, mentre ormai da più di un decennio è stata individuata una forte correlazione tra malnutrizione e peggioramento significativo dei outcome clinici con riduzione della capacità di risposta alla patologia ed alle terapie fino a causare un aumento significativo della mortalità. In questo contesto le varie associazioni scientifiche, il ministero ed alcune regioni hanno iniziato a formare e fornire gli strumenti al fine di individuare e ridurre l’incidenza di questa condizione (le attuali stime parlano in un’incidenza che coinvolge dal 20 al 60% dei pazienti a seconda del tipo di neoplasia). L’infermiere svolge un ruolo fondamentale nell’individuare precocemente i soggetti a rischio con l’utilizzo di semplici strumenti ed indirizzare all’attivazione dello specialista (dietista/medico nutrizionista). La relazione tratterà velocemente: l’epidemiologia della malnutrizione nel paziente oncologico e le principali conseguenze, l’accordo stato-regioni inerente la malnutrizione nel paziente oncologico, alcuni dei screening per il riconoscimento della malnutrizione nella popolazione pediatrica.

## L’IGIENE DEL CAVO ORALE

A. Majorana

*Università degli Studi di Brescia, Italy*

Il trattamento delle patologie emato-oncologiche in età evolutiva è spesso associato a diversi effetti secondari

tra i quali le complicanze a carico del cavo orale, che possono manifestarsi durante e dopo il trattamento antineoplastico, compromettendo in maniera considerevole la qualità di vita dei piccoli pazienti. Queste complicanze sono causa dell’elevata sensibilità del cavo orale alla tossicità degli agenti antineoplastici e si manifestano con ulcere mucose, dolore, difficoltà alla deglutizione, alla fonazione, riduzione della capacità di alimentazione, alterazione del gusto, della struttura dentale e facciale. L’incidenza delle complicanze orali varia dal 30 al 100% dei pazienti, con gravità proporzionale alla severità della patologia compromettendo di conseguenza le condizioni generali del paziente; la natura e il grado di severità delle complicanze individuali varia inoltre a seconda del regime di terapia applicato come ad esempio associazione di chemio e radioterapia, dosaggio, durata e sequenza della terapia. Gli effetti negativi delle complicanze orali possono essere controllati se vengono messi in atto corrette procedure ed interventi trasmessi ed esemplificati non solo al piccolo paziente ma soprattutto ai caregivers. Il trattamento delle complicanze orali in pazienti sottoposti a terapia ematooncologica richiede la collaborazione di un team di specialisti: odontoiatra pediatrico, igienista dentale, che devono attuare, dove possibile, i protocolli per la cura di tali problematiche, tenendo conto della particolarità di ciascun paziente. Fondamentale tanto quanto le procedure stesse, sono la conoscenza e il trattamento delle complicanze orali dovute alla terapia e l’istruzione impartita al paziente e ai caregivers delle corrette manovre di igiene orale.

## ESITI DELLE CURE E QUALITÀ PERCEPITA: UNO STRUMENTO DI GOVERNANCE

V. Sansone

*AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, Italy*

Introduzione: Le strategie terapeutiche per il cancro infantile sono in costante evoluzione e gli esiti di cure in costante miglioramento [1,2,3]. L’Organizzazione Mondiale della Salute definisce i servizi sanitari di qualità come efficaci, sicuri, centrati sulle persone, tempestivi, equi, integrati ed efficienti [4]. La qualità delle cure dei bambini con cancro e delle loro famiglie deve essere continuamente monitorata al fine di favorirne il miglioramento [5,6]. Numerosi sono in letteratura gli studi qualitativi che hanno investigato il vissuto dei bambini/adolescenti e dei loro genitori durante e dopo il percorso di cura per il cancro infantile, analizzando la loro percezione della qualità delle cure. Obiettivo primario: Comprendere come nella popolazione pediatrica è percepita la qualità delle cure oncologiche. Obiettivo secondario: Fornire indicazioni su come migliorare la governance clinica per questa popolazione. Metodi: Verrà condotta una metasintesi della letteratura attraverso il database Pubmed, verranno selezionati gli articoli (2012-2022) che hanno descritto con metodo qualitativo come bambini, adolescenti e genitori percepiscono la qualità delle cure oncologiche pediatriche. Saranno esclusi gli articoli quantitativi, le revisioni della letteratura, gli articoli non in lingua inglese o italiana.

Risultati attesi: Saranno identificati i temi esperienziali comuni dei bambini/adolescenti che hanno affrontato o stanno affrontando le cure per il cancro infantile e dei loro genitori. I dati saranno sintetizzati al fine di comprendere quali sono stati gli elementi di governance sanitaria che maggiormente hanno inciso in modo positivo e negativo sulla percezione delle cure e quali strumenti sono stati proposti per migliorare la percezione della qualità di cure.

#### Bibliografia e Sitografia:

1. Pui CH, Nichols KE, & Yang JJ (2019). Somatic and germline genomics in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 16(4), 227–240.
2. Pui. CH, Yang JJ, Hunger SP, Pieters R, Schrappe M, Biondi A, *et al.* (2015). Childhood acute lymphoblastic leukemia: progress through collaboration. *Journal of Clinical Oncology*, 33(27), 2938–2948.
3. Teachey DT, & Pui CH (2019). Comparative features and outcomes between paediatric T-cell and B-cell acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet Oncology*, 20(3), e142–e154.
4. Quality of care (who.int) ([https://www.who.int/health-topics/quality-of-care#tab=tab\\_3](https://www.who.int/health-topics/quality-of-care#tab=tab_3))
5. Pan HT, Wu LM, Wen SH (2017). Quality of Life and Its Predictors Among Children and Adolescents With Cancer. *Cancer Nurs*, 40(5):343-351.
6. Barrera M, Hancock K, Atenafu E, Alexander S, Solomon A, Desjardins L, Shama W, Chung J, Mills D (2020). Quality of life in pediatric oncology patients, caregivers and siblings after psychosocial screening: a randomized controlled trial. *Support Care Cancer*, 28(8):3659-3668.

### L'IMMUNOTERAPIA NEL CONTESTO DOMICILIARE: IL RUOLO DELL'INFERMIERE

M. Amicucci

Roma, Italy

I bambini affetti da neoplasie possono migliorare la prognosi della loro malattia grazie all'impiego sempre maggiore di nuove terapie. Tra queste terapie troviamo l'immunoterapia. Maggiormente diffusa e impiegata in tale contesto viene utilizzata con ottimo beneficio in termini di trattamento e sicurezza per il paziente. Vista l'elevata sicurezza e le poche complicanze legate all'infusione dell'immunoterapia è possibile, nei casi in cui è prevista un'infusione continua per diversi giorni, la precoce dimissione del bambino consentendogli di ricevere l'infusione nel contesto domiciliare. Una buona gestione dell'immunoterapia domiciliare può aiutare a migliorare la qualità della vita di questi bambini. Si parla molto della gestione e il trattamento dei sintomi dell'immunoterapia, ma molto poco ci si sofferma in modo dettagliato a descrivere le problematiche pratiche relative all'infusione d'immunoterapia domiciliare. Avere un programma in atto per gestire la pompa infusoriale e supportare i pazienti aiuta a garantire la loro sicurezza. A tal fine, in questa relazione si parlerà di come gestire al meglio pazienti pediatrici sottoposti ad immunoterapia nel contesto domiciliare, approfondendo l'esperienza di un programma realizzato con personale infermieristico esperto e dedicato alla gestione al fine di garantire la sicurezza e la qualità delle cure per i pazienti che utilizzano l'immunoterapia domiciliare. Qualità e sicurezza sono gli obiettivi di gestione infermieristica che vengono trattati in questa relazione.

### IL CASO DI MATTEO

G. Del Giorno

Fondazione MBBM, Ematologia Pediatrica/CTMO Pediatrico, Monza, Italy

Background: Matteo, 2 anni, affetto da LMA, viene sottoposto a TMO da sorella. Dal g+35 Matteo manifesta febbre, inappetenza, sonnolenza e malessere generale. Matteo peggiora nelle ore successive, piange, è inconsolabile e non responsivo alla terapia antidolorifica. Il giorno successivo Matteo è ancora febbrile, dorme molto e non gioca, fino a sviluppare dei movimenti oculogiri. Metodi: Lezione interattiva. Risultati: I partecipanti dovranno scegliere in tre diversi punti del caso la migliore tra due alternative proposte di presa in carico del paziente. I tre momenti verteranno sui seguenti argomenti: 1. Rilevazione dei parametri vitali; 2. Rilevazione dello stato neurologico; 3. Tempestività nella rilevazione del deterioramento clinico. Conclusioni: Il decadimento clinico nel bambino è un fenomeno complesso che rischia di non essere riconosciuto, e noi infermieri siamo in una posizione privilegiata per riconoscere i segni di peggioramento delle condizioni cliniche e dunque poter rispondere in modo appropriato (Nassey *et al.*, 2006). I PV sono il primo strumento a disposizione per avere delle informazioni oggettive sul paziente. Essi devono sempre essere integrati con l'impressione clinica dell'infermiere (Gawronski *et al.*, 2018), le caratteristiche individuali del paziente e della sua storia clinica (Chapman *et al.*, 2017) e la variabilità correlata alle diverse fasce d'età (Lambert *et al.*, 2017). Nel bambino inoltre molte informazioni sul suo stato di malessere possono essere rilevate attraverso la modalità di approccio alle persone che lo circondano ed all'ambiente, o la iper o ipo reattività, che sono spesso l'unica manifestazione precoce di uno stato di malessere neurologico, oggettivabile attraverso l'uso di scale come la Glasgow e la CAPD.

### IL CASO DI PAOLA

C. Zedda

Azienda Ospedaliera "G. Brotzu", Cagliari, Italy

Il caso clinico descrive la storia di Paola, una bambina di 9 anni affetta da Sarcoma di Ewing. La storia clinica inizia con sintomatologia dolorosa ingravescente, limitazione funzionale a carico degli arti inferiori. Paola viene portata al pronto soccorso pediatrico dove si esegue una TAC dell'arto inferiore che evidenzia una lesione scheletrica sospetta localizzata al ginocchio. La piccola viene inviata presso la S.C. di Oncoematologia Pediatrica per gli accertamenti del caso. Arriva in condizioni scadute e molto sofferente. Paola inizia terapia antalgica partendo dal Paracetamolo e Ibuprofene con scarso beneficio, per passare poi al Tramadol e infine Morfina in bolo e poi in infusione continua. Nel frattempo compare anche la febbre. L'iter diagnostico prosegue con altri esami strumentali non andati a buon fine per la difficoltà di Paola a mantenere la posizione adeguata a causa del forte dolore. Si rende necessario riprogrammare gli stessi in sedazione. Al dolore subentra un importante stato di agitazione e di sconforto. Terminata

la stadiazione la diagnosi è: Sarcoma di Ewing T (11;22) positiva. Si posiziona il CVC e si procede con la chemioterapia. Dopo due cicli, la rivalutazione strumentale mostra una buona risposta al trattamento con scomparsa della componente extraossea di malattia al bacino, negativizzazione delle metastasi polmonari e midollari e riduzione a livello scheletrico. Si analizza la gestione infermieristica del dolore utilizzando vari approcci dalla rilevazione e valutazione dei parametri vitali, interazione multidisciplinare con altre figure professionali, somministrazione dei farmaci prescritti e valutazione del beneficio, valutazione del dolore con metodi adeguati, terapie non farmacologiche.

### IL CASO DI RAYA

G. Palmiero

*Napoli, Italy*

Raya, giovane studentessa di 16 anni, giunge presso il P.O. Pausilipon di Napoli, con un quadro clinico caratterizzato da febbre, artralgie, astenia e gengivorraggia. Sulla base dei rilievi ematologici e strumentali, si pone diagnosi di Leucemia Acuta Linfoblastica T e si iniziano le cure specifiche secondo il protocollo AIEOP- BFM ALL2017. Per lesioni secondarie a livello sopra e sotto tentoriale, ha praticato rachicentesi medicate aggiuntive in corso di induzione. La paziente, a circa 22 mesi dalla diagnosi, presenta una recidiva precoce, motivo per il quale inizia un nuovo trattamento con Protocollo Sperimentale di Fase II, che prevede somministrazione di farmaco sperimentale denominato Carfilzomib. Al giorno +10 del suddetto protocollo le condizioni cliniche della paziente iniziano a subire un lento declino: un episodio di distress respiratorio con desaturazione, lieve ipertensione che si intensifica nei giorni successivi accompagnata da cefalea, rallentamento del sensorio. Si eseguono diverse indagini strumentali (TAC polmonare con e senza mezzo di contrasto ed ecocardiogramma) che non denotano segni di scompenso. Il quadro sintomatologico culmina, qualche giorno più tardi, con due episodi convulsivi l'uno a breve distanza dall'altro; crisi tonico cloniche generalizzate con perdita di coscienza della durata di circa due-tre minuti, seguite da desaturazione con valori di O<sub>2</sub> fino al 74%. Trattata l'acuzie, data l'instabilità clinica del caso, si decide per il trasferimento della paziente dal reparto di degenza alla rianimazione. Si effettua, previo trasferimento, in regime di urgenza una TAC encefalo senza mezzo di contrasto: quest'ultima denota lesioni da PRES (sindrome da encefalopatia posteriore reversibile).

### L'IMPORTANZA DEL FARMACISTA DI ONCOEMATOLOGIA

F. Tangari

*Ospedale Bambino Gesù, Roma, Italy*

Il farmacista ospedaliero, all'interno del team multidisciplinare, si configura come un valido strumento per creare un ambiente che favorisca l'espressione di un'ec-

cellenza clinica compatibile con le risorse economiche assegnate. Le competenze del farmacista in materia di farmacologia, tecnica farmaceutica, farmacocinetica, farmacoeconomia, possono rappresentare un prezioso contributo all'attività del personale sanitario di Ospedali, Policlinici Universitari e Centri di Ricerca. Infatti, le specifiche competenze del farmacista possono essere particolarmente utili per attuare un percorso virtuoso di interazione con il personale medico e infermieristico, sia per quanto attiene la corretta ed efficace gestione e l'impiego dei farmaci autorizzati, sia per l'utilizzo dei farmaci nell'ambito di Trials Clinici. Nello specifico analizzeremo come il farmacista assolve queste diverse attività all'interno dello scenario del dipartimento dell'oncoematologia. Il farmacista ospedaliero può considerarsi quindi, "parte attiva del processo assistenziale, rendendo disponibili prestazioni e informazioni atte ad assicurare interventi terapeutici efficaci, sicuri ed economicamente compatibili". Col tempo ha acquisito nuove competenze in tre grandi aree d'intervento: • logistica, per quanto riguarda l'acquisizione e la distribuzione di farmaci e materiale sanitario; • tecnica, nel settore di preparazione e manipolazione di medicinali; • clinica, articolandosi in diversi settori, dalla farmacoeconomia al Risk Management, dalla gestione del Governo clinico alla Sperimentazione, implementata dall'introduzione della nuova figura del Farmacista Clinico o di Reparto.

### ASPETTI INFERMIERISTICI SULLA GESTIONE

C. Cicchetti

*Ospedale Bambino Gesù, Roma, Italy*

L'obiettivo della presentazione è quello di fornire una panoramica relativa alla gestione infermieristica dei nuovi farmaci, sempre più utilizzati in oncologia pediatrica, per permettere al professionista di agire in sicurezza. Verranno presentati alcuni dei principali anticorpi monoclonali che prevedono una somministrazione endovenosa e alcuni TKI (Tyrosine Kinase Inhibitors) che si somministrano per os. Il ruolo dell'infermiere nella gestione di queste terapie innovative si incentra su tre fasi: prima, durante e dopo la somministrazione. In particolare è fondamentale il monitoraggio e la registrazione dei parametri vitali in tutte e tre le fasi, la valutazione di fattori di rischio, l'esecuzione di esami clinici specifici e la sorveglianza di eventuali reazioni o eventi avversi. Non meno importante l'informazione ed educazione dei genitori e pazienti stessi sulle modalità di somministrazione dei farmaci endovenosi o sulle modalità di assunzione dei farmaci orali, sui possibili effetti collaterali o reazioni che potrebbero presentarsi nel corso delle infusioni. È essenziale conoscere la stabilità dei farmaci, le modalità di conservazione e le possibili interazioni sia tra le varie terapie che con il cibo al fine di garantire una somministrazione di massima efficacia. Bisogna sempre garantire la sicurezza del paziente prevenendo l'insorgenza di possibili reazioni o eventi avversi e identificare i pazienti sottoposti a determinati tipi di trattamento fornendo loro una "patient card" per permettere un riconoscimento rapi-



do, da parte degli operatori sanitari, *in situazioni* di emergenza.

### **RUOLO DELL'INFERMIERE NELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA**

F. Resente

*Torino, Italy*

Attualmente si sta verificando un aumento del numero degli studi clinici nella popolazione pediatrica e dunque si riscontra la necessità di creare *equipe* multidisciplinare dedicata alla ricerca. L'infermiere di ricerca è una figura infermieristica specializzata e competente il cui ruolo spazia da attività di tipo clinico a responsabilità di tipo scientifico: deve quindi possedere competenze tecniche, capacità di pensiero critico e conoscenze di tipo etico e regolatorio che permettano di migliorare la qualità della gestione degli studi clinici e di garantire la sicurezza del paziente. Dall'arruolamento del paziente le competenze organizzative si devono intersecare con le capacità cliniche: rappresenta il punto di riferimento per il paziente e i genitori al fine di migliorare la qualità dell'assistenza. Durante la fase terapeutica l'infermiere di ricerca si occupa della somministrazione del farmaco, valuta gli eventi avversi, garantisce la corretta esecuzione delle procedure e assicura che i dati rilevati vengano riportati in *database* informatizzati (CRF) e contestualmente in cartella clinica. L'infermiere di ricerca si dedica, infine, all'elaborazione di alcuni stru-

menti volti a migliorare e facilitare la gestione dei pazienti partecipanti agli studi clinici, tra cui: scheda di raccolta dati infermieristici, scheda di rilevazione di eventi avversi e di tossicità. Pertanto la presenza di un infermiere dedicato agli studi clinici di Fase I e II incrementa la qualità dell'assistenza al malato e la qualità della ricerca, favorisce la ricerca infermieristica nel contesto della sperimentazione clinica medica e potenzia il grado di efficacia ed efficienza delle prestazioni dell'intero staff coinvolto.

### **TALK CONFRONTO TRA INFERMIERI CLINICI E INFERMIERI DI RICERCA**

C. Badino

*Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy*

La relazione talk di confronto tra infermieri clinici e infermieri di ricerca ha come obiettivo quello di comprendere ed indagare la condizione di lavoro dell'infermiere di ricerca clinica (Study Nurse) all'interno degli ospedali italiani ed in particolare nel contesto dell'onco-ematologia pediatrica. Nello specifico in questo talk vorremmo riuscire ad identificare punti di forza e debolezza di questa figura e trovare soluzioni in grado di agevolare la comunicazione e la collaborazione tra lo Study Nurse e gli altri infermieri al fine di migliorare la conoscenza dei trial clinici in atto nel contesto in cui si lavora.



**INDICE DEGLI AUTORI****A**

Abate, M.E. 75, 76, 77, 82  
 Abbas, R. 1  
 Abbate, F.G. 23  
 Abram, N. 35, 36, 68  
 Accini, W. 22, 25, 49, 53, 60, 72  
 Adavastro, M. 62  
 Adzic, M. 101  
 Aghemo, E. 66  
 Agolini, E. 1, 8, 13, 16, 26  
 Aiuti, A. 24, 39, 48, 54, 56  
 Alaggio, R. 6, 14, 27, 87  
 Alberti, G. 9, 25  
 Albiani, R. 19, 21, 48  
 Albrici, G. 20, 22, 60  
 Alessandro, O. 12, 15  
 Algeri, M. 2, 26  
 Allegretto, A. 93  
 Amicucci, M. 94, 95, 96, 107  
 Amigoni, A. 38  
 Amoroso, L. 88  
 Andriano, N. 59  
 Angarano, R. 65  
 Annoni, A. 39  
 Antonelli, M. 5  
 Aracu, C. 24  
 Arada, L. 100  
 Arcioni, F. 77  
 Arcuri, L. 3, 21, 22, 50  
 Argenziano, M. 13, 40, 59  
 Arrabito, M. 59  
 Arrighini, A. 25  
 Arrighini, M. 53  
 Arsuffi, C. 25, 29  
 Aru, B. 63  
 Asaftei, S. 42  
 Asaftei, S.A. 16  
 Asaftei, S.D. 7  
 Attinà, G. 44, 54, 67  
 Atzeni, C. 56  
 Augurio, M.R. 75, 76, 77, 82  
 Aulicino, A. 32, 37

**B**

Baccelli, F. 2, 34, 35, 36, 40, 56, 68  
 Badino, C. 109  
 Badolato, R. 3, 39, 49, 53  
 Baggio, A. 95  
 Bagnasco, F. 17, 32, 37  
 Baido, I. 17, 19  
 Bakker, M. 63  
 Balboni, E. 95  
 Balducci, M. 1  
 Balduzzi, A. 5, 33, 34, 62  
 Balduzzi, A.C. 61  
 Balter, R. 23, 24, 46, 57, 79  
 Banche Niclot, A.G.S. 12  
 Barbara, R. 29, 56  
 Bardini, M. 28  
 Barella, S. 8

Baresi, G. 20, 52, 60  
 Barone, A. 8, 14, 62, 67  
 Barone, M. 36  
 Barresi, L. 42  
 Barretta, F. 8, 11, 14  
 Barzaghi, F. 24, 48, 53, 56, 67  
 Basiricò, M. 37, 60, 67, 101  
 Basso, K. 27  
 Basso, S. 5  
 Bastoni, S. 11  
 Battaglia, T. 78  
 Battaglini, C. 41  
 Battisti, L. 67  
 Bautista, F. 63  
 Beccaria, A. 17, 21, 32, 37, 59, 76  
 Beghin, A. 20, 52  
 Beier, F. 22, 50  
 Bellia, F. 59, 61, 65  
 Bellucco, C. 94, 101  
 Belotti, T. 2, 34, 35, 36  
 Benvenuto, M. 32, 37  
 Berchiolla, P. 60  
 Bergadano, A. 93  
 Bergamaschi, L. 8, 11, 15, 43, 48  
 Bernardi, S. 89  
 Bernardo, M.E. 5, 24, 39, 48, 54  
 Bernasconi, S. 45, 80, 83  
 Bertani, A. 66  
 Bertola, N. 35  
 Bertolini, P. 43  
 Bertoni, E. 22, 25, 39, 49, 53, 60, 78  
 Bertorello, N. 37, 60, 67, 101  
 Bertozzi, V. 38  
 Bertuccio, S.N. 40  
 Bertuna, G. 61  
 Bethaz, T. 19  
 Bettini, L. 18  
 Bettini, L.R. 30, 31  
 Beynon, V. 55  
 Bhatia, S. 28  
 Biagi, C. 34  
 Biagi, E. 2  
 Bianchi, M. 43  
 Bianchini, A. 66  
 Biasin, E. 32, 37, 87  
 BIASONI, D. 14  
 BIASONI, V. 8, 11, 43, 48  
 Biffi, A. 7, 17, 19, 27, 38, 42, 49, 54, 58, 68, 69, 71, 95, 97, 99, 101  
 Biondi, A. 1, 3, 9, 18, 25, 28, 29, 30, 31, 32, 35  
 Biondi, M. 1  
 Biondif, A. 39  
 Bisogno, G. 14, 46  
 Boarino, V. 66  
 Boaro, M.P. 19  
 Boccuto, L. 8, 13, 16  
 Bolda, F. 20, 52  
 Bollati, V. 28  
 Bonaccorso, P. 59  
 Bonanomi, S. 3, 5, 8, 61, 62  
 Bonetti, E. 23, 24, 46, 57, 79  
 Bonichini, S. 42

- Bonino, M. 103  
 Bonsante, G. 2  
 Borgia, T. 101  
 Borkhardt, A. 28  
 Borlenghi, E. 3  
 Borrelli, A.L. 45, 83  
 Boscaro, C. 95, 97  
 Boscarol, G. 8  
 Brescia, L. 41, 67  
 Bresolin, S. 28  
 Brigato, F. 44  
 Brigidi, P. 2, 26, 36  
 Broggi, C. 100  
 Brümmendorf, T.H. 22  
 Bua, A. 12  
 Buldini, B. 7, 30, 31  
 Buracchi, C. 33, 34  
 Burnelli, R. 14  
 Buzzatti, G. 70
- C**
- Caccavo, R. 15  
 Cacchione, A. 1, 5, 8, 12, 13, 16, 44  
 Caddeo, G. 23, 24, 46, 57, 79  
 Cagnazzo, C. 12, 37, 40, 60, 67, 69, 90, 101  
 Calbi, V. 24, 48, 54  
 Calore, E. 56  
 Calvillo, M. 22  
 Camera, A. 27  
 Campagna, I. 94  
 Campello, A. 16  
 Canarutto, D. 24, 48  
 Cancrini, C. 40  
 Candela, M. 2, 36  
 Candia, F. 14  
 Canesi, M. 94, 100, 101  
 Caniglia, M. 62, 77  
 Cannata, E. 59  
 Cano, C. 45, 66  
 Capasso, M. 75, 76, 77, 82  
 Capasso, R. 62  
 Capelletti, M.M. 30  
 Capolsini, I. 77  
 Capozza, M.A. 75, 76, 77, 82  
 Cappelli, E. 35  
 Capra, V. 76  
 Capristo, C. 40  
 Caputo, M. 77  
 Cara, L. 29, 63  
 Caracchia, G. 8  
 Carai, A. 1, 5, 8, 12, 13, 16, 44  
 Carboni, A. 1  
 Cardilli, D. 33, 65  
 Carli, D. 16  
 Caroleo, A.M. 72  
 Carracchia, G. 22, 25, 47, 49, 52, 53, 60  
 Carraro, E. 27, 38, 58  
 Carraro, F. 14, 67  
 Carriero, F. 89  
 Carrossa, E. 94  
 Caruso, E. 96  
 Caruso, S. 2, 6, 26, 27
- Casagrande, M. 96  
 Casanova, M. 8, 11, 15, 43, 47, 88  
 Casartelli, P. 8, 17, 21, 50  
 Casazza, G. 45, 51, 77, 80, 83  
 Casini, T. 62  
 Casolo, A. 42, 71  
 Cassago, S. 61  
 Cassandri, M. 6  
 Castagna, A. 25, 53, 60  
 Castagna, A. 96  
 Castagnola, E. 14  
 Castellano, S. 26  
 Castelli, I. 18  
 Catalano, I. 70  
 Catalano, V. 81  
 Catena, F. 45, 51, 77, 80, 83  
 Cattoni, A. 32  
 Cavallaro, E. 58  
 Cazzaniga, G. 18, 28, 30, 31  
 Ceccherini, I. 21, 22, 50  
 Cecinati, V. 41, 62  
 Ceglie, G. 72  
 Cellini, M. 45, 62, 66, 68  
 Celon, N. 94, 101  
 Cenciarelli, S. 54  
 Cenna, R. 37, 60, 67, 69, 101  
 Ceolin, V. 60, 63  
 Cerasi, S. 34  
 Cereda, C. 42, 71  
 Cereda, M. 7  
 Cerina, B. 1  
 Cerri, C. 77  
 Cervellera, M. 33  
 Cervello, F. 100  
 Cesaro, S. 8, 14, 23, 24, 26, 35, 46, 56, 57, 62, 68, 79, 80, 96  
 Chianucci, B. 50  
 Chiaravalli, S. 8, 11, 15, 43, 48  
 Chieffo, D.P.R. 67, 71, 97  
 Chiesa, S. 1, 67  
 Chimenz, R. 52  
 Chinello, M. 23, 24, 46, 57, 79  
 Chiriaco, M. 40  
 Ciappina, S. 37, 41  
 Ciaralli, I. 94, 95, 100  
 Ciaurro, V. 9  
 Cicalese, M.P. 24, 48, 54  
 Cicchetti, C. 108  
 Ciccone, R. 2, 6, 26, 27  
 Cipolli, M. 35  
 Cirillo, A. 38  
 Cirillo, E. 3  
 Civino, A. 17  
 Coassin, E. 42  
 Cobellis, G. 38  
 Coccia, P. 38, 43, 68  
 Cociolo, A. 81  
 Coccoli, L. 45, 51, 80, 83  
 Cogo, P. 54, 81, 83  
 Colafati, G.S. 1, 44  
 Colavero, P. 81  
 Coliva, T. 3



Colnaghi, F. 31  
 Colombatti, R. 17, 19, 49  
 Colombini, A. 14, 68  
 Colombo, A. 31  
 Colombo, F. 8  
 Comella, M. 52, 64  
 Comini, M. 20, 52  
 Comoretto, R.I. 38  
 Compagno, F. 14, 68  
 Conci, S. 14  
 Congiu, G. 63  
 Consiglieri, G. 24, 48, 54  
 Consonni, F. 51  
 Conte, M. 14, 43, 70  
 Conti, C. 47, 78  
 Conti, F. 3, 40  
 Contratto, C. 17  
 Cooper, T.M. 63  
 Coppadoro, B. 17  
 Coppini, S. 72  
 Corbelli, A. 23, 46, 79  
 Corinaldesi, C. 27  
 Corsi, A. 39  
 Corsini, I. 34  
 Cortellessa, F. 8, 13, 16  
 Cortesi, M. 39, 47  
 Corti, P. 35  
 Cosma, L. 95, 97, 101  
 Costa, S. 54  
 Costagliola, G. 45, 51, 77, 80, 83  
 Coviello, D. 17  
 Cracolici, E. 63  
 Crespi, A.C. 101  
 Cricri, G. 28  
 Crocoli, A. 14  
 Crotti Partel, M. 96  
 Cuzzubbo, D. 8

**D**

D'Amico, F. 2, 26, 36  
 D'Amico, G. 28, 32, 35, 57  
 D'Amico, M. 24  
 D'Amico, M.R. 56, 68  
 D'Amico, S. 61  
 d'Amore, E.S.G. 58  
 D'Amore, E.S.G. 64, 66  
 D'Angelo, P. 14, 46, 47, 75, 82  
 D'Angiò, M. 30  
 D'Elios, S. 80  
 D'Ippolito, C. 47, 53, 60, 72, 78  
 Da Rui, K. 42, 71, 99  
 Dalla-Favera, R. 27  
 Damanti, C. 58  
 Dander, E. 28, 32, 35  
 Daniele, R.M. 65  
 Daolio, P. 11  
 Dario, L. 97  
 Dassie, A. 42  
 De Angelis, B. 2, 6, 26, 27  
 De Billy, E. 1  
 De Gregori, S. 5  
 De Gregorio, F. 75, 76, 77, 82

De Ioris, M.A. 8  
 De Ioris, M.A. 16, 43, 44  
 De Leonardis, F. 65  
 De Luna, E. 37, 60, 67  
 De Marco, E. 43, 45, 51, 62, 77, 83  
 De Padova, D. 78  
 De Pasquale, M.D. 14  
 De Ponti, G. 39  
 De Santis, L. 25, 51, 64, 66, 80  
 De Santis, R. 14, 25, 51, 64, 66, 68, 80  
 De Vecchi, P. 97  
 Decembrino, N. 26  
 Deidda, M.A. 29, 56  
 Deioris, M.A. 13  
 Del Baldo, G. 1, 8, 12, 13, 16, 44, 72  
 Del Borrello, G. 17, 22  
 Del Bufalo, F. 2, 6, 26  
 Del Giorno, G. 94, 107  
 Del Mastro, L. 76  
 Del Vecchio, G.C. 89  
 Dell'Acqua, F. 101  
 Dell'Anna, V.A. 44  
 Dell'Orso, G. 21, 50  
 Della Valle, S. 91  
 Delle Cave, F. 5  
 Deluna, E. 101  
 Desantis, R. 99  
 Di Bona, A. 47, 78  
 Di Carlo, D. 46, 72  
 Di Cataldo, A. 43, 61  
 Di Cecca, S. 2, 6, 26, 27  
 Di Francesco, F. 47  
 Di Gangi, A. 45, 51, 77, 80  
 Di Giannatale, A. 6, 14  
 Di Martino, M. 13, 23, 40, 59  
 Di Marzo, N. 57  
 Di Paola, A. 13, 40, 59  
 Di Pinto, D. 13, 40, 59  
 Di Riso, D. 41  
 Di Ruscio, V. 1  
 Di Stolfo, G. 25, 51  
 DiCataldo, A. 52  
 Dina, G. 39  
 Dinapoli, N. 67  
 Diomedes Camassei, F. 1  
 Dionisi Vici, M. 37  
 Dipalma, R. 66  
 Doglio, M. 24, 48  
 Dotta, L. 39  
 Dotti, G. 1  
 Dotti, S. 83  
 Dotto, C. 41  
 Dufour, C. 8, 17, 21, 22, 35, 37, 50, 59, 70, 76  
 Duranti, M. 72

**E**

Esposito, M.P. 23, 46, 57, 79

**F**

Fabbri, E. 93  
 Fabbrini, M. 2, 36  
 Facchini, E. 22

- Fadda, G. 56  
 Faggini, G. 7  
 Fagioli, F. 7, 12, 16, 37, 41, 42, 60, 62, 66, 67, 70, 101  
 Faienza, M.F. 33  
 Faletta, F. 50  
 Falini, B. 9  
 Fallati, A. 32  
 Faraci, M. 68, 76  
 Faretta, E. 41  
 Farina, M. 89  
 Farinasso, L. 8  
 Farruggia, P. 3, 8, 82  
 Faruggia, P. 35  
 Favara, C. 64  
 Favitta, S. 61  
 Favre, C. 51  
 Fazio, G. 18, 28, 30, 31  
 Fedeli, C. 99  
 Federici, I. 40, 69  
 Felicetti, F. 37  
 Fermo, E. 56  
 Fernandez, I. 41  
 Ferrari, A. 8, 11, 14, 15, 43, 47  
 Ferrari, G.M. 18  
 Ferrari, P. 101  
 Ferrero, G.B. 16  
 Ferrero, I. 12  
 Ferrua, F. 24, 48, 54, 56  
 Fetoni, A.R. 44  
 Fighera, I. 42, 71, 99  
 Filippelli, G. 37  
 Filisetti, C. 24, 54  
 Finocchi, A. 8  
 Fiore, L. 53  
 Fioredda, F. 3, 8, 17, 21, 22, 50, 88  
 Fiumana, G. 45, 66  
 Foglia, M. 25, 51, 64, 66, 80  
 Fois, M. 35, 36  
 Folsi, V. 60  
 Folsi, V.M. 39, 47, 53, 72, 78, 85  
 Forchielli, M.L. 36  
 Forte, J. 33, 65  
 Fracchia, A. 100, 103  
 Fragola, M. 8, 43  
 Franceschi, E. 42  
 Franchina, V. 37, 40, 69  
 Franzoni, A. 54  
 Frascini, D. 32  
 Fratini, E.S. 53  
 Frosio, E. 22  
 Fumagalli, F. 24
- G**
- Gaipa, G. 33, 34  
 Galaverna, F. 56  
 Galea, E. 62  
 Galligani, I. 27, 58  
 Gallo, V. 24  
 Gambineri, E. 51  
 Gammeri, M. 65  
 Gandola, L. 15  
 Gangi, A. Di 83
- Garaventa, A. 43, 70, 78  
 Garbin, A. 58  
 Garola, M. 97, 101  
 Garrè, M.L. 70  
 Gasparini, P. 15  
 Gattuso, G. 8, 11, 14, 15, 43, 47  
 Gennai, C. 42, 71, 99  
 Gennari, A. 72  
 Genuardi, S. 82  
 Geoerger, B. 46  
 Gervasoni, C. 35  
 Geuna, T. 41, 66  
 Ghironi, C. 70  
 Giacomazzi, A. 8, 56  
 Giangaspero, F. 5  
 Giannino, S. 96  
 Gigante, G. 51, 64, 66, 80  
 Giorda, E. 26  
 Giordanella, M. 81  
 Giordano, F. 67, 79  
 Giordano, M. 37, 42, 70  
 Giordano, P. 89  
 Giorgiani, G. 5, 32  
 Giovannoni, I. 1  
 Girardi, K. 3  
 Giraud, C. 58  
 Giroto, G. 50  
 Giudici, S. 58  
 Giurici, N. 14, 68  
 Giussani, A.M. 32, 35  
 Giustacchini, A. 26  
 Gobbi, S. 62  
 Goemans, B. 63  
 Gorgoglione, R. 25  
 Gorio, C. 22, 25, 39, 49, 53, 60, 78  
 Gottardi, F. 35, 36  
 Gotti, G. 61, 62  
 Grace, R.F. 55  
 Grassi, F. 100  
 Grassi, M. 33, 79  
 Gravina, A. 75, 77, 82  
 Gregori, S. 39  
 Grieco, M. 7  
 Grossi, A. 17, 21, 22, 50  
 Grosso, E. 105  
 Grotto, P. 50  
 Guardo, D. 17, 22, 70  
 Guarina, A. 46, 47, 75, 82  
 Guercio, M. 2, 6, 26, 27  
 Guerra, F. 3, 18  
 Guido, A. 67, 71, 97  
 Gulizia, C. 52, 64, 65
- H**
- Hall, G. 26  
 Haupt, R. 32, 37, 59, 76  
 Hila, M. 104  
 Holmes, A.B. 27  
 Hovsepyan, S. 11
- I**
- Iaffaldano, L. 2, 6, 26, 27

Iamundo De Cumis, I. 29, 56  
 Ilari, M. 38  
 Imazio, P. 19, 21  
 Incardona, R.M. 42, 69, 71  
 Ippolito, A. 48  
 Ishimaru, S. 63  
 Iughetti, L. 45, 66

**J**

Jones, C. 1

**K**

Kelly, L. 5  
 Kiren, V. 62  
 Kolb, E.A. 63  
 Koronica, R. 65  
 Kosinski, P.A. 55  
 Ku, G. 63

**L**

La Rosa, M. 59  
 La Spina, M. 14, 52, 61, 64, 68  
 Lacarbonara, F. 95  
 Ladogana, S. 25, 51, 62, 64, 66, 80, 99  
 Lanari, M. 26, 34  
 Lanari, V. 26  
 Lanciotti, M. 17, 21, 22, 50  
 Lanciotti, P.M. 8  
 Lanfranchi, A. 20, 52, 60  
 Lassandro, G. 89  
 Lattanzio, P. 101  
 Laudisi, L. 37  
 Laurenzio, L. Di 63  
 Leardini, D. 2, 26, 34, 35, 36, 40, 68  
 Lecis, M. 45, 66  
 Legitimo, A. 80  
 Lemmi, D. 80  
 Li Volsi, N. 59, 64, 65  
 Licari, E. 28  
 Licciardello, M. 61  
 Liguoro, I. 83  
 Limido, F. 61  
 Linari, C. 19, 48  
 Lisanti, N. 34  
 Little, M. 55  
 Livellara, V. 8, 11, 15, 43, 48  
 Lo Nigro, L. 59, 61, 62, 65, 68  
 Lo Sasso, A. 54  
 Locatelli, F. 1, 2, 5, 6, 7, 8, 12, 13, 14, 16, 26, 27, 40, 44, 62, 68  
 Locatelli, G. 100, 101  
 Lodi, M. 8, 13, 16  
 Loi, S. 29  
 Lonati, G. 70  
 Longobardi, M. 23  
 Lorenzi, M. 24  
 Lorenzon, M. 42, 71, 99  
 Lotti, F. 25, 51, 64, 66, 80  
 Lougaris, V. 39  
 Lovisa, F. 27  
 Luksch, R. 8, 11, 43, 47, 68  
 Lupia, M. 17, 21, 22, 50

Luti, L. 8, 45, 68, 77, 83

**M**

Maccarana, T. 38  
 Macchi, S. 95  
 Mackay, A. 1  
 Maestro, N. 1  
 Maffeis, M. 20  
 Maggio, A. 25, 51, 64, 66  
 Maggio, D. 100  
 Magro, G. 52  
 Mainardi, C. 58  
 Majorana, A. 106  
 Malagola, M. 89  
 Malara, E. 16  
 Manca, M.R. 56  
 Mancuso, G. 3  
 Mandelli, N. 101  
 Manichedda, S. 56  
 Manicone, R. 16, 37  
 Maninchedda, S. 29  
 Manni, S. 2, 6, 26, 27  
 Mannozi, F. 40, 69  
 Marcello, A. 56  
 Marcello, A.P. 50  
 Marchesi, C. 90  
 Marcolini, F. 14  
 Marconi, E. 67  
 Marenzi, L. 101  
 Mareschi, K. 12  
 Margoni, S. 16  
 Marini, E. 12  
 Marinoni, M. 8, 73, 79  
 Mariotti, I. 45, 66  
 Marrapodi, M.M. 13, 40, 59  
 Marsiglio, L. 53  
 Martella, M. 19  
 Martelli, M.P. 9  
 Martellosi, S. 50  
 Martinoli, C. 21  
 Martinuzzi, A. 42, 71, 99  
 Martire, B. 8  
 Marzollo, A. 3, 8, 17, 50, 54  
 Mascarin, M. 42, 64, 68, 81  
 Masetti, R. 2, 3, 26, 34, 35, 36, 40, 68, 86  
 Masini, B. 45, 51, 77, 80, 83  
 Massacesi, E. 22  
 Massano, D. 42, 58, 71, 72, 99, 101  
 Massei, M.S. 77  
 Massimino, M. 8, 11, 12, 15, 43, 48  
 Mastrandrea, V. 42, 69, 71  
 Mastrangelo, S. 44, 54  
 Mastria, A. 94, 95, 97, 100  
 Mastrodicasa, E. 8, 77  
 Mastronuzzi, A. 1, 5, 8, 12, 13, 16, 27, 32, 44, 94  
 Mauceri, M. 61  
 Mauri, M. 32  
 Maurizi, P. 44, 54  
 Maximova, N. 5  
 Mazza, C. 22  
 Mazzocco, K. 43  
 Mazzon, A. 101

Meazza, C. 8, 11, 14, 43, 47, 68  
 Megaro, G. 12, 13, 44  
 Meli, M. 72  
 Menconi, M. 45, 80, 83  
 Menna, G. 8, 35, 62  
 Merli, P. 2, 26  
 Merlo, S. 59  
 Messelodi, D. 40  
 Miano, M. 17, 21, 22, 50, 51  
 Micalizzi, C. 3, 22, 62  
 Micheletti, M.V. 45, 83  
 Miele, E. 5, 14, 27, 87  
 Migliavacca, M. 24  
 Migliorini, P. 14  
 Milanaccio, C. 70  
 Milano, G.M. 6, 14  
 Minini, C. 53, 72  
 Minonne, F. 81  
 Minucci, A. 54  
 Miraglia, V. 61  
 Molteni, B. 100  
 Montalbano, F. 90  
 Montanaro, M. 41  
 Montante, C. 8, 13, 16  
 Monteferri, V. 5  
 Moretti, A. 33, 34  
 Moro, T. 42, 71  
 Moroni, L. 47, 78  
 Morosi, C. 8, 11, 15, 43  
 Mortellaro, G. 46  
 Mosa, C. 46, 47, 75  
 Muggeo, P. 14, 26, 33, 65, 67, 79  
 Munaretto, V. 17, 19, 49, 50  
 Mura, R. 14, 26, 29, 56, 62, 63, 68  
 Mura, R.M. 43  
 Muraca, M. 32, 37, 59, 76  
 Muratore, E. 2, 26, 35, 36, 40, 68  
 Mussa, A. 16  
 Mussolin, L. 27, 58

**N**

Napolitano, S. 33, 34, 62  
 Nardi, M. 51  
 Nardini, C. 14  
 Naso, S. 28  
 Nazio, F. 27  
 Negri, C. 94, 101  
 Nichols, G. 63  
 Nicolas, B. 32, 37  
 Niero, G. 94  
 Nigro, O. 8, 11, 15, 43, 48  
 Nocita, R. 61  
 Nolis, C. 60  
 Nonnis, A. 63  
 Notarangelo, L.D. 8, 49, 53  
 Notarangelo, L.N. 25  
 Novelli, A. 26  
 Novielli, C. 33

**O**

Oberti, S. 37  
 Ognibene, M. 47

Ogunleye, M. 38  
 Oikonomou, A. 28  
 Onofrillo, D. 3, 8, 14, 68  
 Opocher, E. 97  
 Orlando, L. 105  
 Orlando, M. 97

**P**

Pagliara, D. 68  
 Palamini, S. 31  
 Palazzi, G. 8, 45, 66  
 Palladino, V. 89  
 Palmi, C. 28, 31  
 Palmiero, G. 108  
 Palmisani, E. 21, 22, 50  
 Pancaldi, A. 45, 66  
 Panini, N. 57  
 Paoli, A. 42, 71  
 Paparozzi, F. 100  
 Parafioriti, A. 11  
 Parasole, R. 62  
 Parodi, S. 37  
 Parolo, E. 45, 51, 77, 80, 83  
 Parracino, T. 51  
 Pascente, R. 57  
 Pasini, B. 16  
 Passerini, L. 39  
 Passone, E. 54, 81, 83  
 Patrizi, S. 5, 14  
 Pecori, E. 12, 15  
 Pedace, L. 5, 14, 40  
 Pedicini, S. 81  
 Pedrini, B. 54  
 Pegoraro, A. 35  
 Peirolo, C. 41, 42, 70  
 Peirone, S. 7  
 Pellegatta, F. 70  
 Pelucchi, S. 30  
 Pericoli, G. 1  
 Perillo, T. 33  
 Peroni, D. 80  
 Perriello, V.M. 9  
 Perrotta, S. 23  
 Perruccio, K. 14, 26, 56, 68, 77  
 Peruzzi, L. 67, 71, 97  
 Pession, A. 26, 36, 40  
 Pestarino, S. 21, 50  
 Petralia, I.T. 48  
 Petris, M.G. 14, 68  
 Petrone, A. 14  
 Petrone, M. 8  
 Petruccini, G. 97  
 Petruzzello, F. 62  
 Pettoello Mantovani, M. 51, 64, 66, 80  
 Pezzella, M. 2, 6, 26, 27  
 Pezzella, V. 23, 24, 46, 57, 79  
 Pianezzi, S. 97  
 Pianigiani, G. 9  
 Piazza, R. 32  
 Piazza, V. 50  
 Piazzalunga, M. 94  
 Picariello, S. 72



- Piccinelli, E. 94  
 Piccolo, C. 73, 79  
 Piccolo, G. 101  
 Pierantoni, L. 34  
 Pierri, F. 22, 50  
 Pievani, A. 1, 25, 29, 39  
 Pigazzi, M. 7, 86  
 Pignata, C. 3  
 Pillon, M. 8, 27, 32, 38, 58, 64, 66  
 Pilotto, C. 81, 83  
 Piludu, M.B. 29  
 Pintabona, V. 20  
 Pionelli, M.G. 75, 76, 77, 82  
 Piperno, A. 30  
 Piras, S. 56  
 Piroddi, A. 8  
 Pisani, I. 9  
 Pischiutta, F. 57  
 Pisseri, G. 47, 78  
 Pistilli, R. 97  
 Pitisci, A. 2  
 Pitrelli, P. 48  
 Pitto, M. 28  
 Pizzato, C. 50  
 Pizzi, M. 58  
 Pletto, E. 96  
 Pluchinotta, E. 42, 71  
 Podda, M. 8, 11, 43, 86  
 Podda, M.G. 47  
 Polato, K. 7  
 Poli, P. 47, 49  
 Pollio, B. 19, 21, 48  
 Polverelli, N. 89  
 Porcù, E. 7  
 Porta, F. 20, 22, 25, 39, 47, 49, 52, 53, 59, 60, 62, 72, 78, 85  
 Pota, E. 13, 40, 59  
 Prete, A. 2, 26, 34, 35, 36, 40, 68  
 Priante, F. 7  
 Procopio, S. 28  
 Pronzato, P. 70  
 Proto, C.F. 12  
 Prunotto, G. 62  
 Pucci, A. 100  
 Pulvirenti, G. 52, 64, 65  
 Puma, N. 8, 11, 15, 43, 48  
 Putti, C. 62  
 Putti, M.C. 54, 69
- Q**
- Quadri, M. 28, 31  
 Quarello, P. 16  
 Quattrini, A. 39  
 Quintarelli, C. 2, 6, 26, 27
- R**
- Rabusin, M. 5  
 Ragazzo, M. 73, 79  
 Raguseo, C. 33, 65  
 Raimondo, F. 28  
 Ramenghi, U. 19, 21, 22, 48  
 Rampelli, S. 36  
 Raspagliesi, F. 48  
 Ravera, S. 35  
 Razza, R. 25  
 Rebellato, S. 30  
 Recupero, S. 24, 48, 53  
 Reddel, S. 26  
 Reggiani, G. 17, 19, 49  
 Reinhardt, D. 63  
 Resente, F. 37, 60, 67, 101, 109  
 Ricca, I. 19, 21, 48  
 Ricciardello, M. 8  
 Ricciardi, C. 99  
 Riminucci, M. 39  
 Rinelli, M. 1  
 Rinieri, S. 68  
 Ripà, A. 94  
 Rivetti, G. 23  
 Rivetti, S. 44  
 Rizzari, C. 7, 31, 32  
 Rizzi, B. 70  
 Robustelli, G. 73, 79  
 Roca, E. 76  
 Rocca, A. 34  
 Roccia, E. 41, 42  
 Romano, A. 44, 54, 97  
 Roncareggi, S. 3  
 Rossi, F. 13, 23, 40, 59, 62, 93, 105  
 Rossi, R. 9  
 Rossi, S. 1, 5, 20, 27, 52, 60  
 Rostagno, E. 93, 96  
 Rota, R. 6  
 Rotiroti, M.C. 9  
 Rousseau, M. 77  
 Ruggiero, A. 44, 54, 67, 71, 97  
 Ruotolo, S. 75, 76, 77, 82  
 Russo, D. 89  
 Russo, F. 99  
 Russo, G. 8, 22, 52, 59, 61, 64, 65  
 Russo, I. 14  
 Russo, L. 100  
 Rutigliano, C. 67, 79
- S**
- Saettini, F. 3, 8, 18  
 Saglimbeni, S. 96  
 Saggio, F. 68  
 Sainati, L. 17, 19, 42, 49, 71, 99, 101  
 Saitta, C. 18, 30, 31  
 Salerno, D. 25  
 Salvi, M. 49  
 Sambuco, M. 24, 53  
 Samperi, P. 52, 61  
 Sansone, V. 106  
 Santi, L. 39  
 Santor, N. 68  
 Santoro, N. 33, 62, 65, 68, 79  
 Saracco, P. 19, 21, 48  
 Sarcinelli, A. 2, 26  
 Savoldi, G. 22  
 Sawamoto, K. 39  
 Scarparo, P. 7  
 Scarponi, D. 62

Schiavello, E. 8, 11, 43, 47  
 Schumacher, F.R. 49  
 Schumacher, R.F. 39, 47, 52, 60, 72, 78  
 Scognamiglio, A. 106  
 Scignaro, M. 70  
 Secco, D. 94  
 Sepe, G. 62  
 Serafini, M. 1, 9, 25, 29, 39  
 Serafino, F. 76  
 Sergi, L. 85  
 Silvestri, D. 31, 62  
 Silvestris, A. 2, 6, 27  
 Silvestris, D.A. 26  
 Simoncini, D. 73, 79  
 Sinibaldi, M. 2, 6, 26, 27  
 Sinisi, C. 65  
 Sinno, V. 40, 69  
 Sironi, G. 11, 15, 43, 48  
 Sironi, G.A. 8  
 Sofia, V. 24, 54  
 Solfa, V. 96  
 Soma, R. 64  
 Soncini, E. 20, 39, 52, 59, 60, 68  
 Soresina, A. 39  
 Sorrentino, S. 43  
 Spampinato-Gotsyak, L. 58  
 Spiaggiari, S. 41  
 Spinelli, C. 86  
 Spinelli, M. 18, 62, 101  
 Spirito, A. 25, 51, 64, 66, 68, 80  
 Spotti, M. 101  
 Spreafico, F. 8, 11, 14, 43, 45, 47, 75  
 Stabile, G. 32  
 Stabile, S. 40, 69  
 Starace, R. 32  
 Stracuzzi, A. 14  
 Strati, M.F. 59  
 Strazzieri, M. 52, 65  
 Sunkersett, G. 63

**T**

Tallarico, R. 38  
 Tallone, R. 32, 37, 59, 76  
 Tamburrini, G. 67  
 Tameni, S. 83  
 Tangari, F. 108  
 Tartaglia, M. 40  
 Tartaglione, I. 55  
 Taverna, L. 69  
 Temelso, S. 1  
 Terenziani, M. 8, 11, 12, 14, 32, 43, 48  
 Terranova, C. 61  
 Terranova, P. 17, 21, 22, 50  
 Tessarin, G. 53  
 Testa, E. 52  
 Teston, S. 40  
 Testoni, S. 69  
 Testù, F. 67, 101  
 Tettamanti, S. 1, 9, 25  
 Tibuzzi, M. 97  
 Timpano, S. 39, 49

Tintori, V. 68  
 Tirtei, E. 7, 12, 16  
 Tomasi, G. 20  
 Tomasoni, C. 1, 29  
 Tomatsu, S. 39  
 Tonellato, M. 42, 71, 99  
 Toniutti, M. 81, 83  
 Tornasello, A. 62  
 Tornesello, A. 81  
 Torrente, B. 82  
 Tortora, C. 13, 40, 59  
 Tosoni, A. 42  
 Tovaglieri, N. 8  
 Tozzi, A.E. 94  
 Tregnago, E.C. 7  
 Tremolada, M. 42, 69, 71, 99  
 Trevisan, F. 14, 68  
 Triarico, S. 44, 54  
 Tridello, G. 14  
 Trigoso Arjona, E. 100  
 Tripodi, S.I. 72  
 Trizzino, A. 82  
 Tropia, S. 47, 82  
 Tucci, F. 24, 48, 54  
 Tumino, M. 69  
 Turrini, E. 17  
 Turroni, S. 2, 26, 36  
 Tyler, P.D. 55

**V**

Valentini, V. 67  
 Vallero, S.G. 16  
 Valotto, C. 81  
 Valpreda, A. 19, 48  
 Valsecchi, L. 28  
 Valsecchi, M.G. 31, 32, 62  
 Vankann, L. 22  
 Varetto, A. 37  
 Varotto, E. 7  
 Vecchione, C. 75, 76, 77, 82  
 Velardi, E. 2  
 Veltroni, M. 8  
 Vendemini, F. 3, 61, 62, 68  
 Vennarini, S. 11, 12, 15  
 Vento, G. 54  
 Vercellati, C. 50  
 Vergori, A. 73  
 Verlato, F. 101  
 Verna, M. 100  
 Verzegnassi, F. 8  
 Vianello, M.N. 97  
 Vidal, E. 54  
 Vinante, E. 99  
 Vinci, M. 1  
 Viscardi, E. 43  
 Visconti, C. 24, 54, 56  
 Vismara, E. 94  
 Vitale, V. 23, 24, 26, 46, 57, 79  
 Viteritti, A.M. 97  
 Viviani, V. 94  
 Volpe, G. 2

**Z**

- Zaccaron, A. 23, 24, 46, 57, 79  
Zama, D. 2, 14, 26, 34, 35, 36, 56, 68  
Zanardi, S. 8, 17, 37  
Zanarotto, A. 96  
Zanghi, L. 95  
Zanier, E.R. 57  
Zdjelar, A. 42  
Zecca, M. 5, 26  
Zedda, C. 107
- Zeni, F. 96  
Zibaldo, A. 103  
Ziino, O. 62, 68, 82  
Zilli, T. 83  
Zucchetta, P. 58  
Zucchetti, G. 37, 41, 66, 70, 91, 101  
Zuccoli, C. 8  
Zuliani, M. 58  
Zwaan, C.M. 63