



Pos. B01 (1 di 128) 1. Oncologia

SELPERCATINIB ORALE IN PAZIENTI PEDIATRICI CON TUMORI SOLIDI O PRIMITIVI DEL SNC RET-ALTERATI IN STADIO AVANZATO: RISULTATI PRELIMINARI DELLO STUDIO DI FASE 1/2 LIBRETTO-121(NCT03899792)

M. Casanova, D. Morgenstern, L. Mascarenhas, M. Campbell, D.s. Ziegler, K. Nysom, A. Pappo, C. Albert, M. Xia*, S.s. Barker*, J. Wright*, T.w. Laetsch

*Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, The Hospital for Sick Children University of Toronto, Children's Hospital Los Angeles University of Southern California Keck School of Medicine, Children's Cancer Centre Royal Children's Hospital, Kids Cancer Centre Sydney Children's Hospital, University Hospital Rigshospitalet, St. Jude Children's Research Hospital, Seattle Children's Hospital University of Washington Fred Hutchinson Cancer Research Center Seattle, *Eli Lilly and Company, The Children's Hospital of Philadelphia/University of Pennsylvania*

Background: Selpercatinib è il primo inibitore altamente selettivo delle RET-chinasi potente e attivo nel SNC approvato per il trattamento di adulti/adolescenti con tumore della tiroide e adulti con NSCLC. **Metodi:** LIBRETTO-121(JZJJ) è uno studio, multicentrico, fase 1-2, con selpercatinib in pazienti di 0.5-21 anni con tumori solidi o del SNC RET-alterati in fase avanzata. L'arruolamento, iniziato nel giugno 2019, è in corso. La terapia orale è stata iniziata alla dose equivalente a quella raccomandata negli adulti nella fase 2 (RP2D), 92mg/m² BID, per confermare la RP2D nei pazienti ≤2 anni e >2 anni. **Obiettivo della fase 1:** valutare sicurezza e tossicità dose-limitante. **Obiettivo della fase 2:** determinare tasso di risposta complessivo mediante RECIST 1.1 o RANO con revisione centralizzata. **Risultati:** Alla data del 2/10/2020, sono stati trattati (fase 1=4, fase 2=7) 11 pazienti (6 maschi), di 2-20 anni (carcinoma midollare della tiroide=8, carcinoma papillare della tiroide=2, osteosarcoma=1). Gli eventi avversi correlati al farmaco emersi durante il trattamento e registrati in più del 15% dei pazienti sono stati: rialzo delle AST e delle ALP, iperfosfatemia e ipotiroidismo. La migliore risposta ottenuta è stata una risposta parziale non-confermata in 4 pazienti, malattia stabile in 6 e progressione in 1. **Conclusioni:** I risultati sembrano essere in linea con quelli ottenuti negli adulti, mostrando evidenze preliminari di sicurezza ed efficacia di selpercatinib nei pazienti pediatrici con tumori solidi RET-alterati. Sono in corso la fase 1 nei pazienti ≤2 anni e la fase 2 alla RP2D (92mg/m² BID) nei pazienti >2 anni. Presentato precedenza: ASCO2021



Pos. B02 (2 di 128) 3. Ematologia Oncologica

STUDIO DI FASE I/II CON CELLULE T ESPRIMENTI UN CAR DIRETTO VERSO CD19, INFUSE A FRESCO, PER IL TRATTAMENTO DELLA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA A PRECURSORI B-CELLULARI (LLA-BCP) E DEI LINFOMI NON-HODGKIN A CELLULE B (LNH-B) DELL'ETÀ PEDIATRICA

F Del Bufalo, C Quintarelli, B De Angelis, V Bertaina, M Sinibaldi, P Merli, D Pagliara, M Algeri, L Vinti, F Galaverna, F Gottardi, E Boccieri, F Quagliarella, V Cirillo, Mg Cefalo, G Li Pira, G Leone, F Fassio, M Gunetti, S Iacovelli, F Locatelli

Dipartimento di Oncoematologia e Terapia Cellulare e Genica - IRCCS, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

L'immunoterapia con cellule-T esprimenti CD19-CAR ha dimostrato una notevole efficacia antitumorale in pazienti pediatrici con forme recidivate/refrattarie di LAL-BCP e LNH-B, ma i tempi di produzione possono limitare l'accessibilità del trattamento ai pazienti con malattia in rapida progressione.

Riportiamo i risultati preliminari di 5 pazienti arruolati alla fase I del nostro trial sull'uso di cellule-T autologhe, trasdotte attraverso vettore lentivirale per esprimere un CD19-CAR di II generazione, comprendente 4.1BB quale costimolo. Le cellule CD19-CAR_Lenti sono prodotte in modo automatizzato, attraverso CliniMACS Prodigy®, a partire da leucaferesi a fresco e sono infuse a fresco. Il rilascio avviene 14 giorni dopo la raccolta, ottimizzando il timing del trattamento.

Ad oggi (04/2021-07/2021) sono stati arruolati 5 pazienti affetti da LLA-BCP recidivata/refrattaria. Sono stati finora esplorati 2 livelli di dose (1 e 2×10⁶ cellule CAR+-T/kg). In tutti i pazienti è stata prodotta la dose terapeutica prevista ed è stato possibile criopreservare dosi aggiuntive (dettagli in tab.1). Nessuna tossicità limitante la dose è stata registrata. Tutti i pazienti hanno sviluppato citopenia di grado 3-4; 4/5, sindrome da rilascio citochinico di grado 1-2; 2/5, neurotossicità di grado 2, autolimitantesi. Tutti i pazienti hanno presentato notevole espansione in vivo e persistenza delle cellule CD19-CAR-T e hanno ottenuto la remissione completa midollare 14 giorni dopo l'infusione.

L'uso a fresco di cellule CD19-CAR_Lenti ottenute con tecnica di produzione automatizzata a partire da leucaferesi a fresco risulta fattibile, e, con i limiti temporali del follow-up, appare efficace e con un profilo di tossicità sovrapponibile agli altri prodotti CAR.



Pos. B03 (3 di 128) 2. Ematologia Non Oncologica

RISULTATI AD INTERIM DELLA TERAPIA DI ADDIZIONE GENICA CON BETIBEGLOGENE AUTOTEMCEL (BETI-CEL) IN PAZIENTI PEDIATRICI CON B-TALASSEMIA TRASFUSIONE-DIPENDENTE (TDT) TRATTATI NEGLI STUDI DI FASE 3, NORTHSTAR-2 (HGB-207) E NORTHSTAR-3 (HGB-212).

Franco Locatelli¹, J. L. Kwiatkowski², A. A. Thompson³, I. Thuret⁴, A. J. Thrasher⁵, A. E. Kulozik⁶, A. Lal⁷, R. Guo⁸, R. A. Colvin⁹, M. C. Walters⁹

1. Department of Pediatric Hematology/Oncology, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

2. Division of Hematology, The Children's Hospital of Philadelphia

3. Hematology Section, Feinberg School of Medicine

4. Department of Pediatric Hematology, Marseille University

5. Great Ormond Street Hospital for Children,

6. University Medical Center for Children and Adolescents, Heidelberg University

7. UCSF Benioff Children's Hospital

8. bluebird bio, Inc.

9. University of California San Francisco

In due studi di fase 3, HGB-207 (NCT02906202) e HGB-212 (NCT03207009), pazienti con TDT hanno mostrato espressione genica stabile di HBA^{T87Q} derivata da beti-cel e indipendenza trasfusionale (IT). Riportiamo i risultati ad interim dei pazienti pediatrici.

I pazienti hanno ricevuto beti-cel (cellule CD34+ autologhe trasdotte ex-vivo con vettore lentivirale BB305) dopo mieloablazione con busulfano. Endpoint primario: IT (Hb media pesata ≥ 9 g/dL senza trasfusione di emazie concentrate per ≥ 12 mesi). I dati sono mediani (min-max).

Al 9/03/2021, 27 pazienti sono stati infusi (16: <12 anni, 11: ≥ 12 – <18 al consenso, età minima 4 [n=3]). Il follow-up mediano è di 25,5 (4,1–41,5) mesi. Attecchimento di neutrofili e piastrine: giornata 26 (16–39) e 50 (20–94).

Venti/22 (91%) dei pazienti valutabili hanno raggiunto IT, la cui durata è 23,2 (12,5–37,9) mesi. Hb media pesata durante IT: 10,0 (9,7–11,5; <12 anni)g/dL e 11,7 (9,6–13,2; ≥ 12 – <18 anni)g/dL, principalmente sostenuta da HbA^{T87Q} (8,6 [6,0–10,2]g/dL [n=10; <12 anni] e 9,4 [4,4–11,8]g/dL [n=10; ≥ 12 – <18 anni], ultima visita).

I biomarcatori di eritropoiesi inefficace si sono normalizzati nel tempo. I punteggi PedsQL-4.0 riportati raggiungevano quelli dei bambini sani (Figura).

EA non-ematologici di grado ≥ 3 osservati in ≥ 5 pazienti: stomatite, neutropenia febbrile, epistassi, riduzione dell'appetito. Si sono verificati 3 casi di malattia veno-occlusiva epatica (tutti risolti). Quattro pazienti riportavano EA correlati a beti-cel (trombocitopenia, tachicardia, 2x dolore addominale). Tutti i pazienti mostravano integrazione policlonale del vettore; a 24 mesi, nessun sito di integrazione ha contribuito per $>4\%$ (n=17).

Questi dati indicano che beti-cel è un trattamento potenzialmente curativo in pazienti pediatrici con TDT.



Pos. B04 (4 di 128) 3. Ematologia Oncologica

LAM-PATIENT DERIVED XENOGRFT (PDX): SVILUPPO E CARATTERIZZAZIONE DI MODELLI PRECLINICI IN VIVO PER L'IDENTIFICAZIONE E LA SPERIMENTAZIONE DI NUOVI APPROCCI TERAPEUTICI

A. Da Ros 1, V. Indio 2, E. Porcù 1, G. Borella 1, M. Benetton 1, C. Tregnago 1, S. Cairo 3-4, B. Michielotto 1, S. Bresolin 1, B. Buldini 1, A. Pession 5, F. Locatelli 6-7, M. Pigazzi 1-4

1. Sezione di ematologia, oncologia e terapia cellulare e genica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova

2. Centro Interdipartimentale Alma Mater Institute on Healthy Planet, Università di Bologna

3. XenTech

4. Istituto di Ricerca Pediatrica (IRP), Fondazione Città della Speranza

5. Dipartimento di Pediatria, "Lalla Seragnoli" Unità di Oncoematologia, Università di Bologna

6. Dipartimento di Onco-Ematologia Pediatrica, IRCCS Ospedale Bambino Gesù, Roma

7. Dipartimento di Pediatria, Sapienza Università di Roma

La generazione di modelli preclinici in vivo di Leucemia Acuta Mieloide (LAM) pediatrica rappresenta la strategia più robusta per testare nuovi farmaci. Abbiamo generato 16 PDXs inoculando 59 campioni di LAM primarie in 262 topi NSG (PDXs-P0). I risultati confermano una bassa percentuale di *engraftment* della LAM (27%) che aumenta nelle successive generazioni (90% PDXs-P1/P2). I modelli ottenuti rispecchiano 10 sottogruppi genetici di LAM, con cospicua rappresentazione di LAM-*MLL*-riarrangiate. Esiste una correlazione significativa tra *engraftment* e OS/EFS dei pazienti da cui sono stati prelevati i blasti utilizzati nello studio. Tutti i modelli vengono approfonditamente caratterizzati, evidenziando una forte similarità tra LAM primaria e LAM dei PDXs a livello immunofenotipico, genetico e trascrittomico. *Whole Exome Sequencing* ha rivelato caratteristiche di eterogeneità ed evoluzione clonale, fattori fondamentali nella progressione della malattia e nella ricaduta. Le dinamiche clonali osservate nello sviluppo della LAM nei PDX evidenziano in tutti i modelli la presenza di cloni "founder", caratterizzati in media da 30 varianti (almeno una in geni driver LAM) identificate nel paziente e mantenute ad uguale frequenza allelica nei PDXs. Inoltre in tutti i casi sono presenti anche cloni soggetti ad espansione nei modelli murini o di nuova identificazione nei PDXs. Infine in un solo caso è stata osservata nei PDXs la perdita di un clone presente nel paziente. In conclusione questo progetto rivela che i modelli LAM-PDXs rappresentano una prospettiva concreta sia per l'identificazione di nuove varianti/pathways implicati nella LAM, che per la sperimentazione di nuovi approcci terapeutici, volti alla terapia personalizzata e all'immunoterapia.



Pos. B05 (5 di 128) 3. Ematologia Oncologica

ESPRESSIONE ABERRANTE DELL'ANTIGENE MIELOMONOCITICO CD371 NELLA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA A PRECURSORI B DEL BAMBINO: STUDIO INTERNAZIONALE AIEOP-IBFM FLOW NETWORK

E. Varotto¹, M. Maurer-granofszky², G. Gaipa³, A. Schumich², M. Bruggemann⁴, M. Schrappe⁴, O. Hrusak⁵, E. Mejstrikova⁵, P. Scarparo¹, M. Zimmermann⁶, L. Karawajew⁷, J-p. Bourquin⁸, A. Biffi¹, G. Cazzaniga³, F. Locatelli⁹, V. Conter³, M.g. Valsecchi³, G. Basso¹, M.n. Dworzak², B. Buldini¹

1. Pediatric Hematology, Oncology and Stem Cell Transplant Division, Maternal and Child Health Department, University of Padova

2. Children's Cancer Research Institute and St. Anna Children's Hospital, Department of Pediatric, Medical University of Vienna

3. Tettamanti Research Center and Department of Pediatrics, Ospedale San Gerardo, University Milano-Bicocca

4. Department of Pediatrics, University Medical Center Schleswig-Holstein

5. Department of Pediatric Hematology and Oncology, 2nd faculty of Medicine, Charles University and University Hospital Motol

6. Hannover Medical School

7. Department of Pediatric Oncology/Hematology, Charité Universitätsmedizin

8. Division of Oncology and Children's Research Center, University Children's Hospital, University of Zurich

9. Department of Pediatric Hematology-Oncology, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Ospedale Babino Gesù

Background: l'espressione aberrante di antigeni mielomonocitici nella leucemia linfoblastica acuta (LLA) può sottendere uno switch di linea. Tale fenomeno, in corso di terapia di Induzione, può inficiare la valutazione della malattia residua minima (MRM) in citofluorimetria multiparametrica (FCM) al giorno 15 (G15).

Obiettivo: studio delle caratteristiche cliniche e biologiche della pB-LLA pediatrica CD371-positiva (CD371+).

Metodi: tra giugno 2014 e febbraio 2017, 1948 pazienti con nuova diagnosi di pB-ALL (età 1-18 anni) sono stati arruolati nel protocollo AIEOP-BFM ALL 2009, 843 dai centri AIEOP (coorte primaria) e 1105 dai centri dell'iBFM Flow Network (coorte controllo). Valutazione alla diagnosi: analisi morfologica, immunofenotipica, citogenetica e molecolare su sangue periferico (SP) o midollare (SM). Valutazione della risposta alla terapia: analisi morfologica (giorno 8, G8-SP), FCM-MRM (G15-SM), PCR-MRM (giorni 33/78, G33/78-SM).

Risultati: nella coorte primaria, alla diagnosi 76 su 843 (9%) pB-LLA sono risultate CD371+ ed associate con età maggiore ($p<0.001$), minore frequenza di EVT6-RUNX1 ($p<0.001$), stadio immunofenotipico precoce ($p<0.001$), espressione forte di CD34 ($p=0.013$), CD45 ($p<0.001$) e CD58 ($p=0.014$). In Induzione, hanno mostrato uno switch mielomonocitico transitorio (SW) [G8: 26/43 (60.5%) campioni; G15: 51/73 (69.9%) campioni; G33: 1/40 (2.5%) campioni] ed una peggiore risposta alla chemioterapia (Slow Early Response, $p<0.001$). La coorte controllo ha confermato questi risultati.

Conclusioni: questo studio definisce le caratteristiche clinico-biologiche della pB-LLA-CD371+ nella più estesa coorte descritta finora. La positività per CD371 è marker accurato di SW, la cui identificazione è essenziale per una corretta valutazione della FCM-MRM al G15.

**Pos. C01** (6 di 128) 3. Ematologia Oncologica**CELLULE CD33.CAR-CIK INGEGNERIZZATE PER CO-ESPRIMERE IL RECETTORE CXCR4 AL FINE DI AUMENTARE LA CAPACITÀ DI MIGRAZIONE ALL'INTERNO DELLA NICCHIA MIDOLLARE NELLA LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA****M. Biondi¹, B. Cerina¹, C. Tomasoni¹, G. Dotti², S. Tettamanti¹, A. Biondi^{1,3}, A. Pievani¹, M. Serafini¹**¹ Centro Ricerca M. Tettamanti, Dipartimento di Pediatria, Università Milano-Bicocca,² Department of Microbiology and Immunology, Lineberger Comprehensive Cancer Center, University of North Carolina Chapel Hill³ Dipartimento di Pediatria, Unità di Emato-Oncologia Pediatrica, Fondazione MBBM/Ospedale San Gerardo

La terapia con cellule CAR-CIK per la leucemia mieloide acuta (LMA) è limitata dalla ridotta infiltrazione delle cellule ingegnerizzate all'interno della nicchia midollare, rifugio delle cellule staminali leucemiche (LSC). Queste ultime, over-esprimendo il recettore CXCR4, sfruttano l'interazione con la chemochina CXCL12 rilasciata dalle cellule mesenchimali stromali (MSC) per annidarsi nel microambiente. L'espressione di CXCR4 si riduce drasticamente sulle cellule CIK durante la coltura. Conseguentemente, combinare il CD33.CAR con l'over-espressione di CXCR4 potrebbe promuovere la migrazione delle CAR-CIK nel midollo, contribuendo all'eradicazione della malattia. Abbiamo disegnato il vettore bicistronico non virale CD33.CAR(2A)CXCR4 utilizzando il sistema di trasposoni Sleeping Beauty. Abbiamo osservato che le CD33.CAR(2A)CXCR4-CIK (n=22) presentano un'elevata espressione del CAR e mantengono l'espressione di CXCR4 durante la coltura, mentre le CD33.CAR-CIK lo down-regolano progressivamente (n=22, P<0.0001). Inoltre, le CD33.CAR(2A)CXCR4-CIK mantengono tutte le funzioni CAR-associate, eliminando la linea LMA CD33⁺ KG-1, rilasciando citochine (IL-2, IFN-γ) e proliferando in maniera antigene-specifica. La chemiotassi verso CXCL12 ricombinante ha confermato che le CD33.CAR(2A)CXCR4-CIK (n=8, 67.2%) mostrano un consistente vantaggio migratorio rispetto alle CD33.CAR-CIK (n=12, 40.1%, P=0.0006). Le CD33.CAR(2A)CXCR4-CIK (n=2) hanno mostrato anche un'aumentata e specifica migrazione verso i surnatanti delle MSC sane o di cellule LMA, inibita dall'uso del Plerixafor, antagonista del CXCR4. Anche *in vivo*, l'over-espressione di CXCR4 sulle CD33.CAR-CIK ha determinato una capacità di homing al midollo significativamente maggiore rispetto ai controlli. In conclusione, le CD33.CAR(2A)CXCR4-CIK, raggiungendo più efficacemente la nicchia midollare, hanno la potenzialità di bersagliare in maniera più efficiente *in loco* le LSC responsabili delle alte percentuali di ricaduta.

**Pos. C02** (7 di 128) 3. Ematologia Oncologica**ANALISI DEI METABOLITI DELLA MERCAPTOPURINA DURANTE IL MANTENIMENTO NEL PROTOCOLLO AIEOP-BFM 2009 PER LA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA: IMPATTO DEI LIVELLI E DELLA LORO VARIAZIONE SULL'ESITO DELLA MALATTIA***Grasso A1, Franca R 2, Giurici N1, Kiren V1, curci D1, Stocco G3, Decorti G1, 2, Locatelli F4, Vinti L4, Biondi A5, Colombini A5, Fagioli F6, Barisone E6, Rabusin M2**1. ISTITUTO MATERNO-INFANTILE, IRCCS BURLO GAROFOLO TRIESTE, 2 DIPARTIMENTO DI MEDICINA, CHIRURGIA E SCIENZE DELLA SALUTE UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI TRIESTE, 3 DIPARTIMENTO DI SCIENZE DELLA VITA, UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI TRIESTE, 4 DIPARTIMENTO DI EMATO-ONCOLOGIA PEDIATRICA IRCCS BAMBINO GESU' ROMA, 5 CLINICA PEDIATRICA UNIVERSITA' MILANO-BICOCCA, FONDAZIONE MBMM/OSPEDALE SAN GERARDO MONZA, 6 DIVISIONE DI ONCO-EMATOLOGIA PEDIATRICA E CENTRO TRAPIANTI, OSPEDALE PEDIATRICO REGINA MARGHERITA TORINO*

Nel protocollo AIEOP-BFM ALL 2009, la terapia di mantenimento si basa sulla somministrazione di mercaptopurina (MP, 50 mg/m²/die) e metotressato (20 mg/m²/settimana), con lo scopo di mantenere il paziente con un livello adeguato di mielosoppressione. La MP viene convertita a tionucleotide attivo (TGN) tramite un processo multienzimatico intracellulare, suscettibile a diverse variazioni. Scopo dello studio è determinare se la variabilità nell'esposizione alla MP durante il mantenimento, valutata mediante quantificazione dei TGN negli eritrociti e loro variazione nel tempo, sia associabile alla recidiva di malattia. Sono stati arruolati 265 pazienti da 4 centri AIEOP (età: mediana (range interquartile): 4,82 (3,03-8,53) anni; 58,5% maschi; 10,2% ricaduti; follow-up: 1338 (1377-4162) giorni dall'inizio del mantenimento). I metaboliti della MP sono stati misurati in HPLC-UV (TGN: 290.79 (180.90-500.74) pmol/8x10⁸ eritrociti, 391 campioni di 209 pazienti). Pazienti con bassa esposizione alla MP (TGN < valore mediano) ricadono di più e più tardi (11,8%, n=68, 967.5 (870.5-1108.7) giorni dall'inizio del mantenimento), rispetto a coloro con esposizioni maggiori (4,9%, n=82, ricaduti dopo 513.5 (358.2-679.2) giorni, p=0,043). Inoltre i bambini con una maggiore variabilità intra-individuale nei TGN (>75° percentile del coefficiente di variazione, 371 campioni in 134 pazienti) hanno mostrato una tendenza alla ricaduta maggiore rispetto agli altri (10,3% vs 4,8%). Questi risultati, che riportano per la prima volta dati relativi ai livelli di TGN su pazienti AIEOP, pur necessitando di essere verificati sull'intera coorte, sono in linea con quanto emerso da altri studi multicentrici internazionali che evidenziano la necessità di un'esposizione adeguata e costante alla MP in mantenimento.



Pos. C03 (8 di 128) 1. Oncologia

STUDIO ACCADEMICO DI FASE I/II CON CELLULE T ESPRIMENTI UN CAR DIRETTO VERSO GD2 E IL GENE SUICIDA IC9, PER IL TRATTAMENTO DI PAZIENTI DI ETÀ PEDIATRICA AFFETTI DA NEUROBLASTOMA AD ALTO RISCHIO, RECIDIVATI/REFRATTARI.

F Del Bufalo¹, G Del Baldo¹, A Serra¹, Ma De Ioris¹, A Castellano¹, V Bertaina¹, M Sinibaldi¹, S Di Cecca¹, I Caruana¹, B De Angelis¹, Mc Garganese², P Merli¹, G Li Pira¹, D Pagliara¹, M Becilli¹, R Carta¹, G Leone³, F Fassio¹, M Gunetti¹, S Iacovelli¹, C Quintarelli¹, F Locatelli^{1,4}

1 - Dipartimento di Oncoematologia e Terapia Cellulare e Genica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

2 - Unità di Medicina Nucleare/Dipartimento di Imaging, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

3 - Servizio Trasfusionale, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

4 - Università Sapienza di Roma

Il trattamento dei pazienti affetti da Neuroblastoma ad alto rischio (AR) rimane largamente insoddisfacente e l'immunoterapia con cellule GD2-CAR-T rappresenta un'opzione promettente per questi bambini.

Riportiamo i risultati della fase I e parte della fase II del nostro trial accademico su cellule-T autologhe, trasdotte attraverso vettore retrovirale per esprimere un GD2-CAR di III generazione (4.1BB/CD28) e il gene suicida iC9.

Tra 01/2018 e 03/2021 sono stati arruolati 26 bambini con malattia plurirecdivata/refrattaria. Nella fase I, abbiamo esplorato 3 livelli di dose (3,0; 6,0; 10,0×10⁶ CAR+-T/kg), secondo un disegno escalation/de-escalation, e non è stata registrata alcuna tossicità limitante la dose. In tutti i pazienti è stata prodotta la dose terapeutica prevista. Il 73% dei pazienti ha sviluppato sindrome da rilascio citochinico, di grado 4 in 1, per il quale è stata attivata la iC9, con pronta riduzione delle cellule CAR-T circolanti. Le cellule GD2-CAR-T si sono espanse in vivo in 25/26 pazienti, persistendo in circolo fino a 24 mesi. Ventuno pazienti (80,8%) hanno presentato risposta al trattamento, 7 ottenendo la remissione completa; 1 paziente, trattato in non-evidence of disease, ha mantenuto questo stato. Le sopravvivenze libera da eventi e globale a 2 anni sono state rispettivamente 33.74% e 44.5% (Fig.1).

L'uso di cellule GD2-CAR-T in setting accademico è fattibile, sicuro ed efficace nel trattamento di pazienti affetti da neuroblastoma AR altamente refrattari. Specifiche e, talvolta, severe tossicità possono svilupparsi e sono controllate tramite l'attivazione di iC9. Una quota significativa di pazienti ha ottenuto un controllo tumorale mantenuto nel tempo.



Pos. C04 (9 di 128) 1. Oncologia

IL SARCOMA DI EWING EXTRAOSSEO: CASISTICA RETROSPETTIVA TRATTATA CON APPROCCIO TERAPEUTICO DEDICATO.

V. Livellara, L. Bergamaschi, N. Puma, S. Chiaravalli, M. Podda, M. Casanova, P. Gasparini, E. Pecori, O. Alessandro, O. Nigro, G. Sironi, G. Gattuso, M. Terenziani, F. Spreafico, C. Meazza, V. Biassoni, E. Schiavello, M. Massimino, R. Luksch, A. Ferrari
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori (Istituto comune a tutti gli Autori).

Background: Il Sarcoma di Ewing extraosseo (SEE) è un'entità rara tipica della giovane età, per la quale meno si sa circa la storia clinica e la terapia ottimale rispetto alla controparte dell'osso. In particolare, resta dibattuto se il SEE debba essere trattato secondo i protocolli del sarcoma di Ewing o secondo i protocolli in uso per i sarcomi delle parti molli. Questo studio retrospettivo ha analizzato una coorte di pazienti di età inferiore a 21 anni, trattati presso il nostro centro in modo omogeneo, utilizzando i protocolli in uso per i sarcomi dei tessuti molli ad alto rischio.

Metodi: La diagnosi è stata posta sulla base della presenza della trascrizione EWSR1-FLI1 e sull'assenza radiologica di coinvolgimento osseo. I pazienti sono stati trattati con un approccio multimodale. La chemioterapia, definita sulla base del protocollo per rhabdomyosarcoma ad alto rischio, ha sempre incluso alchilanti e antracicline (e dal 2005, lo schema dedicato IVADo-IVE). La radioterapia è stata effettuata a tutti i pazienti, ad eccezione dei casi con iniziale chirurgia R0 in tumore <5 cm.

Risultati: Dal 1990 al 2020 sono stati trattati 57 pazienti. Nei pazienti con malattia localizzata, la sopravvivenza libera da eventi a dieci anni e la sopravvivenza globale sono state 77,5% e 85,5%, nei pazienti con malattia metastatica 11,1% e 29,6% ($p < 0,001$).

Conclusioni: L'utilizzo di un trattamento mutuato dai protocolli dei sarcomi dei tessuti molli ad alto rischio ha portato a risultati soddisfacenti per i SEE localizzati. La sopravvivenza rimane largamente insoddisfacente per i pazienti metastatici.



Pos. C05 (10 di 128) 1. Oncologia

MEDICINA DI PRECISIONE NEL NEUROBLASTOMA

1l. Amoroso, 2s. Giglio, 3r. Mura, 4a. Tondo, 1a. Garaventa, 1m. Conte, 5v.a. Lasorsa, 5s. Cantalupo, 6v. Bensa, 7m. Rabusin, 8m. Cellini, 9f. De Leonardis, 6c. Brignole, 5m. Capasso, 6f. Pastorino, 6m. Ponzoni

1 UOC Oncologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

2 Università degli studi di Genova

3 SC Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Microcitemico "Antonio Cao" Azienda Ospedaliera Brotzu, Cagliari

4 Oncoematologia, Azienda Ospedaliero Universitaria A. Meyer, Firenze

5 Università di Napoli Federico II, dipartimento di biotecnologia medica, Napoli

6 UOSD Terapie Sperimentali in Oncologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova.

7 SOC Emato-oncologia e centro trapianti IRCCS Burlo Garofalo, Trieste

8 UO pediatria ad indirizzo oncologico, azienda ospedaliero-universitaria policlinico, Modena

9 Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero Universitaria di Bari

Introduzione

La medicina di precisione ha come obiettivo principale lo sviluppo di proposte terapeutiche mirate e correlate alle mutazioni geniche evidenziate nei campioni biotipici tumorali di pazienti affetti da neuroblastoma in recidiva o refrattari. La caratterizzazione genomica è eseguita mediante WES (Whole Exome Sequencing) o Target Deep Sequencing.

Materiali e metodi

I dati di sequenziamento del tessuto tumorale e di controllo (sangue periferico) sono stati allineati contro il genoma di riferimento umano (GRCh37/hg19) con il programma BWA. Le varianti somatiche, esclusive del tessuto tumorale, sono state identificate con il programma VarScan2.

I geni risultanti da questa analisi sono stati investigati con i database Therapeutic Target dB e The Cancer Molecular-Targeted Therapy dB e, mediante lo stesso database, sono stati identificati i possibili farmaci target. I risultati ottenuti sono stati discussi da un'equipe multi-disciplinare (Molecular Tumor Board).

Risultati

Nel 70% dei casi analizzati (14/20) è stata identificata almeno una mutazione target, 4 pazienti hanno ricevuto il trattamento personalizzato, di questi 3 mediante procedura off-label e in un caso mediante uso compassionevole del farmaco. Quattro pazienti non hanno ricevuto il trattamento perché deceduti prima del completamento dell'analisi stessa e un paziente non è stato trattato perché in remissione al termine del sequenziamento.

Conclusioni

La presenza di mutazioni specifiche ha permesso un trattamento chemioterapico in associazione al farmaco target con la possibilità di indurre una seconda remissione completa. E' essenziale l'estensione dello studio ad una popolazione più ampia per poter consolidare tale approccio terapeutico e poter fornire ai pazienti strategie terapeutiche innovative.

**Pos. C06** (11 di 128) 2. Ematologia Non Oncologica**TRAPIANTO APOIDENTICO T-DEPLETO IN PAZIENTI CON β -TALASSEMIA MAJOR TRASFUSIONE DIPENDENTE***K. Kleinschmidt¹, A. Troeger¹, J. Foell¹, S. Leszczak¹, G. Penkivech¹, A. Brosig², N. Ahrens², R. Offner², S. Corbacioglu¹**1. Pediatric Hematology, Oncology and Stem Cell Transplantation Department, University of Regensburg;**2. Institute of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Transfusion Medicine, University Hospital Regensburg.*

La talassemia trasfusione-dipendente (TDT) costituisce una patologia con un'indicazione assoluta al trapianto allogenico. Il trapianto aploidentico T-depleto (T-haplo-HSCT) rappresenta un'alternativa promettente come approccio terapeutico. Tredici pazienti con TDT hanno ricevuto un HSCT, 8 con CD3+/CD19+ o a β /CD19+ T-haplo-HSCT (età mediana: 7 anni), 5 con midollo osseo da donatore sano familiare (MSD; età mediana: 10 anni). Indicazione al trapianto nei riceventi T-haplo era disfunzione organica ferro-indotta e mancata disponibilità di un MSD. Il condizionamento consisteva in treosulfano/thiotepa/fludarabina/Grafalon®, l'immunosoppressione in tacrolimus/ mycophenolate mofetil. Dopo un follow-up mediano di 32 (3-46) mesi nei MSD e 19 (3-60) nei T-haplo-HSCT, la sopravvivenza complessiva e trasfusione-indipendente è del 100%. L'attecchimento è stato raggiunto dopo un mediano di 31 (MSD) e 15 giorni (T-haplo-HSCT). Nessun rigetto/graft failure è stato osservato. L'immunosoppressione è stata terminata dopo un mediano di 154 (MSD) e 200 giorni (T-haplo-HSCT). Il chimerismo mediano nella popolazione MSD era dell'90.8% (42.2-100%) verso 100% (94.4 -100%) in T-haplo-HSCT. Nessun caso di graft-versus-host-disease (GvHD) acuta o cronica è insorto nella popolazione MSD. Nei riceventi T-haplo-HSCT, 2/8 pazienti hanno presentato un'aGvHD cutanea grado I, risolta con fotoferesi extracorporea. Un paziente ha sviluppato una cGvHD cutanea, ora risolta. Nessun caso di infezione severa è stato osservato. In MSD-HSCT, la conta CD4+ > 50/ μ l è stata raggiunta il g+125 verso g+145 in T-haplo-HSCT in 7/8. Nessuna tossicità maggiore correlata al condizionamento si è verificata. Questi risultati, sia pure preliminari ed ottenuti in una coorte limitata, aggiungono evidenza confermativa che T-haplo-HSCT rappresenta un'opzione sicura per pazienti con emoglobinopatie.



Pos. C07 (12 di 128) 2. Ematologia Non Oncologica

POTENZIALI INTERAZIONI FARMACOLOGICHE TRA BUSULFANO E LA FERROCHELAZIONE IN PAZIENTI PEDIATRICI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE (TCSE)

A. Bartoli¹, S. De Gregori¹, F. Compagno², S.i. Tripodi², S. Recupero², S. Basso², J. Rotella², G. Acquafredda², L. Catenacci², R. Albertini¹, G. Giorgiani², M. Zecca²

¹ U.O.C. Analisi Chimico-Cliniche-Farmacocinetica Clinica e Sperimentale, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo;

² U.O.C. Oncoematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Nel nostro centro, il monitoraggio terapeutico (TDM) del busulfano (BU) è eseguito al fine di raggiungere una AUC target (3696-5538 ng x h/ml).

Negli anni 2018-2020, 28 pazienti pediatrici (età media 6.7 anni), affetti da emoglobinopatie hanno ricevuto un condizionamento mieloablativo con BU associato a Thiotepa, Fludarabina e siero antilinfocitario. La ferrochelazione pre-TCSE è stata eseguita fino all'inizio della terapia di condizionamento nel 25% dei pazienti: con deferoxamina in 4 casi e con deferasirox in 3 casi. Il valore mediano di ferritina riscontrato è stato 637 ng/ml. L'esposizione al BU dopo la prima dose, basata sul peso corporeo, è risultata 6422 ng x h/ml (3604-10758 ng x h/ml). Nei pazienti sottoposti a ferrochelazione, l'esposizione al BU è risultata lievemente maggiore rispetto ai non trattati (mediana 6967 vs 6102 ng x h/ml). L'aggiustamento del BU si è reso necessario in 8 soggetti: 5 precedentemente ferrochelati (62.5 vs 37.5%; $p < 0.05$), in particolare tutti i pazienti chelati con deferasirox ($p < 0.05$). Dopo la riduzione della dose di BU, l'AUC misurata dopo la quinta/nona dose, si è ridotta a 4484-7789 ng x h/ml. In 2 pazienti, entrambi ferrochelati, è stata eseguita una seconda riduzione della dose. In 6 pazienti una riduzione del 13-50% ha permesso di ottenere una busulfanemia adeguata. Gli studi farmacocinetici sulla interazione tra BU e ferrochelazione sono scarsi. La co-somministrazione può verosimilmente aumentare l'esposizione al BU, suggerendo la necessità di adeguare la dose iniziale nei soggetti ferrochelati. Resta quindi di fondamentale importanza l'esecuzione del TDM per individuare una strategia terapeutica personalizzata.

**Pos. C08** (13 di 128) 2. Ematologia Non Oncologica**INFARTI CEREBRALI SILENTI NEI PAZIENTI PEDIATRICI CON MALATTIA DREPANOCITICA: CORRELAZIONE CON PARAMETRI EMATOLOGICI E TRATTAMENTI RICEVUTI***G.reggiani¹, B.coppadoro¹, V.munaretto¹, R.manara², I.agodoa³, A.beaubrun³, A.biffi¹, L.sainati¹, R.colombatti¹**¹UOC Oncoematologia Pediatrica, DIDAS Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedale -Università di Padova**²UOC Neuroradiologia, DIDAS Servizi di Diagnostica Integrata, Azienda Ospedale - Università di Padova**³Global Blood Therapeutics, South San Francisco, CA, USA*

Gli infarti cerebrali silenti (SI) rappresentano una complicanza della Malattia Drepanocitica (MD) che si manifesta dall'età pediatrica e compromette lo sviluppo neurocognitivo. Mentre la gestione della vasculopatia dei grandi vasi rilevata mediante Doppler Transcranico è ben definita dalle linee guida, le indicazioni su prevenzione e trattamento degli SI sono meno chiare. Abbiamo effettuato un'analisi retrospettiva di dati raccolti prospetticamente (2007-2020) presso l'Oncoematologia pediatrica di Padova in una coorte di bambini con MD per determinare l'incidenza di infarti silenti e indagare la loro correlazione con parametri ematologici e trattamenti. Presso il nostro Centro i pazienti vengono sottoposti a RMN cerebrale ogni 2 anni a partire dai 6 anni. 110/182 pazienti (60%) presentavano almeno una RMN valutabile. L'età mediana alla prima RMN era 6.5 anni (IQR 4.64-10.01). Almeno un SI è stato rilevato nel 33.6% dei pazienti, senza differenze tra genotipi. Gli SI sono stati riscontrati alla prima RMN nel 78.3% dei pazienti. L'incidenza cumulativa complessiva di SI a 5 anni dalla diagnosi è di 22,7 (95% CI 15,2-31,1) (Figura 1A). L'incidenza cumulativa a 5 anni è di 63,4 (95% CI 43,7-77,9) tra i pazienti senza terapia (Figura 1B). I pazienti con SI avevano valori di emoglobina inferiori e valori di reticolociti e bilirubina indiretta superiori rispetto ai pazienti senza SI (t-test, $p < 0.0001$). I nostri dati mostrano che anche nei pazienti pediatrici con MD che si sottopongono a screening regolari e hanno accesso a terapie, il carico di SI è ancora elevato, ma può essere stabilizzato con una terapia precoce e interventi aggiuntivi.



Pos. C09 (14 di 128) 2. Ematologia Non Oncologica

REVISIONE E DESCRIZIONE DI UNA CASISTICA DI BAMBINI AFFETTI DA MALATTIA GRANULOMATOSA CRONICA (CGD) AFFERENTI A UN SINGOLO CENTRO SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI

M. Maffei¹, V. Pintabona¹, E. Soncini¹, M. Comini², A. Beghin², F. Bolda², A. Soresina³, A. Plebani⁴, A. Lanfranchi², F. Porta¹

¹Unità di Oncoematologia Pediatrica e CTMO Pediatrico, Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili Brescia

²Laboratorio Cellule Staminali, Sezione di Ematologia e Coagulazione, U.O. Laboratorio di Analisi Chimico Cliniche, ASST Spedali Civili Brescia

³Clinica Pediatrica, ASST Spedali Civili Brescia

⁴Clinica Pediatrica e Istituto di Medicina Molecolare A. Nocivelli, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia e ASST Spedali Civili di Brescia

La malattia granulomatosa cronica (CGD) è un'immunodeficienza primitiva causata da mutazioni nei geni che codificano per proteine coinvolte nella funzionalità del complesso NADPH ossidasi, compromettendo la funzionalità dei neutrofili.

Abbiamo analizzato retrospettivamente i nostri pazienti con CGD sottoposti a trapianto di cellule staminali dal 1990 ad oggi.

Su 36 pazienti con CGD, 27 erano maschi e 9 femmine. Di questi, 19 sono stati sottoposti a trapianto di cellule staminali. 9 di questi presentavano forma AR, 10 forma X linked.

18 pazienti sono stati sottoposti a condizionamento mieloablativo, per una paziente è stato scelto condizionamento non mieloablativo. 4 pazienti hanno presentato graft failure e prima del secondo TMO hanno ricevuto condizionamento non ablativo. In totale i trapianti sono 31.

La fonte del trapianto era il midollo osseo in 17 casi, 2 erano da cordone, il restante da cellule staminali periferiche. 6 pazienti sono deceduti nella maggior parte dei casi per infezioni preesistenti (4/6), 2 pazienti sono morte per graft failure del primo TMO e grave infezione in aplasia. In totale il 70% dei pazienti è sopravvissuto, nessuno dei sopravvissuti presenta GVHD.

Conclusioni: Il TMO per i pazienti con CGD è attualmente un'indicazione. Nella nostra esperienza i risultati sono migliori quando il trapianto viene eseguito in giovane età e senza infezioni gravi pregresse. Utilizziamo prevalentemente regimi mieloablativi per ridurre il rischio di graft failure. Nonostante i progressi nella manipolazione, il trapianto HLA identico rimane il migliore.

Nell' nostra casistica il genotipo X linked confrontato con l'autosomico recessivo non incide sulla sopravvivenza del trapianto.



Pos. C10 (15 di 128) 4. Altro

INFEZIONE DA SARS-COV-2: ANALISI DELLA SECONDA E TERZA ONDATA NEI CENTRI DI ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA ITALIANI – GDL INFEZIONI AIEOP

V. Baretta (1), A. Colombini, F. Carraro, L. Meneghello, Mg Petris (2), A. Lo Vecchio, C. Meazza, E. Castagnola, D. Zama, F. Mercolini, A. Barone, F. Compagno, P. Muggeo, E. Soncini, L. Brescia, N. Giurici, E. Calore (2), E. Giraldi, M. Cellini, R. Mura, K. Perruccio, V. Petroni, M. La Spina, R. Burnelli, R. De Santis, G. Tridello (1), S. Cesaro (1)

Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona (1), Ospedale San Gerardo, Ospedale Regina Margherita, Ospedale Santa Chiara, Azienda Ospedaliera (2), Università Federico II, Istituto Tumori, Ospedale G. Gaslini, Ospedale Sant'Orsola, Ospedale Centrale, Azienda Ospedaliera Universitaria, Policlinico San Matteo, Policlinico, Spedali Civili, Ospedale SS. Annunziata, Ospedale Burlo Garofalo, Ospedale Papa Giovanni XXIII, Azienda Policlinico, Azienda Ospedaliera Universitaria Brotzu, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Ospedale Salesi, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico, Azienda Ospedaliera Universitaria Sant'Anna, Casa Sollievo della Sofferenza,

INTRODUZIONE E OBIETTIVI: La pandemia da SARS-COV-2 è un'emergenza sanitaria mondiale per l'elevata morbilità e mortalità. L'obiettivo di questo studio è descrivere clinica, gravità ed esito della seconda e terza ondata pandemica SARS-COV-2 nei centri AIEOP. **METODI:** analisi retrospettiva di 151 episodi di infezione SARS-COV-2 in 84 M (56%) e 67 F (44%), età mediana 7 anni (range 0-17), diagnosticati dal 1.6.2020 al 31.5.2021 presso 24 centri AIEOP (Nord 16, Centro 2, Sud/Isole 6).

RISULTATI: l'infezione SARS-COV-2 ha interessato pazienti con LA-Linf. nel 55%, tumore solido nel 28%, istiocitosi nel 2%, post-TCSE nel 15% (18 allo, 4 auto). Il 34% degli episodi (51) sono stati sintomatici: febbre<38°C 27.5%, febbre>38°C 55%, diarrea 22%, tosse 18%, vomito 10%, ipossiemia 18%, shock/ipotensione 4%, MIS-C 2%; il 20% (10) ha ricevuto supplementazione di O2/supporto ventilatorio e il 10% (5) sono stati ricoverati in TEPED. L'esame Rx/TAC del torace è stato eseguito in 27 e 5 pazienti, rispettivamente (tutti sintomatici eccetto 1). Il 33% dei pazienti è stato ospedalizzato (22 asintomatici, 28 sintomatici). La mediana di sospensione della chemioterapia, su 38 dei 67 pazienti rispondenti al quesito, è stata di 15 gg. (1-44). Dopo una mediana di f-up di 58 gg (range 1-238), 150 pazienti sono vivi mentre un paziente è deceduto dopo 4 giorni per progressione di malattia.

CONCLUSIONI: l'infezione ha avuto un impatto contenuto per ospedalizzazione e mortalità attribuibile ma spesso ha determinato il ritardo nella somministrazione di chemioterapia. Le misure di prevenzione e la vaccinazione rimangono fondamentali per il contenimento dell'infezione SARS-COV-2.



Pos. CO01 (16 di 128) 5. COMUNICAZIONI LIBERE

RUOLO DELLA MEDICINA NARRATIVA SUL VISSUTO E SUL BENESSERE DEGLI OPERATORI SANITARI IN TEMPO DI COVID IN DUE REALTA' OSPEDALIERE

C.ricciardi,a.crisetti,v.d'oria

UOC di OncoEmatologia Pediatrica- Fondazione IRCCS Casa Sollievo Della Sofferenza

OBIETTIVI La medicina narrativa fornisce gli strumenti pratici e concettuali per comprendere il paziente, la sua malattia e la relazione umana che si viene a creare tra gli operatori sanitari ed il paziente. Attraverso essa possono coltivare ed ampliare le proprie capacità empatiche, comunicative, riflessive, di ascolto e riuscire a prendersi cura della persona con le sue emozioni, paure, speranze, oltre che curare la malattia.

Contribuisce a migliorare l'alleanza terapeutica con la partecipazione attiva dei pazienti che, attraverso le loro storie, diventano protagonisti del processo di cura.

Disegno e impostazione Il progetto ha coinvolto 45 persone tra infermieri e OSS di due UOC: l'Ematologia dell'adulto di Alessandria e l'Oncoematologia pediatrica di San Giovanni Rotondo. Tramite la somministrazione del test Satisfaction and Compassion Fatigue e di una parte narrativa, è stato possibile fare un'analisi e classificazione quali-quantitativa.

Risultati Le narrazioni hanno confermato le nostre sensazioni verso il periodo analizzato e di rivalutarne sia il lato positivo che negativo. Le attese future che emergono ci motivano nella capacità di far fronte a queste nuove sensazioni riconoscendo il ruolo della famiglia nella malattia e nella società.

L'analisi quantitativa del test ha fatto emergere una buona adattabilità al lavoro, una scarsa propensione verso il burnout ma, anche evidenziato uno stress del personale da trauma esterno.

Conclusioni nel periodo analizzato il progetto ha permesso di rilevare punti di debolezza e di forza che la pandemia ha fatto emergere e di attuare l'assistenza globale in una visione più olistica offrendo il meglio dell'esperienza maturata.



COVID-19 E MUSICOTERAPIA: L'IMPATTO SU ANSIA E STRESS NEI BAMBINI SOTTOPOSTI AD AGOASPIRATO MIDOLLARE E RACHICENTESI DURANTE LA PANDEMIA. STUDIO OSSERVAZIONALE DESCRITTIVO.

F.giordano [1], C.rutigliano [2],f. De Leonardis[2], R. Angarano [2], R. Rana [2], N.brienza[3],n.santoro[2].

1 Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, Università degli studi di Bari.

2 U.O.C. Pediatria Ospedaliera ad Indirizzo Oncoematologico, AUOC Policlinico Bari.

3 U.O.C. Anestesia e Rianimazione 1, Dipartimento Interdisciplinare di Medicina , Università degli studi di Bari.

Durante la pandemia di COVID-19, per ridurre al minimo il rischio di infezioni, l'accesso ai reparti di Oncologia Pediatrica è stato notevolmente ridotto e presso il nostro Centro le attività di musicoterapia (MT) sono state sospese per 3 mesi (aprile-giugno). Lo scopo di questo studio è stato quello di confrontare il livello di ansia e sedazione nei pazienti pediatrici sottoposti a Agoaspirato Midollare(AM) e Rachicentesi(RC) prima (T1), durante (T2) e dopo (T3) la pandemia, con e senza la presenza di MT.

La MT è definita come l'uso sistematico di esperienze musicali finalizzate al raggiungimento di obiettivi terapeutici da parte di un musicoterapeuta qualificato (MTt) e richiede l'instaurazione di una relazione tra paziente, musica e MTt. L'ascolto passivo di musica preregistrata fornita al paziente da un'infermiera o da altro personale medico è definito Music Medicine (MM), non implica la presenza di un processo relazionale terapeutico con la musica, né richiede la valutazione sistematica degli elementi sonori musicali o della musica impiegata

Da gennaio a settembre 2020 sono stati arruolati i bambini (2-15 anni) con malattie oncologiche ed ematologiche sottoposti ad AM e RC. Durante T1 e T3 ,con la presenza del MTt, i bambini sono stati preparati individualmente ed accompagnati alle procedure con l'ausilio della MT. In T2 hanno ricevuto musica o video tramite YouTube dall'equipe medico/infermieristica. L' ansia preoperatoria è stata misurata con la scala m-YPAS ed è stato analizzato il consumo medio dei farmaci utilizzati. Sono state effettuate interviste qualitative con le mamme.

Sono state osservate differenze significative nei livelli di ansia preoperatoria in T1, T2 (p.value = 0,0000014) e in T2, T3 (p.value = 0,0000031). Nessuna differenza tra T1-T3 (p.value = 0,96) e dosaggi più elevati di midazolam in T2 (1,14 mg 0,189) rispetto a T1 (0,71 mg 0,399) e T2 (1,14 mg 0,189). Le mamme hanno registrato punteggi più alti su ansia e stress senza MT.

I risultati dimostrano un chiaro contrasto tra l'ansia pre-procedurale in presenza ed in assenza del MTt a causa dell'epidemia di Covid-19. Questi effetti sono stati osservati sia nei pazienti che nelle madri.



Pos. CO03 (18 di 128) 5. COMUNICAZIONI LIBERE

LA GESTIONE INFERMIERISTICA DEI CATETERI VENOSI CENTRALI IN ONCOEMATOLOGIA E TRAPIANTI ATTRAVERSO UN PROTOCOLLO STANDARDIZZATO : L'ESPERIENZA DELL'OSPEDALE IRCCS MATERNO INFANTILE BURLO GAROFOLO DI TRIESTE

A. Longo[1], N. De Vita[1], s. Toniutti [1], L. Zuppel [1]

1 - Institute for Maternal and Child Health - IRCCS Burlo Garofolo

BACKGROUND: Il CVC è un presidio di importanza fondamentale in ambito oncoematologico. La gestione del cvc risente di una tracciabilità spesso incompleta a causa di zone d'ombra che si creano nel passaggio tra diversi operatori. Per questo motivo nel 2012 nella nostra unità operativa è stato costituito il libretto del CVC dove sono raccolti dati del paziente e quelli riguardanti la gestione del device.

Contestualmente sono state condivise istruzioni operative standardizzate di gestione del CVC e rese accessibili ad ogni operatore di qualsiasi livello di esperienza. Abbiamo deciso di analizzare i dati relativi a complicanze CVC-correlate paragonandoli a quelli presenti nella letteratura, con l'obiettivo di verificare l'efficacia del nostro approccio o di arricchire la letteratura stessa con la nostra esperienza.

METODO: In questo studio retrospettivo sono stati analizzati 267 libretti dei CVC per 205 pazienti inseriti dal 1° gennaio 2012 al 31 dicembre 2019.

RISULTATI: I CVC nei quali abbiamo riscontrato complicanze di natura infettiva sono stati 40, circa il 15% sul totale dei cateteri seguiti e una incidenza di 0.65 episodi per 1000 giorni contro un'incidenza in letteratura variabile tra 0.87-11,3 su 1000 giorni.

CONCLUSIONI : I dati raccolti mettono in evidenza quanto un approccio standardizzato risulti efficace a ridurre i tassi di fallimenti del CVC in termini di comorbilità e mortalità. Attraverso il contributo di altri centri pediatrici si potrebbe stilare un database unico al fine di confrontare altre metodiche e raggiungere un gold standard per la gestione dei CVC in oncoematologia pediatrica.



UN PROGRAMMA DI MONITORAGGIO DEI CATETERI VENOSI CENTRALI DOPO MODIFICHE DELLA GESTIONE INFERMIERISTICA SULLA BASE DELLE NUOVE LINEE GUIDA AIEOP 2020

E. Busani¹, E. Meleleo¹, E. Sirotti¹, P. Pelloni¹, A. Pancaldi², G. Palazzi¹, M. Cellini¹

1. Unità di Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena

2. Scuola di Specialità in Pediatria, Università di Modena e Reggio Emilia

I cateteri venosi centrali (CVC) sono fondamentali nel trattamento del paziente pediatrico oncologico ma rappresentano un importante rischio di complicanze infettive e meccaniche.

L'obiettivo principale di questo studio era valutare l'incidenza di complicanze meccaniche ed infettive dei CVC, rispetto al passato, dopo modifiche gestionali sulla base delle ultime linee guida AIEOP.

Abbiamo confrontato tre periodi storici in cui si adottavano procedure differenti: dal 01/01/2014 al 31/12/2019 (1° periodo), dal 01/01/2020 al 30/10/2020 (2° periodo) e dal 1/11/2020 al 31/05/2021 (3° periodo). Durante il primo intervallo il lavaggio del CVC veniva effettuato con eparina ogni 72 ore, nel secondo periodo veniva eseguito il lavaggio giornaliero con soluzione fisiologica e valvola a pressione positiva mentre nel terzo (linea guida tuttora in uso) il lavaggio viene eseguito una volta alla settimana con soluzione fisiologica e valvola a pressione neutra (NFC). Inoltre, abbiamo introdotto un sistema di fissaggio di nuova generazione (cerotto tipo Sorbaview Shield), clorexidina in confezione monodose sterile e soluzione fisiologica in siringhe preriempite monouso e monodose da 10 ml.

I dati raccolti in termini di incidenza di infezioni su 10.000 giorni CVC non hanno evidenziato differenze significative tra i periodi (13 vs 8 vs 12 infezioni su 10.000 giorni CVC), dovendo tuttavia tener conto del bias della maggiore durata del primo periodo. Abbiamo invece riscontrato una notevole riduzione in termini di dislocazioni dei CVC oltre a una maggiore compliance da parte dei pazienti e caregiver, che ha permesso di mantenere una buona aderenza alle nuove linee guida AIEOP.



SINTOMI E CLUSTER DI SINTOMI NEGLI ADOLESCENTI AFFETTI DA TUMORE DURANTE LA CHEMIOTERAPIA

S. Macchi, E. Balboni.

SC Pediatria, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori Milano.

BACKGROUND: I pazienti oncologici pediatrici valutano i sintomi come l'aspetto più difficile della chemioterapia. Molti studi riportano i sintomi come singole entità, tuttavia questi raramente si verificano da soli. I sintomi spesso emergono contemporaneamente, creando un effetto sinergico che porta ad un significativo aumento dell'intensità di quelli presenti e allo sviluppo di sintomi aggiuntivi.

OBIETTIVO: Documentare quali siano i sintomi ed i cluster di sintomi avvertiti dagli adolescenti durante la chemioterapia e riportare le evidenze circa i metodi di valutazione e le strategie di gestione allo scopo di far progredire la scienza della gestione dei sintomi.

METODO: Revisione della letteratura utilizzando Medline, PubMed, e CINAHL tramite le parole chiave pediatric e cancer in combinazione con symptoms, symptom clusters, multiple symptoms e cancer-related symptoms.

RISULTATI: Dei 62 studi selezionati diciannove hanno ricercato la presenza di multipli sintomi simultanei avvertiti dagli adolescenti in trattamento; nove hanno investigato i cluster di sintomi identificando sia i gruppi di sintomi concomitanti che i gruppi di pazienti con profili sintomatologici comuni mentre i rimanenti hanno analizzato singoli sintomi. Gli studi presi in considerazione hanno mostrato l'elevata presenza e persistenza di sintomi, i più comuni sono stati fatigue, nausea, dolore, disturbi del sonno e perdita dell'appetito.

CONCLUSIONI: Sebbene i lavori che analizzavano i cluster di sintomi fossero eterogenei tra loro hanno fornito importanti intuizioni sull'esperienza del paziente nonché potenziali eziologie per i singoli sintomi.

IMPLICAZIONI PER LA PRATICA INFERMIERISTICA: Essere in grado di educare e coinvolgere i pazienti nell'identificare i sintomi ed i cluster di sintomi può migliorare la qualità della vita degli adolescenti durante la chemioterapia.



Pos. CO06 (21 di 128) 5. COMUNICAZIONI LIBERE

SARA' LA SOLITA MINESTRA?

M.c Giordanella, A. Luciano, L. Fanciullo P. Colavero, M.a. Lucafò, G. Palumbo, P.I. Caroli

U.O. Oncoematologia pediatrica

U.O. Dietetica e nutrizione clinica

Nel febbraio 2021 nasce il progetto: Sarà la solita minestra? A cura del gruppo infermieristico dell'unità operativa del reparto di Onco-Ematologia pediatrica, scopo del progetto è creare una collaborazione tra diverse figure professionali per realizzare una guida alla corretta alimentazione in ambito onco-ematologico pediatrico.

Nei mesi di Aprile e Maggio 2021 è stato realizzato un test di gradimento del menù ospedaliero, distribuito in forma digitale e anonima tramite un QRcode a tutte le famiglie dei pazienti in cura presso il nostro centro, con lo scopo di valutare la customer satisfaction ed individuare eventuali disservizi esistenti.

Ma il rapporto tra cibo e salute non deve limitarsi solo ai giorni di degenza. L'équipe ha una responsabilità educativa sui pazienti e le loro famiglie e deve promuovere uno stile di vita ed un'alimentazione più sana sempre.

Scopo finale del progetto infatti è la realizzazione in forma cartacea di un opuscolo e in forma digitale di un'app per illustrare i principi della corretta alimentazione nel rispetto dei fabbisogni nutrizionali, fornire indicazioni dietetiche per la gestione corretta degli effetti collaterali dei trattamenti e indicare le norme igieniche per l'acquisto, la preparazione e la conservazione degli alimenti in particolare per bambini e adolescenti in condizioni immunodepressive. L'app permetterà ai pazienti e alle famiglie di interagire con chef professionali e con l'équipe multidisciplinare attraverso giochi e menù interattivi.

**Pos. CO07** (22 di 128) 5. COMUNICAZIONI LIBERE**IL BAMBINO CON DOLORE: RUOLO DELLA FORMAZIONE CONTINUA SULLA CORRETTA APPLICAZIONE DELLE TERAPIE NON FARMACOLOGICHE***E. morabito, S. calò Macchia, A. Martella, L.v. Mariano, P. Colavero, A. Cocciolo*
Oncoematologia Pediatrica-Vito Fazzi

Il dolore è un'esperienza sgradevole, sensoriale ed emotiva che, se perpetuata e non prevenuta, può comportare conseguenze di danno organico. Nel bambino e nell'adolescente è un fenomeno complesso che può provocare anche ansia, paura e disagio, sia per quanto riguarda il dolore acuto che il dolore cronico. La valutazione e la gestione del dolore sono un aspetto centrale dell'approccio infermieristico al bambino e adolescente in tutte le sue attività di cure. Purtroppo, anche se molta strada è stata fatta per la gestione del dolore nel bambino e per il mantenimento del suo equilibrio psicofisico, ancora oggi, nella pratica clinica non tutti gli infermieri sono adeguatamente formati all'approccio ed al trattamento del dolore. Noi abbiamo condiviso l'indicazione che le competenze richieste devono far parte di un programma di educazione specifica attraverso una formazione continua. Nella nostra U.O. di Oncoematologia Pediatrica abbiamo applicato tale indicazione e nell'ambito dell'attività formativa continuativa, abbiamo dato particolare enfasi alle procedure di terapia non farmacologica del dolore. In particolare abbiamo focalizzato l'attenzione su tecniche quali il rilassamento, la respirazione, l'immaginazione e l'utilizzo delle bolle di sapone. Su queste procedure è stata proposta una attività formativa continua che coinvolge gli operatori a diretto e continuo contatto con i bambini e con gli adolescenti, attività formativa coadiuvata dallo psicologo di reparto. Attraverso la compilazione di questionari specifici, è in corso di valutazione la ricaduta pratica in termini soprattutto di accettazione delle manovre dolorose più comuni, ad esempio il posizionamento di ago per prelievi ed infusioni.



Pos. CO08 (23 di 128) 6. GIOVANI RICERCATORI

PROTOSSIDO D'AZOTO 50% PER IL DOLORE PROCEDURALE NEL BAMBINO: STUDIO OSSERVAZIONALE MONOCENTRICO ITALIANO

K. Musso, A. Bergadano, M. Cavallo

1. Università degli Studi di Torino; 2. Oncologia, AOU Città della salute e della scienza, PO Regina Margherita; 3. Chirurgia, AOU Città della salute e della scienza, PO Regina Margherita

INTRODUZIONE Il protossido di azoto (N_2O) è una piccola molecola inorganica, incolore, inodore e insapore con proprietà analgesiche. L'utilizzo ospedaliero come sedoanalgesia, miscelato al 50% con ossigeno, è di competenza infermieristica. Viene ampiamente utilizzato all'Ospedale Infantile Regina Margherita (OIRM) di Torino. È stato condotto uno studio per descriverne l'uso e valutarne l'efficacia.

MATERIALI E METODI Lo studio osservazionale trasversale è stato condotto in oncologia degenza e day-hospital, immunoreumatologia, sala gessi, chirurgia media intensità e pronto soccorso dell'OIRM. Ha incluso bambini di età ≥ 3 anni, senza controindicazioni, sottoposti a riduzione di fratture, medicazioni, punture lombari, agoaspirati midollari, artrocentesi, infiltrazioni, suture. Con l'approvazione del comitato etico, la raccolta dati è avvenuta da luglio 2019 a giugno 2020. I dati sono stati raccolti da infermieri formati su studio e corretta compilazione del Crf. L'anonimato è stato garantito. Sono stati utilizzati i test di Kruskal-Wallis, chi-quadrato e Wilcoxon per valutare differenze statisticamente significative. La significatività statistica è stata considerata con $p\text{-value} < 0,05$. I dati sono stati analizzati utilizzando il programma statistico R.

RISULTATI 262 pazienti sono stati coinvolti nello studio. Il 36% dei bambini ha riportato dolore 0 e il 29% dolore 1-3, durante la procedura. Dopo la procedura, il 58% ha riportato dolore 0 e il 21% dolore 1-3. Sono stati osservati effetti collaterali nel 10,7% dei casi e complicanze nell'1,1%. L'incidenza degli effetti collaterali è direttamente proporzionale all'aumentare del tempo di respirazione del gas.

DISCUSSIONE Il N_2O 50% è efficace per ridurre il dolore procedurale, fornendo un metodo analgesico efficace, sicuro e rapido che può essere somministrato autonomamente dagli infermieri.



COMPLICANZE TARDIVE NEI SOPRAVVISSUTI DA NEUROBLASTOMA: REVISIONE DELLA LETTERATURA.

E. Balboni, C. D'avino, S. Macchi

SC Pediatria, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano

BACKGROUND: Il neuroblastoma è il tumore solido extracranico più comune della prima infanzia e più frequente in età pediatrica, con circa 130 nuovi casi all'anno in Italia. Tuttavia, esistono pochi dati sugli esiti a lungo termine per i pazienti trattati soprattutto nei primi anni di vita.

OBIETTIVO: Eseguire una revisione della letteratura per ricercare e sintetizzare le migliori evidenze sulle complicanze tardive nei sopravvissuti da neuroblastoma.

METODO: Per la revisione sono stati utilizzati i database elettronici PubMed e CINAHL tramite le parole chiave neuroblastoma, (long – term) survivors, quality of life, psychological outcomes, late effects.

RISULTATI: Dalla ricerca effettuata sono emersi diversi lavori, ne sono stati presi in considerazione 12, omogenei tra loro.

DISCUSSIONE: Le complicanze tardive sono state rilevate nell'85-95% dei sopravvissuti da neuroblastoma, in base all'intensità delle cure (in relazione alla stadiazione), all'uso della radioterapia e al tempo trascorso dalla diagnosi. La maggior parte di queste sequele era di grado 1 o 2, ad eccezione della perdita dell'udito, dell'insufficienza ovarica e per seconde neoplasie maligne. Gli effetti tardivi del sistema endocrino rappresentano una delle maggiori complicanze, in particolare l'ipotiroidismo (dal 6 al 59% dei pazienti, in caso di radioterapia al torace) e l'insufficienza ovarica (6-75%). L'ototossicità aumenta notevolmente nel trattamento con platino, con una prevalenza di perdita dell'udito che varia dal 4,4 all'82%. Sono emersi ancora problemi ortopedici come scoliosi (14%); dentali (13-51%); disfunzioni polmonari (4.9-25%); rischio di seconde neoplasie (maligne nel 4-6% dei casi); deficit neurocognitivi (8-13%) e impatto negativo sulla qualità della vita.

CONCLUSIONI: I pazienti trattati per neuroblastoma sviluppano sequele sia mediche, legate all'esposizione alla intensa terapia multimodale somministrata spesso in età molto giovane, che psicosociali. Tutti questi aspetti meritano adeguata valutazione nel corso del follow-up oncologico.



Pos. CO10 (25 di 128) 6. GIOVANI RICERCATORI

IL BAMBINO CON DEFICIT DI GLUCOSIO 6 FOSFATO DEIDROGENASI (G6PD): PROGETTO MULTIDISCIPLINARE PER LA PREVENZIONE, L'IDENTIFICAZIONE E LA GESTIONE DELLA CRISI EMOLITICA ACUTA

A. Giordano¹, G. Rota², A. Coni³, F. Romano³, E. Parodi^{1,4}, U. Ramenghi^{1,4}

1. Dipartimento di Scienza della Sanità Pubblica e Pediatriche - Università degli Studi di Torino; 2. Corso di Laurea in Infermieristica Pediatrica, Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche - Università degli Studi di Torino; 3. SC Pediatria ASL TO5 - Ospedale S. Croce di Moncalieri; 4. SC Pediatria Specialistica - Divisione di Ematologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita

Introduzione: La carenza di G6PD è un difetto enzimatico x-linked che può manifestarsi con grave crisi emolitica in seguito ad assunzione di fave e talora farmaci o infezioni. Il recente flusso immigratorio ha comportato un aumento sensibile dei casi di deficit di G6PD in tutta Italia. Poche regioni hanno uno screening neonatale attivo.

Materiale e Metodi: in Piemonte, è stato attivato un gruppo di lavoro multidisciplinare (pediatri ed infermieri pediatrici) per uniformare le pratiche diagnostiche-assistenziali. Riportiamo i risultati preliminari di competenza infermieristica (survey relativa a identificazione/gestione della crisi emolitica acuta destinata a 50 infermieri di triage).

Risultati: ad oggi sono pervenute 24 risposte. In presenza in triage di bambino con urine ipercromiche, pallore e astenia, il 96% (23/25) attribuirebbe codice giallo di triage; il 92% porrebbe sospetto diagnostico di crisi emolitica acuta e indagherebbe la presenza di familiare con patologia ematologica; il 63% indagherebbe l'origine familiare; il 63% e l'8 % l'assunzione di farmaci e di legumi.

Se diagnosi già nota, 92% indagherebbe l'assunzione di farmaci, il 33% sconsiglierebbe paracetamolo; il 94% escluderebbe fave fresche/fave secche/minestrone misto; il 67% la zuppa di verdure fresche il 50% i piselli freschi e surgelati.

Discussione: emerge la necessità di uniformare l'approccio diagnostico assistenziale al paziente con sospetto favismo o diagnosi nota. L'analisi definitiva dei dati, unitamente a quelli derivanti da survey condotte a livello territoriale e presso le neonatologie, costituirà presupposto per l'elaborazione di protocolli condivisi multidisciplinari e progetti di educazione sanitaria ospedalieri e territoriali dove l'infermiere pediatrico sarà un'importante risorsa.



Pos. CO11 (26 di 128) 6. GIOVANI RICERCATORI

UN REPARTO DI EMATOLOGIA/ONCOLOGIA PEDIATRICA COVID PER GARANTIRE UN'ADEGUATA ASSISTENZA MEDICO-INFERMIERISTICA

Federica Perigli, M. Amicucci

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

La pandemia COVID-19 ha causato l'interruzione di molti servizi sanitari e il rallentamento di molti altri. In Italia, un recente studio nazionale ha osservato che non ci sono stati grandi problemi nel garantire le cure e l'assistenza della popolazione oncoematologica pediatrica. Al Bambino Gesù ogni anno vengono ricoverati circa 250 nuovi casi di tumore. Il dipartimento di oncoematologia ha 77 posti letto. Durante la prima fase il dipartimento è riuscito a lavorare senza rallentamenti e problemi per i pazienti e il personale sanitario. La situazione COVID-19 è peggiorata durante la seconda fase, con la fine del lockdown e il graduale ritorno alla normalità. Infatti, nonostante le attente cure, si sono registrati molti casi positivi tra il personale e tra i pazienti. Poiché appunto i casi di pazienti positivi aumentavano di giorno in giorno, vi è sorta la necessità di aprire un reparto dedicato ai pazienti COVID oncoematologici cosicché sarebbe stato possibile garantire il ciclo di chemioterapia e le varie cure oncoematologiche. Il reparto era composto da 6 posti letto, con un'equipe formata da 2 infermieri, 2 medici e un OSS. Lo stesso è rimasto aperto da ottobre a dicembre 2020. Alla fine del percorso sono stati sottomessi dei questionari agli infermieri protagonisti dell'esperienza per identificare i punti di forza e quelli di debolezza dell'iniziativa. Dalle risposte si può dedurre che nonostante le difficoltà legate al periodo e alla gestione di una tipologia nuova di pazienti, vi è stata soddisfazione per gli infermieri sia dal punto di vista umano che professionale.



Pos. CO12 (27 di 128) 6. GIOVANI RICERCATORI

IL PERCORSO DEL TRAPIANTO DI MIDOLLO RACCONTATO AI PAZIENTI PEDIATRICI FASCICOLI ILLUSTRATIVI PER MIGLIORARE LA COMPLIANCE DEL PAZIENTE E DELLA FAMIGLIA

S.toniutti[1], A.longo[1], N.maximova[1]

1- Institute for Maternal and Child Health- IRCCS Burlo Garofolo

Background: L'educazione terapeutica è la chiave per affrontare la tematica dei trapianti in età pediatrica, una necessità che tutt'ora rimane il più delle volte inasaudita. Il progetto ha come fine l'educazione dei pazienti pediatrici sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche e loro caregiver. Sono stati creati due fascicoli illustrativi: uno inerente alla fase peri-trapianto da consegnare all'inizio del ricovero e un altro inerente alla fase di dimissione.

Obiettivi: Gli obiettivi del progetto mirano a far acquisire al paziente e al caregiver la conoscenza della patologia, del trattamento clinico che verrà effettuato e dalle possibili complicazioni che ne possono derivare, per ottenere un aumento della compliance e una riduzione degli outcomes negativi. Il principale obiettivo è il trasferimento delle informazioni, finora orali, in forma scritta. Ciò tuttavia non toglie l'importanza del colloquio orale che deve continuare a esistere in ragione della sua natura di scambio diretto e per l'importanza che riveste la relazione d'aiuto e di fiducia che si instaura tra infermiere e paziente. Lo scopo è riuscire a far coesistere il "dialogo" con la "lettura".

Conclusioni: Con tale progetto si è voluto coinvolgere i pazienti pediatrici, non solo ad una mera lista di comportamenti, ma arrivando a renderli protagonisti di tale scenario attraverso una lettura coinvolgente associata a immagini. Tali fascicoli sono in fase di revisione: la proposta per il futuro è la creazione di libretti diversificati per fasce d'età, in quanto il modello attuale proposto è adatto ad una fascia d'età non inferiore agli otto anni.



Pos. P001 (28 di 128) 1. Oncologia

PREME: TERAPIE ANTI-TUMORALI DI PRECISIONE PER IL NEUROBLASTOMA

M. Capasso¹, C. Brignole², V. Bensa², V.a. Lasorsa³, S. Cantalupo¹, A.r.sementa⁴, K. Mazzocco⁴, N.c.m. Salfi⁴, A. Quattrone⁵, M. Cilli⁶, E. Calarco², M.v. Corrias², P. Perri², D. Corallo⁷, S. Aveic⁷, S. Giglio⁸, L. Amoroso⁹, M. Conte⁹, A. Garaventa⁹, F. Pastorino², M. Ponzoni².

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

² Laboratorio di Terapie Sperimentali in Oncologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini

³ CEINGE Biotecnologie Avanzate

⁴ UOC Anatomia Patologica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini

⁵ CIBIO, Università di Trento

⁶ Stabulario, IRCCS Policlinico San Martino

⁷ Fondazione Istituto di Ricerca Pediatrica Città della Speranza

⁸ Università degli Studi di Genova

⁹ UOC Oncologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini

Il raggiungimento di un trattamento efficace per il neuroblastoma (NB) ad alto rischio rappresenta una delle maggiori sfide in oncologia pediatrica. Nell'era della medicina di precisione, la necessità di terapie mirate al singolo paziente è fondamentale. PREME (PeRsonalizEd MEdicine) è composto da sotto-progetti focalizzati al disegno di strategie terapeutiche innovative per pazienti affetti da NB.

Ad oggi PREME ha valutato tumori o cellule di NB infiltranti il midollo osseo provenienti da 20 pazienti con NB in recidiva. Dopo immunofenotipizzazione istologica e citometria a flusso (pannello di selezione: CD45-, CD56+, NB84+, TH+, Phox-2B+, pS100+, GD2+, B7H3+, NCL+), il materiale biologico viene utilizzato per: i) Whole Exome Sequencing; ii) RNAseq; iii) coltura di cellule primarie di NB; iv) sviluppo di modelli Patient-Derived Xenografts (PDX) in zebrafish e in topi; v) creazione di Bio-banche.

Nel 70% dei casi, le analisi effettuate sul DNA tumorale hanno evidenziato varianti patogeniche in geni bersaglio di terapie molecolari. Nel 30% di questi casi, Il Tumor Molecular Board dell'Istituto Gaslini ha segnalato farmaci di possibile utilizzo clinico. Cellule primarie di NB sono state fatte crescere in condizioni 2D e come sferoidi tumorali, dando il via alla creazione di una Bio-banca di cellule primarie. Su 12 campioni tumorali impiantati nei topi, 5 (41.7%) hanno dato origine a PDX con caratteristiche biologiche identiche al paziente di origine, dando il via alla creazione di una Bio-banca di PDX. Le Bio-banche verranno utilizzate per lo screening e la combinazione farmacologica di potenziali farmaci per pazienti affetti da NB refrattario e/o in recidiva.



Pos. P002 (29 di 128) 1. Oncologia

LE MASSE SOVRA RENALI IN EPOCA PERI NEONATALE (0-90 GG DI VITA). RISULTATI DELLO STUDIO OSSERVAZIONALE EUROPEO SIOPEN.

M Conte, A Castellano, M Podda, A Di Cataldo, E Pota, D Onofrillo, E Viscardi, F De Leonardis, S Vetrella, M Cellini, Am Fagnani, G Casazza, A Tondo, A Schiavetti, M Rabusin, M Bianchi, S Cesaro, R Pericoli, P D'angelo, S Giglio, L Miglionico, P Coccia, B Galleni.
per il Gruppo Italiano Neuroblastoma

Background. Nel 90% dei casi una massa sovra renale peri-neonatale è un'emorragia surrenalica o un neuroblastoma (NB), entrambi possono regredire con prognosi ottima.

Materiali e Metodi. Tra il 2012-2016, 128 bambini (62 italiani) sono stati arruolati nello studio SIOPEN. L'obiettivo principale era ottenere un'EFS > 80% e OS > 95% a tre anni con solo osservazione. Criteri di eleggibilità: età < 90 gg, diametro < 5 cm, non sintomi clinici o lesioni ripetitive, consenso allo studio. Tutti sono stati seguiti con protocollo osservazionale per 48 settimane, chirurgia solo se aumento > 40% della lesione o al termine se massa residua.

Risultati. L'età media alla diagnosi è stata 3 gg, (54 diagnosi prenatali), la struttura è risultata solida nel 48% dei casi, il diametro medio di 3 cm. Patologico il VMA nel 21% dei 112 casi testati, la MIBG nel 49% dei 75, l'LDH nell'8% dei 91. No MYCN+ nei 97 casi studiati. 16 casi (12%) hanno avuto un evento, locale in 11 a stadio 4s in 5. Tutti sottoposti solo a chirurgia su tumore primitivo (15 NB, 1 altro) sono in RC (mediana 38 m.). Predittivi di peggiore EFS la struttura solida, diametro > 3 cm e MIBG+. In 64 (50%) casi la lesione è regredita. Dopo le 48 sett. 21/36 con residuo sono stati operati (15 NB, 6 altro), 2 hanno sviluppato atrofia renale. L'EFS è risultata 89% la OS 100%.

Conclusioni. Un atteggiamento di vigile attesa è giustificato nel management di una lesione sovra renale in età peri-neonatale.



Pos. P003 (30 di 128) 1. Oncologia

LA METABOLOMICA CONSENTE DI IDENTIFICARE NUOVI BIOMARCATORI PLASMATICI DEL NEUROBLASTOMA AD ALTO RISCHIO

S. Barco¹, D. Cangelosi², P. Uva^{2,3}, C. Lavarello⁴, A. Petretto⁴, M. Morini⁵, A. Eva⁵, G. Tripodi¹, A. Garaventa⁶, M. Conte⁶, G. Cangemi¹

¹Laboratorio Centrale di Analisi, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, ² Clinical Bioinformatics Unit, Scientific Direction, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, ³ Italian Institute of Technology ⁴ Core Facilities Clinical proteomics and Metabolomics, IRCCS Istituto Giannina Gaslini ⁵Laboratorio di Biologia Molecolare, IRCCS Istituto Giannina Gaslini ⁶ Dipartimento di Oncologia ed Ematologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini

L'analisi del rischio alla diagnosi è cruciale per indirizzare i pazienti con NB a differenti protocolli di trattamento. Per la prima volta abbiamo utilizzato l'analisi metabolomica mediante spettrometria di massa ad alta risoluzione (HRMS) per caratterizzare i pazienti NB e per trovare nuovi biomarcatori in grado di stratificare i pazienti alto rischio (HR) in base alla sopravvivenza libera da recidive (RFS) e totale (OS). L'analisi metabolomica è stata effettuata sul plasma di 60 pazienti NB all'esordio (30 NB HR and 30 NB Low-risk(LR)) e controlli sani accoppiati combinando differenti approcci analitici basati sulla cromatografia liquida (UHPLC) e sulla spettrometria di massa ad alta risoluzione (HRMS). I metaboliti sono stati accuratamente identificati mediante metodi validati. L'analisi statistica differenziale ha consentito di stratificare i pazienti NB dai soggetti sani sulla base dell'espressione di centinaia di metaboliti. Metaboliti chiave del catabolismo della L-DOPA sono stati identificati sia nei pazienti HR che nei LR come anche altri metaboliti coinvolti in differenti pathway metabolici. Tra questi, la 3-metossitirosina (3-O-metilDOPA), catabolita precoce della via catabolica della L-DOPA è risultata un potenziale candidato biomarker dell'HR. Un'analisi di conferma è stata effettuata su una coorte indipendente di 100 campioni di plasma di pazienti NB con un'altra metodologia analitica (cromatografia liquida accoppiata alla spettrometria di massa tandem, LC-MS/MS). La 3-O-metilDOPA si è confermata come promettente biomarker prognostico del NB. Livelli elevati di 3-O metilDOPA stratificano i pazienti con NB HR all'esordio sulla base del RFS e OS partendo da soli 50 microlitri di plasma.



Pos. P004 (31 di 128) 1. Oncologia

LA CITOFUORIMETRIA MULTIPARAMETRICA EVIDENZIA LA MOLECOLA B7-H3 COME POSSIBILE NUOVO TARGET IMMUNOTERAPEUTICO PER LE VARIANTI DI NEUROBLASTOMA GD2^{NEG/LOW}

R. Castriconi¹, A. Dondero¹, M. Morini², D. Cangelosi³, K. Mazzocco⁴, M. Serra⁵, G.m. Spaggiari¹, A. Tondo⁶, F. Locatelli⁷, A. Castellano⁷, F. Scuderi⁸, A.r. Sementa⁴, A. Eva², M. Conte⁸, A. Garaventa⁸, C. Bottino^{1,5}

1: Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università di Genova

2: Laboratorio di Biologia Molecolare, IRCCS Istituto G. Gaslini

3: Unità di Bioinformatica Clinica, IRCCS Istituto G. Gaslini

4: UOC Anatomia Patologica, IRCCS Istituto G. Gaslini

5: Laboratorio di Immunologia Clinica e Sperimentale, IRCCS Istituto G. Gaslini

6: Unità di Oncoematologia, Dipartimento di Oncologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer

7: Dipartimento di Ematologia e Oncologia Pediatrica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù; Sapienza, Università di Roma

8: UOC Oncologia, IRCCS Istituto G. Gaslini

Il neuroblastoma ad alto rischio recidiva in oltre il 30% dei casi. La presenza di varianti GD2^{neg/low} e/o l'espressione di ligandi di checkpoint immunitari quali B7-H3 potrebbe contribuire alla resistenza alla terapia che include il targeting dell'antigene GD2. Obiettivo dello studio è stato quello di mettere a punto un metodo citofluorimetrico obiettivo, specifico e sensibile per identificare, quantificare e caratterizzare le cellule di NB infiltranti il midollo osseo. Utilizzando un pannello di anticorpi monoclonali e citometria a flusso multiparametrica (MFC), abbiamo analizzato 41 campioni di sangue midollare derivato da 25 pazienti con sospetto NB, confrontando i risultati con quelli derivati dall'analisi citomorfologica (CA) e/o immunoistochimica (IHC). La MFC ha mostrato un'elevata specificità e sensibilità (0,0005%) e assenza di risultati falsi positivi. Ha inoltre rilevato la presenza di varianti CD45^{neg}CD56^{pos}GD2^{neg/low}B7-H3^{pos} in 4 pazienti recidivati e con età, all'esordio, compresa fra 39 e 139 mesi. Uno di questi pazienti, recidivato a 141 mesi dalla diagnosi, non era stato sottoposto in passato a trattamento immunoterapeutico con anticorpi anti-GD2 e presentava un tumore negativo per il fattore di trascrizione PHOX2B (TH-positivo).

L'analisi di Kaplan-Meier, relativa a differenti molecole ed eseguita su 498 NB primari, ha inoltre evidenziato un interessante e dicotomico valore prognostico di ligandi coinvolti nel riconoscimento del NB da parte del sistema immunitario.

Lo studio descrive quindi un'analisi citofluorimetrica specifica, sensibile e utile per la caratterizzazione della malattia midollare. Questo tipo di analisi potrebbe supportare la diagnosi e orientare verso nuovi trattamenti immunoterapeutici personalizzati, fondamentali in pazienti con varianti di NB GD2^{neg/low}.



Pos. P005 (32 di 128) 1. Oncologia

ESOSOMICA NEL NEUROBLASTOMA: RUOLO DELLE PROTEINE ESOSOMIALI NELLA STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO E NELLA RISPOSTA ALLA CHEMIOTERAPIA DI INDUZIONE

M. Morini (1), F. Raggi (1), D. Cangelosi (2), A. Petretto (3), M. Bartolucci (3), D. Segalerba (1), M. Ardito (1), C. Rossi (1), R. Castriconi (4,5), A. Dondero (4,5), K. Mazzocco (6), Ar. Sementa (6), R. Luksch (7), A. Garaventa (8), M. Conte (8), C. Bottino (4,9), Mc. Bosco (1), A. Eva (1)

1) Laboratorio di Biologia Molecolare, IRCCS Istituto G. Gaslini

2) Bioinformatica Clinica, IRCCS Istituto G. Gaslini

3) Core Facilities, Laboratorio di Proteomica, IRCCS Istituto G. Gaslini

4) Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università di Genova

5) Centro di Eccellenza per la Ricerca Biomedica (CEBR), Università di Genova

6) UOC Anatomia Patologica, IRCCS Istituto G. Gaslini

7) IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori

8) Oncologia Pediatrica, IRCCS Istituto G. Gaslini

9) Laboratorio di Immunologia Clinica e Sperimentale, IRCCS Istituto G. Gaslini

Il basso tasso di sopravvivenza dei pazienti con neuroblastoma ad alto rischio (AR-NB) evidenzia la necessità di identificare precoci ed accurati biomarcatori di risposta alla terapia. Gli esosomi rilasciati dal tumore riflettono il corredo proteico delle cellule tumorali di origine. Lo scopo è identificare biomarcatori (exo-proteine) che possano migliorare la stratificazione del rischio, predire la risposta alla chemioterapia di induzione e indicare l'eleggibilità del paziente al protocollo immunoterapeutico.

Abbiamo analizzato tramite cromatografia liquida-spettrometria di massa (LC-MS) il contenuto proteico esosomiale di 24 pazienti AR-NB (esordio e post-chemioterapia), 19 pazienti a basso rischio, 5 pazienti a rischio intermedio e 24 controlli.

Abbiamo individuato esosomi tumorali positivi per GD2, marcatore specifico di NB, e CD56 e negativi per CD45. Inoltre, abbiamo identificato exo-proteine espresse esclusivamente nei campioni di plasma di pazienti NB all'esordio; sovraespresse in pazienti AR-NB e correlate a un fenotipo tumorale aggressivo; modulate dopo la chemioterapia di induzione e, quindi, potenzialmente associate a differenti risposte al trattamento. La caratterizzazione citofluorimetrica di nuove exo-proteine di membrana come probabili bersagli immunoterapeutici è in corso.

Abbiamo dimostrato che le exo-proteine contribuiscono alla determinazione del fenotipo tumorale metastatico aggressivo e possono essere utilizzate per migliorare la stratificazione del rischio. I risultati hanno evidenziato che le exo-proteine e gli exo-microRNA, precedentemente caratterizzati, possono essere marcatori di risposta alla chemioterapia dei pazienti AR-NB e pongono le basi per l'utilizzo di queste molecole al fine di definire approcci terapeutici personalizzati. L'estensione dello studio alle exo-proteine di membrana sarà funzionale per verificare l'eleggibilità del paziente all'immunoterapia.



Pos. P006 (33 di 128) 1. Oncologia

TERAPIA CON RITUXIMAB NELLA SINDROME OPSOCLONO-MIOCLONO-ATASSIA: FATTORI PROGNOSTICI ED OUTCOME NELL'ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO

T. Giacomini², E. De Grandis^{1,2}, M. Martinez Popple², L. Nobili^{1,2}, S. Parodi³, S. Giglio⁴, M. Conte⁴

1 U.O. Neuropsichiatria Infantile, IRCSS Istituto Giannina Gaslini

2 Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili, Università degli Studi di Genova

3 U.O. Epidemiologia e Biostatistica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini

4 U.O. Ematologia ed Oncologia Pediatrica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini

Razionale ed obiettivi: la Sindrome Opsoclonio-Mioclonio-Atassia (OMAS) è un raro disturbo paraneoplastico che si associa a Neuroblastoma (NB) nel 40-50% dei casi caratterizzato dalla presenza di opsoclonio, mioclonio, atassia e alterazioni comportamentali. Obiettivo dello studio è descrivere le caratteristiche cliniche e l'outcome neurologico di pazienti pediatrici affetti da OMAS e trattati con Rituximab (RTX).

Materiali e metodi: sono stati raccolti età all'esordio, presenza/assenza di NB, regime terapeutico adottato, numero e presenza di ricadute in 12 pazienti trattati con RTX nel periodo 2005-2020. Per la valutazione dell'outcome sono stati considerati i punteggi dell'OMS rating score a 0, 6 e 12 mesi dal trattamento con RTX ed i risultati delle valutazioni cliniche e dello sviluppo psicomotorio.

Risultati: il 50% dei pazienti presentava OMAS associato a NB. L'OMS score all'esordio risultava in media 8.67 - range 5-13. Tutti i pazienti presentavano decorso cronico-recidivante con scarsa risposta alla terapia di prima linea con corticosteroidi; 5/12 pazienti presentavano multiple ricadute prima della terapia con RTX, utilizzato in media 17,58 mesi dall'esordio (range 7-53). Non sono stati osservati effetti collaterali. All'ultimo follow-up (media 7.12 anni, range 0.97-16.79), tutti i pazienti mostravano una riduzione dell'OMS score (media 3.42, mediana 2, range 0-10) tranne un paziente in cui lo score risultava stabile. Nel 50% dei casi si evidenziavano ritardo dello sviluppo psicomotorio o deficit cognitivi.

Conclusioni: la terapia con RTX risulta essere sicura ed efficace sulla sintomatologia neurologica. A medio termine si evidenzia inoltre un miglioramento cognitivo e psicomotorio. L'efficacia a lungo termine è da valutare in follow-up ed attraverso ulteriori studi.



Pos. P007 (34 di 128) 1. Oncologia

"CELLULE CAR: PIANIFICAZIONE DELL'ASSISTENZA INFERMIERISTICA NEI 15 GIORNI POST INFUSIONE"

R. Battaglini, A. Bergadano, A. Pucci

R. Battaglini Università di Torino

A. Bergadano Oncoematologia Regina Margherita

A. Pucci Centro trapianti cellule staminali Regina Margherita

Riassunto

Introduzione: In ambito pediatrico la malattia oncologica rappresenta ancora una delle cause di morte più frequente. La terapia con le cellule CAR T è un'immunoterapia adottiva che si basa sulle cellule T, presenti nel sistema immunitario, che possono essere del paziente o di un donatore, approvata dalla FDA nel 2017. Per quanto concerne il trattamento particolare attenzione deve essere posta alle complicanze che possono insorgere successivamente all'infusione.

Materiali e metodi: L'obiettivo dell'elaborato è la creazione di un piano assistenziale per i pazienti sottoposti all'infusione di cellule CAR T. È stata presa in considerazione la popolazione pediatrica con un'estensione fino ai 25 anni di età affetti da LLA o Linfoma non Hodgkin refrattari a trattamenti di prima linea. Per la stesura è stato necessario creare il PICO di ricerca, successivamente ci si è avvalsi delle banche dati quali PubMed e Cinhal per analizzare il materiale presente in letteratura. Poi, tramite la tassonomia NANDA-I, è stato possibile stilare il piano assistenziale.

Risultati: Sono state analizzate le complicanze più frequenti post-infusione quali: CRS, ICANS/CRES, TLS, citopenia e ipogammaglobulinemia. È stato creato un piano assistenziale contenente le principali diagnosi infermieristiche riguardanti i pazienti sottoposti all'infusione di cellule CAR T e relative flowchart operative riassuntive.

Discussione: La letteratura analizzata mette in evidenza l'importanza della gestione delle tossicità correlate all'infusione e l'importanza del ruolo infermieristico nel riconoscerle tempestivamente e trattarle. Inoltre, viene trattata anche l'importanza della creazione di un'equipe multidisciplinare per fornire un'assistenza olistica al paziente.

La creazione del piano assistenziale mira a standardizzare le cure per i pazienti sottoposti al trattamento e la creazione delle flowchart operative sono necessarie per una maggior fruibilità del piano assistenziale da parte del personale infermieristico.

Parole chiave: CAR-T cells, nursing plan, Immunotherapy, Adoptive, PediatricNurse
ABSTRACT

Introduction: In pediatrics, oncological diseases are still one of the most frequent causes of death. CAR T cell therapy is adoptive immunotherapy that is based on T cells, present in the immune system, which can be obtained from the patient or a donor, approved by the FDA in 2017. Particular attention must be paid to complications that may arise after the infusion.

Material and methods: The goal of the paper is to create a care plan for patients undergoing CAR T cell infusion. A pediatric population with an extension up to 25 years of age affected by ALL or non-Hodgkin's lymphoma refractory to first-line treatments was enrolled. For drafting it was necessary to create the research PICO, subsequently, we used databases such as PubMed and Cinhal to analyze the literature. Then, through the NANDA-I taxonomy, it was possible to draw up the care plan.

Results: Most frequent post-infusion complications such as: CRS, ICANS/CRES, TLS, hypogammaglobulinemia and cytopenia was analyzed. Then a care plan containing the main nursing diagnosis concerning patients undergoing CAR T cell infusion and related summary operational flowcharts was created.

Discussion: The analyzed literature highlights the importance of managing infusion-related toxicities and the importance of the nursing role in recognizing and treating them promptly. The importance of creating a multidisciplinary team to provide holistic patient care is also discussed. The creation of the care plan aims to standardize care for patients undergoing treatment and the creation of operational flowcharts are necessary for better usability of the care plan by the nursing staff.

Keywords: CAR-T cells, nursing plan, Immunotherapy, Adoptive, Pediatric-Nurse



Pos. P008 (35 di 128) 1. Oncologia

LA CHIRURGIA CITORIDUTTIVA ASSOCIATA A CHEMIOTERAPIA INTRAPERITONEALE IPERTERMICA NEL PAZIENTE PEDIATRICO: ESPERIENZA INIZIALE

M. Gortan [1], A. Sommariva [2], S. Affinita [3], G. Scarzello [4], G. Bisogno [3], P. Gamba [1], F. De Corti [1].

[1] UOC Chirurgia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova.

[2] UOC Chirurgia oncologica delle vie digestive, Istituto Oncologico Veneto.

[3] UOC Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova.

[4] UOC Radioterapia, Istituto Oncologico Veneto.

La chirurgia cito-riduttiva associata a chemioterapia intraperitoneale ipertermica (HIPEC) è una tecnica di recente introduzione per il trattamento della sarcomatosi peritoneale nei bambini.

Nel nostro centro, 5 pazienti – tre affetti da tumore desmoplastico a piccole cellule rotonde (DSRCT), uno da rabdomiosarcoma addominale ed uno da angiosarcoma pelvico- sono stati candidati a tale trattamento. In un caso di DSRCT la procedura non è stata poi effettuata in quanto all'esplorazione chirurgica la malattia intra-addominale è risultata troppo estesa. Negli altri casi, invece, è stato possibile eseguire una chirurgia cito-riduttiva completa associata ad HIPEC, con somministrazione intraperitoneale di cisplatino (in un caso di DSRCT) o cisplatino e doxorubicina (negli altri casi) a 41°C. L'indice di carcinosi peritoneale medio è risultato di 17.5, variando da 9 (nel caso di rabdomiosarcoma addominale) a 28 (nel caso di angiosarcoma pelvico). Nessuna complicanza maggiore è stata riscontrata a 30 giorni dalla procedura. Tutti i pazienti hanno eseguito radioterapia addominale dopo la procedura. Dei quattro pazienti operati, due sono deceduti rispettivamente 7 (paziente affetto da DSRCT) e 32 (paziente affetto da angiosarcoma pelvico) mesi dopo la procedura; quest'ultimo aveva manifestato una grave enteroparesi prima del decesso. Un paziente, affetto da rabdomiosarcoma addominale, è ancora in vita dopo 21 mesi dalla procedura ma presenta una grave enteroparesi. Per un paziente, residente all'estero, non si hanno attualmente informazioni di follow-up.

In conclusione, l'HIPEC è eseguibile in maniera sicura e può comportare un aumento della sopravvivenza. Tuttavia, complicanze severe (enteroparesi) possono essere riscontrate anche mesi dopo la sua esecuzione.



Pos. P009 (36 di 128) 1. Oncologia

LE BATTERIEMIE FEBBRILI NEI PAZIENTI PEDIATRICI ONCOEMATOLOGICI: ANALISI RETROSPETTIVA DI 10 ANNI

D. Mattei¹, V. Baretta¹, M. Chinello¹, R. Balter¹, A. Zaccaron¹, E. Bonetti¹, V. Vitale¹, G. Caddeo¹, V. Pezzella¹, D. Gibellini², G. Tridello¹, S. Cesaro¹

¹ Oncoematologia Pediatrica, AOUI Verona.

² Unità di Microbiologia e Virologia, Dipartimento di Patologia, AOUI Verona.

Introduzione e obiettivi: Le batteriemie febbrili, dopo chemioterapia o trapianto di cellule staminali emopoietiche, rappresentano una importante causa di mortalità. L'obiettivo di questo studio è descrivere ed analizzare retrospettivamente l'epidemiologia, i fattori di rischio e la sopravvivenza delle batteriemie febbrili.

Metodi: Sono stati analizzati 154 episodi di batteriemia febbrile diagnosticati in 111 pazienti nel periodo compreso tra il 1/01/2010 e il 31/12/2019. Una neoplasia ematologica era presente in 57/111 pazienti (51%), un tumore solido in 28/111 (25%) e una malattia ematologica non maligna in 26/111 (23%). Di ogni episodio sono state raccolte informazioni cliniche, microbiologiche e l'esito della sopravvivenza a 30 giorni dall'infezione.

Risultati: Una neutropenia grave ($PMN < 500/mm^3$) era presente alla diagnosi di batteriemia in 83 pazienti (65%), mentre uno shock settico era presente in 17 pazienti (11%). I germi isolati erano: Gram-positivi 58%, Gram-negativi 39% e funghi 3%. Le infezioni polimicrobiche erano 12/154 (8%), quelle miste 1/154 (0.6%).

Il 19% dei Gram-negativi era classificabile come MDR (resistenza a > 3 classi di antibiotici), mentre il 1% dei Gram-positivi era resistente ai glicopeptidi. La terapia antibiotica empirica (EAT) usata nelle prime 72 ore è risultata inappropriata nel 2% delle infezioni da Gram-negativi e nel 20% delle infezioni da Gram-positivi. Di 11/111 (10%) decessi avvenuti entro i 30 giorni dall'infezione, 7 (8%) erano attribuibili a batteriemia. Lo shock settico è risultato correlato alla mortalità a 30 giorni ($p=0.0001$).

Conclusioni: La conoscenza dell'epidemiologia prevalente e la sorveglianza microbiologica continua sono fondamentali per il trattamento adeguato delle infezioni da germi antibiotico-resistenti.



Pos. P010 (37 di 128) 1. Oncologia

LA RIORGANIZZAZIONE DEL METABOLISMO ENERGETICO SOSTIENE LA RESISTENZA ALLA CHEMIOTERAPIA NELLE CELLULE DI MEDULLOBLASTOMA

Roberta Bortolozzi¹, E. Mariotto^{1,2}, E. Rampazzo^{1,2}, F. Rruga^{1,2}, L. Manfreda^{1,2}, C. Marchioro^{1,2}, M. Canton², L. Persano^{1,2} And G. Viola^{1,2}.

1. Experimental Pharmacology Lab, Ematologia e oncologia pediatrica - Terapia genica e trapianto di cellule ematopoietiche, Istituto di Ricerca Pediatrica, Città della Speranza; 2. Dipartimento Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova.

Il Medulloblastoma è la più comune neoplasia cerebrale dell'età pediatrica, è un tumore molto aggressivo caratterizzato da bassa sopravvivenza ed elevata tendenza a recidivare e metastatizzare a causa della permanenza di cellule resistenti alle terapie.

Con lo scopo di caratterizzare i segnali intracellulari per permettono ad alcune cellule tumorali di resistere alla chemioterapia, abbiamo messo appunto un modello di resistenza in vitro, in cui le cellule di medulloblastoma in seguito a trattamento settimanale con farmaci utilizzati nel trattamento di tale neoplasia (Vincristina, Etoposide, Cisplatino, Ciclofosfamide) acquisiscono progressivamente resistenza.

I dati preliminari ottenuti sul nostro modello mostrano come le cellule resistenti attivino i due principali regolatori della via del pentoso fosfato, TKT e G6PD tramite l'induzione dell'attività trascrizionale di Nrf2. Inoltre, le cellule resistenti inducono l'espressione di HIF-1 α e degli enzimi HK1, PFKB-3, PDK1 and LDHA con conseguente aumento della capacità glicolitica.

Analisi di arricchimento su dati di proteomica, ottenuti con spettrometria di massa, mostrano un'aumentata espressione di proteine legate a processi metabolici quali "metabolismo del carbonio", "ossidazione degli acidi grassi", "ciclo degli acidi tricarbossilici".

In accordo con i recenti studi che rilevano l'importanza del metabolismo nell'adattamento delle cellule tumorali alla chemioterapia, i nostri dati mostrano una dicotomia tra la produzione di energia e la produzione di metaboliti necessari per il mantenimento dell'omeostasi ossidoriduttiva delle cellule. Le cellule di medulloblastoma resistenti aumentano infatti la capacità glicolitica con lo scopo di sostenere la produzione di metaboliti ad alto potere riducente, mentre mantengono il metabolismo ossidativo per il sostentamento energetico.



Pos. P011 (38 di 128) 1. Oncologia

BRENTUXIMAB VEDOTIN COME UNICO TRATTAMENTO NELLA MALATTIA LINFOPROLIFERATIVA CUTANEA PRIMITIVA CD30+ PEDIATRICA: UN CASO CLINICO

Giulia Ceglie 1, A. Tiberi 2, R. De Vito 3, M. Cossutta 2, M. Di Mauro 2, G. Palumbo 1

1 Department of Pediatric Hematology and Oncology, Cell and Gene Therapy, IRCCS Bambino Gesù Children's Hospital

2 University of Rome Tor Vergata

3 Department of Laboratories, Pathology Unit, IRCCS Bambino Gesù Children's Hospital

Riportiamo il caso di G., 15 anni, giunta alla nostra attenzione per lesioni cutanee ricorrenti in sede retronucale da 4 mesi. Sana e senza altra sintomatologia, G. presentava lesioni papulo-eritematose, dolorose e pruriginose con zona centrale necrotica a risoluzione spontanea. Venivano eseguiti esami ematici di base, nei limiti, compresi gli indici di flogosi e l'immunofenotipo su sangue periferico e venivano esclusi i principali agenti infettivi. L'ecografia mostrava la presenza di alcuni linfonodi a struttura conservata e la TC total body, l'RX del torace e l'ecografia addominale erano nella norma. Data la ricorrenza degli episodi con progressivo peggioramento delle lesioni, veniva eseguita una biopsia della lesione, con diagnosi di malattia linfoproliferativa cutanea primitiva CD30+, con caratteristiche suggestive di papulosi linfomatoide (fig.1). Considerata l'evoluzione clinica e l'aspetto istologico suggestivo di un'evoluzione in una forma maligna, si iniziava terapia con Brentuximab Vedotin (dose 1.8 mg/kg endovena), ogni 3 settimane per un totale di 6 cicli, con beneficio sia clinico che ecografico, evidente già dopo 2 somministrazioni. Attualmente, a 18 mesi dalla sospensione della terapia, la ragazza è in buona salute e senza lesioni. I disordini linfoproliferativi cutanei primitivi CD30+ includono differenti patologie, dal linfoma anaplastico cutaneo primitivo a grandi cellule alla papulosi linfomatoide. Nel nostro caso, la presentazione clinica e il quadro istologico mostravano un quadro intermedio. Considerando la giovane età della paziente, il teorico rischio evolutivo della malattia e i potenziali effetti avversi di altre terapie (e.g. Methotrexate), l'utilizzo del Brentuximab Vedotin come prima linea si è mostrato una valida strategia terapeutica.



Pos. P012 (39 di 128) 1. Oncologia

LIN28B PROMUOVE IL FENOTIPO PRO-MIGRATORIO NEL NEUROBLASTOMA ATTRAVERSO L'ASSE INTEGRINA-SRC

D Corallo¹, S Menegazzo¹, D Boso¹, M Pantile¹, V Sidarovich², C Frasson³, C Zanon³, M Distef⁴, A Quattrone², S Bresolin⁵, G Basso⁵, A Biffi⁵, Gp Tonini¹, S Aveic^{1,6}

1. Laboratory of Target Discovery and Biology of Neuroblastoma, Fondazione Istituto di Ricerca Pediatrica Città della Speranza,
2. Department of Cellular and Integrative Biology (CIBIO), University of Trento,
3. Fondazione Istituto di Ricerca Pediatrica Città della Speranza,
4. Innovative Cancer Models, Children's Cancer Research Institute (CCRI),
5. Department of Women and Child Health, University of Padova,
6. Department of Dental Materials and Biomaterials Research, RWTH Aachen University Hospital

La proteina legante l'RNA LIN28B è stata inizialmente identificata come un importante regolatore dello sviluppo embrionale. Tuttavia, l'amplificazione genomica o overespressione di LIN28B è stata osservata in pazienti affetti da neuroblastoma metastatico, un tumore solido che origina dalle cellule delle creste neurali (NCC) ed è responsabile di circa il 15% della mortalità correlata al cancro infantile. I meccanismi attraverso cui LIN28B partecipa alla disseminazione dei neuroblasti sono oggetto di questo studio.

L'espressione ectopica di LIN28B nel modello *in vivo* di zebrafish causa il blocco del differenziamento delle cellule simpatoadrenergiche e riduce significativamente la migrazione delle NCC. Nelle cellule di neuroblastoma, invece, l'espressione ectopica di LIN28B correla con fenotipi pro-migratori e pro-invasivi, attraverso l'attivazione della transizione epitelio-mesenchimale e dell'asse molecolare Src/PI3K/AKT. Inoltre, LIN28B è in grado di regolare l'interazione tra cellule di neuroblastoma e matrice extracellulare tramite l'espressione di integrina $\alpha 5$ e integrina $\alpha 6$. Infine, nel processo di iniziazione delle metastasi, LIN28B è in grado di regolare positivamente il fenomeno di neoangiogenesi *in vitro* e *in vivo*. In conclusione, i nostri risultati evidenziano la rilevanza di LIN28B nella regolazione della migrazione NCC durante lo sviluppo embrionale, così come i meccanismi mediante i quali l'espressione ectopica di LIN28B supporta la migrazione delle cellule di neuroblastoma mediata da integrine, facilitando la formazione di contatti focali e contribuendo alla formazione di nuovi vasi sanguigni. Entrambi i processi sono un prerequisito per la diffusione delle cellule tumorali e la generazione di siti metastatici.



Pos. P013 (40 di 128) 1. Oncologia

LA MOBILIZZAZIONE NEI BAMBINI CON DIAGNOSI DI PATOLOGIA ONCOEMATOLOGICA: PROCESSO DI IDEAZIONE, SVILUPPO E SOTTOMISSIONE A COMITATO ETICO DI UNO STUDIO OSSERVAZIONALE MONOCENTRICO

Y.coppola, A.bergadano

Università degli Studi di Torino, Oncologia Ospedale Infantile Regina Margherita

Riassunto

INTRODUZIONE Bambini e adolescenti affetti da neoplasia, tendono ad essere più inattivi rispetto ai loro coetanei, in particolar modo durante il ricovero. La diagnosi di tumore, i ricoveri richiesti e le terapie multimodali intensive interrompono la vita quotidiana e modificano drasticamente i livelli di attività fisica di questi bambini provocando anche notevoli carichi psicologici per il bambino e la famiglia. Pertanto, è stato ideato uno studio osservazionale monocentrico, per descrivere l'effettiva attività motoria dei bambini con diagnosi di patologia oncoematologica durante i ricoveri in degenza ordinaria per cicli di terapia o per supporto.

OBIETTIVO Descrivere il processo di ideazione dello studio osservazionale monocentrico e creare i documenti essenziali da sottoporre al CEI.

MATERIALI E METODI Dopo un'analisi della letteratura sull'argomento è stato creato un gruppo di lavoro multidisciplinare che ha definito l'obiettivo ed il disegno dello studio, andando poi ad analizzare e creare i documenti necessari da sottoporre al CEI per uno studio osservazionale.

RISULTATI Sono stati creati 9 documenti essenziali, tra cui il protocollo di studio ed i consensi informati per il genitore o maggiorenne, indispensabili per ottenere l'approvazione del CEI.

DISCUSSIONE Lo studio ha permesso di focalizzare l'attenzione sulla mobilitazione dei bambini oncologici attraverso la presentazione di un preciso disegno di studio e la relativa approvazione del CEI. È stata messa in luce l'importanza della figura dell'infermiere pediatrico che ricerca e implementa le conoscenze scientifiche acquisite, in particolar modo in questo caso mirando all'incentivazione della componente motoria a discapito di quella sedentaria, affinché gli effetti collaterali dei trattamenti oncologici possano essere ridotti al minimo.

Parole chiave: oncologia pediatrica, mobilitazione, attività fisica, ospedalizzazione.

Abstract

INTRODUCTION: Children and adolescents with cancer diagnosis tend to be more inactive than their peers, especially during hospitalization. Diagnosis of cancer, required hospitalizations, and intensive multimodal therapies interrupt daily life and drastically modify physical activity levels of these children, also causing significant psychological burdens for child and their family. Therefore, a monocentric observational study was planned to describe the real motor activity of children with onco-hematological pathologies during inpatient hospitalization for chemotherapy or supportive care.

OBJECTIVE: To describe the process of designing the single-center observational study and create the essential documents to be submitted to CEI.

MATERIAL AND METHODS: After an analysis of the literature, a multidisciplinary working group was created to define the objective and design of the study, then analyzing and creating the necessary documents to be submitted to the CEI for an observational study.

RESULTS: Nine essential documents were created, including study protocol and informed consent for parents or adult, essential for obtaining CEI approval.

DISCUSSION: The study made possible to focus attention on the mobilization of children with cancer through the presentation of a specific study design and the relative approval of the CEI. The importance of the figure of the pediatric nurse who researches and implements acquired scientific knowledge was highlighted, especially in this case aiming at the stimulation of the motor component at the expense of the sedentary one, so that side effects of oncological treatments can be minimized.

Keywords: pediatric hematology/oncology, mobility, physical activity, hospitalization.



Pos. P014 (41 di 128) 1. Oncologia

ASSISTENZA PSICOSOCIALE IN ONCOLOGIA PEDIATRICA: UNO STUDIO PRELIMINARE

Marianna Palumbo, B. Palmentieri, F. Camera, M.e. Abate
A.O.R.N. Santobono Pausilipon - Dipartimento di Oncologia

Introduzione e obiettivi

La diagnosi di tumore ha un impatto negativo sulla vita dei pazienti/famiglie. Oltre ai sintomi fisici sui quali si concentra l'attenzione del medico, la malattia influisce su aspetti psicologici, emozionali, sociali. La cura degli aspetti psicosociali è considerata essenziale in un'assistenza oncologica ottimale alleviando il distress emozionale e promuovendo il benessere. Nonostante questa diffusa consapevolezza, e l'esistenza di linee guida, ancora oggi i bisogni psicosociali spesso non vengono rilevati e non trattati opportunamente.

Tale lavoro evidenzia come l'individuazione dei bisogni psicosociali alla diagnosi favorisce la strutturazione di un intervento mirato su pazienti/famiglia con criticità assistenziale.

Metodo

Presso il Dipartimento di oncologia del Santobono-Pausilipon di Napoli si somministra il PAT (Psychosocial-Assesment-Tool) a 78 caregiver di pazienti affetti da neoplasia solida dalla prognosi ad alta complessità a 15 giorni dalla diagnosi. Si costruisce un database contenente, oltre ai dati anamnestici, il punteggio complessivo (PAT SCORE) e relativo, per ogni questionario, alla micro-area più critica.

Risultati

Si evidenzia che il 61,5 % del campione ha un profilo generale, il 33,3% specifico e il 5,12% clinico. La micro-area dal punteggio superiore con la maggiore frequenza è relativa alla "reazione del genitore allo stress". La rilevazione dell' indicatore specifico di complessità assistenziale ha consentito la realizzazione del livello alto di intervento clinico/psicosociale attraverso la segnalazione all'équipe medica delle aree di rischio, la facilitazione dell'elaborazione della condizione di malattia e il miglioramento della compliance nel contesto di cura.

Conclusioni

Si programma di rivalutare a fine percorso terapeutico il livello di distress emozionale negli stessi caregiver in seguito all'intervento ricevuto.



Pos. P015 (42 di 128) 1. Oncologia

GLIOBLASTOMA E CONSTITUTIONAL MISMATCH REPAIR DEFICIENCY PER MUTAZIONE GENE PMS2: CASE REPORT E REVIEW DELLA LETTERATURA SULL'EFFICACIA DEGLI INIBITORI DEI CHECKPOINT IMMUNITARI ANTI-PD-1

M. Molteni^{1,2}, M. Crocco^{1,2}, V. Capra³, F. Romano^{3,2}, F. Vercellino⁴, V. Gismondi⁵, C. Sette^{1,2}, A. Verrico¹, C. Milanaccio¹, M. L. Garrè¹

1 Neuro-oncology Unit, IRCCS Giannina Gaslini Institute

2 Department of Neuroscience, Rehabilitation, Ophthalmology, Genetics, Child and Maternal Health, University of Genova

3 Medical Genetics Unit, IRCCS Giannina Gaslini Institute

4 Child Neuropsychiatry Unit, SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo Hospital

5 Unit of Hereditary Cancer Ospedale Policlinico San Martino

Nei glioblastomi pediatrici (GBM) la sopravvivenza a 5-anni non supera il 20% e si riduce drammaticamente nelle sindromi da deficit costituzionale del mismatch repair (CMMRD). Presentiamo il caso di un bimbo di 5 anni con GBM frontale, esordito con cefalea ingravescente e per

questo sottoposto a exeresi non radicale per coinvolgimento delle strutture profonde del nevrasso, poi chemioterato con Temozolamide (associata a radioterapia e successivamente in monoterapia) con riduzione del residuo a tre mesi dal termine della radioterapia, senza esiti neurologici. Per macchie caffè-latte al tronco eseguita analisi NGS con riscontro varianti PMS2 ereditate dai genitori: p.(Ser46Ile) e p.(Arg563Ter), responsabili della CMMRD. Al fine di considerare il possibile uso di terapie targeted, abbiamo revisionato la letteratura sui PD-1 inhibitors. Pembrolizumab e nivolumab mostrano tassi di risposta superiori al 30-50% nei tumori solidi refrattari non-SNC con instabilità dei microsatelliti/CMMRD, con case report anche nei glioblastomi. Tuttavia, nessun trial di fase-3 ha raggiunto un miglioramento significativo della sopravvivenza globale (OS) rispetto alla terapia standard (Radioterapia+Temozolamide). Lo studio di fase 3-CheckMate143 segnala una risposta più duratura con nivolumab (11 mesi) randomizzato vs bevacizumab (5 mesi), ma OS simili (9.8-vs-10 mesi). L'unico studio che ha dimostrato un miglioramento dell'OS (13.7-vs-7.5 mesi) è lo studio di fase 2-NCT02852655 dove pembrolizumab è usato come neo-adiuvante pre-chirurgia rispetto al solo utilizzo post-chirurgia. Gli anti-PD1 non sembrano al momento poter cambiare il decorso di questa grave malattia sebbene vi siano indizi incoraggianti nell'utilizzo come neo-adiuvanti, nei casi in CMMRD, nonché come attivatori della reazione immunitaria che porta all'esposizione di antigeni superficiali possibili bersagli di futuri vaccini anti-GBM.



Pos. P016 (43 di 128) 1. Oncologia

UN CASO DI ADENOMA PLEOMORFO DELLA GHIANDOLA SOTTOMANDIBOLARE IN ETA' PEDIATRICA CON PRESENTAZIONE ATIPICA

D. Rizzo¹, V. Simone¹, L. Fanciullo¹, I. Zecca², M. Pagliarulo³, G. Serio⁴, A. Tornesello¹

1. Oncoematologia Pediatrica, P.O. Vito Fazzi

2. Radiologia, P.O. V. Fazzi

3. Chirurgia Pediatrica, P.O. Vito Fazzi

4. Anatomia Patologica, P.O. Vito Fazzi

L'adenoma pleomorfo (AP) delle ghiandole salivari è una patologia rara in età pediatrica e nell'85% dei casi interessa la parotide. La ghiandola sottomandibolare è raramente coinvolta, rappresentando nella pratica clinica una sfida diagnostica.

Riportiamo il caso di una ragazza di 12 anni affetta da AP della ghiandola sottomandibolare con caratteristiche ecografiche atipiche. La paziente giungeva presso la nostra UOC per tumefazione sottomandibolare persistente, già sottoposta a terapia antibiotica senza beneficio, di consistenza dura, mobile, di circa 3 cm di diametro. La valutazione ecografica mostrava una lesione di forma ovale, circoscritta e ipoecogena. L'assenza dell'ilo orientava per una linfadenopatia maligna, per cui la paziente veniva sottoposta ad exeresi della lesione. Nel corso dell'intervento la lesione era inaspettatamente identificata nella ghiandola sottomandibolare e l'esame istologico poneva diagnosi di AP.

L'AP ecograficamente appare come una lesione solida, tondeggiante e ipoecogena, con rinforzo acustico posteriore. Può presentare struttura disomogenea e calcificazioni nel contesto. Nel nostro caso le caratteristiche ecografiche non erano del tutto compatibili con tale patologia. Inoltre, l'assenza dell'ilo ha erroneamente orientato verso una linfadenopatia maligna.

Nei casi dubbi, indagini diagnostiche di secondo livello possono aiutare per una corretta diagnosi e la pianificazione di un intervento chirurgico adeguato. Infatti, sebbene la prognosi dei pazienti con AP sia buona, con percentuali di guarigione pari al 95%, le recidive sono più frequenti nei pazienti con margini di resezione positivi. Il rischio di trasformazione maligna è descritto fino al 13% dei casi per cui un accurato follow up è raccomandato.



Pos. P017 (44 di 128) 1. Oncologia

DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO DI GANGLIONEUROBLASTOMA NODULARE METASTATICO

F. Carra¹, F. Trevisan¹, A. Perrone², C. Olianti³, A.r. Sementa⁴, A.m. Buccoliero⁵, C. Favre¹, A. Tondo¹

1. Centro di Eccellenza di Oncologia ed Ematologia Pediatrica, AOU A.Meyer, 2. Radiodiagnostica, AOU A.Meyer, 3. Medicina Nucleare, AOU Careggi, 4. Anatomia Patologica, Istituto Gaslini, 5. Istologia patologica e diagnostica molecolare, AOU Careggi

Descriviamo il caso di L.G., 3 anni, con linfadenopatia sovraclaveare sinistra da circa 3-4 settimane; non dolore, febbre, perdita di peso o altri sintomi sistemici. Obiettività clinica generale normale eccetto per linfadenopatia sovraclaveare sinistra di 2 cm. Gli esami ematici non mostrano anemia né piastrinopenia, dosaggio acido vanilmandelico su urine ai limiti superiori (12,23 mg/gr creatinina urinaria). L'ecografia addome risulta negativa. La radiografia del torace mostra una massa solida nodulare con calcificazioni a livello del mediastino supero-posteriore. La TC mostra una massa tumorale a livello apicale toracico sinistro (6.4 x 4.7 x 6.7 cm) fino a livello D1-D2 e schiacciamento dei vasi succlavi che appaiono stenotici. Viene eseguita biopsia TC-guidata : Ganglioneuroblastoma intermixed, MYCN non amplificato (prima valutazione istopatologica). La RM WB mostra alterazione di segnale a livello vertebrale D8, confermato dall'esame scintigrafico con MIBG. Il mieloaspirato risulta negativo in doppia sede. Dopo discussione multidisciplinare il paziente è stato sottoposto ad intervento chirurgico di toracotomia sinistra con escissione completa della massa tumorale : Neuroblastoma composito (Ganglioneuroblastoma intermixed-nodulare), MYCN non amplificato; pattern istologico confermato anche nei precedenti campioni biotici. L. ha completato il protocollo terapeutico SIOPEN NB alto rischio e attualmente mantiene un quadro di remissione completa di malattia a 3 mesi dallo stop terapia. Clinici e patologi giocano un ruolo fondamentale nella diagnosi di forme di tumore neuroblastico periferico a comportamento estremamente eterogeneo : nel nostro caso l'attenta revisione istologica e l'identificazione di foci nodulari nel secondo campione ha cambiato la prognosi e l'approccio terapeutico al paziente.

**Pos. P018** (45 di 128) 1. Oncologia**PNEUMOTORACE SECONDARIO RECIDIVANTE: GESTIONE OSPEDALIERA E DOMICILIARE***R. Pulvirenti¹, M. Gortan¹, S. Affinita², G. Bisogno², A. Zuin³, P. Gamba¹, F. De Corti¹**1. U.O.C. Chirurgia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedaliera - Università degli Studi di Padova;**2. Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedaliera - Università degli Studi di Padova;**3. Chirurgia Toracica, Dipartimento di Chirurgia, Azienda Ospedaliera - Università degli Studi di Padova*

Lo pneumotorace (PNX) secondario a metastasi polmonari, in ambito pediatrico, rimane un'entità di difficile gestione terapeutica per la mancanza di linee guida. La nostra recente esperienza riguarda due pazienti di 13 anni con metastasi polmonari bilaterali secondarie a sarcoma sinoviale. Il primo paziente, in trattamento con Pazopanib da due mesi e seguito da sei per PNX bilaterale asintomatico, giungeva alla nostra attenzione per comparsa di dispnea e peggioramento del quadro radiologico. Veniva posizionato bilateralmente un drenaggio toracico, procedura risultata infruttuosa a destra. Di conseguenza veniva sottoposto a scarificazione pleurica destra, ripetuta dopo recidiva. In seguito ad ulteriore recidiva si procedeva a posizionamento di drenaggio toracico destro e veniva predisposta la domiciliazione con dispositivo ThopazTM. Il secondo paziente, in trattamento con Pazopanib da quattro mesi, giungeva alla nostra attenzione per riscontro incidentale di PNX destro massivo con shift mediastinico. Data l'assenza di sintomatologia sono stati effettuati diversi tentativi di posizionamento di drenaggio toracico e successiva rimozione dello stesso. Per recidive ad ogni tentativo di rimozione del drenaggio e dopo scarificazione pleurica destra, risultata inefficace, il paziente veniva domiciliato con drenaggio toracico associato a dispositivo ThopazTM. Successivamente, data la scarsa tolleranza al dispositivo, veniva eseguito un tentativo di talcaggio destro, risultato solo parzialmente efficace, per cui il paziente veniva nuovamente domiciliato con drenaggio toracico associato a valvola di Heimlich. Nella nostra esperienza la domiciliazione con drenaggio toracico è risultata una procedura sicura ed efficace. Rimane fondamentale l'adeguamento delle terapie alle esigenze del singolo per garantire la miglior qualità di vita possibile.



Pos. P019 (46 di 128) 1. Oncologia

UN CASO DI RABDOMIOSARCOMA CONGENITO A CELLULE FUSATE

A. Pancaldi¹, M. Lecis¹, G. Fiumana¹, C. Errani², M. Cellini³, I. Mariotti³, L. Iughetti^{1,3}

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Modena e Reggio Emilia

2. Clinica Ortopedica e Traumatologica III a prevalente indirizzo Oncologico, Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna

3. Unità Operativa di Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Modena

Background: I rabdomiosarcomi a cellule fusate e sclerosanti (ssRMS) sono una variante rara e descritta recentemente del rabdomiosarcoma (RMS). Caratterizzati da una significativa sovrapposizione morfologica, rappresentano un'unica classificazione WHO, distinta dall'RMS embrionale o alveolare. Studi recenti hanno dimostrato come l'ssRMS rappresenti un'entità molecolare eterogenea, con alcune alterazioni genetiche potenzialmente in grado di offrire una prognosi migliore. I tumori con mutazioni di MYOD1 si verificano generalmente nei bambini più grandi e hanno una prognosi peggiore, mentre quelli con fusione di geni come NCOA2 e/o VGLL22 tendono ad essere congeniti, localizzati ed associati ad una prognosi migliore.

Caso clinico: Bambina di 12 mesi con massa congenita della regione scapolare sinistra, cresciuta nel tempo ed aderente ai piani sottostanti, sovrastata da cute atrofica, con limitazioni nei movimenti di abduzione dell'arto superiore. All' RMN lesione espansiva di 5 cm x 5 cm x 5 cm di diametro, con margini lobulati, frastagliati ed aspetti infiltrativi dei muscoli circostanti e della scapola. Istologia compatibile con rabdomiosarcoma a cellule fusiformi con traslocazione TEAD1-NCOA2. La TC total body di stadiazione mostrava coinvolgimento di più linfonodi toracici. La paziente è stata avviata al trattamento secondo il protocollo RMS 2005, gruppo di rischio standard, istologia favorevole (5 cicli di Ifosfamide, Vincristina e Actinomicina (IVA) e 4 cicli di Vincristina e Actinomicina (VA) ± Ifosfamide) con riduzione dimensionale della lesione. E' stata sottoposta ad intervento chirurgico con intento radicale e l'analisi istologica indicherà il trattamento chemio/radioterapico successivo.



Pos. P020 (47 di 128) 1. Oncologia

LA COLLABORAZIONE MEDICO-PSICOLOGO NELLA GESTIONE DELLE CRITICITÀ ASSISTENZIALI: CASE REPORT

*Magda Merrone, B. Palmentieri, M. Palumbo, M. Capasso, M.e. Abate
A.O.R.N. Santobono Pausilipon - Dipartimento di oncologia*

INTRODUZIONE E OBIETTIVI

Presso il Dipartimento di Oncologia dell'A.O.R.N. Santobono-Pausilipon l'assistenza al paziente/famiglia avviene con un intervento integrato medico/psicologo. In una realtà così delicata si configura come fondamentale un lavoro sinergico tra operatori della cura per rispondere ai bisogni psicosociali del paziente/famiglia e per favorire una buona gestione delle criticità assistenziali.

METODOLOGIA

C., 3 anni, affetto da neuroblastoma; la madre, caregiver, con riferito disturbo di personalità dipendente, reagisce alla malattia del figlio con ansia e stati depressivi. Da inquadramento psicologico emerge che la donna ha instaurato con C. un attaccamento insicuro/ambivalente. Il caregiver, eccessivamente richiedente verso l'équipe medica, mette in discussione qualsiasi indicazione terapeutica le venga fornita. Tali comportamenti inducono confusione nell'équipe, che non si sente riconosciuta, determinando rifiuto delle cure nel piccolo C. Si realizza un intervento finalizzato a rendere consapevole il medico delle modalità disfunzionali con cui la madre si relaziona e a contenere l'angoscia materna favorendo così la fiducia nell'altro. L'intervento prevede un affiancamento dello psicologo nelle procedure mediche, riunioni di intervizione medico-psicologo, colloqui clinici con il caregiver.

RISULTATI E CONCLUSIONI

A 7 mesi dall'avvio del percorso di cura di C. è stato riscontrato come l'integrazione tra professionisti sia utile soprattutto con caregiver con personalità complesse. Tale intervento ha offerto alla madre un contenimento delle sue angosce facilitando la compliance terapeutica e il benessere psicofisico di C. Il lavoro in équipe è uno strumento che evita la collusione con le dinamiche relazionali messe in atto dal caregiver e permette al professionista di gestire la "con-fusione".



Pos. P021 (48 di 128) 1. Oncologia

ATTIVAZIONE DI UNA RETE A SOSTEGNO DEL PAZIENTE/FAMIGLIA AD ALTA COMPLESSITÀ: CASE REPORT

*Brunella Palmentieri, M. Palumbo, F. Camera, L. Celentano, G. Catuogno, L. Catapano, M.e. Abate,
A.O.R.N. Santobono Pausilipon - Dipartimento di Oncologia*

Introduzione e obiettivi

In oncologia pediatrica per rispondere ai bisogni del paziente/famiglia ad alta complessità è necessario attivare un'assistenza su diversi livelli. A., 6 anni, con rhabdomyosarcoma dell'orbita, ha genitori con lavori saltuari. Il padre, affetto da patologia psichiatrica, non sostiene la moglie che da sola con poche risorse si prende cura di A. In seguito al primo trattamento si presenta ricaduta di malattia aggredita con seconda linea. Dalla rivalutazione emerge ancora residuo per cui la paziente si sottopone ad un terzo trattamento. Con la remissione della malattia si presenta dolore all'occhio e alla gamba, fotofobia e sintomi secondari come disturbi dell'alimentazione, abbassamento tono dell'umore con isolamento e rifiuto della relazione con gli altri.

Metodo

Evidenziate difficoltà di adattamento alla condizione di malattia per disfunzioni nell'assetto familiare e della gravità della patologia si inquadra il caso ad alta complessità e si procede con un approccio multidisciplinare. L' oncologo e lo psicologo lavorano in tandem, si affiancano i terapisti del dolore che trattano il dolore farmacologicamente e con placebo. Si richiede consulenza neuropsichiatrica per regolarizzare umore e oculistica per un'ulcera residua dalla radioterapia. Si contattano associazioni per sostentamento materiale della famiglia negli spostamenti necessari alle cure. Si attiva pediatra di base per assistenza integrata domiciliare, tra cui psicologa ed educatrice per riabilitare la pz. al reintegro sociale.

Risultati e conclusioni

La paziente si è reintegrata al contesto di appartenenza. Solo attraverso un lavoro di rete tra ospedale-centro hub e gli spoke territoriali, è stato possibile gestire le criticità che la paziente/famiglia ha presentato lungo l' articolato percorso terapeutico.



Pos. P022 (49 di 128) 2. Ematologia Non Oncologica

RISULTATI FINALI PER IL SOTTOGRUPPO DI PAZIENTI ITALIANI CON B-TALASSEMIA TRASFUSIONE DIPENDENTE (TDT) TRATTATI CON BETIBEGLOGENE AUTOTEMCEL NEGLI STUDI DI FASE 3 HGB-207 (NORTHSTAR-2) E HGB-212 (NORTHSTAR-3)

Locatelli, F.^{1,2}, D. Pagliara¹, S. Gaspari¹, F. Galaverna¹, G. Li Pira¹, V. Coletti¹, P. Merli¹, R. Guo³, R. A. Colvin³, M. Algeri¹

¹ Dipartimento di Onco-Ematologia e Terapia Cellulare e Genica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

² "La Sapienza" Università di Roma

³ bluebird bio, Inc.

La terapia genica betibeglogene autotemcel (beti-cel) integra un gene HBB modificato, βA^{T87Q} , nelle cellule staminali ematopoietiche (CSE) di pazienti con TDT. Presentiamo i risultati aggregati dei pazienti italiani (n=10) arruolati in due studi di fase 3 su beti-cel, HGB-207 (Northstar-2; NCT02906202) e HGB-212 (Northstar-3; NCT03207009). Le CSE CD34+, raccolte tramite mobilizzazione/afesi e trasdotte con il vettore lentivirale BB305, venivano infuse dopo mieloablazione con busulfano in monoterapia con dosaggio farmacocineticamente aggiustato, con follow-up di 24 mesi. I dati sono presentati come mediana (min-max).

Tutti i pazienti hanno raggiunto e mantenuto la IT (emoglobina (Hb) media pesata >9g/dL senza trasfusione di GRC per 12 mesi). L'ultima trasfusione di GR avveniva 1,1 (0,7-1,9) mesi post-infusione. La Hb media pesata durante la IT (durata 26,5 (19,4-38,5) mesi) era 12,0 (9,7-13,2) g/dL.

Al termine dello studio, la Hb totale era 12,5 g/dL (9,7-13,3), principalmente guidata da HbA^{T87Q} da beti-cel (9,4 g/dL (5,0-10,8)). Gli indicatori di eritropoiesi inefficace (sTfR, ferritina) tendevano alla normalità. La valutazione midollare mostrava normocellularità in 6/10 pazienti. Dopo l'infusione, gli EA non ematologici di grado ≥ 3 sono stati stomatite (n=7), piressia (n=1) ed epistassi (n=1). Non sono stati segnalati EA correlati al farmaco. Tutti i pazienti avevano un'integrazione policlonale del vettore; nessuna segnalazione di lentivirus competente per la replicazione derivato da vettore od oncogenesi inserzionale.

Beti-cel è un trattamento potenzialmente curativo della TDT. I pazienti italiani hanno raggiunto e mantenuto la IT con livelli mediani di Hb normali al termine dello studio e un profilo di sicurezza coerente con busulfano.



Pos. P023 (50 di 128) 2. Ematologia Non Oncologica

RIDOTTA INCIDENZA DI INFEZIONI INVASIVA DA CITOMEGALOVIRUS IN TMO DA PBSC CON SELEZIONE CD34+ E ADDBACK DI NUMERO CONTROLLATO DI LINFOCITI T

V. Pintabona¹, M. Comini², M. Maffei¹, E. Soncini¹, A. Beghin², F. Bolda², A. Lanfranchi², F. Porta¹.

1. UO Oncoematologia Pediatrica e Centro Trapianto Midollo Osseo Pediatrico - ASST Spedali Civili, Brescia

2. Laboratorio Cellule Staminali – ASST Spedali Civili, Brescia

L'infezione da Citomegalovirus nel post trapianto è associata ad aumentata incidenza di complicanze ed a possibilità di malattia invasiva (encefalite, polmonite, enterite) con notevole impatto sulla mortalità trapianto-correlata. Tale rischio si associa al tipo di trapianto, condizionamento e stato sierologico del donatore/ricevente (D/R).

Nel nostro centro è pratica consolidata l'utilizzo di PBSC con selezione CD34+ ed addback di numero controllato di CD3+ ($30 \times 10^6/\text{kg}$). Tale tecnica porta ad un rapido attecchimento di PMN e PLT, rapida ricostituzione immunologica ed bassa incidenza di GVHD acuta e cronica.

Nel periodo 2016-2020 presso il nostro centro sono state effettuate 45 procedure di Trapianto da Donatore MUD o fenotipico con la suddetta modalità. Di questi 14 casi D-/R-; 12 casi D+/R+; 14 casi D+/R- ed infine 5 casi D-R+. In tutti i casi di positività (31 casi) si è verificata riattivazione del CMV, tutti sono stati trattati con Ganciclovir endovena o Valganciclovir per os per un periodo medio di 45 giorni, con necessità solo in 5 casi di ricorrere a terapie alternative quali foscavir e/o cidofovir. In un solo caso (2,2%) si è registrata malattia invasiva da CMV (encefalite in infezione congenita in SCID). Si sono infine registrati 3 decessi trapianto-correlati, nel gruppo D+/R- (60%).

In conclusione possiamo dire che tale tecnica di manipolazione sembra essere associata ad un minor rischio di malattia invasiva da CMV. Questo vantaggio non si registra nei casi con donatore CMV-negativo dove il più elevato numero di linfociti non reattivi al virus non crea il beneficio ipotizzato.



Pos. P024 (51 di 128) 2. Ematologia Non Oncologica

UTILIZZO DEL TREOSULFANO COME TERAPIA DI CONDIZIONAMENTO NELLE PID: L'ESPERIENZA DEL CENTRO TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO PEDIATRICO DI BRESCIA

A. Castagna¹, V. Pintabona², E. Soncini², M. Maffei², R. Badolato³, M. Comini⁴, F. Bolda⁴, A. Beghin⁴, A. Lanfranchi⁴, F. Porta²

1. Università degli Studi di Brescia, Scuola di Specializzazione in Pediatria, Brescia

2. UO Oncoematologia Pediatrica e Centro Trapianto Midollo Osseo Pediatrico - ASST Spedali Civili, Brescia

3. Clinica Pediatrica e Istituto di Medicina Molecolare A. Nocivelli, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università di Brescia e ASST-Spedali Civili di Brescia, Brescia

4. Laboratorio Cellule Staminali – ASST Spedali Civili, Brescia

Nel periodo tra gennaio 2009 e dicembre 2020 presso il nostro centro 37 pazienti affetti da immunodeficienza primitiva hanno eseguito trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) utilizzando come condizionamento il Treosulfano (associato a Fludarabina e in 19 pazienti anche al Thiotepa). Scopo dello studio è valutare il profilo di sicurezza e l'efficacia di questo farmaco. Nei 37 pazienti trattati si sono verificati 3 decessi e 4 graft failure. L'engraftment a 6 mesi dal trapianto è stato del 100% nel 59% dei casi, misto nel 29%, mentre nel 12% si è registrato un no-engraftment o un graft failure. Sui 30 pazienti con engraftment presente e vivi al momento dello studio, gli effetti collaterali acuti principali sono stati: ipertensione arteriosa (13), mucosite (7), discromia cutanea (4), endotelopatie (3), VOD (2), PRESS (1). Gli effetti collaterali a lungo termine sono stati: disfunzionalità tiroidea (3), deficit di GH (1) e tubulopatia (1). 29/30 pazienti presentavano valori di CD4+ maggiori di 250/ μ L, risultato raggiunto mediamente a distanza di 184 giorni dal trapianto. 28/30 pazienti presentavano mitogeni normali a distanza di 270 giorni (valore medio). 5 pazienti non hanno ricostituito la linea linfocitaria B, i restanti hanno terminato la terapia sostitutiva mediamente a distanza di 300 giorni dal trapianto. Anche nella nostra esperienza il Treosulfano è un farmaco con una tossicità d'organo minore rispetto agli altri farmaci utilizzati nei regimi di condizionamento e permette di raggiungere in una buona quota di pazienti un engraftment soddisfacente con una buona ricostituzione immunologica.



Pos. P025 (52 di 128) 2. Ematologia Non Oncologica

VALUTAZIONE DELL'IMPAIRMENT NEUROLOGICO E NEUROCOGNITIVO IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON DREPANOCITOSI

R. Amariti¹, A. Apicella¹, A. Agostini², F. Compagno², S.i. Tripodi², A. Panigari², E. Bergami², T. Mina², F. Bonetti², T. Foidelli¹, M.a. Chiappedi³, G. Giorgiani², M. Zecca²

1 U.O.C. Pediatria, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo;

2 U.O.C. Oncoematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo;

3 U.O. Neuropsichiatria Infantile, Fondazione Mondino, Istituto Neurologico Nazionale a Carattere Scientifico IRCCS

I pazienti affetti da drepanocitosi hanno un alto rischio di sviluppare complicanze neurologiche: stroke, infarti silenti, impairment cognitivo. Gli infarti cerebrali silenti interessano il 39% della popolazione pediatrica e più del 50% dei soggetti di età superiore ai 30 anni. Abbiamo studiato 11 pazienti in cura presso il nostro Centro (età 6-18 anni) affetti da drepanocitosi (HbSS, HbSC e talassodrepanocitosi) con doppler transcranico (TCD), RMN encefalo basale, angioRMN, elettroencefalogramma (EEG) e test neuropsicologici validati per età.

La popolazione è stata caratterizzata per valori medi di Hb e percentuale di HbS e HbF, comorbidità, prevalenza di complicanze legate alla malattia, necessità di ricoveri ospedalieri, regime terapeutico. Nei pazienti dello studio non sono state rilevate anomalie cerebrovascolari con metodica RMN e angioRMN. La flussimetria TCD è risultata normale nei pazienti dello studio. Le registrazioni EEG hanno rilevato anomalie nel 10% dei pazienti in assenza di sintomatologia neurologica. La prevalenza dell'impairment neurocognitivo è risultata sovrapponibile a quella riportata in letteratura (15-20%); il deficit neurocognitivo è indipendente dalle altre manifestazioni cliniche di malattia e non è associato ad anomalie cerebrovascolari o ad alterazioni di TCD ed EEG. Il 91% dei pazienti è in terapia con idrossiurea: questo dato conferma il ruolo protettivo di questo trattamento nella comparsa di anomalie cerebrovascolari.

Riteniamo importante definire il ruolo dell'EEG nell'individuazione precoce di alterazioni neurologiche meritevoli di follow-up e terapia. Infine, il nostro studio ribadisce l'importanza dei test neuropsicologici validati per età nell'individuare l'impatto della patologia sulla funzionalità neurocognitiva e l'associazione con alterazioni neuroradiologiche ed EEG



Pos. P026 (53 di 128) 2. Ematologia Non Oncologica

ADA QUI! BRESCIA COME CENTRO DI RIFERIMENTO PER LA DIAGNOSI, IL TRATTAMENTO E LA CURA DI PAZIENTI AFFETTI DA ADA-SCID

M. Comini¹, A. Beghin¹, F. Boldà¹, M. Maffei², V. Pintabona², E. Soncini², F. Porta², A. Lanfranchi¹

¹Laboratorio Cellule Staminali, Sezione di Ematologia e Coagulazione, U.O. Laboratorio Analisi Chimico Cliniche, ASST-Spedali Civili di Brescia

²Unità di Oncoematologia Pediatrica e CTMO Pediatrico, Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili Brescia

L'immunodeficienza combinata grave da deficit di Adenosina Deaminasi (ADA-SCID) rappresenta il 10-15% delle SCID ed è causata da mutazioni nel gene ADA che coinvolge la maturazione linfocitaria e presenta complicanze sistemiche da accumulo di metaboliti tossici. Il quadro clinico presenta profonda linfopenia, infezioni ricorrenti, polmoniti gravi, ritardo nella crescita, difetti neurologici.

Nel nostro centro sono stati diagnosticati 31 pazienti mediante test di screening di primo livello confermati con analisi molecolare. Presso il laboratorio vengono effettuati i seguenti test:

- Dosaggio enzimatico dell'enzima ADA per identificare diminuzione o assenza dell'attività, indice di malattia (screening enzimatico, range di normalità: 0.8-2.5 U/gHb).
- Dosaggio dei livelli di metaboliti tossici: AXP (range di normalità: 0.8-1.6 umol/ml RBC), dAXP (range di normalità: <0.005 umol/ml RBC); %dAXP (range di normalità: <0.5%). L'aumento è tipico di malfunzionamento o assenza dell'enzima.
- Diagnosi molecolare, effettuata se i test di screening di primo livello risultano alterati e che permette l'inquadramento diagnostico completo con identificazione del genotipo.

Dal punto di vista terapeutico, identificato il difetto, è possibile intervenire nell'immediato con terapia enzimatica sostitutiva (PEG-ADA) per poi procedere con trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche o terapia genica autologa.

I pazienti trattati nel nostro centro sono circa la metà di quelli diagnosticati e, ad oggi, 15 sono stati sottoposti a trapianto e uno è ancora in trattamento con enzima ricombinante. La sopravvivenza post trapianto è superiore al 93% e solo 1 paziente ha presentato GvHD di grado non superiore al II.

L'ampia casistica del nostro Centro permette di assistere il paziente dalla diagnosi alla cura.



Pos. P027 (54 di 128) 2. Ematologia Non Oncologica

HEALTH RELATED QUALITY OF LIFE IN BAMBINI ED ADOLESCENTI CON MALATTIA DREPANOCITICA E NEI LORO GENITORI: STRUMENTO INDISPENSABILE PER VALUTARE L'EFFICACIA TERAPEUTICA

V.munaretto, C.munerol, G.reggiani, E.maran, M.perdibon, A.biffi, L.sainati, R.colombatti
UOC Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedale-Università di Padova

Background. La Malattia Drepanocitica (MD) può compromettere la qualità di vita (QoL) dei pazienti e delle loro famiglie; strumenti standardizzati che misurano la QoL sono indispensabili per valutare l'efficacia di *disease modifying* (i.e idrossiurea) e *disease curative treatments* (TCSE e terapia genica).

Scopi dello studio. Descrivere la QoL di bambini e adolescenti con MD e dei loro genitori e valutare la correlazione della QoL con variabili clinico-ematologiche e terapeutiche.

Materiali e metodi. La QoL dei pazienti è stata esaminata con i questionari Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS): Parent Proxy Profile-49 v2.0, Pediatric Profile-49 v2.0 e 57 Profile v2.1, esplorando 8 domini: Interferenza del dolore, Affaticamento, Ansia, Depressione, Capacità fisiche, Relazione tra pari, Disturbi del sonno, Intensità del dolore.

Risultati. Lo studio ha coinvolto 50 pazienti [25% F, età media 16,4 anni, 74% HbSS], 9 sottoposti a TCSE, e 18 genitori. Un sottogruppo presenta sintomi moderati in vari domini, anche se sottoposti a TCSE (Fig 1). Tra i 14-26 anni sono maggiori i livelli di ansia e i sintomi depressivi ($p=0.018$). I genitori non hanno la stessa percezione della malattia dei figli: sovrastimano il dominio del dolore e della fatigue e sottostimano l'ansia e la depressione ($p<0.001$). La qualità del sonno è compromessa sia nei pazienti affetti che in quelli sottoposti a TCSE. Il numero di ricoveri ospedalieri correla con peggiore QoL.

Conclusioni. I nostri dati mostrano compromissione della QoL in un sottogruppo di pazienti giovani, nonostante l'uso di *disease modifying* e *disease curative therapies*.



Pos. P028 (55 di 128) 2. Ematologia Non Oncologica

LA FOTOFERESI EXTRACORPOREA NEL TRATTAMENTO DELLA GRAFT VERSUS HOST DISEASE ACUTA E CRONICA STEROIDO-REFRATTARIA IN PAZIENTI PEDIATRICI: ESPERIENZA MONOCENTRICA

D. De Novellis¹, F. Cacace¹, V. Caprioli¹, M. D'amico¹, G. De Simone¹, S. Vitiello², R. Iula², I. Varsi¹, A. De Martino¹, F. P. Tambaro¹

¹ AORN Santobono Pausilipon SCT Unit

² Hematology department, AOU Federico II

Introduzione

La Graft versus Host Disease acuta/cronica (aGvHD/cGvHD) steroide-refrattaria è una severa complicanza del trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche. La fotoferesi extracorporea (ECP) è un'opzione terapeutica che sfrutta l'attività immunoregolatoria sui linfociti T senza indurre immunosoppressione.

Abbiamo valutato efficacia e sicurezza dell'ECP nella nostra popolazione pediatrica.

Metodi

Abbiamo raccolto i dati di 23 bambini con GvHD steroide-refrattaria seguiti nel nostro dipartimento dal 2010, trattati con ECP con schema: due giorni consecutivi per 4-12 settimane con passaggio a regimi bisettimanali/mensili modulati sulla risposta.

Risultati

Le caratteristiche di bambini, trapianto e GvHD sono riassunte in tabella.

Ventidue (96%) e 14 (61%) pazienti ricevevano diagnosi di aGvHD e cGvHD steroide-refrattaria.

Il trattamento con ECP è stato iniziato in 10 (43%) e 13(57%) casi di aGvHD e cGvHD. Durata e sedute mediane sono state 3 mesi (1-29) e 16 (2-74).

I tassi di risposta totale a 1, 3, 6 mesi sono stati 78%, 83%, 74% e 67% ,88%,100% per aGvHD e cGvHD, rispettivamente.

Le complicanze infettive sono state riattivazioni virali e infezioni batteriche/fungine in 4(17%) (1 CMV, 2 ADV, 1 ADV+EBV), 10 (43%) e 1 (4%) bambini. In un caso (4%) c'è stata positivizzazione di malattia misurabile residua mentre nessuna recidiva ematologica è avvenuta.

Conclusioni

L'ECP è risultato un trattamento efficace e sicuro nella nostra popolazione pediatrica ottenendo tassi di risposta totale superiori e ridotta incidenza di complicanze infettive e di recidiva rispetto alle combinazioni di immunosoppressori, come riportato in letteratura. Ulteriori studi prospettici sono necessari per validare la nostra osservazione.



Pos. P029 (56 di 128) 2. Ematologia Non Oncologica

ANALISI CITOFUORIMETRICA NEL PROFILO IMMUNOLOGICO IN PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA SFERO CITOSI EREDITARIA

Giulia Ceglie 1, M. Ambrosi 2, V. Bertaina 2, O. Marini 2, F. Severini 2, S. Marchesani 2, L. Sabatini 2, G. Palumbo 1

1 Department of Pediatric Hematology and Oncology, Cell and Gene Therapy, IRCCS Bambino Gesù Children's Hospital

2 University of Rome Tor Vergata

La sferocitosi è una malattia ereditaria dovuta ad un deficit di proteine di membrana dei globuli rossi, per la quale la splenectomia rappresenta l'unica strategia terapeutica disponibile. L'asportazione della milza determina però un maggior rischio di sepsi, specialmente causate da batteri capsulati. I dati in letteratura associati a coorti di pazienti adulti splenectomizzati indicano un deficit funzionale del compartimento delle cellule B, ma non ci sono dati riguardo le altre popolazioni immunitarie.

Lo scopo di questo studio è analizzare tramite citofluorimetria le sottopopolazioni immunitarie in campioni di sangue periferico di 31 pazienti pediatrici affetti da sferocitosi ereditaria, di cui 9 splenectomizzati, al fine di valutare alterazioni della composizione delle popolazioni immunitarie rispetto a campioni di sangue di 15 bambini sani di controllo.

L'analisi dei dati ha dimostrato un aumento del numero assoluto dei granulociti neutrofili e una diminuzione dei linfociti B e dei linfociti T naive (sia CD4+ che CD8+) nei soggetti con sferocitosi rispetto al gruppo di controllo sano. Non è stata riscontrata alcuna differenza nella distribuzione delle popolazioni immunitarie tra pazienti con sferocitosi splenectomizzati e non splenectomizzati, suggerendo che un'eventuale alterazione del sistema immunitario possa essere dovuta principalmente alla malattia.

Alla luce di questi risultati, ulteriori studi sono necessari per caratterizzare meglio il ruolo funzionale della milza nella distribuzione delle popolazioni immunitarie in soggetti con sferocitosi ereditaria, al fine di ottimizzare gli interventi terapeutici per la gestione di questi pazienti.



Pos. P030 (57 di 128) 2. Ematologia Non Oncologica

RISONANZA MAGNETICA NELL'IMAGING CARDIACO: RUOLO IN UNA CASISTICA PEDIATRICA DI PAZIENTI CON ANEMIA FALCIFORME

Letizia Sabatini 1, S. Marchesani 1, G. Ceglie 2, M. Di Mauro 1, L. Schettini 1, V. Bordonaro 3, A. Secinaro 3 E G. Palumbo 2**

1 University of Rome Tor Vergata

2 Department of Pediatric Hematology and Oncology, Cell and Gene Therapy, IRCCS Bambino Gesù Children's Hospital

3 Department of Imaging, IRCCS Bambino Gesù Children's Hospital

**Questi autori hanno contribuito ugualmente*

Introduzione:

L'anemia falciforme (AF) è una malattia ereditaria causata da una mutazione del gene che codifica per la subunità β dell'emoglobina. Le crisi emolitiche acute, associate ad uno stato pro-infiammatorio, e l'anemia cronica con conseguente fabbisogno trasfusionale costituiscono i principali elementi del quadro clinico. Il sistema cardiovascolare è uno dei target più interessati dalle complicanze a lungo termine di tali fenomeni. Questo studio si pone l'obiettivo di valutare il ruolo della risonanza magnetica per evidenziare segni di interessamento cardiaco e di sovraccarico marziale in una popolazione pediatrica di pazienti con AF.

Materiali e metodi:

19 pazienti (età compresa tra i 7 e i 30 anni) sono stati sottoposti a risonanza magnetica cardiaca ed epatica, con e senza mezzo di contrasto. I dati ottenuti sono stati confrontati con valori di normalità presenti in letteratura e, successivamente, correlati con dati clinici e laboratoristici.

Risultati:

La nostra analisi ha evidenziato la presenza di valori aumentati di volume extracellulare (ECV) nel 32% dei nostri pazienti. Sulla base del tempo T2* e della concentrazione tissutale di ferro, abbiamo riscontrato un sovraccarico marziale a livello cardiaco nell'11% dei nostri pazienti e a livello epatico nel 47% della nostra popolazione.

Conclusioni:

Il nostro studio ha evidenziato la presenza, già in età pediatrica, di segni iniziali di fibrosi miocardica (caratterizzata da un aumento dei valori di ECV). Inoltre, abbiamo evidenziato una maggior emosiderosi epatica rispetto al coinvolgimento cardiaco. Ulteriori studi sono necessari per comprendere tali meccanismi e per valutarne la valenza prognostica.



Pos. P031 (58 di 128) 2. Ematologia Non Oncologica

LA DETERMINAZIONE DELLA POPOLAZIONE CD8⁺CD38^{HIGH} HLADR⁺ È UN AUSILIO DIAGNOSTICO SENSIBILE E SPECIFICO IN PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA LINFOISTIOCITOSI EMOFAGOCITICA (HLH) O PATOLOGIE HLH-LIKE

V Bertaina, O Marini, M Becilli, R Carta, F Quagliarella, M Catanoso, F Locatelli, P Merli**

DIPARTIMENTO DI ONCOEMATOLOGIA E TERAPIA CELLULARE E GENICA, OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESU'

LA LINFOISTIOCITOSI EMOFAGOCITICA (HLH) È UNA PATOLOGIA POTENZIALMENTE LETALE CARATTERIZZATA DALL'ATTIVAZIONE INCONTROLLATA DELLA RISPOSTA IMMUNITARIA MEDIATA DAI LINFOCITI T, DALLE NATURAL KILLER E DAI MACROFAGI, CAUSANDO SEGNI/SINTOMI INFIAMMATORI SISTEMICI.

SEBBENE SIA GIÀ STATA DIMOSTRATA IN LETTERATURA L'ESISTENZA DI UNA POPOLAZIONE ATTIVATA DI LINFOCITI T CD8⁺CD38^{HIGH} HLADR⁺ CHE È AUMENTATA IN FREQUENZA IN FASE ATTIVA DI MALATTIA (CHATURVEDI V. ET AL, BLOOD 2021), LA PRESENZA DI QUESTO STESSO SOTTOTIPO DI LINFOCITI NON È ANCORA STATA INVESTIGATA IN ALTRE PATOLOGIE DEFINITE "HLH-LIKE".

SCOPO DEL NOSTRO STUDIO È STATO CARATTERIZZARE TRAMITE CITOFLUORIMETRIA A FLUSSO MULTIPARAMETRICA LE SOTTOPOPOLAZIONI LINFOCITARIE, CON PARTICOLARE FOCUS SULLA POPOLAZIONE CD38^{HIGH} HLADR⁺ SU SANGUE PERIFERICO DI PAZIENTI CON SOSPETTO DIAGNOSTICO DI HLH PRIMARIA O DI CONDIZIONE HLH-LIKE (INCLUSO IL RIGETTO DOPO TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE (TCSE)). DA NOVEMBRE 2020 A GIUGNO 2021 SONO STATI ANALIZZATI PROSPETTICAMENTE 5 PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA HLH PRIMARIA O SECONDARIA, 10 PAZIENTI SOTTOPOSTI A TCSE (DI CUI 3 IN FASE DI RIGETTO) E 5 PAZIENTI CON SEPSI (CONTROLLI).

DALL'ANALISI DEI RISULTATI ABBIAMO OSSERVATO UNA AUMENTATA FREQUENZA DI CELLULE CD8⁺CD38^{HIGH} HLADR⁺ NEI PAZIENTI AFFETTI DA HLH E NEI PAZIENTI CON RIGETTO, RISPETTO A PAZIENTI CON SEPSI O IN FASE POST TRAPIANTO SENZA SEGNI DI RIGETTO (FIG.1A). INOLTRE QUESTE CELLULE CD8⁺CD38^{HIGH} HLA-DR⁺ SONO RISULTATE APPARTENERE AL SOTTOTIPO EFFECTOR MEMORY CCR7⁻ CD45RA⁻ (FIG.1B).

I DATI PRELIMINARI OTTENUTI SUGGERISCONO CHE LA POPOLAZIONE CD8⁺CD38^{HIGH} HLADR⁺, RAPIDAMENTE EVIDENZIABILE MEDIANTE CITOMETRIA A FLUSSO, POSSA ESSERE UN INDICE BIOLOGICO PRESENTE NELLE HLH MA ANCHE NELLE FASI DI RIGETTO DI TCSE.



Pos. P032 (59 di 128) 2. Ematologia Non Oncologica

TRATTAMENTO CON DEFIBROTIDE PER LA MICROANGIOPATIA ASSOCIATA AL TRAPIANTO: ESPERIENZA PEDIATRICA MONOCENTRICA

D. De Novellis¹, M. Iannalfo², F. Cacace¹, V. Caprioli¹, M. D'amico¹, G. De Simone¹, S. Vitiello², R. Iula², F. P. Tambaro¹

¹ AORN Santobono Pausilipon SCT Unit

² Hematology department, AOU Federico II

Introduzione

La microangiopatia associata al trapianto (TA-TMA) è una complicanza del trapianto allogenico di midollo osseo (allo-TMO), determinata da disfunzione endoteliale generalizzata, anemia emolitica ed insufficienza multiorgano.

Defibrotide è un trattamento approvato per la sindrome ostruttiva sinusoidale/malattia veno-occlusiva epatica (SOS/VOD), un'altra condizione indotta da disfunzione endoteliale.

Riportiamo la nostra esperienza di pazienti con TA-TMA.

Metodi

Abbiamo raccolto dati di bambini sottoposti ad allo-TMO dal 2007 con diagnosi di TA-TMA secondo criteri di Jodele, la cui risoluzione è stata definita da: normalizzazione LDH, no schistociti e no trasfusioni microangiopatia-correlate.

Risultati

Quattordici pazienti con TA-TMA sono stati identificati le cui caratteristiche sono riassunte in tabella.

Due pazienti non hanno ricevuto trattamento per TA-TMA; 7 bambini hanno interrotto la terapia con inibitori della calcineurina mentre 12/14 hanno ricevuto Defibrotide in prima (n=6) o seconda (n=3) linea. Il tempo di inizio e la durata mediani di Defibrotide sono stati uno (0-15) e 30 giorni (3-126). La risoluzione della TA-TMA è stata osservata in 10/14 pazienti, 8/10 trattati con Defibrotide (p=0.095). In regressione logistica abbiamo osservato un trend verso la risoluzione della TA-TMA per pazienti trattati con Defibrotide (OR:15;CI:0.773-186;p=0.076).

Conclusioni

La TA-TMA è una condizione potenzialmente fatale, dove la disfunzione endoteliale è un elemento cardine, simile alla SOS-VOD. Defibrotide è efficace nel trattare la SOS-VOD per cui è stato impiegato per il meccanismo eziopatogenetico comune fra TA-TMA e SOS-VOD. I nostri dati suggeriscono che Defibrotide potrebbe essere un trattamento efficace e sicuro per la TA-TMA. Ulteriori studi sono necessari per riprodurre le nostre osservazioni.



Pos. P033 (60 di 128) 2. Ematologia Non Oncologica

INCIDENZA DI PAZIENTI AFFETTI DA ANEMIA A CELLULE FALCIFORMI PERVENUTI PRESSO IL PRONTO SOCCORSO PEDIATRICO DELL'AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI FERRARA DAL 2011 AL 2021

T. Serena¹, S. Rinieri¹, R. Burnelli¹, G. Bisogno², R. Colombatti²

1. Dipartimento di Scienze Mediche, Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Cona (Ferrara)

2. Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Clinica di Onco-Ematologia Pediatrica, Università degli Studi di Padova

Nell'ultimo decennio si è assistito ad aumento dei flussi migratori nel nostro paese, in particolare in Emilia Romagna, che risulta essere la seconda regione a livello nazionale per numero di soggiornanti di lungo periodo. I migranti provenienti dalla regione dell'Africa Sub-Sahariana, nota per la sua elevata incidenza di patologie del globulo rosso, rappresentano un'importante percentuale di questo flusso migratorio.

Abbiamo voluto analizzare l'incidenza di pazienti affetti da patologia del globulo rosso, giunti al Pronto Soccorso Pediatrico (PSP) della città di Ferrara, nel periodo dal 2011 al 2021, con particolare attenzione a pazienti affetti da anemia a cellule falciformi (SCD), in quanto le sue complicanze, se non prontamente trattate, sono gravate da importanti comorbidità e prolungata ospedalizzazione.

Abbiamo registrato 38 accessi di pazienti affetti da emoglobinopatie. Di questi, 21 accessi hanno riguardato pazienti con SCD. Le cause di accesso sono state: crisi dolorose isolate (9/21), febbre e crisi dolorose (7/21), sintomi gastro-intestinali (3/21), sintomi respiratori (1/21), sincope (1/21). I codici di triage assegnati all'arrivo del paziente in PSP sono stati: 7/21 gialli, 12/21 verdi, 2/21 bianchi.

La SCD è una patologia potenzialmente letale, la cui incidenza sta notevolmente aumentando in tutta Europa. L'Associazione Italiana di Emato-Oncologia Pediatrica ha formulato delle linee guida nazionali per la gestione sia in urgenza che in cronico della SCD. E' necessario ampliare tra i medici di Pronto Soccorso e tra i Pediatri, la conoscenza e l'adesione alle linee guida, al fine di ridurre mortalità e comorbidità legate alla SCD.



Pos. P034 (61 di 128) 2. Ematologia Non Oncologica

UN CASO DI ANEMIA EMOLITICA AUTOIMMUNE INDOTTA DA SARS-COV-2

V. Piazza¹, A. Pizzol¹, F. Biscaro¹, S. Martellosi¹, C. Pizzato², P. Grotto²

1. U.O.C. Pediatria, Ca' Foncello; 2. U.O.S. Oncoematologia Pediatrica, Ca' Foncello

L'anemia emolitica autoimmune (AEA) è una patologia rara in età pediatrica; la forma da anticorpi freddi (tipicamente IgM) spesso è provocata da infezioni intercorrenti. Descriviamo un caso di AEA quale manifestazione para-infettiva di infezione da Sars-Cov-2, a decorso altrimenti asintomatico.

S., maschio, 3 anni, è affetto da Emofilia B in trattamento sostitutivo con fattore IX. Ad esami ematici di controllo, in paziente asintomatico, riscontro di anemia severa normocitica (Hb 6.5 g/dL) per cui veniva ricoverato presso il nostro Centro. Il tampone nasale all'ingresso per Sars-Cov-2 (real-time PCR) è risultato positivo. Alla visita non segni di sanguinamento in atto (riconducibili alla nota Emofilia) ed obiettività clinica nella norma. Gli ematochimici hanno evidenziato emolisi acuta (aptoglobina consumata con LDH, bilirubina totale e reticolociti elevati). Il test di Coombs diretto è risultato positivo per la presenza di anticorpi freddi (IgM, fissanti la frazione C3d del complemento). Ulteriori accertamenti hanno escluso altre cause infettive, immunodeficienze e malattie autoimmuni.

Il bambino è stato quindi trattato con sola terapia di supporto, in particolare eseguita trasfusione con volume ridotto di emazie concentrate (5 ml/Kg). L'evoluzione del quadro è stata favorevole, con risalita dell'emoglobina e progressiva risoluzione dell'emolisi.

Gli accertamenti eseguiti suggeriscono che l'AEA da anticorpi freddi di questo caso clinico sia stata provocata dall'infezione da Sars-Cov-2, evento riportato in letteratura in alcuni casi pediatrici, simili al nostro per decorso e caratteristiche.

Concludendo, questo potrebbe rappresentare un ulteriore esempio di AEA indotta da COVID-19, aggiungendosi ai pochissimi finora descritti.



Pos. P035 (62 di 128) 2. Ematologia Non Oncologica

TROMBOCITOPENIA IMMUNE REFRATTARIA TRATTATA EFFICACEMENTE CON BORTEZOMIB IN UN BAMBINO CON DELEZIONE 22Q11.2 E FENOTIPO CVID-LIKE AFFETTO DA SINDROME DI EVANS

M. Moratti¹, D. Zama², F. Conti³, F. Gottardi¹, T. Belotti², A. Pession².

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria - Alma Mater Studiorum, Università di Bologna

2. Oncologia ed Ematologia Pediatrica "Lalla Seràgnoli", U.O. di Pediatria, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

3. Immuno-reumatologia, U.O. di Pediatria, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

Background

Le citopenie autoimmuni (CAI) refrattarie/recidivanti, specialmente la Sindrome di Evans (SE) ad esordio pediatrico, sono spesso espressione di un quadro più complesso riconducibile a disordini di immuno-disregolazione, tra cui la sindrome da delezione 22q11.2 (22q11.2DS). Le CAI refrattarie/recidivanti rappresentano una sfida terapeutica, poiché il trattamento richiede terapie di seconda/terza linea (immunosoppressori, splenectomia, trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT)) di cui mancano prove di efficacia basate su studi randomizzati controllati.

In questo contesto, riportiamo il caso di un bambino di 14 anni con 22q11.2DS, fenotipo CVID-like e SE caratterizzata da una trombocitopenia immune severa refrattaria e da una modesta anemia emolitica autoimmune, trattate efficacemente con bortezomib.

Metodi

Diverse strategie sono state precedentemente impiegate per agire sull'immuno-disregolazione (steroidi, sirolimus, rituximab) e sulla produzione piastrinica (eltrombopag, romiplostim), la cui inefficacia è probabilmente riconducibile all'incapacità di inibire la produzione di autoanticorpi da parte di plasmacellule CD19+/- CD20- terminalmente differenziate, che rappresentano un potenziale bersaglio del bortezomib.

Risultati

Il paziente ha eseguito un unico ciclo di bortezomib (1.3 mg/m²/dose nei giorni 1-4-8-11), mostrando una pronta risposta clinica e laboratoristica rispettivamente a 7 e 75 giorni dalla prima somministrazione. Al 120° giorno di follow-up, in ragione della conta piastrinica stabilmente sopra 150.000unità/microlitro, è stato interrotto il romiplostim, in assenza di effetti avversi bortezomib-correlati.

Conclusioni

Ad oggi l'uso del bortezomib nelle CAI è basato soltanto su studi retrospettivi/case report, inerenti soprattutto CAI HSCT-correlate; il suddetto caso fornisce pertanto un ulteriore elemento di prova a favore del bortezomib come terapia di salvataggio nelle CAI multi-resistenti.



Pos. P036 (63 di 128) 2. Ematologia Non Oncologica

L'IMPATTO DELLA PANDEMIA DA COVID-19 E DELLE MISURE DI DISTANZIAMENTO SOCIALE SULL'INCIDENZA DELLA TROMBOCITOPENIA IMMUNE IN ETÀ PEDIATRICA

A. Musolino¹, V. Clemente¹, S. Marchesani¹, G. Ceglie², F. De Gennaro¹, G. Palumbo²

¹ University of Rome Tor Vergata

² Department of Pediatric Hematology and Oncology, Cell and Gene Therapy, IRCCS Bambino Gesù Children's Hospital

La pandemia da Sars-CoV2 ha imposto restrizioni sociali in diversi Paesi, compresa l'Italia, dove a marzo 2020 veniva imposto un lockdown nazionale.

Presso il nostro centro, parallelamente ad un calo di accessi ospedalieri in urgenza, abbiamo osservato una ridotta incidenza di Porpora Trombocitopenica Immune (PTI); abbiamo dunque valutato se e come questa riduzione potesse essere correlata alle suddette misure. Abbiamo confrontato il numero di nuove diagnosi di PTI effettuate dal 1 aprile 2020 al 31 marzo 2021 con quello dei due anni precedenti nello stesso periodo (Tabella 1).

Come atteso, il numero delle nuove diagnosi del periodo 2020-2021 è risultato essere inferiore rispetto al precedente (-55%); inoltre, la maggior parte dei casi (62.5%) è stata registrata nei mesi estivi, ovvero durante la fase di allentamento delle restrizioni.

Questo può rappresentare un epifenomeno della contemporanea riduzione dell'incidenza di infezioni virali, che costituiscono un importante trigger di PTI nei bambini e che sono state considerevolmente prevenute grazie all'utilizzo dei dispositivi di protezione individuale.

Contestualmente, si è assistito ad un aumento relativo dei casi secondari a vaccinazione (il 34,4% dei pazienti del gruppo 2 aveva storia di vaccinazione entro le 6 settimane precedenti alla diagnosi, contro il 7.8% del gruppo 1).

Inoltre abbiamo rilevato una minor quota di pazienti asintomatici al momento della diagnosi durante la pandemia, probabile riflesso del calo dei test di screening eseguiti in tale periodo.

Questi dati mostrano una probabile correlazione tra la ridotta incidenza di PTI durante il lockdown e le misure restrittive sociali.



Pos. P037 (64 di 128) 2. Ematologia Non Oncologica

TRAPIANTO APOIDENTICO DA PBSC CON CICLOFOSFAMIDE POST TRAPIANTO E NUMERO CONTROLLATO DI LINFOCITI T

V. Pintabona¹, E. Soncini¹, M. Comini², M. Maffei¹, F. Bolda², A. Beghin², A. Lanfranchi², F. Porta¹.

1. UO Oncoematologia Pediatrica e Centro Trapianto Midollo Osseo Pediatrico - ASST Spedali Civili

2. Laboratorio Cellule Staminali – ASST Spedali Civili

L'utilizzo della ciclofosfamide post trapianto è ormai consolidato nei trapianti con cellule midollari da donatore aploidentico con ottimi risultati. L'utilizzo di PBSC in questo setting è stato limitato dal rischio di una maggiore incidenza e severità di GVHD. Nell'ultimo periodo stanno emergendo lavori che utilizzano questa tecnica anche nei trapianti da donatore MFD e MUD con dati promettenti. Nel nostro centro è pratica consolidata da diversi anni l'utilizzo di PBSC con una tecnica che prevede selezione dei CD34+ e successivo addback di un numero controllato di linfociti T (30×10^6 /kg/ricevente). Tale tecnica porta ad un rapido engraftment, rapida ricostituzione immunologica e bassa incidenza di GVHD acuta e cronica. Negli ultimi anni, nel nostro centro sono state effettuate 4 procedure trapiantologiche utilizzando le cellule periferiche come fonte di staminali da donatore aploidentico ed eseguendo manipolazione del prodotto con selezione CD34+ e addback di CD3+ con numero controllato e successiva Ciclofosfamide post Trapianto. L'Engraftment dei neutrofili è stato in media al giorno +18, quello delle piastrine al giorno +30. Non si è documentata presenza di GVHD acuta significativa né di GVHD cronica. Un solo caso di infezione invasiva (polmonite da Adenovirus) risoltasi dopo terapia mirata. Secondo la nostra opinione tale tecnica rappresenta una valida alternativa come modalità di trapianto da donatore aploidentico che garantisce rapido engraftment per il maggior numero di CD34+ ($>10 \times 10^6$ /Kg) e netta diminuzione dell'incidenza e della severità della GVHD. Sicuramente maggiore esperienza è necessaria per consolidarla.



Pos. P038 (65 di 128) 2. Ematologia Non Oncologica

TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE NELLE MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI MONOGENICHE

G. Tessarin^{1,2}, V. Pintabona³, E. Soncini³, M. Maffei³, G. Baresi^{1,2}, V. Todescato^{1,2}, M. Fuoti⁴, R. Badolato², A. Lanfranchi⁵, F. Porta³.

1 Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Brescia, Brescia

2 Clinica Pediatrica e Istituto di Medicina Molecolare A. Nocivelli, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università di Brescia e ASST-Spedali Civili di Brescia

3 UO Oncoematologia Pediatrica e Centro Trapianto Midollo Osseo Pediatrico - ASST Spedali Civili, Brescia

4 Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva Pediatrica, Clinica Pediatrica, Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili di Brescia

5 Laboratorio Cellule Staminali – ASST Spedali Civili, Brescia

Le malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD) sono generalmente considerate una patologia multifattoriale. Ciò nonostante, i recenti sviluppi nel campo della genomica hanno permesso di identificare più di 60 forme monogeniche di IBD, spesso con esordio precoce nei primi 6 anni di vita (very early onset(VEO)-IBD), refrattarie alle terapie convenzionali (corticosteroidi, immunosoppressori, farmaci biotecnologici) e associate a maggior rischio di contrarre infezioni letali. In questi selezionati casi, il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) può rappresentare l'unica opzione curativa. Presentiamo i dati sull'outcome di 4 pazienti trapiantati presso il nostro Centro per VEO-IBD. Tutti i pazienti hanno avuto esordio di malattia intestinale entro i 3 anni di vita. Analisi genetica mediante tecnica NGS ha permesso di diagnosticare in 2 casi deficit del recettore di IL-10 (IL-10RD) e in 2 casi malattia granulomatosa cronica (CGD). Tre pazienti su quattro sono stati trapiantati con IBD in fase attiva; in particolare, nei pazienti con IL-10RD si è dimostrato inefficace anche l'impiego di terapie con farmaci biologici anti-TNF e anti IL-1. Ad eccezione di riattivazione di infezione da CMV e GVHD di grado lieve, non si sono verificate complicanze legate al TCSE. Il TCSE si è dimostrato curativo, garantendo una remissione completa di malattia. Una sola paziente, affetta da CGD, ha presentato progressivo calo dell'attecchimento (attualmente, 26.6% PMN) e contestualmente riattivazione di lieve infiammazione intestinale, senza sviluppo di franca IBD né di complicanze infettive. Complessivamente, il TCSE si è rivelato un approccio efficace nelle VEO-IBD qualora si riesca a mantenere un buon attecchimento del donatore.



Pos. P039 (66 di 128) 2. Ematologia Non Oncologica

DIAGNOSI E TERAPIA DELLA LINFOISTIOCITOSI EMOFAGOCITICA: L'ESPERIENZA DELL'OSPEDALE DEI BAMBINI DI BRESCIA

A. Carminati¹, C. D'ippolito², R.f. Schumacher², V.m. Folsi², M. Maffei², V. Pintabona², E. Soncini², R. Badolato³, A. Lanfranchi⁴, F. Porta¹

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Brescia

²Unità di Oncoematologia Pediatrica e CTMO Pediatrico, Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili Brescia

³Clinica Pediatrica e Istituto di Medicina Molecolare A. Nocivelli, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia e ASST Spedali Civili di Brescia

⁴Laboratorio Cellule Staminali, Sezione di Ematologia e Coagulazione, U.O. Laboratorio Analisi Chimico Cliniche, ASST Spedali Civili Brescia

La Linfoistocitosi Emofagocitica (HLH) è una sindrome infiammatoria aggressiva e potenzialmente letale.

Essa è caratterizzata da un'attivazione incontrollata e persistente dei Linfociti T Citotossici e delle cellule Natural Killer (NK), responsabili dell'estensione dell'infiammazione a livello sistemico e della disfunzione multi-organo (MOF).

Il presente lavoro comprende un'analisi di tutti i pazienti con diagnosi di Linfoistocitosi Emofagocitica trattati presso il reparto di Oncoematologia della Clinica Pediatrica di Brescia. I pazienti sono stati complessivamente 20: 15 pazienti affetti da Linfoistocitosi Emofagocitica Familiare e 5 pazienti affetti da Linfoistocitosi Emofagocitica Secondaria.

HLH Familiare (FHL): l'età media alla diagnosi è stata pari ad 1 anno. 7 pazienti (45%) sono stati trattati secondo il protocollo HLH-94, gli altri 8 pazienti (55%) secondo il protocollo HLH-2004. Tutti i pazienti sono stati sottoposti alla procedura di HSCT, mediamente dopo 1 anno dalla diagnosi. La GVHD è stata riscontrata in 5 pazienti (33%). 13 pazienti (87%) sono attualmente vivi.

HLH Secondaria (SHLH): l'età media alla diagnosi è stata pari a 5 anni. 3 pazienti (60%) sono stati trattati secondo il protocollo HLH-2004, 1 paziente (20%) secondo il protocollo HLH-94 ed 1 paziente (20%) secondo il protocollo LLA 2017. 2 pazienti (40%) sono stati successivamente sottoposti alla procedura di HSCT, mediamente dopo 1 anno dalla diagnosi. La GVHD è stata riscontrata in 1 paziente (50%). 3 pazienti (60%) sono attualmente vivi.

La nostra esperienza dimostra come sia possibile curare questa malattia rara nella maggior parte dei pazienti pediatrici (Event-Free Survival [EFS] = 87% FHL, 80% FHL + SHLH).



Pos. P040 (67 di 128) 2. Ematologia Non Oncologica

CGD X RECESSIVA IN UNA BAMBINA CON MUTAZIONE DE NOVO E LYONIZZAZIONE SBILANCIATA

M. Maffei¹, V. Pintabona¹, E. Soncini¹, M. Cortesi², A. Castagna², A. Meini³, A. Lanfranchi⁴, A. Plebani⁵, V. Lougaris⁵, F. Porta¹, M. Sina⁶, S. Giliani⁶, L.d.notarangelo⁷

¹Unità di Oncoematologia Pediatrica e CTMO Pediatrico, Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili Brescia

²Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Brescia, Brescia

³Clinica Pediatrica, ASST Spedali Civili Brescia

⁴Laboratorio Cellule Staminali, Sezione di Ematologia e Coagulazione, U.O. Laboratorio Analisi Chimico Cliniche, ASST Spedali Civili Brescia

⁵Clinica Pediatrica e Istituto di Medicina Molecolare A. Nocivelli, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia e ASST Spedali Civili Brescia

⁶Unità di Citogenetica e Genetica Medica, Istituto A. Nocivelli di Medicina Molecolare, Dipartimento di Medicina Molecolare Trasazionale, Università degli Studi di Brescia, ASST Spedali Civili Brescia

⁷Direzione Medica, Presidio Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili Brescia

La malattia granulomatosa cronica X recessiva può manifestarsi raramente in una femmina per Lyonizzazione sbilanciata, monosomia del cromosoma X o mutazioni del gene XIST. Per Lyonizzazione sono sintomatiche se cellule riducenti < 15%; tale numero tende a ridursi nel tempo.

Descriviamo una paziente affetta da CGD X recessiva con variante de novo a carico del gene CYBB.

Esordio a 6 anni con polmonite lobare sinistra a lenta risoluzione e ascesso cutaneo.

Nel sospetto di CGD AR eseguiva DHR123 con riscontro di doppia popolazione cellulare (cellule riducenti 12%). Cariotipo 46, XX.

L'analisi molecolare mediante NGS di un pannello di geni associati a CGD evidenziava la presenza della variante NM_000397:c.1151+2T>C in singola dose, non riportata associata a CGD e non presente nei genitori.

L'analisi mediante RT-PCR eseguita nell'ipotesi di un difetto di splicing, dimostrava la contemporanea presenza di un cDNA di dimensioni normali e uno di dimensioni ridotte sbilanciato verso quest'ultimo. L'analisi di sequenziamento sul cDNA di dimensioni ridotte dimostrava la mancanza completa dell'esone 9, come atteso per un difetto di splicing, confermando la patogenicità della variante riscontrata su DNA genomico. Il cromosoma X mutato de novo è di derivazione paterna, come riportato in letteratura. La piccola è stata sottoposta a TMO HLA identico

Conclusioni: le femmine CGD con variante in singola dose CYBB sono rare, presentano generalmente un esordio tardivo e peggioramento clinico nel tempo. La variante riscontrata nella probanda è de novo con meccanismo verosimilmente secondario a Lyonizzazione sfavorevole; non si può escludere mosaicismo paterno.



Pos. P041 (68 di 128) 2. Ematologia Non Oncologica

FERTILITÀ E DISTURBI DELLA SFERA SESSUALE IN UNA CASISTICA DI PAZIENTI ADOLESCENTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO: UN ASPETTO DA CONSIDERARE NELLA QUALITÀ DI VITA POST TRAPIANTO

M. Maffei¹, V. Pintabona¹, E. Soncini¹, V. Todescato², M. Comini³, A. Beghin³, F. Boldà³, A. Lanfranchi³, F. Porta¹

¹Unità di Oncoematologia Pediatrica e CTMO Pediatrico, Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili Brescia

²Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Brescia

³Laboratorio Cellule Staminali, Sezione di Ematologia e Coagulazione, U.O. Laboratorio Analisi Chimico Cliniche, ASST-Spedali Civili di Brescia

L'infertilità è una delle complicanze a lungo termine più frequente nei pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo, negli ultimi anni il miglioramento della sopravvivenza dei pazienti trapiantati ha evidenziato sempre di più tale problematica con notevole ripercussioni sulla qualità di vita. I regimi di condizionamento mieloablativi comprendenti chemioterapia (in particolare busulfano) e radioterapia (in particolare TBI) rappresentano i principali responsabili di tale complicanza.

Abbiamo revisionato i dati dei nostri pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo dal 1990 ad oggi che avessero un follow up minimo di 5 anni dall'infusione delle cellule staminali e un'età superiore a 15 anni oggi. La principale complicanza riscontrata è stata l'ipogonadismo ipergonadotropo con necessità di terapia ormonale sostitutiva, come già riportato in letteratura le femmine risultano essere più soggette, circa il 76% dei casi totali. Frequente per esse è anche la presenza di dismenorrea. L'età media al trapianto era di circa 7 anni. Due pazienti maschi sono diventati genitori nonostante la pregressa terapia con TBI in uno dei due casi, uno di questi attraverso ICSI. Negli ultimi anni stiamo adoperando la tecnica di criopreservazione ovarica e di liquido seminale pre trapianto in modo da ripristinare successivamente la funzionalità gametogenica e steroidogenica. Ancora molto c'è da indagare per quanto riguarda i disturbi della sfera sessuale sottostimati per imbarazzo nella comunicazione all'interno delle visite di follow up. Nella nostra casistica segnaliamo il caso di una transizione sessuale di una nostra paziente con successivo percorso di riassegnazione sessuale riuscito.

**Pos. P042** (69 di 128) 2. Ematologia Non Oncologica**VARIANTE DE NOVO IN DEFICIT DI ADA ASSOCIATO A ENGRAFTMENT MATERNO: UN CASO DI POSSIBILE INSORGENZA POST ZIGOTICA****M. Maffei¹, A. Beghin², G. Savoldi³, V. Pintabona¹, E. Soncini¹, A. Lanfranchi², F. Porta¹, L.d.notarangelo⁴**¹Unità di Oncoematologia Pediatrica e CTMO Pediatrico, Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili Brescia²Laboratorio Cellule Staminali, Sezione di Ematologia e Coagulazione, U.O. Laboratorio Analisi Chimico Cliniche, ASST-Spedali Civili di Brescia³Sezione Citogenetica e Genetica Molecolare, Laboratorio Centrale di Analisi Chimico-Cliniche, ASST Spedali Civili Brescia⁴Direzione Medica, Presidio Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili di Brescia

Descriviamo lo studio molecolare di una famiglia, la cui probanda è stata da noi riportata come primo caso di ADA-SCID con engraftment materno(1) (79.3%), alti valori di metaboliti tossici (AXP:1.573micromoli/mlRBC; dAXP:0,629micromoli/mlRBC,%dAXP:28.5) e un'attività enzimatica di ADA patologica (0.54U/gHb, v.n 0.8-2.5), ma con valori residui paragonabili ai portatori. L'analisi del gene ADA aveva evidenziato la presenza di due varianti missenso in eterozigosi nell'esone 10: c.872C>T (p.Ser291Leu) e c.893T>C (p.Leu298Pro). Dall'analisi di segregazione, la variante Ser291Leu risultava di derivazione materna, mentre Leu298Pro non era presente nei genitori. Mediante clonaggio si confermava la configurazione trans delle due varianti ipotizzando, per Leu298Pro, una possibile origine "de novo" o una trasmissione paterna per una condizione di mosaicismo somatico e/o germinale (paternità accertata mediante analisi dei microsatelliti). A tale scopo veniva effettuata la ricerca della variante in tessuti di diversa origine embrionale del padre con esito negativo, rendendo altamente improbabile la condizione di mosaicismo paterno e favorendo l'ipotesi dell'insorgenza "de novo". Per quanto riguarda l'effetto delle due varianti sulla funzione proteica in base ai criteri ACMG (2), la variante Ser291Leu è classificata come patogenetica (classe V) e la variante Leu298Pro come probabilmente patogenetica (classe IV). Si deduce quindi che le sole due varianti siano responsabili del quadro clinico della paziente. La presenza della variante ADA "de novo" in tessuti diversi da quello ematopoietico della probanda suggerisce l'ipotesi di un evento post-zigotico precoce, ipotizzando che l'insorgenza tardiva della seconda variante possa aver favorito la presenza di linfociti T di origine materna e giustificare la presenza di un'attività enzimatica residua.

1) Lanfranchi A et al Clinical Immunology, 193 (2018) 118-120

2) Richards S et al, Genet Med. 2015 May; 17(5): 405-424.



Pos. P043 (70 di 128) 2. Ematologia Non Oncologica

EFFICACIA DI ADALIMUMAB COME BRIDGE-TO-TRANSPLANT NELLA MALATTIA GRANULOMATOSA CRONICA CON MALATTIA INFIAMMATORIA INTESTINALE CON INTERESSAMENTO PERIANALE

G. Tessarin^{1,4}, V. Pintabona², M. Fuoti³, E. Soncini², M. Maffei², G. Baresi^{1,4}, R. Badolati⁴, S. Giliani⁵, A. Plebani⁴, V. Lougaris⁴, F. Porta².

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Brescia, Brescia

2. UO Oncoematologia Pediatrica e Centro Trapianto Midollo Osseo Pediatrico - ASST Spedali Civili, Brescia

3. Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva Pediatrica, Clinica Pediatrica, Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili di Brescia

4. Clinica Pediatrica e Istituto di Medicina Molecolare A. Nocivelli, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università di Brescia e ASST-Spedali Civili di Brescia

5. Unità di Citogenetica e Genetica Medica e Istituto di Medicina Molecolare A. Nocivelli, Dipartimento di Medicina Molecolare e Traslazionale, Università di Brescia, ASST-Spedali Civili di Brescia, Brescia

La malattia granulomatosa cronica (CGD) è un'immunodeficienza caratterizzata da mancata produzione di specie radicaliche e ridotto killing fagocitico. Presenta aumentata suscettibilità a infezioni batteriche e fungine e manifestazioni infiammatorie croniche. Riportiamo il caso di un paziente con CGD e malattia infiammatoria cronica intestinale nel quale è stato impiegato Adalimumab come bridge al trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE). Il paziente, attualmente di 7 anni, dall'età di un anno ha presentato lesioni ascessuali perianali recidivanti. A 3 anni, polmonite lobare fungina. Eseguite indagini genetiche per CGD con riscontro di mutazione sul gene CYBB (c.C1120T; p.Q374*) in emizigosi. A 5 anni, recidiva di ascesso perianale con fistola ano-cutanea ed ematochezia con calprotectina fecale 1804 mcg/g. Eseguita quindi endoscopia digestiva: quadro di pancolite ulcerativa con flogosi segmentaria e granulomi. Avviata terapia con Mesalazina e Metronidazolo con scarso beneficio e necessità di terapia sistemica con Infliximab. Durante tale terapia, due ricoveri per infezioni intercorrenti. A 8 mesi dall'inizio terapia, mancato miglioramento clinico e riscontro di anticorpi inattivanti, shiftava quindi la terapia ad Adalimumab, con buon controllo sulla malattia intestinale. Dopo 3 mesi dall'inizio di Adalimumab, previo condizionamento con Busulfano, Fludarabina e Alemtuzumab, eseguiva TCSE da donatore non familiare compatibile. A 8 mesi da TCSE, ricostituzione immunologica completa, DHR-123 nella norma, non graft-versus-host-disease. In letteratura, è noto il rischio infettivo derivante dall'impiego di anti-TNF per controllare le manifestazioni infiammatorie dei pazienti con CGD e il TCSE rimane l'unico approccio curativo. Nella nostra esperienza, Adalimumab si è rivelato efficace e sicuro come bridge al trapianto



Pos. P044 (71 di 128) 2. Ematologia Non Oncologica

LETERMORVIR PER IL TRATTAMENTO DI INFEZIONE DA CMV IN PAZIENTE AFFETTO DA ANEMIA EMOLITICA AUTOIMMUNE

M. Lecis¹, A. Pancaldi¹, V.d'amico¹, G. Palazzi², L. Iughetti^{1,2}

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli studi di Modena e Reggio Emilia

2. Unità di Onco-Ematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Modena

Background: Letermovir è un antivirale, inibitore del complesso terminasi specifico del CMV approvato nel 2017 per la profilassi in pazienti sieropositivi sottoposti a HSCT allogenico, caratterizzato da minore tossicità (nefrotossicità e mielosoppressione) rispetto agli antivirali inibitori della DNA polimerasi Ganciclovir (e la sua forma orale Valganciclovir).

Caso Clinico: Anemia emolitica esordita a 1 anno di vita cortico-dipendente e refrattaria ad altre linee di terapia (Micotenolo, Ciclofosfamide, Sirolimus, Rituximab). Ipogammaglobulinemia persistente a più di 6 mesi dal Rituximab, per cui in corso accertamenti per escludere quadro ematologico più complesso (ALPS, ALPS-like). A 2 anni di vita episodio di emolisi acuta e concomitante sintomatologia respiratoria grave con riscontro di positività per CMV alla PCR in paziente sieronegativo, quindi trattato con Ganciclovir. Iniziale riduzione della viremia e miglioramento clinico, con ripresa a 2 mesi della carica virale causa incremento del regime immunosoppressivo per la patologia di base. Il controllo della patologia emolitica imponeva la rapida eradicazione dell'infezione per cui si sostituiva l'antivirale con Letermovir (7 mg/kg/die). Nel corso della terapia, durata 45 giorni e ben tollerata, costante calo della viremia e possibilità di ripresa del trattamento steroideo. Il nostro rappresenta uno dei pochi casi ematologici non oncologici di utilizzo efficace di Letermovir in paziente non trapiantato, con infezione da CMV.



Pos. P045 (72 di 128) 2. Ematologia Non Oncologica

SPLENOMEGALIA E PIASTRINOPENIA FAMILIARE COME MANIFESTAZIONE DI SINDROME LINFOPROLIFERATIVA AUTOIMMUNE DA NUOVA MUTAZIONE IN TNFRSF6

G. Tessarin¹, C. Gorio², G. Carracchia², W. Accini², M. Baronio¹, L. Gazzurelli¹, S. Rossi¹, F. Mori¹, M. Markovic¹, M. Chiarini³, D. Moratto³, C. Mazza⁴, E. Bertoni², R. Badolato¹, L.d. Notarangelo⁵, F. Porta², V. Lougharis¹

1. Clinica Pediatrica e Istituto di Medicina Molecolare A. Nocivelli, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia, ASST Spedali Civili di Brescia, Brescia, Italia;

2. Unità di Onco-Ematologia Pediatrica e Trapianto Midollo Osseo, ASST Spedali Civili di Brescia, Brescia, Italia;

3. Unità di Citometria a Flusso, Laboratorio di Chimica Clinica, ASST Spedali Civili di Brescia, Brescia, Italia;

4. Laboratorio di Genetica Medica, ASST Spedali Civili, Brescia, Italia;

5. Direzione Medica, Presidio Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili, Brescia

La sindrome linfoproliferativa autoimmune (ALPS) è una rara immunodeficienza dovuta a inefficace apoptosi dei linfociti T; le manifestazioni cliniche comprendono citopenie autoimmuni, linfoproliferazione cronica, aumentato rischio di insorgenza di linfomi. La diagnosi si basa su criteri clinici (linfoproliferazione cronica, citopenie autoimmuni, storia familiare suggestiva) e di laboratorio (espansione dei linfociti T CD4⁺CD8⁻ (DNTs), mutazioni a carico di geni causativi, difetto di apoptosi in vitro, incremento biomarkers specifici). Nella maggior parte dei casi, si riscontrano mutazioni in eterozigosi a carico del gene *TNFRSF6*, codificante per FAS/CD95. Il paziente indice è un maschio di 6 anni: dall'età di 4 anni ha iniziato a presentare epato-splenomegalia, associate ad episodi di linfadenomegalie diffuse con risoluzione spontanea. Dall'anamnesi familiare emergeva che il padre presentava splenomegalia cronica con associata lieve piastrinopenia (PLT 100'000/mmc). Dagli accertamenti di laboratorio effettuati dal paziente, emergeva piastrinopenia (PLT 67'000/mmc). Lo studio dei subsets linfocitari non evidenziava alterazioni quantitative o di maturazione, mentre i DNTs risultavano particolarmente espansi (DNTs = 12.6% linfociti T). L'analisi di geni associati ad ALPS mediante tecnica NGS ha rilevato una nuova mutazione in eterozigosi a carico di *TNFRSF6* (c.731 A>G ; p.Q244R), ereditata dal padre. Software predittivi (PolyPhen-2) suggerivano un effetto patogenico della mutazione. È stata quindi analizzata l'espressione di FAS/CD95 e quantificati i DNTs nel paziente, nei genitori e in un controllo sano (immagine 1). Il paziente, così come il padre, ha mostrato ridotta espressione di FAS/CD95 e incremento dei DNTs in confronto al controllo e alla madre del paziente, confermando la patogenicità della mutazione riscontrata.



Pos. P046 (73 di 128) 2. Ematologia Non Oncologica

UN RARO CASO DI IPOGAMMAGLOBULINEMIA IN SINDROME DI HERMANSKY-PUDLAK TIPO II CON INTERSTIZIOPATIA POLMONARE

G. Tessarin¹, E. Borelli¹, A. Garavelli¹, A. Carminati¹, C. Ceccon¹, G. Carracchia², C. Gorio², W. Accini², E. Bertoni², L.d. Notarangelo³, R. Badolato¹, F. Porta²

1. Clinica Pediatrica, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia, ASST Spedali Civili di Brescia, Brescia, Italia

2. Unità di Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, ASST Spedali Civili di Brescia, Brescia, Italia

3. Direzione Medica, Presidio Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili, Brescia

La sindrome di Hermansky-Pudlak tipo 2 (HPS2) è una rara immunodeficienza primitiva autosomica recessiva causata da mutazioni del gene *AP3B1*, codificante la subunità $\beta 3A$ della proteina AP-3, che svolge un ruolo chiave nel traffico lisosomiale. Clinicamente, presenta albinismo oculo-cutaneo, piastrinopatia, neutropenia, ridotta attività citotossica dei linfociti T e NK, fibrosi polmonare, dismorfismi facciali. Riportiamo il caso di una donna di 24 anni, seguita presso il nostro centro per HPS2 e pregresso linfoma di Hodgkin in stop terapia dal 2008. Dal 2015, sviluppo di interstiziopatia polmonare ad andamento ingravescente, con importante desaturazione al test del cammino eseguito nel febbraio 2021 e necessità di cicli di terapia steroidea con difficile tapering. Contestualmente, agli accertamenti eseguiti a marzo 2021, si rilevava ipogammaglobulinemia e all'immunofenotipo linfociti B presenti ma costituiti in netta prevalenza da cellule naïve, con componente di recente migrazione midollare sensibilmente ridotta rispetto ai valori di riferimento. Tali reperti, di primo riscontro, venivano confermati al successivo controllo dopo due mesi. Considerando il potenziale incremento del rischio infettivo, si aumentava il dosaggio del G-CSF (che la paziente già assumeva) e iniziava terapia sostitutiva con immunoglobuline sottocute. In letteratura, non sono ad ora descritti pazienti con HPS2 e ipogammaglobulinemia. Tale reperto può essere interpretato come derivante da un maggior consumo a livello del parenchima polmonare sede di infiammazione cronica o dovuto a incrementata senescenza cellulare causata dalla chemioterapia effettuata, ma non è escludibile che possa dipendere dal quadro clinico di base, vista la rarità della HPS2 e il ridotto follow-up a lungo termine disponibile.



Pos. P047 (74 di 128) 2. Ematologia Non Oncologica

IDENTIFICAZIONE E TRATTAMENTO DI UNA CONDIZIONE A RISCHIO DI TROMBOSI IN UNA PAZIENTE CON IMMUNODEFICIENZA PRIMITIVA

M. Maffei¹, V. Pintabona¹, E. Soncini¹, G. Tessarin², M. Comini³, A. Beghin³, F. Boldà³, G. Martini⁴, A. Meini⁵, V. Lougaris⁶, A. Plebani⁶, R. Badolato⁶, A. Lanfranchi³, F. Porta¹

¹Unità di Oncoematologia Pediatrica e CTMO Pediatrico, Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili Brescia

²Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Brescia

³Laboratorio Cellule Staminali, Sezione di Ematologia e Coagulazione, U.O. Laboratorio Analisi Chimico Cliniche, ASST Spedali Civili Brescia

⁴Servizi Specialistici di Studio dell'Emostasi, Centro Emostasi, ASST Spedali Civili Brescia

⁵Clinica Pediatrica, ASST Spedali Civili di Brescia

⁶Clinica Pediatrica e Istituto di Medicina Molecolare A. Nocivelli, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia e ASST Spedali Civili di Brescia

Presentiamo il caso di una bimba di 1 anno con diagnosi di malattia granulomatosa cronica (CGD) a trasmissione AR (mutazione NCF1 c.579 G>A) esordita a pochi mesi di vita con un quadro di polmonite e linfadenopatia colloquata. Durante il primo ricovero eseguito DHR123 risultato patologico. A seguito del posizionamento di CVC la piccola presentava dopo alcuni giorni presenza di apposizione trombotica lungo il decorso. A una valutazione approfondita dello stato di trombofilia veniva evidenziato deficit di antitrombina III e eterozigosi del fattore V di Leyden. Lo studio dei genitori ha identificato nel padre deficit di ATIII, nella madre doppia eterozigosi per II e V di Leyden. La madre della bimba veniva selezionata come donatrice di midollo osseo in quanto fenotipica alla figlia. Alla luce del maggior rischio trombotico della madre è stato deciso di procedere con prelievo di sangue midollare. La piccola dopo aver guarito la prima trombosi, ha posizionato nuovo CVC per il trapianto infondendo pre procedura concentrato antitrombinico per mantenere valore di antitrombina III >70-80%. Durante la chemioterapia di condizionamento (Busulfano+Fludarabina+Alemtuzumab) ha mantenuto profilassi con eparina fino alla comparsa di piastrinopenia con necessità di supporto trasfusionale. Per tale motivo ha iniziato sostituzione con concentrato antitrombinico III ogni circa 72 ore (mantenendo valore di ATIII>70%). Attualmente la bambina è a 26 giorni dal trapianto, l'attecchimento è 100% donatore, non ha mai presentato complicanze trombotiche e ha ben tollerato la terapia sostitutiva.



Pos. P048 (75 di 128) 2. Ematologia Non Oncologica

SINDROME DI WILLIAMS E MALATTIA GRANULOMATOSA CRONICA: UN'ASSOCIAZIONE RARA MA DA RICORDARE!

M. Maffei¹, V. Pintabona¹, E. Soncini¹, M. Comini², A. Beghin², F. Boldà², E. Pozzi³, c. Mantegazza³, A. Lanfranchi², L.d. Notarangelo⁴, F. Porta¹

¹Unità di Oncoematologia Pediatrica e CTMO Pediatrico, Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili Brescia

²Laboratorio Cellule Staminali, Sezione di Ematologia e Coagulazione, U.O. Laboratorio Analisi Chimico Cliniche, ASST Spedali Civili Brescia

³Dipartimento di Pediatria, Ospedale V. Buzzi di Milano

⁴Direzione Medica, Presidio Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili di Brescia

La sindrome di Williams-Beuren (WBS) è causata da una microdelezione in eterozigosi al locus 7q11.23, generalmente de novo. La malattia granulomatosa cronica (CGD) è causata da un deficit della funzionalità della NADPH-ossidasi con compromissione nell'attività di killing da parte dei neutrofili e quindi una maggior suscettibilità a infezioni, in particolare fungine. Le forme autosomiche recessive di CGD (AR-CGD) sono rare; alcune sono dovute a mutazioni del gene NCF1, localizzato sullo stesso locus della WBS. I pazienti affetti da CGD possono presentare oltre a episodi infettivi ricorrenti quadri infiammatori intestinali. L'associazione tra le due sindromi è molto rara; descriviamo il 7° caso descritto di WBS associata a CGD. Una bambina con ascessi pregressi e diagnosi di WBS (FISH per WBS con presenza di microdelezione della regione interessata), esordisce a 9 anni con un quadro di malattia infiammatoria intestinale, confermata dalla colonscopia. Nel dubbio di CGD, esegue un DHR123, risultato patologico; la ricerca di varianti legate alle forme AR di CGD ha evidenziato la presenza della mutazione c.75_76delGT sull'altro allele, con effetto p.Tyr26Hisfs*26, già descritta come associata a CGD. Entrambi i genitori sono risultati portatori della medesima variante. Conclusioni: La microdelezione della WBS può includere il gene NCF1 e associarsi a CGD se presente variante patogenetica sull'altro allele. Nei casi di WBS occorre ipotizzare un CGD se presenti infezioni suggestive al fine di intraprendere le profilassi necessarie e programmare un trapianto di midollo osseo. Indispensabile è la valutazione molecolare dei genitori, per rischio riproduttivo.



Pos. P049 (76 di 128) 2. Ematologia Non Oncologica

UN CASO DI COINVOLGIMENTO SPLENICO DA MALATTIA DI ROSAI-DORFMAN

V. Simone 1), A. Cocciolo 1), D. Rizzo 1), I. Zecca 2), G. Serio 3), A. Tornesello 1)

1) U.O. Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Vito Fazzi, Lecce

2) U.O. Radiologia, Ospedale Vito Fazzi, Lecce

3) U.O. Anatomia Patologica, Ospedale Vito Fazzi, Lecce

La malattia di Rosai-Dorfman (RDD) rappresenta una rara forma di istiocitosi benigna del bambino e del giovane adulto che si manifesta più frequentemente con un quadro clinico caratterizzato dalla comparsa di linfadenopatie; la metà dei pazienti può presentare un coinvolgimento extranodale e le sedi maggiormente interessate sono la cute, le vie respiratorie superiori, lo scheletro ed il SNC. Le manifestazioni addominali sono invece rare, con pochi casi aneddotici riportati in letteratura. Il caso che presentiamo è quello di un ragazzo di 16 anni con esordio di malattia a carico dei linfonodi laterocervicali in assenza di altre localizzazioni. La biopsia linfonodale ha consentito di evidenziare dal punto di vista istologico la presenza di una massiva infiltrazione di istiociti positivi per CD68 ed S100, quadro compatibile con RDD. Dopo una prima fase di osservazione il paziente ha iniziato il trattamento steroideo. Dopo 6 mesi di terapia, a fronte di una riduzione delle linfadenopatie, vengono evidenziate ecograficamente multiple lesioni spleniche, confermate con RM. In considerazione della nota diagnosi e dei rischi correlati alla biopsia splenica le suddette lesioni sono state considerate sede di malattia ed il paziente ha intrapreso terapia con sirolimus. La rivalutazione ecografica dopo tre mesi ha documentato ulteriore riduzione volumetrica delle linfadenopatie laterocervicali e stazionarietà delle lesioni spleniche. Il caso presentato è suggestivo per la rarità del coinvolgimento splenico. Viene evidenziata l'importanza della diagnosi differenziale con patologie maligne, come il linfoma splenico, e viene discussa l'indicazione all'accertamento diagnostico tramite biopsia splenica.



Pos. P050 (77 di 128) 2. Ematologia Non Oncologica

CITOPENIA REFRATTARIA DELL'INFANZIA, ANCORA UNA SFIDA DIAGNOSTICA

Marianna Alagia¹, M. Cuozzo¹, A. De Matteo², P. Stellato², G. Giagnuolo², M.e. Errico³, R. De Vito⁴, G. Menna²

1 Dipartimento di medicina traslazionale, Pediatria, Università Federico II; 2 UOC di Oncoematologia pediatrica, AORN Santobono-Pausilipon; 3 UOC Anatomia Patologica, AORN Santobono Pausilipon; 4 Dipartimento dei Laboratori Unità di Patologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Le insufficienze midollari (BMF) dell'età pediatrica rappresentano un campo di grande sfida diagnostica. Le principali diagnosi differenziali delle BMF sono l'anemia aplastica acquisita (AA) e la citopenia refrattaria dell'infanzia (RCC); quest'ultima rappresenta la forma più comune di mielodisplasia con un'età media alla diagnosi di 7-8 anni e una incidenza di 1-4 casi/milione/anno.

N.C., 8 anni, giunge alla nostra osservazione per severa piastrinopenia ($PLT\ 3000/mm^3$) con ecchimosi e petecchie, anemia ($Hb\ 9.8\ g/dl$) e leucopenia con linfopenia ($WBC\ 3030/mm^3$; $L\ 440/mm^3$). La ricerca delle cause infettive e autoimmunitarie di citopenia ha dato esito negativo. Gli esami morfologico e citoimmunologico del midollo hanno escluso patologie clonali. La biopsia ossea ha evidenziato in due occasioni una marcata ipocellularità (<20%), distribuzione patchy della linea eritroide con diseritropoiesi, rari micromegacariociti e un disordinato gradiente maturativo mieloide; quadro compatibile con RCC. Le sottopopolazioni linfocitarie hanno mostrato marcata riduzione dei $CD4+$, inversione $CD4/CD8$, aumento dei HLA-DR e prevalenza del fenotipo memory, anomalie frequenti nei casi di RCC. La citogenetica e il DEB test, periferici e midollari, sono risultati nella norma. Gli studi di Next Generation Sequencing (NGS) hanno escluso cause genetiche di immunodeficienza, anemia aplastica ereditaria e sindromi predisponenti le mielodisplasie. Entro tre mesi dall'esordio N.C. è stata avviata a trapianto di cellule staminali ematopoietiche da germano HLA identico.

Nella diagnostica delle citopenie è cruciale l'istologia, ma un ruolo sempre maggiore è svolto dalle tecniche di NGS che consentono rapidamente di indirizzare il paziente alla terapia più idonea, migliorarne la prognosi e la qualità di vita.

**Pos. P051** (78 di 128) 3. Ematologia Oncologica**SCREENING DELLA FUSIONE NUP214-ABL1 NELLE LEUCEMIE PEDIATRICHE A CELLULE T**

Giulia Veltri, M. Sandei, S. Bresolin, D. Silvestri, V. Conter, C. Rizzari, E. Giarin, M.g. Valsecchi, A. Biffi, B. Accordi, B. Buldini, V. Serafin
Giulia Veltri, S. Bresolin, E. Giarin, A. Biffi, B. Accordi, B. Buldini, V. Serafin: Dipartimento della Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedaliera Università di Padova. M. Sandei, S. Bresolin, E. Giarin, V. Serafin: Fondazione Istituto di Ricerca Pediatrica Città della Speranza. V. Conter, C. Rizzari: Unità di Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Università di Milano-Bicocca, Fondazione MBBM c/o ASST. D. Silvestri, M.G. Valsecchi: Centro di Biostatistica e Epidemiologia Clinica, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università di Milano-Bicocca.

Nel 6% dei pazienti adulti con leucemia linfoblastica acuta T (T-ALL) è espressa la chinasi di fusione NUP214-ABL1, che consiste nella regione N-terminale di NUP214 fusa con la parte C-terminale di ABL1. I pazienti adulti affetti da T-ALL e fusione NUP214-ABL1 presentano caratteristiche ad alto rischio ed una prognosi infausta. Non sono al momento disponibili dati sull'incidenza e sul valore prognostico della fusione NUP214-ABL1 nella T-ALL pediatrica. A tal proposito è stato effettuato uno screening mediante PCR seguito da sequenziamento Sanger, nella coorte di pazienti pediatrici con T-ALL arruolati nel protocollo AIEOP-BFM ALL2000/R2006. Dei 249 pazienti disponibili, abbiamo esaminato 178 casi e trovato 3 pazienti positivi alla diagnosi (incidenza 1,68%). In due pazienti, entrambi recidivati, abbiamo trovato due fusioni per paziente, nel terzo paziente, l'unico non recidivato, abbiamo rilevato una sola fusione. Abbiamo ulteriormente analizzato i campioni di recidiva e abbiamo osservato che in un paziente il prodotto di fusione 31-3 è stato conservato alla recidiva, mentre il secondo paziente è diventato negativo, perdendo entrambe le fusioni 26-2 e 31-2. Quest'ultimo risultato indica che NUP214-ABL1 non conferisce un forte vantaggio di sopravvivenza alle cellule leucemiche durante la terapia e suggerisce che questo gene di fusione non è sempre il principale responsabile dell'insorgenza di recidive in questi pazienti, indicando dunque un basso potenziale oncogeno. Tuttavia, la presenza della fusione NUP214-ABL1 rende le cellule altamente sensibili al dasatinib, ragione per cui potrebbe essere un nuovo target terapeutico in pazienti T-ALL recidivati e/o refrattari alla chemioterapia convenzionale.



Pos. P052 (79 di 128) 3. Ematologia Oncologica

IL RUOLO DEGLI ESOSOMI NELLA PROGRESSIONE TUMORALE DELLA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA

A. Cani^{1,2}, C.c. Damanti^{1,2}, E. Gaffo³, G. Borile^{1,2}, C. Tretti Parenzan¹, F. Lovisa^{1,2}, S. Bortoluzzi³, C. Rizzari⁴, A. Biffi¹, B. Buldini¹, L. Mussolin^{1,2}, S. Bresolin^{1,2}

1 Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedaliera-Università di Padova, Padova; 2 Istituto di Ricerca Pediatrica Città della Speranza, Padova; 3 Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Padova, Padova; 4 Unità di Oncematologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Università di Milano-Bicocca, Fondazione MBBM c/o ASST Monza, Milano

È noto che le cellule leucemiche possono comunicare con l'ambiente circostante e modularlo, attraverso il rilascio di varie vescicole extracellulari, tra cui gli esosomi, in grado di trasportare al loro interno molecole, che se rilasciate, fungono da messaggeri alle cellule destinarie. Il loro ruolo nel processo leucemogenico e nella modulazione del blasto leucemico nei confronti delle cellule circostanti, nonché l'effetto sulla terapia non sono ancora del tutto chiarificati. In questo studio abbiamo analizzato tramite small-RNA-sequencing il profilo di smallRNAs contenuti negli esosomi plasmatici di 16 pazienti alla diagnosi di BCP-ALL e di 8 controlli sani. Abbiamo identificato 1773 smallRNAs differenzialmente espressi, di cui 4 miRNA sono stati prioritizzati e validati mediante qRT-PCR. Il dato è stato confermato anche nelle linee cellulari. Le analisi hanno evidenziato un'elevata espressione di questi miRNA nelle BCP-ALL rispetto ai controlli sani. Un'analisi di integrazione dei dati è stata poi effettuata tra i dati ottenuti da smallRNA-seq degli esosomi plasmatici con quelli di microRNA ed espressione genica di blasti leucemici da midollo osseo. Tools dedicati sono stati applicati per predire i targets e i networks alterati.

Inoltre, abbiamo dimostrato come gli esosomi prodotti dalle cellule leucemiche abbiano un ruolo nella comunicazione intercellulare e nella modulazione con componenti cellulari del microambiente midollare, attraverso saggi di co-cultura, immunofluorescenza e vitalità cellulare.

In conclusione, questo studio ha permesso di identificare possibili nuovi bio-marcatore di malattia e di esaminare il loro potenziale ruolo nella modulazione della nicchia del midollo osseo aprendo nuove prospettive sulla chemioresistenza.



Pos. P053 (80 di 128) 3. Ematologia Oncologica

APPLICAZIONE DELLA DDPCR PER LA QUANTIFICAZIONE ASSOLUTA DELLA MALATTIA MINIMA NEL LINFOMA ANAPLASTICO A GRANDI CELLULE

F. Lovisa^{1,2}, G. Contarini^{1,2}, E. Carraro³, I. Galligani^{1,2}, Cc Damanti^{1,2}, A. Garbin^{1,2}, E.s.g. D'amore⁴, P. Farruggia⁵, S. Cesaro⁶, R. Pericoli⁷, M. Zecca⁸, M. Provenzi⁹, L. Lo Nigro¹⁰, I. D'alba¹¹, M. Mascarini¹², S. Bernasconi¹³, M. Marinoni¹⁴, L. Vinti¹⁵, S. Buffardi¹⁶, V. Folsi¹⁷, D. Onofrillo¹⁸, P. Muggeo¹⁹, M. Piglionne²⁰, A. Biffi^{1,2}, M. Pillon³, L. Mussolin^{1,2}

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

2 Istituto di Ricerca Pediatrica Città della Speranza

3 DIDAS Salute della Donna e del Bambino, Divisione di Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di cellule ematopoietiche, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova

4 Dipartimento di Anatomia Patologica, Ospedale San Bortolo

5 A.R.N.A.S. Ospedali Civico Di Cristina Benfratelli

6 Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria integrata

7 Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Infermi

8 Clinica Pediatrica, IRCCS Policlinico San Matteo

9 Dipartimento di Pediatria, Ospedale Civico

10 Clinica di Oncoematologia Pediatrica - Università di Catania

11 Oncoematologia Pediatrica, Ospedale G. Salesi

12 SOS Radioterapia Pediatrica, Centro di Riferimento Oncologico di Aviano

13 Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo, Ospedale Universitario S. Chiara

14 Pediatria-DH Oncoematologico Pediatrico, SSD Oncoematologia Pediatrica-Ospedale Filippo del Ponte

15 Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, IRCCS Ospedale Bambino Gesù

16 Ospedale Pausilipon

17 Dipartimento di Pediatria, Clinica Pediatrica, Spedali Civili di Brescia

18 Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento di Ematologia, Ospedale di Pescara

19 Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Universitario del Policlinico

20 Ospedale Regina Margherita

Introduzione

La malattia minima disseminata/residua (MMD/MMR) nei pazienti pediatrici con linfoma anaplastico a grandi cellule ALK+ viene attualmente analizzata mediante RT-PCR qualitativa.

L'obiettivo di questo studio è stato valutare il valore prognostico della MMD misurata mediante ddPCR e confrontare i risultati di MMD/MMR con quelli della RT-PCR.

Materiali e metodi

Sono stati analizzati 64 casi di ALCL all'esordio, per cui erano disponibili l'aspirato midollare (AM, 62 casi) e/o il sangue periferico (SP, 53 casi). Il numero di copie di NPM-ALK è stato normalizzato su 10.000 copie di ABL1 (numero di copie normalizzate, NCN). Per 38 pazienti è stato analizzato anche AM/SP dopo il primo ciclo di chemioterapia.

Risultati

All'esordio, 42/62 AM e 38/53 SP erano positivi per MMD in RT-PCR, mentre 44/62 AM e 40/53 SP lo erano in ddPCR. Il 90% dei campioni di AM e il 92% dei campioni di SP sono risultati positivi con entrambi i metodi. Utilizzando 45 NCN come *cut-off* per la stratificazione dei pazienti, la sopravvivenza libera da progressione (PFS) nei pazienti con MMD negativa, ≤ 45 NCN e > 45 NCN nel AM era rispettivamente $70 \pm 10\%$, $59 \pm 10\%$ e $24 \pm 10\%$ ($p=0.01$). Considerando il SP, i pazienti con MMD negativa, ≤ 45 NCN e > 45 NCN avevano una PFS rispettivamente di $71 \pm 12\%$, $56 \pm 12\%$ e $33 \pm 10\%$ ($p=0.049$). La maggior parte dei pazienti MMR positivi dopo il primo ciclo presentavano all'esordio MMD > 45 NCN.

Conclusioni

La ddPCR ha mostrato un'ottima concordanza con la RT-PCR; inoltre è in grado di identificare un sottogruppo di pazienti *very high risk*.



Pos. P054 (81 di 128) 3. Ematologia Oncologica

IL RUOLO DEGLI ESOSOMI COME BIOMARCATORI TUMORALI E MODULATORI DEL MICROAMBIENTE NELLE B-MALL

C.c. Damanti (1,2), A. Cani (1,2), F. Lovisa (1,2), E. Gaffo (4), G. Borile (1,2), A. Garbin (1,2), I. Galligani (1,2), P. Bertolini (5), E. Facchin (6), K. Perruccio (7), R. Mura (8), M.I. Moleti (9), M. Cellini (10), D. Sperli (11), L. Ferrone (1,2), A. Tosato (1,2), G. Contarini (1,2), E. Carraro (3), M. Pillon (3), A. Biffi (1,2), S. Bresolin (1,2), L. Mussolin (1,2).

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

2 Istituto di Ricerca Pediatrica Città della Speranza

3 DIDAS Salute della Donna e del Bambino, Divisione di Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di cellule ematopoietiche, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova

4 Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Padova

5 Unità Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

6 Dipartimenti di Pediatria, Ospedale S.Orsola Malpighi

7 Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Perugia

8 Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Microcitomico

9 Dipartimento di Biotecnologie Cellulari e Ematologia

10 Divisione Oncoematologia Pediatrica, Policlinico di Modena

11 Unità Pediatrica, Azienda Ospedaliera di Cosenza

Introduzione

Le leucemie linfoblastiche acute a cellule B mature (B-mALL) presentano ancora un 15-20% di ricadute con una prognosi sfavorevole. Il microambiente tumorale, rappresentato dal midollo osseo, è essenziale per favorire la crescita e la protezione delle cellule tumorali.

Obiettivi

Analizzare il profilo di microRNAs (miRNAs) degli esosomi plasmatici dei pazienti alla diagnosi e durante la risposta chemioterapica e studiare il loro ruolo nella modulazione del microambiente midollare che ne favorisce la crescita tumorale.

Materiali e Metodi

Sono state condotte analisi di small-RNA-sequencing a partire da RNA di esosomi plasmatici di 17 campioni di B-mALL ottenuti alla diagnosi. I dati sono stati analizzati tramite il software miR&moRe. L'espressione dei microRNAs è stata valutata tramite qRT-PCR (B-mALL=48, controlli=18). Saggi di immunofluorescenza, vitalità e differenziamento sono stati eseguiti dopo cocoltura tra linee cellulari tumorali e cellule mesenchimali stromali (MSCs).

Risultati e conclusioni

I dati di small-RNA-sequencing mostrano un caratteristico cargo di smallRNAs nelle B-mALL: è stata infatti validata la maggiore espressione alla diagnosi dei miRNAs 214-3p, 152-3p e 486-3p negli esosomi plasmatici dei pazienti rispetto ai controlli sani. L'espressione di questi miRNAs durante chemioterapia cala drasticamente, confermando il loro ruolo di marcatore tumorale. Tramite immunofluorescenza è stato dimostrato che cellule tumorali e cellule del microambiente (MSCs) interscambiano efficientemente esosomi. Inoltre, gli esosomi delle cellule tumorali possono modificare la vitalità e il differenziamento delle MSCs. Ulteriori esperimenti sono in corso per valutare lo specifico ruolo dei miRNAs plasmatici caratteristici delle B-mALL nel modificare il microambiente midollare rendendolo più adatto alla crescita tumorale.



Pos. P055 (82 di 128) 3. Ematologia Oncologica

CARATTERIZZAZIONE DEI DISORDINI MIELOPROLIFERATIVI CRONICI IN UNA POPOLAZIONE PEDIATRICA OSSERVATA IN UN SINGOLO CENTRO, NELL'ERA DELLA TECNICA DELLA NEXT GENERATION SEQUENCING (NGS)

R. Maglione¹, G. Palumbo², Elisabetta Lo Iudice¹, V. Filipponi¹, M. Rousseau¹, S. Bianchi¹, Alessia Angi¹, M. Ribersani², F. Giona^{1,2}

1. Dipartimento di Medicina Traslationale e di Precisione, Sapienza Università di Roma.

2. AOU Policlinico Umberto I, Roma.

Le mutazioni JAK2, MPL e CALR si riscontrano nel 22-44% di pazienti pediatrici con neoplasie mieloproliferative (NMP) Ph-, in cui sono frequenti le forme ereditarie, quali trombocitosi familiare (TF) e policitemia familiare (PF).

Sono stati considerati 87 pazienti (M 46 F 41; età mediana alla diagnosi: 15 anni) classificati, secondo il WHO 2016, come: trombocitemia essenziale (TE) (37), policitemia vera (PV) (15), pre-mielofibrosi (pre-MFP) o mielofibrosi (PFM) (3), TF (23) e PF (9).

Sono stati studiati con NGS (pannello di 44 geni) per mutazioni di geni driver e non driver 71 pazienti, precedentemente caratterizzati con metodiche standard. La mutazione JAK2V617F è stata identificata in meno di un quarto dei casi. Sono stati rilevati markers clonali in 21/32 pazienti (65%) con NMP wild-type. Complessivamente, sono stati identificati 7 mutazioni driver non canoniche e 39 non driver, non identificate con metodiche standard, in 60/71 pazienti studiati (85%). Le mutazioni non driver funzionali, identificate, appartenevano al gruppo Signalling, Histone modification, DNA methylation e mRNA splicing, nessuna apparteneva al gruppo funzionale Transcription factors. Sono state identificate mutazioni addizionali clonali nelle forme familiari delle policitemie ma non in quelle delle trombocitemie. Tuttavia, una evoluzione in mielofibrosi è stata osservata in 3 pazienti con la trombocitosi familiare, mentre non è stata riscontrata in quelli con policitemia familiare.

La metodica NGS si conferma utile anche per la caratterizzazione dei disordini mieloproliferativi cronici Ph- in età pediatrica, anche se, il 15% dei nostri pazienti rimane ancora senza un marker clonale identificato.



Pos. P056 (83 di 128) 3. Ematologia Oncologica

IMPATTO DELLA NUTRIZIONE ENTERALE SUI PAZIENTI PEDIATRICI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE

E. Muratore¹, M. Uberti², D. Leardini¹, D. Zama², T. Belotti², F. Gottardi¹, M. Fois², F. D'amico³, S. Turrone³, P. Brigidì⁴, A. Prete², R. Masetti^{2,4}, A. Pession^{2,4}

¹ Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Bologna,

² Ematologia ed Oncologia Pediatrica "Lalla Seragnoli", IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna,

³ Dipartimenti di Farmacia e Biotecnologie (FABIT), Università di Bologna,

⁴ Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Università di Bologna

INTRODUZIONE: la nutrizione enterale (NE) è raccomandata 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 outcome del trapianto ma nessuno analizza l'effetto della durata della nutrizione.

MATERIALI E METODI: Sono stati valutati pazienti pediatrici consecutivi trapiantati per ogni indicazione nella nostra Unità Trapianto tra aprile 2015 e febbraio 2021, che hanno ricevuto NE e/o nutrizione parenterale (NP). In particolare, abbiamo confrontato chi ha ricevuto 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 $p=0,02$). In un sottogruppo di pazienti, che ha ricevuto almeno 14 giorni di NE, si è osservata una riduzione tendente alla significatività delle BSI (21% vs 45%, $p=0,09$) e della mortalità correlata al trapianto (0% vs 15%, $p=0,09$). Inoltre, il gruppo NE ha mostrato minor incidenza di Graft versus Host Disease acuta (35% vs 52%, $p=0,15$), intestinale di grado severo (0% vs 13%, $p=0,08$) e corticoresistente (0 % vs 15%, $p=0,07$).

CONCLUSIONI: è stata dimostrata un'associazione positiva tra l'uso della NE e gli outcome trapiantologici, in particolare con una riduzione delle complicanze infettive. Non è stata chiarita in modo definitivo la correlazione tra durata della NE e andamento del trapianto, che necessita quindi ulteriori studi.



Pos. P057 (84 di 128) 3. Ematologia Oncologica

I PAZIENTI CON JMML PTPN11-MUTATA E NRAS-MUTATA PRESENTANO PROFILI DIVERSI DI ESPRESSIONE GENICA

S. Reddel^{1*}, Da. Silvestris^{2*}, C. Quintarelli^{1,3}, Pp. Leoncini¹, A. Gallo², A. Pitisci¹, M. Zecca⁴, P. Merli^{1#}, F. Locatelli^{1,5#}

¹ Dipartimento di Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Terapia cellulare e genica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italia

² Laboratorio di RNA editing, Dipartimento di Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Terapia cellulare e genica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italia

³ Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università di Napoli Federico II, Napoli, Italia

⁴ Divisione di Ematologia/Oncologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

⁵ Dipartimento di Ginecologia/Ostetricia e Pediatria, Università Sapienza, Roma, Italia

La leucemia mielomonocitica giovanile (JMML) è una rara neoplasia mielodisplastica/mieloproliferativa pediatrica a prognosi severa. Ad oggi non esistono studi che abbiano confrontato il profilo di espressione genica in pazienti con JMML con diverse mutazioni. Lo scopo dello studio è quello di identificare e confrontare le *signatures* di espressione genica in pazienti JMML con mutazioni PTPN11 (JPTP, 8 pazienti) e NRAS (JNRA, 8 pazienti). Dalle cellule CD34+ e CD14+, isolate dall'aspirato midollare, sono state generate librerie di *RNA sequencing* (TruSeq RNA ACCESS). L'analisi di espressione differenziale tra JPTP e JNRA ha rilevato 870 e 296 geni differentemente espressi nelle cellule CD34+ e CD14+, rispettivamente. L'analisi di *gene ontology enrichment* è stata successivamente eseguita per identificare i *biological processes* (BP) differentemente regolati. Relativamente alle cellule CD34+, il gruppo JPTP è risultato caratterizzato dalla upregolazione significativa di 28 BP, tra cui duplicazione cellulare, riparazione e metilazione del DNA. Nel gruppo JNRA invece è emersa l'upregolazione di 43 BP, e quelli con la più alta significatività erano relativi alla sintesi proteica e alla via di segnalazione dei TLR. Relativamente alle cellule CD14+, invece, il gruppo JPTP è risultato caratterizzato dalla upregolazione significativa di 59 BP coinvolti nella risposta immunitaria, specialmente mediata dai neutrofili. Al gruppo JNRA sono risultati invece associati 17 BP (tra i più significativi vi erano quelli coinvolti nella regolazione della trascrizione).

La determinazione del profilo di espressione genica nei pazienti con JMML potrebbe aiutare nell'identificazione di nuovi target molecolari per rifinire la prognosi e individualizzare il trattamento.



Pos. P058 (85 di 128) 3. Ematologia Oncologica

ALTERAZIONE DELL'ATTIVITÀ OSTEOCLASTICA IN LUNGO-SOPRAVVIVENTI DA TUMORE PEDIATRICO: RUOLO DEL FERRO E DEI RECETTORI CB2 E TRPV1

C. Tortora¹, A. Di Paola², E. Pota¹, M. Argenziano¹, M. Di Martino¹, M. Marrapodi¹, C. Di Leva¹, D. Di Pinto¹, F. Rossi¹

¹ Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

² Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

Ogni anno, in Italia, circa 1100 bambini diventano lungo-sopravviventi da tumore pediatrico (LSTP). Tali pazienti, come effetto tardivo dei trattamenti chemio- e radioterapici, presentano uno stato infiammatorio cronico a cui segue un processo di "invecchiamento" accelerato, "inflamm-aging".

L'infiammazione cronica causa un aumentato rilascio di citochine pro-infiammatorie. L'aumento di interleuchina 6 determina un incremento dei livelli di epcidina, implicata nella degradazione della ferroportina, trasportatore responsabile del rilascio di ferro dalla cellula. Questo evento determina un aumento della concentrazione di ferro intracellulare, che causa iperattivazione osteoclastica e l'insorgenza dell'osteoporosi (OP).

In colture primarie di osteoclasti, isolati dal sangue periferico di 20 pazienti LSTP, abbiamo riscontrato, per la prima volta, un aumento dei livelli di espressione di TRAP e Cathepsina K, marcatori dell'attività osteoclastica, e valutato i livelli di espressione proteica del recettore cannabinoidale di tipo 2 (CB2) e vanilloide di tipo 1 (TRPV1), noti potenziali bersagli terapeutici per l'OP, riscontrando una riduzione di CB2 ed un aumento di TRPV1. Abbiamo, inoltre, analizzato l'espressione di proteine coinvolte nel metabolismo del ferro (recettore per la transferrina, DMT1, ferroportina, epcidina), rilevando un aumento della concentrazione intracellulare di ferro. Il sovraccarico di ferro, indotto dallo stato infiammatorio cronico presente nei pazienti LSTP, svolge un ruolo chiave nella iperattivazione osteoclastica.

Successivamente, abbiamo analizzato gli effetti della modulazione farmacologica dei recettori CB2 e TRPV1, con i rispettivi agonisti JWH-133 e RTX, in combinazione con deferassirox (DFX), noto chelante del ferro, sull'attività degli osteoclasti, dimostrando che JWH-133 e RTX, insieme a DFX, mostrano proprietà osteo-protettive ed anti-osteoporotiche nei pazienti LSTP.



Pos. P059 (86 di 128) 3. Ematologia Oncologica

RUOLO DEL NOTCH SIGNALLING NELL'ALTERAZIONE DEL DIFFERENZIAMENTO OSTEOGENICO NELLA NICCHIA MIDOLLARE DI LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA

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

Centro di Ricerca M Tettamanti, Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi Milano-Bicocca/ Fondazione MBM

Il ruolo chemoprotettivo del microambiente alterato sembra essere implicato nelle ricadute dei pazienti con leucemia mieloide acuta (LMA). Le cellule stromali mesenchimali (MSCs) derivate dal midollo osseo di pazienti affetti da LMA presentano alterazioni intrinseche del meccanismo di osteogenesi che comportano la generazione *in vivo* di un ossicolo povero di osteoblasti maturi e ricco di pre-osteoblasti (Pievani A, Haematologica 2020). Il processo con cui i blasti alterano queste proprietà osteogeniche delle MSCs non è ancora stato elucidato.

Utilizzando un modello 2D di nicchia ematopoietica umanizzata, l'osteogenesi è stata indotta in MSCs sane in presenza o assenza di linee cellulari di LMA, blasti primari o cellule CD34+normali.

In queste condizioni, il contatto diretto con linee cellulari o blasti di LMA, ma non con CD34+normali, causa l'aumento di espressione nelle MSCs della Tissue Non-specific Alkaline Phosphatase (TNAP), marcatore dell'osteogenesi precoce, e la riduzione di osteocalcina e osteopontina, marcatori dell'osteogenesi tardiva. Il contatto con linee cellulari di LMA, così come la stimolazione con *Jagged1* ricombinante, induce nelle MSCs l'attivazione del Notch signalling, rilevabile tramite l'aumento di espressione di *Notch1-3*, *Hes1* ed *Hey1*. L'utilizzo di DAPT, inibitore specifico del Notch signalling, riduce l'espressione di TNAP a livelli basali nelle MSCs stimulate con *Jagged1* o coltivate con linee cellulari di LMA.

Nel complesso, questi risultati sembrano suggerire che il Notch signalling venga attivato dal contatto delle cellule di LMA con le MSCs, favorendo un processo di osteogenesi precoce. Queste evidenze potrebbero portare all'identificazione di nuovi bersagli terapeutici nella nicchia dei pazienti con LMA.



Pos. P060 (87 di 128) 3. Ematologia Oncologica

BRENTUXIMAB VEDOTIN NEL TRATTAMENTO DEI PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA LINFOMA DI HODGKIN RECIDIVATO O REFRATTARIO: RISULTATI DELLO STUDIO REAL-LIFE.

D. Massano¹, E. Carraro¹, L. Mussolin¹, S. Buffardi², V. Barat³, D. Zama⁴, P. Muggeo⁵, A. Sala⁶, A. Sau⁷, M. Moleti⁸, F. Verzeegnassi⁹, S. D'amico¹⁰, T. Casini¹¹, A. Garaventa¹², E. Schiavello¹³, M. Cellini¹⁴, L. Vinti¹⁵, P. Farruggia¹⁶, K. Perruccio¹⁷, S. Cesaro¹⁸, R. De Santis¹⁹, M. Marinoni²⁰, Irene D'alba²¹, R. Mura²², R. Burnelli²³, M. Mascarin²⁴ E M. Pillon¹

1. Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di cellule ematopoietiche-Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, 2. Ospedale Pausilipon, 3. Ospedale Regina Margherita, SC Oncoematologia Pediatrica, 4. Oncoematologia Pediatrica "Lalla Seragnoli", 5. UOC Pediatria-Policlinico di Bari, 6. Clinica Pediatrica-Fondazione MBBM, 7. Oncoematologia Pediatrica-Ospedale Civile Pescara, 8. AOU Policlinico Umberto I-Roma, 9. Emato-Oncologia Pediatrica IRCCS Burlo-Garofalo, 10. Centro di Riferimento Regionale di Ematologia ed Oncologia Pediatrica, 11. UOC Oncologia Pediatrica, Ospedale Meyer, 12. UOC Oncologia, IRCCS Istituto Gaslini, 13. IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, 14. U.O.C. di Oncoematologia Pediatrica, 15. Dipartimento di Onco-Ematologia e Terapia Cellulare e Genica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, 16. U.O.C. di Oncoematologia Pediatrica - A.R.N.A.S. Civico, Di Cristina e Benfratelli, 17. Oncoematologia Pediatrica Ospedale S. Maria della Misericordia, 18. Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Donna Bambino, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona, 19. Ospedale CSS-IRCCS di San Giovanni Rotondo, 20. Ospedale "Filippo del Ponte" Pediatria, 21. Centro Regionale Oncoematologia Pediatrica - Ospedale dei Bambini "G. Salesi", 22. Oncoematologia Pediatrica e Patologia della Coagulazione-Ospedale Regionale per le Microcitemie, 23. Oncoematologia Pediatrica-Azienda Ospedaliera Universitaria Sant'Anna di Ferrara, 24. Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (CRO), IRCCS.

Il Brentuximab vedotin (BV) è un anticorpo monoclonale approvato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma di Hodgkin classico recidivato o refrattario (r/r-cHL) o in stadio avanzato all'esordio. Pochi dati sono disponibili riguardo l'utilizzo di BV in età pediatrica.

Obiettivo dello studio è valutare retrospettivamente l'efficacia e la tossicità del trattamento con BV nei pazienti pediatrici affetti da r/r-cHL non inclusi in trials clinici.

Nel periodo 2012-2020, sono stati arruolati 68 pazienti trattati con BV per LH ricaduto (n=26) o refrattario (n=42). La prima dose di BV è stata somministrata all'età media di 15.2 anni, dopo in media 3 linee di trattamento. In 31 pazienti il BV è stato somministrato come monoterapia (BV-m), mentre in 37 è stato utilizzato in associazione ad altre terapie (BV-a). L'ORR alla prima rivalutazione era 74% per i pazienti trattati con BV-m e 83% per quelli trattati con BV-a. Complessivamente, 37/68 pazienti hanno raggiunto la RC e, di questi, 36 sono stati sottoposti a TCSE. In 17/36 è stato proseguito il BV come terapia di consolidamento. La PFS a 3 anni dei pazienti trattati con BV-m era del 62%, quella dei pazienti trattati con BV-a del 57%. L'analisi univariata ha dimostrato come il sesso maschile e l'istotipo non scleronodulare influenzano negativamente la PFS. Il 73% dei pazienti ha avuto effetti collaterali, di cui il 61% di grado 3-4, reversibili.

L'utilizzo di BV è risultato efficace con un accettabile profilo di sicurezza nel trattamento dei pazienti pediatrici con r/r-LH in un contesto real-life.



Pos. P061 (88 di 128) 3. Ematologia Oncologica

CARATTERIZZAZIONE DEL CARGO ESOSOMIALE NEI PAZIENTI AFFETTI DA ALCL: RUOLO DI MIR-146A-5P NELL'INFILTRAZIONE MACROFAGICA E NELLA PROGNOSI DELLA MALATTIA

A. Garbin^{1,2}, C.C. Damanti^{1,2}, F. Lovisa^{1,2}, E. Gaffo³, I. Galligani^{1,2}, L. Ferrone^{1,2}, A. Tosato^{1,2}, G. Contarini^{1,2}, E.s.g. D'amore⁴, M. Pizzi⁵, E. Carraro⁶, A. Sala⁷, R. Burnelli⁸, A. Tondo⁹, R. De Santis¹⁰, M. Rabusin¹¹, E. Schiavello¹², A. Biffi⁶, M. Pilon⁶, L. Mussolin^{1,2}.

¹ Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedaliera-Università di Padova

² Istituto di Ricerca Pediatrica Città della Speranza

³ Dipartimento di Medicina Molecolare, Università degli studi di Padova

⁴ Dipartimento di Anatomia Patologica, Ospedale San Bortolo

⁵ Anatomia Patologica Generale e Citopatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Padova

⁶ DIDAS Salute della Donna e del bambino, Divisione di Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di cellule ematopoietiche, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova

⁷ Dipartimento di Pediatria, Ospedale San Gerardo, Università di Milano-Bicocca, Fondazione MBBM

⁸ Unità di Onco-Ematologia Pediatrica, Ospedale Sant'Anna

⁹ AOU Meyer Children Hospital

¹⁰ IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo

¹¹ Unità di Emato-Oncologia, Dipartimento di Pediatria, Istituto di salute della donna e del Bambino, IRCCS Burlo Garofolo

¹² Unità di Oncologia Pediatrica Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori

Introduzione

La prognosi dei pazienti affetti da linfoma anaplastico a grandi cellule (ALCL) pediatrico ricaduti o resistenti alla terapia rimane ad oggi ancora infausta. L'infiltrazione macrofagica e l'istologia *non-common* sono fattori predittivi negativi. MiR-146a-5p è noto per il suo ruolo nella polarizzazione macrofagica M2-like con caratteristiche di "tumor supporting".

Obiettivi

Individuare marcatori esosomali che permettano di delineare i meccanismi metastatici e predire efficacemente la prognosi del paziente.

Materiali e metodi

Gli esosomi sono stati isolati da plasma alla diagnosi di 14 pazienti andati incontro a completa remissione (CR) e 6 ricaduti (REC). L'RNA esosomiale è stato estratto e processato tramite RNA-seq su piattaforma Illumina. I dati sono stati analizzati utilizzando i software miRmore e DESeq2. La validazione dei miRNA plasmatici e la valutazione di specifici trascritti su 55 biopsie (CR=38, REC=17) è stata eseguita mediante real-time PCR.

Risultati e Conclusioni

I dati di RNA-seq hanno mostrato una *signature* caratteristica dei pazienti REC rispetto ai pazienti CR. MiR-378a-3p, let-7g-5p e miR-146a-5p sono più arricchiti negli esosomi dei REC. In particolare la progression free survival per miR-146a-5p a 5 anni è del 95% per i CR e del 50% per i REC (p-value 0.0018). miR-146a-5p risulta più espresso nelle biopsie tumorali rispetto ai controlli sani (p-value 0.01) ma non tra REC e CR, confermando il valore prognostico specifico del cargo esosomiale. Esperimenti funzionali in corso sembrano supportare il ruolo di miR-146a-5p nella polarizzazione M2-like e nell'infiltrazione macrofagica. Ulteriori test consentiranno di delucidare come viceversa gli M2-like rendano più aggressiva la cellula tumorale.

**Pos. P062** (89 di 128) 3. Ematologia Oncologica**INQUADRAMENTO CLINICO E MARKERS BIOLOGICI NELL'ERA DELLA NEXT GENERATION SEQUENCING (NGS) IN BAMBINI E ADOLESCENTI CON MASTOCITOSI CUTANEA, SEGUITI IN UN SINGOLO CENTRO****R. Maglione¹, G. Palumbo², G. Signoretta¹, V. Filipponi¹, M. Rousseau¹, F. Giona^{1,2}**¹. Dipartimento di Medicina Traslationale e di Precisione, Sapienza Università di Roma². AOU Policlinico Umberto I

La mastocitosi è una malattia rara di origine mieloidi. In età pediatrica si manifesta con lesioni cutanee, che possono evolvere in forme sistemiche. Non ci sono dati sull'utilizzo dell'NGS nella mastocitosi pediatrica. Lo studio MAS_PED1 include pazienti di età <18 anni alla diagnosi di mastocitosi cutanea. La ricerca della mutazione KITD816V mediante RT-PCR e lo studio NGS comprendente un pannello di 56 geni rari e mieloidi, vengono eseguiti su SVP.

Secondo i criteri WHO 2016, dei 36 pazienti (19 M, 17 F; età mediana alla diagnosi: 8,51 mesi), 20 (55%) presentavano una MPCM, 10 (28%) una DCM e 6 (17%) un mastocitoma. La RT-PCR ed NGS sono state eseguite su 17 pazienti (47%). Il gene KIT è risultato mutato in 6/17 (36%) pazienti, 4 con mutazione classica KITD816V (RT-PCR) e 2 con altre mutazioni (NGS). Complessivamente, con l'NGS sono state identificate, prevalentemente nei pazienti con DCM, 11 differenti mutazioni (6 note e 5 nuove), di cui 3 in geni mieloidi mai associati a mastocitosi (ETV6, NFE2, SH2B3). Comprese le mutazioni di KIT, 10 pazienti (59%) hanno presentato almeno una mutazione, e 3 di questi (18%) mutazioni multiple all'NGS. Il coinvolgimento dei geni ASXL1, JAK2 e TET2 è stato rilevato in loci diversi rispetto all'adulto. La presenza di più mutazioni, riscontrate nella forma DCM, non sembrerebbe influenzare l'evoluzione a forma sistemica, a differenza dell'adulto. L'evoluzione sistemica si è osservata in due pazienti con MPCM ad insorgenza nell'adolescenza. Dei 36 pazienti, 9 (25%) hanno presentato regressione della malattia.



Pos. P063 (90 di 128) 3. Ematologia Oncologica

RUOLO DELLE INFEZIONI VIRALI MULTIPLE SULL'OUTCOME DEI PAZIENTI PEDIATRICI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMPOIETICHE (TCSE)

F. Compagno¹, A. Panigari¹, S.i. Tripodi¹, M. Pucillo¹, J. Bagnarino^{1,2}, A. Agostini¹, S. Muscianisi^{1,2}, M. Siciliano^{1,2}, M. De Cicco^{1,2}, A. Bianco^{1,2}, S. Boghen¹, G. Giorgiani¹, M. Zecca¹

1. U.O.C. Oncoematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

2. U.O.S. Cell Factory, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Il TCSE allogenico determina nel ricevente un alto rischio di infezioni virali, quali citomegalovirus, virus di Epstein-Barr, herpes virus umano 6 e adenovirus, che in alcuni pazienti possono riattivare contestualmente, e, come dimostrato nei pazienti adulti, avere effetto negativo sull'*outcome*.

Questo studio retrospettivo ha analizzato le riattivazioni virali totali e/o concomitanti nel primo anno post-TCSE in 360 riceventi pediatrici di TCSE allogenico, nel periodo 2010-2019.

Solo l'8% dei pazienti non ha presentato riattivazioni virali, mentre il 24%, 37%, 24% e 7% dei casi hanno sviluppato, rispettivamente, 1,2,3,4 riattivazioni virali post-trapianto. La sopravvivenza globale a 12 mesi nei pazienti con 0-3 riattivazioni virali vs. 4 riattivazioni è risultata significativamente più alta (totali: 82% vs. 70%, $p=0.030$; concomitanti: 81% vs 33%, $p<0.001$). La mortalità trapianto correlata ad 1 anno dal TCSE è risultata significativamente maggior nei pazienti con 4 riattivazioni virali totali (26% vs. 11% nei pazienti con 0-3 riattivazioni, $p=0.024$) e nei pazienti con riattivazioni virali concomitanti (100% se 4 infezioni virali concomitanti vs 11%, $p<0.001$). Un trapianto da donatore HLA-aploidentico T-depletato, lo sviluppo di GvHD acuta di grado elevato ed un basso numero di linfociti T CD4+ ad 1 mese dal TCSE sono emersi come principali fattori di rischio per infezioni virali multiple nell'analisi multivariata.

Questo studio evidenzia, in linea con la popolazione adulta, che un maggiore carico di riattivazioni virali è associato a un peggior *outcome* del TCSE, da cui la necessità di implementare strategie di monitoraggio e prevenzione, inclusa la terapia cellulare, nei sottogruppi a rischio.



Pos. P064 (91 di 128) 3. Ematologia Oncologica

CARDIOTOSSICITA' NEI PAZIENTI ONCOEMATOLOGICI PEDIATRICI: ANALISI METODI BIOCHIMICI E STRUMENTALI PER L'IDENTIFICAZIONE PRECOCE

A. Apicella¹, N. Speziali¹, R. Amariti¹, F. Compagno², S.i. Tripodi², A. Agostini², T. Mina², A.s. Leon Joya¹, F. Loiacono¹, G. Fini¹, A.c. Codazzi¹, G. Giorgiani², M. Zecca²

¹ U.O.C. Pediatria, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo;

² U.O.C. Oncoematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

La sopravvivenza libera da malattia nei pazienti pediatrici oncoematologici è notevolmente aumentata negli ultimi anni facendo emergere un maggior rischio di complicanze a breve e lungo termine. La cardio-oncologia studia gli effetti cardiovascolari della terapia antineoplastica, un campo ancora oggi poco esplorato in ambito pediatrico.

Il nostro studio retrospettivo ha analizzato la cardiotossicità in una popolazione di 164 pazienti pediatrici affetti da leucemia linfoblastica acuta diagnosticata fra il 2010 e il 2020, seguiti per un follow-up mediano di 1387 giorni (range 24-3836). I parametri utilizzati per definire la presenza di evento cardiovascolare sono stati di tipo ematochimico (BNP, troponine) e strumentale (elettrocardiografia, ecocardiografia), utilizzando come indicatori di cardiotossicità l'allungamento dell'intervallo QT/alterazioni della ripolarizzazione e alterazioni della funzionalità sistole-diastolica.

La valutazione seriale dei biomarkers ci ha permesso di evidenziare come l'innalzamento biochimico preceda le alterazioni elettrocardiografiche e/o ecocardiografiche.

L'incidenza cumulativa di evento cardiovascolare è risultata del 17%, maggiore nel gruppo con alterazione biochimiche (37,5% vs 6%, p<0,005). Le antracicline si sono dimostrate essere il principale fattore di rischio dose-dipendente; nel nostro studio, infatti, pazienti esposti a basse dosi di antracicline (<210 mg/m²) non hanno sviluppato cardiotossicità.

Abbiamo inoltre osservato come i primi 6 mesi di chemioterapia siano sostanzialmente scevri da eventi cardiovascolari; questi ultimi compaiono prevalentemente dopo il primo anno, talora anche dopo diversi anni dalla sospensione di chemioterapia a medie-alte dosi.

L'identificazione di classi di rischio degli antineoplastici e la standardizzazione delle indagini di follow-up permetterebbero la definizione di programmi di cardiosorveglianza personalizzati in oncoematologia pediatrica.



Pos. P065 (92 di 128) 3. Ematologia Oncologica

LO STATO MUTAZIONALE DI NPM1 MEDIA CARATTERISTICHE BIOLOGICHE PECULIARI DELLA LAM, E PUÒ CONTRIBUIRE A UNA ULTERIORE SOTTOCLASSIFICAZIONE DEI PAZIENTI

C. Tregnago 1, M. Benetton 1, D. Padrin 1, K. Polato 1, G. Borella 1, A. Da Ros 1, A. Marchetti 1, E. Porcù 1, F. Del Bufalo 2, C. Mecucci 3, F. Locatelli 2,4, M. Pigazzi 1.

1) Sezione di ematologia, oncologia e terapia cellulare e genica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova, Padova.

2) Dipartimento di Onco-Ematologia Pediatrica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma.

3) Sezione di Ematologia e Immunologia Clinica, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Perugia, Perugia.

4) Dipartimento di Pediatria, Sapienza Università di Roma, Roma.

La nucleofosmina (NPM1) è una proteina che risiede nel nucleolo, grazie al segnale di localizzazione mediato da due residui di triptofano (Trp), che regola una molteplicità di processi biologici. La mutazione nel gene NPM1 si riscontra in circa il 10% dei casi pediatrici affetti da leucemia mieloide acuta (LAM) de novo e media una prognosi favorevole quando isolata. Tuttavia, studi recenti hanno sollevato l'ipotesi che diversi sottotipi mutazionali di NPM1 possano a loro volta condizionare la prognosi di questi pazienti. Lo scopo di questo studio è stato indagare eventuali differenze negli effetti biologici indotti dai diversi sottotipi mutazionali di NPM1 in vitro.

Abbiamo valutato l'espressione genica di HOXA e HOXB nei pazienti positivi alla mutazione di NPM1, riscontrando una maggiore espressione nel sottotipo mutazionale che perde entrambi i residui di Trp (A-like), rispetto a quello che ne perde solo uno (non-A-like).

Utilizzando dei vettori esprimenti NPM1 con mutazione A-like o non-A-like in linee cellulari di LAM, abbiamo dimostrato che NPM1 rimane parzialmente nel nucleolo quando di sottotipo mutazionale non-A-like. Di conseguenza, solo nelle cellule con la mutazione A-like abbiamo rilevato l'iperespressione di HOXA5, HOXA10 e HOXB5 e la deregolazione della via p14ARF/p21/p53, che provoca una ridotta sensibilità al trattamento chemioterapico o con l'inibitore di BCL-2 Venetoclax, rispetto alle cellule con mutazione non A-like.

In conclusione, in questo studio abbiamo descritto che lo stato mutazionale di NPM1 media caratteristiche biologiche cruciali delle cellule leucemiche, fornendo la base per un'ulteriore sottoclassificazione e, potenzialmente, gestione di questo sottogruppo di pazienti.



Pos. P066 (93 di 128) 3. Ematologia Oncologica

LE TRASFUSIONI A DOMICILIO COME STRUMENTO DI CURE PALLIATIVE PEDIATRICHE (CPP): L'ESPERIENZA DEL FRIULI VENEZIA GIULIA

F. Nicolardi¹, V. Vendrametto¹, M. Rabusin², V. Taucar³, E. Passone⁴, S. Vaccher⁵, L. De Zen³

1. Università degli Studi di Trieste

2. SOC Oncoematologia pediatrica, IRCCS Burlo Garofolo

3. Centro di riferimento regionale per la terapia del dolore e le cure palliative pediatriche, IRCCS Burlo Garofolo

4. Clinica Pediatrica, ASUFC

5. SSD Assistenza domiciliare terapia del dolore e cure palliative pediatriche, ASFO

Introduzione: il bambino con patologia oncoematologica in fase terminale può necessitare di trasfusioni di emazie/piastrine con numerosi accessi ospedalieri e conseguente aumento del disagio per paziente e famiglia.

Scopo: valutare fattibilità e sicurezza delle trasfusioni a domicilio, soddisfazione delle famiglie e costi per il Servizio Sanitario Regionale (SSR).

Materiali e metodi: sono stati arruolati 6 pazienti con patologie in fase terminale con necessità di supporto trasfusionale. È stato somministrato ai genitori un questionario di gradimento anonimo per valutare contesto familiare, rapporto con il team e sicurezza.

Risultati: I pazienti erano affetti da Leucemia Linfatica Acuta, Sarcoma di Ewing e Linfoma di Hodgkin, con età media di 13,8 anni, residenti in tutte le Aziende Sanitarie della Regione. Sono state eseguite 101 trasfusioni di emazie/piastrine a domicilio con durata media della prestazione di 2,5 ore, coinvolgendo personale dell'equipe di cpp specialistiche del Centro di Riferimento Regionale, delle Pediatrie locali e dei Distretti. Non si sono registrati eventi avversi. Tutti i genitori hanno apprezzato la riduzione degli accessi ospedalieri e il mantenimento della propria routine, nonché la qualità dell'assistenza. L'analisi dei costi mostra un risparmio di 420 € per ogni trasfusione di piastrine e di 473 € per le emazie rispetto al regime ospedaliero.

Conclusioni: Lo studio dimostra la fattibilità e la sicurezza delle trasfusioni a domicilio, evidenzia la soddisfazione delle famiglie e i benefici per il SSR. L'integrazione dei diversi attori nella Rete Regionale di CPP ha permesso di offrire un percorso omogeneo indipendentemente dal luogo di residenza del bambino.



Pos. P067 (94 di 128) 3. Ematologia Oncologica

PROPRIETÀ FERRO-CHELANTI DI ELTROMBOPAG NELLA LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA IN ETÀ PEDIATRICA

M. Argenziano¹, A. Di Paola², C. Tortora¹, E. Pota¹, M. Di Martino¹, D. Di Pinto¹, M. marropodi¹, C. Di Leva¹, F. Rossi¹

¹ Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

² Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

La leucemia mieloide acuta (LMA) rappresenta il 20% delle leucemie pediatriche. Essa è caratterizzata da una prognosi infausta ed una sopravvivenza a lungo termine di circa il 50%. La polichemioterapia rappresenta la terapia standard. A causa della prognosi non ottimale e dei numerosi effetti collaterali della chemioterapia, nuove strategie terapeutiche sono fortemente necessarie. Un emergente target terapeutico è il ferro. Esso partecipa a numerosi processi fisiologici ed il suo metabolismo è finemente regolato. L'aumento della concentrazione di ferro intracellulare causa danno cellulare. Le cellule tumorali richiedono elevate concentrazioni di ferro intracellulare per la propria sopravvivenza e, per tale motivo, i chelanti del ferro sono proposti come possibili farmaci anti-neoplastici. I chelanti del ferro Deferasirox (DFX) ed Eltrombopag (ELT) presentano effetti anti-tumoral, in tumori solidi e nelle leucemie, promuovendo l'apoptosi ed inibendo la proliferazione delle cellule tumorali.

Nel nostro studio abbiamo valutato l'effetto anti-tumorale di ELT e DFX, sia singolarmente sia in combinazione con la citarabina, nella linea cellulare di LMA "THP-1". Abbiamo dimostrato che ELT e DFX riducono la concentrazione di ferro intracellulare, sia mediante le proprietà ferro-chelanti, sia modulando i livelli di espressione della ferroportina (FPN-1) e del recettore della transferrina (TFR-1), trasportatori del ferro. Abbiamo inoltre dimostrato che ELT potenzia gli effetti anti-neoplastici *in vitro* della citarabina, promuovendo processi apoptotici e riducendo la vitalità e la proliferazione cellulare, suggerendo un possibile sinergismo. Questo risultato apre la strada a nuove prospettive terapeutiche che potrebbero consentire la riduzione degli effetti collaterali dose-correlati ed il rischio di chemio-resistenza causati dalla citarabina.



Pos. P068 (95 di 128) 3. Ematologia Oncologica

INFUSIONE DI LINFOCITI DEL DONATORE (DLI) NON MANIPOLATI DOPO TRAPIANTO HLA-APLOIDENTICO A/B T- E B- DEPLETO.

Chiara Rosignoli^[1], F. Galaverna^[1], R. Carta^[1], M. Becilli^[1], D. Pagliara^[1], M. Algeri^[1], E. Girolami^[1], S. Biagini^[1], G. Li Pira^[1], E. Boccieri^[1], F. Quagliarella^[1], M. Catano^[1], Del Bufalo F^[1], Merli P^[1], Locatelli F^[1]^[2].

^[1] Dipartimento di Onco-Ematologia pediatrica, IRCCS, Ospedale pediatrico Bambino Gesù, Roma.

^[2] Dipartimento di Ginecologia e Pediatria, Università La Sapienza, Roma.

Background: Il trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) rappresenta la cura di numerose patologie maligne, e la ricaduta di malattia risulta il principale motivo di fallimento. L'utilizzo di donatore HLA-aploidentico può permettere l'infusione di DLI post-trapianto nei pazienti ad alto rischio di recidiva.

Pazienti&metodi: 28 pazienti ad alto rischio di recidiva per very high risk alla diagnosi, precedente trapianto e malattia residua minima (MRD) positiva pre-trapianto, sottoposti ad aplo-HSCT tra 08/2016 e 03/2021 (TAB.1) hanno ricevuto DLI post-trapianto in profilassi (15/28) o pre-emptive (13/28) per riposizionamento di MRD, ad una mediana di 4,6 mesi post-trapianto.

Risultati: la mediana di cellule CD3+, CD4+ e CD8+ infuse è stata pari a $0,3 \times 10^6/\text{kg}$, $0,18 \times 10^6/\text{kg}$ e $0,11 \times 10^6/\text{kg}$ rispettivamente; 14 pazienti hanno ricevuto più di una infusione. L'incidenza cumulativa di graft versus host disease (GvHD) post-DLI grado III-IV è stata pari al 21%. Il tasso di risposta nei pazienti con riposizionamento di MRD è stato del 46% (6/13); 10 pazienti sono andati incontro a recidiva di malattia dopo una mediana di 2 mesi dalla prima infusione di DLI. Con un follow-up mediano di 24 mesi, la sopravvivenza libera da malattia è del 63% (95% CI), con una sopravvivenza globale del 77% (95% CI). La mortalità trapianto-relata risulta del 12% (95% CI), di cui nessun caso correlato alla somministrazione di DLI.

Conclusioni: l'infusione di DLI post aplo-HSCT a/b T- e B-depleto risulta possibile e sicura, con risultati incoraggianti sulla negativizzazione della MRD post-trapianto.

**Pos. P069** (96 di 128) 3. Ematologia Oncologica**LINFOMA DI HODGKIN NODULARE A PREVALENZA LINFOCITARI: CASISTICA MONOCENTRICA***L.cara, A.b.aru, C.atzeni, G.congiu, R.mura**SC Oncoematologia Pediatrica ARNAS G.Brotzu*

Il linfoma di Hodgkin nodulare a prevalenza linfocitaria (LHPL) rappresenta un raro sottotipo (5-8%) di HL CD 20+, malattia per lo più localizzata, decorso clinico indolente, buona prognosi e possibile trasformazione in LNH B. Riportiamo la nostra casistica di pazienti con LHPL diagnosticati tra il 2011 e il 2021. Gli 11 pazienti, tutti maschi, di età media 12 anni, istologia confermata da revisione centralizzata, in maggioranza presentavano malattia localizzata (2 in stadio IA, 6 in IIA), 3 invece presentavano all'esordio malattia avanzata con stadio III, uno con interessamento massivo della milza e sintomi sistemici. I 4 pazienti che sono stati trattati secondo protocollo AIEOP LH 2004, con chemioterapia + radioterapia, sono in 1RC dopo una mediana di osservazione di 9 anni, 1 con SNM (carcinoma della tiroide metastatico). Nei 6 pazienti con diagnosi più recente e malattia localizzata si è adottata strategia meno aggressiva, in 2 wait and see dopo linfadenectomia, in 4 chemioterapia con CVP. Dei 2 pazienti sottoposti a strategia osservazionale 1 è recidivato, trattato con CVP è in 2 RC. Dei 4 pazienti trattati in prima linea con CVP 1 (stadio IIA) è recidivato, trattato con COPP/ABV + radioterapia ha presentato 2 recidiva ed è attualmente in 3 RC dopo autotrapianto, gli altri 3 sono in 1 RC. L'ultimo paziente in stadio III B con localizzazione splenica è andato in progressione dopo chemioterapia con OEPA ed è attualmente in RC dopo R-CHOP. Nessun paziente ha presentato trasformazione in Linfoma non Hodgkin B.



Pos. P070 (97 di 128) 3. Ematologia Oncologica

INTERVENTO ARTETERAPEUTICO DURANTE AFERESI IN ONCOLOGIA PEDIATRICA

R. Rana, M. Cipriani, C. Rutigliano, T. Perillo, M. Grassi, P. Muggeo, M. Cervellera, G. Arcamone, N. Santoro

UOC PEDIATRIA OPEDALIERA AD INDIRIZZO ONCOEMATOLOGICO - AOU POLICLINICO DI BARI

L'Arteterapia, con intervento intermodale, diviene parte integrante del percorso di cura dei piccoli pazienti sottoposti ad aferesi di cellule staminali ematopoietiche, al fine di ridurre il forte stress emotivo legato al trattamento medicale. L'Arteterapia è una disciplina che favorisce il contatto con le proprie percezioni corporee all'interno della nuova realtà ospedaliera, del vissuto quotidiano e delle relazioni sociali trasformate a causa della malattia. Durante la procedura di aferesi, l'arteterapia accompagna e favorisce la buona riuscita del processo medicale generando uno spazio sano in cui il bambino può concentrarsi sui propri bisogni ed estraniarsi dal trattamento in corso.

Il mezzo artistico è alleato del paziente che recupera il proprio potere decisionale ed esprime emozioni, sentimenti, paure, tensioni senza filtro o timore. L'arte consente al paziente di riappropriarsi del proprio mondo e della capacità di creare in autonomia trasformando il momento in un contenitore di significati consci e inconsci. In questo modo, grazie al contatto con il gioco simbolico e con l'interazione che ne deriva, scorrono rapide le ore necessarie all'aferesi. L'esperienza arteterapeutica permette inoltre di rielaborare l'esperienza che bambino, famiglia e caregiver stanno vivendo e dare altri significati al processo in corso non dovendo necessariamente ricorrere all'espressione verbale ma utilizzando il linguaggio artistico come mezzo di comunicazione. Infine, l'arteterapia permette di evitare procedure di sedazione anche nei pazienti più piccoli.

I pazienti che hanno partecipato alle sessioni di arteterapia in aferesi sono un totale di 10 con un'età compresa tra i 3 e i 12 anni.



Pos. P071 (98 di 128) 3. Ematologia Oncologica

UN CASO DI SINDROME DI SUSAC IN PAZIENTE CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA-T (LLA-T)

F. Delle Cave¹, S.i. Tripodi², A. Agostini², F. Compagno², A. Panigari², E. Bergami², S. Recupero², T. Mina², R. Amariti¹, A. Apicella¹, F. Bonetti², G. Giorgiani², E. Marchioni³, M. Zecca²

¹ U.O.C. Pediatria, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo;

² U.O.C. Oncoematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo;

³ U.O.C. Neurologia e Neuroriabilitazione, Fondazione Mondino, Istituto Neurologico Nazionale a Carattere Scientifico IRCCS;

G. 17 anni, affetto da LLA T, alto rischio, in trattamento secondo protocollo AIEOP BFM ALL 2017, in corso protocollo III, terza volta.

Giunge in PS in stato comatoso, GCS 6/15, in respiro spontaneo, con movimenti masticatori afinalistici, pupille poco reagenti allo stimolo luminoso, episodi di tachicardia ed ipertensione associati a distonie. In anamnesi il mese precedente infezione paucisintomatica da SARS-COV2, con positività molecolare per 4 settimane. Agli esami ematici neutropenia grave, ferritina ed LDH elevati (78.250 ng/ml - 2332 mU/ml). Eseguiti: TC encefalo, esame del liquor, esami tossicologici, tutti negativi. All'EEG: tracciato di basso voltaggio e scarsamente reagente, senza franche anomalie parossistiche; alle RMN encefalo seriate riscontro di "focali alterazioni di segnale, iperintense a sede corticosottocorticale in regione emisferica cerebellare bilateralmente; a carico delle strutture nucleocapsulari bilateralmente, a sede corticotocorticale sparse a livello parietale sinistra, occipitale destra; multiple puntiformi aree di iposegnale diffuse a tutta la sostanza encefalica riferibili a microdepositi di emosiderina". Ipotizzata un'encefalopatia di natura disimmune-infiammatoria, con componente vasculitica. Data la scarsa risposta alla terapia steroidea e con IVIG, effettuati 6 cicli di plasmateresi, con miglioramento clinico. In seguito a riabilitazione intensiva il paziente ha risolto l'ipostenia dell'emilato sinistro, ma è persistita riduzione del visus dell'occhio destro ed ipoacusia sinistra, per cui è stata posizionata protesi acustica. La rivalutazione del caso ha permesso di identificare un fenotipo clinico tipo Sindrome di Susac, una microangiopatia ad origine autoimmune caratterizzata da encefalopatia, occlusioni delle arterie retiniche e sordità neurosensoriale, nel nostro caso verosimilmente secondaria all'infezione da SARS-COV2.



Pos. P072 (99 di 128) 3. Ematologia Oncologica

CHEMIOTERAPIA AD ALTE DOSI: UN'INDICAZIONE TERAPEUTICA ANCORA ATTUALE

W. Accini¹, R.f. Schumacher¹, C. D'ippolito¹, V.m. Folsi¹, E. Bertoni¹, G. Carracchia¹, C. Gorio¹, M. Comini², A. Lanfranchi², F. Porta¹

*1*Unità di Oncoematologia Pediatrica e CTMO Pediatrico, Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili Brescia,

2 Laboratorio Cellule Staminali, Sezione di Ematologia e Coagulazione, U.O. Laboratorio Analisi Chimico Cliniche, ASST Spedali Civili Brescia

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche autologhe rappresenta una strategia terapeutica finalizzata a potenziare il ruolo della chemioterapia convenzionale in pazienti affetti da malattia ad alto rischio.

Il presente studio ha analizzato l'outcome di una coorte di pazienti trattati dal Gennaio 2010 al Maggio 2020 presso l'Oncoematologia pediatrica di Brescia.

Obiettivo primario dello studio è stata la valutazione dell'efficacia delle procedure di arruolamento dei pazienti al trapianto e il loro outcome in termini di overall survival ed event free survival.

Sono stati arruolati trentatré pazienti. Le diagnosi più frequenti sono risultate essere neuroblastoma e sarcoma di Ewing.

L'indicazione ad eseguire un trapianto autologo è stata la patologia metastatica, o le caratteristiche biologiche aggressive della neoplasia, nella maggioranza dei casi. La recidiva di malattia è stata la principale indicazione ad eseguire tale terapia come strategia di salvataggio.

Venticinque pazienti hanno eseguito il trapianto autologo in prima linea mentre sette pazienti sono stati sottoposti a chemioterapia ad alte dosi con rescue di cellule staminali autologhe dopo recidiva o progressione di malattia.

L'overall survival (OS) dell'intera coorte a 2 anni è pari all'87% e 68% a 5 anni con un follow medio pari a 61.6 mesi (range 12-120 mesi).

L'event free survival (EFS) è risultata pari al 57% a 2 anni e del 33% a 5 anni quando eseguita dopo recidiva.

La procedura di raccolta e reinfusione di cellule è eseguibile anche in pazienti già precedentemente sottoposti a trattamenti chemioterapici molto intensi con risultati allineati al trend riportato dai principali gruppi cooperativi internazionali.



Pos. P073 (100 di 128) 3. Ematologia Oncologica

UTILIZZO DEL TREOSULFANO COME TERAPIA DI CONSOLIDAMENTO IN BAMBINI FRAGILI CON TUMORI SOLIDI

V. Pintabona¹, E. Soncini¹, M. Maffei¹, V. Folsi¹, W. Accini¹, C. D'ippolito¹, M. Comini², R.f. Schumacher¹, A. Lanfranchi², F. Porta¹.

1.U.O. Oncoematologia Pediatrica e Centro Trapianto di Midollo Osseo Pediatrico - ASST Spedali Civili, Brescia

2.Laboratorio Cellule Staminali – ASST Spedali Civili, Brescia

Caso 1

Ragazzo di 15 anni con sindrome di Coffin-Siris con riscontro di sarcoma indifferenziato pelvico con espressione di marcatori neuroectodermici con metastasi polmonari. Trattamento secondo protocollo EpSSG-RMS 2005, intervento chirurgico e successiva radioterapia. Vista origine tumorale ed estensione di malattia si è deciso di effettuare terapia di consolidamento con autotrapianto utilizzando treosulfano 42gr/kg, fludarabina 160mg/mq e Melphalan 140mg/mq, seguito da terapia di mantenimento con Ciclofosfamide e Celecoxib. L'utilizzo del treosulfano è stato determinato dalla presenza di epilessia (secondaria a sindrome) e quadro di tubulopatia come evento avverso alle chemioterapie.

Ad un anno dal trapianto il paziente è in remissione di malattia.

Caso 2

Bambino di 5 anni con sindrome di VACTERL e diagnosi di neuroblastoma MYCN non amplificato stadio 4, trattato secondo protocollo AIEOP-HR-NBL st. IV.

Le chemioterapie sono state complicate da un quadro di microangiopatia trombotica che ha necessitato di Eculizumab per la risoluzione ed intervento chirurgico in due tempi per sede di malattia. In seguito è stato sottoposto a terapia di consolidamento con Treosulfano 36gr/mq, Thiotepa 10mg/kg e Melphalan 140mg/mq. L'utilizzo del treosulfano è stato determinato per minimizzare la tossicità renale dei farmaci.

A sei mesi da trapianto si presenta in remissione di malattia e sta proseguendo le cure con terapia con anti-GD2.

Possiamo dunque dire che in casi selezionati il treosulfano è un farmaco potenzialmente utile anche nelle HD therapy di consolidamento a tumori solidi. Il successivo follow-up a lungo termine ci darà l'outcome definitivo dei suddetti pazienti.



Pos. P074 (101 di 128) 3. Ematologia Oncologica

DLBCL INSORTO SU LINFOMA FOLLICOLARE BCL2-.

A.tignanelli[°], S.merli[°], F.cennamo[°], M.maltese[°], A.barone[°], F.introzzi[°], A.tiri[°], R.p.serra[°], f.savina[°] Em.martella[^], C.mancini[^], M.pillon, Esg.d'amore, P.bertolini[°]

[°] UOC Oncoematologia Pediatrica- Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma,

[^]Anatomia Patologica- Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma,

Clinica Oncoematologica -Università di Padova,

UOC di Anatomia Patologica- AULSS8 Berica del Veneto

Bambino di 7 aa con pacchetto linfonodale alla radice della coscia dx. Ecografia: linfadenopatie ipoecogene e vascolarizzate, la maggiore 44x22x51 mm.

Alla RMN neoformazione estesa cranio-caudalmente per 14 cm, costituita da formazioni nodulari a grappolo, con sviluppo endoaddominale a livello del canale inguinale dx.

Negativa la ricerca di malattie infettive. Alla PET lesioni ad elevata attività metabolica a livello iliaco esterno e inguino-crurale dx.

Biopsia con esito di DLBCL probabilmente insorto su linfoma follicolare (FL) BCL-2 negativo.

Sebbene l'aspetto follicolare sia stato riconoscibile dalla parziale persistenza di cellule follicolari dendritiche residue (CD21, CD23 e CD4 positive) e dai marker centrofollicolari (CD10, BCL6, HGAL, LMO2), alcuni aspetti solitamente presenti nel pFL sono risultati completamente assenti (la relativa circoscrizione, la parziale conservazione di un mantello IgD+, nonché l'aspetto citologico delle cellule blastoidi e l'assenza di aree diffuse).

L'indice proliferativo valutato con il Ki-67 nell'area di massima intensità era di circa l'80%.

Era inoltre rilevata bassa espressione di C-MYC, e la ricerca di EBV con metodica EBER ha dato esito negativo.

Sottoposto a chemioterapia secondo protocollo AIEOP LNH 97 + Rituximab con risposta completa.

L'aspetto peculiare di questa lesione, che merita a nostro avviso una segnalazione, è la presenza di residui aspetti di linfoma follicolare BCL2- in associazione con un linfoma a grandi cellule B diffuso. Tale evenienza è frequente nei linfomi di pazienti adulti, ma eccezionale in casi pediatrici, in quanto i linfoma follicolari di tipo pediatrico hanno scarsissima tendenza alla evoluzione in forme aggressive.



Pos. P075 (102 di 128) 3. Ematologia Oncologica

PROCESSO LINFOPROLIFERATIVO CUTANEO INDOLENTE CD8+/CD56+ IN PAZIENTE PEDIATRICO

A.tiri°, F.cennamo°, M.maltese°, F.introzzi°, a.barone°, S.merli°, F.savina°, A.arlotta°, A.tignanelli°, R.p. Serra°, M.pillon, E.s.g.d'amore, P. bertolini°*

° UOC Oncoematologia Pediatrica-Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma

Clinica Oncoematologica Pediatrica- Università di Padova

**UOC Anatomia Patologica-AULSS8 Berica del Veneto*

Presentiamo il caso di un bambino di 4 aa con lesioni eritemato-infiltrative simil panniculitiche, indolenti, ad arti superiori, inferiori, genitali e volto (Figura 1). La biopsia incisionale evidenziava una "proliferazione dermo-ipodermica T linfocitaria con riarrangiamento clonale del TCR, ad immunofenotipo citotossico: linfoma dei linfociti T periferici". La revisione centralizzata ha mostrato una proliferazione di linfociti atipici dermo-ipodermica, non epidermotropi, a fenotipo T (CD2+, CD3+, CD5+, CD7+ parziale), CD8+/CD4-, citotossici (Perforina+, Tia1+, GranzymeB+), privi di espressione di CD30. Le cellule neoplastiche esprimevano inoltre intensamente il CD56 ed il bF1 (indicativo di espressione del TCR alfa-beta); era inoltre focalmente positivo l'anticorpo TCR C gamma M1 (gamma 3.20) mentre risultava non espresso il TCR-delta (clone H-41)

La stadiazione della malattia mediante aspirato midollare, BOM, ecografia, PET e TC ha permesso di escludere malattia extracutanea. Abbiamo concordato atteggiamento di sola sorveglianza. Le lesioni cutanee hanno mostrato remissioni spontanee e saltuarie riaccensioni. La BOM ripetuta a 12 mesi, rimaneva senza segnali di allarme.

A 3 anni dalla diagnosi le lesioni sono ridotte in numero e hanno un andamento con saltuarie riaccensioni agli arti inferiori, senza che sia mai stato riscontrato coinvolgimento extracutaneo.

Questo caso si presenta come una forma particolare di processo linfoproliferativo cutaneo indolente e senza la storia naturale aggressiva descritta in molti linfomi primitivi cutanei disseminati a cellule T periferiche degli adulti.

Per la diagnosi e la gestione di questi rari linfomi cutanei, sono essenziali una gestione individualizzata e una collaborazione multicentrica.



Pos. P076 (103 di 128) 3. Ematologia Oncologica

BRENTUXIMAB VEDOTIN PER IL TRATTAMENTO DI LINFOMA ANAPLASTICO A GRANDI CELLULE SISTEMICO

M. Lecis¹, A. Pancaldi¹, G. Fiumana¹, Mc. Cano², L. Iughetti^{1,2}

1. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli studi di Modena e Reggio Emilia

2. Unità di Onco-Ematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Modena

Background: Brentuximab Vedotin è un coniugato farmaco-anticorpo con un anticorpo diretto contro il CD30 legato all'agente distruttore dei microtubuli monometil auristatina E (MMAE). Induce l'apoptosi selettiva nelle cellule CD30-positive determinando l'arresto del ciclo cellulare ed è utilizzato nei Linfomi di Hodgkin CD30+ refrattari e nei linfomi sistemici anaplastici a grandi cellule.

Caso Clinico: Bambina di 7 anni con lesione eritematosa, dolente, dura alla radice della coscia sinistra, inizialmente inquadrata come noxa infettiva, successivamente sospetta per natura neoplastica all'ecografia ed alla RMN. Alla biopsia linfoma anaplastico a grandi cellule CD30+ (denso infiltrato dermico costituito da elementi atipici di taglia medio-grande, con nuclei vescicolosi, lievemente pleomorfi, nucleoli visibili, numerose figure mitotiche e foci di necrosi tumorale. Immunofenotipo: CD43, CD30, ALK e TIA-1 diffusamente positivi; CD3 e CD4 focalmente positivi. Negative le reazioni per CD20, CD10, CD5, CD56, CD34, MPO, CD117, CD1a, PAX-5, KP-1, CD123, CD8, CD163, MUM-1, e proteina S-100. Attività citoproliferativa (Mib-1) pari al 90%. TC total body positiva per multiple stazioni linfonodali sovra e sottodiaframmatiche e con lesioni a reni, pancreas e parete addominale. Aspirato midollare, rachicentesi e RMN encefalo e rachide negative. Iniziata terapia secondo protocollo AIEOP ALCL99 High Risk, con notevole riduzione delle lesioni nodali e sistemiche accertata alla TC di controllo, ma con progressione di malattia cutanea clinica ed istologica. Iniziava dunque terapia con Brentuximab Vedotin (1,8 mg/kg ogni 21 giorni) con beneficio evidente già dopo la prima somministrazione.



Pos. P077 (104 di 128) 3. Ematologia Oncologica

UN RARO CASO DI PRESENTAZIONE OCULARE DI LINFOMA ANAPLASTICO A GRANDI CELLULE

A.de Matteo¹, M.cuzzo², P.stellato¹, M.alagia², S.buffardi¹, N.marra¹, G.giagnuolo¹, R.cuccurullo¹, G.beneduce¹, G.menna¹

1.UOC Oncoematologia Pediatrica, AORN Santobono Pausilipon

2.Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Napoli Federico II

Il linfoma anaplastico a grandi cellule ALK-positivo(ALK+ ALCL) rappresenta il 15% dei Linfomi non-Hodgkin dell'età pediatrica. Sono caratteristici all'esordio: stadio avanzato di malattia, sintomi sistemici, fenomeni paraneoplastici e coinvolgimento extranodale. Molto rara è la localizzazione oculare, descritta sporadicamente a livello del segmento anteriore e degli annessi oculari.

Maschio, 5 anni e 9 mesi, in benessere esoftalmo, emorragia congiuntivale sinistra e tumefazioni scapolare destra e addominale sinistra. Alla TC total body riscontro di: lesione solida intra ed extraconica non dissociabile dai muscoli retto inferiore e laterale e dal bulbo oculare sinistro; linfadenopatie multiple; conglomerato solido in mediastino anterosuperiore e posteriore, con estensione prevertebrale a colata dalla regione sottocarenale alla regione retrocrurale distale; gettoni solidi cutanei e intraddominali retroperitoneali. Alla RMN la lesione oculare impronta e devia il nervo ottico senza alterazioni di segnale, alla valutazione oftalmologica fondo oculare ed ecografia bulbare nella norma. Aspirato midollare e rachicentesi esplorativa negativi. L'esame istologico mostra la presenza di cellule linfoidi atipiche di medie-grandi dimensioni ALK+, traslocazione t(2;5) positiva; si pone diagnosi di ALK+ ALCL con malattia minima disseminata positiva. Inizia le cure secondo protocollo AIEOP ALCL 99 con risoluzione della lesione oculare dopo il primo ciclo di polichemioterapia, netta riduzione delle restanti lesioni, negativizzazione della malattia residua minima.

Sebbene ALK+ALCL si presenti come malattia diffusa all'esordio, l'assenza di sintomi sistemici e la localizzazione oculare con epicentro il muscolo retto laterale rappresenta una peculiarità clinica di presentazione che necessita di un approccio multidisciplinare per una corretta stadiazione e follow-up della malattia anche a livello SNC.

**Pos. P078** (105 di 128) 3. Ematologia Oncologica**UN CASO DI LEUCEMIA LINFOBLASTICA “ACUTA”**

A. Castagna(1), E. Borelli(1), G. tomasi(1), C. cecon(1), G. tessarin(1), R. Badolato(1), V.m. Folsi(2), Fr. Schumacher(2), C. D'ippolito(2), W. accini(2), E. Bertoni(2), E. pintabona(2), E. Soncini(2), M. Maffei(2), G. carracchia(2), C. Gorio(2), F. Porta(2)

1 Università degli Studi di Brescia, Scuola di Specializzazione in Pediatria

2 UO Oncoematologia Pediatrica e Centro Trapianto Midollo Osseo Pediatrico - ASST Spedali Civili

La leucemia linfoblastica acuta (LLA) è il tumore ematologico pediatrico più comune, spesso fatale se non trattata rapidamente. Rari casi possono avere però esordio atipico e indolente. Riportiamo il caso di un paziente di 18 mesi valutato (G0) per anemia iporigenerativa isolata (Hb 3,5 g/dL; reticulociti 0%). All'esame morfologico su sangue periferico non si riscontravano blasti, mentre l'analisi in citometria a flusso su sangue da aspirato midollare (SM) rilevava una linea blastica linfoide B in bassa percentuale 10% circa. Tale linea cellulare ha mostrato un incremento graduale, lento e mai eccedente la soglia del 25% (SM G22 blasti 13%, SM G41 blasti 15%, SM G72 blasti 13%). L'analisi molecolare delle traslocazioni cromosomiche ha mostrato presenza del riarrangiamento BCR/ABL (Ph+, t(9;22)). L'emocromo nel periodo di follow-up (3 mesi circa) è rimasto stabile con una modesta leucocitosi (GB massimi 33,950/mm³, equamente divisi tra linfociti e neutrofili), valori piastrinici sempre nella norma e una anemia persistente che ha richiesto supporto trasfusionale. A completamento diagnostico è stata eseguita una biopsia osteomidollare (G40 blasti 40%) e l'analisi quantitativa del riarrangiamento BCR/ABL: breakpoint p210 (tipico della leucemia mieloide cronica) e valore assoluto del trascritto di 500.400 al G41 e di 232.195 al G58. Contestualmente, dal G48 al G113 il paziente ha presentato infezione da SARS-CoV-2, decorsa asintomatica. Alla luce del quadro clinico lentamente progressivo, asintomatico (atipico per una leucemia linfoblastica acuta) e della concomitante infezione da SARS-CoV-2, si decideva di aspettare la negativizzazione dell'infezione prima di intraprendere la chemioterapia secondo protocollo EsPhALL2017 (quasi 90 giorni).



Pos. P079 (106 di 128) 3. Ematologia Oncologica

CAR-T COME TERAPIA DI SALVATAGGIO IN UN CASO DI RICADUTA DI LLA TARDIVA RESISTENTE

V.m. Folsi¹, E. Soncini¹, M. Maffei¹, E. Pintabona¹, V. Todescato^{1,2}, A. Beghin³, F. Boldà³, M. Comini³, A. Lanfranchi³, F. Porta¹

1. U.O. Oncoematologia pediatrica e TMO- Ospedale dei Bambini- Spedali Civili

2. Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi

3. Laboratorio Cellule Staminali, Sezione Ematologia Coagulazione, U.O.C. Analisi Chimico-Cliniche, Spedali Civili

E' stata trattata con successo la prima paziente pediatrica presso il reparto di Oncoematologia Pediatrica degli Spedali Civili di Brescia con una terapia innovativa in campo Onco-Ematologico: i CAR-T.

La paziente è una ragazzina di 12 anni esordita nel 2015 con Linfoma Non Hodgkin a precursori B, stadio III interessamento osseo, SNC e BOM negative; sottoposta a terapia secondo protocollo LNH-97, in stop terapia da luglio 2017.

A gennaio 2021 ricaduta tardiva di Leucemia Linfoblastica Acuta SNC negativa, per cui iniziava terapia secondo protocollo LLA REC 2003 con i blocchi F1, F2. Al termine del F2 persistenza di malattia con MRD>50%. Vista la resistenza alla terapia, si procedeva con il protocollo InterALL-HR-2010 in preparazione al trattamento con i CAR-T. Il controllo dell'MRD vedeva una parziale risposta con MRD 12% pre-CAR-T.

A maggio 2021 previa terapia linfodepletiva venivano infusi $1,6 \times 10^8$ CD3+CAR-T (Kymriah). Dopo 4 giorni compariva febbre, ipotensione ed ipossiemia quadro ascrivibile a CRS grado II per cui si trattava con unica dose di Tocilizumab con beneficio.

L'MRD al G+17 e G+30 risultava negativa.

La persistenza dei CAR-T, dopo infusione, veniva monitorata a +1,+3,+7,+10,+14,+16 giorni su PBMC e CD3+selezionati, tramite una tecnica ad elevata sensibilità: ddPCR rilevando già a G+3 la presenza dei CAR-T con un picco massimo a G+10 (vedi grafico).

È fondamentale in questo tipo di terapia il monitoraggio con tecniche molto sensibili, poichè è stato dimostrato che anche basse concentrazioni di cellule CAR-T sono in grado di avere un'efficace funzione terapeutica.



Pos. P080 (107 di 128) 4. Altro

EFFICACIA DELL'ASSOCIAZIONE DI ABATACEPT ALLA PROFILASSI STANDARD NELLA PREVENZIONE DELLA GVHD ACUTA IN UNA COORTE DI 9 PAZIENTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE (TCSE) DA DONATORE NON CORRELATO AD ALTO RISCHIO PER LA COMPLICANZA

F. Gottardi [¹][²], E. Boccieri [¹], F. Quagliarella [¹], M.I. Catanoso [¹], F. Fabozzi [¹], R. Carta [¹], M. Becilli [¹], M. Algeri [¹], F. Galaverna [¹], R.m. Pinto [¹], F. Del Bufalo [¹], D. Pagliara [¹], T. Corsetti [³], P. Merli [¹], F. Locatelli [¹],[⁴]

1. Dipartimento di Oncoematologia, Terapia Cellulare, Terapie Geniche e Trapianto Emopoietico, IRCCS

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma.

2. Alma Mater Studiorum Università di Bologna, Scuola di Specializzazione in Pediatria

3. Farmacia Ospedaliera, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma.

4. Università La Sapienza, Roma.

La graft versus host disease (GvHD) acuta di grado severo (III-IV) risulta ancora una delle principali cause di mortalità legata al TCSE nei primi 100 giorni. Il rischio di sviluppare la GvHD è più elevato in presenza di donatore non correlato, proporzionalmente al grado di *mismatch* tra donatore e ricevente. L'inibizione del costimolo T-cellulare CD28-mediato è ottenibile con abatacept, la cui efficacia e sicurezza sono state recentemente dimostrate in uno studio di fase II condotto in pazienti con donatore non correlato (Watkins, JCO 2021). Presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù sono stati trattati 9 pazienti (range età 18 mesi-20 anni), sottoposti a TCSE da donatore non correlato con 1 o più *mismatch* HLA e/o trapiantati con cellule staminali periferiche (**tabella I**). Tutti hanno ricevuto abatacept (10 mg/Kg/dose) in giornata -1, +5, +14 e +28 dall'infusione del *graft*. Il trattamento è stato associato alla profilassi standard con ciclosporina e metotrexate *short-term*. Con un *follow-up* medio di 65 giorni, 8/9 pazienti non hanno sviluppato GvHD acuta. Un paziente ha presentato GvHD intestinale di grado 3 in giornata +60, con concomitante infezione intestinale. Nessun paziente ha presentato effetti avversi correlabili alla somministrazione di abatacept. Non si è osservato un significativo aumento delle infezioni.

Con i limiti del ridotto numero di pazienti trattati e del *follow-up* relativamente breve, i nostri dati supportano la sicurezza e l'efficacia di abatacept nell'ambito della profilassi per la GvHD acuta in trapianti da donatore non correlato con *mismatch* e/o con impiego di CSE periferiche.

**Pos. P081** (108 di 128) 4. Altro

LE PATOLOGIE ONCOEMATOLOGICHE IN ETÀ EVOLUTIVA: UNA RICERCA ESPLORATIVA SULLE IMPLICAZIONI PSICOLOGICHE PER I PAZIENTI E I LORO GENITORI

M. Montanaro[^], C. Dotto, V. Cecinati[^], L. Brescia[^], S. Spaggiari*, D. Di Riso**[^] *Struttura Complessa di Pediatria e Oncoematologia Pediatrica "Nadia Toffa", Ospedale Santissima Annunziata, Taranto** *Dipartimento Psicologia dello Sviluppo e Socializzazione (DPSS), Università degli Studi di Padova*

La diagnosi di patologia oncoematologica rappresenta un evento potenzialmente stressante nella vita di un bambino/adolescente e della sua famiglia, percezione ulteriormente aggravata dal Covid-19. La nostra ricerca si è posta dunque l'obiettivo di indagare il vissuto psicologico del giovane con patologia oncoematologica e della propria madre durante il periodo pandemico, oltre che aspetti della relazione genitore-figlio. Abbiamo utilizzato diversi strumenti (SDQ, STAI-C, SAAS-C, CCSC-R1, paura contagio Covid-19, paura ritorno attività post Covid-19), per analizzare un campione di 33 soggetti con patologia oncoematologica (16 M, 17 F), di età 7-15 anni (M=10,78), in cura presso le U.O. di Oncoematologia Pediatrica di Taranto e Treviso e le rispettive madri (M=41,76 anni). Ad essi abbiamo appaiato un gruppo di controllo per genere ed età. Alle madri sono stati somministrati i seguenti strumenti: GHQ, ASA-27, STAI, PSI, PSQI, SDSC, paura contagio figlio Covid-19, paura ritorno attività figlio post Covid-19.

Dai risultati è emerso che l'ansia di separazione era significativa sia nella madre ($p=.023$) che nel bambino (paura di stare solo ($p=.003$); paura abbandono ($p=.024$)) e che quest'ultima correlava direttamente con alcune variabili della madre (ansia tratto [$r = .52$; $p = .014$]; STAI Totale [$r = .49$; $p = .023$]; PSQI Totale [$r = .50$; $p = .021$]), e con alcune variabili del bambino stesso (paura contagio Covid-19 [$r = .55$; $p = .009$]; paura ritorno attività post Covid-19 [$r = .66$; $p = .001$]). Nei pazienti pediatrici il funzionamento di base appariva conservato (nella norma 93%), senza livelli significativi di ansia o paure legate al Covid-19 ($p>.050$) per il probabile uso di strategie di coping più adattive ed una maggiore resilienza. Diversa la situazione per le loro madri, che presentavano uno stato salute generale non del tutto preservato (lievi difficoltà 51,5%, clinico 33,3%) e livelli significativi di ansia generale ($p=.000$), di stato ($p=.000$) e di tratto ($p=.001$); difficoltà nel sonno (personali: PSQI totale $p=.000$; nel proprio figlio: SDSC totale $p=.011$); più tempo medio trascorso con il figlio malato ($p=.000$) e paure significative per il figlio legate al Covid-19 (Contagio: $p=.000$; Ritorno attività post Covid $p=.001$). Lo stress genitoriale, invece, non appariva significativo in queste madri ($p>.050$). I risultati evidenziano l'importanza di un approccio multimodale e multimetodo nella valutazione psicodiagnostica in ambito oncoematologico pediatrico.



Pos. P082 (109 di 128) 4. Altro

FUNCTIONAL ABILITIES ASSESSMENT IN PEDIATRIC ONCOLOGY (FAAP-O) SCALE: VALIDAZIONE DI UNO STRUMENTO DI MISURA DELLE ABILITÀ FUNZIONALI IN BAMBINI/ADOLESCENTI AFFETTI DA MALATTIE ONCOLOGICHE

F. Rossi¹, P. Berchialla², M. Clari², G. Galeoto³, V. Sciannameo⁴, M. Tofani³, M. Valle², M. Cervo⁵, C. Pellegrini⁶, F. Ricci¹, C. Zigrino⁷, D. Bertin¹, A. Calcagno⁸, R. Casalaz⁹, M. Cerboneschi⁵, A. Cornelli¹⁰, C. Di Pede¹¹, M. Esposito², P. Imazio¹, G. Naretto¹, M. Lorenzon¹¹, L. Losito⁷, D. Panzeri¹², E. Pastorino⁸, M. Peranzoni¹³, F. Picone⁵, G. Carlucci¹⁴, F. Fagioli¹

1. A.O.U. Città della Salute e della Scienza, Presidio Ospedale Infantile Regina Margherita

2. Università degli Studi di Torino

3. Associazione ROMA (Rehabilitation & Outcome Measure Assessment)

4. Università degli Studi di Padova

5. A.O.U. Meyer

6. IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori

7. Istituto scientifico IRCCS E. Medea, Brindisi

8. Istituto Giannina Gaslini

9. IRCCS Materno Infantile Burlo Garofolo

10. Ospedale Papa Giovanni XIII

11. Istituto scientifico IRCCS E. Medea, Conegliano

12. Istituto scientifico IRCCS E. Medea, Bosisio Parini

13. A.S.O. dell'Alto Adige comprensorio di Bolzano

14. Corso di Laurea in Terapia della Neuro e Psicomotricità dell'Età Evolutiva Università degli Studi di Torino

Background:

Le abilità funzionali sono fondamentali per la partecipazione e la qualità della vita. Nei bambini/adolescenti con patologie oncologiche queste possono essere compromesse dalla malattia e dalle cure. In letteratura manca uno strumento di valutazione delle abilità funzionali validato per questa popolazione, adatto alla ricerca e alla pratica clinica.

Obiettivo:

L'obiettivo è validare la scala Gross Motor Function Measure (GMFM-88) e la FAAP-O in una popolazione di bambini/adolescenti con tumore.

Materiali e Metodi:

Per essere inclusi nello studio gli individui dovevano avere un'età inferiore a 18 anni ed una diagnosi di patologia oncologica. Per entrambe le scale sono state valutate come proprietà psicometriche: la consistenza interna attraverso l' α di Cronbach, la validità di contenuto attraverso cinque focus group di esperti e il Content Validity Ratio e l'affidabilità della FAAP-O attraverso il K di Cohen.

Risultati:

Hanno partecipato 10 Centri e sono stati valutati 217 pazienti. La consistenza interna della GMFM-88 ha mostrato una ridondanza degli item con valori dell' $\alpha > 0.95$ nelle 5 sotto-dimensioni. Attraverso i focus group sono stati scelti 36 item derivanti dalla GMFM-88, sensibili e specifici per i bambini/adolescenti con malattie oncologiche. La consistenza interna della FAAP-O ha mostrato i seguenti valori nelle 5 sottoscale identificate: A $\alpha = 0.91$; B $\alpha = 0.94$; C $\alpha = 0.90$; D $\alpha = 0.96$; E $\alpha = 0.94$.

Conclusioni e sviluppi futuri:

I risultati ottenuti dalla validazione della FAAP-O permettono di effettuare una valutazione oggettiva delle abilità funzionali dei bambini/adolescenti con tumore nelle diverse fasi del percorso di cura e di condurre studi multicentrici per migliorare la presa in carico riabilitativa.



Pos. P083 (110 di 128) 4. Altro

POSSIBILE RUOLO DEI POLIMORFISMI GENETICI NELLO SVILUPPO DI MALATTIA VENO-OCCLUSIVA EPATICA IN PAZIENTI PEDIATRICI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE: ESPERIENZA MULTICENTRICA

Rabusin M1, Franca R2, Carrato V1, Zama D3, Prete A3, Chinello M4, Cesaro S4., Faraci M5, Lanino E5, Fagioli F6, Saggio F6., Stocco G7, Decorti G1, 2,

RABUSIN M., CARRATO V. 1 Emato-oncologia pediatrica e centro trapianti, Istituto Materno-Infantile, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste

FRANCA R DE CORTI G 2 Dipartimento di Medicina e Scienze mediche e chirurgiche, Università degli Studi di Trieste

STOCCO G 7 Dipartimento di Scienze della Vita, Università degli Studi di Trieste

PRETE A, ZAMA D 3 Onco-ematologia pediatrica e trapianto "Lalla Seragnoli" Azienda Ospedaliera-Universitaria S. Orsola-Malpighi, Bologna

CESARO S, CHINELLO M 4 Onco-ematologia pediatrica, Azienda Ospedaliera-Universitaria integrata Verona

FARACI M, LANINO E, 5 Centro Trapianto di Midollo Osseo, IRCCS Gaslini, Genova

FAGIOLI F, SAGLIO F, 6 Divisione di Emato-oncologia Pediatrica e Centro Trapianti, Ospedale Pediatrico Regina Margherita

La malattia veno-occlusiva epatica (VOD) è una complicanza potenzialmente fatale del trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE), secondaria al danno endoteliale ed epatocellulare causato da diversi fattori, tra cui le alte dosi di busulfano usate nel regime mieloablativo. Obiettivi dello studio sono la caratterizzazione dei casi di VOD in ambito trapiantologico AIEOP e l'analisi del contributo di polimorfismi genetici candidati (come GSTA1 rs3957356, delezioni dei geni GST-M1 e GST-T1, HPSE rs4364254 e rs4693608) nello sviluppo di tale complicanza post-TCSE. Nella coorte di studio (237 pazienti arruolati dal 2015 al 2020 in 5 centri italiani; età: mediana (intervallo interquartile): 8.0 (3.7-14.2) anni; 54% maschi; 67.0% TCSE allogenici, raccolta dati clinici in aggiornamento), 24 bambini hanno sviluppato VOD (10.1%, età: 8.1 (3.4-13.4) anni, tempo di insorgenza post-trapianto: 17 (11-24) giorni, 11 casi severi, 2 deceduti) con un'incidenza variabile relativamente al centro trapiantologico (Trieste 23%, Bologna 18.5%, Verona 13%, Genova 2.5%, Torino 0%) e al triennio di arruolamento (2015-2017 (15%) versus 2018-2020 (24%)), probabilmente per l'introduzione dei criteri diagnostici aggiornati EBMT). Nell'analisi di regressione logistica multivariata, il donatore non correlato e lo stato di malattia cronico di una patologia non maligna sono risultate variabili indipendenti associate alla VOD, rispettivamente come fattore favorente (OR [95% IC]= 9.81 [0.97-99.2], p=0.05) e protettivo (0.08 [0.01-0.87], p=0.04). La delezione contemporanea dei geni GST-M1 e GST-T1, codificanti enzimi di fase II coinvolti nel metabolismo del busulfano, comporta una tendenza a sviluppare la VOD nel sottogruppo di 78 pazienti in condizionamento con questo farmaco (6.20 [0.70-54.6], p=0.10).



Pos. P084 (111 di 128) 4. Altro

CARATTERISTICHE ED OUTCOMES DELLA DIALISI PER INSUFFICIENZA RENALE ACUTA NEI BAMBINI AFFETTI DA PATOLOGIA NEOPLASTICA E/O SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE: RISULTATI DI UNO STUDIO MULTICENTRICO AIEOP.

D. Zama¹, A. Zanaroli¹, E. Muratore², G. Dellorso³, M. Faraci³, K. Perruccio⁴, F. Carraro⁵, P. Muggeo⁶, M. G. Petris⁷, A. Amigoni⁷, R. Mura⁸, S. Spaggiari⁹, A. Barone¹⁰, M. Mondardini¹¹, R. Masetti¹, S. Cesaro⁹

¹ Ematologia ed Oncologia Pediatrica "Lalla Seragnoli", IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

² Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Bologna

³ Unità di Ematologia, Dipartimento di Scienze Pediatriche, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Ospedale Pediatrico Gaslini

⁴ Dipartimento di Oncologia ed Ematologia Pediatrica, Ospedale Santa Maria della Misericordia

⁵ Dipartimento di Oncologia ed Ematologia Pediatrica, Divisione Trapianto di Cellule Staminali e Terapia Cellulare, Ospedale Pediatrico Regina Margherita

⁶ Dipartimento di Emato-Oncologia Pediatrica, Università di Bari

⁷ Unità di Terapia Intensiva Pediatrica, Dipartimento della Salute della Donna e del Bambino, Ospedale universitario di Padova

⁸ Dipartimento di Oncologia ed Ematologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Microcitemico "A. Cao", Azienda Ospedaliera Botzu

⁹ Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Dipartimento della Salute della Madre e del Bambino, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona

¹⁰ Unità Operativa di Pediatria ed Oncoematologia, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Parma

¹¹ Terapia Intensiva Pediatrica, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

INTRODUZIONE: Nei pazienti pediatrici affetti da patologia neoplastica e/o sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE), l'insufficienza renale acuta (AKI) è una complicanza frequente, spesso iatrogena e gravata da un'alta mortalità, nonostante la possibilità di trattamento renale sostitutivo (RRT). **OBIETTIVI:** valutare incidenza, cause principali e indicazioni alla RRT, la mortalità durante la dialisi e a tre mesi, e i fattori associati al decesso. **MATERIALI E METODI:** studio multicentrico nazionale retrospettivo, che include bambini affetti da patologia neoplastica e/o sottoposti a TCSE che nel periodo compreso fra il 01/01/2010 e il 31/12/2019 hanno necessitato di RRT. **RISULTATI:** Su 107 pazienti provenienti da 8 centri italiani di oncoematologia pediatrica, le cause principali di AKI che hanno richiesto RRT sono state la sepsi (34,6%), le cause iatrogene (32,7%) e la sindrome da lisi tumorale (15%). Le principali indicazioni alla RRT sono state l'oliguria/anuria, il sovraccarico volêmico e l'incremento rapido dell'azotemia. La mortalità durante la dialisi è stata del 28,0% e a 3 mesi del 48,5%, quest'ultima maggiore nei pazienti sottoposti a TCSE (65,5%) rispetto a quelli sottoposti a chemioterapia (36,4%). I principali fattori associati al decesso sono risultati il ricovero in PICU ($p=0,008$), la terapia con inotropi ($p<0,001$) e la ventilazione meccanica invasiva ($p<0,001$). Non è stata osservata correlazione con le caratteristiche anamnestiche, il grado di disfunzione renale e di sovraccarico idrico. **CONCLUSIONI:** I pazienti affetti da AKI che necessitano di RRT presentano un'importante mortalità. I principali fattori associati al decesso riguardano le condizioni cliniche generali, particolarmente lo stato cardiocircolatorio e respiratorio.



Pos. P085 (112 di 128) 4. Altro

USO OFF-LABEL DI LETERMОВIR IN UNA COORTE PEDIATRICA DI PAZIENTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE

F. Quagliarella 1, E. Bocchieri 1, P. Merli 1, F. Gottardi 1, M. Catanoso 1, R. Carta 1, M. Becilli 1, P. Bernaschi 2, C. F. Perno 3, T. Corsetti 4, M. Algeri 1, F. Galaverna 1, F. Locatelli 1.

1 Dipartimento di Ematologia e Oncologia Pediatrica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

2 Unità di Microbiologia, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

3 Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia, Università degli Studi di Milano, Milano

4 Unità Farmacia Ospedaliera, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Letermovir (LMV) è il primo farmaco approvato per la profilassi dell'infezione da CMV nei pazienti adulti CMV-sieropositivi sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE).

Efficacia e tollerabilità rendono il farmaco attraente per l'utilizzo anche in ambito pediatrico.

Tra Luglio 2020 e Maggio 2021, presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù Letermovir è stato somministrato a 10 pazienti, con diverse indicazioni cliniche: profilassi primaria (n 6), profilassi secondaria (n 3) e terapia della malattia da CMV (n 1). Dei pazienti trattati in profilassi (primaria e secondaria), 6 presentavano positività su sangue al momento dell'inizio del trattamento (mediana 4400 copie/ml).

Sette pazienti al momento del trattamento assumevano ciclosporina come profilassi/terapia della GVHD.

In profilassi primaria Letermovir ha ottenuto assenza di riattivazione di CMV (2/2). Un paziente in terapia per profilassi secondaria, non ha presentato riattivazione del CMV fino alla sua sospensione.

Tutti i 6 pazienti che hanno iniziato Letermovir con CMV-DNA positivo su sangue hanno mostrato una riduzione delle copie virali (tempo mediano di negativizzazione CMV-DNA su sangue=27 giorni).

Un paziente con polmonite da CMV trattato con Letermovir insieme con Ganciclovir e Foscarnet ha presentato rapido decremento della CMV-DNAemia, nonostante il successivo exitus per polmonite interstiziale (CMV-).

Gli unici effetti collaterali registrati, in un solo paziente, sono stati nausea e vomito, che non hanno causato la sospensione del trattamento.

In conclusione, in questa coorte pediatrica, Letermovir è risultato sicuro ed efficace in tutte le indicazioni testate.



Pos. P086 (113 di 128) 4. Altro

IL TRAPIANTO TCRAB/CD19-DEPLETO DA DONATORE APLOIDENTICO COME PIATTAFORMA PER IL TRAPIANTO DI ORGANO SOLIDO: ESPERIENZA PROOF-OF-PRINCIPLE

P. Merli¹, L. Antonucci², D. Pagliara¹, M. Algeri¹, I. Guzzo², C. Grimaldi³, F. Galaverna¹, F. Del Bufalo¹, L. Strocchio¹, R. Carta¹, S. Maritato³, R. Labbadia², F. Emma², M. Spada³, L. Dello Strologo², F. Locatelli^{1,4}

1. Dipartimento di Oncoematologia, Terapia Cellulare, Terapie Geniche e Trapianto Emopoietico, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma.

2. Dipartimento delle Pediatrie Specialistiche e Trapianto Fegato-Rene, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma.

3. Dipartimento delle Chirurgie Specialistiche, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma.

4. Università La Sapienza, Roma.

Il trapianto di organo solido (TOS), nonostante il miglioramento dei protocolli di immunosoppressione e di selezione del donatore, è ancora gravato dal rischio di rigetto, acuto e cronico, e dalla tossicità (incluse le infezioni) legata alla terapia immunosoppressiva life-long.

Per tale motivo diversi gruppi hanno sviluppato strategie che combinano il TOS (il rene in particolare) con il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) al fine di indurre tolleranza. Tali approcci si differenziano per tipo di donatore, timing dei trapianti, condizionamento/terapia di induzione (Messner, Transplantation 2019).

Presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù tra il 2019 e il 2021 sono stati eseguiti 3 trapianti combinati TCSE/rene da donatore familiare aploidentico. In tutti e 3 i casi il trapianto di rene è stato successivo al TCSE (Tabella 1). In 2 casi (un paziente con T-ALL in CR2 e una paziente con BCP-ALL in CR1) il trapianto di rene è stato eseguito per un'insufficienza renale cronica secondaria a microangiopatia trombotica post-TSCSE. Nel caso rimanente, un bambino affetto da displasia immuno-ossea di Shimke, il trapianto combinato è stato programmato ab inizio per curare l'immunodeficienza e la sindrome nefrosica dovute alla patologia di base. In tutti e 3 i casi è stata somministrato un breve ciclo di terapia corticosteroidica a cavallo del trapianto di rene; nessuno ha sviluppato rigetto e/o GVHD. Tutti e 3 presentano una normale funzione renale in assenza di terapia immunosoppressiva all'ultimo follow-up.

Il trapianto TCRαβ/CD19-depleto da donatore aploidentico può, quindi, essere considerato una "piattaforma immunologica" per il TOS.



Pos. P087 (114 di 128) 4. Altro

PER MANO: INTERVENTI PSICOSOCIALI INTEGRATI IN ONCOLOGIA PEDIATRICA

Viviana Carbone, A. Varonesi, M. Merrone, R. Abate, R. Capasso, F. Camera, M. Caporusso

A.O.R.N. Santobono-Pausilipon, Dipartimento di Oncologia Pediatrica, Servizio di Psiconcologia, Associazione Campana DO.NO Dolore-No Onlus, federata F.A.V.O

Introduzione

Presso il Dipartimento di Oncologia dell'A.O.R.N. "Santobono-Pausilipon" di Napoli è stato avviato a Dicembre 2020, durata 18 mesi, il progetto "PER MANO - percorsi socio-assistenziali per le famiglie colpite da tumori pediatrici", finanziato dal Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali, promosso da FAVO in ATS, realizzato dall'Associazione Campana Do.No. Il progetto ha individuato 4 psicologhe con esperienza pregressa per lo svolgimento di attività psicosociali in integrazione al Servizio di Psiconcologia del Dipartimento.

Metodi

Il progetto prevede:

Area laboratoriale: strutturazione di attività ludico-espressive per favorire il processo di adattamento al contesto ospedaliero e per sostenere le capacità e gli strumenti del paziente

Area clinica: affiancamento al Servizio di Psiconcologia per la rilevazione dei bisogni e delle difficoltà sociali del paziente e della sua famiglia

Area psicosociale: creazione di un Database che raccolga informazioni sulle organizzazioni territoriali che forniscano servizi utili ai pazienti off-therapy (p.es. riabilitazione, sostegno economico, psicologico, reinserimento sociale e lavorativo)

Conclusioni

A sei mesi dall'avvio il Progetto Per Mano ha coinvolto circa 150 pazienti. Il progetto, oltre a sostenere il paziente attraverso attività ludico espressive e affiancando il percorso di supporto psicologico durante le fasi di degenza, ha colmato il gap Ospedale-Territorio favorendo la creazione di un percorso strutturato di conoscenza del paziente, di rilevazione dei bisogni ed offerta sul territorio per dare continuità socioassistenziale, sostenendo l'aspetto emotivo, psicologico e sociale per migliorare la qualità di vita durante e dopo la malattia.



Pos. P088 (115 di 128) 4. Altro

PROGETTO REH-PLAY: IL SITO NAZIONALE DELLA RIABILITAZIONE IN ONCO-EMATOLOGIA PEDIATRICA IN ITALIA

1. L.longo, 2. A.cornelli, 3. R.ruisi, 4. F.rossi, 5. F.gatti, 6. F.ricci, 7. D.bertin, 8. G.zucchetti, 9. F.fagioli

1. Associazione Unione Genitori Italiani contro il tumore dei bambini ODV, 2. Ospedale Papa Giovanni XXIII, Associazione ConGiulia ONLUS, 3. Istituto Ortopedico Rizzoli, 4.6.7.8.9. A.O.U. Città della Salute e della Scienza, Presidio Ospedale Infantile Regina Margherita, 5. Università degli Studi di Torino, Corso di Laurea in Terapia della Neuro e Psicomotricità dell'Età Evolutiva

Background: A seguito del progetto pilota #IoMiMuovoACasa, inerente la riabilitazione a distanza durante la pandemia da Covid-19, e ai suoi risultati di efficacia e sicurezza, è emersa l'utilità di un sito di riferimento nazionale per la riabilitazione in oncoematologia pediatrica. **Obiettivi:** L'obiettivo principale è la creazione di un sito (Reh-play) per la prevenzione/riabilitazione delle difficoltà motorie legate alla malattia e/o agli effetti collaterali delle terapie. Gli obiettivi secondari sono: l'educazione al mantenimento di uno stile di vita attivo durante e dopo le terapie, facilitando il reinserimento nel proprio contesto sociale e sportivo, e la programmazione e il monitoraggio a distanza di interventi riabilitativi individualizzati, a integrazione del trattamento diretto. **Materiali e Metodi:** i contenuti saranno redatti secondo la Consensus Conference AIEOP sulla Riabilitazione in Oncoematologia Pediatrica. I video degli esercizi saranno creati dai membri del GdL di Riabilitazione in base alla loro expertise. **Risultati:** il sito sarà accessibile per famiglie, pazienti e operatori dal sito AIEOP, e conterrà testi/infografiche sulla riabilitazione e 250 video, divisi per tipologia, età e intensità. Saranno scaricabili brochure informative, diari di adesione, scale di autovalutazione e un questionario per migliorare il servizio offerto. **Conclusioni e sviluppi futuri:** in oncoematologia pediatrica un numero crescente di evidenze scientifiche individua la riabilitazione in presenza e la teleriabilitazione come un aspetto fondamentale della terapia. Il sito Reh-PLAY potrà rappresentare un riferimento per i pazienti e offrire maggior continuità nella presa in carico riabilitativa, facilitando, inoltre, la diffusione di conoscenze e il confronto tra i professionisti impegnati in questo ambito.



Pos. P089 (116 di 128) 4. Altro

INFEZIONE DA SARS-COV 2 IN ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA: ESPERIENZA DELL'IRCCS ISTITUTO GIANNINA GASLINI

1e. Ricci, 2l. Amoroso, 1m. Mariani, 3g. Tripodi, 4e. Massaccesi, 5g. Dell'orso, 6c. Milanaccio, 7s. Dallorso, 1e. Castagnola

1, UOC COVID Hospital/Malattie Infettive, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

2, UOC Oncologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

3, UOC Laboratorio Analisi, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

4, UOC Ematologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

5, UOSD Centro Trapianto Midollo Osseo, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

6, UOSD Centro Neuro Oncologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

7, UOSD Assistenza domiciliare, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

Background: SARS-CoV-2 identificato a Wuhan alla fine del 2019, è protagonista della pandemia che interessa l'Europa e il mondo intero. In pediatria i sintomi sono generalmente più sfumati e aspecifici tra cui febbre, sintomi respiratori (tosse, rinite, faringodinia) o gastroenterici (diarrea, addominalgia, nausea). La popolazione oncoematologica è descritta come a maggior rischio di infezione e complicanze.

Materiali e metodi: Per poter opportunamente valutare i pazienti afferenti al Dipartimento di Oncoematologia (DEO), sono stati testati mediante tampone nasofaringeo molecolare (TNF) tutti i pazienti asintomatici prima di accedere al DEO (ricovero o DH) o se sintomatici.

Risultati: Dal 30/03/20 al 18/07/21, dei 13857 TNF eseguiti su tutti i pazienti dell'Istituto di età <19 anni, 9 soggetti afferenti al DEO sono risultati positivi; di questi 4 (44.4%) erano sintomatici. L'età mediana era di 3.20 anni (IQR 2.11-10.9). In 4 casi la diagnosi era oncologica (1 neuroblastoma, 1 sarcoma di Ewing, 1 astrocitoma, 1 rabdomiosarcoma) e nei restanti casi ematologica (2 leucemie linfoblastiche acute, 1 aplasia midollare, 1 talassemia, 1 immunodeficit di ndd). Quattro pazienti erano in trattamento chemioterapico e 2 al termine del trattamento. La terapia con anticorpi monoclonali (bamlanivimab+etesevimab) è stata somministrata ad un solo paziente, corrispondente ai criteri AIFA. Nessuno dei pazienti è deceduto.

Conclusioni: Nonostante l'ampio numero di pazienti, anche fuori regione, che afferiscono al DEO solo lo 0.64% è risultata SARS-CoV2 positiva. Questo probabilmente è ascrivibile alle norme di isolamento e igiene già in atto presso il nostro Istituto, implementate dalle procedure di screening volte all'identificazione precoce dei positivi.



Pos. P090 (117 di 128) 4. Altro

LA COMPOSIZIONE DEL MICROBIOTA INTESTINALE È ASSOCIATA AD UNA DIVERSA DURATA DELLE NEUTROPENIA FEBBRILE NEI PAZIENTI PEDIATRICI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE

D. Leardini¹, M. Gemma², E. Muratore¹, F. Gottardi¹, M. Fois², T. Belotti², D. Zama², A. Prete², S. Cesaro³, M. Ussowicz⁴, J. Fraczekiewicz⁴, F. D'amico⁵, S. Turrone⁵, P. Brigidi⁶, R. Masetti^{2,6}, A. Pession^{2,6}

¹ Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Bologna

² Ematologia ed Oncologia Pediatrica "Lalla Seragnoli", IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

³ Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

⁴ Dipartimento di Ematologia Pediatrica, Oncologia e Trapianto, Università di Breslavia

⁵ Dipartimenti di Farmacia e Biotecnologie (FABIT), Università di Bologna

⁶ Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Università di Bologna

INTRODUZIONE: La neutropenia febbrile (NF) è una complicanza frequente del trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE). Numerosi studi hanno evidenziato un ruolo importante della disbiosi del microbiota intestinale (MI) nella genesi di complicanze del TCSE allogenico, quali *graft-versus-host disease* (GvHD). Non vi sono ad oggi dati relativi alla relazione tra MI e NF.

METODI: Sono stati arruolati pazienti pediatrici sottoposti a TCSE allogenico in 3 centri (Bologna, Verona, Breslavia) tra il 2019 e 2020. Per ogni paziente sono stati raccolti in 5 *time-points* durante il TCSE (prima del TCSE, all'insorgenza della NF, 4/5 giorni dopo l'insorgenza della NF, al *take*, dopo il trapianto) campioni fecali da cui è stato analizzato il MI.

RISULTATI: Sono stati arruolati 38 pazienti, divisi in due gruppi in base alla mediana del numero di giorni di NF. I pazienti con durata minore della NF (<3 giorni) hanno mostrato una composizione del MI prima del TCSE con più alta α -diversità e separazione significativa della β -diversità ($p=.037$). I pazienti con una durata della NF >3 giorni hanno presentato un MI prima del TCSE maggiormente ricco in *Collinsella*, *Prevotella*, *Roseburia* e *Megasphaera* ed agli altri timepoints ricco in *Eggerthella*, *Streptococcus*, *Akkermansia* ed *Enterococcus*. L'analisi del MI prima del TCSE nei tre centri non ha mostrato differenze.

CONCLUSIONI: La maggior diversità del MI prima del TCSE è stata associata ad una durata minore della NF. La presenza di alcune specie batteriche quali *Collinsella*, *Prevotella*, *Roseburia*, *Megasphaera*, *Eggerthella*, *Streptococcus*, *Akkermansia* ed *Enterococcus* è stata associata ad una maggiore durata della NF.



Pos. P091 (118 di 128) 4. Altro

OSSERVATORIO PSICOLOGICO (STUDIO PSICOVID): MAPPATURA DELL'IMPATTO EMOTIVO DELL'EPIDEMIA COVID-19 NEGLI ADOLESCENTI CON ATTIVA O PREGRESSA PATOLOGIA ONCOLOGICA IN CURA PRESSO I CENTRI DI ONCOLOGIA PEDIATRICA AFFERENTI A RETE AIEOP

G. Zucchetti¹ S. Ciappina P. Quarello¹ A. Ferrari² C. Clerici² F. Mercolini³ P. Sciarra⁴ F. Bomben⁵ A. Guido⁶ P. Colavero⁷ M. Montanaro⁸ C. Taormina⁹ F. Nichelli¹⁰ M.v. Micheletti¹¹ F. Solari¹² T. Perillo¹³ M. Pierobon¹⁴ G. Enrico¹⁵ A. Paioli¹⁶ C. Migliozi¹⁷ D. Scarponi¹⁸ M. Bertolotti¹

SC Oncologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, AOU Città della Salute e della Scienza

Istituto Nazionale Tumori

Unità di ematologia ed oncologia, Dipartimento di pediatria

Oncologia Pediatrica

Oncologia del Giovane e Radioterapia Pediatrica CRO Centro di Riferimento Oncologico

Oncologia Pediatrica, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS

Oncologia Pediatrica

Struttura complessa di pediatria e oncoematologia pediatrica, Ospedale SS Annunziata

Oncoematologia Pediatrica ARNAS Civico

Oncologia Pediatrica

Oncologia Pediatrica

SC Pediatria e Oncoematologia, Azienda Ospedaliero Universitaria

Unità Operativa Complessa di Pediatria ad Indirizzo Oncoematologico Ospedaliero, Azienda Ospedaliero Universitaria "Policlinico Consorziale"

Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino

S.C. Osteoncologia Sarcomi dell'Osso e dei Tessuti Molli e Terapie Innovative, Istituto Ortopedico Rizzoli

U.O. Pediatria ad Indirizzo Oncologico, Dipartimento Materno-Infantile, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico

Oncologia Pediatrica

L'AIEOP con il sostegno del GdI Psicosociale e del GDL Adolescenti ha promosso lo studio nazionale in merito alla valutazione dell'impatto emotivo dell'epidemia COVID-19 tra gli adolescenti con attiva o pregressa patologia oncologica. Gli obiettivi riguardano la valutazione del livello medio di reazione degli adolescenti all'epidemia, evidenziando eventuali differenze nella reazione in base alla patologia e/o alla fase di cura al fine di definire la tipologia di adolescente a maggior rischio di sviluppo di disturbo post traumatico da stress. Ad oggi sono stati reclutati 70 adolescenti (media= 16,8 anni) presi in carico nei centri AIEOP ai quali è stato sottoposto un questionario self-report revisionato dalla Commissione Adolescenti.

I dati preliminari dei quali verrà presentato in sede congressuale un approfondimento evidenziano una buona resilienza emotiva nei confronti dell'evento pandemia. Gli adolescenti utilizzano maggiormente internet (social e giochi), ma rispettano le restrizioni con i DPI. Il gruppo più a rischio sembra essere quello degli adolescenti in fase attiva (65%) che dichiarano di avere più paura di contrarre il virus rispetto ai coetanei fuori terapia. Il dato incoraggiante riguarda il fatto che gli adolescenti non sembrano avere timore nel comunicare i propri sintomi a famiglia e curanti per la paura di contrarre il virus in ospedale. Questo risultato vale sia per gli adolescenti in terapia (83%) sia per quelli fuori terapia (85%).

L'adolescente oncologico rimane comunque un paziente particolarmente vulnerabile che deve essere monitorato e, se necessario, invitato a proseguire con la sorveglianza clinica psicologica presso il centro di riferimento.

**Pos. P092** (119 di 128) 4. Altro**IL PAZIENTE CRITICO ONCOEMATOLOGICO IN TERAPIA INTENSIVA PEDIATRICA (TIP) DELL'OSPEDALE PEDIATRICO A.MEYER DI FIRENZE : ANALISI DESCRITTIVA DELLA NOSTRA CASISTICA NEL BIENNIO GIUGNO 2019-GIUGNO 2021.***Pp. Duchini¹, L. Vatterio¹, M. Tellini², F. Carra³, L. Bisoffi², S. Carrera², M. L'erario¹, A. Tondo³**1. Anestesia e Rianimazione, AOU A.Meyer, 2. AOU A.Meyer, Università di Firenze, 3. Centro di Eccellenza di Oncologia ed Ematologia Pediatrica, AOU A.Meyer*

L'outcome del paziente critico in oncoematologia pediatrica è un'importante sfida. La mortalità globale per malattia si è ridotta grazie all'evoluzione delle cure. Le terapie di supporto hanno migliorato la gestione delle complicanze tossiche ed infettive. Le criticità cardiocircolatorie, emodinamiche, respiratorie, neurologiche e le disfunzioni del microcircolo dei pazienti comportano elevato rischio di mortalità. Descriviamo la mortalità per tali complicanze a trenta giorni dal ricovero in TIP: 13 pazienti, età media 12,3 anni, degenza oncoematologica/trapianto AOU A.Meyer Firenze, biennio 2019-2021. 9 pazienti con emopatia maligna; 1 con tumore solido; 3 con emopatia benigna; 3 sottoposti anche a TCSE. 7/13 presentavano isolamenti microbiologici: 6 batteriemie 2 anche con tampone rettale positivo per germi resistenti; 1 con enterite da C. difficile. 8/13 in scompenso emodinamico (5 sepsi, 1 alterazione microcircolo, 1 alterazione neurologica); 2/13 distress respiratorio; 2/13 compromissione neurologica, 1/13 accumulo di fluidi. Bedside-PEWS medio al trasferimento 8,6 [3-15]. 62% dei pazienti O2-dipendenza; 31% terapia diuretica in continuo. All'ingresso in TIP tutti con valore PELOD-2 ≤ 10 , Predicted Death Rate medio 2,1%. 62% richiesta ventilazione non invasiva, 15% ventilazione meccanica; 38% supporto aminico; 62% terapia diuretica; 2 in CRRT. Due decessi: uno in TIP, uno in Oncoematologia entro 30 giorni. La mortalità osservata è del 15% (due pazienti); un paziente con emopatia maligna refrattaria all'esordio deceduto per progressione di malattia. Bedside-PEWS medio di 8,6 al trasferimento in TIP è appena sopra il valore minimo di allerta: precoce trasferimento in ambiente intensivo si associa a miglior outcome e minor utilizzo di manovre invasive.



Pos. P093 (120 di 128) 4. Altro

GRUPPO AMA RIVOLTO A GENITORI IN LUTTO: IL PROGETTO ALE

*R. Rana, C. Rutigliano, M. Schiavone, A. Scialpi, R. Koronica, C. Novielli, T. Perillo, Rm. Daniele, N. Santoro,
UOC PEDIATRIA OSPEDALIERA AD INDIRIZZO ONCOEMATOLOGICO - AOU POLICLINICO DI BARI*

Dopo la morte di un figlio, è importante per il genitore cercare un significato e dare un senso alla perdita, parlando del dolore e riformulando l'esperienza del lutto. Alcuni fattori protettivi per i genitori sono correlati alla presenza di relazioni di sostegno da parte dei familiari e amici, vicinanza della comunità, continuità relazionale con l'equipe di cura. Dai gruppi di Auto Mutuo Aiuto (AMA) i genitori traggono sollievo e conforto, rielaborano le esperienze personali, si confrontano e condividono i vissuti. Il progetto ALE è un gruppo AMA rivolto a genitori in lutto, il fine è quello di continuare a seguire le famiglie in carico presso il centro di Oncoematologia Pediatrica quando il percorso di cura termina con la morte. Alcune famiglie conservano un legame con il luogo di cura e con chi ne fa parte; l'aver camminato insieme durante i giorni bui, aver combattuto dalla stessa parte nella lotta per la vita del proprio bambino, crea un sentimento che rimane vivo in molti genitori. Nasce da questa consapevolezza la creazione del progetto ALE, gestito da due genitori facilitatori AMA e dalla psicologa del Centro. Il gruppo è partito a settembre 2020 con tre incontri al mese in modalità a distanza e la scrittura di testi da parte dei partecipanti su una piattaforma online. Nel presente lavoro esporremo la realtà del gruppo AMA composto da genitori che hanno perso un figlio presso il centro di Oncoematologia Pediatrica del Policlinico di Bari, le loro testimonianze, i loro riscontri e i traguardi raggiunti.



Pos. P094 (121 di 128) 4. Altro

RISULTATI DI UNA SURVEY PROMOSSA DAL GRUPPO DI LAVORO AIEOP NUOVI FARMACI SULL'IMPLEMENTAZIONE DELLA DETERMINA AIFA 809/2015 NEI CENTRI AIEOP

S. Sorbara 1, L. Amoroso 2, M. G. Cefalo 3, N. Bertorello 4, L. Lo Nigro 5, L. Bergamaschi 6, V. Leoni 7, G. Bisogno 1, A. Ruggiero 8, C. Rizzari 7, M. Casanova 6

1 U.O.C. Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedale - Università Padova

2 U.O.C. Oncologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

3 Dipartimento di Onco-Ematologia e Terapia Cellulare e Genica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS

4 S.C. Oncoematologia Pediatrica AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

5 U.O.C. Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico "G Rodolico – San Marco"

6 Pediatria oncologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori

7 UO Ematologia Pediatrica, Monza

8 Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS – Università Cattolica Sacro Cuore, Roma

Con la Determina 809/2015, AIFA ha definito i requisiti minimi necessari per le strutture sanitarie che conducono sperimentazioni cliniche di fase 1.

Il GdL AIEOP Nuovi Farmaci ha svolto una survey elaborando e inviando ai 48 centri AIEOP un questionario per conoscere quanti di questi avessero avviato o completato la procedura di autocertificazione e il numero di studi di fase 1 aperti.

Risultati: il questionario è stato compilato da 36 (75%) centri: 20 (55%) non hanno iniziato il percorso di autocertificazione, 5 (13%) hanno avviato la procedura, 10 (27%) risultano autocertificati di cui 4 già ispezionati e 1 (2,5%) temporaneamente sospeso a seguito dell'ispezione AIFA in quanto necessari lavori strutturali.

I centri certificati sono distribuiti in 5 regioni italiane del centro-nord con una mediana di 4.5 studi di fase 1 aperti (range 0-40) e una mediana di 2.5 studi in fase 1 in apertura (range 0-18). Ciascun centro ha una mediana di arruolamento di 4.5 pazienti/anno (range 0-125).

Conclusioni: per rispettare i requisiti minimi richiesti dalla determina AIFA 809/2015 i centri AIEOP si sono dovuti riorganizzare prevedendo il coinvolgimento di personale dedicato, una miglior distribuzione degli spazi, la stesura e la revisione di procedure operative standard (SOP), una diversa gestione dei campioni biologici e la pianificazione di audit interni volti al mantenimento e alla verifica dei requisiti.

Questi dati offrono uno spunto di riflessione sulla sbilanciata distribuzione geografica dei centri accreditati e sull'effettiva necessità di un numero elevato di centri a fronte del numero limitato di pazienti arruolati.



Pos. P095 (122 di 128) 4. Altro

‘FUORI SETTING’. LO PSICOLOGO IN SALA OPERATORIA: IL SENSO DI UNA PRESENZA ‘ALTRA’.

Paolo Colavero, Alessandro Cocciolo*, Dario Alicino**, Claudio Mangia*, Valeria Simone*, Assunta Tornesello**

** UOC Oncoematologia Pediatrica, P.O. “Vito Fazzi”, ASL Lecce*

*** UOC Anestesia Rianimazione e Terapia del Dolore, P.O. “Vito Fazzi”, ASL Lecce*

Lo psicologo in oncoematologia pediatrica ha diversi compiti da assolvere: si occupa del benessere psicologico di pazienti e famiglie, della prevenzione delle psicopatologie e dell'accompagnamento alle cure. I setting nei quali svolge il suo lavoro sono il suo studio all'interno del Servizio, la stanza di degenza, la ludoteca, ecc.. La sala operatoria è invece da sempre un luogo dedicato unicamente agli operatori del soma, quelli ovvero che preparano il campo operatorio o che intervengono concretamente sul paziente. Nella nostra esperienza abbiamo osservato come ci sia un altro protagonista delle procedure in sala operatoria, sul quale però scema di colpo l'attenzione una volta che il bambino è addormentato: il genitore del paziente. L'attenzione degli operatori in sala è infatti comprensibilmente tutta sul bambino, ma il momento della procedura è per il genitore presente un tempo di grande ansia, nervosismo e timore. In questi casi la figura dello psicologo, dedicata al supporto del genitore, è una aggiunta utile ad aiutare a mantenere lo stress in un range tollerabile e, soprattutto nel caso di fragilità psicologiche, a gestire in modo ottimale le normali reazioni emotive. Lo psicologo fa da filtro tra genitore e operatori, regola la comunicazione e accompagna ad una prima elaborazione dell'esperienza; allo stesso tempo si fa portavoce del gruppo-équipe sino in sala operatoria, permettendo al genitore di vivere un benefico senso di continuità tra degenza e sala. Può così prendere nota di dinamiche psicologiche altrimenti non osservabili che arricchiscono la conoscenza del genitore e della coppia bambino-genitore.

**Pos. P096** (123 di 128) 4. Altro**COVID 19 IN PAZIENTE AFFETTO DA SINDROME DI SHWACHMAN DIAMOND CANDIDATO A HSCT**

C. Spiga, A. Nonnis, M.b. Piludu, S. Piras, A. Piroddi, R. Mura
S.C. Oncoematologia pediatrica-CTMO ARNAS G. Brotzu

L'infezione da SARS-CoV2 nei pazienti pediatrici con patologie croniche e oncoematologiche è seguita da quadri paucisintomatici o asintomatici, ma anche da forme di malattia severa e MIS-C. Riportiamo il caso di un maschio di 13 anni, con Shwachman Diamond e diabete tipo 1 con mielodisplasia, candidato a trapianto di cellule staminali allogenico (HSCT) che ha contratto COVID-19 nella fase di preparazione alla procedura. Il paziente sottoposto a valutazione ematologica dall'età di 8 anni presentava riduzione della cellularità midollare con alterazioni della differenziazione delle serie cellulari e alterazione clonale (delezione braccio lungo cromosoma 20). A fine 2020 citopenia con mielodisplasia trilineare e alterazioni citogenetiche aggiuntive (cariotipo complesso con aberrazioni strutturali e numeriche ricorrenti) alla citofluorimetria blasti 10%. Programmato HSCT in situazione di scarso controllo glicemico il paziente presentava infezione da SARS-CoV2 per cui si somministravano anticorpi monoclonali (Bamlanivimab+Etesevimab) e si rimandava procedura trapiantologica. Persistentemente citopenico presentava quadro clinico paucisintomatico con comparsa di IgG e negativizzazione del tampone molecolare a 30 giorni. Al fine di gestire il quadro di mielodisplasia venivano somministrati 2 cicli di chemioterapia con Azacitidina seguiti da risoluzione della citopenia trilineare. A 6 settimane dal COVID iperpiressia persistente con rash cutaneo polimorfo, congiuntivite, cheilite, leucocitosi con linfocitopenia e progressiva piastrinopenia. Negativo lo screening infettivologico, era presente aumento D-Dimero, PCR, ferritina e IL6. BNP e pro-BNP francamente patologici, non alterazioni della troponina né della contrattilità cardiaca, sviluppava nei giorni successivi importante bradicardia. Venivano somministrate Ig e steroide ev con progressiva risoluzione del quadro clinico e successivo avvio a procedura trapiantologica.

**Pos. P097** (124 di 128) 4. Altro**ATTIVITÀ DI LETTURA ASSISTITA CON IL CANE RIVOLTA AI PAZIENTI ONCOEMATOLOGICI PEDIATRICI***R. Rana, Rm. Daniele, T. Semeraro, A. Creti, C. Rutigliano, N. Santoro**UOC Pediatria Ospedaliera ad Indirizzo Oncoematologico - AOU Policlinico di Bari*

L'improvvisa diagnosi di malattia oncologica nella vita di un bambino è causa di grandi cambiamenti che influenzano il suo mondo emotivo, mettendolo di fronte a paure ed angosce, provocando sentimenti di tristezza e rabbia che si manifestano con atteggiamenti oppositivi. In letteratura sono riportati studi che mostrano come il rapporto con gli animali sia un importante facilitatore emozionale e relazionale, collegando il mondo del bambino con il mondo della natura. D'altro canto la lettura di testi adeguati all'età e ai vissuti emotivi favorisce lo sviluppo cognitivo e si propone come strumento catartico. Nasce, così, la tecnica di "lettura assistita con il cane". Nell'ambito degli IAA del progetto di "Pet care" presso l'UOC di Oncoematologia Pediatrica del Policlinico di Bari da febbraio 2021 tale programma è stato somministrato a 12 bambini tra i 4 e i 10 anni. L'obiettivo è di far emergere, attraverso la lettura di testi che abbiano come protagonisti i cani, le emozioni e gli stati d'animo dei piccoli pazienti, favorendo la comprensione del sé e del mondo che li circonda. Partendo dalla relazione con il cane si passa alla lettura con il cane attraverso la scelta di libri appropriati per ciascun bambino, creando un parallelismo tra emozioni del protagonista del libro, il cane, ed emozioni del bambino in modo che il piccolo possa esplorarle, dando significato ad esse e alla nuova realtà. Si crea, così, un'atmosfera "dog-friendly" in cui il bambino si apre ad una comunicazione emotiva che permette all'adulto di rassicurarlo e contenere gli atteggiamenti oppositivi.



Pos. P098 (125 di 128) 4. Altro

PERCORSI IN ADOLESCENZA: UN GIOCO PER RACCONTARSI OLTRE LA MALATTIA

Raffaella Abate, F. Gerli, G. Di Costanzo, F. Longo, F. Camera

A.O.R.N. Santobono-Pausilipon, Dipartimento di Oncologia Pediatrica, Servizio di Psiconcologia

Introduzione

Da anni è attivo nel DH Oncologico del Dipartimento di Oncologia dell'A.O.R.N. Santobono-Pausilipon uno "Spazio Adolescenti" condotto da due psicologhe.

Lo "Spazio Adolescenti" prevede incontri di gruppo bisettimanali con adolescenti nelle diverse fasi dell'iter terapeutico e si propone di facilitare la condivisione di esperienze e di emozioni, di raccogliere le opinioni e i vissuti per aiutare chi riceve nuove diagnosi nell'adattamento al contesto e offrire al personale sanitario un feedback sull'esperienza vissuta dai ragazzi.

Obiettivi e Metodi

Lo spazio si avvale di strumenti diversi quali incontri di gruppo in circle-time, attività creativo-espressive, incontri da remoto con adolescenti in mantenimento e off-therapy.

A dicembre 2020 abbiamo rielaborato il percorso a spirale del vecchio Gioco dell'Oca. Il tabellone composto da 63 caselle, contrassegnato da numeri, immagini e parole, permette al giocatore, dopo il lancio di dadi, di rievocare vissuti personali corrispondenti all'immagine-parola della casella o inventare una storia fantastica sulla tematica. Il "Gioco" è utilizzato nell'avvio di ogni incontro per facilitare l'inserimento di nuovi ragazzi nel gruppo aperto che vede un continuo ricambio per le esigenze legate alle terapie.

Risultati

Nell'ultimo anno hanno partecipato 35 ragazzi tra gli 11-19 anni. L'utilizzo dello strumento ha creato uno spazio intimo e rassicurante permettendo loro di riconoscersi come persone con esperienze, relazioni, passioni non solo legate alla malattia. Le storie raccontate dai ragazzi, attraverso il "Gioco", sono state registrate in un Database per un'analisi narrativa quali-quantitativa dei significati per trovare le parole giuste con cui parlare ad un adolescente in terapia.



Pos. P099 (126 di 128) 4. Altro

ESPERIENZE DI TIROCINIO IN PSICOLOGIA A CONFRONTO: L'INFLUENZA DELLE DINAMICHE ISTITUZIONALI IN UN CONTESTO OSPEDALIERO

Fabrizia Longo, G. Di Costanzo, V. Carbone, A. Varonesi, F. Camera

A.O.R.N. Santobono-Pausilipon, Dipartimento di Oncologia Pediatrica, Servizio di Psiconcologia

INTRODUZIONE

Il tirocinio è la prima esperienza formativa post-universitaria per uno psicologo, che consente di acquisire conoscenze e abilità relative agli atti tipici della professione: prevenzione, diagnosi, abilitazione/riabilitazione e sostegno (Legge 56/89).

La Psicologia Ospedaliera, in particolare in Oncoematologia Pediatrica, implica per il tirocinante una riflessione su se stesso (motivazioni/aspettative) e sul suo ruolo.

La psiconcologia ospedaliera presuppone:

1. Un lavoro in équipe in costante confronto con altre figure professionali;
2. Un'esperienza a forte impatto emotivo;
3. La ridefinizione degli aspetti fondanti l'attività psicologica: il setting e la domanda di aiuto;
4. Il confronto con le dinamiche istituzionali che sanciscono le modalità con cui strutturare e contestualizzare l'intervento, conciliandole con procedure medico/infermieristiche e/o condizioni cliniche dei pazienti.

OBIETTIVI E METODI

Il Servizio di Psiconcologia dell'A.O.R.N. Santobono-Pausilipon sta realizzando un progetto per raccogliere informazioni sulle diverse esperienze formative degli psicologi tirocinanti campani nei diversi Servizi territoriali ed ospedalieri. A tale scopo, è stato realizzato un questionario, costruito ad hoc, che valuti le esperienze formative di tirocinio sia in corso che pregresse.

CONCLUSIONI

Il percorso formativo per gli psicologi è ancora accidentato; il tirocinio rappresenta il primo momento in cui lo psicologo si mette in gioco nella relazione.

In un contesto fortemente medicalizzato, quale quello ospedaliero, il riconoscimento della figura dello psicologo, la specificità del ruolo e degli strumenti abbisognano di una formazione che lavori componenti quali conoscenza, competenza emotiva, lettura delle dinamiche istituzionali, per rendere visibili ed utili gli interventi e migliorare il senso di appartenenza al gruppo.

**Pos. P100** (127 di 128) 4. Altro

OCCHIO ALL'EPSTEIN-BARR VIRUS (EBV) : MONONUCLEOSI O MALATTIA LINFOPROLIFERATIVA?

F. Trevisan¹, F. Carra¹, M. Tellini², A.m. Buccoliero³, E. D'amore⁴, E. Marziali⁵, C. Favre¹, A. Tondo¹

1. Centro di Eccellenza di Oncologia ed Ematologia Pediatrica, AOU A.Meyer, 2. AOU A.Meyer, Università di Firenze, 3. Istologia patologica e diagnostica molecolare, AOU Careggi, 4. Anatomia ed Istologia Patologica, AULSS8 del Veneto "Berica", 5. Oftalmologia, AOU A.Meyer

Descriviamo il caso di A.C., 11 anni, con edema perioculare sinistro, iperlacrimazione, linfadenopatia angolomandibolare omolaterale da circa una settimana; no febbre né altri segni/sintomi oculari o sistemici. Alla visita oftalmologica : nevo della caruncola, presenza di neoformazione congiuntivale rosata che si estende dal canto interno fino alla parte superiore del bulbo; non diminuzione del visus; fondo oculare normale. Obiettività clinica generale ed esame neurologico normali. La RM massiccio-facciale e collo non evidenzia alterazioni particolari ad eccezione "ispessimento tissutale al canto interno dell'orbita sinistra con alterazione di segnale che interessa la porzione anteriore del grasso extraconico mediale, le regioni del sacco lacrimale e della caruncola, la porzione superomediale della congiuntiva, senza coinvolgimento dei tessuti profondi adiacenti...multiple linfadenopatie laterocervicali aspecifiche". L'ecografia addome risulta normale. Ricerca PCR HSV1-2, VZV, EBV su tampone oculare negativa. Gli esami ematochimici evidenziano linfocitosi relativa, LDH aumentato, lieve ipertransaminasemia. Dopo una settimana dal ricovero il quadro clinico permane invariato e gli esami virologici (VCA-IgG e VCA-IgM) orientano verso un'infezione acuta da EBV. In assenza di segni clinici e strumentali tipici per mononucleosi infettiva, viene eseguita biopsia della neoformazione congiuntivale, il cui esame istologico evidenzia intenso infiltrato infiammatorio B e T cellulare, a spiccata componente plasmacellulare, EBV+, confermato dalla centralizzazione del materiale biotico presso l'Istituto di Anatomia Patologica di Vicenza.

Sebbene l'interessamento oculare come prima manifestazione di mononucleosi infettiva è poco descritto, il presente caso clinico vuole sottolineare l'importanza della diagnosi differenziale, del profilo immunologico con studio dell'esoma e della centralizzazione dei campioni biotici in Centri Esperti.



Pos. P101 (128 di 128) 4. Altro

A COSA SERVONO LE REGOLE

A. Garavelli 1,2, B. Crotti 1,2, C. D'ippolito 1, D. Lombardo 1,2, E. Borelli 1,2, F. Porta 1, , J. Ruggiero 1,2, L. Savaré 1,2, V. M. Folsi 1, R.f. Schumacher 1,2,

1. U.O Oncoematologia pediatrica e TMO, Ospedale dei Bambini

2. Scuola di Specializzazione, Università degli Studi

Nonostante una profilassi farmacologica, ambientale ed alimentare, la Febbre in Neutropenia è, dopo la chemioterapia, il principale motivo di ricovero in Oncologia Pediatrica.

La pandemia da SARS-CoV-2 ha costretto tutti ad un'attenta igiene delle mani, il rispetto della distanza sociale e l'uso di mascherine, riducendo in modo importante le infezioni, non solo stagionali, in tutta la popolazione.

Questo studio mira a verificare se – e se sì, in che misura – le nuove regole generali proteggano ulteriormente i bambini fragili in chemioterapia.

Abbiamo paragonato il numero di ricoveri per neutropenia (ICD 9 288.09 - che associata a febbre giustifica il ricovero) nel periodo da Marzo 2019 a Febbraio 2020 ("pre-COVID", n=33) con quello dei ricoveri per lo stesso motivo da Marzo 2020 a Febbraio 2021 ("in-COVID", n=35), senza una sostanziale variazione nel numero totale dei ricoveri nello stesso periodo. Anche l'età dei pazienti e la durata dei ricoveri ("pre-COVID" età media 7,9 anni; durata media 8,8 giorni, "in-COVID" età media 8,6 anni; durata media 11,7 giorni) non differiva in modo significativo (t-test > 0,05).

L'osservazione che l'incidenza di febbre in neutropenia non sia stata influenzata dall'introduzione delle misure igieniche-preventive anti-pandemiche induce a pensare che le misure normalmente adottate dai nostri pazienti/care-giver prevengano efficacemente le infezioni trasmissibili per via aerea o tramite contatto.

E' vero che le nuove regole per la prevenzione del COVID-19 non incidono sulle infezioni causate da patogeni endogeni o alimentari, che a questo punto rimangono la più importante causa dei ricoveri per Febbre in Neutropenia