



AIEOP

ASSOCIAZIONE ITALIANA EMATOLOGIA
ONCOLOGIA PEDIATRICA

XLVIII

CONGRESSO NAZIONALE

AIEOP

Bologna

2-4 Ottobre 2023

Hotel Savoia Regency

Abstract book

Patrocini



Consiglio Direttivo AIEOP

Presidente

Arcangelo Prete

Vicepresidente

Roberto Luksch

Consiglieri

Marta Canesi

Raffaella Colombatti

Angela Mastronuzzi

Rosamaria Mura

Elisa Tirtei



INDICE

MEDICI

Best five abstracts	1
Comunicazioni orali	5
Poster.....	11
Solo pubblicati	145
Relazioni	153

INFERMIERI

Comunicazioni orali	161
Poster.....	169
Relazioni	171



MEDICI - Best five abstracts

B01

LA SOMMINISTRAZIONE ORALE DI LATTOFERRINA PREVIENE LA NEUTROPENIA FEBBRILE E LA SEPSI E MANTIENE L'EUBIOSI INTESTINALE: STUDIO DI FASE II, RANDOMIZZATO IN DOPPIO CIECO IN BAMBINI ONCOEMATOLOGICI IN TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO DI INDUZIONE

N. Decembrino¹, D. Zama², P. Muggeo³, K. Perruccio⁴, V. Vitale⁵, A. Colombini⁶, N. Giurici⁷, R. Mura⁸, R. De Santis⁹, S. Recupero¹⁰, E. Muratore¹¹, C. Klersy¹², L. Scudeller¹³, M. Zecca¹⁰, S. Cesaro⁵

¹Oncoematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ²Terapia Intensiva Neonatale, AOU Policlinico G. Rodolico-San Marco Catania, ³Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Università di Bologna, ⁴Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Universitario di Bari, ⁵Oncoematologia Pediatrica, Ospedale "Santa Maria della Misericordia", Perugia, ⁶Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento per la salute della Madre e del Bambino, Ospedale Universitario di Verona, ⁷Oncoematologia Pediatrica, Fondazione Monza e Brianza per il Bambino e la sua Mamma, Monza, ⁸Oncoematologia Pediatrica, Istituto per la salute della Madre e del Bambino IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste, ⁹Oncoematologia Pediatrica, "A. Cao" Ospedale Pediatrico Microcitemico, Cagliari, ¹⁰Oncoematologia Pediatrica, IRCCS Fondazione Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Foggia, ¹¹Oncoematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, ¹²Oncoematologia Pediatrica "Lalla Seragnoli", IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, ¹³Epidemiologia e Biostatistica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, ¹⁴Epidemiologia e Biostatistica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ¹⁵Unità di Ricerca e Innovazione, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Italy

Razionale dello studio: La neutropenia febbrile (NF) si associa a mortalità elevata, ospedalizzazione, uso di antibiotici. La disbiosi intestinale ne favorisce genesi e durata mediante traslocazione di patogeni e citokine-storm. La lattoferrina (LF), glicoproteina ferrochelante con proprietà antinfettive, immunomodulanti, antinfiammatorie, riduce la sepsi nei prematuri, lo stress ossidativo, la produzione di citochine infiammatorie. Obiettivi: Valutare l'efficacia della somministrazione orale di LF nel prevenire la neutropenia febbrile durante chemioterapia.

Materiali e Metodi: Studio multicentrico di fase II, randomizzato, in doppio cieco condotto in nove Centri AIEOP. I bambini di età >1 mese e <21 anni con esordio di leucemia linfoblastica acuta (LLA), leucemia mieloide acuta (LMA) e linfoma non Hodgkin (LNH) sono stati randomizzati 1:1 a ricevere 200 mg di LF (Mosiatic) o placebo per 60 giorni dall'avvio della chemioterapia di induzione. Venivano esclusi pazienti colonizzati da patogeni multi drug resistant (MDR) o trattati con chemioterapia. In una sottopopolazione è stato analizzato il microbiota intestinale.

Risultati: Randomizzati 162 pazienti: 79 gruppo placebo, 83 gruppo LF; femmine 42%, età mediana 7 anni (4-13) vs 6 (4-12). I gruppi risultano omogenei per età, peso, patologia di base (76% LLA, 10,5% LMA, 13,5% LNH). L'incidenza di NF durante trattamento è risultata di 24 eventi nel gruppo placebo (6 casi (4.6-7.8) per 100 pazienti/settimana) vs 13 eventi nel gruppo LF (2.4 casi (1.7-3.5)), HR 0.46 (0.30-0.71 IC 80%), p 0,023. L'incidenza di sepsi è stata 10 casi nel gruppo placebo (tasso 1.9 (1.3-2.9)) vs 4 nel gruppo LF (tasso 0.7 (0.3-1.3)), HR 0.37 (0.22-0.62 IC 80%), p 0,013. Lo studio ancillare dimostra che la LF determina maggiore ricchezza del microbiota intestinale (alpha diversity), riduzione dei patobionti (*Enterococcus* spp), incremento degli eubionti.

Conclusioni: La somministrazione di LF è utile nel prevenire la NF e la sepsi e favorisce l'eubiosi intestinale in corso di chemioterapia.

B02
**IL PROGETTO EUROPEO GenoMed4All:
SVILUPPI NELLA MEDICINA PERSONALIZZATA
PER LA DREPANOCITOSI**

M. D'Agnolo¹, M. Martella¹, G. Reggiani¹,
V. Munaretto¹, M.P. Boaro¹, R. Trapanese¹,
P. Kountouris², F. Alvarez³, E. Van Beers⁴,
M. De Montalembert⁵, M.D.M. Manu Pereira⁶,
S. Van Der Veen⁴, B. Biemond⁷, P. Bartolucci⁸,
R. Colombatti⁹

¹Department of Women's and Children's Health, University of Padova, Padova, Italy, ²Molecular Genetics Thalassaemia Department, The Cyprus Institute of Neurology and Genetics, Nicosia, Cyprus, ³Information Processing and Telecommunications Center, Universidad Politécnica de Madrid, Spain, ⁴Center for Benign Haematology, Thrombosis and Haemostasis, Van Creveldkliniek, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, ERN-EuroBloodNet member, Utrecht, the Netherlands, ⁵Sickle Cell Center, Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades, INSERM 1134 INTS, ERN-EuroBloodNet member, Paris, France, ⁶Rare Anemia Disorders Research Laboratory, Cancer and Blood Disorders in Children, Vall d'Hebrón Institut de Recerca, Barcelona, Spain, ⁷Department of Hematology, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, ERN-EuroBloodNet member, Amsterdam, the Netherlands, ⁸Sickle Cell Coordinating Referral Center, Henri Mondor, IMRB, ERN-EuroBloodNet member, Paris, France, ⁹Department of Women's and Children's Health, University of Padova, ERN-EuroBloodNet member, Padova, Italy

Introduzione: La Drepanocitosi è una malattia ematologica rara, con elevata variabilità fenotipica, caratterizzata dalla presenza di emoglobina S (HbS) ad alterata funzionalità. Il progetto Europeo GenoMed4All, si prefigge di utilizzare le potenzialità dell'Intelligenza Artificiale (IA) su un target di 1000 pazienti, per migliorare processi di diagnosi, prognosi e trattamento della patologia attraverso la medicina personalizzata. **Materiali e Metodi:** Sono stati raccolti dati clinici e di laboratorio di individui SS, SC, S β o, S β +, con età superiore ad 1 anno e in condizioni di steady state. Il DNA è stato destinato allo screening genetico per il gene alpha globina e a studi di Genome Wide Association (GWAS). Dried Blood Spots (DBS) serviranno alle analisi di metabolomica e il punto di falcizzazione (Point of Sickling, PoS) caratteristico di ogni paziente, è ottenuto dalle analisi mediante ectacitometro "Laser Optical Rotational Red Cell Analyzer" e software Oxygenscan (LORRCA MaxSis - RR Mechatronics, Netherlands). Nello specifico, tale protocollo utilizza un gradiente di ossigeno per delineare la morfologia del globulo rosso durante le fasi di deossigenazione e riossigenazione. **Risultati:** Ad oggi, sono stati inseriti nel progetto 95 individui (829 a livello europeo) su cui è stata effettuata l'analisi molecolare di alfa globina e su 78/95 campioni di DNA (82%) è stata avviata l'analisi GWAS per la ricerca di geni modificatori della patologia. Le analisi in Oxygenscan per la valutazione del PoS sono state

condotte su 55 pazienti (58%) dei quali sono stati anche raccolti i DBS per le analisi di metabolomica.

Conclusioni: La Drepanocitosi è una malattia cronica multiorgano dall'elevata variabilità fenotipica. L'utilizzo dell'ectacitometro LORRCA, sia come strumento diagnostico che di ricerca, permette di caratterizzare il globulo rosso da un punto di vista funzionale. Lo studio del PoS e l'integrazione a dati -omici mediante IA ha come obiettivo la definizione di trattamenti personalizzati per i pazienti.

B03
**IDENTIFICAZIONE DI UNA FIRMA DI
METILAZIONE DEL DNA NELLA ANEMIA DI
FANCONI**

D. Pagliara¹, A. Cioffi², L. Pedace¹, S.S. Haghsheenas³,
M. Ferilli², E. Miele¹, C. Cappelletti², R. De Vito⁴,
S. Pizzi², E. Agolini⁵, B. Pasini⁶, A. Pelle⁶, A. Novelli⁵,
F. Rossi⁷, R. Masetti⁸, C. Mecucci⁹, A. Savoia¹⁰,
B. Sadikovic¹¹, F. Locatelli¹, M. Tartaglia²

¹Dipartimento di Ematologia e Oncologia Pediatrica e Terapia Cellulare e Genica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy, ²Genetica Molecolare e Genomica Funzionale, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy, ³Verspeeten Clinical Genome Centre, London Health Sciences Centre, London, ON N6A 5W9, Canada, ⁴Dipartimento dei Laboratori, Unità di Patologia, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy, ⁵Laboratorio di Genetica Medica, Unità di Ricerca Citogenomica Trasazionale, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy, ⁶AOU Città della salute e della scienza di Torino, Ospedale Le Molinette, Torino, Italy, ⁷Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli, Italy, ⁸Ematologia e Oncologia Pediatrica "Lalla Seràgnoli", IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna, Italy, ⁹Istituto di Ematologia e Centro di Ricerca di Onco-Ematologia, Università degli Studi di Perugia, Perugia, Italy, ¹⁰Dipartimento di Neuroscienze, Biomedicina e Scienze del movimento, Università di Verona, Verona, Italy, ¹¹Verspeeten Clinical Genome Centre, London Health Sciences Centre, London, ON N6A 5W9, Canada; Department of Pathology and Laboratory Medicine, Western University, London, ON N6A 3K7, Canada

L'anemia di Fanconi (FA) è una condizione ereditaria clinicamente variabile e geneticamente eterogenea, caratterizzata da anomalie malformative, alterazioni ematologiche e predisposizione allo sviluppo di neoplasie. Mentre il test al diepossibutano (DEB) è tuttora il gold-standard diagnostico, la definizione molecolare del difetto genetico risulta spesso indeterminata, sia per la difficoltosa attribuzione di patogenicità alle varianti a significato incerto (VoUS) che per la mancata identificazione, con le metodiche comunemente impiegate, di varianti in regioni non codificanti del genoma. L'analisi della metilazione del DNA ha recentemente consentito di identificare delle firme epigenetiche malattia-specifiche.

che con valenza diagnostica anche in caso di analisi molecolare non conclusiva. In questo studio abbiamo valutato il profilo di metilazione del DNA in soggetti con diagnosi clinica di FA. Sono stati analizzati campioni di DNA da sangue periferico impiegando l'Infinium EPIC array (Illumina) in pazienti con: (1) mutazioni patogenetiche bialleliche in FANCA (N=25), (2) mutazioni patogenetiche bialleliche in diversi geni del pathway FANCA (N=14), (3) diagnosi molecolare non confermata (N=7), (4) fenotipo revertante (N=1). L'analisi condotta nei 25 soggetti con mutazioni in FANCA, ha permesso di identificare una firma epigenetica che discrimina i pazienti con FA dai controlli sani e da soggetti con diversi disordini genetici. La firma epigenetica permette di classificare correttamente pazienti con diagnosi di FA appartenenti a diversi gruppi di complementazione e ha permesso di classificare casi con diagnosi molecolare indeterminata. La firma epigenetica ha permesso di classificare correttamente anche il paziente andato incontro a conversione genica e documentata negativizzazione del DEB test. I risultati di questo studio concludono per un potenziale uso diagnostico, ad integrazione delle metodiche attualmente impiegate, del profilo di metilazione del DNA, e rappresentano la prima identificazione di una firma epigenetica in una patologia ematologica non determinata da alterazioni di geni direttamente implicati nella regolazione della cromatina.

B04

VENETOCLAX IN COMBINAZIONE CON CHEMIOTERAPIA O TERAPIA DEMETILANTE NEL TRATTAMENTO DI MIELODISPLASIE PEDIATRICHE AD ALTO RISCHIO E LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA RECIDIVATA/REFRATTARIA

R. Masetti¹, F. Baccelli¹, D. Leardini¹, F. Gottardi¹, F. Vendemini², A. Digangi³, M. Becilli⁴, M. Lodi⁴, M. Tumino⁵, L. Vinci⁶, M. Erlacher⁶, B. Strahm⁶, C.M. Niemeyer⁶, A. Prete¹, F. Locatelli⁴

¹IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna, Italy, ²Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italy, ³Università di Pisa, Pisa, Italy, ⁴IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy, ⁵Università di Padova, Padova, ⁶Università di Friburgo, Friburgo, Germany

L'utilizzo di venetoclax in combinazione a terapia demetilante o chemioterapia si è dimostrato efficace e sicuro nella LAM dell'adulto. I dati nel setting pediatrico sono ad oggi limitati. Riportiamo una analisi retrospettiva multicentrica condotta in pazienti pediatrici con LAM refrattaria/recidivata (r/rAML), secondaria a terapia citotossica (tAML) o mielodisplasia con incremento di blasti (MDS-EB) che hanno ricevuto regimi terapeutici contenenti venetoclax. La risposta è stata considerata completa (CR), parziale (PR) o assente (NR) se la percentuale di blasti a fine terapia risultava $\leq 5\%$, $5-20\%$, o $\geq 20\%$. Sono stati inclusi 31 pazienti con età mediana di 10.2 anni (1.3-17.4) e diagnosi di MDS-EB (4), r/rAML (18), and tAML (9). Sono stati

somministrati 2 cicli mediani di venetoclax (1-15) ad una dose di 350 mg/m²/die (125-500) per una durata mediana di 28 giorni (9-28). In combinazione, 19 pazienti hanno ricevuto agenti demetilanti, 9 chemioterapici e 3 entrambi. Un paziente ha interrotto venetoclax per pancitopenia severa mentre non sono stati riportati altri effetti avversi maggiori. Il tasso di risposta complessivo è risultato del 71%, di cui CR in 16 (51,6%) e PR in 6 (19,4%) pazienti. Sono state riportate 8 (25,8%) NR. Nel gruppo venetoclax-chemioterapia la risposta è stata del 77,8% (CR 66,7%), mentre nel gruppo venetoclax-demetilanti del 63,1% (CR 36,8%). Sono state ottenute 3 CR e una NR nelle 4 mielodisplasie. Negli 8 pazienti con riarrangiamenti KMT2A sono state riportate 6 CR a 1 PR. 20 pazienti sono stati sottoposti a TCSE allogenico dopo una mediana di 3.3 (0.6-31.1) mesi dall'inizio della terapia. Con un follow-up mediano di 7.7 (1.1-32.3) mesi, la OS stimata a 30 mesi è stata del 29,9% $\pm$ 14,4 nell'intera coorte e 74,4% $\pm$ 13,8 nei pazienti trapiantati. I nostri risultati confermano l'efficacia e la tollerabilità dei regimi terapeutici contenenti venetoclax nelle patologie mieloidi pediatriche, rappresentando una strategia promettente come bridge al TCSE.

B05

STUDIO DI FASE I/II CON L'INIBITORE DI PARP OLAPARIB IN COMBINAZIONE CON IRINOTECAN IN PAZIENTI PEDIATRICI CON TUMORI AVANZATI: BRACCIO D DELLO STUDIO INTERNAZIONALE AcSé-ESMART

L. Bergamaschi¹, N. Puma¹, S.A. Gatz², P. Berlanga³, Y. Bouchoucha⁴, N. Andre⁵, N. Corradini⁶, E. Thebaud⁷, A. Rubio San Simon⁸, N.K. Van Eijkelenburg⁹, L.V. Marshall¹⁰, A. Defachelles¹¹, A. Canyete¹², S. Ducassou¹³, G. Makin¹⁴, E. De Carli¹⁵, A. Petit¹⁶, G. Vassal¹⁷, B. Geoerger¹⁸, M. Casanova¹

¹SC Pediatria Oncologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano, Italy, ²Cancer Research UK Clinical Trials Unit, Institute of Cancer and Genomic Sciences, University of Birmingham, Birmingham, UK, ³Department of Pediatric and Adolescent Oncology, Gustave Roussy Cancer Center, Villejuif, France, ⁴SIREDO Oncology Center, Institut Curie, PSL Research University, Paris, France, ⁵Department of Pediatric Oncology, Hôpital de la Timone, AP-HM, Marseille, France, ⁶Department of Pediatric Oncology, Institut d'Hematologie et d'Oncologie Pédiatrique/Centre Léon Bérard, Lyon, France, ⁷Department of Pediatric Oncology, Centre Hospitalier Universitaire, Nantes, France, ⁸Department of Pediatric Oncology, Hematology and Stem Cell Transplantation, Hospital Niño Jesús, Madrid, Spain, ⁹Pediatric Oncology, Princess Maxima Center, Utrecht, Netherlands, ¹⁰Pediatric and Adolescent Oncology Drug Development Unit, Royal Marsden Hospital and The Institute of Cancer Research, London, UK, ¹¹Department of Pediatric Oncology, Centre Oscar Lambret, Lille, France, ¹²Unidad de Oncología y Hematología Pediátrica Hospital U i P La Fe, Valencia, Spain, ¹³Department of Pediatric Oncology, Centre

Hospitalier Universitaire, Bordeaux, France, ¹⁴Pediatric Oncology, Royal Manchester Children's Hospital, Manchester, UK, ¹⁵Pediatric Oncology, Centre Hospitalier Universitaire, Anger, France, ¹⁶Hemato-immuno-oncology, Hospital Armand-Trousseau, Paris, France, ¹⁷Clinical Research Direction, Gustave Roussy Cancer Center, Villejuif, France, ¹⁸Department of Pediatric and Adolescent Oncology and Gustave Roussy Cancer Center, INSERM U1015, Université Paris-Saclay, Villejuif, France

Background: AcSé-ESMART è un basket trial di fase I/II, disegnato per studiare farmaci target in pazienti pediatrici recidivati/refrattari secondo il profilo molecolare del loro tumore. Il braccio D ha valutato l'inibitore di PARP olaparib in combinazione con irinotecan. La fase I ha stabilito la dose raccomandata per la fase II. La fase II ha valutato l'attività in due coorti di espansione distinte: (1) tumori con difetti di riparo nella ricombinazione omologa del DNA; (2) sarcoma di Ewing. **Metodi:** Nella fase II Olaparib è stato somministrato per via orale due volte al giorno a 90 mg/mq (giorni 1-10), irinotecan per via endovenosa a 20 mg/mq (giorni 4-8) in cicli di 21 giorni. L'attività è stata valutata secondo il disegno Minimax a 2 stadi di Simon.

Risultati: Complessivamente sono stati arruolati 70 pazienti (età mediana 14 anni). Nella fase II sono stati inclusi 25 pazienti nella coorte 1, 26 nella coorte 2. Le diagnosi principali nella coorte 1 erano sarcoma, tumore cerebrale, neuroblastoma e 15/25 pazienti sono stati considerati arricchiti in base all'alterazione molecolare del loro tumore (ATM, BRCA1, DNA signature, FANCD2, CHEK2, FANCA, ATRX). Il numero mediano di cicli somministrati è stato 2 (range 1-51). Nella coorte 1 sono state ottenute 3 risposte parziali (PR) (pinealoblastoma, neuroblastoma, carcinoma dei plessi corioidei), 1 PR non confermata (rhabdomyosarcoma) e 7 stabilità di malattia (SD). Nella coorte 2, 1 remissione completa, 1 PR, 7 SD. L'arricchimento secondo le alterazioni molecolari non è stato predittivo di risposta. L'analisi di correlazione tra profilo molecolare e pattern di espressione tumorale è in corso per identificare dei biomarcatori predittivi utilizzabili in futuri studi con PARP-inibitori.

Conclusioni: La combinazione di olaparib-irinotecan ha mostrato attività promettente in un sottogruppo di pazienti. Tuttavia l'attuale razionale molecolare è insufficiente per una accurata selezione dei soggetti, pertanto sarà necessario individuare biomarcatori migliori.



MEDICI - Comunicazioni orali

C001

PROTOCOLLO AIEOP LH-2004 PER BAMBINI E ADOLESCENTI CON LINFOMA DI HODGKIN: RISULTATI FINALI (on behalf of the AIEOP Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology)

M. Mascarin¹, A. Vitullo¹, P. Muggeo², M. Pillon³, A. Garaventa⁴, S. Buffardi⁵, P. Farruggia⁶, P. Bertolini⁷, T. Casini⁸, S. Cesaro⁹, I. D'Alba¹⁰, R. Pericoli¹¹, V. Folsi¹², R.M. Mura¹³, G. Russo¹⁴, A. Sau¹⁵, M. Bianchi¹⁶, A. Sala¹⁷, L. Vinti¹⁸, R. Burnelli¹⁹

¹Centro di Riferimento Oncologico (CRO) IRCCS; Aviano, ²Az. Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico; Bari, ³Azienda Ospedaliera Universitaria; Padova, ⁴IRCCS Istituto Giannina Gaslini; Genova, ⁵Ospedale Santobono-Pausilipon; Napoli, ⁶ARNAS Ospedali Civico Di Cristina e Benfratelli; Palermo, ⁷Azienda Ospedaliero Universitaria; Parma, ⁸Azienda Ospedaliero-Universitaria "Meyer"; Firenze, ⁹Ospedale Donna Bambino, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata; Verona, ¹⁰Azienda Ospedali Riuniti Presidio "G. Salesi"; Ancona, ¹¹Ospedale Infermi; Rimini, ¹²Ospedale dei Bambini degli Spedali Civili; Brescia, ¹³Ospedale Pediatrico Microcitico; Cagliari, ¹⁴Azienda Policlinico-Vittorio Emanuele; Catania, ¹⁵Ospedale Spirito Santo; Pescara, ¹⁶Ospedale Regina Margherita - Sant'Anna; Torino, ¹⁷Fondazione MBBM, Ospedale San Gerardo; Monza, ¹⁸IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù; Roma, ¹⁹Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Anna; Ferrara, Italy

Obiettivi: Analisi del FUP al maggio 2023 del protocollo AIEOP-LH-2004.

End points: GR1 (Basso-rischio): ridurre tossicità evitando la radioterapia (RT) nelle remissioni complete (RC) dopo chemioterapia (CT). GR2 (Rischio-standard) e GR3 (Alto-rischio): ridurre dose di RT dopo 4/6/8 cicli di CT nelle RC.

Metodi: Stratificazione: GR1, stadio I-IIA, no bulky,

<4 regioni linfonodali, no adenopatia-ilare-polmonare; GR2, pazienti non inclusi in GR1-GR3; GR3, stadi IIIB-IV o bulky (M/T $\geq$ 0,33). Terapia: GR1: 3ABVD->no RT se RC dopo CT; 25,2Gy se remissione parziale (RP) dopo CT. GR2: 4COPP/ABV (+2IEP se RP)->RT(14,4Gy se RC, 25,2Gy se RP). GR3: 6COPP/ABV (+2IEP se RP)->RT (14,4Gy se RC radiologica-metabolica o con RP-radiologica >75% e metabolica se mediastino; 25,2Gy se RP). Risposta valutata dopo 2°-4° ciclo CT (TAC o TAC-PET se impegno mediastinico).

Risultati*: Dal 2004 al 2017, 1247 pazienti eleggibili, valutabili 1199, M/F 659/540, età mediana 13,8 anni (range 1,8-17,9), tempo di osservazione mediano 93,3 mesi. Distribuzione: GR1: 181(15%), GR2: 273(23%), GR3: 745(62%). M/T $\geq$ 0,33: 71,6% del GR3. OS, 95% e 94,6%; EFS 82,5% e 80% a 5 e 10 anni, rispettivamente. EFS GR1 91.8% e 90%; GR2 90.2% e 88.4%, GR3, 77.1% e 74.4%, a 5 e 10 anni, rispettivamente. Risultati: dopo CT primaria: GR1, 69% in RC post-CT, non eseguita RT; 18 eventi totali nell'intera coorte. GR2, 77,8% in RC pre-RT, con 26 eventi totali. GR3, 71,7% in RC radiologica/metabolica pre-RT, con 162 eventi totali.

Conclusioni: Buona OS, 95% a 10 anni. EFS non migliore rispetto al protocollo precedente, ma con minor carico terapeutico. Nel GR1 il 69% dei pazienti ha ricevuto solo 3 ABVD, senza successiva irradiazione. L'intensificazione della CT e le dosi più alte di RT non hanno migliorato la prognosi del GR3 in RP alla CT.

*Si ringrazia C. Elia per analisi dati.

C002

MUTAZIONI GERMINALI DI SH2B3 PREDISPONGONO AD UN DISORDINE MULTISISTEMICO CON PREDISPOSIZIONE A NEOPLASIE MIELOPROLIFERATIVE

D. Leardini¹, S. Cerasi¹, F. Baccelli¹, F. Gottardi¹,

E. Muratore¹, K.M. Kallay², P. Kjollerstrom³, S. Batalha³, E. Rumi⁴, V. Santini⁵, M.G. Raddi⁵, A. Rao⁶, A. Rio-Machin⁷, L. Pedace⁸, F. Locatelli⁸, R. Masetti¹

¹Oncologia ed Ematologia Pediatrica, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna, Italy,

²Department of Pediatric Hematology and Stem Cell Transplantation, Central Hospital of Southern Pest-National Institute of Hematology and Infectious Diseases, Budapest, Hungary, ³Unidade de Hematologia, Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central (CHULC), Lisbon, Portugal, ⁴Dipartimento di Medicina Molecolare, Università degli Studi di Pavia, Pavia, Italy, ⁵MDS Unit, DMSC, AOU Careggi, Università di Firenze, Firenze, Italy, ⁶Haematology Department, Great Ormond Street Hospital for Children, London, UK, ⁷Centre for Genomics and Computational Biology, Barts Cancer Institute, Queen Mary University of London, London, UK, ⁸Dipartimento di Onco-Ematologia e Terapia Cellulare e Genica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy

Introduzione: Il gene SH2B3 codifica per una proteina adattatrice che regola molteplici vie di segnalazione nelle cellule ematopoietiche. Mutazioni somatiche di tale gene sono state riportate prevalentemente in neoplasie mieloproliferative. Ancora poco conosciuto è invece il ruolo delle mutazioni germinali di SH2B3. **Metodi:** Abbiamo condotto uno studio osservazionale multicentrico su pazienti con mutazioni germinali in SH2B3.

Risultati: Sono stati inclusi 11 pazienti appartenenti a 6 famiglie provenienti da 3 paesi (Italia, Ungheria e Portogallo). Otto pazienti presentavano mutazioni eterozigoti (c.1697G>A, c.1A>G, c.622G>C), mentre 3 pazienti erano omozigoti (c.1174C>T, c.1A>G). Nove pazienti sono stati studiati per un fenotipo ematologico, 2 come parenti di pazienti affetti. Tra i pazienti omozigoti, due pazienti hanno sviluppato un fenotipo JMML-like nei primi mesi di vita, rispettivamente con 2% e 7% di blasti, entrambe sottoposte a trapianto di cellule staminali ematopoietiche. Il terzo paziente presentava trombocitosi severa (>1.000.000/ μ L) dalla nascita, risoltasi spontaneamente. Una trombocitosi severa risoltasi spontaneamente è stata descritta anche in 2 pazienti eterozigoti, nei quali si è manifestata rispettivamente alla nascita e a 15 anni. Tra gli altri pazienti eterozigoti, 2 hanno presentato la policitemia vera con una concomitante mutazione somatica in JAK2 (V617F), rispettivamente a 42 e 67 anni di età, mentre altri due presentavano citopenia immune e neutropenia con caratteristiche displastiche. Altre manifestazioni cliniche comuni ai pazienti omozigoti ed eterozigoti includevano la splenomegalia (n=5), dismorfismi (n=4), difetti cognitivi (n=3), alterazioni renali (n=2), ritardo della crescita (n=2), mentre solo negli eterozigoti è stata descritta la vitiligine (n=1), malattia di Crohn (n=1) e artrite giovanile idiopatica (n=1).

Conclusioni: La mutazione germinale di SH2B3 è associata ad alterazioni multisistemiche con coinvolgimento ematologico che consiste in un fenotipo JMML-like e trombocitosi nei bambini. Sono necessari studi più

approfonditi su una casistica più ampia per una migliore caratterizzazione del fenotipo clinico e della storia naturale della malattia.

CO03

ORGANOIDI DI GLIOMI DI BASSO GRADO PEDIATRICI: UNA PIATTAFORMA INNOVATIVA PER LO SVILUPPO DI APPROCCI DI IMMUNOTERAPIA AVANZATI

G. Canciani¹, M. Ceccarelli², C. Pinacchio², A. Mastronuzzi², G. Ceglie², A. Carai², C. De Stefanis², C. Quintarelli², B. De Angelis², F. Locatelli³, F. Del Bufalo²

¹Dipartimento di Ematologia-Oncologia Pediatrica e Terapia cellulare e genica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; Scuola di specializzazione in Pediatria, Università "Tor Vergata", Roma, ²Dipartimento di Ematologia-Oncologia Pediatrica e Terapia cellulare e genica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ³Dipartimento di Ematologia-Oncologia Pediatrica e Terapia cellulare e genica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italy

I gliomi di basso grado (GBG) sono caratterizzati da architettura cellulare e comportamento biologico peculiari difficili da riprodurre *in vitro* con i convenzionali sistemi di coltura. La complessità strutturale e del microambiente tumorale rappresentano elementi determinanti per lo sviluppo di resistenza alle terapie. Inoltre, le colture di cellule di GBG si contraddistinguono per l'attivazione precoce dei pathway di senescenza che ne ostacolano la stabilizzazione nel tempo. All'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù abbiamo sviluppato un innovativo sistema D per generare organoidi di GBG e lo abbiamo testato su 47 campioni di pazienti pediatrici. Le cellule primarie hanno mostrato crescita uniforme e regolare nel sistema D, ottenendo una maggior percentuale di stabilizzazione delle linee cellulari rispetto alle tradizionali colture bidimensionali (D: 85%; D: 57%). L'identità delle linee cellulari è stata confermata attraverso analisi genetica delle Short Tandem Repeats (STR); immunoistochimica e immunofluorescenza (IF) hanno evidenziato un pattern di marker di linea paragonabile tra organoidi e tumori d'origine. Le linee cellulari D hanno mostrato livelli di senescenza inferiori rispetto alle colture D, documentata attraverso l'attività della β -galattosidasi (D: .0% vs D: 47.9%; p=0.06) e la quantificazione in IF dei marker associati (KI67, p6 e p5; p<0.05). Infine, abbiamo sottoposto linee cellulari stabilizzate in D e D a terapie convenzionali – chemioterapia e radioterapia - e ad un adenovirus oncolitico, sofisticato esempio di immunoterapia. Tali trattamenti sono risultati significativamente più efficaci nelle colture bidimensionali rispetto agli organoidi (p<0.05). Al contrario, le linee cellulari stabilizzate in D hanno mostrato una cinetica di risposta ai trattamenti più rappresentativa di quanto osservato *in vivo*, offrendo quindi maggior validità traslazionale rispetto alle colture bidimensionali. Il nostro modello D

rappresenta un'interessante piattaforma per lo studio e lo sviluppo di immunoterapie e trattamenti innovativi per i GBG in età pediatrica, attualmente in fase di sviluppo anche per altri tumori solidi.

C004

OTTIMIZZAZIONE DIAGNOSTICA DEGLI INFARTI CEREBRALI SILENTI NELLA DREPANOCITOSI: USO DELLA RADIOMICA E DELL'INTELLIGENZA ARTIFICIALE NEL PROGETTO EUROPEO GenoMed4All

M.P. Boaro¹, R. Biondi², N. Biondini³, G. Reggiani¹, M. D'Agnolo¹, M. Martella¹, A. Collado Gimbert⁴, M.D.M. Manu Pereira⁵, F. Alvarez⁶, V. Pinto⁷, V. Voi⁸, G.B. Ferrero⁸, M. Casale⁹, G. Palazzi¹⁰, G.L. Forni¹¹, S. Perrotta¹², G. Castellani², M. Minerva¹³, R. Manara¹³, R. Colombatti¹⁴

¹Department of Women's and Children's Health, University of Padova, Padova, Italy, ²Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale, Univeristàdi Bologna, Italy, ³Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale, Univeristà di Bologna, Italy, ⁴Service of Pediatric Hematology, Hospital Universitari Vall d'Hebrón, ERN-EuroBloodNet member, Barcelona, Spain, ⁵Rare Anemia Disorders Research Laboratory, Cancer and Blood Disorders in Children, Vall d'Hebrón Institut de Recerca, Barcelona, Spain, ⁶Information Processing and Telecommunications Center, Universidad Politécnica de Madrid, Spain, ⁷Centro della Microcitemia, Anemie Congenite e Dismetabolismo del Ferro - E.O. Ospedali Galliera, Genova Italy, ⁸Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino, Ospedale San Luigi Gonzaga, Orbassano, Italy, ⁹Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università degli Studi della Campania; Luigi Vanvitelli, Naples, Italy, ¹⁰Dipartimento Integrato Materno Infantile U. O. Complessa di Pediatria Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italy, ¹¹SSD Microcitemia, anemie congenite e dismetabolismo del ferro. Ente Ospedaliero Ospedali Galliera, Genova, Italy, ¹²Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università degli Studi della Campania; Luigi Vanvitelli, Naples, Italy, ¹³Neuroradiology, Department of Neuroscience, University of Padova, Italy, ¹⁴Department of Women's and Children's Health, University of Padova, ERN-EuroBloodNet member, Padova, Italy

Introduzione: La drepanocitosi (SCD) causa importanti danni d'organo e l'infarto cerebrale silente è la complicanza neurologica più frequente. Viene definito come una anomalia alla risonanza magnetica nucleare (RMN), senza evidenza clinica di danno neurologico acuto. Questo studio, inserito nel progetto Europeo Genomed4ALL, vuole creare modelli di Intelligenza Artificiale (IA) per l'individuazione automatica degli infarti silenti, distinguendoli dalle iperintensità non patologiche della sostanza bianca.

Materiali e Metodi: Sono state analizzate sequenze T1 e

FLAIR, provenienti da macchinari diversi, di pazienti con SCD, provenienti da 5 Centri EuroBloodNet. Il lavoro è stato condotto collegialmente da esperti IA, neuroradiologi e clinici. Per pre-processing e segmentazione sono stati usati i seguenti software: Freesurfer per l'estrazione dell'encefalo dall'immagine, Lesion Segmentation Tools e UNet Ensemble, rete neurale addestrata sulla sclerosi multipla, per la segmentazione. Risultati: Sono state segmentate in total 445 sequenze FLAIR. Usando l'atlante MNI152, l'encefalo è stato estratto dalle immagini pesate in T1; è stata quindi effettuata la segmentazione delle iperintensità con UNet, riaddestrando la rete neurale sulla SCD. Con un modello di regressione logistica si è ottenuta la probabilità che ciascuna area individuata dalla rete neurale fosse un infarto silente. Un neuroradiologo esperto ha fatto le annotazioni manualmente per 99 immagini. Le stesse sono poi state rianalizzate dal modello AI e rifinite dopo l'intervento medico, consentendo di ri-addestrare il sistema con le informazioni corrette. La velocità di questi processi è garantita dall'utilizzo di super-computer (Marconi100 - CINECA).

Conclusioni: L'infarto cerebrale silente è una complicanza frequente nella SCD, e la figura del neuroradiologo esperto in questa patologia rara e durante l'età dello sviluppo, non è presente in tutti i Centri. Il nostro studio dimostra che l'identificazione automatica degli infarti silenti attraverso modelli di IA, è possibile. I passi futuri prevedono l'estrazione e la selezione di features al fine di completare l'intero processo di radiomica.

C005

LA VARIANTE OMOZIGOTE p. (Arg215Ter) IN XRCC2 DETERMINA UNA FORMA ATIPICA DI ANEMIA DI FANCONI SENZA ALTERAZIONI EMATOLOGICHE MAGGIORI FINO ALL'ETÀ ADULTA

S. Cenciarelli¹, G.B. Marchetti², M.G. Patricelli³, M. Iascone⁴, S. Giangiobbe³, G.C. Pozzobon⁵, M.N. Savini⁶, A. Aiuti⁷, P. Carrera⁸, A. Peron⁹, F. Ferrua¹⁰

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano, ²Unità Operativa di Pediatria Immunoematologica, IRCCS San Raffaele, Milano, ³Scuola di Specializzazione in Genetica Medica, Università degli Studi di Milano, ⁴Unità di Genetica Medica, IRCCS San Raffaele, Milano, ⁵Laboratorio di Genetica Medica, Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo, ⁶Dipartimento di Pediatria, IRCCS San Raffaele, Milano, ⁷UOC Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Ospedale San Paolo, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano, ⁸Università Vita-Salute San Raffaele, Milano, ⁹Unità Operativa di Pediatria Immunoematologica, IRCCS San Raffaele, Milano, ¹⁰SR-Tiget, Istituto San Raffaele Telethon per la Terapia Genica, Milano, ¹¹Unità di Genomica per la diagnosi di patologie umane e Servizio di Genetica Molecolare e Citogenetica, IRCCS San Raffaele, Milano, ¹²UOC Genetica Medica, Ospedale San Paolo, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano, ¹³Attuale: SOC Genetica Medica, Ospedale Pediatrico Meyer IRCCS e Dipartimento

“Mario Serio”, Firenze, ¹⁰Unità Operativa di Pediatria Immunematologica, IRCCS San Raffaele, Milano, *SR-Tiget, Istituto San Raffaele Telethon per la Terapia Genica, Milano, Italy*

L'Anemia di Fanconi (FA) è la più frequente insufficienza midollare sindromica ereditaria. Il ruolo patogenetico della proteina XRCC2, parte di un complesso di riparazione del DNA, nella FA di gruppo di complementazione U è stato sospettato nel 2012¹ e confermato nel 2016². Finora sono stati descritti solo due pazienti pediatrici con FA da mutazioni bialleliche in XRCC2^{1,3}; manca però un follow-up a lungo termine. Presentiamo qui due giovani adulti (Pz.1, maschio di 20 anni; Pz.2, femmina di 19 anni), cugini primi, nati da genitori consanguinei di origine egiziana. Nonostante il forte sospetto clinico, i pazienti hanno ricevuto diagnosi di FA solo dopo identificazione della variante troncante p.(Arg215Ter) in omozigosi nel gene XRCC2 mediante approfondite analisi genetiche. Entrambi presentano lieve disabilità intellettiva, facies caratteristica e manifestazioni cutanee (macchie caffelatte); entrambi hanno presentato malformazioni alla nascita (Pz.1: canale atrioventricolare, pz.2: aplasia completa bilaterale del pollice, microcefalia, malformazione di Arnold-Chiari tipo I e ipopituitarismo). La paziente 2, inoltre, per deficit di ormone della crescita è stata trattata con analogo ricombinante fino ai 16 anni di età. Inaspettatamente, DEB test e analisi del ciclo cellulare dopo esposizione al melphalan sono risultati negativi. Nessuno dei due pazienti ha presentato finora complicanze ematologiche. In particolare, non sono state rilevate citopenie né evoluzione clonale. La biopsia osteomidollare della pz.2 ha mostrato unicamente ipoplasia midollare e lieve disematopoiesi in assenza di alterazioni correlate sul sangue periferico; non osservate anomalie citogenetiche. Il nostro rappresenta, al momento, l'unico report di una variante patogena in XRCC2 in due membri della stessa famiglia, con caratteristiche cliniche comuni. In particolare, entrambi i pazienti hanno raggiunto l'età adulta senza presentare le alterazioni ematologiche maggiori caratteristiche della FA né sviluppo di malignità d'organo. E' fondamentale continuare stretto follow-up secondo le raccomandazioni più recenti⁴, al fine di valutare tempestivamente l'eventuale necessità di trattamento definitivo.

Bibliografia

1. Shamseldin et al, J Med Genet. 2012.
2. Park et al. J Med Genet. 2016.
3. Maddirevula et al. Genet Med. 2019;21:736–42.
4. Dufour et al. Hematology. 2022.

C006

UTILIZZO DI LETERMOVIR NEI PAZIENTI PEDIATRICI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO ALLOGENICO: ANALISI RETROSPETTIVA DEL GRUPPO DI LAVORO INFEZIONI AIEOP

F. Baccelli¹, F. Galaverna², D. Zama¹, G. Tridello³, R. Masetti¹, E. Soncini⁴, R. Mura⁵, F. Barzaghi⁶,

A. Colombini⁷, G. Prunotto⁷, M.R. D'Amico⁸, E. Calore⁹, M.G. Petris⁹, K. Perruccio¹⁰, P. Gasperini¹¹, F. Quagliarella², A. Giacomazzi³, D. Pagliara², F. Locatelli², S. Cesaro³

¹IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna, ²IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ³Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona, ⁴ASST Spedali Civili, Brescia, ⁵Azienda Ospedaliera Brotzu, Cagliari, ⁶IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano, ⁷Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ⁸AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, ⁹Azienda Ospedale-Università di Padova, Padova, ¹⁰Ospedale Santa Maria della Misericordia, Perugia, ¹¹Azienda Unità Sanitaria Locale di Rimini, Rimini, Italy

Introduzione: La profilassi primaria con letermovir si è dimostrata efficace e sicura nel prevenire l'infezione e la malattia da CMV con riduzione della mortalità correlata al trapianto nei pazienti adulti. L'efficacia di letermovir in profilassi secondaria e in terapia è, invece, un campo di ricerca. I dati sull'utilizzo di letermovir nei pazienti pediatrici sono limitati.

Metodi: Raccolta dati ed analisi retrospettiva dell'utilizzo di letermovir in pazienti <18 anni sottoposti a TCSE alloigenico nei centri AIEOP (gennaio 2019-agosto 2022).

Risultati: Letermovir è stato utilizzato in 87 pazienti con un'età mediana di 7.2 (0.2-17.4) anni, a una dose mediana di 8 mg/kg/die e riduzione del dosaggio in caso di concomitante ciclosporina. 39 pazienti hanno ricevuto letermovir in profilassi primaria per una durata mediana di 101 (15-507) giorni dal giorno +6 (0+81). In tre pazienti c'è stato uno switch ad altro farmaco antivirale per riattivazione asintomatica di CMV durante la profilassi. In 26 casi di profilassi secondaria, letermovir è stato iniziato al giorno +60 (0+370) per una durata mediana di 91 (8-274) giorni. Un paziente ha presentato un quadro di polmonite da CMV durante la profilassi, trattata con foscarnet con successo. 22 pazienti hanno ricevuto letermovir come terapia pre-emptiva (18) o per malattia da CMV (4), mostrando un tasso di risposta dell'86.4%. I tre non-responders presentavano un'infezione asintomatica ad alta replicazione e due polmoniti da CMV, rispettivamente. Nessuna interruzione dovuta a tossicità severa è stata riportata nell'intera coorte. La OS stimata a 1 anno è stata dell'85.3% dopo un follow-up di 10.7 (8.2-11.8) mesi. Due morti attribuite a CMV si sono verificate nel gruppo terapia.

Conclusioni: Questo studio rappresenta la più ampia casistica sull'utilizzo di letermovir in pazienti pediatrici sottoposti a TCSE. I risultati mostrano un buon profilo di sicurezza anche nella popolazione pediatrica e confermano l'efficacia soprattutto nel setting di profilassi.

C007

NEUTROPENIA AUTOIMMUNE ED IDIOPATICA DI LUNGA DURATA O AD INSORGENZA TARDIVA: POSSIBILE “NUOVA ENTITÀ”

A. Beccaria¹, E. Turrini², P. Casartelli³, M. Lanciotti³, I. Ceccherini⁴, A. Grossi⁴, P. Terranova³, M. Lupia³,

D. Coviello⁵, F. Bagnasco⁶, M.C. Giarratana³,
S. Zanardi³, A. Civino⁷, A. Marzollo⁸, D. Onofrillo⁹,
M. Miano³, C. Dufour³, F. Fioredda³

¹Centro DOPO, Dipartimento Emato-Oncologico-Trapianto Cellule Staminali Ematopoietiche, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ²Unità di Emato-oncologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Parma, ³Unità di Ematologia, Dipartimento Emato-Oncologico-Trapianto Cellule Staminali Ematopoietiche, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ⁴Unità di Genetica medica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ⁵Unità di Genetica umana - IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ⁶Direzione scientifica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ⁷UO Reumatologia e Immunologia pediatrica, PO Vito Fazi, Lecce, ⁸UO Ematologia/Oncologia Pediatrica, Università di Padova, Padova, ⁹UO Emato-Oncologia Pediatrica, Ospedale Santo Spirito, Pescara, Italy

Le neutropenie autoimmuni (pAN) ed idiopatiche (pIN) primitive sono disturbi benigni dell'infanzia che solitamente recedono dopo 24-36 mesi dall'esordio. Le pAN di lunga durata o a comparsa "tardiva" sono caratterizzate da peculiarità immuno-ematologiche che le distinguono dalle forme primitive. Scopo del presente studio era approfondire le loro caratteristiche immunologiche e confrontarle con le forme analoghe idiopatiche. Sono stati raccolti dati clinici/immunologici/genetici (pannello NGS di 160 geni di disimmunità/insufficienza midollare) di soggetti con neutropenia isolata insorta <3 anni e persistente >36 mesi (Long Lasting-LL) o insorgenza >3 anni con persistenza >12 mesi (Late Onset-LO) registrati nello studio Italiano retrospettivo/prospettivo delle Neutropenie dal 2005 al 2022. La corte era composta da 63 pazienti (31 femmine, 32pAN, 18LL, età mediana d'esordio 9.2 anni IQR 2.0-15.6, follow-up mediano 5.2 anni IQR 4.0-8.2). Il fenotipo clinico includeva un quadro infettivo lieve (16% infezioni severe) e comparsa nel tempo di manifestazioni autoimmuni (incidenza cumulativa a 12 anni: 38%, IC95% 21.9-60.3) senza differenze tra forme con e senza AC specifici. Fin dall'esordio era presente leucopenia associata a depauperamento progressivo della conta linfocitaria ($p < 0.001$) in assenza di riduzione significativa delle immunoglobuline. Il 25% dei pazienti presentava basso numero di cellule B ed NK. Al profilo linfocitario emergeva un pattern peculiare (incremento cellule B CD27-IgD-, Marginal Zone B, riduzione cellule B memoria e Switched Memory B, cellule T regolatorie, shift T verso memoria effettrice). L'analisi genetica in 58/63 (92%) pazienti ha rivelato 5 (9%) varianti patogene (4TNFRSF13B, 1CARD11) e 16 (23%) VUS. Nessuna differenza significativa si rilevava tra le forme autoimmuni ed idiopatiche. Il peculiare profilo emato/immunologico anticipatorio (leucopenia, linfocitopenia progressiva e pattern T/B peculiare) potrebbe identificare una nuova categoria di neutropenie non remittenti cui è sottesa immuno-disregolazione con propensione all'autoimmunità. In tal senso soggetti che non presentano risoluzione della neutropenia entro i tempi canonici o insorgono più tardivamente meriterebbero approfondimenti immunogenetici.

C008

LA PRESENZA DI MUTAZIONI NEGLI ESONI 5/8 DI TP53 E LA DISSEMINAZIONE MOLECOLARE DI MALATTIA ALL'ESORDIO IDENTIFICANO I PAZIENTI CON LINFOMA DI BURKITT A MAGGIOR RISCHIO DI FALLIMENTO TERAPEUTICO

F. Lovisa¹, G. Martire², E. Carraro³, I. Galligani²,
D. Rizzato², S. Cesaro⁴, R.M. Mura⁵, A. Tondo⁶, A. Biffi²,
M. Pillon³, L. Mussolin²

¹Istituto di Ricerca Pediatrica Città della Speranza, Padova, ²Istituto di Ricerca Pediatrica Città della Speranza, Padova; Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova, Padova, ³UOC Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedale-Università di Padova, Padova, ⁴Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Donna e Bambino, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona, ⁵Oncoematologia Pediatrica e Patologia Della Coagulazione, Ospedale Pediatrico Microcitemico "Antonio Cao", Azienda Ospedaliera Brotzu, Cagliari, ⁶Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Anna Meyer", Firenze, Italy

L'identificazione di marcatori molecolari precoci è di fondamentale importanza per riconoscere fin dall'esordio di malattia i pazienti con linfoma di Burkitt (LB) a maggior rischio di fallimento terapeutico. Con l'obiettivo di implementare nuovi biomarcatori per la definizione del rischio nel LB pediatrico, abbiamo analizzato lo stato mutazionale degli esoni 5, 6, 7 e 8 del DNA binding domain (DBD) di TP53 in una coorte di 112 pazienti con LB trattati secondo il protocollo LNH-97. Sono state identificate mutazioni in 53/112 casi: 64 erano missenso, 3 non-senso, 2 delezioni e una mutazione su un sito di splicing. Inoltre, 9/53 casi presentavano due mutazioni coesistenti, uno 3 mutazioni coesistenti e in 11/53 casi le mutazioni erano bialleliche. La presenza di mutazioni nell'intero DBD è risultata associata ad una prognosi significativamente peggiore (3-year PFS 90% $\pm$ 4% per TP53 wild-type vs. 75% $\pm$ 6% TP53 mutata, p -value 0.0166). Tuttavia, analizzando singolarmente ciascun esone, solo la presenza di mutazioni negli esoni 5 e 8 è risultata associata ad una prognosi significativamente peggiore. Infatti, la stratificazione dei pazienti in mutati sugli esoni 5/8 vs. tutti gli altri identificava ancora meglio i pazienti a prognosi peggiore (3-year PFS 67% $\pm$ 8% per TP53 mutata esoni 5/8 vs. 89% $\pm$ 4% per tutti gli altri, p -value 0.0029). Inoltre, l'analisi multivariata condotta considerando anche i principali parametri clinici ha evidenziato che la copresenza di mutazioni negli esoni 5/8 e di disseminazione molecolare di malattia all'esordio identifica i "very high risk patients" [Hazard Ratio 4.9 (95% CI 1.8-14.1, p -value 0.0026)]. I risultati di questo studio suggeriscono l'importanza dell'analisi combinata delle mutazioni di TP53 e della malattia minima disseminata per la stratificazione dei pazienti con LB e verranno utilizzati per il disegno del prossimo protocollo terapeutico.

C009

**CELLULE CD19-CAR T ALLOGENICHE
DA DONATORE: UN APPROCCIO PROMETTENTE
PER PAZIENTI PEDIATRICI CON LEUCEMIA
LINFOLASTICA ACUTA B-CELLULARE
ALTAMENTE REFRATTARIA**

F. Del Bufalo, M. Becilli, C. Rosignoli, P. Merli, E. Boccieri, F. Quagliarella, F. Galaverna, M. Algeri, D. Pagliara, B. Lucarelli, R. Carta, M. Gunetti, V. Bertaina, M. Sinibaldi, S. Di Cecca, G. Leone, G. Li Pira, B. De Angelis, C. Quintarelli, F. Locatelli

Dipartimento di Oncoematologia e Terapia Cellulare e Genica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, Italy

L'immunoterapia con cellule CD19-CAR-T allogeniche (ALLO-CAR-T) rappresenta un'opportunità terapeutica promettente per pazienti affetti da leucemia linfoblastica B-cellulare recidivata/refrattaria (LLA-B r/r) che non possono accedere al trattamento con cellule CAR-T autologhe o abbiano un outcome infausto con le medesime [es. recidiva entro 6 mesi dal trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (allo-TCSE); profonda linfopenia; alto carico di blasti in periferia]. Tuttavia, il rischio teorico di sviluppare malattia del trapianto-contro-l'ospite (GvHD) ne ha limitato lo sviluppo. All'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù abbiamo testato l'uso di cellule ALLO-CAR-T di seconda generazione per il trattamento di pazienti pediatrici/giovani adulti affetti da LLA-B r/r, in un contesto di uso non ripetitivo. Fra 01/21 e 05/23 abbiamo trattato 16 pazienti (5 F; età mediana: 16 anni) con dosi scalari di ALLO-CAR-T (1.0-3.0x10⁶ cellule CAR+/kg), generate da donatore non-consanguineo (2 pazienti), familiari con HLA-matching completo (10 pazienti) o HLA-aploidentico (4 pazienti). La dose target è stata ottenuta in tutti i casi. Il profilo di tossicità è risultato sovrapponibile a quello delle cellule CAR-T autologhe e caratterizzato da tossicità ematologica severa (16/16), CRS di grado 1-2 (13/16) e ICANS (1/16). Due pazienti hanno sviluppato GvHD acuta, controllata in entrambi con un ciclo di terapia steroidea e ruxolitinib o FEC. Nessuno dei pazienti che ha ricevuto ALLO-CAR-T da donatore aploidentico ha sviluppato GvHD. Tutti i pazienti hanno ottenuto una risposta completa (RC), inclusi i pazienti con malattia extramidollare, con negatività della malattia residua minima su midollo osseo. Con un follow-up mediano di 16 mesi (range 1-21), 10/16 pazienti mantengono RC. In conclusione, le cellule CD19-CAR-T allogeniche costituiscono un'opzione terapeutica estremamente efficace per il trattamento di pazienti affetti da LLA-B altamente refrattarie, in assenza di tossicità superiore rispetto alle cellule CAR-T autologhe o incidenza elevata di GvHD. Il potenziale terapeutico dell'approccio verrà prospetticamente esplorato in uno studio clinico di prossima apertura.

C010

**BRENTUXIMAB VEDOTIN IN COMBINAZIONE
CON BENDAMUSTINA IN PAZIENTI PEDIATRICI
O GIOVANI ADULTI CON LINFOMA DI HODGKIN
RECIDIVATO O REFRATTARIO (R/R):
ESPERIENZA REAL-WORLD**

L. Vinti¹, K. Girardi¹, J. Pianese¹, E. Mariggio¹, F. Stocchi¹, F. Fabozzi¹, M. Romano¹, V. Coletti¹, F. Tangari², R. De Vito³, A. Di Matteo⁴, R. Parasole⁴, S. Buffardi⁴, F. Locatelli¹

¹Dipartimento di oncoematologia e terapia cellulare e genica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ²Dipartimento di Farmacia, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ³Dipartimento di anatomia patologica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ⁴Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Santobono Pausilipon, Napoli, Italy

Sebbene pazienti pediatrici o giovani adulti con Linfoma di Hodgkin abbiano solitamente una prognosi favorevole, in caso di refrattarietà o di recidiva, soprattutto se precoce, la probabilità di sopravvivenza sul lungo termine rimane insoddisfacente. Per tale ragione, diverse opzioni terapeutiche basate sull'utilizzo di combinazioni di anticorpi monoclonali farmaco-coniugati, immunoterapia e/o chemioterapia sono attualmente in corso di valutazione. L'associazione di Brentuximab vedotin (BV) e bendamustina, analizzata nell'adulto nell'ambito di clinical trials, è stata indagata nella popolazione pediatrica come real-world experience, mostrando risultati promettenti. Partendo dalla analisi retrospettiva di 32 pazienti con linfoma di Hodgkin R/R, precedentemente pubblicata (Pediatr Blood Cancer. 2022), che ha evidenziato una sopravvivenza globale a 3 anni del 78.1% e una sopravvivenza libera da progressione del 67%, abbiamo ampliato la casistica (41 pazienti, età mediana 16 anni, range 7-25, rapporto maschi/femmine 23/18) e incrementato il follow-up (FU mediano 44.3 mesi, range 1.3-119). Lo schema da noi utilizzato è caratterizzato dalla somministrazione di BV 1.8 mg/kg il primo giorno, bendamustina 90-120 mg/m², il secondo e terzo giorno del ciclo. Il numero di cicli effettuati è variato in funzione della risposta al trattamento (massimo 6), con 3-4 settimane d'intervallo tra due cicli successivi. La tossicità ematologica di grado >2 è stata l'evento avverso più frequente. Diciotto/34 pazienti (53%) hanno presentato una risposta completa dopo 2 cicli (analisi non eseguita nei restanti 7 pazienti), mentre al termine del trattamento la risposta globale è stata del 83% (risposta completa in 29 pazienti, risposta parziale in 5). Ventinove pazienti sono stati sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche (CSE) (25 con CSE autologhe e 4 con CSE allogeniche). Trentatré pazienti sono vivi (29 in RC, 2 in RP e 2 recidivati), 8 sono deceduti. Questi dati confermano che lo schema di trattamento BV+ Bendamustina è ben tollerato e associato a buona efficacia terapeutica.



MEDICI - Poster

ONCOLOGIA

P01

ALTERAZIONE DELLA FUNZIONE MACROFAGICA IN LUNGO-SOPRAVVIVENTI DA TUMORE PEDIATRICO: RUOLO PROTETTIVO DEI NUTRACEUTICI

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

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

Le terapie antitumorali attualmente disponibili hanno migliorato il tasso di sopravvivenza dei bambini affetti da cancro rendendoli lungo-sopravviventi da tumore pediatrico (LSTP), tuttavia sono responsabili di effetti collaterali a lungo termine. La chemioterapia e la radioterapia provocano uno stato infiammatorio di basso grado, responsabile dell'inflamm-aging, che determina l'insorgenza di malattie croniche normalmente associate all'invecchiamento. Per contrastare e prevenire l'inflamm-aging nei LSTP, è necessaria la ricerca di nuove strategie terapeutiche con minori effetti collaterali. I macrofagi sono cellule coinvolte nelle risposte immunitaria ed infiammatoria e con un ruolo fondamentale nel metabolismo del ferro. Durante l'infiammazione, elevati livelli di Interleuchina (IL)-6 causano un aumento della produzione di epcidina, che degrada la ferroportina-1 (FPN-1), determinando un aumento della concentrazione di ferro intracellulare e conseguente aumento dell'infiammazione. Abbiamo osservato nei LSTP un forte aumento dei livelli di espressione dei marcatori dei macrofagi classicamente attivati (M1) ed un'alterazione del metabolismo del ferro, rilevando elevati livelli di IL-6 ed epcidina, riduzione dei livelli di espressione proteica di FPN-1, aumento dei livelli di espressione proteica di due importatori di ferro (DMT1 e TfR1), ed aumento della concentrazione di ferro intracellulare.

Questi risultati fanno supporre che nei LSTP la prevalenza dei macrofagi M1 e la compromissione del metabolismo del ferro siano responsabili dello stato infiammatorio osservato. Considerando i macrofagi, il ferro ed i suoi trasportatori come possibili bersagli terapeutici per ridurre l'infiammazione osservata e prevenire la comparsa di patologie secondarie ad essa associate, abbiamo utilizzato nutraceutici (Resveratrolo, Curcumina e Licopene) - molecole di origine naturale già note avere proprietà antinfiammatorie e senza effetti collaterali - per prevenire l'inflamm-aging e migliorare la qualità di vita di pazienti LSTP, dimostrando la loro capacità di ridurre lo stato infiammatorio nei macrofagi LSTP agendo sul metabolismo del ferro e descrivendo così per la prima volta un nuovo meccanismo d'azione antinfiammatorio.

P02

ANALISI DEI LIVELLI DI GD2 CIRCOLANTE TRAMITE LC-MS/MS NEL PLASMA DI PAZIENTI CON NEUROBLASTOMA. VALUTAZIONE DEL VALORE DIAGNOSTICO E PROGNOSTICO

M. Morini¹, S. Barco², A. Cafaro², F. Pigliasco², M. Ardito¹, D. Segalerba¹, M. Conte³, A. Garaventa³, M. Ponzoni¹, G. Cangemi², M.V. Corrias¹

¹Laboratorio di Terapie Sperimentali in Oncologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ²Laboratori Centrali di Analisi, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ³Emato-oncologia Pediatrica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy

Introduzione: GD2 viene rilasciato in circolo dalle cellule di neuroblastoma (NB) ed è possibile misurare entrambe le lipoforiche C18 e C20 tramite LC-MS/MS. **Obiettivi.** Valutare il valore diagnostico e prognostico del GD2 circolante in pazienti NB arruolati in protocolli SIOPEN.

Metodi. Il plasma (50 L) di 60 pazienti NB all'esordio (15 L1, 15 L2, 25 M e 4 MS) e di 60 soggetti sani della

stessa età sono stati analizzati mediante LC-MS/MS. 19 stadi M sono stati analizzati anche al termine della chemioterapia di induzione (TCI).

Risultati: La concentrazione di GD2 C18 e C20 è significativamente più alta nei pazienti NB rispetto ai controlli ($P<0.0001$). Le concentrazioni mediane di C18 e C20 nella coorte NB sono pari a 155.3 e 0.87 nM. I livelli di C18 e C20 correlano significativamente tra loro, specialmente nei pazienti NB ($r=0.96$) e il rapporto C18/C20 è simile tra NB e controlli. L'espressione di C18 e C20 non mostra differenze significative relativamente a sesso o età. All'esordio la concentrazione di GD2 è più elevata negli stadi M, nei casi MYCN amplificati ($P=0.008$) e in quelli deceduti ($P=0.0038$). L'analisi ROC ha evidenziato come valori di $C18>30.5$ e di $C20>0.4$ nM discriminano in modo specifico e sensibile i pazienti NB dai controlli, confermando il valore diagnostico di GD2. Al contrario, non sono stati individuati valori di C18 e C20 con significato prognostico. Infine, i livelli di C18 e C20 misurati al TCI sono significativamente ridotti, ma i valori assoluti o la differenza di espressione tra l'esordio e il TCI non sono in grado di predire la sopravvivenza.

Conclusioni: La misurazione del GD2 circolante mediante LC-MS/MS non sembra avere un valore prognostico, ma rappresenta un valido strumento diagnostico, richiedente una piccola quantità di plasma.

P03

ANALISI TC DEL PATTERN DI RECIDIVA POLMONARE IN BAMBINI CON TUMORE DI WILMS METASTATICO POLMONARE ALLA DIAGNOSI

G. Fichera¹, A. Tagarelli², F. Causin³, C. Giraudo⁴, G. Bisogno²

¹Radiologia Pediatrica, Policlinico Universitario di Padova, ²Onco-ematologia Pediatrica, Policlinico Universitario di Padova, ³Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera di Padova, ⁴Unità di Imaging Clinico e Traslazionale, Policlinico Universitario di Padova, Italy

Scopo: Valutare le caratteristiche TC delle recidive polmonari in pazienti pediatriche con tumore di Wilms (WT) metastatico al polmone alla diagnosi.

Materiali e Metodi: Sono stati retrospettivamente esaminati bambini con WT trattati presso il nostro centro dal 1990 al 2022, analizzando quelli con metastasi polmonari alla diagnosi e successiva recidiva polmonare dopo chemioterapia, chirurgia e/o radioterapia sul sito di metastasi. Un radiologo esperto in imaging oncologico ha analizzato le TC del torace alla diagnosi, durante il follow-up ed alla recidiva per confrontare le sedi iniziali di metastasi e di recidiva. Sono stati raccolti dati demografici (età e sesso) ed outcome (vivo o deceduto). Risultati: Sono stati identificati 196 pazienti di cui 122 (62,3%) con malattia localizzata e 27 (18,1%) metastatica alla diagnosi. Tra essi, 26 pazienti presentavano metastasi polmonari, di cui sette (3 femmine; età media $\pm$ DS=4,1 $\pm$ 1,9 anni) hanno poi sviluppato una recidiva polmonare. Alla diagnosi, quattro presenta-

no una metastasi polmonare singola, rispettivamente localizzata nei lobi inferiore sinistro ($n=2$), inferiore destro ($n=1$) e superiore sinistro ($n=1$). I restanti avevano noduli multipli uni- o bilaterali (da 3 a 10). Tutti sono stati sottoposti a chemioterapia; cinque (71,5%) hanno eseguito anche chirurgia polmonare, una radioterapia aggiuntiva. Le recidive polmonari si sono verificate in 7.1 $\pm$ 6.3 mesi con noduli singoli ($n=3$) o multipli uni- o bilaterali (1 e 3 casi, rispettivamente). In 6 pazienti (85,7%) le recidive si sono verificate nello stesso lobo delle metastasi polmonari alla diagnosi, mentre in un caso si è verificata in sede diversa (lobo superiore destro vs inferiore sinistro alla diagnosi). Tre (43%) deceduti dopo recidiva polmonare.

Discussione: La recidiva polmonare in bambini affetti da WT metastatico al polmone sembra verificarsi prevalentemente nella sede della metastasi alla diagnosi. Tale dato va verificato con studi più ampi ma potrebbe avere un impatto sul controllo locale di tali lesioni.

P04

BIOBANCA BIT-GASLINI: PROCEDURE DI CENTRALIZZAZIONE E VALUTAZIONE ISTOPATOLOGICA DEI TESSUTI TUMORALI DI NEUROBLASTOMA

K. Mazzocco¹, M. Morini², M. Ardito², R. Cavanna³, M. Fragola⁴, M. Ognibene⁵, B. Cafferata¹, D. Segalerba², G. Gaggero¹, M. Conte⁶, A. Garaventa⁶, A. Eva⁴, V.G. Vellone¹

¹Anatomia Patologica, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova, ²Laboratorio di Terapie Sperimentali in Oncologia, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova, ³Unità di Bioinformatica Clinica, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova, ⁴Direzione Scientifica, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova, ⁵Genetica Medica, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova, ⁶Oncologia Pediatrica, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova, Italy

Introduzione: La Biobanca Integrata Tessuto-Genomica (BIT) Gaslini è stata istituita nel 2008 e raccoglie campioni di pazienti affetti da varie patologie, tra cui il neuroblastoma (NB), centralizzato presso l'Istituto grazie alla collaborazione dei centri AIEOP. L'obiettivo è fornire risorse biologiche di alta qualità per facilitare la ricerca scientifica e clinica attraverso l'integrazione dei dati clinici e genomici.

Metodi: La BIT-Gaslini sezione tessuto segue una rigorosa procedura di accettazione e analisi dei campioni interni ed esterni all'Istituto. I primi vengono accettati nell'arco di 20 minuti, i secondi vengono trasportati con catena a freddo in 24-48 ore. Il campione congelato viene in parte preservato in azoto liquido e in parte utilizzato per l'analisi del profilo genomico mediante aCGH, qualora la cellularità tumorale sia pari ad almeno il 60%. Il tessuto fissato in paraffina viene valutato istologicamente mediante analisi di parametri immunostochimici (CD56, PHOX2B, S100, TH, CD45 e sinaptofisina). Le apposizioni vengono studiate tramite FISH per valutare lo stato di MYCN e altre aberrazioni geniche.

Risultati: La BIT-Gaslini dal 2008 ha centralizzato oltre 14.000 campioni di tumori neuroblastici periferici relativi a 7927 pazienti. Ogni campione è stato caratterizzato a livello istopatologico e in 1584 campioni è stata valutata l'amplificazione di MYCN, necessaria per la stadiazione. È stato valutato il profilo genomico di oltre 800 tumori primari per l'inquadramento prognostico e terapeutico. I risultati ottenuti da ogni analisi istopatologica e molecolare vengono registrati in un referto riassuntivo. L'attività della BIT-Gaslini prevede inoltre la distribuzione dei campioni per scopi di ricerca, previa approvazione del Comitato Scientifico. Nel 2022 sono stati distribuiti 20 campioni congelati e 60 paraffinati. Conclusioni: La BIT-Gaslini effettua una diagnostica avanzata fornendo ai clinici importanti informazioni per la scelta del trattamento terapeutico. La qualità dei risultati ottenuti è garantita da un'efficiente accettazione e un rigoroso processamento del materiale.

P05

BRACHITERAPIA AD ALTO DOSE RATE (HR-BT) NEI SARCOMI DELLE PARTI MOLLI (STS) IN ETÀ PEDIATRICA

G. Scarzello¹, M.S. Buzzaccarini¹, F. De Corti², E. Pozzo¹, F. Salvador¹, F. Martino¹, G. Gobitti¹, S. Suresh Kallothu¹, F. Guida³, M. Paiusco³, G. Bisogno², M. Krengli¹

¹UOC Radioterapia, Istituto Oncologico Veneto IRCCS, Padova, ²Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedale Università, Padova, ³UOC Fisica sanitaria, Istituto Oncologico Veneto IRCCS, Padova, Italy

Da settembre 1998 a dicembre 2022, 81 bambini con età mediana di 8 anni con STS non metastatico hanno ricevuto HDR-BT come parte del trattamento locoregionale. Il rabdomiosarcoma embrionale (44) è l'istologia più frequente, le estremità (23) il sito più comunemente coinvolto; 10 bambini avevano lesioni di diametro massimo superiore a 5 cm e 25 margini chirurgici positivi. Ventitre sono stati trattati secondo il protocollo RMS 96 e 58 secondo il protocollo EpSSG RMS-NRSTS 2005. Il trattamento comprendeva un'ampia escissione locale e HDR-BT con o senza EBRT: 76 pazienti sono stati trattati con HDR-BT esclusiva, mentre 5 hanno ricevuto una combinazione di HDR-BT ed EBRT. Tutti i pazienti sono stati trattati con iridio192, tramite il sistema Nucletron Microselectron V3. La dose è stata di 36 Gy, in 12 frazioni, bigiornaliere, con intervallo minimo interfrazione di 6 ore e split di 2 giorni dopo la sesta applicazione. Tutti i bambini sottoposti a EBRT sono stati arruolati nel protocollo RMS 96, quindi hanno ricevuto 32 Gy in 20 frazioni bigiornaliere e successivamente un boost di HDR-BT di 18 Gy in 6 frazioni. La risonanza magnetica è stata utilizzata per delineare le differenze nei tessuti molli non facilmente visibili alla TAC. I tessuti normali e i volumi bersaglio sono stati definiti utilizzando il contouring su immagini fuse TC-MRI. Dopo un follow-up mediano di 7 anni, 67 pazienti sono vivi in prima CR e 2 sono vivi dopo chi-

rurgia mutilante. Due hanno sviluppato metastasi polmonari dopo LR, 2 hanno sviluppato metastasi linfonodali e polmonari senza LR. Una cicatrice sul braccio che ha portato a limitazioni funzionali e una necrosi cutanea sul piede hanno richiesto un intervento chirurgico correttivo. Per l'elevato controllo locale e la ridotta tossicità, la HDR-BT può essere il trattamento di scelta per sarcomi del tratto genito-urinario, del capo-collo e dell'arto.

P06

CARATTERIZZAZIONE DELL'ASSE MICROBIOTA-INTESTINO-CERVELLO IN PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA TUMORI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

C. Dossena¹, A.G. Licata¹, P. Gasparini², F. Pistore¹, S. Chiaravalli³, G. Sironi³, O. Nigro³, L. Boschetti³, M. Massimino³, L. De Cecco¹, L. Bergamaschi³

¹Unità di Biologia Integrata dei Tumori Rari, Dipartimento di Oncologia Sperimentale, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, ²Unità di Epigenetica e biomarcatori dei tumori solidi, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, ³Unità di Pediatria Oncologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Dei Tumori, Milano, Italy

Introduzione: L'asse microbiota-intestino-cervello ha un ruolo chiave nello sviluppo del cancro e nella risposta ai trattamenti. Il microbiota intestinale (MI) influenza il metabolismo, la risposta immunitaria e le funzioni cerebrali dell'ospite. Lo scopo è valutare se il MI di pazienti pediatrici con tumori del SNC (gruppo 1, casi) ha una composizione peculiare rispetto ai pazienti affetti da altri tipi di tumore (gruppo 2, controlli).

Materiali e Metodi: 45 pazienti sono stati arruolati nello studio clinico INT77/20. I pazienti sono stati appaiati (1:2, caso:controllo) per età, sesso, BMI; sono esclusi pazienti esposti ad antibiotici o steroidi. Abbiamo estratto il DNA microbico dalle feci. Le librerie di DNA 16S sono state generate utilizzando il kit Ion16S Metagenomic e sequenziate con tecnologia IonTorrent. In seguito, è stata valutata la -diversity per testare la dissomiglianza delle composizioni del MI tra i due gruppi ed è stata eseguita l'analisi dell'abbondanza differenziale (DA).

Risultati: Le analisi di -diversity hanno rivelato una stratificazione dei pazienti nei due gruppi a livello di famiglia, genere e specie. L'analisi della DA ha rivelato una riduzione (p-adjusted <0,05) a livello di famiglia (Pasteurellaceae, Erysipelotrichaceae), genere (Haemophilus, Desulfovibrio, Coprococcus, Blautia, Streptococcus) e specie (Roseburia intestinalis, Clostridium spiroforme, Bacteroides faecis, Sutterella sp, Ruminococcus faecis, Acidaminococcus intestine, Haemophilus parainfluenzae, Bacteroides clarus, Ruminococcus flavefaciens e Paraprevotella clara) nel gruppo 1 rispetto al gruppo 2.

Conclusioni: La nostra analisi dimostra che i pazienti pediatrici affetti da tumori del SNC hanno una composizione peculiare del MI, rispetto a quelli affetti da altri tipi

di tumori. Poiché le evidenze in letteratura hanno già dimostrato le influenze delle specie microbiche intestinali sullo stato di salute, questi risultati preliminari rappresentano un primo passo per l'utilizzo della profilazione del MI nella gestione del cancro del SNC dei pazienti pediatrici.

Supporto: Bain Capital Children's Fund Europe, Ministero Salute/Regione Lombardia (NET-2019-12371188).

P07

CARATTERIZZAZIONE MEDIANTE PROFILO DI METILAZIONE DEL DNA DI TUMORI MALIGNI DELLE GUAINA NERVOSE PERIFERICHE (MPNST) O ENTITÀ MPNST-LIKE IN UNA COORTE DI PAZIENTI PEDIATRICI E GIOVANILI

S. Patrizi¹, E. Miele¹, L. Falcone², S. Vallesse², S. Rossi², L. Pedace¹, C. Nardini¹, V. Monteferrì¹, S. Barresi², I. Giovannoni², A. Stracuzzi², A. Cacchione¹, I. Russo¹, A. Di Giannatale¹, L. Abballe¹, C. Antonacci¹, G. Bisogno³, G.M. Milano¹, R. Alaggio², F. Locatelli¹

¹Dipartimento di Oncoematologia, Terapia Cellulare, Terapie Geniche e Trapianto Emopoietico, Ospedale pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, ²Dipartimento di Patologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, ³Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Università di Padova, Padova, Italy

In un nostro studio precedente, il profilo di metilazione del DNA (PMD) ottenuto grazie al classificatore dei sarcomi si è dimostrato utile sia per discriminare gli MPNST da neoplasie morfologicamente simili, che per esplorare la variabilità istologico-molecolare della categoria con PMD MPNST-like. Lo scopo di questo studio è di caratterizzare lo stesso gruppo di neoplasie dal punto di vista delle alterazioni di numero di copie del DNA (CNV) e delle regioni differenzialmente metilate (DMR). Lo studio comprende 40 sarcomi pediatrici e giovanili, selezionati sulla base della diagnosi istologica (26 MPNST e 4 neurofibromi atipici), oppure sulla base del PMD (10 MPNST-like). A partire dai dati metilomici generati mediante array EPIC, abbiamo visualizzato per ogni campione il profilo CNV, effettuato un'analisi di clustering non supervisionato, e individuato le DMR tra i cluster individuati. Dal punto di vista delle CNV la nostra coorte era altamente variabile: le neoplasie di alto grado erano caratterizzate da frequenti alterazioni e amplificazioni di oncogeni; mentre quelle di basso grado presentavano CNV minime o assenti. L'analisi di clustering ha assegnato 21 campioni al cluster 1 e 15 campioni al cluster 2. Nel cluster 1 prevaleva il PMD MPNST-like (10/21), mentre nel cluster 2 il PMD MPNST (12/15). Dal confronto tra i cluster sono emerse 340 DMR, tra le quali era arricchito un set di geni noti per essere caratterizzati dalla presenza di H3K27me3 in alcuni tipi cellulari. Questa osservazione è stata confermata mediante immunohistochimica: la maggior parte dei casi positivi per H3K27me3 (9) era situata nel cluster 1 e la maggior parte dei casi negativi (5) nel cluster 2. In conclusione, lo studio del metiloma delle neoplasie MPNST o MPNST-

like può fornire, oltre all'identificazione del tumore grazie al classificatore dei sarcomi, anche informazioni sulle CNV e sui meccanismi di regolazione genica sottostanti lo sviluppo tumorale.

P08

CELLULE CAR.GD2 T CONTENENTI I DOMINI DI COSTIMOLAZIONE CD28.4-1BB SONO ASSOCIATI AD ELEVATA ATTIVITÀ CITOTOSSICA NEL TRATTAMENTO DEI SARCOMI PEDIATRICI

M. Pezzella¹, C. Quintarelli², F. Del Bufalo¹, R. Ciccone¹, M. Guercio¹, M.C. Quadraccia¹, S. Di Cecca¹, M. Sinibaldi¹, M. Aurigemma¹, S. Manni¹, A. Ottaviani¹, L. Iaffaldano¹, A. Di Giannatale¹, I. Russo³, G.M. Milano³, R. Rota⁴, S. Rossi⁵, R. Alaggio⁵, B. De Angelis⁴, F. Locatelli⁶

¹Department of Onco-Haematology and Cell and Gene Therapy, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, ²Department of Onco-Haematology and Cell and Gene Therapy, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, ³Department of Laboratories, Pathology Unit, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, ⁴Department of Onco-Haematology and Cell and Gene Therapy, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, ⁵Department of Laboratories, Pathology Unit, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, ⁶Department of Onco-Haematology and Cell and Gene Therapy, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome; Department of Life Sciences and Public Health, Catholic University of the Sacred Heart, Italy

Il GD2 è un antigene glicolipidico sovra-espresso in molti tumori solidi, tra cui il neuroblastoma (NBL), il rhabdomyosarcoma (RMS), il sarcoma di Ewing (EWS) e l'osteosarcoma (OS). Le cellule T geneticamente modificate con il recettore chimerico antigenico (CAR) specifico per GD2, hanno mostrato risultati clinici molto incoraggianti nel nostro trial clinico accademico di fase I/II, che ha visto l'impiego di un CAR T di terza generazione CAR.GD2.28.4-1BBζ (CAR.GD2) per il trattamento di pazienti con NBL (NCT03373097). Nel nostro progetto, abbiamo valutato la validità di questo approccio anche in modelli preclinici di RMS e OS. Le cellule CAR.GD2 T, nelle co-culture a lungo termine, controllano efficacemente la crescita tumorale da un rapporto 1:1 (cellule effettrici: tumore) fino ad un rapporto 1:32 sia per il modello di RMS Embrionale RD ($p \leq 0.05$) che di Osteosarcoma (OS) 143 B ($p \leq 0.05$). Nel modello *in vivo* di RMS, la bioluminescenza del tumore, nei topi trattati con cellule controllo T non trasdotte (NT), è aumentata rapidamente fino a tre log in circa 50 giorni, e i topi sono morti o sono stati sacrificati per morbidità. La sopravvivenza mediana dei topi con RMS, trattati con le cellule CAR.GD2 T è stata significativamente più lunga rispetto ai topi trattati con cellule NT, ($p \leq 0.05$). Nel modello ortotopico di OS (U2OS), le cellule CAR.GD2 T hanno controllato significativamente la crescita tumorale, incrementando significativamente la

sopravvivenza globale dei topi trattati. Nel modello ortotopico di OS (143B), la presenza di cellule murine immunosoppressive mieloidi (mMDSC) riduce l'attività delle cellule CAR.GD2 T infuse. L'analisi Luminex del plasma murino ha evidenziato come la citochina G-CSF, e non CXCL8 prodotta dalla linea 143B sia direttamente coinvolta nell'espansione delle cellule mMDSC. Nel complesso, i nostri dati pre-clinici mostrano che le cellule CAR.GD2 T sono un'opzione terapeutica valida per i pazienti con sarcoma GD2+.

P09

CELLULE GD2-CAR T01 PER IL CONSOLIDAMENTO DI PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA NEUROBLASTOMA AD ALTO RISCHIO IN REMISSIONE COMPLETA AL TERMINE DEL TRATTAMENTO DI PRIMA LINEA

F. Del Bufalo, M.A. De Ioris, G. Del Baldo, F. Fabozzi, C. Canino, A. Serra, C. Rosignoli, P. Merli, F. Galaverna, A. Mastronuzzi, D. Pagliara, M. Gunetti, S. Iacovelli, V. Bertaina, M. Sinibaldi, G. Leone, G. Li Pira, B. De Angelis, C. Quintarelli, F. Locatelli

Dipartimento di oncoematologia e terapia cellulare e genica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy

L'immunoterapia con cellule CAR-T di terza generazione dirette verso GD2 (GD2-CART01) si è dimostrata una strategia promettente per il trattamento di bambini affetti da neuroblastoma ad alto rischio recidivato/refrattario (NB-AR r/r). Il carico di malattia al momento dell'infusione è risultato il principale fattore predittivo dell'esito, essendo un carico di malattia ridotto associato a possibilità di sopravvivenza libera da malattia a lungo termine significativamente migliore. Alla luce di queste evidenze e della rilevante quota di pazienti (circa 50%) che sviluppa recidiva, abbiamo ipotizzato che la somministrazione di GD2-CART01 quale consolidamento al termine della terapia di prima linea possa ridurre il rischio di recidiva. All'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù abbiamo trattato 3 bambini con malattia metastatica all'esordio (2F; età mediana: 3 anni; N-MYC amplificazione: 2/3) al termine del trattamento di prima linea, dopo il mantenimento con anticorpo monoclonale verso GD2, con un'infusione singola di cellule GD2-CART01, preceduta in tutti da linfodeplezione a base di fludarabina e ciclofosfamide. Il trattamento è stato ben tollerato in tutti i pazienti: la principale tossicità è stata ematologica (grado massimo: 2 per anemia e trombocitopenia; grado 4 per la neutropenia). Una CRS di grado 1 si è sviluppata in 2/3 pazienti, in entrambi i casi risoltasi spontaneamente. Le cellule GD2-CART01 si sono espanse in tutti i pazienti, con un picco mediano di 395.57/mcl (range: 2.95/mcl – 449.10/mcl). Le cellule sono state riscontrate in circolo mediante citofluorimetria fino a 9 mesi e 3 mesi, rispettivamente nel secondo e terzo paziente. Con un follow-up mediano di 17 mesi (range 12 – 50), tutti e 3 i pazienti mantengono la remissione completa. La nostra esperienza suggerisce che il trattamento con cellule GD2-CART01 è ben tollerato nei pazienti con NB-AR r/r trattati in assenza di malattia misurabile, quale approc-

cio di consolidamento, ed è potenzialmente in grado di ridurre il rischio di recidiva di malattia.

P10

COMPETENZE NEURO-MOTORIE IN PAZIENTI AFFETTI DA GLIOMA DIFFUSO DELLA LINEA MEDIANA (DMG): STUDIO OSSERVAZIONE SULL'EVOLUZIONE NEI PRIMI CINQUE MESI DALL'ESORDIO DELLA MALATTIA

F. Fassari¹, C. Meliffi¹, P. Dell'Ava¹, M.S. Musci¹, G. Albino¹, A. De Salvo¹, F. Frascarelli², A. Cacchione¹, G. Megaro¹, V. Di Ruscio¹, G. Del Baldo¹, R. Carbonetti², A. Mastronuzzi¹

¹Dipartimento di Onco-ematologia e Terapia cellulare e genica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ²Dipartimento di Neuroriabilitazione intensiva e Robotica-Unità di Riabilitazione Funzionale, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy

I gliomi diffusi della linea mediana (DMG) sono un gruppo di neoplasie aggressive per le quali, al momento, non sono disponibili opzioni terapeutiche curative. La sopravvivenza dei pazienti affetti da queste forme neoplastiche, a 2 anni, è inferiore al 5% (vita media di 9-12 m.) [1]. La radioterapia rimane il trattamento standard con benefici transitori [2]. Lo scopo del presente studio è stato quello di analizzare retrospettivamente l'evoluzione neuro-funzionale di un campione di pazienti pediatrici affetti da DMG, analizzando il cambiamento delle competenze neuro-motorie nel percorso di cura radioterapica integrata al trattamento riabilitativo durante i primi 5 mesi dall'esordio di malattia. Sono stati selezionati 20 pazienti (età media 9.5 aa, 11F 9M) ai quali è stata somministrata la Gross Motor Function Measure GMFM-88 [3] all'esordio. Ogni paziente, nel tempo di osservazione, ha effettuato il trattamento radioterapico e ha svolto un percorso riabilitativo individualizzato, a frequenza pluri-settimanale, con i seguenti macro-obiettivi: riacquisizione di competenze posturo-cinetiche deficitarie quali stazione eretta, deambulazione e competenze di balance; sostegno delle abilità fine motorie e di integrazione bimanuale. Al termine dell'intervallo di osservazione abbiamo rivalutato i pazienti con GMFM-88. Abbiamo effettuato un'analisi statistica per campioni correlati dei punteggi totali della GMFM. I risultati evidenziano come, fra le differenze mediane dei totali, ci sia una significatività statistica elevata (P-value di 0,0001). Dai dati possiamo dedurre come la cura radioterapica e farmacologica, in associazione a un percorso riabilitativo individualizzato, abbia significativi cambiamenti sulle competenze neuro-motorie nella prima fase della malattia. La letteratura descrive un progressivo deterioramento neuro-funzionale ma, tale risultato, suggerisce come un percorso riabilitativo integrato possa essere un importante elemento di supporto e di assistenza nel percorso di cura dei pazienti affetti da DMG. Le prospettive future sono di approfondire le strategie di trattamento e, con uno studio randomizzato, valutare l'impatto riabilitativo sul percorso clinico della malattia.

P11

COSA RENDE COSÌ DIVERSO IL MICROBIOMA INTESTINALE DEI PAZIENTI AFFETTI DA NEUROBLASTOMA

M. Valles-Colomer¹, F. Armanini¹, F. Pinto¹, A. Garaventa², L. Amoroso², N. Segata¹, M. Ponzoni³, M.V. Corrias³

¹Dipartimento CIBIO, Università di Trento, Trento, ²UOC Oncologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ³Laboratorio di Terapie Sperimentali in Oncologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy

Introduzione: Nei bambini sotto i 24 mesi di età il microbioma intestinale è influenzato dalle modalità del parto e dell'allattamento mentre nei bambini sopra i 24 mesi il microbioma è simile a quello dell'adulto. Nel neuroblastoma (NB) l'età alla diagnosi è uno dei principali fattori prognostici con un cut-off di 18 mesi.

Obiettivi: Valutare la composizione del microbioma intestinale di bambini affetti da NB, insieme a quella delle loro madri per indagare un potenziale ruolo del microbioma intestinale nell'insorgenza del NB.

Metodi: I campioni fecali di bambini affetti da NB alla diagnosi, delle loro madri, di bambini sani e relative madri sono stati raccolti in provette dedicate (Zymoresearch). L'estrazione del DNA è stata eseguita con il kit DNeasyPowerSoil Pro e le librerie sono state preparate con il kit DNA NexteraXT. Il sequenziamento è stato eseguito sulla piattaforma IlluminaNovaSeq 6000. I dati sono stati elaborati con una pipeline personalizzata e i profili del microbioma a livello di specie sono stati ottenuti con MetaPhlAn4.0.3. L'analisi statistica è stata eseguita usando il software R.

Risultati: La composizione del microbioma delle madri dei bambini con NB non differisce significativamente da quella delle madri dei bambini sani ($P > 0.05$). Al contrario, la composizione del microbioma nei bambini con NB alla diagnosi differisce da quella dei bambini sani ($R^2 = 2\%$, $P = 0.001$) di pari età, essendo caratterizzata da una minore ricchezza di specie ($r = -0.2$, $P = 0.02$) e da una minore abbondanza relativa di *Bifidobacterium bifidum* ($r = -0.4$, $P_{adj} = 1.6e-3$), che dovrebbe comportare una diminuzione dell'utilizzo di carboidrati e glicani. I bambini con NB e quelli sani non differivano per fattori confondenti quali tipo di parto, allattamento o Bristol score ($P > 0.05$).

Conclusioni: Neonati e bambini con NB mostrano una composizione tassonomica del microbioma alterata rispetto ai controlli sani di pari età.

P12

E' TEMPO DI AMPLIARE I CRITERI DI INCLUSIONE NEI CLINICAL TRIAL CLINICI IN ONCOLOGIA PEDIATRICA? UN'ANALISI DEI PAZIENTI AFFETTI DA RMS NON ELEGIBILI AL PROTOCOLLO EpSSG RMS 2005

D. Di Carlo¹, G.L. De Salvo², V. Minard-Colin³, R. Davila Fajardo⁴, B. Coppadoro⁵, M. Jenney⁶,

A. Ferrari⁷, R. Hladun Alvaro⁸, P. Dall Igna⁹, H. Glosli¹⁰, J.H. Merks¹¹, G. Bisogno¹

¹Dipartimento Salute Donna e Bambino, Università degli Studi di Padova, Italy; ²UOC Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedale Università Padova, Italy, ³Clinical Research Unit, Istituto Oncologico Veneto, IOV-IRCCS, Padova, Italy, ⁴Department of Pediatric and Adolescent Oncology, Gustave-Roussy, Université Paris-Saclay, Villejuif, France, ⁵Department of Radiation Oncology, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, The Netherlands; ⁶Princess Máxima Centre for Pediatric Oncology, Utrecht, The Netherlands, ⁷UOC Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedale Università Padova, Italy, ⁸Department of Paediatric Oncology, Children's Hospital for Wales, Heath Park, Cardiff, UK, ⁹Unità di Oncologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano, Italy, ¹⁰Department of Pediatric Oncology and Hematology, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, Spain, ¹¹Dipartimento di Emergenze e Trapianto d'Organo, Chirurgia Pediatrica, Università di Bari, Bari, Italy, ¹⁰Centre for Rare Disorders, Division of Paediatric and Adolescent Medicine, Oslo University Hospital, Oslo, Norway, ¹¹Princess Máxima Centre for Pediatric Oncology, Utrecht, The Netherlands

Introduzione: I criteri di inclusione degli studi clinici in ambito oncoematologico pediatrico definiscono la popolazione in studio ideale, con l'obiettivo di ridurre la variabilità inter-paziente e di massimizzare la sicurezza del trial. I pazienti che non soddisfano tali criteri non vengono inclusi nelle analisi e sono pertanto poco studiati. Abbiamo quindi analizzato i criteri di eleggibilità del trial "European paediatric Soft tissue sarcoma Study Group RMS2005" e la sopravvivenza dei pazienti non eleggibili.

Metodi: Il trial EpSSG RMS2005 è stato aperto dal 10/2005 al 12/2016. I criteri di eleggibilità prevedevano età < 25 anni, conferma istologica della diagnosi di rhabdomyosarcoma (RMS), malattia non metastatica, nessun pretrattamento, nessuna condizione preesistente che precluda il trattamento, nessun pregresso tumore e un intervallo tra la chirurgia diagnostica e l'inizio del trattamento < 8 settimane. Nella nostra analisi abbiamo analizzato la sopravvivenza libera da progressione (EFS) e la sopravvivenza globale (OS) a 5 anni dei pazienti eleggibili e non.

Risultati: 79 pazienti non eleggibili (4.3% dei pazienti registrati) avevano età maggiore dei pazienti eleggibili ($p < 0.0001$), con tumore a partenza da sede favorevole ($p = 0.004$) e completamente resecato alla diagnosi ($p < 0.0001$). La PFS dei pazienti non eleggibili vs eleggibili era di 67.1% (IC95% 55.3-76.5) vs 71.5% (IC95% 69.3-73.6) ($p = 0.23$) e la OS 77.1% (IC95% 65.7-85.1) vs 80.4% (IC95% 78.4-82.3) ($p = 0.12$). I pazienti con un ritardo nell'inizio del trattamento o i pretrattati hanno mostrato una PFS significativamente maggiore rispetto ai pazienti con una condizione pre-esistente che controindicasse l'inclusione nel protocollo ($p = 0.0004$).

Conclusioni: I dati sui pazienti non eleggibili dovrebbero essere raccolti sistematicamente. Questo sarebbe

importante per confermare che i criteri di inclusione possano essere modificati senza compromettere i risultati come suggerito dalla nostra analisi. Inoltre verrebbero migliorati l'arruolamento nei trial e la validità dei risultati.

P13

EMORRAGIE INTRATUMORALI NEI GLIOMI DI BASSO GRADO IN ETÀ PEDIATRICA

G. Piccolo¹, M. Molteni², A. Ramaglia³, G. Piatelli⁴, A. Consales⁴, G. Gaggero⁵, P. De Marco⁶, C. Milanaccio⁷, A. Verrico⁷

¹Dipartimento di Neuroscienze, riabilitazione, oftalmologia, genetica e scienze materno-infantili (DINOEMI), Università di Genova, Genova; UOSD Neuro-oncologia, IRCCS G. Gaslini, Genova, ²Dipartimento di Neuroscienze, riabilitazione, oftalmologia, genetica e scienze materno-infantili (DINOEMI), Università di Genova, Genova, ³UOC Neuroradiologia, IRCCS G. Gaslini, Genova, ⁴UOC Neurochirurgia Pediatrica, IRCCS G. Gaslini, Genova, ⁵UOC Anatomia Patologica, IRCCS G. Gaslini, Genova, ⁶UOC Genetica Medica, IRCCS G. Gaslini, Genova, ⁷UOSD Neuro-oncologia, IRCCS G. Gaslini, Genova, Italy

Le emorragie intratumorali (EI) nei gliomi a basso grado di malignità (LGG) sono un'evenienza rara in età adulta (<1%), mentre sono scarsi i dati in letteratura su incidenza e trattamento in età pediatrica. In questo studio, retrospettivo e monocentrico, sono stati individuati 5 casi di EI sintomatica insorti tra 2016 e 2022 su 129 diagnosi di LGG (3.9%). Descriviamo inoltre ulteriori 2 casi di EI osservati durante il follow-up di pazienti con diagnosi di LGG antecedente al 2016. All'istologia 6/7 sono risultati essere astrocitomi pilocitici; in un caso la diagnosi si è basata su criteri neuroradiologici. La mutazione BRAF-V600E è stata individuata in 1/6 pazienti, mentre la fusione KIAA1549-BRAF è stata rilevata in 1/3 pazienti. Un paziente è risultato affetto da neurofibromatosi tipo 1. L'87% dei tumori aveva localizzazione encefalica (5 sovratentoriali, 1 sottotentoriale), uno spinale; in un caso vi era malattia disseminata. Tutti i pazienti sono stati trattati secondo protocollo SIOP LGG 2004, 5/7 hanno necessitato di ulteriori terapie: vinblastina (4/7), MAPK-inibitori (1/7), radioterapia locoregionale (2/7); 1 paziente ha ricevuto più linee di chemioterapia. Tutte le EI sono occorse spontaneamente e con sintomi: cefalea, confusione, vomito (3/7), peggioramento dell'emiparesi e disturbi visivi (2/7), vertigini o marcia atassica (1/7). 2/7 pazienti presentavano come fattore di rischio una malformazione artero-venosa intrasiale. Una terapia steroidea è stata avviata in tutti i casi, in 1/7 associata a boli di soluzione ipertonica e in 2/7 a trattamento neurochirurgico (posizionamento derivazione ventricolare esterna, esterizzazione temporanea derivazione ventricolare peritoneale). 5/7 pazienti non hanno presentato sequele, in un caso si è assistito a miglio-

mento di mutismo e stato di coscienza dopo riabilitazione intensiva; 1 paziente ha riportato sequele permanenti (ridotta autonomia nel cammino). Tutti sono in vita ed in trattamento medico.

P14

ESPERIENZA REAL-LIFE NELL'USO COMPASSIONevole DI SELUMETINIB IN GLIOMI A BASSO GRADO PRETRATTATI SPORADICI E ASSOCIATI A NF1

G. Spinaci¹, E. Orlandini¹, E. Facchini², A. Prete², F. Melchionda², A. Grasso²

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Bologna, ²Struttura Semplice Dipartimentale di Oncoematologia Pediatrica, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Italy

Introduzione: I gliomi a basso grado (LGGs), sporadici o nel contesto di neurofibromatosi 1 (NF1), presentano frequentemente iperattivazione del pathway MAPK. La localizzazione a livello di vie ottiche e ipotalamo si associa a significativa morbidità (deficit neurologici, visivi o endocrinologici) e rende impraticabile la resezione chirurgica. In caso di sintomi o progressione, il trattamento chemioterapico presenta ottima OS, ma PFS insoddisfacente a 5 anni. Selumetinib, inibitore orale di MEK1/2, in studi di fase II ha mostrato elevata efficacia e sicurezza in LGGs pediatrici pretrattati associati a NF1 o sporadici.

Materiali e Metodi: In 8 pazienti (età 2-24 anni) con LGGs pretrattati refrattari con qualsiasi localizzazione SNC, di cui 5 con NF1 e 3 con gliomi sporadici BRAF-mutati, è stata intrapresa terapia con selumetinib 50 mg/mq/die ad uso compassionevole. È stato impostato monitoraggio periodico clinico-laboratoristico, cardiologico ed oftalmologico. La rivalutazione neuroradiologica è stata effettuata a cadenza trimestrale.

Risultati: Dopo 6 mesi di trattamento, 7/8 pazienti hanno mostrato alle indagini radiologiche risposta parziale o stabilità, cui è corrisposta in tutti i casi stabilità clinica e visiva. Il 50% dei pazienti trattati ha presentato effetti avversi transitori e di grado lieve (1-2); in nessun caso è stata necessaria l'interruzione della terapia per tossicità. Poniamo l'attenzione sul caso di una paziente di 2 anni con NF1 e glioma delle vie ottiche refrattario che ha mostrato una risposta parziale a 6 mesi, con arresto della progressione del deficit visivo. Si tratta della più giovane paziente trattata efficacemente con selumetinib da quanto descritto in letteratura.

Conclusioni: Selumetinib si conferma una terapia con ottimo profilo di sicurezza ed elevata efficacia nei pazienti con LGGs con iperattivazione del pathway MAPK. L'impiego di terapie target in Neuro-Oncologia, con conseguente risparmio di chemioterapia, deve mirare a ridurre la morbidità correlata al tumore e, di conseguenza, il carico assistenziale del paziente (controlli ambulatoriali, permanenza del CVC, ecc.).

P15

**GLI EFFETTI A LUNGO TERMINE
DEL TRATTAMENTO NEI PAZIENTI AFFETTI
DA NEUROBLASTOMA AD ALTO RISCHIO**

M.A. De Ioris¹, F. Cavallo¹, F. Del Bufalo¹, F. Fabozzi¹,
G. Del Baldo¹, A. Deodati², G. Ubertini², A. Serra¹,
A. Mastronuzzi¹, F. Locatelli¹

¹Oncoematologia e Terapie Cellulari, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma,
²Endocrinologia e Diabetologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italy

Obiettivi: Circa il 50% dei bambini affetti da neuroblastoma ad alto rischio (NB-HR) guarisce dopo un trattamento multimodale basato su chemioterapia a dosi convenzionali e ad alte dosi, radioterapia, chirurgia, terapia differenziale ed immunoterapia. Tale tasso di guarigione è, tuttavia, gravato da tossicità a lungo termine. L'obiettivo del nostro studio è stato verificare le sequele a lungo termine legate al trattamento nei pazienti con NB-HR.

Metodi: Presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, è attivo un programma dedicato ai pazienti guariti da un tumore pediatrico. Riportiamo l'outcome dei pazienti guariti da NB-HR ad almeno 4 anni dalla diagnosi.

Risultati: Sono stati inclusi 47 pazienti (età mediana 12.5 anni, range 7-27) con un follow-up mediano di 9.7 anni (range 4-23). L'event-free survival (EFS) a 10 e 15 anni è rispettivamente di 77.2 % (95%CI 61.1-87.3%) e 67.7% (95%CI 47.9-81.3%), considerando come eventi la morte (indipendentemente dalla causa), la recidiva o lo sviluppo di una seconda neoplasia. Sono state osservate complicanze a lungo termine in 46/47 pazienti (98%), con almeno 4 tossicità a lungo termine nel 50% dei guariti (range 0-10). Sedici dei 47 pazienti (34%) hanno sviluppato una complicanza grave (grado 3-4 secondo CTC.AE v5.0), con una mediana di 0,4 per paziente (range 0-3). Le sequele più comuni sono quelle endocrinologiche, osservate nel 66% dei lungo-sopravvissuti, seguite da tossicità cardiaca nel 64%, iperplasia nodulare focale epatica nel 44%, malattie respiratorie croniche nel 45%, deficit uditivo nel 36% e insufficienza renale cronica nel 32% dei casi. Sei pazienti hanno sviluppato una seconda neoplasia: 1 ganglioneuroma, 1 osteosarcoma, 1 carcinoma papillare della tiroide e 3 sindromi mielodisplastiche.

Conclusioni: La prognosi dei bambini affetti da NB HR è migliorata negli ultimi 15 anni ma risulta gravata da importanti sequele che andranno considerate nei futuri protocolli. Il nuovo scenario aperto dall'immunoterapia con cellule CAR-T potrebbe portare a modulazioni dei trattamenti maggiormente responsabili delle sequele a lungo termine.

P16

**GLOBE SALVAGE RATE DEI RETINOBLASTOMI
IN STADIO E NELL'ERA DELLA CHEMIOTERAPIA
INTRAVITREALE**

F. Manilia¹, D. Galimberti², F. Sugamiele³, S. Bracco⁴,
S. Grosso⁵, T. Hadjistilianou⁶

¹UOC Pediatria Azienda Ospedaliero Universitaria Senese, Siena, ²UOC Pediatria Azienda Ospedaliero Universitaria Senese, Siena, ³Università degli Studi di Siena, Siena, ⁴UOC Neuroradiologia Interventistica, Azienda Ospedaliero Universitaria Senese, Siena, ⁵UOC Pediatria Azienda Ospedaliero Universitaria Senese, ⁶UOC Oculistica Azienda Ospedaliero Universitaria Senese, Italy

Obiettivi: Valutare il ruolo della chemioterapia Intravitreale (IViC) nel regime terapeutico del Retinoblastoma stadio E.

Metodi: Di 63 occhi stadio E secondo l'IIRC, tra il 2012 e 2022, 13 sono stati enucleati primariamente e 50 hanno effettuato trattamento conservativo (18 chemioterapia sistemica e 32 chemioterapia intrarteriosa, IAC). Al termine della prima linea di trattamento 16 occhi sono andati in remissione (follow-up medio 49,5 mesi), 4 sono stati secondariamente enucleati e 34 hanno proseguito il trattamento per persistenza o recidiva entro 6 mesi dall'interruzione della terapia, 25 di questi con IViC alternata a intrarteriosa, 9 con sola IAC.

Risultati: In prima linea di trattamento 4/50 occhi sono stati enucleati, 16/50 sono attualmente in remissione e 34 sono andati a terapia di seconda linea. Tra questi, 25 sono stati sottoposti a IViC e IAC per persistenza del seeding vitreale attivo (gruppo 1) e 9 sono stati sottoposti a IAC (gruppo 2). Nel primo gruppo, 17 sono in remissione (follow-up medio 28,7 mesi) con un tasso di globe salvage rate del 68% mentre 8 sono stati enucleati. Nel gruppo 2, 5 sono in remissione (follow-up medio 35,2 mesi) con un globe salvage rate del 55% e 4 sono stati enucleati. Complessivamente, dei 34 occhi sottoposti a terapia di seconda linea, 22 sono stati salvati con un globe salvage rate totale del 64% (50% IViC e IAC VS 14% solo IAC).

Conclusioni: L'introduzione dell'IViC nel trattamento del retinoblastoma in stadio E con persistenza/recidiva di malattia, ha permesso di raggiungere un Globe Salvage Rate del 76%.

P17

**I PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA TUMORE
CEREBRALE MOSTRANO UNA RIDOTTA
LINFOPOIESI T E B ALL'ESORDIO DELLA
MALATTIA**

M. Rosichini, G. Del Baldo, A. Cacchione, M. Vinci,
F. Benini, A. Cerimele, M.L. Catanoso, C.D. De Luca,
S. Genah, M. Coccetti, A. Mastronuzzi, F. Locatelli,
E. Velardi

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy

Diversi studi hanno sottolineato una correlazione tra tumori cerebrali e immunodepressione, particolarmente ristretta ai linfociti T. Studi in modelli murini di glioblastoma suggeriscono che una ridotta funzionalità timica possa contribuire alla linfopenia. Lo scopo di questo studio è di caratterizzare il compartimento linfocitario in pazienti pediatrici con tumore cerebrale e di quantificare il processo di linfopoiesi nel timo e nel midollo. E' stato studiato l'assetto immunitario nel sangue periferico di

21 donatori sani e 86 pazienti pediatrici treatment-naïve con tumore cerebrale all'esordio della malattia. I tumori sono stati classificati in lesioni di basso grado (tumori gliali, glioneuroni e neuroni) (44), gliomi di alto grado (16), medulloblastoma (9) e altri tumori cerebrali (17). Sono stati raccolti dati relativi all'emocromo e le cellule linfocitarie sono state caratterizzate fenotipicamente e funzionalmente tramite analisi citofluorimetrica. L'analisi dei T cell receptor excision circles (TRECs) e kappa-deleting excision circles (KREC) è stata effettuata per quantificare la neogenesi T e B come precedentemente descritto. Sebbene in tutti i pazienti si evidenzia una riduzione non significativa nelle conte linfocitarie rispetto ai controlli, questo dato raggiungeva significatività statistica nei pazienti con gliomi di alto grado ($p=0.02$). L'analisi citofluorimetrica ha evidenziato una riduzione in frequenza di cellule T recent thymic emigrants (CD4+CD45RA+CD197+CD31+) e CD8+ naive rispetto ai donatori sani. È stata, inoltre, evidenziata una riduzione significativa dei TRECs nel gruppo dei gliomi di alto grado ($p=0.003$) suggerendo una ridotta funzionalità timica nei pazienti di questa coorte. In aggiunta, nei pazienti affetti sia da lesioni di basso grado ($p=0.04$) che da gliomi di alto grado ($p=0.0005$) abbiamo rilevato una riduzione significativa dei KRECs, suggerendo una ridotta linfopoiesi B in entrambi i gruppi di pazienti. I pazienti pediatrici con tumori cerebrali mostrano una ridotta linfopoiesi timica e midollare, particolarmente evidente nei gliomi di alto grado, che può contribuire alla linfopenia sistemica caratterizzante questi pazienti.

P18

IDENTIFICAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE E METABOLICO IN SOGGETTI GUARITI DA TUMORE CEREBRALE

A. Romano, S. Rivetti, M. Masino, P. Maurizi, S. Mastrangelo, G. Attinà, A. Ruggiero

Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma, Italy

Introduzione: I tumori del SNC sono la seconda neoplasia pediatrica più frequente nonché la principale causa di decesso in età pediatrica. Il trattamento spesso richiede un approccio integrato tra chirurgia, chemioterapia e radioterapia; tali terapie possono attivare processi infiammatori cronici e alterazioni metaboliche favorenti l'insorgenza di sindrome metabolica e l'aumento del rischio cardiovascolare.

Metodi: Sono stati analizzati dati demografici, dati relativi alla patologia neoplastica e parametri antropometrici predittivi di sindrome metabolica e rischio cardiovascolare [altezza, peso, BMI, circonferenza vita, circonferenza fianchi, rapporto vita-altezza (WHtR), rapporto vita-fianchi (WHR), pressione arteriosa] di 25 pazienti off-therapy e trattati per tumore cerebrale.

Risultati: 21 pazienti (84%) hanno mostrato alterazione di almeno un parametro antropometrico predittivo. 11 pazienti (44%) hanno mostrato un BMI > 75° percentile e 19 pazienti (76%) hanno mostrato un valore patologi-

co di WHR. Un WHtR patologico (>0.5) è stato identificato in 17 pazienti (68%); la media del WHtR osservata è stata di 0.53. 9 pazienti (36%) hanno mostrato un'alterazione di tutti e tre i parametri antropometrici considerati. Confrontando tale sottopopolazione con la sottopopolazione con meno di 3 parametri alterati, è stata osservata una maggiore prevalenza dell'alterazione combinata nel sesso femminile rispetto al sesso maschile (67% vs. 26%); il sesso femminile si è dimostrato un fattore di rischio statisticamente significativo ($p\text{-value} < 0.05$) per l'obesità. Non sono state osservate differenze significative relativamente all'età di diagnosi e di fine trattamento né ai trattamenti effettuati (chemioterapia, radioterapia, terapia steroidea) tra i due gruppi. I deficit di GH e ormoni tiroidei, seppure presenti nella popolazione analizzata, non hanno mostrato differenze significative tra i due gruppi.

Conclusioni: Tali risultati suggeriscono che tale popolazione è ad elevato rischio di presentare valori patologici di BMI, WHR e WHtR con conseguente elevato rischio di sviluppare sindrome metabolica e patologie cardiovascolari.

P19

IL MICROAMBIENTE TUMORALE NEL LINFOMA DI BURKITT: DIFFERENTI SIGNATURES IMMUNITARIE SONO CORRELATE A DIFFERENTI COMPORTAMENTI CLINICI

M.C. Siciliano¹, S. Tornambè¹, M. Del Corvo², M. Granai³, M.R. Sapienza², C. Leavy⁴, E. Fennel⁴, G. Morello⁵, B. Belmonte⁵, F. Arcuri¹, M. Vannucchi¹, V. Mancini¹, R. Boccacci¹, N. Onyango⁶, J. Nyagol⁶, R. Santi⁷, G. Di Stefano⁷, D. Ferrara¹, C. Bellan¹, T. Marafioti⁸

¹Department of Medical Biotechnologies, University of Siena, Siena, Italy, ²Istituto Europeo di Oncologia (IEO), IEO, Milano, Italy, ³Institut für Pathologie und Neuropathologie, University of Tübingen, Tübingen, Germany, ⁴Health Research Institute and School of Medicine, University of Limerick, V94 T9PX Limerick, Ireland, ⁵Tumor Immunology Unit, Department of Health Sciences, University of Palermo, Palermo, Italy, ⁶Department of Clinical Medicine and Therapeutics, University of Nairobi, Nairobi, Kenya, ⁷Department of Pathology, University of Florence, Florence, Italy, ⁸Department of Cellular Pathology, University College London, London, UK

Nel linfoma di Burkitt (BL) i macrofagi rappresentano la componente principale del microambiente tumorale, dando origine al caratteristico aspetto istologico del "cielo stellato". Tuttavia, alcuni casi di BL possono presentare una reazione granulomatosa e che si associa a una prognosi favorevole e talvolta a una regressione spontanea. Lo scopo del presente lavoro è stato caratterizzare a fondo il panorama immunitario dei sottotipi di BL: BL EBV-positivi con reazione granulomatosa, BL EBV-positivi con il tipico pattern a cielo stellato, BL EBV-negativi con il tipico pattern a cielo stellato. Il profilo di espressione genica di 23 campioni FFPE è

stato eseguito sul NanoString nCounter utilizzando il PanCancer Immune Profiling Panel composto da 730 geni immuno-correlati. Sulla base del clustering dei geni differenzialmente espressi, i campioni di BL hanno formato cluster separati, distinguendo i BL EBV-positivi con reazione granulomatosa dai BL con tipico cielo stellato, sia EBV-positivi che EBV-negativi. Abbiamo confermato precedenti lavori sulle vie di segnalazione di NF- κ B, JAK-STAT, BCR tra i BL EBV-positivi e la BL EBV-negativi. Inoltre, sono state identificate differenze nella firma della risposta immunitaria tra BL con reazione granulomatosa e BL con tipico cielo stellato. Il TME nei BL con cielo stellato, sia EBV-positivi che EBV-negativi, ha mostrato un'up-espressione delle chemochine secrete M2 (CCL22, CCL17, CCL2, CCR4), della via IL4/IL13, geni della risposta immunitaria M2 (ARG1, ICOS, IDO1, LAG3, CD163, GATA3), geni del checkpoint immunitario (CD274, PDCD1, PDCD1LG2, CTLA4), suggerendo una polarizzazione M2 in questi casi. Al contrario, queste firme sono state downregolate nei BL con reazione granulomatosa, con conseguente polarizzazione M1 e risposta proinfiammatoria. A causa del loro ruolo centrale, i TAM sono bersagli promettenti per ulteriori terapie nel linfoma di BL e la combinazione di una terapia mirata alle TAM con un trattamento convenzionale può aprire nuove strade terapeutiche per i pazienti refrattari alla terapia.

P20

IL PROGETTO BENCHISTA: SOPRAVVIVENZA DEI TUMORI INFANTILI PER STADIO ALLA DIAGNOSI, UNO STUDIO DI POPOLAZIONE

G. Gatta¹, F. Didonè¹, M. Fragola², M. Conte², R. Haupt², C. Sacerdote³, M. Sessa⁴, F. Savoia⁴, K. Pritchard-Jones⁵, A. Lopez Cortes⁵, L. Botta¹, B.W.G. Benchista Working Group⁶

¹Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, Italy, ²IRCCS Giannina Gaslini, Genova, Italy, ³AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Italy, ⁴Registro Tumori infantile Campania, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, Italy, ⁵UCL Great Ormond Street Institute of Child Health, University College London, London, UK, ⁶BENCHISTA Working Group

Introduzione: Lo stadio alla diagnosi determina il trattamento e la probabilità di guarigione. Le variazioni di sopravvivenza tra le regioni italiane e l'Europa indicano la possibilità di migliorare e ridurre le disuguaglianze. **Obiettivi:** Il progetto National Benchmarking of Childhood Cancer Survival by Stage at Diagnosis, che affianca il progetto internazionale BENCHISTA, incoraggia l'applicazione delle linee guida per la stadiazione di Toronto (TG) da parte dei Registri Tumori di popolazione (RT). L'obiettivo è comprendere se le differenze geografiche di sopravvivenza sono dovute a diversa distribuzione di stadio alla diagnosi (STD). Un ulteriore obiettivo è il linkage tra database tra RT e registri clinici nazionali.

Metodi: Si analizza la distribuzione dello STD e la sopravvivenza in solidi tumori pediatrici incidenti

2013-2017. Abbiamo raccolto informazioni demografiche, cliniche (e.g. imaging, trattamento, progressione, ospedali cura), specifici fattori prognostici, follow-up. Il linkage probabilistico tra RT e registri clinici per migliorare la completezza di variabili cliniche e incidenza è stato avviato.

Risultati: 26 RT per un totale di 1317 casi per 9 tumori. La raccolta dello stadio applicando le TG mostra una completezza dello STD alta, tra 97% (sarcomi) e 71% (Ependimoma). La più alta % di casi metastatici è per Rabbdomiosarcoma, Medulloblastoma, Neuroblastoma (34-33%). Le distribuzioni e le sopravvivenze per stadio verranno confrontate con quelle europee.

Conclusioni: Il progetto migliorando la relazione tra RT e registri clinici, contribuisce alla valutazione dell'assistenza ai bambini con tumore sul territorio nazionale, riducendo possibili disparità. L'adozione delle TG faciliterà gli studi comparativi nazionali e internazionali e contribuirà a trovare soluzioni appropriate per migliorare l'outcome.

P21

L'IMPATTO DI DUE ANNI DI PANDEMIA COVID-19 SUGLI STUDI CLINICI DI FASE PRECOCE IN ONCOLOGIA PEDIATRICA: L'ESPERIENZA DI UN CENTRO ITALIANO

V. Ceolin¹, D. Barbasso², F. Resente¹, N. Bertorello¹, F. Fagioli¹

¹Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, Università di Torino, ²Università di Torino, Italy

Introduzione: I dati relativi all'impatto del COVID-19 sulla ricerca clinica in onco-ematologia pediatrica sono scarsi. Questo lavoro si propone di fornire un ritratto dell'effetto che hanno avuto i due anni di pandemia sulla gestione degli studi clinici di fase I e II presso la Divisione di Oncologia Pediatrica dell'Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino.

Metodi: Compilazione da parte del centro oncologico in studio di una Scheda di Raccolta Dati con 70 domande a scelta multipla relative all'impatto del COVID-19 sulle attività del personale; sull'arruolamento; sulla gestione dei pazienti arruolati; sulla fornitura di farmaci sperimentali e sugli aspetti legali, confrontando la prima ondata dell'epidemia (Marzo-Giugno 2020) con la seconda (Luglio-Dicembre 2020), durante cui il virus si diffuse largamente in tutto il Paese, e con un terzo periodo (Gennaio 2021-Febbraio 2022), caratterizzato dall'immunizzazione della popolazione per mezzo del vaccino.

Risultati: Arruolamento negli studi clinici ridotto solo durante la prima ondata; ritardi nel trattamento antitumorale dovuti all'infezione; deviazioni dai protocolli di studio relative principalmente al processo di acquisizione del consenso informato; assenza del personale (calo del 11% durante la prima ondata e del 25% durante la seconda); riduzione dell'attività di monitoraggio pianificata e per lo più effettuata da remoto. Una sola sperimentazione di fase I chiusa precocemente.

Riconoscimento da parte degli esperti di aspetti positivi portati dalla situazione di emergenza, che potrebbero aiutare in futuro non solo nella conduzione di studi clinici di fase precoce, ma soprattutto a far fronte a possibili nuove crisi ed emergenze.

Conclusioni: E' stata fornita una panoramica dell'effetto della pandemia COVID-19 sull'attività di ricerca clinica di un centro oncologico pediatrico italiano e sugli sforzi fatti per cercare di mantenere l'accesso continuo alle terapie sperimentali nonostante le difficoltà emerse. Gli adattamenti messi in pratica possono essere presi in considerazione per eventuali crisi future.

P22

L'IMPORTANZA DELLA DIAGNOSI DI SINDROME DA PREDISPOSIZIONE AL CANCRO: MUTAZIONE DEL GENE PT53 IN UNA FAMIGLIA CON RICORRENZA DI TUMORE

G.P. Marinelli¹, M.P. Esposto², R. Balter², E. Bonetti², M. Chinello², G. Caddeo², V. Pezzella², V. Vitale², A. Zaccaron², S. Cesaro²

¹Università degli Studi di Verona, Scuola di specializzazione in Pediatria AOUI Verona, ²Oncematologia pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona, Italy

Circa il 10% dei bambini con una diagnosi di tumore ha una mutazione germline a carico di geni predisponenti alla tumorigenesi. Negli ultimi anni l'attenzione verso le CPS ("cancer predisposition syndromes") è aumentata, di pari passo all'aumento delle conoscenze. Presentiamo i casi di due fratelli, entrambi con diagnosi di tumore, ai quali è stata posta diagnosi di CPS. N., secondogenito, ad un anno di vita esordiva con rabdomyosarcoma embrionale con estesi aspetti differenziativi e focale anaplasia (Desm+ Myf4+) a livello angolomandibolare sinistro. Avviava terapia secondo protocollo EpSSG RMS 2005 High Risk ottenendo remissione istologica completa a un anno. A un anno dalla fine terapia ha presentato recidiva di malattia, per cui veniva sottoposto a terapia di seconda linea con vincristina, irinotecan e pazopanib più radioterapia stereotassica. Il paziente è infine deceduto a 5 anni dall'esordio per progressione di malattia. K., primogenito, a 14 anni di età, a tre anni di distanza dall'esordio del fratello, riceveva diagnosi di leucemia linfoblastica acuta a cellule B-lineage, CD10+. Trattato secondo protocollo AIEOP-BFM LAL 2017, categoria di rischio intermedio. Attualmente fuori terapia e in follow up. Data la ricorrenza di neoplasia all'interno del nucleo familiare, veniva posto il sospetto di una sindrome predisponente. Tramite pannello NGS specifico, in entrambi i pazienti è stata individuata la variante patogenetica (c.730G>A(p.Gly244Ser)) del gene PT53 in eterozigosi associata alla sindrome di Li Fraumeni. Studiando successivamente i genitori, la stessa mutazione è stata riscontrata nel padre, indirizzato ad adeguato follow-up. Conoscere gli elementi clinici, anamnestici e le caratteristiche del tumore che possono suggerire una CPS, mantenendo un alto indice di sospetto, è di grande rile-

vanza date le numerose implicazioni che queste diagnosi comportano (ad esempio riguardo la prognosi, la modulazione della terapia, il follow-up e il counseling familiare).

P23

LA TERAPIA A BASE DI CAR.GD2-T PER I TUMORI CEREBRALI PEDIATRICI: IL MODELLO MEDULLOBLASTOMA

B. De Angelis¹, R. Ciccone¹, M. Pezzella¹, S. Manni¹, A. Ottaviani¹, M. Guercio¹, F. Del Bufalo¹, M.C. Quadraccia¹, S. Di Cecca¹, M. Sinibaldi¹, M. Aurigemma¹, L. Iaffaldano¹, A. Sarcinelli¹, S. Rossi², R. Alaggio², A. Carai³, G. Del Baldo⁴, A. Mastronuzzi⁴, C. Quintarelli⁵, F. Locatelli⁶

¹Department of Onco-Haematology and Cell and Gene Therapy, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, ²Department of Laboratories, Pathology Unit, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, ³Neurosurgery Unit, Department of Neuroscience and Neurorehabilitation, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rom, ⁴Department of Onco-Haematology and Cell and Gene Therapy, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, ⁵Department of Onco-Haematology and Cell and Gene Therapy, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, Italy; Department of Clinical Medicine and Surgery, Federico II University of Naples, Naples, ⁶Department of Onco-Haematology and Cell and Gene Therapy, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome; Department of Life Sciences and Public Health, Catholic University of the Sacred Heart, Rome, Italy

Il medulloblastoma (MB), il tumore cerebrale maligno infantile più comune, ha una prognosi infausta in circa il 30% dei pazienti. La terapia standard di trattamento, che comprende chirurgia, radioterapia e chemioterapia, è spesso associata ad effetti collaterali cognitivi, neurologici ed endocrinologici. In questo progetto, abbiamo valutato in studi preclinici se le cellule T geneticamente modificate con il recettore chimerico antigenico (CAR), specifico per il disialoganglioside GD2, potessero rappresentare una valida soluzione terapeutica nella cura dei pazienti con MB ad alto rischio. L'espressione dell'antigene GD2 è stata valutata su tumori primari di pazienti pediatrici con MB, mediante citofluorimetria a flusso. La modulazione dell'espressione di GD2 su cellule di MB è stata valutata anche in risposta all'inibitore della metiltransferasi EZH2 (Tazemetostat). L'efficacia terapeutica delle cellule CAR.GD2-CD28.4-1BBζ T (di seguito CAR.GD2-T), che includono il gene suicida caspasi9 inducibile è stata valutata, *in vitro* ed *in vivo*, su linee di GD2+MB. Il 70,3% dei campioni di MB analizzati esprime il GD2. In particolare, i sottotipi SHH e G4 esprimono i livelli più alti, mentre il sottotipo WNT i più bassi. In saggi di co-cultura, le cellule CAR.GD2-T sono in grado di uccidere efficacemente le cellule a più alta espressione di GD2. Tuttavia, il pretrattamento con Tazemetostat, modulando positivamente l'espressione dell'antigene tumorale sulle cellule di

MB con bassa espressione di GD2, ulteriormente le sensibilizza all'azione citotossica delle cellule CAR.GD2-T. In modelli murini ortotopici di MB umano, le cellule CAR.GD2-T, infuse per via endovenosa, controllano significativamente la crescita tumorale, con una eradicazione completa del tumore a 45 giorni dall'infusione. Inoltre, il farmaco AP1903 è stato in grado di attraversare la barriera ematoencefalica murina e di eliminare rapidamente ed efficacemente le cellule CAR.GD2-T. I nostri dati sperimentali dimostrano la fattibilità di una terapia adottiva con cellule CAR.GD2-T, potenzialmente caratterizzata da notevole efficacia e ottimo profilo di sicurezza.

P24

LE CURE PALLIATIVE PEDIATRICHE NEI PAZIENTI AFFETTI DA NEOPLASIE CEREBRALI: TEMPI E MODALITÀ DI ATTIVAZIONE, INTERVENTO NELL'ACUZIE

O. Nigro, M. Podda, E. Schiavello, C.A. Clerici, V. Biassoni, V. Colombo, G. Sironi, G. Gattuso, L. Bergamaschi, N. Puma, S. Chiaravalli, C. Meazza, M. Casanova, F. Spreafico, A. Ferrari, M. Terenziani, R. Luksch, G. Forzini, M. Massimino

Oncologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italy

Background: Le cure palliative pediatriche (CPP) garantiscono la migliore qualità di vita possibile ai bambini con patologie inguaribili ed alle famiglie. I pazienti che con maggiore frequenza vengono avviati alle CPP sono quelli con neoplasie cerebrali. Abbiamo analizzato modi e tempi di attivazione delle CPP, comparsa di acuzie in corso di attivazione delle CPP e tempo intercorso tra acuzie ed exitus.

Metodi: Sono state retrospettivamente analizzate tutte le cartelle dei pazienti con neoplasie cerebrali trattati presso l'IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano e deceduti tra gennaio 2010 ed il 15 giugno 2023.

Risultati: Sono stati arruolati 100 pazienti (32 con DIPG); età mediana alla diagnosi, attivazione delle CPP ed exitus, rispettivamente di 8 (0-33), 11 (0-35) e 12 anni (1-35). In 33 casi l'attivazione è avvenuta alla diagnosi; 27/100 pazienti avevano già una derivazione ventricolo-peritoneale (DVP). Venticinque pazienti hanno presentato un'urgenza in corso di CPP, la più frequente era l'ipertensione endocranica acuta (14/25, 56.0%). Il tempo mediano tra diagnosi e attivazione delle CPP, attivazione delle CPP ed exitus era rispettivamente di 365 (1-4176) e 74 giorni (2-661). Cinquantacinque (55.0%) pazienti sono deceduti al domicilio, 31 (31.0%) in hospice, 14 (14.0%) in ospedale.

Conclusioni: Le CPP precoci in pazienti con patologie "complesse" sono fondamentali per una gestione fluida a seconda delle necessità durante il percorso di malattia. I pazienti affetti da neoplasia cerebrale presentano spesso "urgenze", che necessitano l'accesso in ospedale più frequentemente di altri. La maggior parte dei nostri pazienti, dopo l'urgenza, è tornata al domicilio o in

hospice. La gestione dei pazienti pediatrici "complessi" con prognosi infausta necessita dell'attivazione precoce di CPP che, in sinergia con l'equipe curante, permetta un adeguato riconoscimento delle urgenze. La risoluzione di queste, gestite tempestivamente con brevi accessi in ospedale, può migliorare la qualità di vita dei pazienti senza compromettere la continuità assistenziale.

P25

L'OVERESPRESSIONE DI AATF/Che1 NEI BLASTI DI BCP-ALL RIDUCE L'ATTIVITÀ ANTI-TUMORALE DELLE CELLULE NK ATTRAVERSO LA MODULAZIONE DELL'ESPRESSIONE DEI RECETTORI ATTIVATORI

M. Caforio¹, N. Tumino², C. Sorino³, I. Manni³, S. Di Giovenale³, G. Piaggio³, G. Strimpakos⁴, E. Mattei⁵, L. Moretta⁶, M. Fanciulli³, P. Vacca², F. Locatelli¹, V. Folgiero¹

¹Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, Terapia cellulare e Genetica IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ²Area di Ricerca Immunologica, Cellule Linfoidi dell'immunità Innata, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ³SAFU Dipartimento di ricerca, diagnostica avanzata e tecnologica, Istituto Tumori Regina Elena IRCCS, Roma, ⁴Centro Nazionale delle Ricerche (CNR), Istituto di Biochimica e Biologia Cellulare, Monterotondo, Roma, ⁵CNR Istituto di Biologia Cellulare e Neurobiologia IRCCS, Fondazione Santa Lucia, Roma, ⁶Immunologia dei tumori, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma, Italy

L'over-espressione dell'RNA polimerasi II binding protein AATF/Che-1 in diversi tipi di tumore è ben conosciuta e il suo effetto sulla tumorigenicità è dovuto principalmente al ruolo svolto nei tumori solidi e nei leucemie pediatriche dove controlla la proliferazione e la vitalità cellulare. L'effetto dell'over-espressione di Che-1 nei tumori sulla risposta immunitaria non è stato ancora studiato. Partendo da dati di ChIP-Sequencing, abbiamo dimostrato l'arricchimento di Che-1 sul promotore di Nectin-1. Attraverso esperimenti di co-cultura tra le cellule NK e le cellule tumorali trasdotte con vettori lentivirali che portano la sequenza per il silenziamento di Che-1, abbiamo mostrato come il ruolo di Che-1 sia quello di modulare l'espressione di Nectin-1 inibendo l'attività citotossica delle cellule NK. La ridotta espressione di Nectin-1, dovuta alla regolazione trascrizionale di Che-1, induce la modulazione dell'espressione dei ligandi che sono in grado di interagire con i recettori attivatori delle cellule NK. Inoltre si osserva una rimodulazione dell'assetto dell'espressione dei recettori attivatori nelle cellule NK in contatto con le cellule leucemiche. L'analisi citofluorimetrica delle cellule NK ottenute da un modello murino transgenico per l'espressione di Che-1, ha confermato una ridotta espressione dei recettori NK attivatori mostrando un diminuito stato di attivazione ed un preferenziale stato di immaturità. Attraverso questi esperimenti abbiamo dimostrato che

L'overespressione di Che-1 è in grado di modificare l'equilibrio nel rapporto tra i ligandi espressi sulle cellule tumorali e i recettori espressi dalle cellule NK e che la sua interferenza può indurre un recupero della risposta immunitaria anti-tumorale. L'evidenza di questo nuovo ruolo di Che-1 come regolatore dell'attività delle cellule del sistema immunitario porta alla necessità di sviluppare nuovi approcci in grado di inibire questa molecola che mostra una duplice funzione, sia come promotore della tumorigenicità sia come modulatore della risposta immunitaria.

P26

MEDICINA DI PRECISIONE PER TUMORI PEDIATRICI: L'ESPERIENZA DELLO STUDIO INT-per-Kids

L. Bergamaschi¹, P. Gasparini², P. Modena³, L. De Cecco⁴, C. Morosi⁵, R. Luksch¹, M. Terenziani¹, A. Ferrari¹, F. Spreafico¹, C. Meazza¹, M. Podda¹, V. Biassoni¹, E. Schiavello¹, S. Chiaravalli¹, N. Puma¹, G. Gattuso¹, G. Sironi¹, O. Nigro¹, M. Massimino¹, M. Casanova¹

¹SC Pediatria Oncologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, ²SC Genomica Tumorale, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, ³UOS di Genetica, Ospedale S. Anna, Como, ⁴SS Piattaforma di Biologia Integrata, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, ⁵SC Radiologia Diagnostica e Interventistica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italy

Background: Negli ultimi anni la medicina di precisione ha trovato applicazioni con risultati promettenti anche in oncologia pediatrica. Diversi studi nazionali ed internazionali hanno mostrato come l'analisi molecolare dei tumori di pazienti recidivati/refrattari possa essere utile ad individuare potenziali target terapeutici per la somministrazione di trattamenti innovativi. Lo studio INT-per-Kids rappresenta la nostra esperienza Istituzionale in tale ambito.

Metodi: Questo studio è rivolto a pazienti con tumori solidi pediatrici recidivati/refrattari. I campioni tumorali, prelevati mediante chirurgia/biopsia, vengono analizzati con metodiche di sequenziamento molecolare esteso (whole exome sequencing e RNA sequencing) per descriverne le anomalie genomiche. Sulla base di questi risultati, discussi in riunione multidisciplinare (Tumor Board), possono essere individuati trattamenti specifici con farmaci innovativi accessibili in protocolli clinici o ad uso compassionevole/off-label.

Risultati: Da gennaio 2021 sono stati arruolati 28 pazienti con età mediana di 16 anni (range 1-30), con le seguenti istologie principali: sarcomi ossei (25%), sarcomi dei tessuti molli (21%), neoplasie SNC (14%). Il 50% dei pazienti è stato arruolato alla 1° o 2° recidiva (tempo mediano dalla diagnosi di 2 anni). Le analisi molecolari effettuate sono state informative nel 92% dei casi, disponibili ad un tempo mediano dal prelievo di 61 giorni (range 21-118). Nel 90% di questi casi sono state individuate alterazioni "actionable"

con un potenziale razionale terapeutico (in 1 caso con farmaci "ready to use"). 3 pazienti sono stati arruolati in protocolli clinici di fase I-II sulla base del profilo molecolare del tumore.

Conclusioni: Questo studio ha permesso di ottimizzare il percorso istituzionale di analisi molecolare avanzata per i pazienti con tumori pediatrici recidivati/refrattari e conferma la possibilità di individuare potenziali target per terapie specifiche. Ha inoltre permesso di stabilire una uniformità di metodi sperimentali/analitici che consentono di integrare i dati generati con quelli di analoghe esperienze nazionali ed internazionali passate e in corso.

P27

METASTASI POLMONARI BILATERALI IN ONCOLOGIA PEDIATRICA: INTERVENTO UNICO O IN DUE TEMPI?

C. Virgone¹, E. Zambaiti¹, P. Dall'Igna¹, C. Pagliara¹, G. Bisogno², M.C. Affinita², C. Tognon³, M. Zuliani⁴, F. De Corti¹, P. Gamba¹

¹Chirurgia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Ospedale-Università di Padova, ²Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Ospedale-Università di Padova, ³Anestesia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Ospedale-Università di Padova, ⁴Radiologia Pediatrica, DIDAS Servizi di Diagnostica Integrata, Ospedale-Università di Padova, Italy

Obiettivi: L'approccio ottimale per l'asportazione delle metastasi polmonari bilaterali è ancora dibattuto. Il nostro studio ha l'obiettivo di comparare gli outcome a breve e lungo termine nei pazienti trattati con intervento single-stage (SSI) rispetto a quelli con intervento sequenziale two-stage (TSI) per l'asportazione di metastasi polmonari bilaterali.

Metodi: Nel comparare SSI *versus* TSI, sono stati presi in considerazione il tipo di tumore primitivo, l'approccio chirurgico e la durata dell'intervento, l'intervallo libero da malattia e la sopravvivenza.

Risultati: Tra gennaio 2007 e dicembre 2018, 10 pazienti (età mediana 16 anni) sono stati sottoposti ad un totale di 16 interventi per metastasi polmonari bilaterali: 6 SSI, 10 TSI. I tumori primitivi erano osteosarcoma (5), epatoblastoma (3), tumore a cellule germinali maligno (2). Tra le 6 SSI: 4 toracotomie bilaterali, 1 toracosopia destra più 1 toracotomia sinistra, 1 toracosopia bilaterale (convertita ad open in un lato). Tra le 10 TSI: 8 toracotomie, 2 toracosopie; con una media di 19±5 giorni tra le due procedure. Considerando per i TSI la somma dei due interventi, la durata dell'intervento è risultata inferiore per gli SSI (280 vs 310 minuti) mentre la durata del ricovero era simile (14 vs 14,5 giorni). Per i pazienti che necessitavano di chemioterapia, il tempo intercorso tra la chirurgia e la ripresa della terapia medica era di 15 giorni per il gruppo SSI e 37 per il gruppo TSI ($p<0,02$). L'intervallo libero da malattia a lungo termine era simi-

le tra i due gruppi, mentre la sopravvivenza era inferiore nel gruppo TSI (62% vs 71%).

Conclusioni: La metastasectomia bilaterale è fattibile sia come SSI o TSI. Nonostante sia una procedura impegnativa, specialmente nei pazienti più piccoli, l'intervento single-stage permette una convalescenza ridotta e una ripresa più precoce della chemioterapia, e potrebbe associarsi ad una sopravvivenza migliore nel lungo termine.

P28

MISURAZIONE DELLA 3-O-METILDOPA DA DRIED PLASMA SPOT MEDIANTE SPETTROMETRIA DI MASSA AD ALTA RISOLUZIONE: UNO STRUMENTO PER LA DIAGNOSI DI PAZIENTI CON NEUROBLASTOMA AD ALTO RISCHIO

S. Barco¹, M. Biondi², D. Cangelosi¹, A. Cafaro¹, M. Morini¹, F. Pigliasco¹, L. Rossi³, F. Mancin⁴, M. Conte¹, A. Garaventa¹, G. Cangemi¹

¹IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genoa, ²IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genoa; Fondazione Italiana per la lotta al Neuroblastoma Onlus, Genova, ³IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genoa, Italy; ⁴Università di Padova, Padova, ⁵Università di Padova, Padova, Italy

Introduzione: Nel neuroblastoma (NB), per indirizzare i pazienti ad alto rischio verso i trattamenti più tempestivi e appropriati, è fondamentale la valutazione del rischio al momento della diagnosi. I metaboliti urinari delle catecolamine fanno parte del workup diagnostico insieme ad altri fattori biologici e clinici. Il nostro gruppo ha recentemente dimostrato che la 3-O-metildopa (3-OMD), un metabolita diretto della L-Dopa, è un nuovo biomarcatore prognostico del NB al momento della diagnosi.

Metodi: In questo lavoro mostriamo lo sviluppo e la validazione di un metodo per misurare la 3-OMD da Dried Plasma Spot (DPS) e plasma utilizzando la cromatografia liquida accoppiata alla spettrometria di massa ad alta risoluzione (LC-HRMS) su un Thermo Fisher Scientific Orbitrap Exploris 120.

Risultati: Il metodo è risultato accurato e riproducibile nell'intervallo 7.8-4000 ng/mL, a partire da piccole quantità di plasma ed è stato validato secondo le linee guida ICH M10. Le concentrazioni di 3-OMD misurate in 60 pazienti con NB all'esordio e in 60 controlli sani dimostrano l'intercambiabilità tra DPS e matrice plasmatica. Inoltre, la 3-OMD è stata confermata come un promettente biomarcatore di NB in grado di discriminare i pazienti con NB ad alto rischio da quelli a basso rischio con elevata sensibilità e specificità.

Conclusioni: Il metodo ha permesso di quantificare in modo specifico, sensibile e rapido la 3-OMD da volumi di plasma molto ridotti (solo 30 µL). La 3-OMD analizzata all'esordio è un biomarcatore utile per la stratificazione del rischio. La stabilità della 3-OMD in DPS a temperatura ambiente consente una facile spedizione e offre la possibilità di valutare questo promettente biomarcatore in studi prospettici più ampi che coinvolgono più centri, anche in aggiunta ad altri metaboliti delle catecolamine.

P29

NEOPLASIE NEI PAZIENTI CON IMMUNODEFICIT PRIMARIO: L'ESPERIENZA TRENTENNALE DELL'OSPEDALE DEI BAMBINI DI BRESCIA

L. Fiore¹, C. D'Ippolito², S. Ortolani¹, A. Carminati¹, A. Vicini¹, V.M. Folsi², E. Soncini², G. Baresi², S. Rossi², R.F. Schumacher², F. Porta²

¹Università degli Studi di Brescia scuola di specializzazione in pediatria, ²SC Oncoematologia pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, PO Ospedale dei Bambini asst ospedali civili di Brescia, Italy

E' noto il ruolo protettivo svolto dal sistema immunitario nei confronti dello sviluppo di neoplasie e l'aumentata frequenza di neoplasie in pazienti affetti da immunodeficienza primitiva (PID) rispetto alla popolazione generale ne è la prova. Dal 1993 al 2023 abbiamo seguito presso l'Oncoematologia Pediatrica ed il Centro Trapianti di Midollo Osseo di Brescia 16 pazienti affetti da immunodeficit primitivo che hanno sviluppato neoplasia: Il trattamento in tali pazienti è complesso in quanto spesso hanno già complicanze della PID – e non solo infezioni – al momento della diagnosi, ma anche per la maggiore tossicità farmacologica, che spesso manifestano (alchilanti). Anche la diagnosi stessa può essere più complicata, come ad esempio nelle PID con aumentata radio-sensibilità. Per alcuni pazienti il trapianto di midollo osseo può essere curativo (anche per entrambe le patologie), per altri invece non è fattibile. Pertanto necessitano di una cura personalizzata, che va discussa con i referenti nazionali ed internazionali. Questo approccio insieme a diagnosi più precoci (screening neonatale) ed ai farmaci nuovi, meno immunodepressivi, negli ultimi anni ha permesso di migliorare la prognosi, ma la mortalità rimane elevata. Sarebbe perciò auspicabile creare un registro internazionale condiviso sia in merito alla sorveglianza che allo sviluppo di schemi terapeutici personalizzati che tengano conto delle caratteristiche della patologia di base.

P30

NEUROBLASTOMA STADIO INSS1 CON AMPLIFICAZIONE DI MYCN. ANALISI DELLA CASISTICA ITALIANA

G. Fiumana¹, M. Fragola², K. Mazzocco³, D. Franzoni⁴, M. Conte⁵, A. Garaventa⁵, M. Podda⁶, M. Provenzi⁷, M.A. De Ioris⁸, E. Pota⁹, E. Galea¹⁰, A. Di Cataldo¹¹, S. Sorrentino⁵

¹Scuola di specializzazione in Pediatria, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena, ²Direzione Scientifica, IRCCS Giannina Gaslini, Genova, ³UOC Anatomia patologica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, ⁴Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Salute Materno Infantile (DINOEMI), Università degli Studi di Genova, ⁵UOC Oncologia, Dipartimento di Ematologia ed Oncologia Pediatrica IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ⁶SC Pediatria Oncologica, IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, ⁷SS Oncologia Pediatrica, ASST Papa

Giovanni XXIII, Bergamo, ⁸Dipartimento di Onco-Ematologia e Terapia Cellulare e Genica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ⁹UOSD di Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Università Degli Studi Della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli, ¹⁰Unità di Ematologia e Oncologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera "Pugliese Ciacco", Catanzaro, ¹¹UOC Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Policlinico di Catania, Italy

Il neuroblastoma (NB) è il tumore pediatrico solido extracranico più frequente nel bambino e da solo rappresenta circa il 10% dei tumori infantili. E' una neoplasia con comportamento eterogeneo, potendo regredire spontaneamente o esordire in forma metastatica con prognosi finale spesso infausta. Età, estensione di malattia alla diagnosi e amplificazione di MYCN (MYCN+) sono fattori in grado di modificarne in modo indipendente l'outcome e su questi oggi viene costruita la moderna terapia medica. I casi di NB stadio INSS1 (trattati con sola chirurgia del tumore) hanno prognosi ottima, tuttavia se MYCN+ l'outcome peggiora sensibilmente. Si tratta di casi rari per i quali non esiste ad oggi una strategia terapeutica largamente condivisa nella comunità scientifica oncologica. L'obiettivo di questo studio è descrivere l'incidenza e il decorso clinico dei casi di NB stadio INSS1 MYCN+ arruolati nel registro italiano RINB. Nel periodo 01.1979-12.2022, 4556 casi di NB sono stati arruolati al RINB, lo stato di MYCN è stato valutato in 2936 ed è risultato amplificato in 469 casi (15%), 17 (3%) avevano stadio INSS1: l'età mediana di questi pazienti è risultata di 12 mesi (range 1-128), 15 avevano un tumore surrenalico, 2 in altre sedi; 15 casi hanno ricevuto chirurgia alla diagnosi, 2 chirurgia + chemioterapia. 10 casi (59%) hanno sviluppato una recidiva: locale in 4, metastatica in 4, combinata in 2 con un intervallo mediano di 5 mesi dalla diagnosi (range 1-20). Tutti hanno ricevuto chemioterapia (con alte dosi in 5 casi) e 8 (80%) sono deceduti. In conclusione più del 50% dei casi con NB INSS1 e MYCN+ va incontro ad una recidiva scarsamente controllabile dalla terapia, questi dati suggeriscono la necessità di un trattamento aggressivo ed un attento monitoraggio clinico sin dalla diagnosi.

P31

NUOVE STRATEGIE TERAPEUTICHE PER L'OSTEOSARCOMA: SINERGISMO TRA CURCUMINA E METOTRESSATO

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

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

L'osteosarcoma (OS) è il tumore osseo più frequente in età pediatrica, caratterizzato da un'alterazione del metabolismo osseo con decorso clinico aggressivo ed elevata invasività. Data la tossicità dei trattamenti farmacologici attualmente disponibili per la cura dell'OS, individuare nuove strategie terapeutiche è fondamentale. A tal propo-

sito abbiamo valutato un eventuale sinergismo tra la Curcumina ed il Metotressato nella linea cellulare di osteosarcoma pediatrico, MG63. È stato recentemente dimostrato un ruolo antitumorale della curcumina – nutraceutico noto avere proprietà antiossidanti ed antinfiammatorie. La curcumina difatti modula varie vie di segnalazione coinvolte nella progressione e crescita tumorali. Abbiamo utilizzato la Curcumina a differenti concentrazioni, [5 µM] e [10 µM], e dimostrato che essa inibisce la proliferazione cellulare delle MG-63, comportando una riduzione sia del rapporto pAKT/AKT, sia del rapporto pERK/ERK – proteine coinvolte nei processi di proliferazione e crescita cellulare. Abbiamo inoltre rilevato una riduzione dei livelli della proteina anti-apoptotica Bcl-2 ed un aumento dei livelli di espressione della proteina pro-apoptotica BAX, confermando la capacità della Curcumina di promuovere l'apoptosi delle cellule tumorali. Sebbene il metotressato ad alte dosi sia uno dei chemioterapici maggiormente utilizzati e con migliore efficacia nel trattamento dell'OS, esso causa effetti collaterali. Abbiamo dunque proposto l'utilizzo combinato del metotressato con la curcumina, dimostrando che quest'ultima potenzia gli effetti antitumorali del metotressato. In seguito alla loro somministrazione, abbiamo difatti osservato in seguito al co-trattamento con metotressato e curcumina una riduzione dei livelli di espressione proteica di pAKT, di pERK e di Bcl-2, insieme ad un aumento dei livelli di espressione proteica di BAX, dimostrando che insieme tali farmaci svolgono attività antiproliferative e pro-apoptotiche nell'OS. Tali risultati suggeriscono la possibilità di utilizzare entrambi i farmaci nell'OS, al fine di ridurre la concentrazione di chemioterapico e, dunque, gli effetti collaterali ad esso associati, e migliorare la qualità di vita dei pazienti affetti da OS.

P32

ONCOLOGICAL PEDIATRIC EARLY WARNING SCORE: UNO SCORE DEDICATO PER PREVEDERE IL DETERIORAMENTO CLINICO DEL PAZIENTE E LA NECESSITÀ DI TRATTAMENTI DI TERAPIA INTENSIVA PEDIATRICA

T. Maccarana¹, M. Pillon², V. Bertozzi³, E. Carraro², E. Cavallaro³, C.M. Bonardi⁴, L. Marchetto⁴, G. Reggiani², R.I. Comoretto⁵, A. Amigoni⁴, A. Biffi⁶

¹Dipartimento Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova, ²UOC Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di cellule ematopoietiche, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, ³Dipartimento Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova, Padova, ⁴UOS.D. Terapia Intensiva Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, ⁵Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Università di Torino, ⁶UOC Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di cellule ematopoietiche, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova; Dipartimento Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova, Italy

Background: I pazienti pediatrici affetti da patologie oncoematologiche possono richiedere il ricovero in

Terapia Intensiva Pediatrica (TIPed) durante il loro percorso clinico. L'O-PEWS è uno score specifico sviluppato per prevedere la necessità di ricovero in TIPed nei bambini oncoematologici. Questo studio si proponeva di i) descrivere l'O-PEWS in una coorte di pazienti ricoverati nel reparto di Oncoematologia Pediatrica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova (AOUP) e trasferiti nella TIPed dell'AOUP nelle 24 ore precedenti il ricovero in TIPed; ii) indagare l'esistenza di correlazioni tra l'O-PEWS e gli esiti dell'accesso in TIPed, quali la mortalità durante la degenza in TIPed, l'insorgenza di insufficienza d'organo e la necessità di ventilazione, dialisi e inotropi.

Materiali e Metodi: Questo studio retrospettivo monocentrico ha arruolato bambini oncoematologici trasferiti dalla Oncoematologia Pediatrica alla TIPed tra il 2017-2021. L'O-PEWS è stato ricavato dalle cartelle cliniche e dal database TIPNet-Network a 24 (T-24), 12 (T-12), 6 (T-6) e 0 (T0) ore prima del ricovero in TIPed.

Risultati: Sono stati registrati 101 trasferimenti in TIPed, relativi a 80 bambini. Nelle 24 ore precedenti il ricovero in TIPed, l'O-PEWS è aumentato progressivamente in tutti i pazienti. A T-24 l'O-PEWS mediano era 3 (IQR 1-5), ed è incrementato ad un valore mediano di 6 (IQR 4-8) al T0. Gli O-PEWS registrati correlano positivamente con la mortalità e l'insufficienza d'organo a tutti i time-points analizzati e con la necessità di ventilazione a T-24, con la necessità di dialisi a T-12 e con l'uso di inotropi a T-6.

Conclusioni: L'O-PEWS risulta essere uno strumento utile a prevedere il deterioramento clinico precoce nei pazienti pediatrici affetti da patologie oncoematologiche e potrebbe essere utilizzato per anticipare il ricovero in ambiente intensivo ed eseguire trattamenti di supporto vitale.

P33

OTTIMIZZAZIONE DELLA REIRRADIAZIONE PER IL MEDULLOBLASTOMA RECIDIVATO: IDENTIFICAZIONE DEL PAZIENTE IDEALE IN BASE ALLE CARATTERISTICHE DEL TUMORE

M. Massimino¹, S. Vennarini¹, F.R. Buttarelli², M. Antonelli², S. Minasi², E. Pecori¹, P. Feroli³, C. Giussani⁴, E. Schiavello¹, V. Biassoni¹, A. Erbetta³, L. Chiapparini⁵, O. Nigro¹, L. Boschetti¹, F. Gianno², E. Miele⁶, P. Modena⁷, L. De Cecco¹, B. Pollo³, F. Barretta⁸

¹Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, ²Department of Radiological, Oncological and Anatomic-Pathological Sciences, Sapienza University, Roma, ³Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano, ⁴Neurosurgery, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza and School of Medicine and Surgery, University of Milano-Bicocca, ⁵IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia, ⁶Department of Pediatric Onco-Hematology and Transfusion Medicine, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ⁷Ospedale S. Anna, Como, ⁸Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italy

Introduzione: Le terapie di prima linea per il medulloblastoma (MBL) stanno ottenendo tassi di sopravvivenza più elevati mentre diminuiscono gli effetti tardivi, ma il trattamento alla ricaduta non è standardizzato. Riportiamo qui l'esperienza con la re-irradiazione del MBL (re-RT) e i risultati in diversi contesti clinici e di gruppi tumorali.

Metodi: Vengono riportati stadiazione/trattamento del paziente alla diagnosi, istotipi/sottogruppi molecolari, sito/i di recidiva, esito dei ritrattamenti.

Risultati: Sono stati inclusi 25 pazienti, con un'età media di 11,4 anni; 8 avevano metastasi alla diagnosi. Secondo la classificazione WHO 2016-2021, 14 avevano tumori del sottogruppo SHH (sei TP53 mutati, uno con amplificazione di MYC e uno di NMYC), 11 erano non WNT/non SHH (due con amplificazione di MYC/MYC/N). Tredici avevano ricevuto radioterapia craniospinale secondo lo schema HART (HART-CSI), 11 standard-CSI, una radioterapia iperfrazionata (HFRT); tutti chemioterapia post-RT (CT), 16 anche pre-RT. Il tempo mediano alla ricaduta locale-LR in nove, a distanza-DR in 14, LR + DR in due) era stato di 26 mesi. Quattordici pazienti sono stati rioperati, in cinque casi asportando singoli siti DR, successivamente tre hanno ricevuto CT, due dopo re-RT; su 11 pazienti non rioperati, quattro sono stati reirradiati come primo trattamento e sette dopo CT. La Re-RT è stata somministrata mediamente 32 mesi dopo la prima RT: focalmente in 20 casi, craniospinale-CSI in cinque. La mediana di PFS post-recidiva e dopo re-RT è stata di 16,7/8,2 mesi, mentre la sopravvivenza globale-OS è stata di 35,1/23,9 mesi, rispettivamente. Lo stato metastatico sia alla diagnosi che alla recidiva ha influenzato negativamente l'esito mentre il re-intervento chirurgico è stato prognosticamente favorevole. La progressione dopo re-RT è tuttavia significativamente più frequente nei pazienti con MBL-SHH (con un'associazione suggestiva con la mutazione TP53, p=0,050). Non abbiamo osservato alcuna influenza dei sottogruppi biologici sulla PFS da recidiva mentre i pazienti nel gruppo SHH hanno mostrato OS apparentemente peggiore rispetto a gruppo non WNT/non SHH.

Conclusioni: Una seconda chirurgia e la re-RT possono prolungare la sopravvivenza; una frazione sostanziale di pazienti con esito peggiore appartiene al sottogruppo SHH.

P34

OUTCOME A BREVE TERMINE PER I PAZIENTI CON INVASIONE DEL CANALE SPINALE NEL NEUROBLASTOMA. UNO STUDIO PROSPETTICO SIOPIEN

M. Fragola¹, R. Haupt², S. Ruotolo³, A. Di Cataldo⁴, M. Bianchi⁵, M. Cellini⁶, M. Podda⁷, F. De Leonardis⁸, M.A. De Ioris⁹, P. Bertolini¹⁰, M. Rabusin¹¹, M. Provenzi¹², P. D'Angelo¹³, T. Trahair¹⁴, S. Ash¹⁵, B. De Bernardi¹⁶, S. Sorrentino¹⁶

¹Direzione Scientifica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy, ²Centro DOPO, Dipartimento di Ematologia ed Oncologia Pediatrica, IRCCS Istituto

Giannina Gaslini, Genova, Italy, ³Dipartimento di Oncologia Pediatrica, Ospedale Santobono-Pausilipon, Napoli, Italy, ⁴Oncoematologia Pediatrica, AOU Policlinico Vittorio Emanuele, Catania, Italy, ⁵Oncoematologia Pediatrica, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino Presidio Infantile Regina Margherita, Torino, Italy, ⁶Unità di Ematologia e Oncologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Modena, Italy, ⁷Oncologia Pediatrica, Istituto Nazionale Tumori, Milano, Italy, ⁸Dipartimenti di Pediatria Oncologica, Azienda Ospedale Policlinico di Bari, Italy, ⁹Oncoematologia, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy, ¹⁰Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma, Italy, ¹¹Dipartimento di Ematologia ed Oncologia, IRCCS Burlo Garofalo, Trieste, Italy, ¹²Unità di Oncologia Pediatrica, Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italy, ¹³Unità di Ematologia ed Oncologia Pediatrica, ARNAS Civico Di Cristina e Benfratelli, Palermo, Italy, ¹⁴Kids Cancer Center, Sydney Children's Hospital; School of Women's & Children's Health; Children's Cancer Institute, Lowy Cancer Research Centre, University of New South Wales, Sydney, Australia, ¹⁵Joan and Sanford Weill Paediatric Haematology Oncology and Bone Marrow Transplantation Division, Ruth Rappaport Children's Hospital, Haifa, Israel, ¹⁶UOC Oncologia, Dipartimento di Ematologia ed Oncologia Pediatrica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy

I pazienti con invasione del canale spinale da neuroblastoma (NB-SCI) hanno un'elevata possibilità di sopravvivenza, ma sono ad alto rischio di sviluppare sequele, in particolare deficit motorio (DM). Ad oggi non esiste accordo sull'approccio alla NB-SCI. Il presente studio osservazionale internazionale (SIOPEN-NB-SCI) ha valutato la prevalenza ed evoluzione della SCI e dei suoi sintomi tenendo anche in particolare considerazione il livello ed estensione della stessa e le opzioni terapeutiche. Riportiamo qui i risultati sull'evoluzione a 2 mesi dalla diagnosi. Dal 2014 al 2022 sono stati registrati da 16 paesi 221 pazienti (età mediana 11 mesi). Almeno un sintomo correlato alla SCI era presente in 147(67%) pazienti, definito lieve nel 20%, moderato nel 32% e grave nel 48% dei casi. DM era presente in 116(52%) pazienti: lieve nel 25%, moderato nel 26% e grave nel 49%. Il primo approccio terapeutico è consistito in chemioterapia (72%), neurochirurgia (18%), resezione chirurgica sulla componente extraspinale del tumore (6%), wait-and-see (3%) e radioterapia (1%). La presenza (23% vs 9% asintomatici, $p=0.014$) e la severità dei sintomi (moderati/severi 27% vs 2%, $p=0.041$) erano significativamente associati alla scelta neurochirurgica. Un ulteriore trattamento è stato attuato in 54(24%) pazienti, in genere associato al livello di rischio del NB in 45(83%), e dalla persistenza/peggioramento dei sintomi in 9(17%). A 2 mesi dalla diagnosi il DM è migliorato in 49 pazienti sintomatici per una probabilità cumulativa di miglioramento del 47,7% (IC-95%: 37,9-58,6), mentre è comparso de novo in 8 pazienti asintomatici per una probabilità cumulativa di peggioramento del 5,3% (IC-95%: 2,5-10,7). In analisi

multivariata, la SCI <66% è rimasta l'unico fattore associato alla probabilità di miglioramento [HR 2,0 (IC-95%:1,1-3,8)], mentre SCI >66% [HR 19,5 (IC-95%: 2,3-163,9)] e la sua localizzazione cervico-toracica [HR 13,1 (IC-95%: 1,6-110,1)] sono risultati associati alla probabilità di peggioramento. Il follow-up e il reclutamento continuano.

P35

OUTCOME DI TRATTAMENTO E FOLLOW-UP NEL TUMORE A CELLULE GERMINALI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE: L'ESPERIENZA DELL'OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESÙ

G. Del Baldo¹, S. Vennarini², M. Toniutti³, E. Piccirilli⁴, G. Megaro¹, A. Cacchione¹, M.A. De Ioris¹, G.S. Colafati⁴, A. Carai⁵, F. Locatelli¹, A. Mastronuzzi¹

¹Dipartimento di Onco-Ematologia, Terapia Cellulare, Terapie Geniche e Trapianto Emopoietico. Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ²Unità di Radioterapia Pediatrica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, ³Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Udine, DAME, Udine, ⁴Unità di Neuroradiologia Oncologica, Dipartimento di Radiologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ⁵Dipartimento di Neuroscienze, Unità di Neurochirurgia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy

I tumori a cellule germinali (GCT) del sistema nervoso centrale (SNC) rappresentano circa il 3-5% dei tumori cerebrali pediatrici. Il trattamento si basa su radio e chemioterapia. Dati gli alti tassi di guarigione, è stato recentemente considerato il ruolo della protonterapia (PBT) con lo scopo di ridurre le complicanze a lungo termine. Lo scopo del nostro studio è quello di descrivere retrospettivamente la nostra coorte di pazienti pediatrici affetti da GCT del SNC trattati con chemioterapia e successiva PBT. Tra il 2015 e il 2021, abbiamo arruolato retrospettivamente 17 pazienti con età mediana alla diagnosi di 12,19 anni. Sei pazienti (35%) presentavano una lesione primaria sellare/soprasellare, sei (35%) germinoma bifocale, tre (18%) lesione unica pineale, uno (6%) talamo-mesencefalica sinistra e uno (6%) malattia multifocale. Tre pazienti (12%) presentavano malattia metastatica. Tutti i pazienti hanno ricevuto chemioterapia seguita da PBT. La maggior parte delle tossicità acute legate ai trattamenti sono state lievi e gestibili con le terapie di supporto. Il diametro medio delle lesioni peduncolari era di 7 mm alla diagnosi e di 1,5 mm (-78%) all'ultimo follow-up, il volume medio delle lesioni della pineale era 1350 mm³ alla diagnosi e 140 mm³ all'ultimo follow-up (-89,6%). Al momento della diagnosi, 8/17 pazienti presentavano un deficit visivo. All'ultimo follow-up, 5/8 sono migliorati e non sono stati rilevati nuovi deficit per chi non li presentava. Le disfunzioni endocrine sono state identificate in 12/17 pazienti alla diagnosi. All'ultimo follow-up, 10/12 presentavano una valutazione ormonale stabile, 1/12 peggiorata e 1/12 migliorata. Il punteggio medio del QI alla diagnosi era 107 e all'ultimo follow-up 102, senza variazioni significative tra pre e post trattamento. I nostri dati affermano che l'approccio combinato di chemioterapia e PBT si conferma essere associato

ad elevatissimi tassi di risposta con basso rischio di sequele visive, endocrinologiche e cognitive a medio-lungo termine.

P36

PAZIENTI LUNGO-SOPRAVVIVENTI DOPO NEUROBLASTOMA: QUALI PROSPETTIVE PER IL LORO FUTURO DA GIOVANI ADULTI

L. Figà¹, N. Maiorano¹, M. Fragola², M. Conte³, A. Beccaria⁴, M. Muraca⁵, L. Amoroso³

¹Università degli Studi di Genova, ²Direzione Scientifica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ³UOC Oncologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ⁴Centro DOPO, dipartimento di emato-oncologia-trapianto cellule staminali ematopoietiche, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ⁵Centro DOPO, dipartimento di emato-oncologia-trapianto cellule staminali ematopoietiche, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy

Introduzione: La sopravvivenza dopo neuroblastoma (NB) è drasticamente migliorata nell'ultimo decennio a fronte di un incremento delle sequele. Recenti studi riportano che oltre il 70% di questi pazienti presenta una complicanza.

Materiali e Metodi: Sono stati valutati retrospettivamente i pazienti con pregresso NB di stadio >L1, dopo 2 anni dalla fine delle cure, afferenti presso l'ambulatorio DOPO (Diagnosi Osservazione e Prevenzione dopo Terapia Oncologica) negli ultimi 6 anni.

Risultati: Dei 130 pazienti valutati, 69 M e 61 F, l'età mediana alla diagnosi era di 15 mesi (range 0-19 anni), 70 pazienti (54%) con età <18 mesi e 60 pazienti (46%) con età >18 mesi. Tutti i pazienti avevano ricevuto trattamento chemioterapico standard, 64 chemioterapia ad alte dosi con autotrapianto di cellule staminali periferiche, e 52 radioterapia. L'età all'ultimo follow-up è in mediana di 14 anni (range 2-40 anni) e il 71% dei casi presenta almeno una complicanza. Sono state diagnosticate 327 complicanze, mediamente 2.5 per ciascun paziente (range 0-11), di cui 45 a carico dell'apparato muscolo-scheletrico (scoliosi, osteonecrosi, osteopenia ed eterometria), 39 a carico dell'apparato gastrointestinale (noduli epatici, epatopatia, gastrite), 39 correlabili all'apparato riproduttivo/genitale (ipogonadismo ipergonadotropo) e 35 di tipo metabolico (obesità, iperglicemia). Solo in 4 casi è stato diagnosticato un secondo tumore. Le sequele a lungo termine sono maggiori nei bambini trattati per un NB ad alto rischio per età e stadio alla diagnosi (mediana 3 vs 2, $p=0.0504$), da correlare al tipo di trattamento ricevuto. Nell'38% dei casi, la presenza della complicanza ha avuto un impatto sulla qualità di vita.

Conclusioni: I dati presentati mostrano che la percentuale di complicanze è correlabile all'età alla diagnosi, al trattamento ricevuto e all'età dell'ultimo follow-up, il fisiologico invecchiamento potrebbe essere un fattore aggravante. Questi dati sottolineano l'importanza di predisporre di un Survivorship Passport e strutture idonee al follow-up a lungo termine di questi pazienti.

P37

PREDISPOSIZIONE AL CANCRO IN BAMBINI E ADOLESCENTI: PREVALENZA, IMPLICAZIONI CLINICHE E PROSPETTIVE FUTURE: ESPERIENZA DELL'IRCCS ISTITUTO GIANNINA GASLINI

R.E. Saia¹, M. Nebiolo², L. Figà², N. Maiorano², C. Manzitti³, V. Capra⁴, A. Garaventa³, L. Amoroso³

¹Università degli Studi di Ferrara, ²Università degli Studi di Genova, ³UOC Oncologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ⁴UOC Genomica e genetica clinica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy

Introduzione: Le sindromi da predisposizione al cancro (CPS) sono dovute alla presenza di varianti genetiche a carico del DNA germinale, ovvero la quota di DNA che viene ereditata dai genitori. Ad esse si ascrive un ruolo sempre più rilevante nell'eziologia di molti tumori pediatrici. Studi recenti mostrano che circa il 10-20% dei bambini con tumore presenta una mutazione germinale.

Obiettivi: Abbiamo analizzato retrospettivamente i pazienti afferenti al DH oncologia, sottoposti poi ad indagine genetica per sospetto di sindrome predisponente al cancro. L'identificazione di CPS è essenziale nella pratica clinica, nella strategie di trattamento (alcune mutazioni implicano una tossicità aumentata o una resistenza al trattamento), sulle misure di sorveglianza oncologica, sul counseling genetico con attivazione di programmi di sorveglianza oncologica anche nei familiari del soggetto affetto.

Risultati: Abbiamo selezionato 94 pazienti sottoposti a counseling genetico ed analisi genetica sulla base di criteri di sospetto per CPS. Di questi, 76 pazienti, 39 M/37 F erano affetti da patologia neoplastica con età mediana di 5 anni (range 0-21 anni), 28 pazienti erano affetti da neuroblastoma, 16 da sarcomi, 9 da linfoma, 8 da tumori renali e 15 da altri istotipi. Nel 22.4 % dei casi è stata riscontrata una mutazione predisponente. Nei restanti 18 pazienti, non affetti da patologia oncologica, ma con caratteristiche fenotipiche sospette, familiarità per tumore o tumori benigni multipli, una mutazione predisponente è stata riscontrata nel 38.9% dei casi.

Conclusioni: L'obiettivo di questo lavoro è sottolineare l'importanza di protocolli di sorveglianza, personalizzazione del trattamento per il rischio di resistenza al trattamento convenzionale e/o di aumentata tossicità, adeguato counseling familiare con ricadute sulle scelte riproduttive e, non meno importante, la necessità di un supporto psicologico.

P38

PREVALENZA E GESTIONE DELLA TOSSICITÀ DELLA TERAPIA CON anti-GD2 IN PAZIENTI CON NEUROBLASTOMA AD ALTO RISCHIO

S.I. Almeida¹, F. Trevisan², S. Cardellicchio², F. Carra², A. Tondo²

¹Paediatric Department, Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal, ²Department of Pediatric Oncology and Hematology, Meyer Children's Hospital IRCCS, Florence, Italy

Introduzione: Il Neuroblastoma è il tumore solido extracranico più frequente in età pediatrica. L'uso di anti-GD2 nel mantenimento ha migliorato la sopravvivenza globale a 5 anni nelle forme ad alto rischio. L'efficacia del trattamento è dovuta a meccanismi immuno-mediati e non è scevra di tossicità.

Obiettivi: Descrivere la prevalenza della tossicità di antiGD2 nei pazienti con neuroblastoma ad alto rischio (HR-NB) in trattamento secondo protocollo SIOPEN NB-HR-01.

Materiali e Metodi: Analisi retrospettiva delle cartelle cliniche dei pazienti HR-NB che nel periodo 2018-2022 hanno completato la terapia di mantenimento (5 cicli di anti-GD2 per 10 giorni i.c.).

Risultati: 11 pazienti hanno completato il mantenimento. 10/55 cicli sono stati ridotti/sospesi per: pregressa tossicità (40%), disturbi visivi (30%), neurotossicità (10%), infezioni (10%) e ipersensibilità (10%). Sono stati osservati 98 eventi tossicità di grado ≥ 3 (91 di grado 3, 7 di grado 4). Le tossicità di grado 3 (37/91 nel primo ciclo) includevano alterazioni epatiche, febbre, infezioni, ipersensibilità e anemia. Le tossicità di grado 4 (6/7 nel primo ciclo) includevano infezioni, ipersensibilità e alterazioni epatiche. Tutti i pazienti hanno ricevuto premedicazione con paracetamolo, clorfenamina e morfina. Durante l'infusione di anti-GD2 il dosaggio massimo di morfina al 5° ciclo (mediana 6mcg/Kg/h [min 6-max 10]) è risultata inferiore rispetto al 1° ciclo (10mcg/Kg/h [min 8-max 20]) come dimostrato mediante test di Wilcoxon ($Z = -2,719$; $p = 0,007$).

Conclusioni: L'immunoterapia rappresenta lo standard-of-care del mantenimento nei pazienti HR-NB. L'adeguata gestione del paziente in trattamento con anti-GD2 favorisce il completamento dei 5 cicli con il minimo rischio di tossicità. Il nostro approccio futuro sarà quello di educare i genitori nella gestione della terapia a domicilio data la buona tolleranza del farmaco al fine di ridurre il numero di ospedalizzazioni.

P39

PROGETTO PILOTA SULL'IMPLEMENTAZIONE DELLA ATTIVITÀ FISICA NEL PAZIENTE ONCOLOGICO ADOLESCENTE: VALUTAZIONE DELLA FUNZIONALITÀ CARDIOPOLMONARE, DELLA FORZA MUSCOLARE E FLESSIBILITÀ ARTICOLARE

E. Fabbri¹, S. Nucci², D. Ridolfi³, P. Testa⁴, E. Bernardi⁵, R. Pericoli¹

¹SSI Oncoematologia Pediatrica, AUSL Romagna, Ospedale Infermi, Rimini, ²SSI Psicologia della Salute e di Comunità, AUSL Romagna, Ospedale Infermi, Rimini, ³Personal Trainer e Fisioterapista, Istituto Oncologico Romagnolo, ⁴AS Cardiologia Pediatrica, UO Cardiologia, AUSL Romagna, Ospedale Infermi, Rimini, ⁵UO Igiene Pubblica, AUSL Romagna, Ospedale Infermi, Rimini, Italy

Le linee guida WHO e il recente progetto internazionale iPOEG hanno ribadito che un'attività fisica strutturata e regolarmente praticata è sicura, benefica e rac-

comandata anche nel paziente oncologico. Ai benefici noti (benessere psicofisico e prevenzione dei rischi correlati alla sedentarietà) si sommano: miglioramento del cancer/patient outcome; riduzione degli effetti a breve/lungo termine della patologia tumorale e delle terapie citotossiche, che in adolescenza possono compromettere il regolare sviluppo psicofisico, impattando qualità di vita e costi socio-sanitari. Gli studi sul paziente oncologico adolescente sono pochi, i programmi strutturati scarsi. L'isolamento domiciliare verificatosi in pandemia covid19 ha esacerbato la necessità di promuovere programmi di attività fisica. Abbiamo pertanto elaborato un progetto pilota per valutare effetti su funzione cardiorespiratoria, forza, flessibilità.

Materiali e Metodi: Pazienti di età 13-18aa, in terapia o sorveglianza post-terapia per tumore solido o ematologico, sottoposti ad un programma di attività fisica individualizzato, aerobico e anaerobico, mediante supporto di un personal trainer, via web, da remoto. Valutazione basale e dopo 9 mesi mediante test cardiopolmonare, misurazione artrogoniometrica, test di forza/resistenza muscolare.

Risultati: Da gennaio a dicembre 2021 reclutati 12 adolescenti, età media 16aa, affetti da leucemia (3), LH (4), LNH (2), tumori SNC (2), sarcoma (1); esclusi 6/12 pazienti per incompletezza dati (mancata rivalutazione cardiopolmonare e con personal trainer causa infezione sars-cov2). Nei 6/12 pazienti rimanenti si è osservato miglioramento statisticamente significativo di forza ($Z = 0,0117$) e flessibilità ($Z = 0,0284$); sbilanciamento di WATT, VO2 e WATT AT a favore degli aumenti, che in un campione più numeroso non potrebbe essere considerato casuale. Nessun evento avverso o complicanza.

Conclusioni: Risultati in linea con quanto riportato in letteratura; sicurezza e fattibilità documentate. E' stato avviato un protocollo di studio di 5 anni. Un progetto multicentrico potrebbe essere utile per consolidare i risultati, valicando i limiti di esiguità numerica e variabilità campionaria.

P40

PROGETTO PILOTA SULL'IMPLEMENTAZIONE DI UNA ATTIVITÀ FISICA STRUTTURATA NEL PAZIENTE ONCOLOGICO ADOLESCENTE: VALUTAZIONE DEL MIGLIORAMENTO DELLA QUALITÀ DI VITA (QoL)

E. Fabbri¹, S. Nucci², D. Ridolfi³, R. Pericoli¹

¹SSI Oncoematologia Pediatrica, AUSL Romagna, Ospedale Infermi, Rimini, ²SSI Psicologia della Salute e di Comunità, AUSL Romagna, Ospedale Infermi, Rimini, ³Personal Trainer e Fisioterapista, Istituto Oncologico Romagnolo, Italy

Le linee guida WHO 2020 e il recente progetto internazionale iPOEG hanno ribadito che una attività fisica strutturata e regolarmente praticata è sicura, benefica e raccomandata anche nel paziente oncologico. Ai benefici noti (benessere psicofisico e prevenzione

dei rischi correlati alla sedentarietà) si sommano: il miglioramento del cancer/patient outcome; la riduzione degli effetti, a breve/lungo termine, della patologia tumorale e delle terapie citotossiche. In adolescenza tali effetti possono compromettere il regolare sviluppo psicofisico ed impattare la qualità di vita (QoL), divenendo permanenti ed esponendo ad un maggior distress globale. L'isolamento domiciliare verificatosi in pandemia covid19 ha esacerbato la necessità di promuovere programmi di attività fisica. Abbiamo pertanto elaborato un progetto pilota per valutare impatto sulla QoL, aderenza alla proposta e fattibilità da remoto.

Materiali e Metodi: Pazienti di età 13-18aa, in terapia o sorveglianza post-terapia per tumore solido o ematologico, sottoposti ad un programma di attività fisica individualizzato, aerobico e anaerobico, mediante supporto di un personal trainer, da remoto. Valutazione basale e dopo 3 mesi di self-efficacy, fatigue, sonno, capacità relazionale e scolastica, effettuata mediante PedsQL-4.0 Generic Score Scales on QoL.

Risultati: Da gennaio ad agosto 2021 reclutati 12 adolescenti, età media 16aa, affetti da leucemia (3), LH (4), LNH (2), tumori SNC (2), sarcoma (1); 4/12 esclusi (3/12 incompletezza dei dati, 1/12 ciclista agonista). I rimanenti 8/12 pazienti (5 maschi, 3 femmine) hanno presentato mediana della QoL a tempo 0 <50% per ambito fisico (40.37%), emozionale (45.625%), scolastico (41.87%) con incremento statisticamente significativo a 3 mesi (rispettivamente 76%, 71.25%, 65%).

Conclusioni: Miglioramento di QoL, fatigue, sonno e umore, coerentemente con quanto riportato in letteratura. Aderenza massimale, nessun limite di fattibilità. Sulla scorta di tali risultati, è stato avviato un protocollo di studio, comprendente anche valutazioni della funzionalità cardiorespiratoria, forza e flessibilità articolare, attualmente in corso.

P41

QUAL È IL PUNTO DI VISTA SULLA RADIOTERAPIA PALLIATIVA DA PARTE DEGLI ONCOLOGI RADIOTERAPISTI E PEDIATRICI? UN'INDAGINE MULTI-SOCIETARIA AIRO-AIEOP

C.M. Donati¹, R. Di Franco², L. Ronchi³, S. Cammelli¹, M. Mascarin⁴, T. Belotti⁵, F. Mercolini⁵, R. Masetti⁶, D. Leardini⁷, C. Satragno⁸, F. Cuccia⁹, E. Pozzo¹⁰, A. Prete⁵, A.G. Morganti¹

¹Radiation Oncology, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna; ²Department of Medical and Surgical Sciences (DIMEC), Alma Mater Studiorum - Bologna University, Bologna, ³SC di Radioterapia dell'Istituto Nazionale Tumori Pascale, Napoli, ⁴UOC Rete delle Cure Palliative, Azienda USL di Bologna, ⁵AYA Oncology and Pediatric Radiotherapy Unit, IRCCS Centro di Riferimento Oncologico, Aviano, ⁶Pediatric Oncology and Hematology "Lalla Seràgnoli", IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, ⁷Department of Medical and Surgical

Sciences (DIMEC), Alma Mater Studiorum, Bologna University; ⁸Pediatric Oncology and Hematology "Lalla Seràgnoli", IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria, Bologna, ⁹Department of Medical and Surgical Sciences (DIMEC), Alma Mater Studiorum - Bologna University, Bologna, ¹⁰Department of experimental medicine (DIMES), University of Genoa, ⁹Radiation Oncology-ARNAS Civico Hospital, Palermo, ¹⁰Pediatric Radiotherapy Unit, Istituto Oncologico Veneto IOV-IRCCS, Padova, Italy; ¹⁰Department of Medicine-DIMED, University of Padua, Italy

Scopo: La radioterapia palliativa (RTP) è un'opzione di trattamento standard per il sollievo dei sintomi nei pazienti adulti, mentre è meno utilizzata nei pazienti pediatrici. L'Associazione Italiana di Radioterapia e Oncologia Clinica (AIRO) e l'Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica (AIEOP) hanno promosso una survey nazionale sull'uso della RTP nei pazienti oncologici pediatrici per analizzare il grado di conoscenza di questo argomento da parte degli oncologi radioterapisti (OR) e degli oncologi pediatri (OP) e per identificare le potenziali barriere all'invio dei pazienti.

Metodi: Sono stati inviati a tutti i reparti italiani di Radioterapia e Oncologia Pediatrica un questionario sulla conoscenza, l'uso, le potenziali barriere e "zone grigie" nelle evidenze attualmente disponibili relative alla RTP.

Risultati: Il tasso di specialisti che considerano la RTP in casi di sanguinamento/emorragia è stato del 70% e dell'8.7% per i OR e i OP, rispettivamente ($p < 0.05$). Il livello di conoscenza della RTP pediatrica è stato giudicato sufficiente o inadeguato dal 37% e dal 57% dei OR, mentre è stato giudicato sufficiente o inadeguato dal 65% e dal 30% dei OP, rispettivamente. Inoltre, analizzando questi dati tra gli OR non dedicati all'oncologia pediatrica, la conoscenza della RTP pediatrica è risultata insufficiente nel 70% dei casi ($p < 0.05$). La barriera logistica più rilevante alla RTP per gli OP è stata la distanza dal reparto di RT, mentre per i OR è stata la mancanza di OR e anestesisti pediatrici dedicati ($p < 0.05$; $p = 0.03$). La preoccupazione per i possibili effetti collaterali era maggiore per i OR rispetto ai OP, che invece consideravano la mancanza di conoscenze sull'argomento come un ostacolo alla RTP ($p = 0.01$). Infine, tra le "zone grigie" nelle evidenze attualmente disponibili sulla radioterapia palliativa pediatrica, il profilo di tollerabilità della RTP sia in generale che in combinazione con le terapie sistemiche è stato il più segnalato da parte di entrambi i gruppi ($p = 0.04$).

Conclusioni: I risultati di questa indagine suggeriscono una mancanza di conoscenze sulla RTP pediatrica ed un suo sottoutilizzo a causa di diverse barriere. Quest'ultime sono identificate in modo diverso da OR e OP. Pertanto per migliorare l'accesso, il timing e la qualità della RTP sono necessarie una maggiore diffusione e condivisione delle conoscenze e lo sviluppo di linee guida interdisciplinari.

P42

QUANTIFICAZIONE DELL'INFILTRATO INFIAMMATORIO IN SARCOMI DI EWING TRAMITE DECONVOLUZIONE DI DATI DI METILAZIONE DEL DNA

S. Patrizi¹, S. Vallesse², L. Pedace¹, C. Nardini¹, V. Monteferrì¹, S. Barresi², I. Giovannoni², L. Abballe¹, C. Antonacci¹, I. Russo¹, A. Di Giannatale¹, R. Alaggio², F. Locatelli¹, G.M. Milano¹, E. Miele¹

¹Dipartimento di Oncoematologia, Terapia Cellulare, Terapie Geniche e Trapianto Emopoietico, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, ²Dipartimento di Patologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italy

I tumori appartenenti alla famiglia dei sarcomi di Ewing (ESFT) sono di natura aggressiva e colpiscono le ossa e i tessuti molli principalmente nei bambini e nei giovani adulti. Finora, utilizzando tecniche tradizionali come l'immunostochimica, non è stato possibile caratterizzare completamente le popolazioni di linfociti infiltranti il tumore (TIL) degli ESFT. Tuttavia, una loro quantificazione accurata fornirebbe indicazioni preziose per cercare nuove opzioni terapeutiche. Recentemente, a questo scopo è stato utilizzato l'algoritmo di deconvoluzione CIBERSORT applicato a dataset di espressione genica di ESFT. L'obiettivo del nostro lavoro è caratterizzare l'abbondanza relativa dei TIL negli ESFT utilizzando gli array di metilazione del DNA, una tecnologia più robusta rispetto agli array di espressione genica, e già implementata presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù. Abbiamo raccolto 27 campioni di ESFT da pazienti pediatriche e giovani adulti, di cui 20 presentavano la fusione genica canonica EWSR1-FLI1 e 7 traslocazioni genetiche non canoniche, analizzato il loro profilo di metilazione del DNA con l'array EPIC (Illumina), ed eseguito la deconvoluzione dei profili di metilazione del tessuto con il pacchetto R MethylResolver. In generale, i tipi di cellule più rappresentati erano i linfociti T (45% dei TIL), seguiti dai neutrofili (14%), dalle cellule Natural Killer (6%) e dai macrofagi (1%). La proporzione di monociti e linfociti CD8+ era significativamente più alta nei campioni con traslocazioni canoniche rispetto a quelli con traslocazioni non canoniche. Abbiamo dimostrato che le proporzioni dei TIL negli ESFT possono essere dedotte dai dati di metilazione del DNA, offrendo così un'alternativa più robusta alle tecniche tradizionali o agli array di espressione genica. Sono necessari ulteriori studi su un gruppo di campioni più ampio, sia per confermare questi risultati che per identificare i tipi cellulari la cui abbondanza correla con la sopravvivenza o targettabilità tramite immunoterapia.

P43

QUANTO CONTA LA PREVENZIONE ONCOLOGICA?

S. Cardellicchio¹, C. Fonte², G. Traficante³, C. Cecchi¹, P. Scalini¹, A. Tondo¹, I. Sardi², A. Tamburini¹

¹Centro di Eccellenza di Oncologia ed Ematologia Pediatrica SOC "Oncologia, Ematologia, TCSE e Terapia Genica" AOU Meyer IRCCS, Firenze, ²Centro di Eccellenza di Oncologia ed Ematologia Pediatrica "SOSA Neuro-Oncologia" AOU Meyer IRCCS, Firenze, ³SOC Genetica Medica AOU Meyer IRCCS, Firenze, Italy

Identificare i pazienti con predisposizione genetica allo sviluppo di tumori ha un impatto significativo sia sul paziente che sulla famiglia. Il riconoscimento di predisposizione genetica prima di diagnosticare una patologia maligna può permetterne una diagnosi precoce. Nella gran parte dei pazienti tale riconoscimento avviene quando, dopo la diagnosi di neoplasia, si identificano fattori di rischio familiare. Tale analisi comporta comunque un vantaggio per il paziente per eventuali secondi tumori e per il resto della famiglia che può sottoporsi alle indagini diagnostiche genetiche e all'eventuale follow-up atteso. A livello nazionale i pazienti pediatrici affetti da predisposizione tumorale vengono seguiti da pediatri, oncologi, medici di famiglia ma spesso è la famiglia stessa a dover coordinare le visite specialistiche ed esami strumentali, previsti dal follow-up. Infatti ad oggi mancano ambulatori dedicati che prendano in carico tali pazienti per garantire loro una prevenzione oncologica standardizzata. Presso il nostro Centro seguiamo condizioni di predisposizione genetica identificate con specifici test con pannello Next-Generation Sequencing. Nell'ultimo anno abbiamo seguito 7 Beckwith Wiedemann, 83 NF1, 14 NF2, 3 Von Hippel Lindau, 3 Li Fraumeni, 2 in Dicer-1, 2 Cowden, 5 Gorlin, 1 Birt-Hogg-Dubé, 1 Sclerosi tuberosa, 5 emipertrofie, 1 in WT-1, 1 in SAMD9L. Venti pazienti di questi ci venivano inviati per sorveglianza oncologica in assenza di neoplasia e di questi 1 ha sviluppato neoplasie nel follow-up. In altri pazienti sottoposti ad analisi genetica sono state riscontrate mutazioni con ruolo patogenetico o incerto che verranno poi sottoposte a rivalutazione genetica per migliore definizione del follow-up. Abbiamo pertanto ritenuto importante istituire un ambulatorio dedicato di prevenzione oncologica per la presa in carico di questi pazienti con sindrome di predisposizione tumorale o potenzialmente tali per coordinare sorveglianza e follow-up atteso. Tale ambulatorio si avvarrà della stretta collaborazione con il Servizio di Genetica Ospedaliero e con le varie specialistiche ambulatoriali.

P44

RADIOTERAPIA CORPOREA STEREOTASSICA NEI PAZIENTI PEDIATRICI: UNA REVISIONE MULTICENTRICA E MULTIDISCIPLINARE DELLA LETTERATURA

C.M. Donati¹, M. Mascarini², T. Belotti³, F. Mercolini³, R. Masetti⁴, C. Satragno⁵, F. Cuccia⁶, E. Pozzo⁷, A. Prete³, I. Ammendolia⁸, A.G. Morganti¹, S. Cammelli¹

¹Radiation Oncology, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna; Department of Medical and Surgical Sciences (DIMEC), Alma Mater Studiorum, Bologna University, Bologna, ²AYA Oncology and

Pediatric Radiotherapy Unit, IRCCS Centro di Riferimento Oncologico, Aviano, ³Pediatric Oncology and Hematology "Lalla Seràgnoli", IRCCS Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna, ⁴Department of Medical and Surgical Sciences (DIMEC), Alma Mater Studiorum - Bologna University; Pediatric Oncology and Hematology "Lalla Seràgnoli", IRCCS Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna, ⁵Department of experimental medicine (DIMES), University of Genoa, Genova, ⁶Radiation Oncology-ARNAS Civico Hospital, Palermo, ⁷Pediatric Radiotherapy Unit, Istituto Oncologico Veneto IOV-IRCCS, Padova; Department of Medicine-DIMED, University of Padua, Padova, ⁸Radiation Oncology, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Italy

Scopo: La radioterapia stereotassica (SBRT), nei pazienti adulti, è un trattamento sicuro ed efficace delle oligometastasi ossee, cerebrali e viscerali, come anche nella reirradiazione. Tuttavia, la SBRT è poco utilizzata nei pazienti pediatrici. Pertanto, abbiamo condotto una revisione della letteratura disponibile su questo argomento, attraverso la collaborazione tra radioterapisti e oncologi pediatrici italiani.

Metodi: Lo scopo di questa revisione è stato quello di analizzare i lavori pubblicati negli ultimi 15 anni sulla SBRT delle oligometastasi in pazienti pediatrici. Pertanto, attraverso una ricerca condotta su PubMed, Scopus e Cochrane library, sono stati trovati i documenti pubblicati dal 2008 al 2023 e sono stati estratti e raccolti i seguenti dati: autori, anno di pubblicazione, disegno dello studio ed endpoint, numero di pazienti arruolati, tipo istologico del tumore primario, scopo della SBRT, numero di lesioni irradiate, dose e frazionamento, sopravvivenza globale, sopravvivenza libera da progressione, controllo locale, risposta tumorale e sollievo dai sintomi.

Risultati: Sono stati selezionati 30 studi: 3 case report, 24 studi retrospettivi e 3 studi prospettici. Nessuno di questi ultimi era randomizzato. Metà degli articoli riportava SBRT di lesioni intracraniche (metastasi o recidive), mentre l'altra metà descriveva SBRT di lesioni ossee o viscerali. Complessivamente, sono stati trattati 393 pazienti e 1074 lesioni (extracraniche: 66%; intracraniche: 34%). La dose totale di SBRT variava tra 6 e 45 Gy, mentre il numero di frazioni variava tra 1 e 8. Il follow-up mediano e la sopravvivenza globale mediana sono stati rispettivamente di 23 mesi (range: 1.1-240) e 26.3 (range: 5.2-147) mesi. Il controllo locale mediano, riportato in 11 studi, era il seguente: a 6 mesi: 93%, ad 1 anno: 75%, a 2 anni: 68%. Sei lavori hanno riportato una risposta sintomatica con un tasso di sollievo che variava dal 42% al 68%. Nove studi hanno riportato tossicità acuta e tardiva. Il tasso mediano di tossicità acuta e tardiva di grado ≥ 3 è stato rispettivamente del 13.2% e del 3.8%.

Conclusioni: La nostra revisione conferma la mancanza di risultati ad alta evidenza sulla SBRT nei pazienti pediatrici. Tuttavia gli studi disponibili suggeriscono che i risultati ottenuti nei pazienti pediatrici sono paragonabili a quelli dei soggetti adulti. Ulteriori studi prospettici, possibilmente multicentrici, potranno fornire prove più affidabili su questo argomento, utili per la proposta di linee guida specifiche per questo setting.

P45

"REAL WORLD" SU EFFICACIA E SICUREZZA DEL PROTOCOLLO "MEMMAT-like" IN PAZIENTI AFFETTI DA TUMORI EMBRIONALI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE: ESPERIENZA RETROSPETTIVA DELL'OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESÙ

F. D'Antonio¹, V. Di Ruscio², G. Megaro², G. Del Baldo³, A. Tornesello⁴, I. Liguoro⁵, A. Cocciolo⁴, S. Chiesa⁶, S. Vennarini⁷, A. Carai⁸, G.S. Colafati⁹, A. Mastronuzzi², F. Locatelli², A. Cacchione²

¹Dipartimento di medicina sperimentale, Facoltà di medicina e chirurgia, Sapienza Università di Roma,

²Dipartimento di oncoematologia, trapianto emopoietico e terapia cellulare, Ospedale pediatrico Bambino Gesù,

³Dipartimento di oncoematologia, trapianto emopoietico e terapia cellulare, Ospedale pediatrico Bambino Gesù,

⁴UOC Oncoematologia pediatrica PO Vito Fazzi, Lecce,

⁵SOC Clinica Pediatrica, AUS FC, Università degli Studi di Udine,

⁶Dipartimento diagnostica per immagini, radioterapia oncologia ed ematologia, Policlinico Universitario "A. Gemelli",

⁷Dipartimento di radioterapia, Fondazione IRCCS Istituto nazionale dei tumori, Milano,

⁸Dipartimento di neuroscienze e neuroriabilitazione, Ospedale pediatrico Bambino Gesù,

⁹Dipartimento di neuroradiologia oncologica e diagnostica avanzata, Ospedale pediatrico Bambino Gesù, Italy

Introduzione: I tumori embrionali (EBTs) sono le neoplasie pediatriche di alto grado più comuni del sistema nervoso centrale (SNC), gravate da un'alta mortalità alla recidiva o progressione. Gli schemi di trattamento di seconda linea attualmente disponibili sono pochi; uno dei più promettenti in efficacia è il protocollo metronomico MEMMAT (bevacizumab, ciclofosfamide, etoposide, citarabina e etoposide intratecale, fenofibrato, talidomide, celecoxib). Nel presente studio, abbiamo analizzato l'efficacia e la tossicità associate all'impiego dello schema chemioterapico "MEMMAT-like" in pazienti affetti da per EBTs pretrattati.

Materiali e Metodi: Lo studio ha incluso 18 pazienti, affetti da EBT recidivato o in progressione, trattati secondo uno schema "MEMMAT-like" (con omissione della talidomide, utilizzando come antiangiogenetico solo il bevacizumab e con utilizzo di topotecano come terapia intratecale per la migliore tollerabilità). Lo studio, di tipo retrospettivo, ha analizzato attraverso i registri sanitari elettronici, i dati anagrafici, clinici, radiologici, istologici e molecolari di ciascun paziente.

Risultati: Quattordici/diciotto pazienti (78%) erano affetti da medulloblastoma, tre (17%) da pineoblastoma, uno da retinoblastoma con recidiva a livello della ghiandola pineale (5%). La durata media del trattamento è stata di 9, 4 mesi (range 3-24). La tossicità più frequente è stata quella ematologica (33%). Nei pazienti in cui lo schema MEMMAT like è stato utilizzato in seconda linea, la PFS a 12 mesi è stata del 57% e l'OS a 24 mesi del 30%; nei pazienti in cui lo stesso schema è stato utilizzato alla terza recidiva o progressione di malattia, la PFS a 12 mesi è stata del 12% e l'OS a 24 mesi dello 0% (p 0.11 e p 0.74). Tali risultati sono in linea con i dati in letteratura.

Conclusioni: Lo schema metronomico chemioterapico MEMMAT-like rappresenta un trattamento, ben tollerato, in grado di prolungare l'OS in pazienti con recidiva/progressione di EBTs.

P46

RECIDIVA DI SARCOMA INDIFFERENZIATO DEL FEGATO E SECONDA LINEA TERAPEUTICA: UNO STUDIO EUROPEO

G. Brugnera¹, M.C. Affinità², M. Sparber³, G. Bisogno²

¹Dipartimento della Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova, Italy, ²UOC Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento della Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova, Italy, ³Kinder-Hamatologin und-Onkologin and Palliativmedizin, Klinikum Stuttgart, Germany

Il Sarcoma Indifferenziato Epatico (SIE) è un tumore raro in età pediatrica con incidenza che varia tra 9% e 13% rispetto agli altri tumori epatici infantili. Il trattamento di prima linea, che prevede un approccio multidisciplinare, ha portato negli anni ad un significativo miglioramento della prognosi (OS a 5 anni di 50-70%). Considerata la rarità della neoplasia poco si conosce sul trattamento di seconda linea. Questo studio analizza le differenti strategie terapeutiche utilizzate in Europa nei pazienti pediatrici con SIE recidivati e/o in progressione con lo scopo di identificare la strategia terapeutica migliore di seconda linea.

Materiali e Metodi: Abbiamo analizzato in maniera retrospettiva i dati di 18 pazienti recidivati con SIE arruolati dal 1980 al 2016 nei protocolli AIEOP e del gruppo tedesco CWS. Di questi 14/18 pazienti avevano i dati completi sul trattamento.

Risultati: Il 50 % dei pazienti analizzati è recidivato entro due anni dalla diagnosi. 9 pazienti hanno presentato una recidiva locale, 1 recidiva locale e linfonodale, 4 una recidiva locale e metastatica, 3 solo metastatica. I dati sul trattamento di seconda linea erano disponibili per 14 pazienti e di questi 3 sono stati trattati con la sola chemioterapia, i restanti 11 pazienti hanno effettuato un trattamento multidisciplinare, e 7/11 pazienti hanno effettuato anche la radioterapia. Al momento dello studio 9 pazienti risultavano vivi senza evidenza di malattia e 9 sono deceduti.

Conclusioni: Questo studio rappresenta il primo studio europeo che ha analizzato il trattamento dei pazienti con SIE pediatrico recidivati e dimostra che un nuovo trattamento multidisciplinare può portare a guarigione un numero significativo di pazienti anche dopo il fallimento del trattamento di seconda linea.

P47

RITARDO DIAGNOSTICO NEI PAZIENTI PEDIATRICI CON RABDOMIOSARCOMA. L'ESPERIENZA DEL GRUPPO AIEOP

M.C. Affinità¹, M. Pierobon¹, F. Micolini², S. Chiaravalli³, G.M. Milano⁴, A. Tagarelli¹, P. Bertolini⁵, A. Ferrari³, G. Bisogno⁶

¹Pediatric Hematology, Oncology and Stem Cell

Transplant Division, Padua University Hospital, Padua, ²Pediatric Oncology and Hematology "Lalla Seràgnoli", Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Bologna, ³Pediatric Oncology Unit, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milan, ⁴Department of Hematology, Oncology, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Rome, ⁵Pediatric Hematology Oncology, Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma, ⁶Maternal and Child Health Department, Padua University Hospital, Padua, Italy

La tempestività nella diagnosi di tumore è percepita come un problema rilevante in oncologia. L'intervallo tra i primi segni/sintomi, la diagnosi e l'inizio del trattamento può essere influenzato da vari fattori intrinseci alla malattia e/o al paziente. In questo studio abbiamo valutato l'intervallo diagnostico tra i sintomi e l'inizio della terapia nei pazienti affetti da rabdomiosarcoma (RMS) ed un suo eventuale impatto sulle caratteristiche della malattia e sulla prognosi.

Materiali e Metodi: Abbiamo valutato 749 pazienti con RMS diagnosticati da Gennaio 1996 a Dicembre 2016, arruolati in protocolli nazionali (RMS96, RMS98, RMS4.99) e internazionali (RMS2005, MTS2008) e registrati in 33 centri AIEOP. Abbiamo definito come intervallo diagnostico il numero di giorni intercorso tra la comparsa dei sintomi e l'inizio della chemioterapia, suddividendolo arbitrariamente in tre categorie: breve (meno di un mese) intermedio (tra uno e due mesi) e prolungato (oltre i due mesi) e correlato alle caratteristiche del paziente, della malattia e alla prognosi.

Risultati: L'intervallo diagnostico mediano è stato di 32 giorni (range 0-807); <1 mese in 192 pazienti (25.6%), 1-2 mesi in 272 (36.3%), >2 mesi in 285 (38.1%). Hanno avuto un intervallo prolungato pazienti >10 anni (53.2%), istologia sfavorevole (45%), tumori della testa collo (53.1) e degli arti (53.1%), di piccole dimensioni <5 cm 41.3%) e IRS I (51.7%). Per l'intera popolazione EFS e OS a 5 anni sono 59,7% e 69,3%, per i pazienti con intervallo >2 mesi 56,4 % e 65,9 %, valore non significativamente diversi da pazienti con intervalli più brevi.

Conclusioni: Questo studio conferma un intervallo diagnostico prolungato nei pazienti più vecchi. L'intervallo diagnostico tra i sintomi e l'inizio della terapia non sembra influire né sulle caratteristiche del tumore, né sulla prognosi, suggerendo che le caratteristiche biologiche intrinseche del tumore giocano il ruolo maggiore.

P48

RUOLO E TIMING DEL TRATTAMENTO LOCALE NEL SARCOMA DI EWING DEL BACINO: ESPERIENZA MONOCENTRICA DELL'ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI DI MILANO

N. Puma¹, M. Podda¹, P. Daolio², S. Bastoni², E. Marini², A. Parafioriti², S. Vennarini³, E. Pecori³, O. Alessandro³, C. Meazza¹, L. Bergamaschi¹, G. Sironi¹, G. Gattuso¹, O. Nigro¹, V. Colombo¹, M. Massimino¹, R. Luksch¹

¹Unità di Oncologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, ²C.O.O., Azienda Socio Sanitaria Territoriale Gaetano Pini, Milano,

³Unità di Radioterapia Pediatrica, Dipartimento di Radioterapia, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italy

Background: La prognosi del sarcoma di Ewing a localizzazione pelvica continua ad essere peggiore rispetto ad altre sedi, e il ruolo del trattamento locale chirurgico (CH) e radiante (RT) rimane ancora oggetto di dibattito. **Obiettivi:** Valutare l'efficacia di CH e RT sul controllo locale di malattia e sulla sopravvivenza, e analizzare l'impatto della sequenza del trattamento in pazienti con sarcoma di Ewing del bacino alla diagnosi.

Metodi: Studio retrospettivo monoistituzionale su una coorte di 38 pazienti consecutivi trattati nel periodo 2000-2020 secondo i protocolli terapeutici ISG/SSG/AIEOP (M/F ratio 23/15; età mediana 15 anni). I pazienti sono stati divisi in 3 gruppi: CH, RT, CH+RT. Overall survival (OS) ed event free survival (EFS) sono stati calcolati secondo le curve di Kaplan-Meier e confrontati usando il log-rank test.

Risultati: Otto pazienti sono stati trattati con CH, 16 con RT e 14 con CH+RT (9 RT preoperatoria e 5 postoperatoria). L'OS a 5 anni era 85% nel gruppo CH+RT, 65% nel gruppo CH, 41% nel gruppo RT ($p=0.009$). L'EFS era rispettivamente 71%, 72% e 28% nei tre gruppi ($p=0.037$). La presenza di metastasi si associava a OS e EFS a 5 anni peggiori (OS 38% vs 84%, $p=0.005$; EFS 33% vs 70%, $p=0.027$). Nel sottogruppo dei pazienti sottoposti a terapia combinata, OS e EFS erano migliori per chi riceveva RT pre-operatoria rispetto alla RT postoperatoria (OS 88% vs 80%, $p=0.024$; EFS 77% vs 60%, $p=0.059$). Le recidive locali sono state 6/38, di cui 2 solo locali (gruppo RT) e 4 locali + metastatiche (2 gruppo RT + CH, 1 gruppo RT e 1 gruppo CH).

Conclusioni: L'approccio combinato si associa a migliori probabilità di sopravvivenza, in particolare la radioterapia preoperatoria potrebbe dare un vantaggio aggiuntivo e il suo impiego meriterebbe di essere valutato in uno studio prospettico randomizzato in ambito multistituzionale.

P49

SECONDE NEOPLASIE IN PAZIENTI CON TUMORI NEUROBLASTICI PERIFERICI

V. Livellara¹, M. Fragola², M. Conte¹, A. Garaventa¹, M. Muraca³, S. Sorrentino¹

¹UOC Oncologia, Dipartimento di Ematologia e Oncologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ²Direzione Scientifica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ³Centro DOPO, Dipartimento di Ematologia e Oncologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy

I tumori neuroblastici periferici (Peripheral Neuroblastic Tumours, PNTs) sono le neoplasie solide extracraniche più frequenti dell'età pediatrica e rappresentano il 10% di tutte le neoplasie infantili. Negli ultimi decenni, la sopravvivenza è migliorata in considerazione dell'evoluzione del trattamento, con un maggior numero di lungo sopravvissuti. Conseguentemente, si è osservata una maggiore frequenza di complicanze a

lungo termine, tra le quali le seconde neoplasie (SN). Ad oggi, però, l'impatto dei trattamenti per PNTs sul rischio di SN rimane dubbio. Sono stati considerati eleggibili per l'analisi tutti i casi con diagnosi di PNTs arruolati nel Registro Italiano Neuroblastoma (RINB) dal 1.1.1979 al 12.2.2019. Dei 3941 casi arruolati, 56 (1.4%) hanno sviluppato SN con follow-up mediano di 6 anni dalla diagnosi di PNTs (range 0-39). Le istologie delle 56 SN comprendevano: tumori tiroidei 17(30%), leucemie 17(30%), tumori del sistema nervoso centrale 7(13%), tumori benigni 6(11%), carcinomi 3(5%), sarcomi 3(5%), tumori maligni non meglio specificati 3(5%). I pazienti che sviluppavano una SN non differivano dagli altri trattati per PNTs per nessuna caratteristica alla diagnosi iniziale, ad eccezione dello stadio metastatico di malattia ($p=0.012$). I PNTs sono stati trattati: nel 44% dei casi con sola chirurgia/osservazione, nel 24% con sola chemioterapia standard, nel 3% è stata effettuata anche radioterapia, nel 24% è stata somministrata chemioterapia ad alte dosi e nel 5%, oltre al precedente trattamento, radioterapia metabolica. I casi con SN differiscono dagli altri per il trattamento con alte dosi e radioterapia metabolica (62% vs 28%, $p<0.001$). Si evince dall'analisi per rischi competitivi che i pazienti trattati con chemioterapia ad alte dosi [SHR: 5.9(IC-95%:2.5-13.6)] o radioterapia metabolica [SHR: 12.7(IC-95%: 4.9-32.6)] sono a maggior rischio di sviluppare SN rispetto a quelli trattati con la sola chirurgia o osservazione. Risulta fondamentale il follow-up dei pazienti trattati per PNTs, in particolare per quelli sottoposti a trattamenti intensivi.

P50

SELEZIONE DELLA SEQUENZA RM CORRETTA PER LA VALUTAZIONE DEI NODULI POLMONARI IN PAZIENTI PEDIATRICI CON SARCOMA ESAMINATI MEDIANTE PET/RM

G. Fichera¹, L. Pilati², P. Zucchetta³, G. Bisogno⁴, D. Cecchin³, C. Giraudo⁵

¹Radiologia Pediatrica, Policlinico Universitario di Padova, ²Istituto di Radiologia, Policlinico Universitario di Padova, ³UOC Medicina Nucleare - Azienda Ospedaliera di Padova, ⁴Oncologia Pediatrica, Policlinico Universitario di Padova, ⁵Unità di Imaging Clinico-Traslazionale, Policlinico Universitario di Padova, Italy

Scopo: Valutare l'accuratezza diagnostica della [18F]-FDG-PET/RM nella diagnosi di noduli polmonari in bambini affetti da sarcoma.

Materiali e Metodi: Sono stati retrospettivamente esaminati pazienti pediatrici con sarcoma osseo o dei tessuti molli che avevano eseguito PET/RM e TC del torace di stadiazione presso il nostro centro pediatrico. Un radiologo con cinque anni di esperienza in imaging oncologico ha valutato i noduli polmonari (dimensioni e localizzazione) nelle sequenze T1w CAIPIRINHA Water, TIRM e TIRM invertita; inoltre è stata valutata l'attività metabolica PET. L'accuratezza diagnostica nell'identificazione dei noduli polmonari di ciascuna

sequenza di RM, della PET e della PET/RM è stata analizzata utilizzando la TC come gold standard.

Risultati: Sono stati inclusi 59 pazienti (28 femmine; età media $\pm$ SD = $9 \pm 4,9$ anni), 29 (74,6%) affetti da rabdomiosarcoma. Tredici bambini (22%) presentavano noduli polmonari alla TC. In totale sono stati rilevati 36 noduli (dimensioni tra 2 e 15 mm); il lobo inferiore sinistro era il più comunemente interessato (8 noduli, 22,2%). Con le sequenze TIRM e TIRM invertita sono stati rilevati due falsi negativi ciascuno e sei e cinque falsi positivi rispettivamente mostrando così stessa sensibilità di 84,62% (95%, CI: 54,55-98,08%), ma la TIRM invertita aveva una specificità più elevata (89,13% vs 86,96% della TIRM). La sequenza CAIP-RINHA e le immagini PET hanno dimostrato un'elevata specificità (100%, 95%, CI, 92,29-100, e 97,83%, 95%, CI: 88,47-99,94, rispettivamente) ma una bassa sensibilità (60%, 95% CI 26,24-87,84 e 30,8%, 95%, CI: 9,09-61,43). Date le elevate prestazioni della TIRM invertita, è stata utilizzata in associazione alla PET per fornire la valutazione complessiva PET/RM, ottenendo una sensibilità del 58% (95%, CI, 27,7-84) e una specificità del 100% (95%, CI, 92,1-100).

Conclusioni: L'utilizzo della TIRM invertita nel protocollo PET/RM in bambini con sarcoma ha permesso di ottenere buona accuratezza diagnostica sui noduli polmonari e di migliorare la valutazione PET in presenza di piccole lesioni.

P51

SINDROME DEL MUTISMO CEREBELLARE (CMS): EVOLUZIONE NEURO-FUNZIONALE E PERCORSO RIABILITATIVO INTEGRATO

R. Carbonetti¹, F. Fassari², M.S. Musci², C. Meliffi², P. Dell'Ava², V. Recchiuti¹, G. Albino², A. De Salvo², B. Andreozzi², L. Savarese², V. Ceccatelli¹, F. Frascarelli¹, G. Del Baldo², A. Mastronuzzi², A. Carai³

¹Dipartimento di Neuroriabilitazione intensiva e Robotica-Unità di Riabilitazione Funzionale, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ²Dipartimento di Onco-ematologia e Terapia cellulare e genica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ³Dipartimento di Neuroscienze-Unità di Neurochirurgia, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy

I tumori del sistema nervoso centrale sono la neoplasia solida più frequente dell'età pediatrica. La più frequente localizzazione è rappresentata dalla fossa cranica posteriore [1]. La CMS è una complicanza frequente del trattamento chirurgico delle neoplasie localizzate in questa sede [2]. Nel nostro lavoro osservazionale retrospettivo abbiamo analizzato l'evoluzione neuro-funzionale e il percorso riabilitativo svolto nella finestra temporale di un anno in un campione di nove pazienti trattati presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù. I timing di valutazione sono stati: pre (T0)/post-chirurgia (T1), a 3 mesi (T3) e a 1 anno (T4) dall'intervento neurochirurgico. Per la valutazione funzionale strutturata abbiamo utilizzato: Scale for the Assessment and

Rating of Ataxia (SARA) [3] e The Brief Ataxia Rating Scale (BARS) [4]. Sono stati inoltre valutati i seguenti parametri clinici: tono, forza, trofismo, sensibilità, coinvolgimento dei nervi cranici. Tutti i pazienti hanno svolto un programma riabilitativo multidisciplinare con protocollo di trattamento condiviso, a frequenza plurisettimanale. Le variazioni funzionali sono state valutate mediante l'analisi Anova di Friedman per campioni correlati. È emersa una differenza statisticamente significativa tra i timepoints T0 - T1 e T1 - T4 sia nella BARS (P-value 0,001) che nella SARA (P-value 0,001; 0,003). L'osservazione dei parametri clinici ha dimostrato, seppur nell'ambito di un'attesa variabilità soggettiva, un pattern tipico di manifestazioni cliniche neuromotorie. L'evoluzione della performance neuromotoria osservata nel campione esaminato, suggerisce che la presa in carico e il percorso riabilitativo continuo nel tempo rivesta un ruolo importante nel recupero funzionale. La presa in carico multidisciplinare e la strutturazione di un protocollo riabilitativo integrato, sono risultate fondamentali per comprendere meglio quali fossero le difficoltà tipiche di questo gruppo di pazienti e quali potessero essere le proposte riabilitative più efficaci. Le prospettive future sono di ampliare il campione e sviluppare un protocollo di trattamento sempre più specifico e adattabile alle necessità dei nostri pazienti.

P52

STUDIO DI EFFICACIA E TOSSICITÀ DI REGORAFENIB OFF-LABEL NEI PAZIENTI PEDIATRICI E GIOVANI ADULTI CON OSTEOSARCOMA AD ALTO GRADO RECIDIVATO/REFRATTARIO

F. Crocco¹, E. Tirte², S.D. Asaftei², V. Sciannameo³, P. Berchialla³, C. Meazza⁴, F. Mercolini⁵, L. Battisti⁶, M. Pierobon⁷, F. Fagioli²

¹AOU Maggiore della Carità di Novara, SCDU Pediatria, Università del Piemonte Orientale, Dipartimento di Scienze della Salute, Novara, ²SC Oncoematologia Pediatrica e Centro Trapianti, Presidio OIRM, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Dipartimento di scienze della sanità pubblica e pediatrica, Torino, ³Centro di Biostatistica, Epidemiologia e Salute Pubblica, Dipartimento di Scienze cliniche e Biologiche, Università di Torino, Orbassano, ⁴SC Oncologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, ⁵Unità di Oncologia ed Ematologia Pediatrica, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Ospedale Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna, ⁶Servizio di Oncoematologia Pediatrica, Reparto di Pediatria, Ospedale Provinciale di Bolzano, ⁷Unità di Ematologia ed Oncologia, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova, Italy

Introduzione e Metodi: Regorafenib è un inibitore tirosin-chinasico multi-target utilizzato nei pazienti con osteosarcoma ad alto grado (HOS) metastatico/avanzato in studi di fase 2, ma mancano dati allargati alla coorte pediatrica con HOS. L'obiettivo di questo studio

retrospettivo multicentrico è valutare l'efficacia di Regorafenib nei pazienti con HOS recidivato/refrattario trattati nei centri AIEOP, in termini di Progression Free Survival (PFS), Overall Survival (OS), e valutare il profilo di tossicità secondo i criteri CTCAEv5.0

Risultati: 4/49 Centri AIEOP hanno utilizzato Regorafenib off-label per pazienti HOS. Sono stati arruolati 10 pazienti con età mediana di 17 anni (range: 12-21), M:F=4:6, 9/10 (90%) metastatici e 5/10 (50%) avevano ricevuto almeno 2 linee di terapia. 3/10(30%) pazienti sono stati esclusi per l'analisi di efficacia (2 pazienti non hanno effettuato rivalutazione radiologica e 1 paziente è stato trattato in politerapia); tutti i pazienti sono stati valutati per la tossicità. Il controllo della malattia (DCR) è risultato del 57% (1 risposta parziale e 3 stabilità di malattia). La PFS e l'OS mediane sono rispettivamente di 3,8 mesi e 8,3 mesi. La PFS a 6 e 12 mesi è rispettivamente del 40% e 20%. L'OS a 6 e 12 mesi è rispettivamente dell'83% e 33%. Un totale di 42 cicli è stato valutato per il profilo di tossicità: tossicità ematologica G4 è stata documentata in 4 cicli (9,5%), tossicità ematologica G3 in 6 cicli (14,2%); enzimopatia e fatigue G3 in 1 ciclo (2,4%). Per 7/10(70%) pazienti sono in corso analisi genomiche per esplorare meccanismi di risposta e resistenza al farmaco.

Conclusioni: Regorafenib dimostra un'attività antitumorale non inferiore ad altre strategie terapeutiche utilizzate per i pazienti HOS recidivati/refrattari e un profilo di tossicità tollerabile.

P53

STUDIO DI FASE 1b SU CRIZOTINIB IN COMBINAZIONE CON TEMSIROLIMUS IN PAZIENTI PEDIATRICI CON NEUROBLASTOMA RECIDIVATO O REFRATTARIO ALK O MET MUTATO (STUDIO ITCC-053): RISULTATI DELLA FASE 1

N. Puma¹, K.P. Schellekens², L. Bergamaschi¹, R.A. Schoot³, N.K. Van Eijkelenburg³, A.D. Huitema⁴, G. Sironi¹, D. Reinhardt⁵, L.V. Marshall⁶, I. Aerts⁷, G. Barone⁸, L. Chesler⁹, J. Tall⁹, D. Hughes⁹, R. Dandis³, H. Van Tinteren³, L. Moreno¹⁰, P.L. Winkler-Seinstra¹¹, V. Ferraro¹, M. Casanova¹

¹Unità di Oncologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italy, ²Department of Pediatric Oncology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, ³Department of Pediatric Oncology, Princess Máxima Center for Pediatric Oncology, Utrecht, The Netherlands, ⁴Department of Pediatric Oncology, Princess Máxima Center for Pediatric Oncology, Utrecht, The Netherlands, ⁵Department of Pharmacology, Princess Máxima Center for Pediatric Oncology, Utrecht Department of Pharmacy and Pharmacology, The Netherlands Cancer Institute-Antoni Van Leeuwenh, The Netherlands, ⁶Pediatric Hematology and Oncology, Pediatrics III, University Hospital Essen, Germany, ⁷Division of Clinical Studies, The Institute of Cancer Research, London, ⁸Children & Young People's Unit, Royal Marsden Hospital NHS Trust, Sutton, UK, ⁹Oncology Center SIREDO, Institut Curie, PSL Research University, Paris, France, ¹⁰Great Ormond Street

Hospital for Children NHS Foundation Trust, London, UK, ⁹Division of Clinical Studies, The Institute of Cancer Research, London, UK, ¹⁰Division of Paediatric Haematology and Oncology, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, Spain, ¹¹Department of Pediatric Oncology, Erasmus Medical Center, Rotterdam. Department of Pediatric Oncology, Princess Máxima Center for Pediatric Oncology, Utrecht, The Netherlands

Background: Dati preclinici in modelli di neuroblastoma mostrano che l'aggiunta di un inibitore di mTOR a crizotinib può superare la relativa resistenza agli inibitori di ALK. L'obiettivo primario di questo trial di fase 1b era stabilire la dose raccomandata in fase 2 (RP2D) di crizotinib in combinazione con temsirolimus in pazienti con neuroblastoma.

Metodi: Pazienti di età compresa tra 1-21 anni con neuroblastoma ALK/MET mutato erano arruolabili nello strato 2 del trial CRISP (EudraCT: 2015-005437-53, ITCC-053), sponsorizzato da Erasmus MC. Lo strato 2 era uno studio di fase 1b, open-label, non randomizzato, a 2 step. La dose di crizotinib è stata progressivamente aumentata secondo il metodo EWOC da 100 a 280 mg/m² due volte al giorno. Temsirolimus è stato somministrato alla dose fissa di 60 mg/m² una volta alla settimana ev. Entrambe le dosi iniziali sono state ridotte a causa di un'inaspettata interazione con il citocromo CYP3A4.

Risultati: Nove pazienti sono stati arruolati tra giugno 2018 e dicembre 2022. Otto pazienti con età mediana di 7 anni (range:1-12) hanno ricevuto il trattamento previsto. La dose di temsirolimus è stata ridotta a 40 mg/m² dopo la tossicità inaspettata dei primi 3 pazienti. DLT si sono verificate in 2/3 pazienti trattati con crizotinib al livello 2 (200 mg/m²): ipertransaminasemia grado 3 (ALT) e gastrite grado 3. Non si sono verificate DLT nei 5 pazienti trattati al livello di dose 1 (150 mg/m²). La re-escalation della dose di crizotinib al livello 2 non è stata considerata fattibile. Eventi avversi di grado 3 più frequenti sono stati anoressia, gastrite, mucosite (n=2) e anemia (n=3).

Conclusioni: Abbiamo stabilito che la RP2D è di 150 mg/m² due volte al giorno di crizotinib in combinazione con 40 mg/m² di temsirolimus settimanale. Lo studio di espansione della coorte è attualmente aperto all'arruolamento.

P54

STUDIO IMMUNOISTOCIMICO E CITOGENOMICO DEL RABDOMIOSARCOMA ALVEOLARE DEL DISTRETTO TESTA/COLLO: ANALISI COMPARATIVA TRA PAZIENTI IN ETÀ INFANTILE E ADOLESCENZIALE

S. Patrizi¹, S. Barresi², S. Vallesse², L. Abballe¹, L. Pedace¹, C. Nardini¹, V. Monteferrì¹, C. Antonacci¹, I. Giovannoni², I. Russo¹, A. Di Giannatale¹, R. Alaggio², F. Locatelli¹, G.M. Milano¹, E. Miele¹

¹Dipartimento di Oncoematologia, Terapia Cellulare, Terapie Geniche e Trapianto Emopoietico, Ospedale

Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, ²Dipartimento di Patologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italy

Il rhabdomyosarcoma alveolare (RMSA) è una neoplasia aggressiva che presenta una prognosi peggiore in età infantile che durante l'adolescenza. In uno studio precedente, dal confronto di dati trascrittomici tra pazienti in età inferiore ad 1 anno e maggiore di 10 sono emersi potenziali bersagli farmacologici tra i geni iperespressi nei pazienti più giovani (AKT1, CDK9, KDM3A) e nei pazienti più grandi (EGFR). Lo scopo di questo studio è confermare queste differenze mediante immunohistochimica e individuare differenze tra i gruppi in termini di variazioni del numero di copie del DNA (CNV) analizzando dati metilomici ottenuti mediante array EPIC. Lo studio include 8 casi di RMSA testa/collo, divisi in gruppo A (3 pazienti di età inferiore a 1 anno) e gruppo B (5 pazienti di età superiore a 10 anni). Abbiamo eseguito colorazioni immunohistochimiche per MTOR e MTOR fosforilato (pMTOR, a valle di AKT1), BCL2 (a valle di CDK9), pSTAT3 (a valle di KDM3A) ed EGFR, ed individuato le CNV dai dati metilomici. Tutti i campioni mostravano espressione di MTOR, mentre la sua fosforilazione è stata rilevata solo in 2 pazienti del gruppo B. BCL2 era espresso in 1/3 campioni del gruppo A e 4/5 del gruppo B. pSTAT3 era positivo in 1 campione del gruppo A, mentre EGFR in 2 del gruppo B. Il gruppo B aveva anche un profilo di CNV più complesso, con ricorrente delezione di CDKN2A/B, mentre il gruppo A mostrava alterazioni peculiari sui cromosomi 13 e 4. In conclusione, i risultati dell'immunohistochimica supportano l'iperespressione di EGFR nei pazienti del gruppo B e l'attivazione del pathway a valle di KDM3A nel gruppo A, ma non l'iperattivazione delle vie di Akt/mTOR e CDK9/BCL2 nel gruppo A che era stata suggerita dai dati trascrittomici. Aumentare il numero dei pazienti potrebbe permettere di caratterizzare CNV ricorrenti ed individuare nuovi bersagli terapeutici.

P55

STUDIO PILOTA DI SEQUENZIAMENTO DELL'ESOMA DI PAZIENTI PEDIATRICI CON OSTEOSARCOMA LOCALIZZATO: POSSIBILE RUOLO DI ALCUNE VARIANTI GERMINALI SULLA MODULAZIONE DELLE TOSSICITÀ INDOTTE DAL METOTREXATE

C. Meazza¹, M. Terenziani¹, M. Massimino¹, F. Minnai², S. Noci³, N. Mangano³, L. De Cecco⁴, G. Sironi¹, O. Nigro¹, R. Luksch¹, M. Podda¹, M. Casanova¹, F. Spreafico¹, V. Biassoni¹, E. Schiavello¹, S. Chiaravalli¹, N. Puma¹, L. Bergamaschi¹, G. Gattuso¹, F. Colombo⁵

¹SC Pediatria Oncologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, ²Istituto di Tecnologie Biomediche, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Segrate, Milano; ³Dipartimento di Biotecnologia Medica e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Milano, Milano, ⁴Epidemiologia Genetica e

Farmacogenomica, Dipartimento di Ricerca, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, ⁴Biologia Integrata dei Tumori Rari, Dipartimento di Ricerca, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, ⁵Istituto di Tecnologie Biomediche, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Segrate, Milano; ⁶Epidemiologia Genetica e Farmacogenomica, Dipartimento di Ricerca, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italy

Background: L'osteosarcoma (OS) è il più frequente tumore maligno dell'osso nell'età pediatrica; il suo trattamento richiede un approccio combinato di chemioterapia e chirurgia. L'OS mostra una notevole variabilità inter-individuale nella risposta alla terapia, sia in termini di efficacia che di effetti collaterali. Vi è un'evidenza crescente che questa risposta individuale alla terapia sia anche influenzata da variazioni genetiche ereditarie. Tuttavia, i risultati ottenuti finora nei tumori pediatrici sono contraddittori e spesso privi di validazione in serie indipendenti. Inoltre, questi studi spesso si sono focalizzati solo su un limitato numero di polimorfismi nei geni candidati.

Metodi: Nell'ottica di identificare le variazioni germinali codificanti, associate a differenze individuali negli effetti collaterali della terapia nei pazienti affetti da OS localizzato, abbiamo condotto uno studio di associazione, a livello esomico, in 24 pazienti con OS trattati con alte dosi (HD) di methotrexate (MTX), cisplatino e doxorubicina. Per l'analisi delle varianti a singolo nucleotide (SNP) abbiamo utilizzato il software SKAT-O (SNP-set (Sequence) Kernel Association Test), ottimizzato per un campione di piccole dimensioni.

Risultati: Sono stati identificati dei set di geni che sono risultati associati in modo significativo (FDR<0.05) con la neutropenia e l'epatotossicità indotte da HD-MTX. Alcuni dei geni identificati mappano in loci precedentemente associati a un fenotipo simile (ad esempio conta leucocitaria, livelli di fosfatasi alcalina).

Conclusioni: Sono necessari ulteriori studi in serie di pazienti più ampie e con caratterizzazione funzionale delle associazioni identificate. Ciononostante, questo studio pilota sottolinea l'importanza di valutare varianti germinali nell'intero genoma, al fine di identificare nuovi potenziali "farmacogeni", in aggiunta a quelli abitualmente studiati perché coinvolti nel metabolismo, trasporto e interazione recettoriale dei farmaci.

P56

THERAPEUTIC DRUG MONITORING DEL BUSULFANO IN CORSO DI TCSE PER NEUROBLASTOMA E INCIDENZA DI MALATTIA VENO-OCCLUSIVA EPATICA: ANALISI RETROSPETTIVA DI UNA CASISTICA IN AMBITO AIEOP

A. Tessitore¹, M. Rabusin², M. Conte³, M. Faraci⁴, R. Luksch⁵, F. Locatelli⁶, D. Pagliara⁶, F. Saglio⁷, T. Belotti⁸, F.P. Tambaro⁹, V. Tintori¹⁰, L. Lo Nigro¹¹, P. Coccia¹², M.C. Menconi¹³, F. Porta¹⁴, S. Cesaro¹⁵,

G. Palazzi¹⁶, F. De Leonardis¹⁷, M. Provenzi¹⁸,
G. Gattuso⁵

¹*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Trieste*, ²*SCO Onco-ematologia pediatrica, Istituto Materno-Infantile, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste*, ³*UOC Oncologia, IRCCS Giannina Gaslini, Genova*, ⁴*TCSE, Dipartimento di Emato-Oncologia, IRCCS Giannina Gaslini, Genova*, ⁵*SC Pediatria Oncologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano*, ⁶*Dipartimento di Oncoematologia e Terapia cellulare e Genica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*, ⁷*AOU Città della Salute e della Scienza, Ospedale Regina Margherita, Torino*, ⁸*SSD Oncoematologia Pediatrica, IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria, Bologna*, ⁹*UOC TCE e Terapie cellulari, AORN Santobono Pausilipon, Napoli*, ¹⁰*Trapianto di Midollo, Centro di Eccellenza di Oncologia ed Ematologia, IRCCS AOU Meyer, Firenze*, ¹¹*UOC di Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico G. Rodolico - San Marco, Catania*, ¹²*Ospedale Pediatrico Salesi, Ancona*, ¹³*UO Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera-Universitaria Pisana, Pisa*, ¹⁴*Oncoematologia Pediatrica e TMO, Ospedali Civili, Presidio Ospedale Dei Bambini, Brescia*, ¹⁵*Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona*, ¹⁶*U.O. Pediatria ad indirizzo Oncoematologico, Azienda Ospedaliera Universitaria, Modena*, ¹⁷*UOC Pediatria ad indirizzo Oncoematologico, Azienda Ospedaliera Universitaria, Policlinico di Bari*, ¹⁸*Oncologia Pediatrica, Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italy*

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche è un trattamento consolidato nel neuroblastoma ad alto rischio (NB-AR) e il regime busulfano-melfalan rappresenta il condizionamento di scelta all'interno dei protocolli SIOPEN. Il monitoraggio dei livelli plasmatici terapeutici (TDM) del busulfano è importante per prevedere l'efficacia terapeutica e l'incidenza di effetti avversi, poiché concentrazioni elevate aumentano il rischio di complicanze (come la malattia veno-occlusiva epatica, VOD) mentre bassi livelli potrebbero essere associati ad un maggior rischio di recidiva. Abbiamo realizzato uno studio retrospettivo-multicentrico per valutare se l'incidenza di VOD nei pazienti con NB-AR sottoposti ad autotrapianto con regime di condizionamento che include busulfano possa variare in relazione all'esecuzione del TDM. È stata successivamente analizzata la possibile correlazione tra l'esito della malattia e, da un lato, l'uso di TDM per busulfano, dall'altro, la modalità di somministrazione del busulfano. 507 pazienti con diagnosi di NB-AR, in un periodo compreso tra l'1/1/2000 ed il 31/12/2020, di età mediana al momento dell'autotrapianto di 3.41 anni provenienti da 16 Centri AIEOP sono stati arruolati. La somministrazione di busulfano è stata endovenosa in 388 (78.07%) pazienti mentre il 21.93% ha ricevuto il farmaco orale. La TDM è stata effettuata in 140 pazienti. L'incidenza di VOD nei 475 pazienti analizzabili è stata pari al 13.05% ed è risultata più frequente in maniera assoluta, sebbene non statistica-

mente significativa, in coloro che non hanno effettuato TDM, sia per la somministrazione endovenosa (34 (66.7%) vs 17 (33.3%), p0.69) sia per la somministrazione orale (8 (100%) vs 0 (0%), p0.34). L'utilizzo della TDM non sembra aver condizionato l'outcome di malattia (OS del 45 % vs 48 %, RR 1.1, CI 95% 0.8-1.5, p0.68), mentre la possibilità di guarigione risulta migliore nei pazienti che hanno ricevuto il busulfano endovenoso piuttosto che orale (RR 1.9, CI 95% 1.4-2.7, p0.0003), ipotizzando un'esposizione erratica al farmaco e quindi una minor efficacia dopo la somministrazione orale.

P57

TRATTAMENTO E FOLLOW-UP DI DUE CASI DI TUMORE SOLIDO PSEUDOPAPILLARE DEL PANCREAS

S. Cordaro, G. Attinà, S. Mastrangelo, P. Maurizi,
A. Romano, A. Fregola, A. Ruggiero

Unità di Oncologia Pediatrica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica Sacro Cuore, Roma, Italy

Il Tumore Solido Pseudopapillare rappresenta un tumore maligno di basso grado del pancreas esocrino, appartenente al gruppo delle Neoplasie Cistiche del Pancreas. Esso insorge tipicamente in ragazze adolescenti, con sintomatologia addominale aspecifica quale dolore o tumefazione. Si presenta come lesione circoscritta con aspetto cistico o solido. È composto da elementi epiteliali scarsamente coesi, organizzati in strutture pseudopapillari. I dati della letteratura indicano la chirurgia come prima linea di trattamento mentre meno chiaro è il ruolo dell'eventuale metastasectomia chirurgica. Presentiamo due casi clinici: • Femmina 16 anni. Ad aprile 2021 ricovero per anemia (Hb 5,7 gr/dl, MCV 41 fL, Ht 21%) con secondario riscontro di massa di 8,8 x 8,7 cm in sede sottoepatica con epicentro nella testa del pancreas. Sottoposta ad asportazione chirurgica con diagnosi di tumore solido pseudopapillare. Ad Agosto 2021 durante ecografia di controllo si evidenziava immagine ovalare iperecogena di 1 cm tra il VI-VII segmento epatico, sottoposta a stretto monitoraggio strumentale ed asportazione nel Gennaio 2023. L'istologia confermava la presenza di due nodularità compatibili con metastasi della neoplasia nota in anamnesi. Attualmente in follow-up in assenza di malattia. • Femmina 14 anni. A maggio 2022 riscontro di tumefazione in sede epigastrica associata a dolori addominali crampiformi per cui eseguiva RM addome con riscontro di massa di 13 cm di diametro ad origine dal corpo-coda del pancreas. Sottoposta ad intervento di splenopancreasectomia distale con evidenza di neoplasia solida pseudopapillare. Margini chirurgici esenti da atipie, linfonodi esaminati negativi. Da allora in follow-up senza evidenza di recidiva. L'esperienza del nostro centro conferma che la chirurgia ad ampi margini con eventuale metastasectomia associata, rappresenta la terapia di scelta garantendo un controllo efficace della malattia.

P58

TREOSULFANO IN REGIME DI CONDIZIONAMENTO PRE TCSE AUTOLOGO O ALLOGENICO IN PAZIENTI AFFETTI DA NEUROBLASTOMA AD ALTO RISCHIO

C. Canino, M.A. De Ioris, P. Merli, F. Del Bufalo,
F. Fabozzi, G. Del Baldo, E. Bocchieri, A. Mastronuzzi,
F. Locatelli

*Oncoematologia e Terapie Cellulari, Ospedale
Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italy*

Introduzione: Il treosulfano è un agente alchilante con un profilo di tossicità extramidollare migliore rispetto al busulfano, dimostratosi efficace nel Neuroblastoma (NB) in studi pre-clinici.

Pazienti e Metodi: Sono stati inclusi in questa analisi, pazienti affetti da NB sottoposti a un regime di condizionamento basato sul treosulfano pre-trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) autologhe o allo-geniche.

Risultati: 11 pazienti affetti da NB ad alto rischio (AR) sono stati sottoposti (periodo 1/7/2010-1/7/2015) a TCSE autologo (5) e allogenico (6). Tre pazienti con NB-AR in remissione completa sono stati trattati per una mielodisplasia secondaria. Dei restanti 8 pazienti, un paziente era in 2° remissione completa e i restanti 7 pazienti presentavano malattia attiva dopo induzione (2 malattie stabili e 5 risposte parziali). Tutti i pazienti eccetto uno avevano precedentemente ricevuto il busulfano. Il treosulfano è stato somministrato alla dose di 42 mg/m² in 3 giorni in combinazione con melphalan (110 mg/m²) in 7 pazienti, con ciclofosfamide (120 mg/kg in 2 giorni) in due e con ciclofosfamide e melphalan (100 mg/kg in 2 giorni e 110 mg/m², rispettivamente) nell'ultimo paziente. Gli effetti collaterali più frequentemente osservati sono stati mucositi (80%) e complicanze infettive (50%), mentre non è stato riportato alcun caso di malattia veno-occlusiva epatica. Nessuna differenza è stata osservata tra TCSE autologo e allogenico, con un solo caso di GVHD intestinale di grado II. Due pazienti con alto carico di malattia sono deceduti per complicanze infettive. Due dei 4 pazienti con coinvolgimento midollare hanno presentato una negativizzazione e 2/5 una riduzione del carico di malattia alla scintigrafia MIBG. Solo due degli 8 pazienti con malattia attiva sono lungo-sopravvissuti, mentre sono vivi i 3 pazienti con mielodisplasia.

Conclusioni: Il treosulfano presenta un favorevole profilo di tossicità anche dopo busulfano con una buona efficacia nel NB.

P59

TUMORI MIOFIBROBLASTICI INFIAMMATORI PEDIATRICI (IMT): UN'ESPERIENZA MONOCENTRICA

V. Di Ruscio¹, I. Russo¹, M.A. De Ioris¹, A. Crocoli²,
A. Mastronuzzi¹, E. Miele¹, V.A. Dell'Anna¹, S. Patrizi¹,
I. Giovannoni³, S. Barresi³, A. Stracuzzi³, C. Tancredi³,
R. Alaggio³, G.M. Milano¹

¹Dipartimento di Oncoematologia, terapie geniche e cellulari, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma, ²Unità di Chirurgia Oncologica, Dipartimento di Chirurgia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma, ³Dipartimento di Patologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma, Italy

Background: I tumori miofibroblastici infiammatori (IMT) sono un raro gruppo di tumori mesenchimali con comportamento intermedio. In più della metà dei casi sono causati da fusioni ALK. Questa è una serie retrospettiva di IMT diagnosticati tra il 2002 e il 2022.

Pazienti e Metodi: Una chart review ci ha permesso di identificare 22 IMT con età mediana di 10 anni (range 1-16), con una prevalenza maschile. I siti tumorali erano: intra-toracica in 10 pazienti, intra-addominale in 6, testa e collo in 2, genito-urinario in 1, estremità in 2 e SNC in 1. Undici pazienti avevano una dimensione del tumore >5 cm. Il gruppo IRS era il seguente: 10 IRS gruppo I, 2 IRS gruppo II e 10 IRS gruppo III. La diagnosi molecolare di IMT è stata effettuata mediante NGS RNA o PCR in tempo reale (RT-PCR) in 13/22 casi e confermata con il profilo di metilazione del DNA (DMP) in tutti. Inoltre, DMP ha confermato la diagnosi di tre casi negativi in NGS e RT-PCR.

Risultati: Due pazienti hanno ricevuto terapia adiuvante: uno con metotrexato e vinblastina e uno con inibitori di COX2. Cinque pazienti hanno ricevuto inibitori delle TKI (4 crizotinib e 1 larotrectinib). A un follow-up mediano di 46 mesi (range 9-236), 20 pazienti erano vivi in CR, 1 in PR e una morte in CR a 38 mesi dalla diagnosi, probabilmente a causa di complicanze chirurgiche tardive. EFS e OS a 5 anni erano rispettivamente dell'85,6% (IC 95%: 0,533-0,962) e del 92,3% (IC 95%: 0,566-0,989).

Conclusioni: La chirurgia è confermata come scelta primaria. Quando non è fattibile o causa disabilità, la terapia neoadiuvante dovrebbe essere fortemente presa in considerazione per consentire l'asportazione completa. Il profilo di metilazione, insieme alle nuove tecniche diagnostiche, può aiutare a confermare la diagnosi e guidare le scelte terapeutiche.

P60

UN AUMENTO DELL'INFILTRATO IMMUNITARIO DELINEA L'AGGRESSIVITÀ DEI RABDOMIOSARCOMI CHE INSORGONO NEGLI ADOLESCENTI E NEI GIOVANI ADULTI (AYA)

P. Gasparini¹, L. Bergamaschi², S. Sangaletti³,
O. Fortunato¹, P. Collini⁴, G. Centonze⁵, M. Milione⁵,
L. De Cecco⁶, C. Dossena⁶, M. Casanova²,
S. Chiaravalli², M. Massimino², G. Sozzi¹, A. Ferrari²

¹SC Epigenetica e biomarcatori dei tumori solidi, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, ²SC Oncologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, ³SC Immunologia Molecolare, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, ⁴SS Patologia dei tessuti molli e dell'osso e diagnostica generale e dell'età evolutiva, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei

Tumori di Milano, ⁵SC Anatomia Patologica I, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, ⁶SS Piattaforma Integrata dei Tumori Rari, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, Italy

Introduzione: La sopravvivenza degli adolescenti e giovani adulti (AYA) con rhabdomyosarcoma (RMS) è inferiore rispetto a quella dei bambini (PEDS) con diagnosi di tumori istologicamente simili. Recentemente abbiamo dimostrato che negli AYA-RMS è presente un aumentato infiltrato immunitario che potrebbe essere responsabile dell'aggressività correlata all'età di questi tumori.

Materiali e Metodi: L'infiltrato immunitario del tumore è stato caratterizzato con un pannello di marcatori immunitari per immunohistochimica (IHC) in una casistica di 40 RMS (24 AYA-, 16 PEDS-). Inoltre, i dati GEP ottenuti dalla stessa casistica sono stati analizzati con la prospettiva di stratificare i pazienti in base alla composizione del loro microambiente tumorale, al contesto immunitario e all'età. Al fine di attribuire un significato predittivo ai risultati ottenuti, abbiamo interrogato il profilo di espressione genica ottenuto per la presenza di firme molecolari riconducibili a strutture linfoidi terziarie (TLS).

Risultati: L'analisi IHC ha identificato 5 diversi pattern di espressione delle cellule immunitarie. Inoltre negli AYA-RMS è stato osservato un infiltrato immunitario molto più espresso: 4 presentano strutture linfoidi terziarie (TLS), 9 aggregati di positività nello stroma e intorno i vasi, 9 positività diffusa, mentre 2 casi sono negativi. Nei 16 PEDS-RMS il contesto immunitario è meno coinvolto: un solo caso con TLS-precoci, 5 con aggregati, 4 con positività diffusa, e infine 6 sono negativi. L'analisi GEP ha stratificato i RMS nelle 5 classi immunologiche e ha rivelato un arricchimento dell'espressione dei geni endoteliali che porta a una prognosi migliore per i PEDS-RMS, ma peggiore per i AYA-RMS.

Conclusioni: Le analisi di GEP e i risultati di IHC descrivono un arricchimento dei geni endoteliali e un infiltrato immunitario più attivo negli AYA-RMS, con presenza di strutture linfoidi terziarie, fornendo una possibile motivazione per l'aggressività dell'AYA-RMS.

P61

UN PDTA IN CARDIOONCOLOGIA PEDIATRICA: FATTORI GENETICI E FUNZIONALITÀ CARDIACA IN CORSO DI TRATTAMENTO CON ANTRACICLINE. PRIMI RISULTATI

S. Spoto¹, S. Tropia², S. Acuto³, A. Alaimo¹, P. D'Angelo⁴, F. Centineo¹, C. Comparato¹, A. Maggio³

¹UOC di Cardiologia Pediatrica, A.R.N.A.S. Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo, ²UOC di Oncoematologia Pediatrica, A.R.N.A.S. Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo, ³UOC di Ematologia per le Malattie Rare del Sangue e degli Organi Ematopoietici, AOR Villa Sofia-Cervello, Palermo,

⁴UOC di Oncoematologia Pediatrica, A.R.N.A.S. Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo, Italy

Introduzione: Le antracicline sono ampiamente utilizzate nelle neoplasie. La potenziale cardiotossicità ne limita l'impiego. Fattori genetici possono influenzare il rischio di cardiotossicità: le varianti genetiche in RARG, UGT1A6, CELF4 e Intergenic Region (IR) sembrano avere ruolo favorente la cardiotossicità, la mutazione in SLC28A3 ruolo cardioprotettivo.

Materiali e Metodi: Sessanta pazienti, età media 11 anni, 30 M e 30 F, candidati a trattamento con antracicline, sono stati analizzati, in NGS su sangue, per la ricerca delle varianti suindicate, ed abbiamo correlato i dati molecolari con quelli funzionali cardiologici, basali e durante trattamento.

Risultati: Nove pazienti presentano mutazione in eterozigosi di RARG, 2 pazienti mutazione in eterozigosi di UGT1A6, 36 mutazione in eterozigosi di CELF, 13 mutazione in eterozigosi di IR, 1 la stessa in omozigosi, 15 pazienti mutazione di SLC28A3 in eterozigosi, ed 1 in omozigosi. Le mutazioni erano talora associate: 1 con RARG/UGT1A6 in eterozigosi, 7 con RARG/CELF, 9 con CELF/IR, 2 con UGT1A6/CELF, 4 con triplice mutazione RARG/CELF/IR; in 1 paziente mutati in eterozigosi tutti i geni studiati. Sette hanno sviluppato disfunzione ventricolare sinistra: 2 con mutazione in eterozigosi di CELF, 1 con doppia mutazione in eterozigosi di RARG/CELF, 1 con mutazione in eterozigosi di RARG/CELF ed in omozigosi di IR, 2 non presentavano alcuna mutazione, 1 presentava mutazione in eterozigosi di SLC28A3. I pazienti con manifestazioni cliniche più severe sono risultati 1 con doppia mutazione in eterozigosi di RARG/CELF, e 1 con mutazione in eterozigosi dei geni RARG/CELF ed in omozigosi di IR, con disfunzione ventricolare sinistra con FE 40%.

Conclusioni: Il nostro studio è ancora in fase di arruolamento per validare i risultati finora ottenuti. Abbiamo modificato i tempi del follow-up, adeguandoli alle alterazioni molecolari rilevate. Un più stretto follow-up ha consentito di rilevare un danno miocardico iniziale in 2 pazienti, con avvio precoce di farmaci cardioprotettivi.

P62

UTILITÀ DELLE ANALISI CGP NEI TUMORI PEDIATRICI SOLIDI, DALL'IDENTIFICAZIONE DI TARGET MOLECOLARI A SINDROMI DA PREDISPOSIZIONE

I. Giovannoni¹, S. Barresi¹, C. Tancredi¹, C. Puggioni¹, A. Mastronuzzi², G.M. Milano², E. Agolini³, S. Vallese¹, A. Stracuzzi¹, S. Rossi¹, R. Alaggio¹

¹Unità di Anatomia Patologica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, ²Dipartimento di Ematologia/Oncologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, ³Unità di Genetica Medica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italy

L'applicazione di metodiche di Next-Generation-Sequencing (NGS) nell'analisi dei tumori solidi pediatrici ha permesso un significativo avanzamento nel trattamento e nell'identificazione di nuovi target terapeutici. Il

rapido sviluppo di questa tecnologia oggi permette di poter analizzare contestualmente un gran numero di geni con informazioni integrate come tumor-mutational-burden (TMB) ed instabilità microsatellitare (MSI). L'analisi con pannelli di tipo comprehensive genomic profiling (CGP) permette anche, ove richiesto, l'identificazione di pazienti con varianti a carico di geni coinvolti in sindrome da predisposizione. In oncologia pediatrica sono ancora pochi gli studi caratterizzanti le analisi CGP; qui presentiamo uno studio monocentrico condotto con pannello NGS a 500 geni su 289 pazienti pediatrici, adolescenti e giovani adulti (0-30anni). I casi analizzati sono così costituiti: 161 tumori del sistema nervoso centrale, 65 tumori dei tessuti molli e 63 tumori solidi di altra natura. L'analisi ha rilevato che il 24% dei pazienti ha mutazioni di tipo TIER I, varianti ad oggi azionabili, e il 41% ha mostrato la presenza di varianti di tipo TIER II, potenzialmente azionabili. Il valore di TMB è risultato alto (>10) in 8 pazienti (2,7%) ed intermedio (5-10) in 26 pazienti (9%). Solo 8 pazienti (2,7%) hanno mostrato instabilità microsatellitare. Le analisi hanno inoltre rilevato che il 46% delle neoplasie era mutata per geni coinvolti nella predisposizione a tumori; nel 36% di questi casi è stato possibile correlare il dato somatico a quello della genetica costituzionale. Il nostro studio, in linea con la letteratura sulle neoplasie pediatriche, conferma la bassa frequenza di casi ipermutati (TMB alto) o con instabilità microsatellitare. Questi due valori restano importanti per l'approccio all'immunoterapia anche nel contesto pediatrico. L'applicazione di pannelli sempre più ampi in ambito pediatrico apre scenari rilevanti sia per l'applicazione di cure personalizzate e mirate sia per l'identificazione di possibili portatori da indirizzare ad un corretto counseling genetico.

P63

UTILIZZO DEL DENOSUMAB IN PEDIATRIA: ESPERIENZA DELL'ISTITUTO GIANNINA GASLINI

M. Nebiolo¹, A. Garaventa², C. Manzitti², T. Battaglia²

¹Università degli Studi di Genova, ²UOC Oncologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy

Il Denosumab, anticorpo monoclonale inibente l'attività degli osteoclasti, è stato approvato dalla FAD nel 2013 per l'adulto con tumore a cellule giganti inoperabile. In pediatria è usato in "off-label" per casi di displasia fibrosa poliototica, cisti aneurismatica, tumore a cellule giganti dell'osso. Dal 2/2022 ad oggi presso l'Ist. Gaslini abbiamo trattato con Denosumab 5 pazienti, 2 F e 3 M, età 8-17 anni, 2 tumori a cellule giganti dell'osso (sfenoidale e massiccio facciale), 2 per cisti aneurismatica (emisoma e vertebra toracica), 1 granuloma a cellule giganti dell'osso (mascellare). All'avvio della terapia è stato controllato il metabolismo del calcio e dentalscan, per i possibili effetti collaterali (ipoalcemia, osteonecrosi della mandibola). La terapia è stata somministrata in sottocute, dose 70 mg/m2 (peso <50 kg) o 120 mg (peso >50 kg), al giorno +1, +8, +15, +28 poi 1/mese per 2-3 mesi e rivalutazione con imaging. In totale 17 dosi di Denosumab per il paziente 1 (6 mesi di terapia con schema standard,

poi personalizzato fino ad intervallo di 6 settimane, in totale di 16 mesi), 13 dosi al paziente 2, 9 al paziente 3, 5 dosi di al paziente 4, 1 al paziente 5. E' stata associata terapia di supporto con calcio carbonato (500 mg/die) e vit D (1000 UI/die). Due pazienti hanno mostrato riduzione dimensionale della lesione, 2/5 stabilità, 1/5 ha appena iniziato. Un paziente è stato sottoposto ad intervento chirurgico data la riduzione della lesione. Nessun effetto collaterale. Durata massima di terapia 16 mesi, tutt'ora in corso. La nostra casistica conferma i dati presenti in letteratura sull'uso del Denosumab in pediatria: terapia neoadiuvante con riduzione/stabilizzazione della lesione, buona tolleranza, lungo intervallo di somministrazioni. Questi sono risultati preliminari, sarà necessario ampliarli in termini numerici e di follow-up, coinvolgendo altri centri AIEOP, per confermarli e produrre linee guida comuni di trattamento.

P64

UTILIZZO DELLA MARCATURA CON LIPIODOL PER L'INDIVIDUAZIONE INTRAOPERATORIA DI NODULI POLMONARI CON TECNICA TORACOSCOPICA

M. Gortan¹, C. Virgone¹, M. Battistel², F. Fascetti Leon¹, P. Gamba¹, F. De Corti¹

¹UOC Chirurgia pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova,

²UOC Radiologia, Dipartimento Didattico-scientifico Assistenza Integrata, Università degli Studi di Padova, Italy

Introduzione: I noduli polmonari che necessitano un'excisi chirurgica a scopo diagnostico o terapeutico possono risultare di difficile individuazione intraoperatoria. I noduli profondi e di piccole dimensioni, in particolar modo, sono attualmente per lo più asportati per via toracotomica, in considerazione di tale difficoltà. Per consentire l'utilizzo di approcci miniminvasivi, differenti tecniche di marcatura sono state proposte, tra cui la marcatura con Lipiodol, adottata dal nostro Centro.

Metodi: È stata condotta un'analisi prospettica preliminare dei primi pazienti sottoposti a resezione toracoscopica di noduli polmonari marcati con Lipiodol presso il nostro Centro.

Risultati: Da gennaio 2022, sono state eseguite 5 resezioni toracoscopiche di noduli polmonari marcati con Lipiodol. Quattro pazienti (età: 2-16 anni) presentavano dei noduli polmonari sospetti per malattia metastatica di tumori solidi (1 carcinoma renale, 1 tumore di Wilms, 1 epatoblastoma, 1 osteosarcoma femorale), mentre il quinto paziente, affetto da leucemia linfatica acuta, presentava dei noduli aspergillari, non responsivi alla terapia antifungina intravenosa e quindi considerati per l'asportazione. Il Lipiodol, un mezzo di contrasto radioopaco, è stato iniettato a livello del nodulo polmonare target sotto guida TC il giorno precedente o il giorno stesso della chirurgia. L'area di parenchima polmonare contenente il nodulo è stata poi individuata intra-operatoriamente considerando i dati radiologici noti e visualizzando la zona di parenchima polmonare traumatizzata dal passaggio dell'ago durante la procedura di marcatura. Tale area è

stata delimitata da due strumenti radioopachi ed è stato eseguito un controllo fluoroscopico per verificare l'effettiva presenza del nodulo all'interno della zona. L'asportazione è stata quindi eseguita tramite wedge-resections. Non ci sono state complicanze e tutti i noduli sono stati correttamente identificati ed asportati con margini liberi da malattia.

Conclusione: La marcatura con Lipiodol è una tecnica innovativa, sicura ed economica, che permette l'identificazione intraoperatoria di noduli polmonari piccoli e profondi con approcci miniminvasivi.

P65

VALORE CLINICO-PROGNOSTICO DEI LIVELLI SIERICI DI PROTEINA C REATTIVA IN PAZIENTI PEDIATRICI CON TUMORI SOLIDI MALIGNI

P. Muggeo¹, G. Marinelli², F. De Leonardis¹, C. Novielli¹, T. Perillo¹, R. Koronica¹, V. Muggeo³, N. Santoro¹

¹UOC di Pediatria Ospedaliera ad indirizzo Oncoematologico, AOUC Policlinico di Bari, ²Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Verona, ³Dipartimento di Scienze economiche aziendali e statistiche, Università di Palermo, Italy

La relazione tra infiammazione e tumori è profondamente importante, soprattutto se si considera il ruolo del microambiente tumorale, che produce citochine e chemochine, segnali fondamentali per la crescita tumorale. La proteina C reattiva (PCR) è una proteina plasmatica che partecipa alla risposta sistemica dell'infiammazione. In letteratura è riportato il suo ruolo come marcatore prognostico sfavorevole in pazienti adulti affetti da tumori solidi. Tale valore prognostico non risulta indagato in pazienti pediatrici. Abbiamo valutato la correlazione presente tra livelli di PCR alla diagnosi e sopravvivenza da malattia (OS), così come la correlazione tra livelli di PCR e la progressione o recidiva di malattia (DFS) in pazienti pediatrici affetti da tumore solido. Sono stati valutati 77 pazienti, 43/34 M/F, età media 6,34 aa, con diagnosi di t. solido (neuroblastoma 22 pazienti, tumore di Wilms 14 pz, rhabdomyosarcoma 12 pz, sarcoma di Ewing 10 pz, tumore SNC 6 pz, sarcoma dei tessuti molli non rhabdo 6 pz, osteosarcoma 3 pz, tumori rari 4 pz). In 32/77 (41,6%) pazienti la malattia era metastatica all'esordio. I valori medi di PCR alla diagnosi sono stati di 23,3 mg/L (range 2,8-269,0). 42/77 (54,5%) pazienti hanno presentato valori di PCR patologici. La OS del campione è risultata 71,4% a 60 m. Valori di PCR alla diagnosi sono risultati correlati alla OS e alla DFS sia in analisi univariata (OS $p=0.010$; DFS $p=0.006$) che multivariata (OS $p=0.008$; DFS $p=0.006$). Le curve Kaplan-Meier hanno mostrato diverse OS e DFS a 60 mesi per i pazienti con valori di PCR normali e patologici all'esordio della malattia (OS 74% vs 10%, $p=0,02$; DFS 75% vs 10%, $p=0,035$). Valori di PCR all'esordio di malattia in pazienti pediatrici con tumore solido sembrano avere un valore predittivo sulla prognosi così come riportato in pazienti adulti. Tale dato necessita di conferma su casistiche più numerose.

P66

VALUTAZIONI PRELIMINARI RIGUARDO A UN PROGRAMMA DI SUPPORTO AL LUTTO PER I GENITORI DI PAZIENTI DECEDUTI PER NEOPLASIA PEDIATRICA

M. Podda, C. Clerici, O. Nigro, E. Schiavello, R. Luksch, M. Terenziani, A. Ferrari, M. Casanova, F. Spreafico, C. Meazza, V. Biassoni, S. Chiaravalli, G. Gattuso, G. Sironi, N. Puma, L. Bergamaschi, V. Colombo, G. Forzini, M. Massimino

SC Pediatria Fondazione IRCCS Istituto dei Tumori di Milano, Italy

Introduzione: I genitori di bambini/adolescenti deceduti per una neoplasia sono a rischio di sviluppare sequele dal punto di vista sociale, psicologico e fisico. Il supporto al lutto (SAL) dovrebbe far parte dei servizi offerti alle famiglie, la modalità ideale per offrire questo servizio non è nota e non è sempre definito di chi dovrebbe esserne la responsabilità.

Obiettivi: Analizzare i bisogni di SAL dei genitori e la modalità ideale a tale scopo.

Metodi: Sono stati coinvolti in questo studio i genitori di pazienti deceduti da almeno tre mesi. I questionari, anonimi sono stati inviati via mail. I risultati sono stati analizzati utilizzando il test del chi-quadrato.

Risultati: Sono stati inviati 156 questionari, restituiti 74 in 3 mesi. Il 70% riferisce di non aver bisogno di SAL e l'87% di non aver partecipato ad alcun incontro. Tra le opzioni di SAL il 37% pensa che sarebbe utile fare dei colloqui con uno psicologo, il 30% vorrebbe partecipare a gruppi con altri genitori, il 33% partecipare a cerimonie commemorative e il 25% a gruppi di mutuo-aiuto. Il 61% afferma che aver partecipato ad iniziative di volontariato nell'Istituto di cura è stato di grande aiuto. L'88% ha avuto contatti dopo il decesso del proprio figlio con il personale che lo ha curato. Genitori con lutto meno recente riferiscono una preferenza a incontri con altri genitori ($p=0.009$) le famiglie costituite da più persone riferiscono maggiore "utilità" nell'aver incontrato il personale che ha curato il proprio figlio ($p=0.006$).

Discussione: Questionari riguardanti questo argomento sono già descritti in Paesi con un approccio culturale alla morte diverso dal nostro. Spesso i genitori cercano un contatto con chi ha curato il proprio figlio. Nell'elaborazione del lutto così come nel percorso della fine vita non esiste un modello che va bene per tutti.

P67

VENETOCLAX IN ASSOCIAZIONE CON CICLOFOSFAMIDE E TOPOTECAN IN PAZIENTI ALTAMENTE PRETRATTATI AFFETTI DA NEUROBLASTOMA RECIDIVATO/REFRATTARIO: L'ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO

F. Fabozzi¹, M.A. De Ioris¹, F. Del Bufalo¹, G. Del Baldo¹, M.G. Cefalo¹, M.F. Villani², M.C. Garganese², M.L. D'Andrea³, F. Tangari⁴, A. Mastronuzzi¹, F. Locatelli¹

¹Oncoematologia e Terapie Cellulari, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, ²Medicina Nucleare e Imaging Funzionale Oncologico Avanzato, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, ³Radiologia e Bioimaging, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, ⁴Farmacia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italy

Introduzione: I pazienti con neuroblastoma (NB) recidivato/refrattario (r/r) sono gravati da una prognosi particolarmente severa, per cui sono necessari approcci terapeutici innovativi. Venetoclax (VEN) è un potente inibitore selettivo di BCL-2, una famiglia di proteine che regolano l'apoptosi, frequentemente over-espressa nel NB. VEN presenta un'attività sinergica con Topotecan e Ciclofosfamide (Topo/Cy) nei modelli murini di NB. Nella nostra casistica abbiamo valutato la fattibilità di questo approccio nei bambini affetti da NB-r/r.

Metodi: I pazienti affetti da NB-r/r sono stati trattati con VEN+Topo/Cy sulla base di uno schema su 28 giorni: al giorno 1 della settimana 1 veniva somministrato VEN alla dose equivalente a 200 mg nell'adulto, al giorno 2, se ben tollerato, veniva incrementata alla dose equivalente nell'adulto a 400 mg, e successivamente il farmaco veniva somministrato quotidianamente per tutta la durata del ciclo. Nella settimana 2 venivano somministrati Topo/Cy per 5 giorni consecutivi alla dose rispettivamente di 250 mg/m²/die e 0,75 mg/m²/die. Il trattamento con VEN veniva interrotto in caso di neutropenia severa (<500/mmc) e reintrodotta una volta risolto l'episodio. Per avviare un ciclo successivo di trattamento erano necessari neutrofili >500/mmc e piastrine >50.000/mmc.

Risultati: Quattro pazienti altamente pretrattati (almeno 3 linee terapia) sono stati trattati in regime ambulatoriale, con riscontro di neutropenia e trombocitopenia di grado 4 in tutti i cicli con interruzione transitoria del VEN. Non sono state osservate altre tossicità di grado superiore a 2, ad eccezione di mucosite di grado 3 in un solo ciclo su 8 totali. Tutti i pazienti hanno presentato una stabilità di malattia con miglioramento del MIBG SIOPEX skeleton score in 3 pazienti.

Conclusioni: VEN+Topo/Cy merita ulteriori valutazioni nei pz con NB r/r considerati i dati preliminari di risposta e la fattibilità del trattamento in regime ambulatoriale. Modulazioni con schedula intermittente del VEN potrebbero ridurre significativamente la tossicità ematologica.

EMATOLOGIA NON ONCOLOGICA

P68

ANALISI DEI LIVELLI DI NEUROFILAMENTO LEGGERO LIQUORALE COME BIOMARCATORE DI NEURODEGENERAZIONE IN PAZIENTI CON ISTIOCITOSI A CELLULE DI LANGERHANS

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

¹Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, IRCCS Ospedale Pediatrico Universitario "Meyer", Firenze,

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

La neurodegenerazione (ND-ICL) è una grave complicanza che può colpire i pazienti affetti da istiocitosi a cellule di Langerhans (ICL). Il neurofilamento leggero (NFL) è un biomarcatore di neurodegenerazione la cui determinazione nel liquor è stata recentemente proposta per il monitoraggio dei pazienti affetti da ND-ICL. In totale, 24 campioni liquorali di 24 pazienti con ICL provenienti da 4 centri AIEOP sono stati analizzati tramite metodica ELISA per i livelli di NFL (LIQ-NFL). Dei 24 pazienti, 11 presentavano ND-ICL, 9 fattori di rischio (diabete insipido e/o lesioni craniofacciali) senza ND-ICL e 4 nessun fattore di rischio. I livelli di LIQ-NFL sono risultati significativamente più elevati nei pazienti con ND-ICL (mediana: 663 pg/mL; range 233 – 3031 pg/mL; $p < 0.05$; unpaired t-test) rispetto ai pazienti con soli fattori di rischio (mediana: 126 pg/mL; range 57 – 431 pg/mL) e ai pazienti ICL senza fattori di rischio (mediana: 93 pg/mL; range 40 – 131). I pazienti ND-ICL con manifestazioni cliniche conclamate presentavano i valori più elevati di LIQ-NFL rispetto ai pazienti ND-ICL asintomatici. Tre pazienti paucisintomatici presentavano valori al di sotto della soglia proposta da precedente letteratura di 380 pg/mL (345; 302; 233 pg/mL). Un paziente con fattori di rischio presentava valori di CSF-NFL di poco sopra la soglia. In conclusione, i dati preliminari del nostro gruppo confermano il LIQ-NFL come biomarcatore promettente nei pazienti affetti da ND-ICL, suggerendo di abbassare la soglia di positività a 200 pg/mL al fine di identificare la ND-ICL in fase pre-clinica. Studi più ampi e determinazioni seriate di CSF-NFL sono tuttavia necessari. In considerazione della invasività della procedura (rachicentesi) è in corso uno studio di monitoraggio del NFL sul plasma.

P69

ANALISI DEL CHIMERISMO IN PAZIENTI PEDIATRICI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE (HSCT) MEDIANTE UNA NUOVA METODICA CITOFUORIMETRICA BASATA SU RNA

S. Nucera¹, M.M. Sindoni¹, C. Bugarin², T. Villa², A. Biondi³, A.C. Balduzzi³, G. Gaipa²

¹Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi Milano-Bicocca, Monza; Centro Tettamanti, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ²Centro Tettamanti, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ³Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi Milano-Bicocca, Monza, Italia; Pediatria, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italy

L'analisi del chimerismo totale, o su specifiche sottopopolazioni leucocitarie, ha un impatto significativo sulla prognosi dei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) ed è fondamentale per individuare e trattare precocemente un rigetto o una recidiva di malattia. L'analisi del chimerismo mediante STR-PCR, metodica di riferimento, presenta limitazioni quali la sensibilità, le difficoltà tecniche del FACS-sorting e i costi elevati. In questo contesto abbiamo sperimentato una nuova metodica per determinare il chimerismo sfruttando l'ibridazione di specifici trascritti di RNA che vengono successivamente rilevati mediante citofluorimetria. Per poter distinguere le cellule del donatore e del ricevente, abbiamo selezionato come target KDM5D, una lisina-demetilasi codificata dal cromosoma Y. Con questo approccio è stato possibile discriminare le cellule maschili da quelle femminili analizzando il chimerismo in pazienti trapiantati con un mismatch di sesso donatore-ricevente. La metodica è stata validata inizialmente su campioni di soggetti sani. Successivamente, abbiamo analizzato campioni di sangue periferico da pazienti trapiantati (n=10) per patologie non oncologiche con chimerismo misto (range 0-70%, mediana 15% chimerismo del ricevente). I risultati sono stati confrontati con i dati ottenuti mediante STR-PCR dimostrando una correlazione significativa tra le due metodiche sia sul totale dei leucociti sia su specifiche popolazioni. Associando al chimerismo specifici pannelli di anticorpi monoclonali è stato anche possibile studiare l'immunofenotipo memoria dei linfociti T e dei linfociti B. Inoltre, abbiamo effettuato analisi di malattia residua minima in un singolo caso ottenendo un risultato comparabile alla Q-PCR. In conclusione, i nostri risultati dimostrano che è possibile sfruttare l'ibridazione dell'RNA per eseguire l'analisi del chimerismo post-HSCT mediante citofluorimetria. Questo approccio fornisce risultati paragonabili alla STR-PCR, ma offre il vantaggio di un'analisi popolazione-specifica delle cellule immunitarie, senza necessità di FACS-sorting e con costi ridotti. Il nostro approccio rappresenta un'innovazione nello studio del chimerismo post-HSCT e può fornire nuove rilevanti informazioni riguardo l'immunoricostruzione.

P70

ANALISI ECOCARDIOGRAFICA DELLO STRAIN VENTRICOLARE SINISTRO IN UNA COORTE DI PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA MALATTIA DREPANOCITICA: L'ESPERIENZA LIBANESE CON IL PROGETTO ARISE

F. Rodigari¹, G. Brugnera¹, T. Abi Nassif², G. Reggiani³, M.P. Boaro³, D. Sirico⁴, Z. Bulbul⁵, M. Abboud², R. Colombatti³

¹Dipartimento della salute della donna e del bambino, Università degli Studi di Padova, Italy, ²Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, American University of Beirut Medical Center, Beirut, Lebanon, ³UOC Oncematologia pediatrica, Dipartimento della salute della donna e del bambino, Università degli Studi di Padova, Italy, ⁴UOC Cardiologia Pediatrica, Dipartimento della salute della donna e del bambino, Università degli Studi di Padova, Italy, ⁵Division of Cardiology, Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, American University of Beirut Medical Center, Beirut, Lebanon

Background: Le complicanze cardiovascolari hanno un importante impatto sulla morbilità e mortalità dei pazienti affetti da malattia drepanocitica (MD). Tuttavia, non è stata ancora delucidata la correlazione tra MD e grado di disfunzione sistolica. La valutazione ecocardiografica dello strain ventricolare sinistro con metodica speckle-tracking permette di individuare variazioni precoci della funzionalità sistolica, che non verrebbero individuate con parametri di valutazione sistolica convenzionali (*i.e.* frazione di eiezione). I dati presenti in letteratura relativi allo strain ventricolare nella popolazione con MD sono attualmente scarsi e contrastanti.

Metodi: Durante il progetto ARISE presso l'American University of Beirut Medical Center è stata eseguita un'analisi retrospettiva dei dati ecocardiografici dei pazienti con MD seguiti dal 2015 al 2023. Sono stati analizzati parametri ecocardiografici morfologici e funzionali standard nonché la funzione sistolica ventricolare tramite misurazione dello strain con metodica speckle-tracking (LV-GLS, RV-GLS). I dati sono stati correlati con parametri demografici, clinici (complicanze, trattamento) e laboratoristici (emoglobina, ferritina, indici di emolisi).

Risultati: Sono stati analizzati i dati di 135 pazienti (44% femmine, 56% maschi, età media 14 anni, età media alla diagnosi 19 mesi). La presenza di complicanze di MD (*i.e.*, osteomielite, colecistite, osteonecrosi, sequestro splenico, Doppler transcranico patologico) correla con parametri ecocardiografici indicatori di ipertrofia, come la massa indicizzata (iLV-mass), o di dilatazione ventricolare sinistra, come i diametri telesistolico e telediastolico (LVEDd, LVESd). Il 7% dei pazienti mostra una riduzione dello strain ventricolare sinistro (LV-GLS) rispetto ai valori normali per età, in assenza di correlazione con i parametri clinici.

Conclusioni: La valutazione ecocardiografica morfologica e funzionale del ventricolo sinistro è un potenziale strumento per la valutazione e stratificazione dei pazienti affetti da MD, tuttavia sono necessari ulteriori studi per determinare l'impatto clinico di un ridotto LV-GLS. L'analisi verrà finalizzata confrontando i dati ecocardiografici con una popolazione di soggetti sani seguiti presso lo stesso centro.

P71

ANEMIE NON SEMPRE "FACILI": UNA RARA CAUSA DI ANEMIA EMOLITICA

S. Giaquinta, E. Romano, A. Brugiolo, M. Bellettato, M. Spiller

Ospedale San Bortolo, UO di Pediatria (ULSS 8), Italy

M, 15 anni, Indiano, in Italia da qualche mese. Giunto all'attenzione pediatrica per pallore, astenia, inappetenza, calo ponderale e urine ipercromiche. Intervento di resezione ileale ad un mese di vita per patologia malformativa non specificata. Clinicamente presente subittero, pallore ed epatosplenomegalia. Agli esami anemia macrocitica severa (Hb 5,7 g/dL, MCV 108 fL) con lieve piastrinopenia (PLT 120000/mmc). Gli indici di emolisi sono risultati significativamente alterati (LDH 8000 U/L, aptoglobina consumata, iperbilirubinemia indiretta). Il test di Coombs è risultato negativo, così come il dosaggio del G6PD e di PK. Non presente reticolocitosi (18000/mmc). Escluse forme linfoproliferative, insufficienze midollari, forme infettive, emoglobinopatie, anemia da perdite ematiche e da carenza marziale. Ai restanti esami riscontro di severo deficit di vitamina B12 e folati, per cui avviata supplementazione parenterale settimanale. Dopo l'avvio di terapia con cobalamina si è assistito a rapido miglioramento clinico (urine chiare, risoluzione del subittero, miglioramento dell'astenia), biochimico (riduzione degli indici di emolisi, stabilità dei valori di emoglobina post trasfusione e dei valori delle piastrine) e a spiccata reticolocitosi (300000/mmc). I successivi controlli hanno confermato un trend in aumento dei valori di emoglobina, piastrine nella norma, assenza di indici di emolisi. E' stata posta diagnosi di anemia severa su base emolitica in paziente con deficit di vitamina B12 secondario a resezione ileale. Il deficit di vitamina B12 è causa nota di anemia macrocitica in assenza di emolisi. In letteratura è tuttavia descritta una rara complica, nota come "microangiopatia pseudotrombotica" caratterizzata da emolisi megaloblastica, piastrinopenia, elevati livelli di LDH e reticolociti bassi. La diagnosi differenziale principale è con la porpora trombotica trombocitopenica che, nella maggior parte dei casi, necessita di un trattamento più intensivo. E' importante pensare a questa rara complicanza, soprattutto in pazienti con storia di malassorbimento o anemia perniciose, data l'ottimale risposta alla terapia di supplementazione.

P72

CARATTERIZZAZIONE GENETICA DI UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI CON TROMBOCITOPENIA CRONICA

I. Castelli¹, L.R. Bettini¹, S. Gamba¹, C. Saitta², F. Mottadelli², G.M. Ferrari¹, A. Biondi¹, F. Saettini¹, G. Fazio², G. Cazzaniga², M. Spinelli¹

¹Unità di Ematologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Università di Milano-Bicocca, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ²Centro Tettamanti, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italy

Le trombocitopenie geneticamente determinate sono caratterizzate da difetti quantitativi e/o qualitativi a carico delle piastrine, a cui si possono associare segni e sintomi sistemici. Ad oggi sono stati identificati più di 40 geni responsabili di questi disordini. Descriviamo la

caratterizzazione genetica di una coorte monocentrica di pazienti pediatrici con trombocitopenia cronica. In 72 pazienti affetti da trombocitopenia seguiti presso l'ematologia pediatrica della Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori (Monza) è stato eseguito un pannello NGS custom, comprendente 44 geni associati a trombocitopenia. E' stato utilizzato il protocollo preparativo Nextera-Flex-for-Enrichment (Illumina) e sequenziatore NextSeq550; le analisi sono state eseguite con il software Congenica. Le varianti novel sono state caratterizzate attraverso lo studio della segregazione familiare e, ove indicato, con lo studio citofluorimetrico delle glicoproteine del complesso GPIb-IX-V. In 15/72 (21%) dei pazienti è stata individuata una variante patogenetica o potenzialmente patogenetica e in altri 4/72 (5,5%) dei casi è stata riscontrata una variante a significato incerto, per un totale complessivo di 16 varianti, di cui 5 (26%) erano varianti novel. In 3 casi è stato possibile validare funzionalmente l'impatto della variante attraverso l'analisi citofluorimetrica del complesso GPIb-IX-V con riscontro di ridotta espressione della glicoproteina GPIb α sulla membrana piastrinica. Di particolare rilievo, in 7/72 (9,7%) pazienti è stata individuata una variante patogenetica in un gene associato a predisposizione tumorale. In 1 caso è stata diagnosticata un'immunodeficienza (sindrome di Wiskott-Aldrich), nei restanti 11/72 (15,2%) sono state identificate varianti associate a sindromi genetiche rare (sindrome di Bernard-Soulier; TUBB1-related thrombocytopenia; GF11b-macrothrombocytopenia). L'applicazione di metodiche di NGS ha consentito di definire l'eziologia genetica di una percentuale significativa (21%) di pazienti con trombocitopenia cronica. In particolare, nel 9,6% dei casi è stata individuata una condizione predisponente i tumori; questa evidenza ha consentito di programmare un follow-up specifico e garantire una consulenza genetica familiare adeguata.

P73

DESCRIZIONE DELLE CARATTERISTICHE BIOLOGICHE, CLINICHE E DI RISPOSTA AL TRATTAMENTO DI PAZIENTI CON ATASSIA TELEANGECTASIA (AT) E LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA (LLA) DIAGNOSTICATA E TRATTATA NEI CENTRI AIEOP

L.R. Bettini¹, M. Coppola¹, A. Colombini¹, O. Ziino², T. Casini³, L. Vinti⁴, A. Caroleo⁴, V. Carzaniga¹, A. Biondi¹, C. Rizzari¹

¹Unità di Ematologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Università di Milano-Bicocca, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ²UOC di Oncoematologia Pediatrica, ARNAS Ospedali Civico, G. Di Cristina, Palermo, ³Department of Haematology-Oncology, Meyer Children's Hospital IRCCS, Firenze, ⁴Dipartimento di Ematologia/Oncologia, Terapia genica e cellulare, IRCCS, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy

L'AT è una condizione genetica rara caratterizzata da atassia cerebellare, telangectasie oculo-cutanee, immunodeficienza e predisposizione allo sviluppo di neopla-

sie (25%), in particolare linfomi non-Hodgkin e LLA. In quattro pazienti con AT è stata diagnosticata una LLA, trattata in altrettanti centri AIEOP. L'età media all'esordio era di 9,6 anni; due pazienti presentavano una LLA-T, di cui una Philadelphia positiva (Ph+), gli altri due erano LLA MPAL-T/Mono ed LLA-B. In 3 casi è stato avviato il trattamento secondo un back-bone AIEOP-BFM LLA; il paziente Ph+ è stato trattato secondo Protocollo EsPhALL. In tutti i casi è stata eseguita modulazione dei dosaggi dei chemioterapici. In particolare, la fase di induzione e il protocollo II sono stati somministrati con una riduzione media delle dosi dei farmaci del 30-50% in due pazienti, mentre nei restanti è stato utilizzato il dosaggio pieno. Durante il consolidamento, uno dei 3 pazienti Philadelphia negativo ha ricevuto 4 cicli di HD-MTX alla dose di 500 mg/mq; gli altri due hanno ricevuto dosi crescenti di HD-MTX, fino a un massimo di 2 g/mq in un caso e di 3 g/mq nell'altro caso. Il paziente Ph+ ha ricevuto i blocchi HR con HD-MTX a 3 g/m². La risposta al trattamento è stata soddisfacente, con remissione completa (RC) al g+33 in tutti i casi; due pazienti sono attualmente in mantenimento, 1 off-therapy e 1 in trattamento per una seconda neoplasia (linfoma non-Hodgkin) a distanza di 10 anni dall'esordio di LLA. Durante il trattamento si sono osservati tre episodi di polmonite in due pazienti, uno di pancreatite e ileo, uno di insufficienza renale acuta in corso di HD-MTX e un caso di disfunzione ventricolare sinistra grave. L'esperienza descritta conferma da una parte una discreta sensibilità al trattamento chemioterapico iniziale e dall'altra un rischio aumentato di complicanze. La standardizzazione del trattamento resta di difficile formulazione.

P74

ECOSTRUTTURA SPLENICA IN PAZIENTI CON DISORDINI DA IMMUNODISREGOLAZIONE: POTENZIALE RUOLO DIAGNOSTICO E PROSPETTIVE FUTURE

G. Costagliola¹, F. Catena¹, F. Cavone¹, S. D'Elios², S. Cappelli², E. Parolo¹, G. Casazza¹, E. De Marco¹

¹Oncoematologia Pediatrica, Pisa, ²Immunologia Pediatrica, Pisa, Italy

Introduzione: I disordini da immunodisregolazione, che comprendono la sindrome linfoproliferativa autoimmune (ALPS), patologie delle cellule T regolatorie, disordini del controllo della proliferazione cellulare e sindromi associate allo sviluppo di HLH, sono spesso caratterizzati da prominente impegno ematologico (citopenie autoimmuni, linfoproliferazione benigna, neoplasie). La diagnosi di immunodisregolazione è spesso complessa, e l'assenza di marcatori diagnostici specifici, fatta eccezione per alcune sindromi, rende ragione del frequente ritardo nella diagnosi nei pazienti con presentazione ematologica isolata.

Obiettivi: Ricercare alterazioni dell'ecostruttura splenica in pazienti con disordine da immunodisregolazione, anche in assenza di splenomegalia clinicamente evidente, per identificare elementi ecografici di sospetto per tali condizioni.

Pazienti e Metodi: Sono inclusi 10 pazienti con disordini da immunodisregolazione ad espressione ematologica e 10 pazienti consecutivi con citopenie autoimmuni croniche isolate, escludendo pazienti splenectomizzati, con neoplasia o in trattamento immunomodulante. Sono state eseguite ecografia standard e valutazione splenica con sonda lineare ad alta frequenza.

Risultati: Il gruppo di studio comprende pazienti con: ALPS-FAS (1), ALPS-U (3), APDS (1), PKC delta deficiency (1), STAT-3 gain of function (1), XLP-1 (1), fenotipo ALPS-like (2). Il gruppo di controllo include pazienti con piastrinopenia immunomediata (6) e neutropenia autoimmune (4). In 5 pazienti è stata riscontrata splenomegalia clinicamente e con ecografia standard. L'esame con sonda lineare ha evidenziato in 8/10 pazienti con immunodisregolazione una disomogeneità ecostrutturale splenica con multiple lesioni ipoecogene subcentimetriche (in 4 casi in assenza di splenomegalia), non evidenti all'esame standard. Solo un paziente (ALPS-like) non presentava né splenomegalia né alterazioni ecostrutturali, e uno (APDS) presentava splenomegalia ad ecostruttura omogenea. Nessun paziente del gruppo di controllo mostrava alterazioni volumetriche o strutturali.

Conclusioni: Sebbene la coorte analizzata sia di numero ridotto, lo studio suggerisce l'utilità di una valutazione mirata dell'ecostruttura splenica per la conferma del sospetto di immunodisregolazione ad espressione ematologica, anche in assenza di splenomegalia all'esame clinico ed ecografia standard.

P75

ELIMINAZIONE DELLE CRISI VASO-OCCLUSIVE DOPO EXAGAMGLOGENE AUTOTEMCEL IN PAZIENTI CON MALATTIA A CELLULE FALCIFORMI GRAVE

H. Frangoul¹, F. Locatelli², A. Sharma³, M. Bhatia⁴, M. Mapara⁵, L. Molinari⁶, D. Wall⁷, R. Liem⁸, P. Telfer⁹, A. Shah¹⁰, M. Cavazzana¹¹, S. Corbacioglu¹², D. Rondelli¹³, R. Meisel¹⁴, L. Dedeken¹⁵, S. Lobitz¹⁶, M. De Montalembert¹¹, M. Steinberg¹⁷, M. Walters¹⁸, S. Imren¹⁹

¹Sarah Cannon Center for Blood Cancer at The Children's Hospital at TriStar Centennial, Nashville, USA, ²Catholic University of the Sacred Heart, Rome, IRCCS, Ospedale Pediatrico Bambino, Gesù Rome, Italy, ³Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, USA, ⁴Department of Pediatrics, Columbia University Irving Medical Center, New York – Presbyterian-Morgan Stanley Children's Hospital, New York, USA, ⁵Department of Medicine, Division of Hematology/Oncology, Columbia University, New York, USA, ⁶Sarah Cannon Pediatric Transplant and Cellular Therapy Program at Methodist Children's Hospital, San Antonio, USA, ⁷The Hospital for Sick Children/University of Toronto, Toronto, Canada, ⁸Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago, Chicago, USA, ⁹Royal London Hospital, Barts Health NHS Trust, London, UK, ¹⁰Stanford University, Palo Alto, USA, ¹¹Necker-Enfants

Malades Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), University of Paris, Paris, France, ¹²University of Regensburg; Regensburg, Germany, ¹³University of Illinois at Chicago, Chicago, USA, ¹⁴Heinrich-Heine-University, Duesseldorf, Germany, ¹⁵Hopital Universitaire des Enfants Reine Fabiola, Brussels, Belgium, ¹⁶Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein; Koblenz, Germany, ¹⁷Boston University Chobanian & Avedisian School of Medicine, Boston, USA, ¹⁸UCSF Benioff Children's Hospital, Oakland, USA, ¹⁹Clinical Development Medical Director Vertex Pharmaceuticals, Inc, USA

Exagamglogene autotemcel (exa-cel) è una terapia cellulare, non virale, somministrata una sola volta e in corso di valutazione in una sperimentazione di fase 3 in pazienti di età compresa tra 12 e 35 anni affetti da malattia a cellule falciformi (SCD) e con un'anamnesi di ≥ 2 crisi vaso-occlusive (CVO)/anno nei 2 anni precedenti lo screening. L'endpoint primario di efficacia è la percentuale di pazienti liberi da CVO gravi per ≥ 12 mesi (VF12); l'endpoint secondario principale di efficacia è la percentuale di pazienti liberi da ricovero ospedaliero per CVO gravi per ≥ 12 mesi (HF12). I pazienti valutabili sono stati seguiti per ≥ 16 mesi dopo l'infusione di exa-cel. Alla data del 16 settembre 2022, 35 pazienti con SCD (età mediana 21 [intervallo 12-34] anni) hanno ricevuto exa-cel. Dei 17 pazienti valutabili, 16 (94,1%) hanno raggiunto VF12 (IC al 95%: 71,3%, 99,9%; $P=0,0001$) e tutti i 17 (100%) hanno raggiunto HF12 (IC al 95%: 80,5%, 100,0%; $P<0,0001$). Nei pazienti che hanno raggiunto VF12, la durata media libera da CVO era di 18,7 (intervallo: 13,1-36,5) mesi. Per tutti i pazienti, l'Hb totale media era di 12,0 g/dl al mese 3 ed è stata quindi mantenuta a $\geq 12,0$ g/dl; l'HbF media era del 36,8% al Mese 3 ed è stata quindi mantenuta a $\geq 40,0\%$, con distribuzione pancellulare. Tutti i pazienti hanno mostrato attecchimento di neutrofili e piastrine (mediana 27 e 33 giorni, rispettivamente). Tutti i pazienti hanno manifestato ≥ 1 evento avverso (EA), la maggior parte di grado 1 o 2; 34 pazienti (97,1%) hanno manifestato EA di grado 3 o 4 di gravità. Nessun paziente ha manifestato EA seri (SAE) considerati correlati a exa-cel. Non si sono riscontrate neoplasie maligne. Questi risultati dimostrano che, per i pazienti affetti da SCD, exa-cel può rappresentare una terapia funzionale somministrata una sola volta.

P76

EMOFILIA A LIEVE E MODERATA: PERCHÉ LA PROFILASSI? REPORT DI UN SINGOLO CENTRO SU 28 PAZIENTI

C. Gorio¹, E. Bertoni¹, W. Accini¹, G. Carracchia¹, G. Albrici², L.D. Notarangelo³, F. Porta¹

¹Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili, Brescia, ²Scuola di specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Brescia, ³Direzione Medica, Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili, Brescia, Italy

La terapia dei pazienti con emofilia A grave negli ultimi

anni ha subito profondi cambiamenti, che hanno portato all'utilizzo esteso di profilassi primaria. Ad oggi non vi sono tuttavia indicazioni univoche sull'approccio ai pazienti con emofilia A lieve e moderata. Di seguito riportiamo la casistica di pazienti seguiti presso l'U.O. di Oncoematologia Pediatrica degli Spedali Civili di Brescia, affetti da emofilia A lieve e moderata, in profilassi con fattore VIII. Dei 28 pazienti con emofilia A lieve e moderata, 8 (2 lievi e 6 moderati) sono in profilassi continuativa. 3 pazienti con fattore VIII basale del 3% hanno iniziato la profilassi a 3-4 anni, per pregressi traumi, in corrispondenza con l'inizio della scuola materna. 1 paziente, con numerosi sanguinamenti, l'ha iniziata a 8 anni, dopo plurimi rifiuti negli anni precedenti. Gli altri pazienti hanno iniziato nella seconda decade di vita, per motivi diversi, legati allo stile di vita, come attività sportiva agonistica, o per il riscontro di numerose infusioni per dolori articolari, anche in assenza di episodi emorragici acuti, o altri per la presenza di target joint. I regimi sono stati variabili, soprattutto come frequenza di infusioni, da 50UI/kg 1 volta/settimana a 50UI/kg ogni 72 ore. La compliance è stata ottima, senza interruzioni di terapia e con scarsa necessità di dosi aggiuntive. Dalla valutazione della nostra casistica emerge che la personalizzazione della profilassi, sia in termini di regime che di età di inizio, risulta fondamentale nei pazienti con emofilia A lieve e moderata. Riteniamo che non solo i sanguinamenti, ma anche altri fattori quali l'attività sportiva, lo stile di vita, la vivacità dei pazienti e la predisposizione dei genitori debbano guidare i clinici nel proporre la profilassi. Sarebbe importante eseguire studi prospettici multicentrici per ottenere maggiori evidenze e poter creare linee guida specifiche per questa categoria di pazienti.

P77

IL TRATTAMENTO CON VEMURAFENIB PER ISTIOCTIOSI A CELLULE DI LANGERHANS MULTISISTEMICA NON PREVIENE LO SVILUPPO DI COMPLICANZA NEURODEGENERATIVA

I. Trambusti¹, S. Gaspari², F. Dell'Acqua³, M. Cellini⁴, A. Trizzino⁵, A. Tondo¹, M. Mortilla⁶, C. Barba⁷, E. Sieni¹

¹Pediatric Hematology-Oncology Department, IRCCS Meyer Children's University Hospital, Florence, ²Pediatric Hematology/Oncology Department, Cell and Gene Therapy, Scientific Institute for Research, IRCCS Bambino Gesù Children's Hospital, Rome, ³Pediatric Hematology-Oncology Department, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ⁴Pediatric Hematology Oncology Department, Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Modena, Modena, ⁵Pediatric Hemato-Oncology Department, ARNAS Ospedali Civico, G. Di Cristina, Palermo, ⁶Pediatric Radiology Department, IRCCS Meyer Children's University Hospital, Florence, ⁷Neuroscience Department, IRCCS Meyer Children's University Hospital, Florence, Italy

L'inibitore di Braf, Vemurafenib, ha radicalmente migliorato la sopravvivenza dei pazienti affetti da Istiocitosi a cellule di Langerhans multisistemica (ICL-

MS) refrattaria alla terapia standard ed è promettente per il trattamento della complicità neurodegenerativa (ND-ICL). Lo sviluppo di ND-ICL in corso di trattamento con Vemurafenib non è riportato in letteratura. Riportiamo 5 pazienti (3 maschi) riferiti da 4 centri AIEOP con diagnosi di ICL multisistemica BRAF V600E+ all'età mediana di 5 mesi, 4/5 con interessamento di organi a rischio. La RM encefalo era negativa per ND-ICL in tutti i pazienti prima dell'inizio del Vemurafenib. Fattori di rischio noti per ND-ICL erano presenti in 2/5 pazienti (diabete insipido, n=1, lesioni craniofacciali, n=1). Tutti i pazienti hanno ricevuto una o più linee di trattamento prima dell'inizio del Vemurafenib per riattivazione e/o progressione di malattia multisistemica. Tutti i pazienti hanno sviluppato ND-ICL radiologica ad una mediana di 2 anni dall'inizio del Vemurafenib. Il quadro RM era severo (con lesioni cerebrali e pontine) in 3/5 casi, lieve-moderato in 2/5. Manifestazioni cliniche conclamate erano presenti in 1/5 pazienti, alterazioni neurofisiologiche in 2/5, 3/5 pazienti erano asintomatici. L'età mediana di diagnosi di ND-ICL era di 3.3 anni, dopo circa 2.9 anni dalla diagnosi di ICL. Vemurafenib è stato sospeso in 2/5 pazienti, uno dei quali ha iniziato immunoglobuline ad alte dosi per ND-ICL. Tutti sono stati monitorati annualmente con RM, visita neurologica e potenziali evocati. Ad un follow-up mediano di 12 mesi 4/5 pazienti sono rimasti stabili, il paziente sintomatico è peggiorato. Studi preclinici suggeriscono l'utilizzo di inibitori di Braf nella complicità neurodegenerativa. Tuttavia, nella nostra casistica, Vemurafenib non appare prevenire lo sviluppo di questa temibile complicità in pazienti con malattia multisistemica. Studi ulteriori con altri inibitori delle MAPK e più ampie casistiche appaiono mandatori.

P78

IL "CALEIDOSCOPIO" DEI DIFETTI TNFRSF13B/TACI CORRELATI: UN'ESPERIENZA MONOCENTRICA

A. Beccaria¹, M. Lanciotti², M.C. Giarratana², I. Ceccherini³, A. Grossi³, R. Caorsi⁴, M. Gattorno⁴, P. Terranova², M. Lupia², D. Coviello⁵, S. Zanardi², M. Miano², C. Dufour², F. Fioredda²

¹Centro DOPO, Dipartimento Emato-Oncologico-Trapianto Cellule Staminali Ematopoietiche, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ²UO Ematologia - Dipartimento Emato-Oncologico-Trapianto Cellule Staminali Ematopoietiche, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ³Unità di Genetica medica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ⁴Centro Malattie Autoinfiammatorie, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ⁵Unità di Genetica umana, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy

Uno dei più comuni geni implicati nell'immunodeficienza comune variabile (CVID) è TNFRSF13B/TACI il cui fenotipo è caratterizzato da ipogammaglobulinemia, linfocitopenia, linfoproliferazione ed autoimmunità. Non sempre la malattia ha completa espressione

fenotipica; in alcuni casi i sintomi possono essere incompleti e/o tardivi. Per tale motivo le forme ad espressione "parziale" (i.e. citopenie autoimmuni) sono difficilmente attribuibili a varianti del suddetto gene. Scopo dello studio è descrivere le caratteristiche associate a mutazione del gene TACI in soggetti valutati presso l'Unità di Ematologia o come consulenti per pazienti ricoverati in altre Unità dell'IRCCS Istituto Giannina Gaslini per citopenia autoimmune croniche refrattarie, ALPS/ALPS like o ipogammaglobulinemia. Dal 2015 al 2022, 305 pazienti sono stati studiati dal punto di vista immunologico e genetico (pannello NGS di 160 geni). Ventotto pazienti (43% femmine) con età mediana all'esordio di 10 anni (range 0.1-48) con citopenia autoimmune (14, 50%), ALPS/ALPS-like (9, 32%) o fenotipo CVID (5, 18%) erano mutati TACI. La riduzione di almeno una classe di immunoglobuline è stata documentata in 10/25 pazienti (40%) di cui 5 con fenotipo CVID, 2 ALPS/ALPS like e 3 soggetti con citopenia immune (p=0.003). La linfocitopenia è stata osservata in 6/9 dei pazienti con citopenia (67%), in 1/9 (11%) ALPS/ALPS like e in 2/9 CVID (22) (p=ns). L'immunologia (dosaggio Ig e conta linfocitaria) era normale in 9/25 soggetti (32%) di cui 6/9 (67%) citopenici e 3/9 (33%) ALPS/ALPS like. In sintesi, nella corte studiata il 10% dei soggetti presentava varianti del gene TACI. Nei soggetti con fenotipo CVID erano sempre presenti alterazioni immunologiche, mentre in un terzo dei casi le stigmati tipiche erano del tutto assenti. La presente osservazione suggerisce di non sottovalutare l'importanza dell'approfondimento immunologico e genetico in particolari casi di citopenie croniche/refrattarie e sindromi ALPS/ALPS like.

P79

INDIPENDENZA DA TRASFUSIONE DOPO ESAGAMGLOGENE AUTOTEMCEL IN PAZIENTI CON BETA-TALASSEMIA (TDT) TRASFUSIONE- DIPENDENTE

F. Locatelli¹, P. Lang², S. Corbacioglu³, A. Li⁴, J. De La Fuente⁵, D. Wall⁶, R. Meisel⁷, A. Shah⁸, R. Liem⁹, M. Mapara¹⁰, B. Carpenter¹¹, J. Kwiatkowski¹², M. Cappellini¹³, A. Kattamis¹⁴, S. Sheth¹⁵, S. Grupp¹⁶, P. Kohli¹⁷, D. Shi¹⁷, Y. Bobruff¹⁷, L. Ross¹⁷

¹Catholic University of the Sacred Heart, Rome, IRCCS, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Rome, Italy, ²University of Tübingen, Tübingen, Germany, ³University of Regensburg, Regensburg, Germany, ⁴BC Children's Hospital, University of British Columbia, Vancouver, Canada, ⁵Imperial College Healthcare NHS Trust, St Mary's Hospital, London, UK, ⁶The Hospital for Sick Children/University of Toronto, Toronto, Canada, ⁷Heinrich-Heine-University, Duesseldorf, Germany, ⁸Stanford University, Palo Alto, USA, ⁹Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago, Chicago, USA, ¹⁰Herbert Irving Comprehensive Cancer Center, Columbia University, New York, USA, ¹¹University College London Hospitals NHS Foundation Trust, London, UK, ¹²Division of Haematology, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, USA;

Department of Paediatrics, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA, ¹³Researcher University of Milan, Italy, ¹⁴Professor of Pediatric Hematology-Oncology National and Kapodistrian University of Athens, Greece, ¹⁵Joan and Sanford I Weill Medical College of Cornell University, New York, USA, ¹⁶Children's Hospital of Philadelphia, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, USA, ¹⁷Vertex Pharmaceuticals Incorporated, Boston, USA

Exagamglogene autotemcel (exa-cel) è una terapia cellulare, non virale, somministrata una sola volta e in corso di valutazione in una sperimentazione di fase 3 in pazienti di età compresa tra 12 e 35 anni con TDT con un'anamnesi di trasfusioni di globuli rossi concentrati (RBC) ≥ 100 ml/kg/anno o ≥ 10 U/anno nei 2 anni precedenti lo screening. Gli endpoint di efficacia primari e secondari principali sono la percentuale di pazienti che hanno mantenuto un'emoglobina (Hb) media ponderata ≥ 9 g/dl senza trasfusione di globuli rossi per ≥ 12 mesi (TI12; endpoint primario) e ≥ 6 mesi (TI6; endpoint secondario principale). I pazienti valutabili sono stati seguiti per ≥ 16 mesi dopo l'infusione di exa-cel. Alla data del 06 settembre 2022, 48 pazienti (età mediana 20 [intervallo 12-35] anni; 28 [58,3%] con genotipi gravi [$\beta 0/\beta 0$ o $\beta 0/\beta 0$ -like]) hanno ricevuto exa-cel. Dei 27 pazienti valutabili, 24 (88,9%) hanno raggiunto TI12 e TI6 (IC al 95%: 70,8%, 97,6%; $P < 0,0001$). I 3 pazienti che non hanno raggiunto TI12 presentavano riduzioni sostanziali (70,3%, 79,6% e 95,5%) del volume trasfusionale. Per tutti i pazienti, l'Hb totale media era ≥ 11 g/dl al Mese 3 (≥ 12 g/dl dal Mese 6 in poi) e l'HbF media era ≥ 6 g/dl al Mese 3 (≥ 9 g/dl dal Mese 6 in poi) con distribuzione pancellulare. Tutti i pazienti hanno mostrato attecchimento di neutrofili e piastrine (mediana 29 e 44 giorni, rispettivamente). Tutti i pazienti hanno manifestato ≥ 1 evento avverso (EA), la maggior parte di grado 1 o 2; 41 pazienti (85,4%) hanno manifestato EA di grado 3 o 4 di gravità. Due pazienti hanno manifestato EA seri (SAE) considerati correlati a exa-cel. Tutti i SAE si sono risolti. Non si sono verificati decessi, interruzioni o neoplasie maligne. Questi risultati dimostrano che exa-cel può rappresentare per i pazienti affetti da TDT una terapia funzionale somministrata una sola volta.

P80

ABSTRACT WITHDRAWN.

P81

ITP CRONICA: STUDIO DELL'IMMUNOFENOTIPO ESTESO T-B

C. Gorio¹, S. Rossi¹, D. Moratto², M. Chiarini², E. Bertoni¹, G. Carracchia¹, W. Accini¹, G. Albrici³, L.D. Notarangelo⁴, F. Porta¹

¹Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili, Brescia, ²Unità di citofluorimetria, Laboratorio di

Chimica Clinica, ASST Spedali Civili, Brescia, ³Scuola di specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Brescia, ⁴Direzione Medica, Presidio Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili, Brescia, Italy

La piastrinopenia immune (ITP) presenta un'etiologia immunomediata, ma il meccanismo alla base di tale patologia e del rischio di cronicizzazione non è ancora ben definito. Abbiamo valutato l'immunofenotipo esteso B-T-NK di 21 pazienti (10 femmine, 11 maschi, età mediana 15 anni) con ITP cronica seguiti presso il nostro Centro. L'analisi è stata eseguita su campioni di sangue periferico. Sono state analizzate le sottopopolazioni base T (CD3+,CD4+,CD8+), B (CD19+) e NK (CD56+CD16+). L'analisi delle sottopopolazioni T è stata approfondita utilizzando i markers CD45RA, CCR7 e CD31 mentre quella sottopopolazioni B utilizzando i markers CD38, CD27, IgM, IgD. Dei 21 pazienti analizzati, 5 pazienti non hanno mostrato alterazioni immunofenotipiche rispetto ai valori di riferimento per età. In 13 casi sono state riscontrate alterazioni nel comparto T, in 6 nel comparto B (di cui 4 combinate). Non sono state osservate alterazioni rispetto alla norma delle sottopopolazioni base T-B-NK. Per quanto riguarda l'immunofenotipo esteso, abbiamo riscontrato una riduzione delle percentuali di T CD8+central memory (CD45RA-CCR7+), associata ad un incremento relativo linfociti CD8+TEMRA (CD45RA+CCR7-). La distribuzione dei linfociti B ha invece mostrato un aumento delle cellule CD19+CD21low con un aumento della componente switched memory (CD19+IgM-CD27+). In base ai risultati ottenuti riteniamo che le alterazioni immunologiche alla base delle ITP croniche siano complesse, coinvolgendo prevalentemente i linfociti T o entrambe le linee linfocitarie e determinando un aumento dello stato di attivazione. Il programma futuro è quello di aumentare la casistica e confrontare tali dati con le forme di ITP di nuova insorgenza che guariscono entro l'anno dall'esordio. A tale scopo è in programma l'esecuzione di uno studio multicentrico prospettico nell'ambito del GdL della Coagulazione AIEOP. L'obiettivo finale è cercare eventuali marker predittivi di cronicizzazione per migliorare la gestione dei pazienti con ITP fin dalle prime fasi della malattia.

P82

LA COMPLICANZA NEURODEGENERATIVA NEI PAZIENTI AFFETTI DA ISTIOCITOSI A CELLULE DI LANGERHANS. I DATI DEL REGISTRO ITALIANO

I. Trambusti¹, S. Gaspari², S. Chiaravalli³, F. Dell'Acqua⁴, C. De Fusco⁵, A. Trizzino⁶, A. Verrico⁷, V. Barat⁸, M.L. Coniglio¹, M. Mortilla⁹, A. Tondo¹, C. Barba¹⁰, E. Sieni¹

¹Pediatric Hematology-Oncology Department, IRCCS Meyer Children's University Hospital, Florence, ²Pediatric Hematology/Oncology Department, Cell and Gene Therapy, Scientific Institute for Research, IRCCS Bambino Gesù Children's Hospital, Rome, ³Pediatric Oncology Unit, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, ⁴Pediatric Hematology-Oncology

Department, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ⁵Department of Haematology, AORN "Santobono-Pausilipon", Naples, ⁶Department of Pediatric Hemato-Oncology, ARNAS Ospedali Civico, G. Di Cristina, Palermo, ⁷Neuro-Oncology Unit, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genoa, ⁸Pediatric Hematology-Oncology Department, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino, ⁹Pediatric Radiology Department, IRCCS Meyer Children's University Hospital, Florence, ¹⁰Neuroscience Department, IRCCS Meyer Children's University Hospital, Florence, Italy

La neurodegenerazione (ND-ICL) è una temibile complicanza della istiocitosi a cellule di Langerhans (ICL), causa di severe disabilità. Le casistiche riportate sono limitate, l'approccio diagnostico e il trattamento non sono codificati. Dei 625 pazienti arruolati al registro italiano della ICL (RICLa), 54 (8.6%) sono stati riferiti con ND-ICL da 8 centri AIEOP. L'età mediana alla diagnosi di ND-ICL era 59 mesi, ad una mediana di 2.5 anni dalla diagnosi di ICL. Dei 54 pazienti, 35 (65%) avevano malattia multi-sistemica, 10 interessamento di organi a rischio. Diabete insipido e/o lesioni craniofacciali erano riportati in 44/54 (81%); dei restanti 10 pazienti, 9 erano BRAF V600E+ mutati. Manifestazioni cliniche conclamate erano presenti in 13/54 (24%) pazienti; alterazioni lievi dell'esame obiettivo neurologico e/o dei potenziali evocati in 21/54 (39%); solo alterazioni radiologiche in 20/54 (37%). I pazienti sono stati seguiti per un follow-up mediano di 8.5 anni dalla diagnosi di ND-ICL con RM encefalo, visita neurologica e potenziali evocati annuali. In totale, 10/54 (19%) pazienti hanno presentato un peggioramento radiologico ad una mediana di 5 anni. Le manifestazioni cliniche sono comparse ad una mediana di 2.6 anni (range, 0-7 anni) dalla diagnosi. Dei 54 pazienti, 28 (19 asintomatici, 4 paucisintomatici, 5 sintomatici) non sono stati trattati e sono rimasti stabili nel 89% dei casi (25/28). I restanti 26 pazienti (18 paucisintomatici, 8 sintomatici) hanno ricevuto immunoglobuline ad alte dosi (n=23), inibitori MAPK (n=6) o entrambi (n=2). Tredici dei 18 pazienti (72%) paucisintomatici sono rimasti stabili o sono migliorati, i restanti sono peggiorati. In conclusione, il 9% dei pazienti affetti da ICL sviluppa ND-ICL. La mutazione BRAF V600E sembra rappresentare un fattore di rischio indipendente da diabete insipido e lesioni craniofacciali. L'approccio diagnostico standardizzato proposto dal nostro gruppo permette di identificare i pazienti in fase precoce, suscettibile di trattamento.

P83

INFOISTIOCITOSI EMOFAGOCITICA FAMILIARE: STUDIO DI OUTCOME SU 148 PAZIENTI INCLUSI NEL REGISTRO ITALIANO HLH NEL PERIODO 2007-2021

F. Pegoraro¹, A. Chinnici², L. Beneforti², M. Tanturli³, I. Trambusti², C. De Fusco⁴, C. Micalizzi⁵, N. Bertorello⁶, S. Cesaro⁷, S. Gaspari⁸, F. Dell'Acqua⁹, A. Todesco¹⁰, C. Favre², A. Tondo², M.L. Coniglio², E. Sieni²

¹Onco-ematologia, Ospedale Pediatrico Meyer IRCCS;

Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze, ²Onco-ematologia, Ospedale Pediatrico Meyer IRCCS, Firenze, ³Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali "Mario Serio", Università di Firenze, ⁴AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, ⁵Onco-ematologia Pediatrica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ⁶Onco-ematologia Pediatrica, A.O. Città della Salute e della Scienza-Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, ⁷Onco-ematologia Pediatrica, Dipartimento Materno Infantile, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona, ⁸Onco-ematologia Pediatrica, Terapia Cellulare e Genica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma, ⁹Dipartimento di Pediatria, Fondazione MBBM, Università di Milano-Bicocca, Monza, Italia, ¹⁰Onco-ematologia Pediatrica, Università di Padova, Italy

La linfoistiocitosi emofagocitica familiare (FHL) è una sindrome iperinflammatoria rara e potenzialmente fatale, causata da difetti genetici della via citotossica granulodipendente di linfociti NK/T-CD8. Il trapianto di midollo osseo (TMO) è l'unico trattamento curativo.

Dal Registro Italiano HLH sono stati selezionati 148 pazienti (età mediana 11.5 mesi) con diagnosi genetica di FHL nel periodo 2007-2022. Le diagnosi genetiche includevano: FHL2 (n=48, 32%), FHL3 (n=41, 28%), FHL4 (n=2, 1%), FHL5 (n=16, 11%), XLP-1 (n=12, 8%), XLP-2 (n=12, 8%), GS2 (n=9, 6%) e CHS (n=8, 5%). Le manifestazioni cliniche principali includevano: febbre (88%), splenomegalia (82%), epatomegalia (57%), citopenia bilineare (66%), ipertransaminasemia (49%) e manifestazioni neurologiche (33%). Un terzo dei pazienti aveva criteri HLH-2004 incompleti. Dei 148 pazienti, 111 sono stati trattati con chemioterapia: HLH-94 (20%), HLH-2004 (51%) ed Euro-HIT (5%). I restanti 37 pazienti hanno ricevuto solo steroidi (12%) o nessuna terapia (13%). Dei pazienti trattati con chemioterapia, 65 (59%) hanno raggiunto una risposta completa e 21 (19%) parziale. In 33 pazienti (22%) la malattia si è riattivata e 91 (61,5%) sono stati sottoposti a TMO (77 sono sopravvissuti, con follow-up mediano di 67 mesi). Complessivamente, 98 pazienti (66%) sono sopravvissuti dopo un follow-up mediano di 30 mesi. I fattori predittivi di non risposta all'analisi univariata includevano: età <6m, piastrinopenia (<20.000/uL), iperferritinemia (>5.000 ng/mL) e iperbilirubinemia (>2 mg/dL); quelli di mortalità pre-trapianto: iperferritinemia e iperbilirubinemia; quelli di mortalità globale: età <6m e iperbilirubinemia. All'analisi multivariata, l'iperbilirubinemia si è confermata come fattore predittivo di mortalità pre-trapianto (OR 4,29; p=0,02). Nonostante i recenti progressi nella gestione terapeutica, la FHL rimane una condizione potenzialmente letale in 1/4 dei pazienti. Il coinvolgimento epatico è il principale fattore predittivo di mortalità precoce.

P84

MORTALITÀ E COMPLICANZE CLINICHE IN PAZIENTI CON ANEMIA FALCIFORME CON CRISI VASO-OCCLUSIVE RICORRENTI IN ITALIA

C. Udeze¹, M. Dovizio², C. Veronesi², L. Degli Esposti², N. Li¹, T.X.M.P. Dang¹, G.L. Forni³

¹Vertex Pharmaceuticals, Inc, Roma, ²CliCon S.R.L. Società Benefit, Bologna, ³Centro della Microcitemia, Anemie Congenite e Dismetabolismo del Ferro, Genova, Italy

Questo studio ha analizzato la mortalità e le complicanze cliniche in pazienti con AF e CVO ricorrenti in Italia. Questo studio di coorte retrospettivo ha utilizzato un database amministrativo delle unità sanitarie locali italiane per identificare pazienti con AF dal 1 gennaio 2010 al 1 febbraio 2019. I pazienti idonei dovevano presentare ≥ 2 CVO all'anno in 2 anni consecutivi durante il periodo di eleggibilità e dovevano essere arruolati continuativamente per 1 anno prima e dopo la loro data indice (seconda CVO nel secondo anno di 2 anni consecutivi). Ogni paziente è stato abbinato a 5 controlli sani per età, area geografica, sesso e anno indice. I pazienti e i controlli sono stati seguiti dalla data indice fino al decesso, all'uscita dal database o alla fine del periodo di studio (1° febbraio 2020). La mortalità (percentuale della popolazione totale e relativo tasso [decessi per 100 persone-anno]) è stata riassunta per pazienti con AF e controlli, mentre la significatività ($P < 0,05$) per le percentuali di mortalità è stata verificata tramite Z-test. Le complicanze cliniche (percentuale di popolazione totale) sono state riassunte in modo descrittivo durante il follow-up per i pazienti con AF. In totale, 111 pazienti eleggibili sono stati abbinati a 555 controlli. L'età media dei pazienti era di 24,5 anni; il 49,5% era di sesso maschile. La percentuale di mortalità (AF: 9/111 [8,1%] vs controlli: 13/555 [2,3%]) e il tasso per 100 persone-anno (1,6 vs 0,42; $P < 0,001$, rispettivamente) erano maggiori per i pazienti con AF rispetto ai controlli. Le complicanze prevalenti nei pazienti erano dolore cronico (17,1%), complicanze epatiche (13,5%), necrosi avascolare (10,8%) e calcoli biliari (10,8%).

Nonostante le migliori cure disponibili, i pazienti con AF con CVO ricorrenti continuano a manifestare significative complicanze cliniche correlate alla AF e mortalità elevata, evidenziando la necessità di terapie innovative in questo ambito.

P85

MORTALITÀ E COMPLICANZE CLINICHE IN PAZIENTI CON BETA TALASSEMIA TRASFUSIONE-DIPENDENTE IN ITALIA

C. Udeze¹, M. Dovizio², C. Veronesi², L.D. Esposti², N. Li¹, T.X.M.P. Dang¹, G.L. Forni³

¹Vertex Pharmaceuticals, Inc, Roma, ²CliCon S.R.L. Società Benefit, Bologna, ³Centro della Microcitemia, Anemie Congenite e Dismetabolismo del Ferro, Genova, Italy

Questo studio ha analizzato la mortalità e le complicanze cliniche in pazienti con TTD in Italia. Questo studio di coorte retrospettivo longitudinale ha utilizzato un database delle unità sanitarie italiane per identificare pazienti con ≥ 8 TGR nell'arco di un periodo di 12 mesi e ≥ 1 prescrizione di terapia ferrochelante (TFC) tra il 1 gennaio 2010 & 1 febbraio 2019. La data indice era la

prima di ≥ 8 TGR nell'arco di 12 mesi durante il periodo di eleggibilità. I pazienti idonei dovevano essere continuativamente arruolati per 1 anno prima e dopo la data indice. Ogni paziente è stato abbinato a 5 controlli sani per età, area geografica, sesso e anno indice. I pazienti e i controlli sono stati seguiti dalla data indice fino al decesso, all'uscita dal database o alla fine del periodo di studio (1° febbraio 2020), a seconda di quale evento si è verificato per primo. La mortalità (percentuale della popolazione totale e relativo tasso [decessi per 100 anni-persona]) è stata riassunta per pazienti e controlli, mentre la significatività ($P < 0,05$) per le percentuali di mortalità è stata valutata tramite Z-test. Le complicanze cliniche sono state riassunte durante il follow-up per i pazienti con TTD. In totale, 214 pazienti con TTD eleggibili sono stati abbinati a 1.070 controlli. L'età media dei pazienti era di 46,7 anni; il 45,8% era di sesso maschile. La percentuale di mortalità (pazienti con TTD: 47/214 [22,0%] vs controlli: 48/1.070 [4,5%]; $P < 0,001$.) e il tasso per 100 anni-persona (4,8 vs. 0,8) erano maggiori per i pazienti con TTD rispetto ai controlli. Le complicanze prevalenti nei pazienti con TTD sono state complicanze endocrine (19,2%), complicanze epatiche (14,5%), neoplasie maligne (13,1%), complicanze cardiopolmonari (12,1%) e muscoloscheletriche (10,3%). I pazienti con TTD manifestano sostanziali complicanze cliniche e mortalità elevata, evidenziando la necessità di terapie innovative in questo ambito.

P86

OSTEONECROSI DELLA SPALLA NELLA DREPANOCITOSI IN ETÀ PEDIATRICA

V. Privitera¹, A.D. Cossio², M. Tealdo¹, D. Silvestri³, M. Lattuada¹, P.C. Corti¹, G.M. Ferrari¹

¹Dipartimento di Ematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Università di Milano-Bicocca, Monza, ²Dipartimento di Ortopedia, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Università di Milano-Bicocca, Monza, ³Centro di ricerca Tettamanti, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Università di Milano-Bicocca, Italy

Nella malattia drepanocitica (SCD) le crisi vaso-occlusive ricorrenti, gli infarti ossei, l'osteomielite causano necrosi avascolare dell'osso (AVN). La spalla, dopo l'anca, rappresenta la sede più colpita. Dopo il dolore compare progressiva disabilità cronica. Presso il nostro centro è in corso uno studio osservazionale sull'AVN della spalla. Sono state riviste le cartelle cliniche dei pazienti SCD seguiti per un follow-up di almeno sei mesi e le risonanze magnetiche (RM) arti superiori eseguite tra il 2009 e il 2022. La classificazione dell'AVN è stata eseguita secondo un sistema di codifica alfanumerico messo a punto in collaborazione con il servizio di Ortopedia. Nel periodo in esame 40 pazienti con SCD (età mediana a novembre 2022: 15,2, range: 7,3 – 25,6) hanno eseguito 88 RM arti superiori e l'AVN della spalla è stata riscontrata in 16 casi (40%), 12 con genotipo SS e 4 eterozigoti composti S β 0, ad una età media di $13,9 \pm 3,9$ anni (range 8–22). L'incidenza

cumulativa dell'AVN della spalla è risultata del 66,7% (SE 11,8). Dieci pazienti hanno presentato anche AVN dell'anca. Inoltre il 66% (4/6) dei pazienti con pregressa osteomielite agli arti superiori ha poi sviluppato AVN. Viceversa, nel gruppo senza pregressa osteomielite, il 35% (12/34) ha sviluppato AVN della spalla. Otto pazienti, tutti sintomatici, sono stati sottoposti ad intervento di core decompression ad una età media di 17,4 (range: 14,3 – 23,2), con beneficio. Con i limiti della casistica ridotta e dello studio monocentrico, l'elevata incidenza di AVN della spalla nella popolazione indagata indica la necessità di eseguire periodicamente la RM arti superiori oltre che inferiori nei bambini affetti da SCD, anche nei soggetti asintomatici. Il genotipo SS e S β 0 si conferma avere un fenotipo di malattia più severo e con una maggior predisposizione all'AVN.

P87

QUALITÀ DI VITA SALUTE-CORRELATA IN BAMBINI E ADOLESCENTI CON DREPANOCITOSI: SIAMO SICURI DI COMPRENDERLA CORRETTAMENTE? PAZIENTI E GENITORI POTREBBERO AVERE OPINIONI DIVERSE

D. Fantasia¹, G. Reggiani¹, M.P. Boaro¹, E.J. Maran¹, I. Baido¹, M.E. Delle Fave¹, A. Biffi¹, A.C. Frigo², R. Colombatti¹

¹UOC Oncoematologia Pediatrica, DIDAS Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedale, Università Padova, ²Dipartimento di Scienze cardio-toracovascolari e sanità pubblica, Università degli Studi di Padova, Italy

La Drepanocitosi può determinare riduzione della qualità di vita salute-correlata (Health-Related Quality of Life, HRQoL) legata a complicanze e frequenti ospedalizzazioni. Obiettivo primario dello studio era determinare la HRQoL di pazienti seguiti presso il nostro Centro e rispettivi caregivers. Obiettivo secondario era ricercare possibili correlazioni tra HRQoL e variabili demografiche/cliniche/socioeconomiche. Abbiamo utilizzato il Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) per rilevare la HRQoL in pazienti di età 6-26 anni: PROMIS Pediatric Profile 49 v.2.0, PROMIS Adult Profile 57 v.2.1, PROMIS Parent Proxy Profile 49 v.2.0, PROMIS Emotional Support, PROMIS Instrumental Support. Per ogni dominio abbiamo ottenuto un T-Score. Per ricercare correlazioni tra PROMIS e variabili clinico-ematologiche e socioeconomiche abbiamo utilizzato t-Student Test, Wilcoxon Test, Spearman's Agreement Test e Correlation Agreement Test. Abbiamo incluso 53 pazienti (45% femmine, età media 14,2 anni, 80% genotipo HbSS, 83% origine africana) con un rispettivo genitore. Metà dei pazienti aveva moderata compromissione della HRQoL in almeno un dominio PROMIS; 2/3 avevano provato dolore nei 7 giorni precedenti. I pazienti di 14-26 anni avevano punteggi peggiori rispetto a quelli di 6-13 anni in ogni dominio, specialmente Interferenza del dolore ($p=0,0001$), Intensità del dolore ($p=0,0039$), Sintomi depressivi ($p=0,0273$), Astenia

($p=0,0298$). I genitori avevano scarso accordo con i pazienti in ogni dominio, soprattutto Interferenza del dolore (coefficiente di accordo negativo -0,074) e Ansia. I genitori in confronto ai pazienti sovrastimavano l'Interferenza del dolore, mentre sottostimavano Ansia e Sintomi depressivi. Nessun giovane adulto (18-26 anni) riportava di avere adeguato supporto emotivo; molti avrebbero apprezzato tutoraggio per accedere al mercato del lavoro. Lo studio dimostra l'applicabilità del PROMIS in una coorte di pazienti con Drepanocitosi in Italia e la riduzione in una significativa percentuale di domini della HRQoL in tale popolazione. La HRQoL dovrebbe essere maggiormente investigata in bambini e adolescenti, che hanno diversa percezione della malattia rispetto ai genitori.

P88

QUANDO UNA VITAMINA PUÒ FARE LA DIFFERENZA. UN CASO DI DEFICIT SEVERO DI VITAMINA B12

I. Trambusti, A. Fiordelisi, M. Veltroni, E. Chiocca, F. Trevisan, A. Tondo, E. Sieni, I. Trambusti

Centro di Eccellenza di Oncologia ed Ematologia Pediatrica SOC Oncologia, Ematologia, TCSE e Terapia Genica, AOU Meyer IRCCS, Firenze, Italy

SB, bambina di 1 aa, giunge al DEA per astenia, sopore ed inappetenza. Obiettivamente si presentava iporeattiva ed ipotonica, con difficoltà nel controllo del capo e tronco, fontanella anteriore ampia e depressa, capelli radi e fini, no organomegalia, 5°centile di peso. Dall'anamnesi emerge allattamento al seno esclusivo, regressione dello sviluppo neuromotorio nell'ultimo mese. Agli esami ematici presentava grave pancitopenia (Hb 3.3 gr/dl, MCV 109 fl, Gb 1700/mmc, PLT 30000/mmc), reticolociti 16.000/mmc e striscio periferico con macrocitosi senza neutrofili polisegmentati. Nel sospetto di patologia proliferativa veniva eseguito aspirato midollare che mostrava la presenza severa displasia bilineare, mioide ed eritroide, in assenza di blasti. Parallelamente, venivano escluse possibili cause di displasia midollare quali malattie autoimmunitarie, celiachia, tireopatie, infezioni, emoglobinuria parossistica notturna, deficit rame, malattia di Gaucher. Vista la regressione neuromotoria e la pancitopenia abbiamo inoltre valutato assetto vitaminico individuando un severo deficit di vitamina B12 ($<100\text{pg/ml}$), confermato dall'aumento dell'omocisteina e acido metilmalonico. La RMN encefalo evidenziava una diffusa atrofia cerebrale con ritardo della mielinizzazione. SB è stata avviata rapidamente a terapia sostitutiva con idrossicobalamina intramuscolo con rapida ripesa della crasi ematica, dell'appetito con incremento ponderale e miglioramento del quadro neuromotorio. A 6 mesi dalla diagnosi la RM encefalo che ha mostrato un miglioramento dell'atrofia cerebrale e della mielinizzazione e l'aspirato midollare è risultato nella norma per cellularità e morfologia cellulare. La displasia midollare, la pancitopenia ed in particolare la piastrinopenia grave come nel nostro caso sono rare manifestazioni del deficit di cobalamina, condizione poco frequente nella popolazione

pediatrica. La diagnosi e il trattamento precoci sono determinanti per ridurre gli esiti a distanza. Le sequele neurologiche, infatti, dipendono dalla severità e dalla durata della carenza vitaminica e possono essere irreversibili, soprattutto se diagnosticata sopra l'anno di età.

P89

RISCHIO INFETTIVO IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA ITP/ALPS IN TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA: DATI PRELIMINARI

E. Palmisani¹, G. Brucci², F. Fioredda¹, M. Miano¹, M.C. Giarratana¹, A. Mesini², M. Mariani², C. Saffiotti², S. Pestarino¹, L. Arcuri¹, C. Dufour¹, E. Castagnola²

¹IRCCS G. Gaslini, UOC Ematologia, Genova, ²IRCCS G. Gaslini, UOC Malattie Infettive, Genova, Italy

Introduzione: Micofenolato (MMF) e rapamune (MMF) sono la terapia immunosoppressiva usata per il trattamento di seconda linea nelle ITP e ALPS. In letteratura non esistono dati riguardanti il rischio infettivo in questa tipologia di pazienti.

Obiettivi: Descrivere il rischio infettivo in una coorte di pazienti affetti da ITP e ALPS (definitiva e probabile, secondo i criteri NIH 2009)/ALPS like in terapia immunosoppressiva (MMF e rapamune).

Pazienti e Metodi: Le informazioni sono derivate dal database nazionale ALPS (AIEOP). Indice di infezione è calcolato dividendo il numero di eventi per i giorni-persone a rischio x 1000. Sono stati presi in considerazione solo gli eventi infettivi che hanno richiesto un ricovero.

Risultati: Sono risultati elegibili allo studio 103 pazienti con diagnosi di ITP (31/103) e fenotipo ALPS/ALPS like (72/103) in terapia con immunosoppressori: 17 (16%) hanno presentato almeno un evento infettivo. 17/17 (100%) pazienti avevano una diagnosi di ALPS/ALPS like. Media durata terapia 5,3 anni. ALPS FAS/CASP + ALPS FAS/CASP - p CD3CD4-CD8+TCRαβ+ 10/11 (91%) 26/30 (87%) 0,7 CD19+CD27+ 8/9 (89%) 23/26 (88%) 0,9 TCR αβ+ B220+ 10/11 (91%) 25/26 (96%) 0,5 CD3+CD25+/CD3HLADR+ 5/11 (46%) 21/27 (78%) 0,05 CD3CD4-CD8+TCRαβ+ CD3+CD25+/CD3HLADR+ TCR αβ+ B220+ CD19+CD27+ 5/9 (56%) 13/26 (50%) 0,7

Conclusioni: Nella nostra coorte di pazienti, l'evento infettivo ha riguardato solamente i pazienti con fenotipo ALPS/ALPS like in un numero esiguo di casi. L'indice infettivo rispetto al tempo di osservazione è risultato 0,19 che potrà essere confrontabile con l'indice infettivo presente in altre patologie ematologiche.

P90

SCREENING NEONATALE UNIVERSALE PER LE EMOGLOBINOPATIE: ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO

M. Toniutti¹, S. Cmet², A.R. Cussigh², E. Fontanini², A. Lo Sasso¹, C. Santelia³, C. Pilotto⁴, P. Cogo⁵, I. Liguoro⁴

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Udine, DAME, Udine, ²Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale (ASUFC), Udine, ³Unità di Neonatologia, Dipartimento Materno-Infantile, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale (ASUFC), Udine, ⁴Clinica Pediatrica, Dipartimento Materno-Infantile, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale (ASUFC), Udine, ⁵Clinica Pediatrica ASUFC, Dipartimento di Area Medica (DAME), Università degli Studi di Udine, Udine, Italy

La globalizzazione e i fenomeni migratori hanno portato negli anni a un aumento delle diagnosi di emoglobinopatie. In Europa, i programmi di screening neonatale sono raccomandati, ma spesso vengono applicati soltanto a popolazioni a rischio e si basano sulla cromatografia liquida ad alta prestazione (HPLC), una metodica non così accurata che richiede una successiva conferma molecolare. Recentemente è stato introdotto il sequenziamento genetico di nuova generazione (Next generation sequencing, NGS) come metodica riconosciuta per lo screening. A partire dal 2018, a tutti i neonati presso l'Ospedale di Udine è stato proposto lo screening neonatale delle emoglobinopatie mediante HPLC e successiva analisi molecolare. Lo scopo del nostro studio è di valutare i risultati preliminari e stimare l'incidenza di tali patologie nell'area di Udine (FVG). Da luglio 2018 a dicembre 2022 sono stati testati 6980 neonati. Sono risultati positivi 101 campioni (1,45%), che hanno permesso di diagnosticare 1 drepanocitosi (0,014%), 1 beta-Talassemia Major (0,014%), 3 HbCC (0,042%), 66 trait falcemici (0,94%) di cui 1 fenotipo S/G-Philadelphia, e 15 portatori di HbC (0,21%). Sono state inoltre identificate alcune varianti minori come HbE (0,16%), HbD-Punjab (0,03%), HbG (0,014%) e HbK Woolwich (0,014%). I bambini affetti da drepanocitosi e beta-talassemia sono stati indirizzati subito al percorso clinico-terapeutico, mentre per le restanti famiglie è stata programmata una consulenza genetica. Questi risultati sono in linea con le attuali raccomandazioni europee e mostrano l'importanza dello screening neonatale universale anche in un'area non endemica. Questo permette una diagnosi precoce, quindi una presa in carico tempestiva del paziente, garantendo un counseling completo. In conclusione, l'utilizzo di metodiche molecolari quali la NGS danno un valore aggiunto allo screening neonatale, e il loro costo iniziale viene compensato dalla maggiore accuratezza, in particolare per i casi complessi e le varianti rare per le quali le comuni metodiche possono risultare insufficienti.

P91

STANDARDIZZAZIONE DEI PARAMETRI DI OXYGENSCAN PER L'OTTIMIZZAZIONE DELLA DIAGNOSTICA E DEL MONITORAGGIO TERAPEUTICO NELLA DREPANOCITOSI

M. D'Agno¹, M. Martella¹, G. Reggiani¹, V. Munaretto¹, M.P. Boaro¹, R. Trapanese¹, M.D.M. Manu Pereira², A. Idrizovic², A. Collado Gimbert³, M. Rab⁴, G. Castellani⁵, R. Colombatti⁶

¹Department of Women's and Children's Health, University of Padova, Italy, ²Rare Anemia Disorders Research Laboratory, Cancer and Blood Disorders in Children, Vall d'Hebrón Institut de Recerca, Barcelona, Spain, ³Service of Pediatric Hematology, Hospital Universitari Vall d'Hebrón, ERN-EuroBloodNet member, Barcelona, Spain, ⁴Central Diagnostic Laboratory - Research, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands, ⁵Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale, Università di Bologna, Italy, ⁶Department of Women's and Children's Health, University of Padova, ERN-EuroBloodNet member, Padova, Italy

Introduzione: La variabilità fenotipica che caratterizza la Drepanocitosi è il limite principale verso la definizione di un marcatore fisiologico in grado di fornire informazioni sullo stato e sul decorso della patologia. Il software Oxygenscan in uso mediante ectacitometro "Laser Optical Rotational Red Cell Analyzer" (LORR-CA MAXSis) valuta la tensione di ossigeno (Point of Sickling, PoS) in grado di innescare il processo di falcizzazione dell'eritrocita (Red Blood Cell, RBC), definendo un possibile nuovo biomarcatore utile sia in campo diagnostico che per il monitoraggio terapeutico. **Materiali e Metodi:** Sulla base della conta eritrocitaria, campioni di sangue di pazienti drepanocitici (SS, SC, S β o, S β +) contenenti 200*10⁶ RBC, sono valutati mediante Oxygenscan in termini di morfologia del globulo rosso in funzione della tensione di ossigeno. Le analisi sono state condotte in duplicato ed i parametri ottenuti sono espressi sottoforma di Elongation Index (EI), un indice morfologico calcolato dal diametro maggiore e minore dell'RBC. I valori di EI riflettono il grado di deformabilità dell'eritrocita in condizioni di normossia (Elmax), ipossia (Elmin) e a seguito di riossigenazione (Elrecovery). Il PoS è calcolato sulla base della differenza del 5% rispetto alla condizione ossigenata (Elmax).

Risultati: Sono state analizzate le curve di 51 pazienti drepanocitici inseriti nel progetto GenoMed4All: 40 HbSS (78,4%), 6 HbSC (11,8%) e 5 HbS/Beta0 (9,8%). Le analisi in duplicato hanno confermato la riproducibilità delle misurazioni. Dall'interpretazione delle curve ottenute si evidenzia che, a seguito di riossigenazione, in pazienti HbSC l'EI del globulo rosso non viene ripristinato al pari della condizione in normossia.

Conclusioni: La definizione di un marcatore fisiologico per la Drepanocitosi è un aspetto cruciale per il monitoraggio del danno cronico. Lo studio del PoS potrebbe rappresentare un valido metodo per individuare un indicatore diagnostico e di monitoraggio terapeutico; saranno necessari ulteriori studi per confermarne la validità.

P92

STUDIO OSSERVAZIONALE RETROSPETTIVO – PROSPETTICO MULTICENTRICO SULLA TROMBOCITOPENIA IMMUNE DOPO COVID19 IN ETÀ PEDIATRICA: DATI PRELIMINARI

A. Guarina¹, G. Russo², U. Ramenghi³, M. Miano⁴, B. Bruschi⁵, G. Palumbo⁶, C. Gorio⁷, L. Farinasso³,

G. Boscarol⁸, F. Verzeznassi⁹, S. Cesaro¹⁰, A. Barone¹¹, S. Perrotta¹², F. Rossi¹², A. Ruggiero¹³, A. Maggio¹⁴, M. Comella², G. Lassandro¹⁵, P. Giordano¹⁵, P. Farruggia¹

¹UOC di Oncoematologia pediatrica, A.R.N.A.S. Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo, ²AOU Policlinico Vittorio Emanuele, UOC Ematologia ed Oncologia Pediatrica con TMO, Catania, ³AOU Città della Salute e della Scienza di Torino Presidio Infantile Regina Margherita SC Oncoematologia Pediatrica e Centro Trapianti, Torino, ⁴Dipartimento di Scienze Pediatriche Generali e Specialistiche - UOC Oncologia IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ⁵SOsD Oncoematologia Pediatrica AOU Ospedali Riuniti - Presidio "G. Salesi", Ancona, ⁶Department of Pediatric Onco-Hematology and Transfusion Medicine, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ⁷Ospedali Civili, Presidio Ospedale dei Bambini Oncoematologia Pediatrica e TMO, Brescia, ⁸Ospedale Regionale Dipartimento di Pediatria, Bolzano, ⁹UOC di Oncoematologia Pediatrica, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste, ¹⁰Oncoematologia pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona, ¹¹UOC Di Pediatria ed Oncoematologia, Parma, ¹²Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli UO S.D. Ematologia e Oncologia Pediatrica Dai Materno Infantile, Napoli, ¹³Pediatric Oncology Unit Department of Woman and Child Health and Public Health Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS Università Cattolica Sacro Cuore, Roma, ¹⁴IRCCS Ospedale Casa Sollievo della sofferenza, UOC Oncoematologia Pediatrica, San Giovanni Rotondo, ¹⁵Department of Biomedical Sciences and Human Oncology, Paediatric Section, University of Bari "A. Moro", Bari, Italy

Introduzione: La Trombocitopenia immune (ITP) è stata descritta come possibile complicanza dell'infezione da SARS-CoV2. I dati in età pediatrica sono pochi. Presentiamo i dati preliminari di uno studio sui casi di ITP esorditi entro 30 giorni dalla diagnosi di infezione da SARS-CoV2.

Risultati: 17 pazienti (F 71%). Età mediana alla diagnosi di SARS-CoV2: 9 anni. Mediana dell'intervallo temporale tra infezione ed esordio ITP: 12 giorni; in 6 casi, diagnosi contemporanea di infezione ed ITP. Mediana del numero di PLTs ad esordio ITP: 8.000/mmc. Score emorragico: A nel 59% e B nel 41% dei casi. Malattia da Covid19 paucisintomatica (febbre, tosse, cefalea, rinorrea) o asintomatica: non riportato nessun caso grave. Prima linea di terapia per ITP: IGEV 82% e wait&see 18%. Tra i pazienti trattati con IGEV, il 23.5% presentava una guarigione definitiva; nel restante 76.5% (risposta transitoria), è stata effettuata terapia con: steroide (57%), ripetizione di IGEV (29%) ed Eltrombopag (14%). Su 14 pazienti valutabili, il 21% ha sofferto di una ITP persistente. All'ultimo FUP (mediana 205 giorni, range 11-541 giorni), tra 14 pazienti valutabili, 12 (86%) erano guariti e 2 presentavano ITP cronica (1 trattato con approccio wait&see e 1 in terapia con eltrombopag). Tra i guariti, la mediana della durata della ITP è stata di 43 giorni: dei 6 pazienti con esordio di ITP contemporaneo alla diagnosi di infe-

zione, 5 erano valutabili e sono tutti guariti con mediana di durata della ITP di 18 giorni.

Conclusioni: Sulla base dei nostri dati, ancora preliminari, sembra che l'ITP COVID19-correlata non differisca dalla ITP tipica della età pediatrica e si caratterizzi per una clinica lieve (nessuno score emorragico C) e bassa percentuale di cronicizzazione (14%). Le forme con diagnosi di infezione da COVID19 contemporanea ad esordio di ITP sembrano caratterizzarsi per decorso più breve.

P93

STUDIO OSSERVAZIONALE RETROSPETTIVO – PROSPETTICO MULTICENTRICO SULLA VACCINAZIONE ANTI SARS-COV2 IN PAZIENTI CON ITP CRONICA E SULL'ESORDIO DI ITP ACUTA POST VACCINO AD MRNA ANTI SARS-COV2 IN ETÀ PEDIATRICA: DATI PRELIMINARI

A. Guarina¹, G. Russo², U. Ramenghi³, M. Miano⁴, B. Bruschi⁵, G. Palumbo⁶, C. Gorio⁷, L. Farinasso³, G. Boscarol⁸, F. Verzeznassi⁹, S. Cesaro¹⁰, A. Barone¹¹, A. Ruggiero¹², G. Lassandro¹³, S. Perrotta¹⁴, F. Rossi¹⁴, M. Comella², E. Massaccesi⁴, P. Giordano¹³, P. Farruggia¹

¹UOC di Oncoematologia pediatrica, A.R.N.A.S. Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo, ²AOU Policlinico Vittorio Emanuele, UOC Ematologia ed Oncologia Pediatrica con TMO, Catania, ³AOU Città della Salute e della Scienza di Torino Presidio Infantile Regina Margherita SC Oncoematologia Pediatrica e Centro Trapianti, Torino, ⁴Dipartimento di Scienze Pediatriche Generali e Specialistiche, UOC Oncologia IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ⁵SOsD Oncoematologia Pediatrica AOU Ospedali Riuniti, Presidio "G. Salesi", Ancona, ⁶Department of Pediatric Onco-Hematology and Transfusion Medicine, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ⁷Ospedali Civili, Presidio Ospedale dei Bambini Oncoematologia Pediatrica e TMO, Brescia, ⁸Ospedale Regionale Dipartimento di Pediatria, Bolzano, ⁹UOC di Oncoematologia Pediatrica, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste, ¹⁰Oncoematologia pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona, ¹¹UOC di Pediatria ed Oncoematologia, Parma, ¹²Pediatric Oncology Unit Department of Woman and Child Health and Public Health Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS Università Cattolica Sacro Cuore, Roma, ¹³Department of Biomedical Sciences and Human Oncology, Paediatric Section, University of Bari "A. Moro", Bari, ¹⁴Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli UO S.D. Ematologia e Oncologia Pediatrica Dai Materno Infantile, Napoli, Italy

Introduzione: In letteratura sono descritti, dopo vaccino anti SARS-CoV2, sia peggioramenti della conta piastrinica in pazienti con cITP che esordi di aITP: pochissimi i dati pediatrici. Presentiamo i dati preliminari di uno studio nazionale. Vaccino in cITP. 157 pazienti (F 54%). Età mediana alla diagnosi di ITP: 10 anni. Età mediana alla prima dose di vaccino: 15 anni. Su 156 pazienti valutabili solo il 18% non aveva mai fatto terapia per l'ITP: il 56% (88) era e il 44% (68) non era in

terapia al momento della vaccinazione; 11/88 pazienti in terapia (12.5%) ha avuto peggioramento della ITP, (nell'88% dei casi dopo II dose), con mediana del nadir delle PLTs di 47.500/mmc. Tra i 68 pazienti non in terapia solo 2 hanno avuto un peggioramento dell'ITP, entrambi dopo prima dose, con mediana del nadir delle PLTs dopo vaccino di 45.000/mmc. Tra i 13 che hanno avuto un peggioramento dell'ITP, lo score emorragico è stato B (23%) o A (77%).

P94

STUDIO OSSERVAZIONALE RETROSPETTIVO – PROSPETTICO MULTICENTRICO SULL'INFEZIONE DA SARS-COV2 IN PAZIENTI CON TROMBOCITOPENIA IMMUNE CRONICA IN ETÀ PEDIATRICA: DATI PRELIMINARI

A. Guarina¹, G. Russo², U. Ramenghi³, M. Miano⁴, B. Bruschi⁵, I. D'Alba⁵, G. Palumbo⁶, C. Gorio⁷, L. Farinasso³, G. Boscarol⁸, F. Verzeznassi⁹, S. Cesaro¹⁰, A. Barone¹¹, S. Perrotta¹², F. Rossi¹², A. Romano¹³, M. Licitra², G. Lassandro¹⁴, P. Giordano¹⁴, P. Farruggia¹

¹UOC di Oncoematologia pediatrica, A.R.N.A.S. Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo, ²AOU Policlinico Vittorio Emanuele, UOC Ematologia ed Oncologia Pediatrica con TMO, Catania, ³AOU Città della Salute e della Scienza di Torino Presidio Infantile Regina Margherita SC Oncoematologia Pediatrica e Centro Trapianti, Torino, ⁴Dipartimento di Scienze Pediatriche Generali e Specialistiche, UOC Oncologia IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ⁵SOsD Oncoematologia Pediatrica AOU Ospedali Riuniti, Presidio "G. Salesi", Ancona, ⁶Department of Pediatric Onco-Hematology and Transfusion Medicine, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ⁷Ospedali Civili, Presidio Ospedale dei Bambini Oncoematologia Pediatrica e TMO, Brescia, ⁸Ospedale Regionale Dipartimento di Pediatria, Bolzano, ⁹UOC di Oncoematologia Pediatrica, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste, ¹⁰Oncoematologia pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona, ¹¹UOC di Pediatria ed Oncoematologia, Parma, ¹²Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli UO S.D. Ematologia e Oncologia Pediatrica Dai Materno Infantile, Napoli, ¹³Pediatric Oncology Unit Department of Woman and Child Health and Public Health Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS Università Cattolica Sacro Cuore, Roma, ¹⁴Department of Biomedical Sciences and Human Oncology, Paediatric Section, University of Bari "A. Moro", Bari, Italy

Introduzione: In letteratura sono descritti peggioramenti della conta piastrinica in pazienti con ITP cronica dopo infezione da SARS-CoV2: pochi i dati pediatrici. Presentiamo i dati preliminari di uno studio nazionale. Risultati: 57 pazienti (F 65%). Età mediana alla diagnosi di SARS-CoV2: 11 anni. Mediana dell'intervallo di tempo tra esordio ITP ed infezione: 3 anni. Infezione da COVID19 paucisintomatica o asintomatica in tutti i pazienti fuorché 1 (distress respiratorio). Solo il 14% dei pazienti non aveva mai fatto terapia per l'ITP. Il

46% (26/57) era in terapia al momento dell'infezione e fra questi 26 in 6 (23%) si è avuto un peggioramento dell'ITP al momento dell'infezione, con mediana dell'intervallo di tempo tra diagnosi di infezione e peggioramento ITP di 22.5 giorni e mediana del nadir di PLTs di 19.500/mm³. Tra i 31 pazienti non in terapia, 6 (19%) hanno avuto un peggioramento dell'ITP in corso di COVID19, con una mediana dell'intervallo di tempo tra diagnosi di infezione e peggioramento dell'ITP di 27 giorni e mediana del nadir di PLTs di 16.000/mm³. Tra i 12 pazienti complessivi che hanno avuto un peggioramento dell'ITP, lo score emorragico è stato A (nel 67%) o B (nel 33%). All'ultimo FUP (mediana di tempo rispetto alla diagnosi di COVID19 pari a 373.5 giorni, range 35-734), tra i 12 pazienti che hanno avuto un peggioramento dell'ITP, 10/12 (83%) sono ancora in terapia (nell'80% dei casi con eltrombopag).

Conclusioni: Sembra che l'infezione da SARS-CoV2 determini un peggioramento della conta piastrinica, senza peraltro nessun reale peggioramento del rischio emorragico, in una media del 21% circa dei pazienti in età pediatrica affetti da cITP.

P95

STUDIO PROSPETTICO MONOCENTRICO SUL POSIZIONAMENTO DI ACCESSI VASCOLARI SOTTO GUIDA ECOGRAFICA PER L'ESECUZIONE DI ERITROEXCHANGE IN PAZIENTI PEDIATRICI E GIOVANI ADULTI AFFETTI DA DREPANOCITOSI

L. Ocello¹, F. Dell'Acqua², G.M. Ferrari², A. Biondi¹, V. Baldini³, F. Pavan², P.C. Corti²

¹Università degli Studi di Milano Bicocca, Milano,

²Ematologia Pediatrica, IRCCS San Gerardo dei Tintori,

Monza, ³Servizio Immunotrasfusionale, Unità Semplice di Aferesi, IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italy

L'eritroexchange automatizzata (EEX) rappresenta la procedura di elezione nella malattia drepanocitica (SCD): in acuto nel trattamento di complicanze d'organo, in cronico nel fenotipo più grave di malattia con l'obiettivo di ridurre la percentuale ematica di emoglobina S (HbS) al 30-50%. L'uso dell'EEX può essere limitato dal patrimonio venoso relativo all'età del paziente, dagli accessi vascolari (AV) disponibili, dall'esperienza del Centro di Aferesi. Dal 2018 presso il nostro Centro abbiamo introdotto un team dedicato al posizionamento di AV sotto guida ecografica. Tra il 2018 e maggio 2023 abbiamo eseguito 78 EEX (57 in elezione, 21 in urgenza) in 12 pazienti affetti da SCD (età mediana 17 anni, range 5-24; 45 in età pediatrica, 33 in età giovane adulta): in 61/78 sono stati posizionati accessi venosi periferici (AVP - agocannule) in vena basilica/brachiale, previa blanda sedazione orale con midazolam nel bambino/adolescente; in 7/61 un malfunzionamento vascolare transitorio è stato osservato senza nessuna compromissione dell'esito della procedura aferetica; in 17/78 sono stati posizionati cateteri venosi centrali femorali (FICC) in sedazione orale o endovenosa. Tutte le EEX, ad eccezione di una, hanno avuto buon esito con una mediana di HbS post-procedura del 30% (range 14-45).

In un caso è stato necessario ripetere la procedura a distanza di una settimana a causa di uno scambio trasfusionale non adeguato, per contatto della punta del catetere con la parete del vaso. Non sono state osservate infezioni o trombosi degli accessi vascolari. In conclusione, l'introduzione di un team dedicato ha modificato radicalmente l'approccio terapeutico della SCD presso il nostro Centro. In particolare, il posizionamento in regime ambulatoriale di AVP sotto guida ecografica, procedura semplice, ben tollerata e a ridotta invasività, permette di eseguire EEX automatizzate ove in passato venivano eseguiti scambi eritrocitari manuali ripetuti.

P96

TCSE NELLE EMOGLOBINOPATIE: L'ESPERIENZA LIBANESE RIVISTA NELL'AMBITO DEL PROGETTO COOPERATIVO EUROPEO ARISE

G. Brugnera¹, M. Abboud², D. Noun², H. Haidar², F. Rodigari¹, G. Reggiani³, R. Colombatti³

¹Dipartimento della Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova, Italy, ²American University of Beirut Medical Center, Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Beirut, Lebanon, ³UOC Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento della Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova, Italy

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) allogenico rappresenta l'attuale approccio terapeutico curativo per la malattia drepanocitica (MD) e la beta-talassemia major (beta-TM).

Materiali e Metodi: Lo studio retrospettivo è stato condotto all'American University of Beirut Medical Center, Libano, nell'ambito del progetto EU Arise. Le caratteristiche demografiche/cliniche di donatore e ricevente pre-trapianto, le caratteristiche del TCSE, il regime di condizionamento, la profilassi per la GVHD, il chimerismo e l'outcome sono state analizzate.

Risultati: Da luglio 2012 a luglio 2022 sono stati sottoposti a TCSE 19 bambini (età media 7,47 anni) con beta-TM (18), MD (1) sottoposti a TCSE. Prima del TCSE, il 73,7% presentava epatomegalia e/o splenomegalia, 68,4% siderosi epatica, 36,8% siderosi cardiaca, 10,5% ferritina >2000 ng/ml, data la scarsa compliance alla terapia chelante per ragioni economiche. Il 100% dei TCSE sono stati da donatore familiare compatibile (89,5% da fratelli/sorelle), le CSE del midollo osseo sono state utilizzate nell'84,2%. Regime di condizionamento utilizzato: Busulfano, ciclofosfamide e ATG. Profilassi GvHD utilizzata: ciclosporina e metotrexate. Le prevalenze di GVHD acuta, VOD, infezioni ed infezioni severe sono state rispettivamente del 5,2%, 21,1% e 15,7%. Assente la GVHD cronica. 1 paziente ha presentato un rigetto entro 3 mesi dal TCSE. Durata media del monitoraggio del chimerismo di 24,6 mesi (12 pazienti chimerismo totale, 12 pazienti chimerismo misto, range 6-93%). Nell'esperienza trapiantologica delle malattie ematologiche non maligne di Padova, la prevalenza di GVHD acuta è più elevata (27,3%), assente GVHD cronica, i valori di chimerismo misto

sono sovrapponibili (45,5%). 1 Con un monitoraggio medio di 42,1 mesi OS e DFS sono rispettivamente 94,7% e 89,5%.

Conclusioni: La sopravvivenza e le complicanze post-TCSE hanno mostrato risultati soddisfacenti. In Libano, il principale limite al TCSE è dato dalla difficile accessibilità economica alle cure, non dalla disponibilità di donatori familiari compatibili, vista l'alta consanguineità.

P97

UTILIZZO DEL MONOCLONALE CRIZANLIZUMAB IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON DREPANOCITOSI: ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO E CONFRONTO CON I DATI DI LETTERATURA

G. Albrici¹, E. Bertoni², C. Gorio², W. Accini², G. Carracchia², F. Porta²

¹*Scuola di specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Brescia*, ²*Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili, Brescia, Italy*

Crizanlizumab è un anticorpo monoclonale anti-P-selectina utilizzato nei pazienti con drepanocitosi di età >16 anni che presentino crisi vaso-occlusive (VOC) nonostante terapia con idrossiurea. La sua efficacia in termini di riduzioni del numero di VOC è ad oggi controversa. Presso il nostro Centro di Oncoematologia Pediatrica sono seguiti 96 pazienti con drepanocitosi di cui 24 con età >18 anni; descriviamo la nostra esperienza in 8 pazienti selezionati per il trattamento con crizanlizumab per VOC ricorrenti. Tutti i pazienti al momento dell'inizio della terapia erano già in trattamento con idroxicarbamide. Crizanlizumab è stato somministrato secondo scheda tecnica ogni 4 settimane previa premedicazione con paracetamolo, ibuprofene e clorfenamina. Abbiamo analizzato i dati relativi al numero di ricoveri e relativa durata e numero di VOC nei 12 mesi precedenti e successivi all'inizio della terapia. 2/8 pazienti erano in regime di eritrocitoferesi per pregresso ictus e ACS ricorrenti ed il farmaco è stato somministrato al termine della procedura di giorno della procedura di eritroexchange nella stessa giornata. 2/8 pazienti hanno sospeso il trattamento: un paziente per comparsa di VOC con necessità di ricovero a 12 ore dall'infusione di farmaco e l'altro per mancata riduzione degli episodi di VOC. In 5/8 pazienti abbiamo osservato una riduzione del 50% del numero di VOC e di ricoveri senza riduzione nella durata della degenza. Nella nostra casistica real world l'utilizzo di crizanlizumab ha mostrato riduzione del numero di ricoveri e di VOC senza modifiche in termini di durata dei ricoveri. Tale dato non è allineato con i dati di letteratura più recenti (studio STAND di fase III) che non hanno mostrato differenze significative tra crizanlizumab e placebo nei tassi annualizzati di VOC. Il farmaco è attualmente approvato da FDA e utilizzato negli USA mentre in Europa è stata revocata l'autorizzazione all'immissione in commercio per mancanza di efficacia terapeutica.

P98

UTILIZZO DEL SIROLIMUS IN PAZIENTI CON ANOMALIE VASCOLARI COMPLESSE: L'ESPERIENZA DELL'OSPEDALE REGINA MARGHERITA DI TORINO

A. Neirrotti¹, V. Barat¹, P. Coppo², R. Manicone¹, R. Cotti³, F. Fagioli¹

¹*Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino*, ²*Dermatologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino*, ³*Radiologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Italy*

Introduzione: Le anomalie vascolari (AV) sono un gruppo eterogeneo di tumori e malformazioni, che possono causare in alcuni pazienti eventi clinici importanti come la compressione di organi vitali, dolore, impaccio funzionale o coagulopatia acquisita. Lo studio dei meccanismi molecolari alla base delle AV ha mostrato come causa frequente le alterazioni della via PI3K/AKT/mTOR. Il Sirolimus è un inibitore specifico di mTOR, ma al momento l'esperienza nell'utilizzo clinico di routine nelle AV complesse è limitata.

Materiali e Metodi: Dal 2015 al 2022, 11 pazienti affetti da AV complesse, con età media di 8 anni (range 1-19 anni), sono stati sottoposti a terapia con Sirolimus presso il nostro Centro, per precedente inefficacia della terapia chirurgica. Il tempo medio di follow-up è stato di 38 mesi (range 6-83 mesi). La casistica ha incluso: 2 emangioidi kaposiformi, 3 linfangiomi, 2 malformazioni venose, 2 angiocheratomi in sindrome di Klippel-Trenaunay, 1 "tufted" angioma e 1 angiofibroma. L'efficacia della terapia è stata valutata in base alla regressione del dolore e della tumefazione, correlati con gli esiti dell'imaging.

Risultati: La durata media della terapia è stata di 26 mesi (range 6-32 mesi). Il controllo della malattia con stabilità della lesione o regressione della sintomatologia è stato ottenuto nel 72 % dei casi. Gli effetti avversi sono stati aftosi nel 36% dei casi (75% grado 1; 25% grado 2) e dislipidemia nel 36% dei casi (75% grado 1; 25% grado 2). In 6 pazienti la terapia è stata interrotta (2 per cambio terapia molecolare; 3 per scarsi risultati; 1 per effetto indesiderato).

Discussione: Pur considerando i numeri esigui, Sirolimus sembra efficace nel controllo della progressione delle AV complesse con interessamento della via mTOR, mostrando un profilo di tossicità contenuto.

P99

UTILIZZO DELLE RISORSE SANITARIE TRA PAZIENTI AFFETTI DA ANEMIA FALCIFORME CON CRISI VASO-OCCLUSIVE RICORRENTI IN ITALIA

C. Udeze¹, M. Dovizio², C. Veronesi², L.D. Esposti², N. Li¹, T.X.M.P. Dang¹, G.L. Forni³

¹*Vertex Pharmaceuticals, Inc, Roma*, ²*CliCon S.R.L.*

Società Benefit, Bologna, ³Centro della Microcitemia, Anemie Congenite e Dismetabolismo del Ferro, Genova, Italy

Questo studio ha analizzato l'utilizzo delle risorse sanitarie (Healthcare Resource Utilization, HCRU) tra i pazienti affetti da AF con CVO ricorrenti in Italia. Questo studio di coorte retrospettivo ha utilizzato un database amministrativo delle regioni italiane e delle unità sanitarie locali per identificare pazienti con AF dal 1 gennaio 2011 al 1 febbraio 2019. I pazienti eleggibili dovevano presentare ≥ 2 CVO (AF con crisi, priapismo, sequestro splenico o sindrome toracica acuta in regime di ricovero ospedaliero) all'anno in 2 anni consecutivi e dovevano essere continuamente arruolati per 1 anno prima e dopo la loro data indice (seconda CVO nel secondo anno di 2 anni consecutivi). I database non riportano gli accessi al pronto soccorso; pertanto, probabilmente la frequenza di CVO segnalate è sottostimata. Ogni paziente è stato abbinato a 5 controlli sani per età, regione, sesso e anno indice. I pazienti e i controlli sono stati seguiti dalla data indice fino al decesso, all'uscita dal database o alla fine del periodo di studio (1° febbraio 2020). Tasso di HCRU (per paziente per anno [PPPA]) sono stati valutati alla data indice e durante il follow-up. La significatività per l'HCRU è stata verificata tramite T-test ($P < 0,05$). In totale, 111 pazienti eleggibili sono stati abbinati a 555 controlli. L'età media dei pazienti era di 24,5 anni; il 49,5% era di sesso maschile. Rispetto ai controlli, i pazienti presentavano un utilizzo medio significativamente maggiore di prescrizioni (12,17 vs 2,46; $P < 0,001$), servizi in regime ambulatoriale (6,20 vs 1,03; $P < 0,001$) e ricoveri per qualsiasi causa (1,96 vs 0,07; $P < 0,001$) (tutti PPPA). In 1 anno, i giorni trascorsi in ospedale dai pazienti erano in media 22,6 vs 1,1 dei controlli. Questa analisi mostra il significativo onere economico per i pazienti con AF in Italia, probabilmente sottostimato per mancanza di dati sui ricoveri in pronto soccorso nel database.

P100

UTILIZZO DELLE RISORSE SANITARIE TRA PAZIENTI AFFETTI DA BETA-TALASSEMIA TRASFUSIONE DIPENDENTE IN ITALIA

C. Udeze¹, M. Dovizio², C. Veronesi², L.D. Esposti², N. Li¹, T.X.M.P. Dang¹, G.L. Forni³

¹Vertex Pharmaceuticals, Inc, Roma, ²CliCon S.R.L. Società Benefit, Bologna, ³Centro della Microcitemia, Anemie Congenite e Dismetabolismo del Ferro, Genova, Italy

Questo studio ha analizzato l'utilizzo delle risorse sanitarie (Healthcare Resource Utilization, HCRU) tra i pazienti affetti da TTD in Italia. Questo studio di coorte retrospettivo ha utilizzato un database amministrativo delle regioni italiane e delle unità sanitarie locali per identificare i pazienti con ≥ 8 TGR nell'arco di un periodo di 12 mesi e ≥ 1 prescrizione di terapia ferrochelante (TFC) tra il 1 gennaio 2011 & 1 febbraio 2019. La data indice era la prima trasfusione di ≥ 8 TGR durante un periodo di 12 mesi. I pazienti idonei dovevano essere

continuamente arruolati per 1 anno prima e dopo la data indice. Ogni paziente è stato abbinato a 5 controlli sani per età, regione, sesso e anno indice. I pazienti e i controlli sono stati seguiti dalla data indice fino al decesso, all'uscita dal database o alla fine del periodo di studio (1° febbraio 2020), a seconda di quale evento si verificava per primo. I dati demografici e il tasso di HCRU (per paziente per anno [PPPA]) sono stati valutati rispettivamente alla data indice e durante il follow-up. La significatività per l'HCRU è stata verificata tramite T-test ($P < 0,05$). 214 pazienti eleggibili sono stati abbinati a 1.070 controlli. L'età media dei pazienti alla data indice era di 46,7 anni, il 45,8% era di sesso maschile. I pazienti avevano una media di 18,2 TGR PPPA. Rispetto ai controlli, i pazienti presentavano un utilizzo medio significativamente maggiore di prescrizioni (20,30 vs 4,91; $P < 0,001$), servizi in regime ambulatoriale (21,92 vs 1,58; $P < 0,001$) e ricoveri per qualsiasi causa (1,35 vs 0,09; $P < 0,001$) (tutti PPPA). In 1 anno, la media dei giorni trascorsi in ospedale dai pazienti era 16,1, vs 1,5 dei controlli. Questa analisi mostra il significativo onere economico per i pazienti con TTD in Italia, probabilmente sottostimato per mancanza di dati sui ricoveri in pronto soccorso nel database.

P101

VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA DELLO SCAMBIO ERITROCITARIO MANUALE IN PAZIENTI CON DREPANOCITOSI: ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO SU 96 CASI

E. Bertoni¹, C. Gorio¹, G. Carracchia¹, W. Accini¹, G. Albrici², M. Arici¹, A. Galzerano¹, O. Pilia¹, F. Porta¹

¹Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili, Brescia, ²Scuola di specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Brescia, Italy

Introduzione: Il regime trasfusionale cronico e lo scambio eritrocitario manuale (SEM) sono terapie utilizzate nei pazienti con drepanocitosi per ridurre la percentuale di HbS e prevenire la maggior parte delle complicanze croniche della patologia (eventi cerebro-vascolari, crisi veno-occlusive, sequestro splenico, acute chest syndrome). Nel 2020 la SITE (Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie) ha proposto un protocollo di SEM basato sui valori di Hb pre-scambio al fine di uniformare le procedure a livello nazionale e consentire di raggiungere adeguati livelli di HbS post-trattamento.

Materiali e Metodi: Nel nostro centro sono seguiti 96 pazienti con drepanocitosi dei quali circa il 10% è in regime di scambio eritrocitario cronico (manuale o automatico). Abbiamo analizzato i dati relativi a 9 pazienti in regime di SEM con particolare riferimento ai valori di HbS a partire dal 2020 dopo l'introduzione del protocollo SITE. Lo scambio manuale è stato avviato in 5/9 pazienti per sequestro splenico cronico, in 1 paziente per pregresso ictus, in 1 paziente per stenosi dei sifoni carotidei, in 1 paziente per priapismo ricorrente; 1 paziente ha iniziato gli scambi per trattamento steroideo in corso di riacutizzazione di rettocolite ulcerosa. Di

tutti i pazienti 5 hanno mantenuto la terapia con idrossicarbamide durante il regime di SEM.

Risultati: La durata media del trattamento è stata di 17,7 mesi (intervallo 2-36 mesi) con intervallo tra gli scambi di 4 settimane per tutti i pazienti. Il valore medio di HbS pre-scambio è di 49,7% mentre il valore medio di HbS post-scambio raggiunto è di 38,9%.

Conclusioni: I nostri dati mostrano una riduzione percentuale di HbS inferiore rispetto a quanto previsto dal protocollo SITE; nonostante ciò i pazienti con peggior sequestro non hanno più presentato ulteriori episodi e abbiamo osservato una riduzione degli eventi vascolari acuti.

P102

X-LINKED THROMBOCYTOPENIA (XLT): FOLLOW-UP CLINICO E IMMUNOLOGICO IN 14 PAZIENTI. ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO

M. Cortesi¹, D. Moratto², E. Bertoni³, E. Santangeli¹, L.D. Notarangelo⁴, L. Dotta⁵, C. Mazza⁶, S. Giliani⁶, L.D. Notarangelo⁷, A. Soresina⁸, F. Porta³, R. Badolato⁵

¹Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Brescia, ASST Spedali Civili di Brescia, Italy, ²Laboratorio di Citofluorimetria, Dipartimento di Diagnostica, ASST Spedali Civili di Brescia, Italy, ³Dipartimento di Oncoematologia pediatrica e Trapianto di Cellule staminali ematopoietiche, ASST Spedali Civili di Brescia, Italy, ⁴Direzione Medica, Presidio Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili di Brescia, Italy, ⁵Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Clinica Pediatrica e Istituto di Medicina Molecolare A. Nocivelli, Università degli Studi di Brescia, ASST Spedali Civili di Brescia, Italy, ⁶Medical Genetics Laboratory, ASST Spedali Civili di Brescia, Italy, ⁷NIAID, NIH, Laboratory of Clinical Immunology and Microbiology, Division of Intramural Research, Bethesda, USA, ⁸Unità di Immunologia pediatrica, Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Brescia, ASST Spedali Civili di Brescia, Italy

Introduzione: Le mutazioni nel gene WASP, localizzato sul cromosoma X, causano un ampio spettro di manifestazioni fenotipiche, andando dalla Sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS) alla X-linked Thrombocytopenia (XLT). Mentre il trapianto di cellule staminali ematopoietiche e la terapia genica costituiscono il trattamento d'elezione per i pazienti WAS, le strategie terapeutiche più adeguate per i pazienti XLT non sono ancora abbastanza definite. Materiali e Metodi: Abbiamo condotto un'analisi retrospettiva delle caratteristiche cliniche e immunologiche di 14 pazienti XLT, seguiti presso il nostro Centro.

Risultati: È stata valutata una coorte di 14 pazienti XLT, nati tra il 1987 e il 2022, con una mediana di 16,5 anni di follow-up (range 6 mesi- 23 anni). I pazienti presentano 9 diverse mutazioni puntiformi nel gene WASP, associate a un'espressione di proteina WASP che varia da marcatamente ridotta a normale. Il valore mediano di piastrine è di 35.500/mm³ (range 5.000 – 107.000) alla diagnosi e di 110.000/mm³ (range 29.000 – 253.000) all'ultimo follow-up. Tutti i pazienti hanno livelli di Immunoglobuline nella norma per età alla diagnosi mentre la valutazione dell'immunofenotipo T e B este-

so durante il follow-up ha mostrato una riduzione significativa dei livelli di cellule T CD8+ (6 pazienti), delle cellule B (3 pazienti) e una riduzione progressiva del rapporto T/NK in 2 pazienti, che hanno ricevuto rispettivamente trapianto di cellule staminali ematopoietiche e terapia genica. Sette pazienti hanno subito splenectomia. Tra le principali complicanze sono state diagnosticate due manifestazioni autoimmuni e non sono stati segnalati casi di tumore. Un paziente ha sviluppato malattia renale cronica. Due pazienti sono stati trattati con Eltrombopag, con rialzo della conta piastrinica.

Conclusioni: Partendo da questa analisi retrospettiva è stato avviato uno studio prospettico dei pazienti XLT per cercare di correlare le caratteristiche immunologiche con la progressione clinica così da meglio definirne la storia naturale e le strategie terapeutiche migliori.

EMATOLOGIA ONCOLOGICA

P103

AIEOP-LHPL-2019 - STUDIO MULTICENTRICO OSSERVAZIONALE RETROSPETTIVO E PROSPETTICO SUL LINFOMA DI HODGKIN A PREVALENZA LINFOCITARIA IN ETÀ PEDIATRICA. STATO DELL'ARTE

P. Muggeo¹, M.T. Loiotine¹, S. Rinieri², E. Sabattin³, M. Mazzocco⁴, L. Vinti⁵, M. Pillon⁶, P. Faruggia⁷, S. Buffardi⁸, A. Garaventa⁹, A. Sala¹⁰, I. D'Alba¹¹, R. Mura¹², T. Casini¹³, M. Terenziani¹⁴, P. Muggeo¹⁵

¹UOC Pediatria ad Indirizzo Oncoematologico, AOUC. Policlinico, Bari, ²UO Pediatria, SS Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Infermi, Rimini, ³Emolinfopatia, IRCCS AOU di Bologna, Policlinico S. Orsola, Bologna, ⁴UO Pediatria, Ospedale Infermi, Rimini, ⁵IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ⁶Clinica Oncoematologica, Dipartimento di salute della donna e del bambino, AOU di Padova, ⁷Oncoematologia Pediatrica, ARNAS Ospedale Civico, Palermo, ⁸Oncoematologia Pediatrica, AORN Santobono Pausilipon, Napoli, ⁹UOC Oncologia Pediatrica, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova, ¹⁰Clinica Pediatrica, MBBM, Ospedale S. Gerardo, Monza, ¹¹Centro Regionale Oncoematologia Pediatrica, Ospedale dei bambini Salesi, Ancona, ¹²SC Oncoematologia Pediatrica e Patologia della coagulazione, Ospedale Pediatrico Microcitico Cao, A.O. Brotzu, Cagliari, ¹³DAI Oncoematologia Pediatrica, AOU Meyer, Firenze, ¹⁴Divisione di Oncologia Pediatrica, IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano, ¹⁵SSD Area giovani e Radioterapia, CRO, IRCCS, Aviano, Italy

Background: Il Linfoma di Hodgkin nodulare a prevalenza linfocitaria rappresenta il 5-8% dei LH in bambini e adolescenti. Nell'80% dei casi si presenta localizzato all'esordio e con buona prognosi, mentre nel restante 20% la malattia si presenta in stadio avanzato, biologicamente aggressiva, a prognosi più severa.

Metodi: Lo studio AIEOP-LHPL-2019 si propone di descrivere le caratteristiche cliniche, istopatologiche e di imaging di bambini e adolescenti affetti da LHPL. Ad oggi il protocollo, con parere favorevole di eticità dai Comitati Etici di 25 centri AIEOP (13 Centri in attesa di parere), è stato emendato -vers 2.0, emendamento sostanziale 01- ed in data 31/05/2023 approvato dal Comitato Etico del Centro Coordinatore (Bari). Sarà successivamente inoltrato da AIEOP ai singoli Comitati Etici dei Centri per la relativa approvazione. L'emendamento ha previsto l'estensione per altri 3 anni del periodo di arruolamento nella parte prospettica dello studio (dallo 01/11/2019 al 30/04/2024); per la parte retrospettiva saranno valutati i casi di LHPL da Settembre 2009.

Risultati: Al momento risultano disponibili informazioni per 37 pazienti (28M, età media 12.3 aa, range 2-17 aa), rispettivamente in I-II-III e IV stadio: 12/37 paz (32.4%), 14/37 paz (37.9%), 9/37 paz (24.3%), 2/37 paz (5.4%), pertanto il 70.3% dei pazienti risulta in stadio localizzato

(St. I-II). Le terapie effettuate sono state MH 2004 9 paz, LHPL 2019 6 paz, ABVD 4 paz, R-CVP/CVP 5 paz, R-CHOP/CHOP 2 paz, CHIRURGIA 2 paz, terapia non nota in 7 pazienti. Informazioni dettagliate (con invio delle schede di registrazione complete) sono tuttavia disponibili solo in meno di 1/3 dei pazienti.

Conclusioni: Lo studio osservazionale retrospettivo e prospettico AIEOP-LHPL-2019 ha come obiettivo raccogliere e valutare i casi di LHPL afferenti ai Centri AIEOP al fine di conoscere meglio il comportamento biologico di una patologia rara. A tal fine è fondamentale la collaborazione dei Centri AIEOP.

P104

ANALISI DEI PATTERN DI IMMUNORICOSTITUZIONE A 100 GIORNI IN PAZIENTI PEDIATRICI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE APOIDENTICO CON CICLOFOSFAMIDE POST-TRAPIANTO

F. Gottardi¹, S. De Matteis¹, F. Barnabè², J. Bandini¹, D. Leardini¹, F. Baccelli¹, F. Venturelli¹, A.G. Grasso¹, T. Belotti¹, R. Masetti¹, A. Prete¹

¹IRCCS Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna,

²Università di Bologna, Italy

Introduzione: L'impiego del trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) aploidentico con utilizzo di ciclofosfamide post-trapianto per la profilassi della GvHD è in rapida crescita. Sono disponibili pochi dati pediatrici sulle caratteristiche dell'immunoricostituzione post-TCSE associata a questo setting trapiantologico.

Metodi: Da gennaio 2022 sono stati valutati in pazienti pediatrici sottoposti a TCSE mediante analisi citofluorimetrica multiparametrica i seguenti subsets cellulari: CD3+, CD4+, CD8+, CD4+CD8+, cellule mieloidi soppressorie monocitiche (M-MDSC) (CD14+HLA-DR-/lowCD11b+CD33+), NK (CD3-56+) e Treg (CD4+CD25hiCD127-/low). Il profilo di maturazione e senescenza è stato analizzato nel comparto CD4 e CD8: Naive (CD45RA+CD62L+), central memory (CM)(CD45RA-CD62L+), effector memory (EM) (CD45RA-CD62L-), terminal effector (TEMRA) (CD45RA+CD62L-), CD8+ senescenti (TEMRA SIP+) (CD8+CD45RA+CD28-CD57+).

Risultati: Sono stati analizzati 9 pazienti consecutivi sottoposti a TCSE aploidentico e 10 pazienti sottoposti a TCSE da donatore MUD con siero antilinfocitario per la profilassi della GvHD. A 100 giorni dal TCSE i pazienti sottoposti a TCSE aploidentico e TCSE MUD presentavano una percentuale di CD3+ comparabile (22.4% vs 24.6%, p 0.69). Nel primo setting si osservava una percentuale più alta di CD4+ (45.0% vs 16.4, p=0.006), NK (17.6% vs 10.4%, p=0.045), CD4+ con fenotipo EM (5% vs 2% p=0.04), doppi positivi CD4+CD8+ (0.8 vs 0.45%, p=0.23) e Treg (0.93% vs 0.55%, p=0.07) rispetto ai pazienti sottoposti a TCSE MUD nei quali erano più rappresentate le popolazioni CD8+ (63.3% vs 41.7%, p=0.04), M-MDSC (3.19% vs 1.4%, p=0.28) e TEMRA SIP+ (3.8 vs 0.9%, p=0.059).

Conclusioni: Questa analisi preliminare permette di evidenziare un trend di ricostruzione immunitaria differente nei due setting trapiantologici. Un arricchimento in popolazioni CD8+ e TEMRA SIP+ nel setting TCSE MUD potrebbe giustificare un ambiente pro-infiammatorio in contrasto con l'espansione CD4+ e Treg osservabile nel setting TCSE aploidentico. Studi di caratterizzazione biologica più approfonditi potrebbero chiarire tali patterns e permettere una correlazione con i principali outcomes clinici trapiantologici.

P105

EASIX SCORE COME STRUMENTO PREDITTIVO DELLE COMPLICANZE ENDOTELIALI NEI PAZIENTI PEDIATRICI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMPOIETICHE

E. Muratore¹, C. Bovina¹, D. Leardini¹, F. Baccelli¹, T. Belotti¹, F. Gottardi¹, D. Zama², A. Prete¹, R. Masetti¹

¹Ematologia ed Oncologia Pediatrica "Lalla Seragnoli", IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, ²Pediatria d'Urgenza, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Italy

Introduzione: La disfunzione endoteliale dopo il trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (allo-TCSE) è correlata alla insorgenza di complicanze come la Sindrome da Ostruzione Sinusoidale (SOS/VOD) e la aGVHD. Lo score "Endothelial Activation and Stress Index" (EASIX score, [(creatinina × LDH) ÷ piastrine]) si è dimostrato in grado di prevedere la mortalità non legata a recidiva e le complicanze endoteliali in pazienti adulti sottoposti a allo-TCSE. Pochi dati esistono invece in ambito pediatrico.

Metodi: Analisi retrospettiva su pazienti pediatriche consecutive sottoposte ad allo-TCSE presso la nostra Istituzione nel periodo 2010-2022. EASIX score è stato calcolato in diversi time-points: prima del condizionamento e settimanalmente dal giorno del trapianto fino al +35. Per ciascun time-point la coorte è stata suddivisa in due gruppi con valori di EASIX score ≤ o >rispetto al valore mediano per quel time-point.

Risultati: Su 145 pazienti inclusi, 28 hanno sviluppato SOS/VOD. I valori di EASIX di questo gruppo sono aumentati significativamente post trapianto dal +7 al +21 rispetto a coloro che non hanno sviluppato SOS/VOD (p=0.042; 0.031; 0.018), senza differenze significative pre-trapianto. I pazienti con EASIX +7 >della mediana hanno presentato una maggiore incidenza di SOS/VOD rispetto al gruppo con valori ≤ della mediana (23.1% vs 3.6%; p=0.047). L'associazione tra EASIX +7 >della mediana e SOS/VOD si è confermata anche in analisi multivariata (p=0.044). EASIX+7 è risultato correlato in analisi univariata all'insorgenza di aGVHD II-IV (p=0.008) e al trasferimento in Terapia Intensiva (p=0.018). Nei gruppi con valori di EASIX+7 ed EASIX-pre maggiori della mediana è stata osservata un'età mediana maggiore.

Conclusioni: EASIX +7 maggiore della mediana si è dimostrato predittivo di insorgenza di SOS/VOD in pazienti pediatriche sottoposte a allo-TCSE per qualsiasi

indicazione. EASIX score può rappresentare un promettente tool prognostico per stratificare il rischio di sviluppo di complicanze endoteliali post allo-TCSE.

P106

EFFETTI DEL PRE-TRATTAMENTO STEROIDEO SULL'OUTCOME DEI BAMBINI CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA (LLA) DIAGNOSTICATI NEI CENTRI AIEOP E ARRUOLATI NEL PROTOCOLLO AIEOP-BFM ALL 2009

L.R. Bettini¹, A. Colombini¹, D. Silvestri², V. Conter², F. Locatelli³, F. Fagioli⁴, M.C. Putti⁵, R. Parasole⁶, L. Lo Nigro⁷, N. Santoro⁸, T. Mina⁹, T. Casini¹⁰, C. Micalizzi¹¹, M.G. Valsecchi¹², A. Biondi¹, C. Rizzari¹

¹Unità di Ematologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Università di Milano-Bicocca, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ²Centro Tettamanti, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ³Dipartimento di Ematologia/Oncologia, Terapia genica e cellulare, IRCCS, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; ⁴Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ⁵Divisione di Onco-ematologia pediatrica, Trapianto di Cellule Staminali e Terapia Cellulare, Ospedale Pediatrico Regina Margherita, Università di Torino, ⁶Dipartimento della Salute della Donna e del Bambino, Clinica di Emato-Oncologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Università di Padova, ⁷Dipartimento di Oncologia, Ematologia e terapie cellulari, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, ⁸Centro di Riferimento Regionale di Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Azienda Policlinico "G. Rodolico - San Marco", Catania, ⁹UOC Pediatria ad indirizzo Oncoematologico, Policlinico Bari, Policlinico Universitario, Bari, ¹⁰UOC Onco-ematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, ¹¹UO Onco ematologia Pediatrica, Meyer Children's Hospital IRCCS Firenze, ¹²Dipartimento di Emato Oncologia Pediatrica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ¹²Centro di Bioinformatica, Biostatistica e Bioimaging, Università Milano Bicocca e Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italy

Introduzione: L'esposizione ai corticosteroidi pre-diagnosi di LLA potrebbe avere un impatto sia sulla stratificazione mascherando le caratteristiche HR che sull'outcome, promuovendo la resistenza della malattia 1-3. Nei protocolli AIEOP-BFM LLA, la pre-fase steroidea è stata utilizzata per identificare i pazienti ad alto rischio (HR) e viene ancora oggi utilizzata per stratificare i pazienti con LLA-T.

Metodi: Abbiamo valutato le caratteristiche clinico-laboratoristiche, la sopravvivenza libera da evento (EFS) e sopravvivenza (OS) a 5 anni dei pazienti AIEOP con LLA arruolati nel protocollo AIEOP-BFM ALL 2009, che erano stati pretrattati con steroidi (entro il mese precedente la diagnosi, con una dose giornaliera inferiore a 1 mg/kg e per 15 giorni al massimo) ma che rimanevano eleggibili al protocollo.

Risultati: Dei 73 pazienti studiati, 52 avevano una LLA-B e 21 una LLA-T. Dodici su 52 (23%) pazienti

con LLA-B risultavano a rischio standard (SR), 27/52 (52%) a rischio intermedio (MR) e 13/52 (25%) ad HR. Dodici su 21 (57%) pazienti con LLA-T erano non HR e 9/21 (43%) erano HR. La OS e l'EFS globali (con il relativo errore standard SE) sono state rispettivamente dell'85,9% (4,1) e del 71,1% (5,5). L'EFS dei pazienti con LLA-B SR/MR/T-non-HR/B+T HR è stata rispettivamente 91,7(8,0)/75,9 (8,6)/82,5(11,3)/49,2(10,8). In particolare, tra i 9 pazienti LLA-T HR, 2 erano resistenti, 4 sono ricaduti e 1 è deceduto dopo trapianto; solo due dei 9 pazienti LLA-T HR si trovano quindi attualmente in remissione completa.

Conclusioni: I risultati di questo studio mostrano che i pazienti pretrattati con steroidi tendono ad avere una prognosi differente rispetto a quelli non pre-trattati. La differenza più rilevante sembra riguardare i pazienti HR, ed in particolare con LLA-T. Va considerato che il numero di pazienti valutati in questo studio è stato piuttosto limitato e pertanto sarà necessaria una validazione su una più ampia coorte di pazienti.

P107

EVENTI TROMBOEMBOLICI VENOSI (ETEV) CORRELATI A CATETERE VENOSO CENTRALE AD INSERZIONE PERIFERICA (PICC) IN PAZIENTI PEDIATRICI ONCOEMATOLOGICI: ESPERIENZA DEL CENTRO AIEOP BARI.

M. Grassi¹, C. Raguseo², P. Muggeo¹, J. Forte³, A.S. Vilardi⁴, F. De Leonardi¹, P. Giordano⁵, G. De Troia⁶, T. Perillo¹, V. Muggeo⁷, N. Santoro¹

¹UOC di Pediatria Ospedaliera ad indirizzo Oncoematologico, AOUC Policlinico di Bari, ²Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Verona, ³Scuola di specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Bari, ⁴Dipartimento di Chirurgia Generale, Ginecologia, Ostetricia e Anestesia, UOC di anestesia e Rianimazione 2, A.O.U Policlinico di Bari, ⁵Dipartimento di Pediatria, Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII", Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Bari, ⁶Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Bari, ⁷Dipartimento di Scienze Economiche aziendali e statistiche, Università degli Studi di Palermo, Italy

Introduzione: La disponibilità di un accesso venoso centrale è essenziale per la cura dei pazienti oncoematologici pediatrici. I PICC possono essere posizionati e rimossi facilmente, risultano più vantaggiosi in termini economici e gravati da minori complicanze precoci; purtroppo, il loro impiego è correlato ad un maggiore rischio tromboembolico.

Pazienti e Metodi: Abbiamo analizzato retrospettivamente le inserzioni di PICC eseguite presso il nostro centro tra il 01/01/2016 e il 31/12/2022 e raccolto dati relativi alle caratteristiche di pazienti ed ETEV PICC correlati occorsi dall'inserzione del PICC al 31/03/2023.

Risultati: Nel periodo considerato sono stati inseriti con la medesima tecnica, 154 PICC in 141 pazienti (M 77, F 64; età mediana 13 aa, min 6, max 21). Il follow up

totale è stato di 32795 gg catetere. Sono stati osservati 23 ETEV (23/154; 14.9%) sintomatici, in 23 pazienti (10 pazienti con LLA; 10 pazienti con LH; 3 pazienti con LnH), 0.7 per 1000 giorni/catetere. Dei 23 ETEV: 2/23 (9%) trombosi venose superficiali, 11/23 (48%) trombosi venose profonde, 10/23 (43%) trombosi venose combinate. All'analisi multivariata l'età superiore ai 10 anni, il sesso maschile e l'essere affetti da neoplasia ematologica, sono risultati statisticamente fattori di rischio per ETEV ($p < 0.05$). Il lato e il vaso di inserzione del PICC, la presenza di massa mediastinica, il BMI superiore a 25, non sono risultati correlati al rischio di ETEV.

Conclusioni: L'incidenza di ETEV da noi riscontrata appare in linea con quanto riportato in letteratura. I pazienti con neoplasia ematologica e quelli con età superiore ai 10 anni sembrano a maggiore rischio di ETEV PICC correlati e potrebbero quindi essere destinatari di possibili misure di profilassi primaria a seguito di inserzione di PICC.

P108

FATTIBILITA' DELLA RIDUZIONE DELLA RADIOTERAPIA NEI BAMBINI E ADOLESCENTI CON LINFOMA DI HODGKIN, CON BASSO RISCHIO E RISCHIO INTERMEDIO, TRATTATI SECONDO IL PROTOCOLLO AIEOP LH-2004 (ON BEHALF OF AIEOP ITALIAN ASSOCIATION OF PEDIATRIC HEMATOONCOLOGY)

M. Mascarin¹, A. Vitullo¹, P. Muggeo², M. Pillon³, A. Garaventa⁴, D. Sperli⁵, R. De Santis⁶, E. Facchini⁷, A. Tolva⁸, M. Provenzi⁹, K. Perruccio¹⁰, F. Rossi¹¹, S. Bernasconi¹², M. Cellini¹³, N. Vacca¹⁴, E. Galea¹⁵, F. Verzeegnassi¹⁶, L. Pomponia Brescia¹⁷, G. Iaria¹⁸, S. Rinieri¹⁹

¹Centro di Riferimento Oncologico (CRO) IRCCS, Aviano, ²Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziata Policlinico, Bari, ³Azienda Ospedaliera Universitaria, Padova, ⁴IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ⁵Struttura Ospedaliera "Annunziata", Cosenza, ⁶Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, ⁷Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, Bologna, ⁸IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, ⁹Ospedali Riuniti, Bergamo, ¹⁰Azienda Ospedaliera di Perugia, ¹¹Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli, ¹²Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa, ¹³Azienda Policlinico Universitario, Modena, ¹⁴Azienda Ospedaliera Universitaria, Sassari, ¹⁵Azienda Ospedaliera "Pugliese-Ciaccio", Catanzaro, ¹⁶IRCCS Burlo Garofolo, Trieste, ¹⁷Azienda Sanitaria Locale, Taranto, ¹⁸AO "Bianchi Melacrino Morelli", Reggio Calabria, ¹⁹Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Anna, Ferrara, Italy

Obiettivi: Analisi FUP al maggio 2023 protocollo AIEOP-LH-2004, eliminazione della radioterapia (RT) nel Basso-Rischio (GR1) ed efficacia delle basse dosi di radioterapia IF-RT 14,4Gy nei Gruppo-Intermedio (GR2) e Alto-Rischio (GR3), in remissione completa (RC) dopo chemioterapia.

Metodi: Stratificazione: GR1, stadio I-IIA, no bulky, <4 regioni linfonodali, no adenopatia-ilare-polmonare; GR2, pazienti non inclusi in GR1-GR3; GR3, stadi IIIB-IV o bulky (M/T $\geq$ 0,33). Terapia: GR1: 3ABVD->no RT se RC dopo CT; 25,2Gy IF-RT se remissione parziale (RP) dopo CT. GR2: 4COPP/ABV (+2IEP se RP)->RT(14,4Gy se RC, 25,2Gy se RP). GR3: 6COPP/ABV (+2IEP se RP)->RT (14,4Gy se RC radiologica-metabolica, o con RP-radiologica >75% e RC metabolica se mediastino; 25,2Gy se RP). Risposta valutata dopo 2°-4° ciclo CT (TAC o TAC-PET se impegno mediastinico).

Risultati*: Dal 2004 al 2017, 1247 pazienti eleggibili, valutabili 1199, M/F 659/540, età mediana 13,8 anni (range 1,8-17,9), tempo di osservazione mediano 93,3 mesi. Distribuzione: GR1:181(15%), GR2:273(23%), GR3:745(62%). M/T $\geq$ 0,33: 71,6% del GR3. OS, 95% e 94,6%; EFS 82,5% e 80% a 5 e 10 anni, rispettivamente. EFS GR1 trattati senza RT per RC, o con RT per RP: 90% e 90% a 5 anni, 87,2% e 90% a 10 anni, rispettivamente. EFS GR2 trattati con 14,4GyRT per RC, o con 25,2GyRT per RP: 90,5% e 89,5% a 5 anni, 88,6% e 89,5% a 10 anni, rispettivamente. EFS GR3 trattati con 14,4GyRT per RC, o con 25,2GyRT per RP: 85,8% e 70,5% a 5 anni, 84,2% e 66,5% a 10 anni, rispettivamente.

Conclusioni: Buona OS: 94,6% a 10 anni. I pazienti in GR1 in RC dopo CT, possono essere trattati con regime senza RT; se in GR2, con 14,4GyRT se in RC o con 25,2GyRT se in RP. Nel GR3 i risultati sono insoddisfacenti: l'aggiunta di ulteriore CT e RT, non ha colmato il divario rispetto agli altri gruppi, specie nei pazienti in RP.

*Si ringrazia C. Elia per l'analisi dei dati.

P109

FISIOLOGIA DELL'ESERCIZIO APPLICATA AL CONTESTO CLINICO DEL TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE IN ETÀ PEDIATRICA

F. Limido¹, W. Zardo¹, F. Lanfranconi¹, M. Barbieri¹, F. Nava¹, V. Valdata¹, A. Balduzzi²

¹Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Milano Bicocca, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ²Centro Trapianto di Midollo Osseo, Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Milano Bicocca, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italy

L'intolleranza all'esercizio è una delle caratteristiche cliniche dei pazienti pediatrici sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE). Ai moderni interventi terapeutici, sono stati recentemente aggiunti programmi di allenamento di precisione (AP), per agire sui principali fattori condizionanti la qualità di vita, come dolore e capacità di movimento. Questo studio ha come obiettivo verificare l'efficacia di AP combinato con trattamenti osteopatici (TO) in pazienti pediatrici sottoposti a TCSE. Con i TO è stata valutata la mobilità di caviglie (flessione), anche e ginocchia (intra- ed extra-rotazione), colonna vertebrale (estensione sacrale,

dorsale, lombare, cervicale), torace ed addome, per misurare l'impatto di AP e TO e l'efficacia della terapia immunosoppressiva nei pazienti con malattia cronica del trapianto contro l'ospite (cGvHD). Il raggiungimento dei risultati clinici desiderati è stato valutato utilizzando il punteggio della goal attainment scaling. Da gennaio 2019 a novembre 2022 sono stati arruolati 109 pazienti su 127 trapiantati (età 11 $\pm$ 4 anni), di cui 38 (35%) sono stati valutati longitudinalmente: prima, durante e dopo 4,5 $\pm$ 1,9 mesi di trattamento. Tutti i pazienti hanno ricevuto 2-3 sessioni settimanali di AP e 6,6 $\pm$ 5,7 TO. I nostri risultati hanno mostrato che AP e TO hanno ottenuto un miglioramento dell'escursione articolare degli arti inferiori (93%), della mobilità addominale (90%), dell'estensione sacrale (82%) e dell'estensione cervicale (79%). Punti caratteristici di ridotta funzionalità strutturale sono risultati l'estensione dorsale e la mobilità toracica (miglioramento nel 50% e nel 55%, rispettivamente). Inoltre, in 10 pazienti con cGvHD, AP e TO hanno contribuito al miglioramento della ridotta escursione articolare degli arti, oltre a consentire il monitoraggio della risposta al trattamento immunosoppressivo. AP e TO sono risultate essere valutazioni sicure e non invasive, che possono offrire un supporto nella gestione clinica e follow-up dei pazienti dopo TCSE. La valutazione osteopatica può inoltre essere un nuovo strumento utile per monitorare i pazienti con cGvHD.

P110

FORMAZIONE INFERMIERISTICA: ESPERIENZA DEL CENTRO TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI DELL'ISTITUTO G. GASLINI. DALLE PROCEDURE AI CASI CLINICI

M.G. Deiana¹, E. Olcese¹, R. Pau¹, F. Rossi¹, F. Massa¹, S. Pastore¹, P. Castagnoli¹, C. Trucchi¹, D. Guarrera¹, G. Pessina¹, R. Garbarino¹, A. Toscano¹, M. Cotrozzi¹, T. Pastorino¹, M. Cambiaso¹, E. Maccacari¹, M. Faraci²

¹IRCCS Istituto Giannina Gaslini Department of Health Professions, Genova, ²IRCCS Istituto Giannina Gaslini Dipartimento di Emato Oncologia, Genova, Italy

Introduzione: Gli standard dell'ottava edizione "FACT-JACIE For HEMATOPOIETIC CELLULAR THERAPY" prevedono che l'unità clinica trapianto disponga di infermieri formati ed esperti nella gestione dei pazienti sottoposti al trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE).

Metodi: Tutto il personale infermieristico afferente all'unità cliniche del Programma TCSE (PTCSE) dell'Istituto G. Gaslini è sottoposto ad un percorso specifico di inserimento e soggetto a valutazione periodica secondo specifiche procedure e istruzioni operative del PTCSE in accordo a JACIE. La formazione del personale infermieristico ha previsto e prevede regolari seminari che a partire dal 2018 si sono svolti regolarmente in presenza e dal 2020 in modalità webinar. I seminari infermieristici regolarmente condotti ogni 2 mesi (della durata di 2 ore) e alternati a seminari medici (entrambi allargati ad entrambe le componenti) sono stati tutti

accreditati ECM. I temi analizzati ultimamente sono stati: gestione di nuovi farmaci, di criticità assistenziali, dell'infusione di cellule staminali e delle vie infusionali, del paziente in DH, di specificità e differenze assistenziali tra pazienti trapiantati e non trapiantati. Inoltre nel 2022/2023 la formazione si è basata su casi clinici realmente vissuti e sono stati ripercorsi le loro problematiche e i loro bisogni assistenziali. In particolare sono stati presi in considerazione questi ambiti: complianze infettive, respiratorie, endoteliali e implicazioni infermieristiche dell'accreditamento JACIE. Tutto il materiale dei corsi è stato restituito in forma pdf a tutti i partecipanti del corso.

Conclusioni: Tale iniziativa, soprattutto nella sua modalità online, ha visto la partecipazione di tutte le infermiere e dei medici dell'unità clinica e ha coinvolto anche il personale del dipartimento di emato-oncologia inclusi anche i medici in formazione con lo scopo raggiunto di mantenere, condividere e allargare le competenze infermieristiche e mediche. Quest'anno sono stati trattati 4 casi clinici:

P111

I PREADOLESCENZIALI MASCHI SONO PIÙ A RISCHIO DI COMPLICANZE SEVERE? L'ESPERIENZA DELL'OSPEDALE DEI BAMBINI DI BRESCIA

A. Vicini¹, V.M. Folsi², A. Carminati¹, S. Ortolani¹, L. Fiore¹, C. D'Ippolito², R.F. Schumacher², F. Porta²

¹Università degli Studi di Brescia, Scuola di Specializzazione in Pediatria, Brescia, ²SC Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, PO Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili di Brescia, Italy

Presso l'Oncoematologia Pediatrica Spedali Civili Brescia negli ultimi due anni si sono verificati alcuni casi complicati e significativi da un punto di vista assistenziale medico ed infermieristico a causa di complicanze gravi (come sepsi, insufficienza epatica e/o pancreatica, trombosi) in pazienti con leucemia e linfoma durante la chemioterapia, in fase di induzione, che hanno comportato notevole ritardo nel trattamento. Descriviamo 3 casi: 1. maschio 10 anni, affetto da Linfoma Linfoblastico T stadio III, HR (NOTCH1 e FBXW7 wild type), SNC negativo, in trattamento secondo protocollo EUROLB02, esordito con dispnea per malattia bulky mediastinica, dopo la terapia del G36, ha presentato cellulite coscia sinistra sede di pregresso PICC complicata poi con trombosi venosa profonda femoro-poplitea e successiva tromboembolia polmonare; tossicità da PEG-Asparaginasi con epatopatia colestatica e pancreatite acuta necrotico-emorragica complicata da formazione di pseudocisti; stroke-like syndrome da MTX intratecale risolto con restituito ad integrum alla 36esima ora. 2. maschio 14 anni, affetto da LLA B III, SNC negativo, PGR, HR, in terapia secondo protocollo AIEOP-BFM ALL 2017 dal G34 tossicità da PEG-Asparaginasi con colecistite complicata da shock settico e sviluppo di pseudocisti pancrea-

tiche. 3. maschio 13 anni affetto da LLA B II, SNC negativo, PGR, MR, in terapia secondo protocollo AIEOP-BFM ALL 2017, dal G26 insufficienza epatica, trombosi della vena ascellare destra, shock settico con sviluppo di multiple lesioni ascessuali, crisi convulsive verosimilmente da iposodiemia grave e ipertensione arteriosa non controllata. Sicuramente i dati sono limitati per l'esiguo numero di pazienti ma il coinvolgimento di maschi in età preadolescenziale mostrato dalla nostra casistica potrebbe suggerire una difficoltà di metabolizzazione dei farmaci condizionata dall'età e dal sesso. Si potrebbe quindi identificare un sottogruppo di pazienti meritevoli di terapia tailored con nuovi farmaci meno tossici.

P112

IL LINFOMA GRAY ZONE SECONDO LA NUOVA CLASSIFICAZIONE WHO 2022: UNO STUDIO RETROSPETTIVO NAZIONALE

G.A. Restivo¹, P. Farruggia¹, M. Pillon², M. Mascarin³, C. Elia³, S. Recupero⁴, P. Muggeo⁵, C. Cagnazzo⁶, D. Onofrillo⁷, R. Mura⁸, I. Furfari¹, A. Trizzino¹, P. Bertolini⁹, A. Sala¹⁰, R. De Santis¹¹, D. Galimberti¹², E. Schiavello¹³, E. Carraro², E.S.G. D'Amore¹⁴

¹UOC di Oncoematologia Pediatrica, ARNAS Civico, Palermo, ²Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova, ³Area Giovani e Radioterapia Pediatrica, Centro di riferimento oncologico, IRCCS Aviano, ⁴Oncoematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, ⁵Oncoematologia Pediatrica, Policlinico Bari, ⁶Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Città della Salute e della Scienza, Regina Margherita Torino, ⁷Unità di Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento di Ematologia, Ospedale Santo Spirito, Pescara, ⁸Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Microcitemico, Cagliari, ⁹UO Pediatria e Oncoematologia, AOU Parma, ¹⁰Dipartimento di Oncoematologia, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Centro Maria Letizia Verga, Università di Milano-Bicocca, Monza, ¹¹IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Foggia, ¹²Azienda Ospedaliero Universitaria Senese Policlinico "Le Scotte", Clinica Pediatrica, Siena, ¹³Oncologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, ¹⁴Dipartimento di Patologia, Ospedale San Bortolo, Vicenza, Italy

Introduzione: La classificazione della World Health Organization (WHO) 2022 sulle neoplasie linfoidi ha ridefinito il concetto di linfoma gray zone (GZL), restringendolo ai casi ad esclusiva origine mediastinica, che mostrano caratteristiche intermedie tra il linfoma a cellule B primitivo del mediastino (PMBCL) e il linfoma di Hodgkin classico (CHL). Il profilo di espressione genica di questa nuova entità è peculiare e differisce da quanto osservato nei pazienti con malattia extra-mediastinica. Materiali e Metodi: È stato condotto uno studio retrospettivo nazionale con l'obiettivo di descrivere le caratteristi-

che cliniche e istologiche, il trattamento e l'outcome dei pazienti pediatrici con GZL, diagnosticati tra il 01/01/2000 e il 31/12/2020, secondo i nuovi criteri diagnostici del WHO.

Risultati: Sono stati identificati solo 4 casi di GZL del mediastino. Si tratta di adolescenti che alla diagnosi presentavano una malattia mediastinica, con massa bulky nel 75% dei casi, associata ad ulteriore coinvolgimento nodale e/o extra-nodale. I sintomi B, come anche un incremento della VES e/o dell'LDH, erano presenti in tutti i pazienti. Il trattamento è stato simil-linfoma non-Hodgkin nel 50% dei casi e simil-linfoma di Hodgkin nel restante 50%. Solo due pazienti hanno raggiunto la remissione completa dopo la terapia di prima linea; un paziente è deceduto, mentre i restanti tre sono attualmente vivi, con un follow-up mediano di un anno.

Conclusioni: Il GZL del mediastino è un linfoma a cellule B a localizzazione mediastinica, con caratteristiche intermedie tra il PMBCL e il CHL. È estremamente raro in età pediatrica, con solo 4 casi osservati in Italia nell'arco di 20 anni. L'outcome sembra essere inferiore rispetto a quello dei linfomi non-Hodgkin a cellule B e del CHL, necessitando pertanto di chemioterapia intensiva di prima linea. Studi prospettici permetteranno di riconoscere eventuali fattori prognostici e di stabilire il trattamento di prima linea più efficace.

P113

IL RUOLO E IL SIGNIFICATO DELL'ESPRESSIONE DEGLI ANTIGENI CD19 E CD22 NELL' UTILIZZO DELLE NUOVE TERAPIE TARGETED PER LA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA B DEL BAMBINO

V. Ceolin¹, F. Mocellini², E. Ricotti³, M. Spadea¹, V. Apolito¹, F. Saglio¹, N. Bertorello¹, F. Fagioli¹

¹Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, Università di Torino, ²Università di Torino, ³Laboratorio di Citogenetica, Ospedale Infantile Regina Margherita, Università di Torino, Italy

Introduzione: Blinatumomab, Inotuzumab Ozogamicin e Chimeric Antigen Receptor T (CAR-T) cells sono farmaci a bersaglio molecolare utilizzati per la leucemia linfoblastica acuta B (LLA B) recidivata o refrattaria. Recenti studi mostrano che la risposta all'immunoterapia può essere influenzata dall'espressione degli antigeni CD19 e CD22 sui blasti.

Metodi: Raccolta dei dati di espressione del CD19 e del CD22 mediante citofluorimetria a flusso in pazienti di età compresa fra 0 e 18 anni che, tra marzo 2017 e marzo 2023, hanno ricevuto una diagnosi di LLA B presso l'Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino.

Risultati: Sono stati analizzati 132 pazienti. Alla diagnosi 112 (85%) sono stati classificati, secondo le linee guida AIEOP-BFM 2016 (Dworzak *et al.* 2018), altamente positivi per CD19, 5 (4%) mediamente positivi e 15 (11%) positivi-eterogenei. Sessantasei (58%) altamente positivi per CD22, 1 parzialmente positivo, 16

(12%) positivi eterogenei, 16 (12%) mediamente positivi, 17 (13%) bassi positivi, 5 (4%) negativi. Alla diagnosi, i pazienti con traslocazione BCR/ABL hanno presentato elevata espressione di CD19 e bassa di CD22; quelli con traslocazione ETV6-RUNX1 hanno mostrato alti livelli di CD19. Sono stati analizzati due pazienti con diversi profili di espressione di CD19 e di CD22 al momento della recidiva: il paziente più volte recidivato con malattia sempre CD19 e CD22 positiva ha ottenuto remissione completa sia dopo Blinatumomab che dopo Inotuzumab e CAR-T cells, utilizzati ripetutamente dopo ogni recidiva. Il paziente con una prima recidiva di LLA negativa sia per CD19 che per CD22 non ha risposto al Blinatumomab.

Conclusioni: In caso di LLA recidivata o refrattaria, il livello di espressione di CD19 e CD22 è importante per decidere il più corretto approccio immunoterapico. Attualmente non ci sono indicazioni precise su quando identificare tali antigeni né su quale percentuale di espressione sia necessaria perché l'immunoterapia risulti efficace.

P114

IMMUNO-MONITORING E CINETICA PRECOCE DELLE CELLULE CAR T TRAMITE CITOMETRIA A FLUSSO: ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO

A. Moretti¹, C. Buracchi¹, A. Biondi², A. Balduzzi², G. Gaipa¹

¹Centro Tettamanti, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ²Dipartimento di Pediatria, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italy

L'introduzione della terapia con cellule T ingegnerizzate con chimeric antigen receptor (CAR) ha ampliato le possibilità di trattamento della leucemia linfoblastica a cellule B. Nonostante gli incoraggianti risultati iniziali, sono emerse delle criticità come il fallimento della terapia e l'insorgenza di recidive nel 50% circa dei pazienti. Da qui la necessità di definire dei marcatori predittivi della risposta alla terapia, per poter stratificare i pazienti ed indirizzarli precocemente verso eventuali terapie di consolidamento come il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE). In questo studio si è valutato, attraverso tecniche di citometria a flusso, la cinetica di espansione, del profilo memoria e di senescenza delle cellule CAR in una coorte di pazienti pediatrici trattati con CAR anti CD19 commerciale (Tisagenlecleucel). Sui 24 pazienti trattati, 15 dispongono dei dati citofluorimetrici a differenti time-points. Dall'analisi dei dati, l'overall response rate (OR) a 28 giorni è del 100%, con 14/15 pazienti con remissione molecolare. L'overall survival (OS) a 12 e 24 mesi è risultata rispettivamente del 100 e 77%. L'event free survival (EFS) a 12 mesi è del 33%. Suddividendo i pazienti in due gruppi sulla base del mantenimento della risposta (MRD negativo e B-cells aplasia persistente) al terzo mese, si è valutata l'espansione delle cellule CAR+ e la cinetica del loro profilo memoria e di senescenza nei primi 28 giorni post-infusione. Da questi dati è emerso come nei pazienti capaci di mantenere una risposta completa con-

tinua (RCC) si ha una maggiore espansione delle cellule CAR+ e un profilo memoria meno ricco di sottopopolazioni terminalmente differenziate, rispetto al gruppo che non ha mantenuto una risposta completa al terzo mese (NoRCC). I risultati ottenuti sottolineano l'importanza della cinetica e del profilo memoria nel comprendere i determinanti della risposta alla terapia con cellule CAR T.

P115

IMPATTO DEL TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE IN PAZIENTI PEDIATRICI TRATTATI CON CELLULE CAR-T PER LLA-B REFRATTARIA/RICADUTA

G. Ottaviano¹, C. Cereda², M. Adavastro², S. Napolitano¹, F. Vendemini¹, S. Bonanomi¹, M. Verna¹, A. Moretti³, G. Gaipa¹, C. Buracchi³, G. Dastoli³, A. Biondi¹, A. Balduzzi¹

¹Clinica Pediatrica, IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ²Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Monza, ³Centro di Ricerca Tettamanti, IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza

Introduzione: La terapia con cellule CAR-T ha rivoluzionato l'outcome dei pazienti pediatrici affetti da LLA-B refrattaria/ricaduta. Tuttavia, pazienti con perdita precoce di aplasia B-cellulare o CAR-T o malattia residua minima (MRD) sono ad alto rischio di recidiva e potrebbero beneficiare di un trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) come consolidamento della remissione. L'identificazione dei pazienti richiede laboratori di esperienza, che rilevino basse quote di B-linfociti o di blasti CD19-.

Metodi: 29 bambini/giovani adulti affetti da LLA-B refrattaria/ricaduta trattati con cellule CAR-T dal 2016 al 2022 sono stati analizzati per valutare l'impatto del TCSE sulla sopravvivenza.

Risultati: Di 29 pazienti trattati con cellule CAR-T anti-CD19, 24 hanno ricevuto un prodotto autologo di seconda generazione, e 5 pazienti un prodotto allogeneico (CARCIK) di terza generazione derivato dal donatore di TCSE. Tre pazienti (10%) non hanno mostrato risposta, mentre 26 erano in remissione al g+28, sei con MRD positiva (23%). Nella nostra coorte 17/26 (65%) hanno ricevuto un TCSE: in 4 casi per perdita di aplasia B/cellule CAR-T, in 11 per malattia residua minima positiva e due per recidiva post-CAR-T. Il trapianto nei pazienti a rischio ha consentito di ottenere overall survival 64% e molecular relapse-free-survival 48%, analoghe a quelle dei pazienti che non sono stati sottoposti a TCSE (67% e 55% rispettivamente, p=0,9). L'outcome dei pazienti sottoposti a trapianto non è risultata associata a presenza di MRD pre-trapianto, tipo di donatore (haplo vs matched donor), storia di pregresso TCSE pre-CAR-T o utilizzo della radioterapia. **Conclusioni:** Il TCSE rappresenta una valida strategia per consolidare la remissione nei pazienti con perdita delle cellule CAR-T o con evidenza di MRD. La strategia CAR, anche ove non sia "standing alone", può consentire la rescue di pazienti con r/r LLA-B, sebbene l'i-

dentificazione precoce dei pazienti che necessitano di un TCSE di consolidamento post-CAR rimanga complessa.

P116

IMPATTO DELL'ESPOSIZIONE ALLA TERAPIA ANTIBIOTICA SULLA DIVERSITÀ E SULLA COMPOSIZIONE DEL MICROBIOTA INTESTINALE NEI PAZIENTI PEDIATRICI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE (TCSE)

F. Gottardi¹, D. Leardini¹, M. Fabbrini², F.D. D'Amico¹, D. Zama¹, E. Muratore¹, F. Baccelli¹, T. Belotti¹, M. Ussowicz³, J. Fraczekiewicz⁴, S. Cesaro⁵, M. Zecca⁶, P. Merli⁷, M. Candela², A. Pession¹, F. Locatelli⁷, A. Prete¹, P. Brigidi⁸, S. Turrioni², R. Masetti¹

¹IRCCS Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna, ²Università di Bologna, Italy, ³Wroclaw Medical University, Wroclaw, Poland, ⁴Department of Pediatric Transplantation, Hematology and Oncology, Medical University, Wroclaw, Poland, ⁵Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona, Italy, ⁶Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy, ⁷Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italy, ⁸Univeristà di Bologna, Italy

Introduzione: La composizione e la diversità del microbiota intestinale (MI) sono state correlate agli outcomes clinici nei pazienti pediatrici sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE). La riduzione della diversità ed espansione di ceppi enteropatogeni, sono state associate a maggiore incidenza di graft-versus-host disease (GvHD) e minore sopravvivenza. I fattori determinanti la disbiosi nei pazienti pediatrici sottoposti a TCSE non sono ancora stati chiaramente identificati.

Metodi: Abbiamo analizzato i dati di somministrazione di antibiotici in una coorte di 90 pazienti precedentemente arruolati in studi di caratterizzazione del microbiota (Masetti *et al.*, 2022, Biagi *et al.* 2019, Biagi *et al.* 2013) in cui fosse disponibile un campione fecale prima dell'ingresso in reparto ed al momento dell'attecchimento dei neutrofili. È stata valutata l'esposizione a qualsiasi antibiotico nei 30 giorni prima del condizionamento e durante la neutropenia. È stata correlata l'esposizione a particolari classi antibiotiche con le alterazioni del microbiota intestinale.

Risultati: Relativamente al time-point pre-TCSE, i pazienti esposti a terapia antibiotica nei 30 giorni precedenti l'inizio del condizionamento presentavano una diversità media minore (Shannon Index 3.52 vs 4.00; p=0.043), ed un'abbondanza relativa di Enterococcaceae superiore (3.29% vs 0.16%; p=0.029). Il trend di overall survival è risultato minore nei pazienti esposti (70.6%, SE 7.3 vs 81.1%, SE 6.2%, p 0.239). Relativamente al time-point dell'attecchimento, i pazienti esposti a terapia con piperacillina-tazobactam e meropenem durante la fase aplastica presentavano un'abbondanza relativa di Enterococcaceae superio-

re rispetto ai pazienti trattati solo con ceftazidime/cefepime (37.89% vs 29.92% vs 8.59%; $p=0.023$) e nei pazienti che avevano ricevuto glicopeptide (30.48% vs 5.46%; $p=0.004$).

Conclusioni: L'utilizzo di antibiotici 30 giorni prima del TCSE riduce la diversità del MI e dai nostri dati preliminari sembra determinare un peggiore outcome del trapianto. L'utilizzo di piperacillina-tazobactam e meropenem durante la neutropenia febbrile è associato a maggiore abbondanza relativa di Enterococcaceae.

P117

ISTIOCITOSI DI ERDHEIM-CHESTER PEDIATRICA: FENOTIPO CLINICO E OUTCOME A LUNGO TERMINE DI 21 PAZIENTI

F. Pegoraro¹, I. Trambusti², M.L. Coniglio², C. De Fusco³, S. Gaspari⁴, A.M. Buccoliero⁵, J. Donadieu⁶, E.L. Diamond⁷, J. Emile⁸, J. Haroche⁹, A. Vaglio¹⁰, E. Sieni²

¹Onco-ematologia, Ospedale Pediatrico Meyer IRCCS; Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze, Italy, ²Onco-ematologia, Ospedale Pediatrico Meyer IRCCS, Firenze, Italy, ³Oncologia Pediatrica, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, Italy, ⁴Oncoematologia Pediatrica, Terapia Cellulare e Genica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma, Italy, ⁵Anatomia Patologica, Ospedale Pediatrico Meyer IRCCS, Firenze, Italy, ⁶Pediatric Oncology and Hematology, Armand Trousseau Hospital, APHP, EA4340-BECCOH, Referral Center for Histiocytoses UVSQ, Paris, France, ⁷Department of Neurology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, USA, ⁸EA4340 BECCOH, Université de Versailles SQY, Service de Pathologie, Hôpital Ambroise Paré, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Boulogne, France, ⁹Department of Internal Medicine, Institut E3M French Reference Centre for Histiocytosis, Pitié-Salpêtrière Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Sorbonne Université, Paris, France, ¹⁰Nefrologia, Ospedale Pediatrico Meyer IRCCS; Dipartimento di Scienza Clinica e Sperimentali "Mario Serio", Università di Firenze, Italy

La malattia di Erdheim-Chester (Erdheim-Chester Disease, ECD) è una istiocitosi rara tipica dell'età adulta. La ECD pediatrica è aneddotta e la sua caratterizzazione clinica e molecolare è inadeguata. Sono stati valutati pazienti con diagnosi istologica di ECD o istiocitosi mista ECD-istiocitosi delle cellule di Langerhans (ICL) con: a) età di insorgenza <18 anni; b) almeno una localizzazione tipica della ECD (lesioni osteoaddensanti bilaterali delle ossa lunghe, infiltrazione peri-renale, infiltrazione dei grossi vasi, coinvolgimento cardiaco, xantelasma); c) status BRAF disponibile; d) dati di trattamento e outcome. Su 21 pazienti inclusi, le principali manifestazioni cliniche includevano: sintomi sistemici, poliuria/polidipsia, dolori ossei e deficit neurologici. Le localizzazioni più frequenti erano: osso (86%), regione facciale/orbitale (67%), sistema nervoso centrale (62%) e regione ipotalamico-ipofisaria (57%). Gli otto pazien-

ti (38%) con istiocitosi mista ECD/ICL presentavano con frequenza maggiore sintomi sistemici e diabete insipido, mentre i 12 pazienti (57%) con mutazione BRAFV600E presentavano più frequentemente esoftalmo. Le terapie di prima linea includevano chemioterapia (n=8, 38%), interferone- α (n=6, 29%), inibitori di BRAF/MEK (n=4, 19%). Dieci pazienti hanno necessitato di più di una linea di trattamento per tossicità o progressione. Le migliori risposte sono state riportate con inibitori di BRAF/MEK (8/8, 100%) e interferone- α (risposta parziale in 5/8). Ad un follow-up mediano di 49 mesi, due pazienti sono deceduti, mentre i restanti presentavano malattia stabile (n=2) o risposta al trattamento (n=17). Effetti collaterali correlati al trattamento si sono verificati in 10/21 pazienti (48%), con necessità di sospensione in otto; complicanze a lungo termine (endocrine, renali, oculari e neuropsichiatriche) in 17 (81%). La ECD è eccezionale nell'infanzia e il suo profilo clinico-mutazionale è simile all'adulto, sebbene la frequenza di alcune manifestazioni cliniche sia diversa. La corretta identificazione di questi casi è fondamentale per l'indicazione al trattamento con inibitori di BRAF/MEK che si è dimostrato efficace anche in età pediatrica.

P118

L'INFUSIONE DI NK DOPO TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI APOLOIDENTICHE IN PAZIENTI PEDIATRICI CON LLA TIPO B AD ALTO RISCHIO MIGLIORA L'OUTCOME DEL TRAPIANTO

M.S. Sabbatino¹, D. D'Angelo², F. Cacace¹, E. Rossitti², V. Caprioli¹, M.R. D'Amico¹, G. De Simone¹, M. Toriello¹, G. Maisto¹, D. Madalese¹, P. Mirabelli¹, R. Penta De Vera D'Aragona¹, F.P. Tambaro¹

¹Dipartimento di Oncologia, Ospedale Pausilipon, Napoli, ²Università Federico II, Napoli, Italy

I linfociti Natural Killer (NK) sono cellule dell'immunità innata che proteggono da tumori e infezioni e riconoscono i ligandi HLA di classe I self e non self. I (KIR) sono recettori inibitori della superfamiglia delle immunoglobuline espressi sulla superficie dei NK che "educano" gli NK in termini di difesa o tolleranza immunitaria. Gli NK derivati dalle CD34+ dopo trapianto aploidentico B/T $\alpha\beta$ -depleto esprimono CD56bright sono meno maturi rispetto agli NK del donatore che esprimono CD56dim o CD16, CD57 nelle fasi avanzate di maturazione. Abbiamo valutato l'alloreattività dei NK, in 3 pazienti pediatrici con LLA-B ad alto rischio, sottoposti ad trapianto aploidentico B/T $\alpha\beta$ -depleto, seguito da infusione di NK del donatore (madre in tutti i pazienti). L'età media era di 13 mesi: 2 pazienti con LLA infant KMT2A, 1 paziente con LLA recidivata/refrattaria (r/r). Il follow-up mediano post trapianto è di 17 mesi. Due pazienti hanno ricevuto chemioterapia ed uno chemioterapia + Total Body Irradiation (TBI) come regime di condizionamento. La dose mediana di cellule CD34+, CD19+, CD3+/-alfa/beta è stata di 8.8, 0.05, 0.41 x 10⁶/kg rispettivamente. I tre pazienti presentavano mismatch KIR/KIR-

ligando in direzione graft vs host. L'engraftment è avvenuto al giorno +13, +14 e +19 per i neutrofili e +14, +18 e +17 per le piastrine nei pazienti 1, 2 e 3 rispettivamente. Tutti i pazienti hanno mostrato una rapida ricostituzione di NK al giorno +14. L'infusione di 247, 256, 253x 106 NK nei pazienti 1, 2 e 3 rispettivamente è avvenuta al giorno mediano +36 senza complicanze. Non è stata osservata GvHD di grado 3-4. Tutti i pazienti sono attualmente in RC con chimerismo completo del donatore. L'infusione di NK maturi del donatore dopo trapianto aploidentico B/T $\alpha\beta$ -depleto potenzierebbe la GvL mantenendo il "controllo della malattia" attraverso la sorveglianza immunologica nelle LLA ad alto rischio.

P119

L'UTILIZZO DI UN ANTICORPO ANTI-IL-10 AUMENTA L'EFFICACIA DI MIFAMURTIDE NELL'OSTEOSARCOMA METASTATICO

N. Nastasi, A. Pasha, A. Subbiani, A. Tamburini, C. Favre, A. Tondo, M. Calvani

Laboratorio di Oncologia ed Ematologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico "A. Meyer" IRCSS, Firenze, Italy

L'osteosarcoma (OS) è il più comune tumore primitivo dell'osso, altamente aggressivo e metastatizzante che colpisce principalmente bambini e adolescenti. L'attuale cura standard per OS è una combinazione di chirurgia e chemioterapia. Tuttavia, queste opzioni di trattamento non hanno sempre successo, soprattutto in caso di osteosarcomi metastatici o ricorrenti. Per questo motivo è attualmente in corso la ricerca di nuove strategie terapeutiche e le immunoterapie hanno ricevuto una notevole attenzione. Tra i farmaci immunostimolanti più studiati spicca la Mifamurtide, tuttavia vi sono opinioni molto contrastanti sulla sua efficacia terapeutica. Qui, abbiamo mirato a studiare l'efficacia della Mifamurtide attraverso esperimenti *in vitro* ed *in vivo*. I nostri risultati ci hanno portato ad identificare un nuovo possibile bersaglio utile per migliorare l'efficacia di Mifamurtide anche su OS metastatico: la citochina interleuchina-10 (IL-10). Forniamo prove sperimentali che l'uso sinergico di un anticorpo anti-IL-10 in combinazione con Mifamurtide provoca un significativo aumento del tasso di mortalità nelle cellule OS di grado più elevato e metastasi inferiori in un modello *in vivo*, rispetto alla sola Mifamurtide. Nel complesso, i nostri dati suggeriscono che la Mifamurtide in combinazione con un anticorpo anti-IL-10 potrebbe essere proposta come nuovo protocollo di trattamento da studiare per migliorare gli esiti dei pazienti con OS.

P120

LA DERIVAZIONE DI TIROSINA E GLUTAMMINA LIMITA LA SOPRAVVIVENZA DEL TUMORE RABDOIDE DEL RENE

A. Subbiani, A. Pasha, C. Cecchi, C. Favre, A. Tondo, M. Calvani

Laboratorio di Oncologia ed Ematologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico "A. Meyer" IRCSS, Firenze, Italy

In questo studio abbiamo proposto di studiare gli effetti della privazione di nutrienti nella regolazione della crescita e del metabolismo nel tumore maligno rabdoide del rene (MRTK). MRTK è un tumore raro e molto aggressivo che si manifesta nell'adolescenza e nella prima infanzia. Sfortunatamente, ad oggi, non ci sono molti studi che possano aiutarci a comprendere meglio il coinvolgimento del metabolismo nella crescita e nella progressione di MRTK. Tuttavia, è ormai risaputo che la privazione di nutrienti è un fattore di stress che può influenzare il comportamento delle cellule tumorali portando alla riprogrammazione del metabolismo. In questo studio, inizialmente abbiamo valutato gli effetti sulla sopravvivenza cellulare e l'adattamento metabolico delle cellule MRTK G-401 dopo privazione di glutammina o tirosina/fenilalanina, o entrambi. Successivamente, abbiamo studiato il coinvolgimento del recettore β 3-adrenergico (β 3-AR) nella regolazione dei cambiamenti metabolici nelle cellule G-401 esposte a condizioni limitate. Abbiamo dimostrato che la privazione di glutammina da sola o in combinazione con tirosina/fenilalanina ha migliorato l'espressione del trasportatore del glucosio GLUT1, associato ad un aumento dell'assorbimento di glucosio, produzione di ATP e stress ossidativo, come meccanismo compensatorio, dopo la privazione di aminoacidi parzialmente regolata tramite β 3-AR. Infatti, l'antagonismo β 3-AR è stato in grado di diminuire l'espressione di GLUT1, l'assorbimento di glucosio e la sopravvivenza nelle cellule G-401. Inoltre, l'esposizione delle cellule G-401 a condizioni limitate ha indotto una migliore attività degli enzimi del ciclo TCA portando a una diversa e migliorata produzione di fumarato. Nel complesso, i nostri risultati indicano che la privazione di tirosina / fenilalanina e glutammina in MRTK è in grado di innescare un meccanismo compensatorio per sostenere la crescita e la proliferazione del tumore.

P121

LA NUTRIZIONE ENTERALE È ASSOCIATA CON UNA MIGLIORE SOPRAVVIVENZA NEI PAZIENTI PEDIATRICI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMPOIETICHE

E. Muratore, V. Pace, F. Baccelli, D. Leardini, T. Belotti, F. Gottardi, A. Prete, R. Masetti

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

Introduzione: La nutrizione enterale (NE) è raccomandata come prima linea di supporto nutrizionale nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (allo-TCSE). Pochi studi analizzano l'effetto della NE sull'incidenza delle complicanze trapiantologiche nel paziente pediatrico e nessuno analizza l'effetto sulla sopravvivenza.

Metodi: Sono stati valutati in maniera consecutiva

pazienti sottoposti ad allo-TCSE nella nostra Unità Trapianto tra il 01/01/2010 ed il 31/12/2022, che hanno ricevuto NE, introdotta a partire da gennaio 2018, e/o nutrizione parenterale (NP). In particolare, abbiamo confrontato chi ha ricevuto esclusivamente NE (gruppo NE) con il resto dei pazienti che hanno ricevuto NE+NP o NP esclusiva (gruppo NE+NP).

Risultati: 145 pazienti sono stati inclusi nello studio, 28 e 117 nel gruppo NE e NE+NP rispettivamente. Non sono state osservate differenze statisticamente significative riguardo le principali caratteristiche trapiantologiche tra i due gruppi. Nel gruppo NE è stata osservata una sopravvivenza significativamente superiore rispetto al gruppo NE+NP (84.3% vs 68.7%; $p=0.04$), confermata anche restringendo l'intervallo temporale dal 2016 al 2022. Inoltre, nel gruppo NE si sono verificati meno ricoveri in terapia intensiva ($p=0.028$) ed episodi di ipoalbuminemia ($p=0.008$). Nel gruppo NE il 3.5 % ha sviluppato aGvHD III-IV, contro il 13.6% del gruppo NE+NP ($p=0.19$). Non sono state osservate forme di aGvHD intestinale III-IV nel gruppo NE. Una minor incidenza di emocolture positive è stata registrata con NE dal 2016 al 2022 (21.4% vs 50.0%; $p=0.015$). Non sono state riscontrate differenze nei due gruppi riguardo gli outcome nutrizionali.

Conclusioni: Il gruppo NE ha mostrato un migliore sopravvivenza rispetto al gruppo NE + NP. Una correlazione significativa è stata registrata fra NE e minor incidenza di infezioni e ricoveri in terapia intensiva.

P122

LA SENSIBILITÀ IN VITRO DELLE T-ALL AGLI STEROIDI È INFLUENZATA DALL'INTERLEUCHINA-7 (IL-7) ED È EFFICACEMENTE MODULATA DALL'INIBITORE JAK/STAT RUXOLITINIB.

C. Bugarin¹, M. De Pascali², C. Buracchi², A. Biondi³, G. Gaipa¹

¹Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Centro Ricerca Tettamanti, Monza, ²Università degli Studi Milano-Bicocca- Monza- Italia, Centro Ricerca Tettamanti, Monza, ³Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Dipartimento di Medicina e Chirurgia- Università degli Studi Milano-Bicocca, Monza, Italy

La leucemia linfoblastica acuta a cellule T (T-ALL) è una neoplasia ematologica aggressiva che deriva dalla trasformazione e dall'espansione clonale di precursori delle cellule T. Il trattamento clinico prevede una fase preliminare con Prednisone (PDN) e la risposta alla terapia steroidea rappresenta un fattore prognostico rilevante le cui basi molecolari e cellulari sono ancora poco conosciute. Il presente studio è focalizzato sui meccanismi di resistenza agli steroidi che coinvolgono le vie di segnale JAK/STAT e PI3K/AKT/mTOR attivate da IL-7. Otto campioni primari di T-ALL alla diagnosi, provenienti da pazienti PDN Good Responder (PGR) o PDN Poor Responder (PPR), sono stati trattati con IL-7, PDN, Ruxolitinib (RUXO) e NVP-BEZ 235 (BEZ), specifici per le vie JAK/STAT e PI3K/AKT/mTOR. Il profilo proteomico e fosfoproteomico a singola cellula è stato valu-

tato mediante citometria a flusso, mentre la vitalità cellulare è stata valutata mediante saggio di tossicità *in vitro*. In presenza di IL-7 abbiamo osservato un aumento della vitalità delle cellule T-ALL in coltura, associato all'attivazione di marcatori di proliferazione come Ki67 e delle vie di JAK/STAT e PI3K /AKT/mTOR, insieme a una generale diminuzione della sensibilità al PDN. In queste condizioni, la combinazione PDN + RUXO ha contribuito in modo significativo alla risposta al PDN rispetto alle condizioni con PDN da solo o con i singoli inibitori. Tale combinazione è risultata ancora più efficace della combinazione PDN+BEZ, indipendentemente dal fatto che i campioni provenissero da pazienti PPR o PGR. Inoltre, la presenza di IL-7, attivando direttamente la via JAK/STAT, ha permesso di aumentare la frazione di cellule proliferanti particolarmente sensibili all'azione combinata di PDN e dell'inibitore RUXO. I nostri dati, ulteriormente estesi, possono contribuire all'identificazione di nuovi approcci terapeutici per i pazienti affetti da T-ALL che ad oggi non rispondono adeguatamente alla terapia steroidea convenzionale.

P123

LEUCEMIA ACUTA MIELOIDE HR, t(5;11)+ NUP98-NSD1 E FLT3-ITD+, RESISTENTE E REFRATTARIA – UN CASO DI MEDICINA PERSONALIZZATA

I. Trambusti, E. Chiocca, I.M. Fotzi, M. Veltroni, A. Tondo, T. Casini

Centro di Eccellenza di Oncologia ed Ematologia Pediatrica SOC Oncologia, Ematologia, TCSE e Terapia Genica, AOU Meyer IRCCS, Firenze, Italy

La chemioresistenza è una delle cause principali di recidiva e decesso nelle leucemie mieloidi acute (LAM). Alterazioni genetiche quali l'associazione di NUP98-NSD1 a FLT3-ITD+, frequentemente descritta nelle LAM pediatriche, sono prognosticamente sfavorevoli e favoriscono la resistenza alle terapie. M.G, maschio 13 anni, giunge al DEA per astenia, febbricola ed epatosplenomegalia. Agli esami ematici iperleucocitosi (GB 129000/mm³, N3%, L16.6%, LUC75%), anemia e piastrinopenia lievi, LDH elevato. Nel sospetto di malattia emoproliferativa esegue analisi morfologica e immunofenotipica del sangue periferico che confermano il sospetto di LAM con 88% di blasti CD33+, CD11a+, CD45+, CLL-1+, CD38+, MPO-. L'analisi molecolare evidenzia la presenza di FLT3-ITD+ e della traslocazione t(5;11) NUP98-NSD1 configurando una forma LAM-HR. M. inizia terapia secondo protocollo AIEOP LAM 2013/01; al mieloaspirato di rivalutazione del 21°giorno dei primi due ICE presenta rispettivamente il 37% e 10% di blasti, FLT3 e NUP98-NSD1 positivi, confermando un quadro di LAM HR refrattaria e resistente al trattamento. Inizia quindi terapia di 2° linea con venetoclax+azacitidina senza sostanziale risposta. Parallelamente, vista l'aggressività della malattia, analizziamo il profilo di resistenza/sensibilità ai farmaci che conferma la resistenza a molti chemioterapici e inibitori di FLT3, quali gilteritinib, molecola di elezione secondo letteratura; al contrario mostra il campione risul-

ta sensibile a ponatinib che viene aggiunto alla combinazione venetoclax-azacitidina. Ad un mese dall'inizio della triplice terapia il mieloaspirato mostra per la prima volta un quadro di profonda aplasia, NUP98-NDS1 e FLT3-ITD+ positivi a QT-PCR(10^{-1}). Consolidiamo il risultato con TCSE aploidentico con condizionamento fludarabina-busulfano-thiotepa. L'immunofenotipo su mieloaspirato ad un mese dal trapianto non evidenzia blasti, persiste positività a NUP98-NDS1 al QT-PCR(10^{-3}); a 2 mesi M inizia terapia con sorafenib e a 6 mesi sta bene con chimerismo full donor. Il test di sensibilità ai farmaci si è dimostrato uno strumento utile nella scelta terapeutica per trattamenti personalizzati in pazienti affetti da malattie mieloproliferative resistenti come nel nostro caso.

P124

LEUCEMIE SECONDARIE IN 13.485 PAZIENTI FUORI TERAPIA DA TUMORE PEDIATRICO: L'ESPERIENZA DEL REGISTRO ITALIANO ROT DELL'AIEOP

F. Bagnasco¹, M.G. Valsecchi², A. Biondi³, M. Terenziani⁴, R. Haupt⁵

¹Unità di Biostatistica, Direzione Scientifica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ²Dipartimento di Scienze della Salute Centro di Ricerca per l'Epidemiologia Clinica Università di Milano-Bicocca, Monza, ³Clinica Pediatrica Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Università Milano-Bicocca, Monza, ⁴UOC Pediatria Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano, ⁵DOPO Clinica, Divisione di Ematologia e Oncologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy

Premessa: Un'incidenza elevata di neoplasie secondarie (SNM) è descritta tra i lungo-sopravvissuti dopo tumore pediatrico (LSTP) e le leucemie secondarie (LS) tendono a comparire più precocemente rispetto ai tumori solidi. Questo studio analizza il rischio di LS nella coorte AIEOP dei pazienti arruolati nel registro Italiano fuori terapia (ROT).

Metodi: Dal 1980 il registro raccoglie dai centri curanti e/o registri tumori e/o anagrafi comunali informazioni retrospettive e prospettiche sui pazienti emato-oncologici che hanno raggiunto la fine elettiva delle cure. L'incidenza di LS è stata calcolata con il metodo della funzione cumulativa considerando il decesso come evento competitivo. Il rapporto standardizzato di incidenza (SIR) è stato utilizzato per quantificare il rischio nei LSTP di sviluppare LS in confronto ai loro pari nella popolazione italiana.

Risultati: All'ultimo aggiornamento, erano registrati 13.485 soggetti (55,8% maschi), con diagnosi di neoplasia ematologica (61,5%) o tumore solido (58,5%) effettuata nel periodo 1960-1999. L'età mediana alla diagnosi e al follow-up era rispettivamente di 5,2 (IQR 2,8-9,6) e di 26,9 (IQR 19,8-34,3) anni, per un totale di 175.781 anni-uomo-rischio. Sono state osservate 69 LS (36 LMA, 14 LLA, 6 LMC, 13 altre/non specificate) per un'incidenza cumulativa a 5 e 20 anni dalla diagnosi rispettivamente del 0,3%, 95% CI (0,2-0,5) e 0,7%, 95% CI (0,5-

0,9). Rispetto ai loro pari, i LSTP hanno un rischio aumentato di quasi 10 volte (SIR 9,8; 95% CI 7,8-12,5) (O/E=69/7) di sviluppare LS.

Conclusioni: Nei LSTP, pur non essendo particolarmente elevata l'incidenza di LS, il rischio è comunque aumentato rispetto alla popolazione generale. Le nostre stime sono più alte rispetto a quelle della letteratura. Una possibile spiegazione potrebbe essere che, a differenza della maggior parte degli studi in cui vengono riportati solo eventi che insorgono dopo 5 anni dalla diagnosi, nel ROT sono documentate anche le SMN insorte più precocemente.

P125

LINFOMI NON HODGKIN PEDIATRICI DELLA CONGIUNTIVA: CASISTICA MONOCENTRICA

E. Cavallaro¹, E. Carraro², A. Busatta³, A. Petrone⁴, A. Brugiolo⁵, E.S.G. D'Amore⁶, M. Pizzi⁷, F. Lovisa⁸, L. Mussolin⁹, R. Parrozzani³, A. Biffi¹⁰, M. Pillon²

¹Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova, ²UOC Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di cellule ematopoietiche- Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, ³Dipartimento di Neuroscienze-Oftalmologia, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, ⁴UOM., Pediatria, Ospedale S. Chiara, Trento, ⁵UOC Pediatria di Vicenza, Dipartimento Strutturale Materno-Infantile, Dipartimento Funzionale trasmurale Materno Infantile, Vicenza, ⁶UO di Anatomia Patologica, Ospedale San Bortolo, Vicenza, ⁷Dipartimento di Patologia, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, ⁸Fondazione Istituto di Ricerca Pediatrica Città della Speranza, Padova, ⁹Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova, ¹⁰Fondazione Istituto di Ricerca Pediatrica Città della Speranza, Padova, ¹⁰UOC Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di cellule ematopoietiche, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova, Italy

I linfomi non Hodgkin (LNH) della congiuntiva rappresentano il 5-10% di tutti i LNH extralinfonodali. I dati disponibili nei soggetti pediatrici sono estremamente poveri, in particolare per quanto riguarda l'approccio terapeutico che storicamente prevedeva il ricorso a chemioterapia (CT) standard e radioterapia (RT). Quattro pazienti, di età compresa tra gli 8 e i 10 anni, sono stati sottoposti a valutazione oculistica per la comparsa di lesioni esofitiche congiuntivali. In tutti i soggetti è stata eseguita escissione completa della lesione e l'esame istologico ha permesso di porre diagnosi di linfoma follicolare (LF) in tre casi, mentre il quarto è stato riconosciuto come linfoma marginale extranodale a cellule B (EMZL). Dopo valutazione congiunta tra oncologi e oculisti è stato avviato un trattamento con Rituximab nel paziente con EMZL per un totale di quattro dosi ben tollerate. Nei tre pazienti con LF è stato invece scelto un approccio di watch and wait con periodici controlli clinici e oculistici senza ricorrere ad alcuna terapia. Tutti i soggetti hanno mostrato un outcome favorevole senza segni di ripresa di malattia con un periodo medio di fol-

low-up di 4 anni (range, 2-6 anni). Il singolo paziente trattato con anti-CD20 inoltre non ha riportato sequele a distanza legate alla terapia. Il trattamento dei LNH congiuntivi pediatrici non dispone di linee guida specifiche e i dati disponibili in letteratura sono poveri e prevalentemente limitati a singoli casi clinici che riportano atteggiamenti a invasività variabile. Nella nostra, seppur limitata, casistica la vigile attesa e il ricorso ad un farmaco biologico si sono dimostrati soddisfacenti in termini di outcome e di tolleranza, permettendo di abbattere gli effetti a breve e lungo termine della RT e della CT tradizionale.

P126

LINFOPROLIFERAZIONE NON-CLONALE SISTEMICA A POTENZIALE EVOLUZIONE MALIGNA: SPIA DI SOTTOSTANTI ERRORI CONGENITI DELL'IMMUNITÀ?

M. Moratti¹, E. Muratore², B. Rivalta³, C. Mengoli⁴, R. Ciudino⁵, A. Cardoni⁶, R. Masetti², E. Facchini², R. De Vito⁶, E. Sabatini⁵, C. Cancrini³, A. Pession⁴, F. Conti⁴

¹*Scuola di Specializzazione in Pediatria - Alma Mater Studiorum, Università di Bologna*, ²*Struttura Semplice di Oncoematologia Pediatrica "Lalla Seràgnoli", IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna*, ³*Dipartimento Pediatrico Universitario (DPUO), Immunoinfeettivologia, Unità di ricerca sulle Immunodeficienze Primitive, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma*, ⁴*Unità di Pediatria, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna*, ⁵*Emolinfopatia, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna*, ⁶*Unità Operativa Complessa di Anatomia Patologica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italy*

Introduzione: La linfoproliferazione non-clonale sistemica (LNCS) può configurarsi come manifestazione d'esordio o subentrante di un errore congenito dell'immunità (IEI).

Metodi: Arruolamento retrospettivo di pazienti pediatrici afferenti all'IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna e Bambino Gesù di Roma tra il 1996 e il 2022, affetti da LNCS IEI-relata.

Risultati: Abbiamo incluso 38 pazienti di età mediana all'esordio e alla diagnosi clinici di IEI rispettivamente di 4,0 (range 0,1-17) e 9,0 anni (range 0,5-28,0), con un ritardo diagnostico mediano di 2,0 anni (0,0-25,0). Il 27% mostrava linfoproliferazione isolata all'esordio. Il 19%, 11% e 8% erano affetti rispettivamente da Immunodeficienza Comune Variabile, Sindrome Linfoproliferativa Autoimmune e Sindrome da Attivazione di PI3K- δ ; nel restante 62%, il 35% aveva una diagnosi genetica di ECI. Dopo un follow-up mediano di 11,5 anni dalla diagnosi di IEI, il 30% ha sviluppato un linfoma e il 46% disordini autoimmuni e iper-infiammatori associati (AI/IH). I pazienti con linfoma erano meno prони allo sviluppo di AI/IH rispetto alla controparte (p-value=.036) e ricevevano maggiormente profilassi antibiotica (p-value=.006). Al contrario, pazienti con

AI/IH presentavano meno frequentemente linfoproliferazione all'esordio di IEI (p-value=.003), ma mostravano maggiormente disturbi gastrointestinali (p-value=.032) ed endocrinologici (p-value=.014). I soggetti con AI/IH presentavano una conta assoluta di CD8+ e CD16+CD56+ e relativa di CD4+ naïve significativamente minore, con una conta di CD4+ central memory% significativamente maggiore rispetto alla controparte all'esordio di IEI; il gruppo con linfoma aveva una conta di CD4% significativamente inferiore rispetto alla controparte. L'analisi istologica, effettuata su 19 pazienti, mostrava espansione della corticale, paracorticale, follicolare e mantellare rispettivamente nel 5%, 47%, 16% e 5% dei casi, in assenza di correlazione con AI/IH o linfoma.

Conclusioni: La LNCS in età pediatrica può sottendere un IEI latente ad alto rischio di linfoma, per cui necessita di percorsi multidisciplinari finalizzati a diagnosi precoce, terapie mirate e appropriato follow-up.

P127

L'USO DEL DNA-INDEX PER L'IDENTIFICAZIONE DELLE LEUCEMIE LINFOBLASTICHE ACUTE IPODIPLOIDI: L'ESPERIENZA AIEOP.

E. Varotto¹, C. Frasson², A.J. Leszl¹, D. Silvestri³, M. Galbiati³, C. Rizzari⁴, V. Conter⁵, G. Cazzaniga⁶, R. Parasole⁷, E. Barisone⁸, A. Biffi¹, F. Locatelli⁹, A. Biondi⁴, G. Viola², B. Buldini¹

¹*Pediatric Hematology, Oncology and Stem Cell Transplant Division, Maternal and Child Health Department, University of Padova*, ²*Pediatric Onco-Hematology, Stem Cell Transplant and Gene Therapy Laboratory, Istituto di Ricerca Pediatrica (IRP), Città della Speranza, Padova*, ³*Tettamanti Center, IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza*, ⁴*Pediatrics, IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza*, ⁵*School of Medicine and Surgery, University of Milano-Bicocca, Monza*, ⁶*Pediatrics, IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza*, ⁷*Department of Oncology, Hematology and Cellular Therapy, Santobono-Pausilipon Children's Hospital, Naples*, ⁸*Pediatric Onco-Hematology, City of Science and Health of Torino, Regina Margherita Children's Hospital, Torino*, ⁹*Catholic University of the Sacred Heart, Department of Pediatric Hematology and Oncology, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Rome, Italy*

Background: L'identificazione precoce delle leucemie linfoblastiche acute pediatriche (ped-LLA) ipodiploidi (IPO) è fondamentale per un corretto approccio terapeutico. Il DNA index (DI) è una metodica citofluorimetrica rapida ed economica, che quantifica il contenuto di DNA dei blasti rispetto alle cellule diploidi. Identifica, inoltre, subcloni con differente contenuto di DNA nello stesso campione, anche se minoritari (<10%). Questo è fondamentale nella masked-hypodiploidy, fenomeno in cui un clone ipodiploide minoritario viene mascherato da un suo derivativo iperdiploide.

Obiettivo: valutazione retrospettiva del ruolo del DI nell'identificare IPO-ped-LLA alla diagnosi e alla ricaduta nelle coorte AIEOP.

Materiali e Metodi: Campioni inclusi: ped-LLA alla prima diagnosi arruolate nei protocolli AIEOP-BFM-ALL-2009 (01.10.2010-28.02.2017) e AIEOP-BFM-ALL-2017 (01.03.2019-30.04.2022); ped-LLA ricadute (01.06.2013-31.03.2022). Definizione di ipodiploidia: DI <0.8; cariotipo: <45 cromosomi.

Risultati: ped-ALL prima diagnosi: di 2891/3034 campioni con DI valutabile, 32 (1.1%) hanno mostrato DI<0.8. In 16/32 campioni il dato del cariotipo non era disponibile (8 per assenza di metafasi). Il DI ha identificato 3 casi di masked-hypodiploidy, non rilevati dal cariotipo. In 3/2891 campioni l'ipodiploidia è stata identificata solo dal cariotipo (1 campione con 33 cromosomi: DI non valutabile; 2 campioni con 44 cromosomi: DI=1.00). Ped-ALL recidive: 8/568 (1.4%) campioni hanno mostrato DI <0.8. Di questi, 5/8 casi erano ipodiploidi alla prima diagnosi. In 2 casi il clone ipodiploide minoritario alla diagnosi è diventato prevalente alla ricaduta.

Conclusioni: Il DI è risultato valutabile nel 95% di campioni alla prima diagnosi, identificando casi di ipodiploidia non rilevati dal cariotipo per assenza di metafasi o clone ipodiploide minoritario. Alla ricaduta, ha evidenziato come il clone ipodiploide, se minoritario alla prima diagnosi, diventi prevalente. Il DI è dunque uno strumento fondamentale per valutare la ploidia, identificando rapidamente e con precisione casi ad alto rischio necessitanti di TCSE e potenzialmente associati a sindrome di Li-Fraumeni: ne raccomandiamo pertanto l'esecuzione alla diagnosi e alla ricaduta di tutte le ped-LLA.

P128

MICROANGIOPATIA TROMBOTICA POST-TRAPIANTO CON CARATTERISTICHE DI ALTO RISCHIO: ESPERIENZA MONOCENTRICA

M. Gabelli¹, M. Tumino², C. Mainardi², A. Marzollo², E. Calore², M. Pillon², P. Marson³, A. Colpo³, G. Montini⁴, E. Vidal⁵, G. Longo⁵, D. Meneghesso⁵, A. Angelini⁶, G. Ardisino⁷, A. Biffi¹

¹Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Cellule Staminali Ematopoietiche, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova, ²Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Cellule Staminali Ematopoietiche, Azienda Ospedale-Università di Padova, ³Unità di Aferesi terapeutica, Immunotrasfusionale, Azienda Ospedale-Università di Padova, ⁴Nefrologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, ⁵Nefrologia Pediatrica, Azienda Ospedale-Università di Padova, ⁶Patologia cardiovascolare, Dipartimento di Scienze Cardiache, Toraciche, Vascolari e Salute Pubblica, Università di Padova, ⁷Centro per la Prevenzione, Diagnosi e Cura della HUS, Nefrologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italy

La microangiopatia trombotica trapianto correlata (TA-

TMA) è causa di mortalità e importante morbidità dopo trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche. Un lavoro recente (Schoettler M et al, TCT 2022) ha rivisto i criteri diagnostici e la stratificazione di rischio, applicabili anche in assenza di livelli di sC5b9, che invece era essenziale nella stratificazione finora pubblicata (Jodele S et al, TCT 2022). Riportiamo la nostra esperienza in pazienti trapiantati da Gennaio 2020 a Gennaio 2022, quando abbiamo iniziato ad applicare sistematicamente lo screening per TA-TMA, malgrado l'assenza del dosaggio di c5b9. Abbiamo rivisto e classificato i casi secondo la recente stratificazione. Cinque su 41 pazienti (12%) sono stati diagnosticati con TA-TMA (tempo mediano: 182 giorni dal trapianto), le caratteristiche sono elencate in Tabella1. Una biopsia di conferma è stata eseguita in 4/5. Ogni paziente presentava almeno una caratteristica di alto rischio, elencate in tabella. Una risposta all'eculizumab si è avuta in 2/5 pazienti (40%), gli altri 3 hanno presentato refrattarietà a molteplici linee terapeutiche. Due pazienti hanno ricevuto narsoplimab, ad uso compassionevole. Una risposta si è avuta in tutti i pazienti: in termini di risoluzione di emolisi (4 risposte/5 pazienti affetti), controllo pressorio (3/3), normalizzazione della conta piastrinica (2/4), miglioramento della funzionalità renale (3/4). Ad una mediana di 362 giorni dal trapianto, 3/5 pazienti (60%) sono vivi, con TA-TMA in remissione, 1 paziente è deceduto per recidiva di leucemia ed uno di sepsi. Grazie all'implementazione della diagnostica, 12% dei nostri pazienti hanno avuto una diagnosi di TA-TAM ed iniziato tempestivamente un trattamento. Malgrado questo, più della metà non ha risposto all'eculizumab. Un approccio aggressivo che ha incluso molte linee terapeutiche ha portato alla risoluzione della TA-TMA con importanti tossicità, inclusa una morte per sepsi. E' necessario individuare strategie terapeutiche efficaci per questa condizione; l'uniformazione dei criteri diagnostici e di rischio costituisce la base per la costruzione di validi trials terapeutici.

P129

MIDOSTAURINA E GEMTUZUMAB OZOGAMICIN PRE TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE (TCSE) IN PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA (LAM) FLT3 RECIDIVATA/RESISTENTE: ESPERIENZA DEL CENTRO DI PADOVA

M. Tumino¹, M. Gabelli¹, C. Mainardi¹, M. Pillon¹, E. Calore¹, A. Marzollo¹, G. Reggiani¹, M.C. Putti¹, A. Leszl¹, M. Pigazzi², B. Buldini¹, A. Biffi¹

¹Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento della Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedale-Università Padova, ²Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedale-Università Padova, Italy

LAM FLT3-ITD+ si associa ad elevato rischio di recidiva/refrattarietà. Spesso FLT3-ITD si accompagna a co-espressione del CD33. Nel 2017, Midostaurina è stata approvata dalla FDA come farmaco inibitore di FLT3 in età adulta. Gemtuzumab Ozogamicin (GO) è un anticorpo monoclonale approvato dall'EMA nel 2018 per

pazienti con LAM CD33+ di età >15 anni. Caso 1: Maschio, 9 anni, con diagnosi di LAM M1, positiva per CD45, CD7, CD33, CD38 + FLT3-ITD e t(3;5). È stata avviata chemioterapia secondo braccio alto rischio del Protocollo AIEOP-LAM2013 (ICE, FLA-My, AVE, HAM), con remissione morfologica e citofluorimetrica al TP1, ma con persistenza di elevati livelli di FLT3-ITD e t(3;5). Dopo il IV ciclo, il paziente ha presentato recidiva di malattia. Sono stati avviati due cicli (Clofarabina-daunorubicina-citarabina, etoposide ad alte dosi), senza risposta. È stato avviato trattamento con GO-Doxorubicina-Citarabina+Midostaurina seguito da TCSE da padre aploidentico alfa/beta e CD19-depleto, in aplasia e condizionamento con TBI-Melphalan. Caso 2: Femmina di 12 anni, con diagnosi di LAM positiva per CD33, CD45, CD99, CD38, CLL1, CD11a, CD44 + FLT3-ITD e t(5;11). È stata avviata chemioterapia secondo braccio alto rischio del Protocollo AIEOP-LAM2013 (ICE, ICE), senza risposta e con progressione di malattia dopo terzo ciclo (Fludarabina-Citarabina-Myocet). È stata avviata terapia con GO-Clofarabina-Citarabina e Midostaurina, seguita da TCSE allogenico da sorella HLA-compatibile, in aplasia e condizionamento con TBI-Melphalan. Il decorso post TCSE per entrambi è stato complicato da grave polmonite. Le rivalutazioni hanno mostrato la remissione di malattia con chimerismi sempre completi. Midostaurina è stata riavviata nel primo paziente, dal g+40 post TCSE e proseguita fino ai 2 anni dal TCSE. Entrambi i pazienti sono vivi e in remissione completa a 4 e a 1,5 anni dal TCSE. La combinazione di farmaci target, come inibitori di FLT3 e CD33, seguiti dal TCSE potrebbe rappresentare una opzione per le LAM pediatriche recidivate/refrattarie.

P130

MONITORAGGIO FARMACOLOGICO DELL'ASPARAGINASI DA E. CHRYSANTHEMI IN BAMBINI AFFETTI DA LLA SOMMINISTRATA DOPO REAZIONE ALLERGICA O INATTIVAZIONE SILENTE ALLA PEG-ASPARAGINASI

T. Ceruti¹, C. Matteo¹, M. Cancelliere¹, K. Fedyk¹, A. Colombini², D. Silvestri³, M.G. Valsecchi⁴, E. Barisone⁵, L. Lo Nigro⁶, C. Micalizzi⁷, R. Mura⁸, R. Parasole⁹, V. Kiren¹⁰, L. Vinti¹¹, M.C. Putti¹², M. Grassi¹³, T. Mina¹⁴, T. Casini¹⁵, M. Zucchetti¹, C. Rizzari²

¹Laboratorio di Farmacologia Antitumorale, Istituto di Ricerche Farmacologiche M. Negri IRCCS, Milano,

²Unità di Onco-Ematologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi Milano-Bicocca, Fondazione MBBM, Monza, ³Centro Tettamanti, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ⁴Epidemiologia Clinica e Biostatistica, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ⁵Centro AIEOP Torino, ⁶Centro AIEOP Catania, ⁷Centro AIEOP Genova, ⁸Centro AIEOP Cagliari, ⁹Centro AIEOP AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, ¹⁰Centro AIEOP Trieste, ¹¹Centro AIEOP Roma Bambino Gesù, Roma, ¹²Centro AIEOP Padova, ¹³Centro AIEOP Bari, ¹⁴Centro AIEOP Pavia, ¹⁵Centro AIEOP Firenze Meyer, Firenze, Italy

Introduzione: L'asparaginasi (ASP) da *E. chrysanthemi* (ERW-ASP) è un farmaco di seconda linea utilizzato nel trattamento dei pazienti affetti da leucemia linfoblastica acuta (LLA). A causa di ipersensibilità clinica o inattivazione silente alla PEG-asparaginasi (PEG-ASP), il 2-18% dei pazienti non riesce a concludere la prevista terapia e viene trattato con ERW-ASP. In questo studio sono stati analizzati l'attività di ERW-ASP e l'effetto farmacodinamico in termini di deplezione di asparagina (Asn) e glutammina (Gln) nel siero di pazienti reclutati in alcuni recenti protocolli AIEOP-BFM ALL.

Metodi: Sono stati raccolti 680 sieri di 61 pazienti pediatrici dopo somministrazione di ERW-ASP, 20000 UI/mq, secondo schema di sette dosi somministrate a giorni alterni per sostituire ciascuna dose di PEG-ASP. Il campionamento è stato effettuato immediatamente prima di ogni somministrazione del farmaco e 24h solo dopo la prima dose. L'attività di ERW-ASP è stata valutata tramite test enzimatico, mentre gli amminoacidi con metodo HPLC-Fluorescenza.

Risultati: 558 sieri sono stati valutati per l'attività asparaginasi a 24, 48 e 72h post-somministrazione. L'attività ASP alle 48h è risultata ≥ 100 UI/L (adequata) nel 62,3% (media $281,5 \pm 236,3$ UI/L), tra 50 e 100 UI nel 26,3% ($76,8 \pm 13,4$ UI/L) e < 50 UI/L nel 11,4% ($28,8 \pm 14,9$ UI/L) dei campioni. Come atteso dall'emivita del farmaco, ASP misurata 72h dopo ERW-ASP risulta ≥ 100 UI/L solo nel 13,2% dei campioni. L'asparagina non è risultata rilevabile nel 100% dei campionamenti con ASP ≥ 100 UI/L, mentre è risultata misurabile nel 5% dei campionamenti con ASP < 100 UI/L. I livelli di Gln sono risultati ridotti del 77% nei campionamenti post-dose, senza differenze legate all'attività.

Conclusioni: L'ERW-ASP somministrata secondo le modalità suggerite dal protocollo determina, 48h post-dose, livelli di attività enzimatica adeguati nella maggior parte dei sieri analizzati. Viceversa, l'attività ASP è insufficiente 72h post-dose nel 59% dei campioni. Conseguentemente l'Asn non risulta sempre totalmente idrolizzata, ciò sottolinea l'importanza di seguire consistentemente l'indicazione del protocollo di somministrazione ERW-ASP ogni 48h.

P131

PCR/ALBUMINA RATIO IN PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA LINFOMA DI HODGKIN: STUDIO PILOTA

C. Raguseo¹, P. Muggeo², M. Grassi², J. Forte¹, R.M. Daniele², C. Ferrari³, V. Greco Miani¹, R. Angarano², R. Koronica², N. Santoro²

¹Scuola di specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Bari, ²UOC di Pediatria Ospedaliera ad indirizzo Oncoematologico, AOUC. Policlinico di Bari, ³U.O di Medicina Nucleare, Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Bari, Italy

Introduzione: Il rapporto proteina C reattiva/albumina (CAR) è risultato avere valore prognostico nella popolazione adulta affetta da tumore solido. Questo parametro

non è stato valutato in pazienti affetti da linfoma di Hodgkin.

Pazienti e Metodi: Abbiamo condotto un'analisi retrospettiva sui pazienti pediatrici affetti da Linfoma di Hodgkin trattati presso il nostro centro dall'ottobre 2016 al dicembre 2022, secondo Protocollo Euronet PHL C2 e AIEOP PHL 2021. Il CAR è stato calcolato considerando i valori sierici di proteina C reattiva e albumina all'esordio di malattia. L'obiettivo del nostro studio è stato valutare la presenza di differenze tra i valori di CAR tra pazienti appartenenti a diversi gruppi di trattamento (TL1-TL2 *versus* TL3) e con diversi score di Deauville (DS 1-2-3 *versus* DS 4-5) alla valutazione ERA-PET.

Risultati: Abbiamo arruolato 39 pazienti (M 17; F 23), affetti da linfoma di Hodgkin, di età mediana 14,5 (range 10-18). La mediana dei valori di CAR del gruppo TL3 è risultata statisticamente superiore rispetto al gruppo TL1-TL2 (25.35 *versus* 5.89; $p < 0.05$). La mediana dei valori di CAR del gruppo di pazienti con Deauville score 4-5 ha mostrato un trend di significatività rispetto al gruppo di pazienti con Deauville score 1-2-3 (17 *versus* 7.3; $p = 0.08$).

Conclusioni: Con i limiti correlati alla scarsa numerosità campionaria, questo risultato preliminare suggerisce una correlazione tra un elevato CAR all'esordio e gruppo terapeutico TL3 ed una possibile correlazione con la risposta metabolica alla ERA-PET nei pazienti pediatrici affetti da Linfoma di Hodgkin. Il nostro lavoro può rappresentare un punto di partenza per ulteriori più ampi studi per la valutazione del CAR come fattore prognostico in tali pazienti.

P132

RUOLO PREDITTIVO DELLA PET/CT NEL LINFOMA DI HODGKIN PEDIATRICO: PRIMI RISULTATI DI UNO STUDIO PROSPETTICO ITALIANO

E. Lopci¹, C. Elia², V. De Re³, L. Mussolin⁴, A. Piccardo⁵, A. Cistaro⁶, P. Zucchetta⁷, E. Borsatti⁸, M. Bianchi⁹, S. Buffardi¹⁰, P. Farruggia¹¹, A. Garaventa¹², A. Sala¹³, L. Vinti¹⁴, C. Mauz-Koeholz¹⁵, M. Mascarin²

¹Nuclear Medicine Unit, IRCCS-Humanitas Research Hospital, Rozzano, Italy, ²AYA and Pediatric Radiotherapy Unit, Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (CRO), Aviano, Italy, ³Immunopathology and Cancer Biomarkers Unit, Department of Translational Research, Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (CRO), IRCCS, Aviano, Italy, ⁴Pediatric Hemato-Oncology Clinic, Department of Women's and Children's Health, University of Padua, Italy, ⁵Department of Nuclear Medicine, Galliera Hospital, Genova, Italy, ⁶Nuclear Medicine Division, Salus Alliance Medical, Genova, Italy, ⁷Nuclear Medicine Department, Padova University Hospital, Padova, Italy, ⁸Nuclear Medicine Department, Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (CRO), IRCCS, Aviano, Italy, ⁹Onc-Hematology Division, Regina Margherita Hospital, Torino, Italy, ¹⁰Department of Oncology, Hospital Santobono-Pausilipon, Napoli, Italy, ¹¹Department of Pediatric Onco-Hematology, A.R.N.A.S. Ospedali Civico, Palermo, Italy, ¹²Pediatric Oncology Unit, I RCCS G.Gaslini Hospital, Genova, Italy, ¹³Pediatric Division,

Hospital San Gerardo, Monza, Italy, ¹⁴Department of Pediatric Hematology and Oncology, Ospedale Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italy, ¹⁵Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Zentrum für Kinderheilkunde der Justus-Liebig-Universität Gießen, Giessen, Germany

Aim: FDG PET represents an essential tool for the assessment of pediatric Hodgkin lymphoma (HL). The addition of volumetric analyses might be a valuable tool for disease prognostication and response. To validate this assumption, we designed a parallel study of the Italian cohort of patients enrolled in the EuroNet-PHL-C2 trial. Herein, we present the initial results of our prospective study.

Methods: We analyzed data derived from the first 200 patients (94 male, 106 female; median age 15 years) enrolled in the EuroNet-PHL-C2 protocol. The cohort was classified based on treatment level: TL1 (31 patients), TL2 (90 patients) and TL3 (79 patients). Response to therapy was based on Deauville score (DS) and classified into adequate response (AR) and inadequate response (IR). Volumetric and semiquantitative analyses, *i.e.*, SUVmax, SUVmean, MTV, TLG, and lymphoma dissemination (Dmax) at baseline and during the course of therapy, and their variations (Δ), were correlated to treatment response assessed at early (ERA) and late evaluation (LRA).

Results: At baseline evaluation, our cohort presented a median SUVmax of 12.5 (95%CI: 12.1-13.1), median SUVmean 4.3 (95%CI: 4.2-4.5), median MTV 223 (95%CI: 183-264), median TLG 1009 (95%CI: 868-1213) and median Dmax of 18 (95%CI: 14.7-21.7). There was a statistically significant difference of median values for baseline SUVmax ($P = 0.002$), MTV ($P = 0.022$), TLG ($P = 0.005$) and Dmax ($P = 0.003$) and treatment evaluation with early response at ERA PET. Median variations from baseline resulted respectively: 81% for SUVmax, 59% for SUVmean, 92% for MTV, 97% for TLG and 40% for Dmax, with Δ SUVmax and Δ SUVmean showing a significant correlation to LRA ($P = 0.027$ and 0.020 , respectively). There was a significant correlation of semi-quantitative and volumetric parameters at baseline also at logistic regression for SUVmax ($p = 0.0025$), MTV ($p = 0.0272$), TLG ($p = 0.0078$) and Dmax ($p = 0.0045$). While pooled together with other clinical data (*i.e.* stage, TL, and bulky masses), multiple regression defined as independent predictive factors TL (treatment level) and bulky masses ($p = 0.0071$ and 0.0078 , respectively).

Conclusions: Semi-quantitative and volumetric parameters correlate to ERA PET results and their variations show a statistically significant correlation to LRA for SUVmax and SUVmean. Baseline Dmax seems to have a potential role as predictor of response also in pediatric HL patients.

P133

PRIMI RISULTATI DI UNO STUDIO PROSPETTICO ITALIANO. ETÀ PEDIATRICA, L'ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO AIEOP

M. Cantelli¹, G. Giagnuolo², G. Menna², R. Parasole², R. Cuccurullo², P. Stellato²

¹Dipartimento di scienze mediche traslazionali, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli, ²Dipartimento di Oncologia, Ematologia e Terapie Cellulari, UOC Ematologia, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, Italy

Venetoclax è un inibitore selettivo di BCL2, utilizzato in associazione alla chemioterapia, in pazienti con recidiva di Leucemia Linfoblastica e Mieloide Acuta (LLA e LMA). Nel nostro centro sono stati trattati off-label sei bambini da settembre 2020 a maggio 2023. Descriviamo il profilo delle principali tossicità farmaco relate secondo score CTCAE v 5.0. Due pazienti sono stati trattati per recidiva di LLA-T; due per recidiva LLA-B, di cui una seconda recidiva extramidollare; due per recidiva di LMA. Due pazienti hanno presentato epatotossicità rispettivamente ipertransaminasemia grado 1 e iperbilirubinemia di grado 1. Tutti i pazienti hanno presentato tossicità ematologica: uno anemia di grado 1 e piastrinopenia di grado 3; uno anemia di grado 2 e piastrinopenia di grado 2; quattro anemia di grado 3 e piastrinopenia di grado 4; cinque hanno presentato neutropenia di grado 4, uno di grado 3. In un caso la neutropenia grado 4 era già presente all'introduzione del farmaco. Due pazienti (uno LLA-T e uno LLA-B) hanno sviluppato cardiotossicità di grado 3 con tachicardia sopraventricolare ectopica, necessitante cardioversione farmacologica e sospensione del Venetoclax; in entrambi i casi il farmaco era stato associato alle antracicline. Un paziente (LLA-T) ha presentato versamento pericardico di grado 1. I più comuni effetti collaterali descritti in letteratura sono la neutropenia, la piastrinopenia, e la tossicità gastro-intestinale. La nostra casistica è concorde con questi dati, tuttavia, nella nostra esperienza emerge una maggiore rilevanza di cardiotossicità pur considerando il piccolo numero di casi osservati. Studi *in vitro* hanno dimostrato che il Venetoclax induce cardiotossicità attraverso la modulazione dell'infiammazione cardiaca mediata da stress ossidativo e dell'apoptosi tramite la via NF-κB e BCL-2. La prevedibile più ampia esperienza d'uso in età pediatrica anche in associazione a schemi polichemioterapici potrebbe far emergere nuovi effetti avversi legati al Venetoclax.

P134

PROFILO DI TOSSICITÀ OSSERVATO NEL CORSO DI 6.044 CICLI DI METHOTREXATE AD ALTE DOSI (HD-MTX) SOMMINISTRATI IN PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA A RISCHIO STANDARD ED INTERMEDIO TRATTATI NEL PROTOCOLLO AIEOP-BFM ALL 2009

C. Mazzara¹, L. Bettini¹, D. Silvestri², A. Colombini¹, V. Conter¹, L. Vinti³, F. Fagioli⁴, M.C. Putti⁵, R. Parasole⁶, L. Lo Nigro⁷, N. Santoro⁸, T. Mina⁹, O. Ziino¹⁰, F. Porta¹¹, R. Mura¹², D. Sperli¹³, A. Biondi¹, C. Rizzari¹

¹Unità di Ematologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Università di Milano-Bicocca, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ²Centro Tettamanti, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ³Dipartimento di Ematologia/Oncologia, Terapia

genica e cellulare, IRCCS, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ⁴Divisione di Onco-ematologia pediatrica, Trapianto di Cellule Staminali e Terapia Cellulare, Ospedale Pediatrico Regina Margherita, Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Università di Torino, ⁵Dipartimento della Salute della Donna e del Bambino, Clinica di Emato-Oncologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Università di Padova, ⁶Dipartimento di Oncologia-Ematologia Pediatrica e terapie cellulari, A.O.R.N. Santobono-Pausilipon, Napoli, ⁷Centro di Riferimento Regionale di Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Azienda Policlinico "G. Rodolico - San Marco", Catania, ⁸UOC Pediatria ad indirizzo oncoematologico, Policlinico Universitario, Bari, ⁹UOC Onco-ematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, ¹⁰UOC di Oncoematologia Pediatrica, ARNAS Ospedali Civico, G. Di Cristina, Palermo, ¹¹Dipartimento di Oncologia/Ematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, Ospedale Pediatrico ASST-Spedali Civili, Brescia, ¹²SC Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Brotzu, Cagliari, ¹³UOC di Pediatria, PO "Annunziata", Azienda Ospedaliera di Cosenza, Italy

Background e Obiettivo dello studio: Nei protocolli AIEOP-BFM-ALL l'HD-MTX viene somministrato in estrema sicurezza. Tuttavia, in rari casi, sono stati registrati eventi di grave tossicità. Abbiamo valutato il profilo di tossicità osservato nei cicli di HD-MTX somministrati nei bambini con LLA-SR/MR trattati nel protocollo AIEOP-BFM ALL 2009.

Metodi: Dal database AIEOP sono stati estratti gli episodi di tossicità acuta segnalati durante i cicli di HD-MTX somministrati tra l'1/6/2010 e l'1/2/2017. Il grading degli episodi tossici non era disponibile. Prima, durante e dopo ogni infusione di HD-MTX (5 g/m² in 24 ore) era prevista iperidratazione, alcalinizzazione e somministrazione di calcio-levofolinato a 42 e 48 ore per tutti i pazienti e successivamente in base ai livelli plasmatici di MTX (misurati a 24, 42 e 48 ore e successivamente quando necessario).

Risultati: 1576 pazienti (886 maschi/690 femmine; 1249 <10 anni e 327 ≥10 anni) di cui 1413 (89,7%) BCP-ALL sono stati stratificati come T-non-HR (162 pazienti, 10,3%), BCP-SR (611 pazienti, 38,8%) e BCP-MR (803 pazienti, 50,9%). 1511 pazienti (95,8%) hanno completato i previsti 4 cicli di HD-MTX (totale: 6044 cicli). Sono stati riportati 74 episodi di tossicità acuta in 73 pazienti, essendo il principale la ritardata escrezione di MTX (n=52, 3,3%). Altri episodi di tossicità acuta hanno riguardato: fegato (n=4), sistema nervoso (n=11), cute (n=1) ed altri organi (n=6). In 12 pazienti con insufficienza renale acuta e ritardata escrezione del farmaco è stata utilizzata la carbosiopeptidasi. I pazienti con un maggior rischio di sviluppare eventi avversi gravi sono stati quelli affetti da T-ALL (p=0,03) e quelli di età >10 anni (<0,01); nessuna differenza tra i pazienti BCP a SR e MR.

Conclusioni: La nostra analisi suggerisce che i cicli di HD-MTX somministrati nella fase di consolidamento dei protocolli AIEOP-BFM ALL rappresentano un trattamento generalmente ben tollerato, con una bassa incidenza di reazioni avverse gravi.

P135
PROTOCOLLO DI STUDIO PER IDENTIFICAZIONE PRECOCE DELLA NECROSI ASETTICA DELLA TESTA FEMORALE DOPO TERAPIA CORTICOSTEROIDEA AD ALTE DOSI NELLA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA

E. Fabbri¹, I. Ferri², S. Nucci³, B. Filippini⁴, R. Pericoli⁴

¹SSI Oncoematologia Pediatrica, AUSL Romagna, Ospedale Infermi, Rimini, ²Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Ferrara, ³SSI Psicologia della Salute e di Comunità, AUSL Romagna, Ospedale Infermi, Rimini, ⁴SSI Oncoematologia Pediatrica, AUSL Romagna, Ospedale Infermi, Rimini, Italy

L'osteonecrosi dell'anca rappresenta una delle complicanze più rilevanti della terapia corticosteroidica nella LLA, sia per gli esiti associati (alterazioni della crescita, necessità di artroplastica), sia per l'impatto socio-sanitario. L'esatta prevalenza non è nota; la sintomatologia esordisce in stadio avanzato; i pochi studi riportati in letteratura concordano sull'utilità di uno screening precoce, in fase asintomatica, per consentire l'attuazione di strategie preventive. Nella nostra SSI, nel 2018, 2 pazienti, femmine, affette da LLA, rispettivamente di 11 e 12 anni, hanno presentato a 10 mesi dall'avvio della chemioterapia sintomatologia dolorosa/difficoltà deambulatoria. La RM articolare ha documentato osteonecrosi polidistrettuale (testa e diafisi omerale e femorale, caviglie, ginocchia); sono state entrambe sottoposte a endoprotesi dell'anca, una è candidata a endoprotesi delle caviglie. Alla luce di tali dati, abbiamo attuato un protocollo di screening. Da gennaio 2019 a dicembre 2022 8 pazienti affetti da LLA, di età >10 anni, sono stati sottoposti a RM bacino a 6, 9 e 24 mesi dall'esordio: 3/8 sono stati esclusi (dati incompleti); 2 pazienti hanno presentato RM negativa a tutti i time-point; 3 pazienti hanno presentato comparsa di osteonecrosi di II-III grado, in assenza di sintomi, a 6 mesi (2/3) e 9 mesi (1/3). Sono stati sottoposti a immobilizzazione per 3 mesi, concomitante terapia iperbarica e con bifosfonati; deambulazione con ausilio a seguire, fisio/idrokinesiterapia, sport (con personal trainer in isometria per rinforzo muscolare). Le successive RM a cadenza semestrale hanno documentato stabilizzazione/riduzione delle lesioni, nessuno è stato candidato ad artroprotesi, 1 paziente (nuotatore agonista) ha eseguito core decompression della testa omerale bilaterale, 2 pazienti hanno ripreso attività sportiva regolare (nuoto, basket e calisthenics). L'individuazione di lesioni ossee predittive o di osteonecrosi in fase iniziale consente l'immediata attuazione di terapie mirate e strategie preventive. Uno studio multicentrico potrebbe consentire lo studio comparativo delle singole strategie terapeutiche.

P136
REAZIONI AVVERSE A PEG ASPARAGINASI: CASISTICA PER SINGOLO CENTRO IN 40 PAZIENTI ARRUOLATI AL PROTOCOLLO BFM LLA 2017

M. Maffei, V.M. Folsi, C. D'Ippolito, R.F. Schumacher, F. Porta

Unità di Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di

midollo osseo pediatrico ASST Spedali Civili, Brescia, Italy

Peg Asparaginasi (PEG-ASP), la forma coniugata di L-asparaginasi (L-ASP) con monometossi-poli(etil)en-glicole, è indicata per il trattamento della LLA in adulti e bambini in associazione ad altri chemioterapici. PEG-ASP ha ormai sostituito L-ASP a seguito del riscontro di reazioni avverse e per la necessità di somministrazioni ripetute. Nonostante la forma pegilata riduca l'immunogenicità dell'enzima rimangono frequenti gli effetti collaterali. Presentiamo la nostra casistica di pazienti che hanno presentato reazioni avverse a PEG-ASP. Dal 2019 ad oggi nel Reparto di Oncoematologia Pediatrica degli Spedali Civili di Brescia sono stati arruolati al protocollo AIEOP-BFM LLA 2017 40 pazienti. Si sono verificate reazioni avverse in 6 pazienti (15%), di questi 5 erano maschi e 1 femmina, età media 9,2 anni. 3 pazienti hanno presentato interessamento cutaneo (rash e prurito), gli altri 3 hanno presentato interessamento epatico con rialzo dei trigliceridi, ipertransaminasemia e alterazione della coagulazione. L'interessamento cutaneo si è risolto rapidamente sospendendo il farmaco e somministrando antistaminici/cortisone, in due casi il quadro epatico è evoluto e ha comportato ulteriori complicanze con necessità di monitoraggio intensivo in PICU. Tutti i pazienti hanno poi sostituito PEG-ASP con L-asparaginasi ricombinante o Erwinia con buona tolleranza. I dosaggi ematici effettuati non hanno evidenziato presenza di inattivazione del farmaco. Data l'opinione comune che l'Asparaginasi è un farmaco principe nella cura della LLA, segnaliamo che anche la forma Pegilata presenta un rischio elevato di reazioni avverse. Recenti studi hanno evidenziato come anticorpi anti-PEG siano presenti in circa il 70% della popolazione a bassi livelli, in circa il 7% ad alti livelli, esponendo tali persone a un alto rischio di reazione alla prima somministrazione di farmaci pegilati. Sarebbe auspicabile dosare gli anticorpi anti-PEG prima per selezionare la formulazione più idonea di asparaginasi per ogni singolo paziente.

P137
SCREENING MOLECOLARE DI PAZIENTI PEDIATRICI PER L'IDENTIFICAZIONE DI CONDIZIONI PREDISponentI ALLO SVILUPPO DI NEOPLASIA MIELODISPLASTICA

L. Pedace¹, K. Girardi¹, S. Pizzi², R. De Vito³, C. Nardini¹, V. Monteferrì¹, S. Patrizi¹, E. Miele¹, R. Masetti⁴, M. Tartaglia², F. Locatelli¹

¹Area di Onco-Ematologia, Terapia Cellulare, Terapie Geniche e Trapianto Emopoietico, IRCCS, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ²Genetica Molecolare e Genomica Funzionale, IRCCS, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ³Unità di Patologia, Dipartimento di Laboratorio, IRCCS, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ⁴Unità di Oncologia ed Ematologia Pediatrica "Lalla Seragnoli", IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria, Bologna, Italy

Le neoplasie mielodisplastiche nell'infanzia (cMDS)

sono neoplasie clonali a cellule staminali emopoietiche che si manifestano nei bambini e negli adolescenti (<18 anni di età), che portano ad emopoiesi inefficace, citopenia e rischio di progressione a leucemia mieloide acuta. L'incidenza annuale è di 1-2 per milione di bambini, con il 10-25% dei casi con presenza di blasti. A differenza di quanto osservato nell'adulto, in età pediatrica la presenza di condizioni genetiche predisponenti è riconoscibile ad oggi in una porzione importante di pazienti che sviluppano MDS o MPD. Il gruppo di lavoro MDS dell'AIEOP ha pubblicato le raccomandazioni per l'identificazione delle condizioni predisponenti a cMDS. Queste raccomandazioni mirano ad aiutare il clinico nella valutazione dei pazienti pediatrici e nell'identificazione di familiari portatori della mutazione in fase pre-clinica. Le analisi molecolari sono state eseguite con approccio di sequenziamento massivo parallelo mediante l'utilizzo di un pannello di 250 geni OMIM associati a disturbi mieloidi. Da gennaio 2019 a dicembre 2022 sono stati centralizzati 153 pazienti pediatrici con sospetto diagnostico di cMDS. Complessivamente, sono state identificate varianti patogeniche nel 25% dei pazienti analizzati (39/153). Nel 64% dei casi positivi (25/39), il quadro ematologico era parte di un complesso fenotipo clinico. Nel 26% dei pazienti (40/153) sono state identificate varianti di incerto significato (VUS). Nel 48% dei casi (74/153) non sono state individuate varianti causative. Le analisi molecolari si confermano uno strumento utile per la definizione della diagnosi e per l'identificazione di fenotipi clinici complessi, malgrado questo, l'interpretazione del dato molecolare rimane ancora oggi una grande sfida dato l'alto numero di VUS, per questo si raccomanda di interpretare e discutere sempre il risultato nell'ambito di una consulenza genetica. Infine, un'analisi dell'intero esoma, nei pazienti negativi, potrebbe aiutare ad individuare una possibile causa genetica di malattia, soprattutto nei casi con fenotipo complesso.

P138

SICUREZZA ED EFFICACIA DEL TCSE APOLOIDENTICO CON CICLOFOSFAMIDE POST-TRAPIANTO (PT-CY) IN PAZIENTI PEDIATRICI CON LEUCEMIA ACUTA AD ALTO RISCHIO O RECIDIVATA

F. Gottardi¹, D. Leardini¹, T. Belotti¹, F. Baccelli¹, F. Venturelli¹, A.G. Grasso¹, F. Barnabè², E. Muratore¹, D. D'Amico¹, J. Bandini¹, K. Di Leo¹, R. Rondelli¹, R. Masetti¹, A. Prete¹

¹IRCCS Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna,

²Università di Bologna, Italy

Introduzione: Nel setting del trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) aploidentico, l'utilizzo di ciclofosfamide post-trapianto (PTCy) per la profilassi della GvHD ha mostrato dati promettenti.

Metodi: Sono stati analizzati retrospettivamente 19 TCSE aploidentici in 18 pazienti con LLA (9) o LAM (9) in prima (10) o seconda (8) remissione completa

presso l'IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna dal 2016 al 2023. Tutti i pazienti hanno ricevuto condizionamento mieloablativo e profilassi della GvHD con ciclofosfamide 50 mg/kg in giornata +3 e +4, ciclosporina e micofenolato mofetile dal giorno +5 rispettivamente a 3-6 mesi e al giorno +35 post TCSE. Risultati: 16/18 pazienti hanno presentato engraftment ad una mediana di 18 giorni (range 12-25). Un paziente è deceduto per shock settico prima dell'attecchimento, ed uno graft failure primario, sottoposto a secondo TCSE aploidentico con successo. 14/18 pazienti sono vivi in remissione completa con follow-up medio di 582 giorni. Tre bambini hanno presentato recidiva e sono deceduti per progressione. I tassi di overall survival, event free survival e transplant-related mortality a 2 anni sono risultati rispettivamente 70.9%, 70.5%, e 5.0%. L'incidenza cumulativa di GvHD acuta è risultata del 36.6% (grado II-IV) e 15.8% (grado III-IV), e di GvHD cronica del 15.8%. Le complicanze infettive più frequenti sono risultate riattivazioni virali non severe, mentre non vi sono state infezioni fungine invasive. 2 pazienti hanno presentato cistite emorragica. Il confronto con una coorte di 28 pazienti trattati con trapianto MUD e follow-up di 512 giorni non ha dimostrato differenze statisticamente significative in termini di outcomes trapiantologici (OS, EFS, CI aGvHD, CI aGVHD III-IV, CI cGVHD, GRFS, TRM, CI of relapse).

Conclusioni: La profilassi con PTCy nel TCSE aploidentico è efficace e sicura in pazienti pediatrici, con tassi accettabili di GvHD ed outcomes clinici sovrapponibili alla profilassi standard utilizzata nei trapianti da donatore non correlato HLA compatibile.

P139

STUDIO DI FASE 2 KEYNOTE-667: PEMBROLIZUMAB IN PAZIENTI PEDIATRICI E GIOVANI ADULTI CON LINFOMA DI HODGKIN CLASSICO (CHL) CON RISPOSTA INADEGUATA (SLOW EARLY RESPONSE -SER) ALLA CHEMIOTERAPIA DI PRIMA LINEA

L. Vinti¹, S. Daw², C. Sabado Alvarez³, F. Fagioli⁴, A. Beishuizen⁵, G. Michel⁶, M.L. Moleti⁷, M. Cepelova⁸, A. Thorwarth⁹, C. Rigaud¹⁰, D. Plaza Lopez De Sabando¹¹, J. Landman-Parker¹², J. Shen¹³, P. Pillai¹³, P. Marinello¹³, C. Mauz-Koerholz¹⁴

¹IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Rome, Italy,

²University College London Hospitals NHS Foundation Trust, London, UK, ³Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain, ⁴Regina Margherita Children's Hospital and University of Turin, Italy, ⁵Princess Máxima Center, Utrecht, ⁶CHU de Marseille Hôpital de la Timone Enfants, Marseille, France, ⁷Sapienza Università di Roma, Italy, ⁸University Hospital Motol, Prague, Czech Republic, ⁹Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Berlin, Germany, ¹⁰Gustave Roussy, Villejuif, France, ¹¹Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain, ¹²Hôpital Armand-Trousseau, Sorbonne University, Paris, France, ¹³Merck & Co., Inc., Rahway, USA, ¹⁴Justus-Liebig University Giessen, Giessen, and

Medical Faculty of the Martin-Luther-University of Halle-Wittenberg, Halle, Germany

Introduzione: I pazienti con Linfoma di Hodgkin classico (cHL) stratificati nel gruppo alto rischio (HR) e con risposta inadeguata (SER) alla terapia di prima linea ricevono chemioterapia ad alte dosi/radioterapia, responsabili di potenziali tossicità a lungo termine. Lo studio KEYNOTE 667(NCT03407144) valuta l'utilizzo di pembrolizumab in associazione alla chemioterapia nei pazienti con cHL e SER alla prima linea. Presentiamo i risultati aggiornati dei pazienti stratificati nel gruppo HR e SER (gruppo 2).

Metodi: Gruppo di trattamento: bambini (3-17 anni) o giovani adulti (18-25) con cHL neodiagnosticato, HR. Nel gruppo 2, la risposta precoce dopo 2 cicli OEPA (vincristina, etoposide, prednisone/prednisolone, doxorubicina), è valutata con PET/MRI/CT. In caso di risposta adeguata, prosegue terapia non-da-studio mentre i pazienti con risposta inadeguata (SER) ricevono 4 cicli COPDAC-28 (ciclofosfamide, vincristina, prednisone/prednisolone, dacarbazina)+pembrolizumab endovena 2 mg/kg fino a 200 mg (bambini) o 200 mg (adulti) ogni 3 settimane. I pazienti con PET positiva alla valutazione tardiva (LRA), ricevono radioterapia involved-site(28.8 Gy) sui residui LRA-positivi. Tutti i pazienti SER continuano pembrolizumab per 17 infusioni.

Obiettivo primario: ORR (Cheson 2007 IWG criteria-rivalutazione centralizzata) nei pazienti SER. **Obiettivi:** secondari: negatività PET alla LRA e sicurezza del farmaco.

Risultati: 62 pazienti con cHL, nel gruppo 2, sono risultati SER dopo OEPA, con follow-up mediano, al cutoff dei dati (1.03.2023), di 16.8 mesi (range 2,3-36,4). Dei 53 pazienti (85%) con LRA, 35 (66%) hanno ottenuto la negatività PET (rivalutazione centralizzata). Eventi avversi correlati al trattamento sono stati descritti in 38 pazienti (61%; grado 3/4, n=10 [16%]), eventi di interesse clinico in 6 pazienti (10%, grado 1/2: 4 ipotiroidismo, 1 colite, 1 polmonite).

Conclusioni: Pembrolizumab+COPDAC-28 ha presentato un buon profilo di sicurezza e 66% dei pazienti SER alla induzione non ha ricevuto radioterapia, suggerendo un vantaggio nella risposta al trattamento nel gruppo di pazienti pediatrici e giovani adulti con cHL-HR.

P140

TROMBOSI IN PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA LINFOMA DI HODGKIN: ESPERIENZA DEL CENTRO AIEOP BARI

C. Raguseo¹, M. Grassi², P. Muggeo², J. Forte¹, R. Angarano², C. Sinisi¹, T. Perillo², C. Novielli², V. Muggeo³, N. Santoro²

¹*Scuola di specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Bari*, ²*UOC di Pediatria Ospedaliera ad indirizzo Oncoematologico, AOUC. Policlinico di Bari*, ³*Dipartimento di Scienze economiche aziendali e statistiche, Università degli Studi di Palermo, Italy*

Introduzione: I pazienti pediatrici con linfoma di Hodgkin presentano fattori di rischio per trombosi. Pochi dati sono disponibili in letteratura e mancano attualmente linee guida e/o raccomandazioni di trombo-profilassi in questi pazienti. L'obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare gli eventi trombotici occorsi nei pazienti affetti da linfoma di Hodgkin trattati presso il nostro Centro.

Pazienti e Metodi: Abbiamo raccolto e analizzato retrospettivamente dati relativi agli eventi trombotici in pazienti con diagnosi di linfoma di Hodgkin tra il 01/01/2016 e il 31/12/2022 trattati secondo protocollo Euronet PHL C2 e AIEOP PHL 2021.

Risultati: Abbiamo arruolato 40 pazienti (18 maschi, 22 femmine; età mediana 14 anni, min 10, max 17). In tutti i pazienti era stato posizionato un PICC. 10 pazienti hanno presentato trombosi (25%). In 10/10 casi si è trattato di trombosi venose (1 TVS, 4 TVP, 4 trombosi venose combinate, 1 trombosi dell'atrio destro), PICC-correlate, verificate in 8/10 pazienti nei primi 2 mesi di terapia; 9/10 trombosi sono state sintomatiche, tutte localizzate a livello dell'arto superiore, sede di inserzione del PICC. Non abbiamo riscontrato differenze statisticamente significative tra i pazienti con trombosi e pazienti che non hanno presentato trombosi relativamente a: sesso, età, BMI, massa mediastinica, massa bulky, presenza di sintomi B, stadio di malattia lato inserzione PICC, vaso inserzione PICC. 9/10 pazienti hanno ricevuto trattamento con eparina a basso peso molecolare con risoluzione clinica senza reliquati; 1 paziente con trombosi atriale sta ricevendo tuttora terapia anticoagulante orale.

Conclusioni: L'incidenza di trombosi da noi riscontrata è più alta rispetto a quanto riportato dai pochi dati presenti in letteratura, verosimilmente correlabile all'utilizzo del PICC in tutti i nostri pazienti. Studi più ampi sono necessari per individuare il ruolo di possibili fattori di rischio e selezionare pazienti meritevoli di trombo-profilassi, in particolare nei primi due mesi di terapia.

P141

UNA LEUCEMIA MIELOMONOCITICA ACUTA CHE ARRIVA DA LONTANO: QUANDO LA MALATTIA RARA SOTTENDE LA MIELOPROLIFERAZIONE

R.S. Lauriola¹, F. Vendemini¹, A.C. Balduzzi¹, C. Saitta², C. Daolio¹, G. Cazzaniga², P.C. Corti¹, L.R. Bettini¹

¹*Unità di Ematologia pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Università di Milano-Bicocca, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza*, ²*Centro Tettamanti, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italy*

La Sindrome di Shwachmann-Diamond (SDS) è una malattia genetica rara caratterizzata da insufficienza pancreatica esocrina e insufficienza midollare con rischio aumentato di evoluzione mielodisplastica (19% a 20 anni, 35% a 30 anni) rispetto alla popolazione generale. Presentiamo il caso di una bambina di 7 anni giunta al nostro Centro per pancitopenia. In anamnesi la storia infettiva era silente; l'accrescimento staturo-pon-

derale era regolare (25° percentile), non presentava dismorfismi, non problematiche ossee. L'aspirato midollare permetteva di diagnosticare una leucemia acuta mielomonocitica (LMA M4) per la presenza di 10-25% di mieloblasti confermati all'immunofenotipo; la citogenetica mostrava un cariotipo complesso con due cloni cellulari anomali: il primo con un cromosoma dicentrico 17;21; il secondo con cromosoma dicentrico 17;21 e un isocromosoma 7p. La biopsia osteomidollare mostrava cellularità del 10%, incremento della trama reticolinica (MF1), aspetti di diseritropoiesi; a livello somatico si evidenziava una variante patogenetica di TP53(c.584T>C; pL195Thr). L'analisi WES eseguita sia su sangue periferico, sia su tessuto di mucosa buccale mostrava due varianti patogenetiche nel gene SBDS (c.183-184TA>CT/pLys62Ter e c.258+2T>C), presenti in eterozigosi nei genitori. Si poneva pertanto diagnosi di SDS. La sorella, asintomatica, peraltro HLA identica, risultava portatrice delle due mutazioni. La bambina è attualmente in remissione completa di malattia a 3 mesi da trapianto di cellule staminali emopoietiche da donatore da banca previo condizionamento con ciclo FLAMSA, TBI e Ciclofosfamide. Pretrapianto sono stati eseguiti 2 cicli di Azacitidina e 1 ciclo Azacitidina+Venetoclax per controllo della malattia. Questo caso sottolinea l'importanza di intraprendere approfondimenti genetici estesi anche al trio familiare nei casi di leucemia mieloide con cariotipo complesso o sospetti per evoluzione di una mielodisplasia. La diagnosi di SDS alla base della LMA ha modificato l'approccio terapeutico, il regime di condizionamento e soprattutto la scelta del donatore di cellule staminali.

P142

USO DELLA CARBOSSIPEPTIDASI (CPDG2) IN BAMBINI E ADOLESCENTI AFFETTI DA PATOLOGIE ONCO-EMATOLOGICHE CON ELIMINAZIONE RITARDATA O A RISCHIO DI TOSSICITÀ DA METHOTREXATE AD ALTE DOSI (HD-MTX)

M. Coppola¹, A. Colombini¹, D. Silvestri², E. Barisone³, V. Kiren⁴, F. Melchionda⁵, R. Mura⁶, L. Cara⁶, D. Onofrillo⁷, S. Gobbi⁸, R. Mattera⁹, L. Vinti¹⁰, T. Casini¹¹, N. Santoro¹², D. Sperli¹³, C. D'Ippolito¹⁴, V. Conter¹, A. Biondi¹, C. Rizzari¹

¹Ematologia Pediatrica e CTMO, Clinica Pediatrica IRCCS Ospedale S. Gerardo dei Tintori, Monza, ²Centro Tettamanti, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ³Oncoematologia Pediatrica Ospedale Regina Margherita, Torino, ⁴Oncoematologia pediatrica IRCCS Ospedale Burlo-Garofolo, Trieste, ⁵SSD Oncoematologia Pediatrica IRCCS AOU Policlinico S. Orsola, Bologna, ⁶SC Oncoematologia Pediatrica Ospedale Pediatrico Microcitemico "Antonio Cao", Cagliari, Azienda Ospedaliera Brotzu, ⁷Oncoematologia pediatrica, Dipartimento di Ematologia, Ospedale Santo Spirito, Pescara, ⁸Oncoematologia pediatrica, Dipartimento materno infantile, AOU Ospedali Riuniti, Ancona, ⁹UOC Clinica Oncoematologia pediatrica, Azienda Ospedaliera Università Padova, ¹⁰Dipartimento

Oncoematologia pediatrica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ¹¹Oncologia, ematologia e Trapianto cellule staminali emopoietiche Meyer Children's Hospital IRCCS, Firenze, ¹²UOC Pediatria ad indirizzo Oncoematologico Policlinico Bari, ¹³Unità Operativa complessa di Pediatria, Azienda Ospedaliera "Annunziata", Cosenza, ¹⁴Struttura Complessa Oncoematologia Pediatrica e TMO, ASST Spedali Civili di Brescia, Italy

La CPDG2 è un enzima in grado di idrolizzare il MTX nel metabolita inattivo DAMPA ed è registrato negli USA (FDA) ed in Europa (EMA) per ridurre i livelli tossici di MTX in adulti e bambini con eliminazione ritardata di MTX o a rischio di tossicità da HD-MTX. Abbiamo indagato le modalità di impiego della CPDG2 e i suoi effetti clinici e biochimici in pazienti affetti da malattie onco-ematologiche trattati con HD-MTX presso alcuni centri AIEOP. Dall'01/01/2010 al 31/12/2022 42 pazienti con LLA/LNH sono stati trattati con CPDG2 (50 UI/kg) a causa della ridotta escrezione di MTX e/o di associata insufficienza renale acuta (IRA). Nessun paziente ha presentato reazioni avverse alla CPDG2. Due pazienti sono stati esclusi per dati insufficienti. Il farmaco è stato somministrato mediamente a 52 ore dall'inizio dell'infusione di HD-MTX, quando la concentrazione mediana di MTX era 10,93 mmol/L. Il picco mediano di creatininemia è stato di 2,3 mg/dL. La mediana del tempo di clearance del MTX è stata di 216 ore. La metotrexatemia è stata sempre dosata con immunoassay. Tutti i pazienti hanno presentato tossicità (CTCAE) di grado 3: 40 pazienti hanno presentato tossicità renale, 8 cutanea o mucosa, 13 ematologica, 8 gastrointestinale, 3 epatica e 3 SNC. Un paziente è deceduto per sepsi insorta in una successiva fase di grave neutropenia. Tre pazienti sono stati sottoposti a dialisi ed uno a plasma-exchange. Dei pazienti analizzati 22 hanno ricevuto ulteriori dosi di HD-MTX a dosaggio crescente senza presentare alterata clearance, 7 hanno ricevuto alte dosi di citosina arabinoside e 10 pazienti non hanno ricevuto ulteriori trattamenti ad alte dosi. Nove pazienti sono stati successivamente sottoposti ad intensificazione SNC con MTX intratecale nella fase di mantenimento. La somministrazione di CPDG2 è un trattamento ben tollerato ed efficace nei casi di alterata clearance in corso di HD-MTX.

P143

UTILIZZO DI RUXOLITINIB IN PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA GVHD CRONICA CON INTERESSAMENTO POLMONARE

G. Pagano, F. Gottardi, F. Baccelli, T. Belotti, R. Masetti, A. Prete

Oncoematologia Pediatrica, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Italy

Introduzione: Nella cGVHD, il coinvolgimento polmonare che esita in sindrome da bronchiolite obliterante (BOS) impatta negativamente sulla qualità di vita e sull'outcome. Riportiamo 4 pazienti pediatrici sottoposti a TCSE allogenico, con diagnosi di BOS trattati con

ruxolitinib. Ruxolitinib non è approvato per la cGvHD <12 anni, tuttavia diverse esperienze retrospettive riportano tassi di ORR tra il 40 ed il 50%, nei pazienti <12 affetti da BOS.

Risultati: Quattro pazienti (età mediana di insorgenza 9,8 anni) hanno ricevuto diagnosi di BOS moderata (NIH 2014). In 3/4 la diagnosi è avvenuta a >18 mesi dal TCSE. In seguito a fallimento di terapia steroidea front-line è stata avviata terapia esclusiva con ruxolitinib (5 mg 2 volte/die). A +28 giorni dall'inizio del trattamento tutti i pazienti hanno riferito completa risoluzione dei sintomi, in 1/3 casi si è ottenuta la completa normalizzazione spirometrica (FEV1 >90%) e in 2/3 una risposta parziale (FEV1 66-80%). 2/3 hanno presentato un parziale miglioramento radiologico, documentata con HRCT. La risposta si è mantenuta con un follow-up mediano di 6 mesi. Un paziente, a 6 mesi dal TCSE, in corso di Ruxolitinib, ha sviluppato BOS moderata, per cui è stata avviata terapia steroidea sistemica e inalatoria e con azitromicina con rapida risposta ed è stata mantenuta la terapia con ruxolitinib dopo la sospensione dello steroide sistemico, con mantenimento della risposta sia clinica che radiologica. In tutti i pazienti la terapia è stata ben tollerata, in 2/4 si è osservato una lieve anemia ed in un caso ipertransaminasemia in concomitanza alla terapia con azitromicina, risolta alla sospensione di quest'ultima. Nei tre pazienti con BOS >18 mesi, in assenza di profilassi antimicrobiche, non sono riportati eventi infettivi. Conclusioni: Nonostante il ruolo di ruxolitinib nel trattamento della cGvHD pediatrica sia ancora in corso di definizione, la nostra casistica ne riporta l'efficacia e la sicurezza.

P144

VALIDAZIONE DI UNA FIRMA GENICA BASATA SULLA COMPOSIZIONE DEL MICROAMBIENTE TUMORALE PER LA STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO DEI PAZIENTI PEDIATRICI CON LINFOMA DI HODGKIN CLASSICO

R. Angarano¹, P. Muggeo¹, M. Grassi¹, R.M. Daniele¹, G. Gargano², G. Ingravalle³, E. Bellitti⁴, G. Opinto², M.C. Vegliante², S. Ciavarella², A. Pappagallo², A. Guarini², C. Raguseo⁵, J. Forte⁵, N. Santoro¹

¹UOC di Pediatria Ospedaliera ad indirizzo Oncoematologico, AOUC. Policlinico di Bari, ²UOC Ematologia, Laboratorio di Diagnostica Ematologica e Terapia Cellulare, IRCCS Istituto Tumori "G. Paolo II", Bari, ³Dipartimento di Medicina di Precisione e Rigenerativa e area Ionica, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Bari, ⁴UOC Anatomia Patologica Universitaria, Policlinico, Bari, ⁵Scuola di specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Bari, Italy

Background: Caratteristica peculiare del linfoma di Hodgkin classico (LHc) è la presenza di cellule di Reed-Sternberg disperse in un microambiente reattivo. Obiettivo di questo studio è stato valutare su campioni biotici di LHc pediatrico alla diagnosi un profilo di trascritti genici con valore prognostico recentemente testa-

to, in grado di riflettere la composizione del microambiente tumorale.

Metodi: 31 campioni biotici paraffinati di paz con LHc alla diagnosi (età 5-17 anni, media 13,3 anni), trattati secondo protocollo AIEOP-LH-2004, sono stati sottoposti a estrazione di RNA e profilazione mediante piattaforma nCounter (NanoString Technology) per la misurazione digitale di 111 trascritti relativi a 9 citotipi (linfociti T CD8+, linfociti Th1, Th2, Treg, mastociti, cellule mieloidi soppressorie, cellule follicolari dendritiche, linfociti B, cellule di Reed-Sternberg). La event free survival (EFS) a 5 anni è stata utilizzata come endpoint primario.

Risultati: I 31 casi includevano: 11 paz stadio 2A, 6 stadio 2B, 2 stadio 3A, 5 stadio 3B, 3 4A e 4 stadio 4B. La composizione del microambiente è stata messa in relazione ai 3 gruppi terapeutici (GT) 1, 2, 3 confrontando l'espressione media dei geni associati a ciascun citotipo. Abbiamo osservato un'alta espressione significativa dei geni associati alle cellule B normali nei GT1 rispetto a GT2-GT3 (Kruskal-Wallis test=0.04), evidenza ulteriormente confermata dal gene set enrichment analysis (arricchimento significativo dei geni delle cellule B nei pazienti in GT1 vs GT2-GT3, NES=2, FDR<10⁻³). Le analisi di correlazione tra espressione genica ed EFS, sembrerebbero dimostrare la validità prognostica della firma molecolare.

Conclusioni: I nostri risultati evidenziano una diversa composizione del microambiente in differenti GT, che andrebbe corroborato in una casistica più ampia. Inoltre fornirebbero la validazione indipendente di uno strumento prognostico molecolare innovativo. La validazione di una firma genica digitale potrebbe rappresentare un modello metodologico applicabile in futuro per la stratificazione di pazienti pediatrici affetti da LHc.

P145

VALUTAZIONE AUTOMATICA DELLA COMPOSIZIONE CORPOREA BASATA SULLA RM NEI BAMBINI CON LINFOMA IN TERAPIA: RISULTATI DI UNO STUDIO PET/RM

C. Cavallin¹, E. Cavallaro², E. Carraro³, G. Fichera¹, S. Cecchinato¹, M. Zuliani¹, L. Mussolin⁴, M. Pillon³, A. Biffi⁵, P. Zucchetto⁶, D. Cecchin⁶, C. Giraudo¹

¹Istituto di Radiologia, Dipartimento di Medicina-DIMED, Ospedaliera Universitaria di Padova, ²Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova, ³UOC Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di cellule ematopoietiche, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, ⁴Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova; Fondazione Istituto di Ricerca Pediatrica Città della Speranza, Padova, ⁵UOC Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di cellule ematopoietiche, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova; Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova, ⁶Unità di Medicina Nucleare, Dipartimento di Medicina Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, Italy

Scopo: Valutare mediante risonanza magnetica (RM) l'impatto della chemioterapia (CT) sul volume musco-

lare (MV) e sul tessuto sottocutaneo (STV) in pazienti pediatrici con linfoma di Hodgkin (LH) e non Hodgkin (LNH).

Materiali e Metodi: Sono stati inclusi pazienti di età <21 anni con linfoma sottoposti a [¹⁸F]-FDG-PET/MR alla diagnosi e alla rivalutazione di malattia. Per ogni paziente è stata registrata l'attività metabolica della lesione linfonodale più voluminosa (SUVmax e SUVmean). Il t-test ha confrontato la differenza di MV e STV tra i due punti temporali. Il test di correlazione ha valutato la relazione tra SUV e MV e STV. L'analisi di regressione logistica ha indagato il valore predittivo della risposta al trattamento delle variabili analizzate.

Risultati: Quarantacinque pazienti (età media 14 anni $\pm$ 2,8 anni; 22 femmine), 41 LH e 4 LNH sono stati inclusi nello studio. Complessivamente, 35 pazienti hanno risposto al trattamento. Il MV è diminuito dopo CT sia nella popolazione generale, LH+LNH (607 ± 248 cm³ vs 541 ± 233 cm³, $p < 0.001$) che nel gruppo LH (629 ± 259 cm³ vs 567 ± 243 cm³, $p < 0.001$). Al contrario, il STV è aumentato durante lo stesso intervallo in entrambi i gruppi (451 ± 259 cm³ vs 568 ± 273 cm³, $p < 0.001$; 476 ± 255 cm³ vs 607 ± 254 cm³, $p < 0.001$ nei LH). È stata osservata una riduzione significativa di SUVmax tra la stadiazione e la rivalutazione in entrambi i gruppi (11 ± 5 vs $2,2 \pm 1,2$, $p < 0.001$; 10 ± 3 vs 2 ± 1 , $p < 0.001$, rispettivamente). Nessuna delle variabili esaminate è risultata predittiva della risposta al trattamento. Non si sono verificate relazioni significative tra MV e STV e attività metabolica della lesione linfonodale maggiore. **Conclusioni:** I bambini e gli adolescenti con linfoma subiscono una perdita del tessuto muscolare e un aumento volumetrico del tessuto sottocutaneo durante la chemioterapia che può essere quantificato mediante segmentazione automatica della RM.

P146

VALUTAZIONE DELLA FATTIBILITÀ DELL'ESPANSIONE DELLE CELLULE CIK DA PAZIENTI CON DIAGNOSI DI LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA SOTTOPOSTI A TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE

F. Sismondi, F. Saglio, A. Adamini, M. Spadea, V. Ceolin, V. Apolito, S. Castiglia, D. Rusctichelli, G. Pinnetta, M. Basiricò, E. Tirtei, I. Ferrero, F. Fagioli

¹SC Oncoematologia Pediatrica, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino

Una delle possibili strategie terapeutiche per ridurre il rischio di recidiva post allotrapianto di cellule staminali ematopoietiche consiste nell'infusione profilattica di cellule killer indotte da citochine (CIK). Scopo del presente studio è stato valutare la fattibilità dell'espansione in condizioni GMP di cellule CIK dal sangue periferico di bambini affetti da Leucemia Mieloide Acuta nel periodo post allo-TCSE. Nel presente studio sono stati arruolati 4 pazienti con età mediana di 12 anni (range 4-16) e con peso mediano di 37 kg (range 16-67) ad una mediana di 74 giorni post allo-TCSE (range 67-106). Tutti i pazienti

presentavano chimerismo full donor all'arruolamento. Le cellule CIK sono state isolate ed espanse per 21 giorni secondo metodica standard (Castiglia, 2018) e analizzate per rate di crescita, vitalità, immunofenotipo (IF), citotossicità mediante test LDH e chimerismo mediante analisi short time repeat (STR). 1 coltura su 4 ha raggiunto i 21 giorni di espansione con una vitalità del 95% e rate di crescita 1.77. L'IF di questa coltura risultava CD3+ 23,4%, CD3+CD56+ 21,6%. Il test di citotossicità ha evidenziato effetto citotossico correlato al rapporto E/T e l'analisi STR ha confermato l'origine allogenica delle CIK. Le restanti colture non hanno presentato espansione *in vitro* con rate di crescita compresi fra 0,28 e 0,88. Tali dati sono stati confrontati con quelli ottenuti da 4 donatori sani con età mediana di 39 anni (range 26-65): queste hanno evidenziato rate di crescita compresi fra 1.16 e 1.42, una vitalità media del 83,2% e IF CD3+ 92,3% e CD3+CD56+ 55,5%. I risultati ottenuti suggeriscono una difficoltà ad espandere cellule CIK dai pazienti post trapianto rispetto ai donatori sani. L'espansione di cellule CIK del donatore stesso potrebbe rappresentare una valida alternativa per raggiungere la dose ottimale di cellule per il trattamento profilattico di questi pazienti.

P147

VALUTAZIONE DELLA RICOSTITUZIONE DELLE CELLULE MUCOSAL-ASSOCIATED INVARIANT T (MAIT) E LA LORO INFLUENZA SULL'OUTCOME IN PAZIENTI PEDIATRICI DOPO ALLO-TRAPIANTO

F. Galaverna, S. Flamini, I. Pili, C.D. De Luca, E. Boccieri, F. Quagliarella, V. Bertaina, M. Rosichini, M.L. Catanoso, F. Benini, S. Genah, M. Coccetti, R. Carta, F. Del Bufalo, M. Becilli, D. Pagliara, M. Algeri, P. Merli, F. Locatelli, E. Velardi

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy

Le cellule MAIT rispondono alle infezioni batteriche e controllano l'omeostasi mucosale durante graft-versus-host disease (GvHD); tuttavia la loro funzione nel ripristino dell'immunità T-cellulare post-trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) rimane poco investigato. Abbiamo analizzato la cinetica di ricostituzione delle MAIT a diversi time-points post-HSCT in 156 pazienti pediatrici (età mediana 8,5 anni, range 0-18) affetti da emopatie maligne sottoposti a HSCT da donatore non consanguineo (matched, N=52 e mismatch, N=11) o HLA-aploidentico (N=93) tra giugno 2019 e maggio 2022. Con un follow-up mediano di 27 mesi (range 2-49), l'overall survival (OS) dell'intera coorte è risultata pari al 78,5% (95% CI 70-84), la disease-free survival (DFS) 70% (95% CI 62-77), la non-relapse mortality (NRM) 6% (95% CI 3-11), e l'incidenza cumulativa (IC) di recidiva 23% (95% CI 17-31). L'IC di GvHD acuta (aGvHD) II-IV è stata del 19,7% (95% CI 14-27), mentre quella di GvHD cronica (cGvHD) del 15% (95% CI 10-22), con IC di cGvHD grado moderato-severo del 10% (95% CI 6-16). L'IC di riattivazione di CMV è stata del 35% (95% CI 28-43). Tredici pazienti sono andati incontro a sepsi pre-attecchimento (IC 8%, 95% CI 5-13) e ventidue a sepsi tardive (14%, 95% CI 9-20). La

ricostituzione delle cellule MAIT (CD3+TCR $\alpha\beta$ +MR1-5-OP-RU-tetramero+) è risultata significativamente alterata, rispetto ai controlli sani, sia numericamente che funzionalmente, fino a 2 anni dopo HSCT. A 12 mesi post-HSCT, le MAIT mostravano maggiore espressione dei marcatori cellulari di attivazione (CD25, CD38), di exhaustion (PD1, TIM3), di senescenza (CD57), nonché risposta subottimale a stimolazione *ex-vivo*. Analizzando l'outcome globale, OS, DFS e NRM non risultano influenzate dal numero assoluto o frequenza delle MAIT. Valori assoluti maggiori di MAIT al giorno+30 riducono IC di sepsi tardive (17% vs 35%, $p=0.007$), correlano con una maggior IC di riattivazione CMV (44% vs 26%, $p=0.029$) e influenzano l'insorgenza di aGvHD (27% vs 11%, $p=0.01$) e cGvHD (25% vs 5%, $p=0.003$). Il nostro studio evidenzia un impatto delle cellule MAIT sull'insorgenza di complicazioni post-HSCT. Questi risultati dovranno essere validati in ulteriori studi prospettici.

P148

VALUTAZIONE QUANTITATIVA DELLA MALATTIA RESIDUA MINIMA IN PAZIENTI PEDIATRICI TRATTATI CON BRENTUXIMAB VEDOTIN PER RICADUTA/RESISTENZA DI LINFOMA ANAPLASTICO A GRANDI CELLULE

M. Pillon¹, G. Contarini², E. Cavallaro³, E. Carraro¹, F. Lovisa², G. Martire², L. Lo Nigro⁴, A. Sala⁵, A. Biffi⁶, L. Mussolin²

¹UOC Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di cellule ematopoietiche, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, ²Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova; Fondazione Istituto di Ricerca Pediatrica Città della Speranza, Padova, ³Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova, ⁴Centro di Oncoematologia Pediatrica, Azienda Policlinico "G. Rodolico" - San Marco, Catania, ⁵Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Clinica Pediatrica Universitaria, Monza, ⁶UOC Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di cellule ematopoietiche, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova; Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova, Italy

Il linfoma anaplastico a grandi cellule (ALCL) è un linfoma CD30-positivo che rappresenta il 10-15% dei linfomi non-Hodgkin pediatrici. In caso di ricaduta/resistenza di malattia, Brentuximab vedotin (BV), anticorpo monoclonale anti-CD30 coniugato alla monometil-aunistatina E, può essere utilizzato per raggiungere la remissione completa (RC). Nell'ambito dell'ALCL pediatrico, l'utilizzo del BV ha mostrato ottimi risultati nel trattamento dei pazienti refrattari/ricaduti in combinazione con chemioterapia (CT) o come single-agent. Ad oggi, nei pazienti con ALCL, può essere monitorata la malattia minima disseminata (MMD) alla diagnosi, e residua (MMR), durante e dopo il trattamento, mediante digital-PCR (dPCR), tecnica che permette di determinare il numero di copie di NPM-ALK normalizzate su un gene di riferimento

(NCN). L'obiettivo di questo studio è stato investigare il ruolo della MMR analizzata mediante dPCR in pazienti trattati con BV per ricaduta/resistenza di malattia. Sono stati valutati retrospettivamente quattro pazienti pediatrici (3M/1F) arruolati nel protocollo di prima linea AIEOP-ALCL99 e trattati con BV (1,8 mg/kg), come single-agent o associato a CT, per ricaduta ($n=3$) o per resistenza allo stop-CT ($n=1$). Raggiunta la seconda RC, i quattro pazienti hanno eseguito trapianto di cellule staminali ematopoietiche allogenico (allo-TCSE). I tre pazienti ricaduti mostravano alla diagnosi NCN=1, 8, 79 e alla ricaduta NCN=267, 83 e 52, rispettivamente. Il paziente resistente presentava alla diagnosi NCN=2711 e alla rivalutazione allo stop-CT NCN=7. I valori di NCN si sono negativizzati mediamente dopo 6 cicli di BV (range 1-7). I risultati hanno dimostrato come BV sia efficace per negativizzare la MMR e come sia necessario effettuare più cicli di BV per raggiungere la negatività, fondamentale prima di eseguire allo-TCSE. Inoltre, la quantificazione della MMR in dPCR permette di monitorare la risposta al trattamento diventando, in caso di positività, spia precoce di ripresa di malattia.

CASE REPORT

P149

ADOLESCENTE CON DIFETTO IMMUNITARIO DA DEFICIT DI ARPC1B: UN'IMMUNODEFICIENZA PRIMITIVA TUTTA DA SCOPRIRE

G. Panza¹, G. Piselli¹, F. Arrigoni¹, S. Recupero², V. Calbi², F. Tucci², F. Ferrua², V. Gallo², G. Consiglieri², D. Canarutto², M. Doglio², C. Tassan Din³, C. Oltolini³, N. Cotugno⁴, C. Giancotta⁵, C. Cancrini⁵, M.E. Bernardo², A. Aiuti², M.P. Cicalese², F. Barzaghi²

¹Vita-Salute San Raffaele University, Milan, ²Pediatric Immunohematology Unit and BMT Program, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, ³Clinic Of Infectious Diseases, Transplantation And Infectious Diseases, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, ⁴Research Unit of Clinical Immunology and Vaccinology, Academic Department of Pediatrics (DPUO), Bambino Gesù Children's Hospital IRCCS, Rome, ⁵University Department of Pediatrics, Unit of Immune and Infectious Diseases, Children's Hospital Bambino Gesù, Rome, Italy

Descriviamo il caso di G, adolescente (12 anni), quadro clinico esordito ad un mese di vita con scarso accrescimento, dermatite diffusa, ulcerazioni oro-genitali, ematochezia. Negli anni manifesta una condizione polimorfa, dominata da infezioni ricorrenti (polmoniti, cistiti emorragiche, ascessi cutanei) e croniche (epidermodisplasia verruciforme HPV14-relata), dermatite severa fotosensibile, determinata da disregolazione immunitaria (steroido-sensibile, eseguiti cicli di Ciclosporina, Rituximab e Micofenolato con parziale beneficio, in terapia cronica con Dupilumab) e metabolica (nota malattia di Hartnup). Quadro clinico completato da una condizione IBD-like (trattata con Everolimus con beneficio), altre manifestazioni autoimmuni (anemia) e poliallergie. Sul versante immunologico linfopenia persistente, in particolare T cellulare, con espansione CD4+CD45RO+, disregolazione T-reg, IgA e IgE elevate. Normale risposta proliferativa T-cellulare *in vitro* a mitogeni e tossoide tetanico, assente risposta ad alloantigeni e antigeni virali. Alle analisi genetiche riscontro di mutazione in omozigosi del gene ARPC1B [c.212_226del (p.Gly71_Asn75del)], codificante un fattore chiave nell'assemblaggio del complesso ARP2/3, elemento regolatore del citoscheletro di actina. Difetti di riarrangiamento del citoscheletro determinano alterazioni nella chemiotassi cellulare e nella formazione della sinapsi immunologica, predisponendo ad infezioni, come dimostrato *in vitro* e su modelli murini. Una coorte di 7 pazienti ha presentato reversione del fenotipo clinico dopo trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (TCSE). Considerando il difetto genetico riscontrato, gli episodi infettivi severi e ricorrenti, le gravi manifestazioni disimmuni necessitanti immunosoppressione cronica, la paziente viene candidata a TCSE, dopo identificazione di un donatore non familiare con compatibilità HLA 9/10. Il deficit di ARPC1B, recentemente identificato, determina una peculiare combinazione di immunodeficienza primitiva e autoim-

munità, per cui risulta necessario intraprendere tempestivamente profilassi anti-infettive e valutare terapie immunosoppressive per la disregolazione immunitaria. È appropriato avviare precocemente la ricerca di un donatore di CSE alla luce dei potenziali danni d'organo che potrebbero compromettere il decorso e la candidabilità a trapianto, unica opzione curativa attuale per questi pazienti.

P150

ANEMIA EMOLITICA AUTOIMMUNE DA EMOLISI INTRAMIDOLLARE: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO

B. Bruschi¹, S. Santarelli², V. Petroni¹, S. Gobbi¹, I. D'Alba¹, L. Antonini¹, W. Barcellini³, A. Zaninoni³, P. Coccia¹

¹SoS Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche, Ancona, ²Clinica Pediatrica Università Studi di Ancona, ³UOS Fisiopatologia Anemie, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Milano, Italy

A., femmina, 12 anni, è giunta alla nostra attenzione per grave anemia normocitica iporigenerativa. Anamnesi patologica remota muta. La storia clinica inizia tre mesi prima con grave anemia normocitica con bassa conta reticolocitaria (Hb 6,4 g/dl, MCV 96 fl, Ret 20.000/mmc) e neutropenia lieve documentate nel corso di indagini per epigastralgia persistente. Sierologia per celiachia, calprotectina e SOF, come anche indici di emolisi e DAT negativi; sierologia IgG Parvovirus positiva. All'aspirato midollare severa ipoplasia eritroide con prevalenza di forme immature, ricerca DNA Parvovirus B19 positiva. Posta diagnosi di Pure Red Cell Aplasia (PRCA) secondaria ad infezione da Parvovirus ed avviata terapia con immunoglobuline ev ad alte dosi, con buona risposta. Giunta presso il nostro centro per recidiva ematologica, sono risultati normali esami infettivologici (DNA CMV, EBV, VZV, HHV6, sierologia HIV, HAV, parotite), DAT ed indici di emolisi, e-ADA test, DEB test, NGS sindromi mielodisplastiche, tipizzazione linfocitaria per DNT, studio FAS. Alla biopsia osteo-midollare (BOM) midollo con cellularità incrementata, popolazione eritroide prevalente e immatura, quadro compatibile con ricostituzione dopo aplasia (più frequente nelle anemie emolitiche congenite, escluse mediante NGS). Confermato il sospetto di PRCA, è stata proseguita terapia con immunoglobuline ev con normalizzazione dell'emoglobina e della conta reticolocitaria, ma recidiva dopo alcune settimane. La BOM eseguita nuovamente ha confermato midollo con popolazione eritroide ricca, suggestivo di forma reattiva a causa periferica. È stato effettuato MS-DAT (DAT stimolato con mitogeni) su sangue midollare e periferico, positivo per anticorpi anti-eritroblasto e anti-eritrocita. Posta diagnosi di anemia emolitica autoimmune con emolisi prevalentemente intramidollare ed avviata terapia steroidea (prednisone 1,5 mg/kg/die) con recidiva al decalage; successiva terapia di seconda linea con micofeno-

lato (600 mg/m² x 2/die) a cui la paziente non ha risposto. Avviata terapia con sirolimus (3 mg/die) e documentato miglioramento progressivo fino a normalizzazione del quadro ematologico. Non riacutizzazioni negli ultimi 11 mesi.

P151

ANEMIA EMOLITICA CONGENITA NON SFEROITICA DA DEFICIT DI ADENILATO CHINASI TIPO 1

E. Bregoli¹, E. Bertoni², C. Gorio², G. Carracchia², W. Accini², G. Albrici¹, A.P. Marcello³, E. Fermo³, F. Porta²

¹*Scuola di specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Brescia*, ²*Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili, Brescia*, ³*SC Ematologia Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italy*

Presentiamo il caso di un paziente maschio seguito presso il nostro Centro per anemia emolitica insorta nei primi giorni di vita. Alla nascita ittero e anemia (Hb 13,4 g/dl, Bilirubina indiretta 18,9 mg/dl) per cui veniva eseguita fototerapia. A due mesi di vita anemizzazione acuta (Hb 6,7 g/dl, Bilirubina totale 3,9 mg/dL) con necessità di emotrasfusione. Agli esami di approfondimento aptoglobina consumata, Coombs negativo, attività G6PDH, assetto marziale e SOF nella norma. Il mese successivo analogo episodio di anemizzazione trattato con emotrasfusione. Lo studio del globulo rosso ha evidenziato resistenze osmotiche lievemente aumentate, EMA binding test negativo, ectacitometria non significativa per difetto di membrana. Il puntato midollare è risultato nella norma. Vista la persistenza di indici di emolisi alterati, nel sospetto di patologia congenita, è stato eseguito pannello NGS per anemie emolitiche che ha mostrato variante p.Arg149Gln in omozigosi del gene AK1. Nei genitori è stata riscontrata tale mutazione in eterozigosi e il dosaggio enzimatico (Adenilato chinasi) è risultato inferiore ai limiti di norma. L'Adenilato chinasi 1 è un enzima coinvolto nel metabolismo energetico dell'eritrocita; mutazioni a carico del gene AK1 determinano la produzione di una proteina instabile o con proprietà catalitiche alterate, responsabile della precoce distruzione degli eritrociti. Varianti in omozigosi o eterozigosi composta nel gene AK1 sono associate ad anemia emolitica congenita non sferocitica e in alcuni pazienti a ritardo psicomotorio; tale condizione è rara, a trasmissione autosomica recessiva e prevalenza <1/1000000. Ad oggi, escluso il nostro caso, sono state riportate in letteratura 11 mutazioni del gene AK1 e la variante p.Arg149Gln non è mai stata descritta; il nostro paziente ha presentato tre episodi di emolisi acuta con persistenza di lieve emolisi cronica. Ciò sottolinea l'importanza di effettuare un'analisi NGS nei casi di anemia emolitica non inquadrati come difetti di membrana, una volta escluse alterazioni enzimatiche più frequenti.

P152

ASPERGILLOSI POLMONARE INVASIVA E EMOTTISI MASSIVA IN PAZIENTE CON LLA-T E DIABETE SECONDARIO

M.T. Riccio¹, G. Aloj², G. Menna², R. Parasole², A. De Matteo², A.M. Varrichio³, G. Santini⁴, P. Stellato²

¹*Dipartimento di Medicina Traslazionale, UOC Pediatria, Università di Napoli Federico II, Napoli*, ²*Dipartimento di Oncologia, Ematologia e Terapie Cellulari, UOC Ematologia, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli*, ³*Dipartimento delle Specialità Chirurgiche, UOC Otorinolaringoiatria, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli*, ⁴*Dipartimento di Diagnostica per immagini, UOSD Radiologia vascolare e interventistica, PO Ospedale del Mare, Napoli, Italy*

L'aspergillosi polmonare invasiva è una causa infettiva ad alta morbilità e mortalità nei pazienti con neoplasia ematologica. La neutropenia profonda e prolungata e lo squilibrio glicometabolico sono fattori di rischio indipendenti. Femmina, a 11 anni diagnosi di LLA-T alto rischio secondo protocollo AIEOP-BFM ALL 2017, complicata da diabete secondario. A dicembre 2022, durante la citopenia post-HR3, sviluppava ostruzione nasale, otalgia, febbre e dispnea ossigeno-dipendente. In corso di profilassi antifungina, la PCR per Aspergillo su secreto nasale, aspirato faringeo e plasma risultava positiva; sempre negativa la ricerca di galattomannano sierico. Alla TC si evidenziavano multiple aree di addensamento parenchimale polmonare con alone di ground-glass periferico (halo-sign), a carico dei seni paranasali ingombro mucosale e tendenza all'erosione ossea. Iniziava la terapia antifungina ma, dopo tre settimane, presentava emottisi massiva con evidenza TC di emopneumotorace sinistro con subcollasso del lobo superiore da rottura di aspergilloma polmonare. La paziente non risultava eleggibile alla terapia chirurgica per la concomitante citopenia severa. Alla ripresa del quadro ematologico riprendeva la chemioterapia ma, dopo un mese dall'emottisi, la rivalutazione radiologica mostrava dilatazione pseudoaneurismatica di 10x8 mm del ramo segmentario dell'arteria polmonare lobare superiore destra e pseudoaneurisma dell'arteria mammaria interna destra di 5x5 mm. Il primo aneurisma è regredito in corso di voriconazolo, il secondo veniva embolizzato con tecnica intravascolare. Per ricomparsa di rinosinusite con ripositivizzazione di Aspergillo DNA su aspirato faringeo praticava bonifica del seno mascellare sinistro con evidenza istologica di ife. L'emottisi massiva in corso di aspergillosi polmonare è una complicanza di difficile gestione nel setting di una leucemia ad alto rischio complicata da diabete mal controllato dalla terapia insulinica. Il lavoro multidisciplinare è stato fondamentale per il buon esito ed il recupero quasi totale della funzionalità polmonare, senza ricorso a tecniche chirurgiche invasive, permettendo alla paziente un buon recupero funzionale con interruzione limitata del percorso chemioterapico.

P153**ASSOCIAZIONE TRA SINDROME DA ATTIVAZIONE DI PI3K (APDS) E DISGERMINOMA OVARICO: CASE REPORT**

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

L'APDS (sindrome da attivazione di PI3K δ) è una rara immunodeficienza primitiva combinata a trasmissione AD descritta nel 2014, causata da una mutazione dei geni PIK3CD o PIK3R1 (pathway PI3K/AKT/mTOR/S6K). Le eterogenee manifestazioni cliniche comprendono infezioni, linfoproliferazione benigna, autoimmunità e aumentato rischio di linfomi e altri tumori maligni. Le caratteristiche immunologiche sono variabili (IgG e IgA normali o ridotte, IgM normali o aumentate, linfopenia in un terzo dei pazienti con rapporto CD4/CD8 invertito). Riportiamo un caso di disgerminoma ovarico in una paziente con APDS. Paziente femmina giunta alla nostra attenzione a 9 anni per quadro addominale subocclusivo e riscontro alla TC di estesa linfadenopatia addominale non infettiva. La biopsia linfonodale ha escluso malignità, riscontrando iperplasia linfoide follicolare. Data l'aumentata percentuale di linfociti T "doppi negativi" (CD3+, TCR alfa-beta+, CD4-, CD8-), è stata inizialmente inquadrata come disordine linfoproliferativo autoimmune ALPS-like e ha iniziato terapia con Sirolimus con buona risposta. Successivamente un pannello genetico NGS ha rivelato una variante patogenetica eterozigote in PIK3CD [c.3061G>A (p.Glu1021Lys)], ponendo la diagnosi. La strategia terapeutica è rimasta invariata. A 13 anni una ecografia di follow-up ha mostrato una lesione ovarica destra, confermata alla RM, di 6,3 x 4,4 x 5,2 cm di aspetto solido. I marcatori tumorali erano negativi (CEA, Ca125, Ca19.9, Ca15.3, inibina B, alpha-FP), la biopsia ha rivelato un disgerminoma (immunofenotipo: SALL4 positivo, D2-40 positivo, N1NK positivo, EMA negativo, 1G12 negativo, HCG negativo, CD30 negativo, CD117 positivo). La paziente è stata sottoposta ad annessectomia destra e, dato lo stadio FIGO IA, avviata a solo follow-up. Attualmente è a undici mesi dalla chirurgia senza evidenza di malattia. Solo tre precedenti casi di tumori ovarici associati a APDS sono riportati in letteratura. È importante descrivere le nuove associazioni per meglio definire il follow-up clinico, laboratoristico e radiologico di questi pazienti per la diagnosi precoce di malignità.

P154**CANDIDIASI SISTEMICA E COMPROMISSIONE DELLA CINETICA CARDIACA ALL'ESORDIO DI LAL: EFFETTI DEL RITARDO DIAGNOSTICO IN PANDEMIA COVID19**

I. Ferri¹, E. Fabbri², B. Filippini², P. Gasperini², M. Mazzocco³, R. Pericoli²

¹*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Ferrara*, ²*SSI Oncoematologia Pediatrica, AUSL*

Romagna, Ospedale Infermi, Rimini, ³*UO Pediatria, AUSL Romagna, Ospedale Infermi, Rimini, Italy*

La latenza di accesso nei presidi ospedalieri, durante la pandemia covid19, ha portato a diffuso ritardo diagnostico. Riportiamo due casi di leucemia linfoblastica acuta (LAL), in cui neutropenia prolungata e gravissima anemia hanno determinato due complicanze severe. L., 2 anni, giungeva in condizioni severamente compromesse, iporeattività, estremo pallore, tachicardia. All'emocromo Hb 1.7 g/dl, PLT 4.000/mmc, GB 6220/mmc, N 660/mmc, L 5350/mm³, rari blasti. Infiltrazione midollare del 99% da parte di blasti linfoidi (LAL pre-B). All'ecocardiografia dilatazione e ipocinesia del ventricolo sinistro, con FE 50%. Durante la fase Ia (protocollo AIEOP-LLA 2017) febbre resistente ad antibiotico-terapia; esami infettivologici ed ecografia addome negativi, alla TC addome presenti lesioni epatiche, rivelatesi di natura fungina alla biopsia. M., 5 anni, giungeva in condizioni discrete, pallore, tachicardia, idrocele, edema pretibiale. All'emocromo Hb 2.9 g/dl, PLT 4.000/mmc, GB 350/mmc, N 50/mmc, L 210/mm³, rari blasti. Infiltrazione midollare del 98% da parte di blasti linfoidi (LAL pre-B). All'ecocardiografia disfunzione sistolica ventricolare sinistra (FE 53 %). Durante la fase Ia (protocollo AIEOP-BFM-LLA 2017) comparsa di iperbilirubinemia diretta (totale 3,93 mg/dl, diretta 2,91 mg/dl); all'ecografia addome lesione epatica sospetta per ascesso, rivelatasi di natura fungina. In entrambi i casi è stata avviata terapia con ace-inibitore, sospeso dopo 24 mesi, con normalizzazione della funzionalità cardiaca, e terapia con voriconazolo, proseguito per 12 mesi sino a completamento della reinduzione e scomparsa delle lesioni fungine. Sebbene sia noto che una neutropenia prolungata pone a rischio di candidiasi sistemica, non sono descritti casi in cui essa sia presente all'esordio di LAL. L'anemia grave è invece più frequentemente riscontrata e, se di lunga durata, può indurre una severa compromissione emodinamica con conseguente cardiopatia. Non comune è l'associazione di entrambe le complicanze: tale dato è pertanto da contestualizzarsi nell'eccezionalità del recente isolamento domiciliare.

P155**CARATTERISTICHE CLINICO-BIOLOGICHE E RISPOSTA AL TRATTAMENTO DI DUE PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA LEUCEMIA LINFOLASTICA ACUTA A FENOTIPO T CON GENE DI FUSIONE ETV6::NCOA2**

C. Mazzara¹, C. Saitta², M. Marzorati², V. Leoni¹, A. Sala¹, L. Bettini¹, G. Gotti¹, M. Galbiati², A. Biondi³, G. Cazzaniga², C. Rizzari¹, G. Fazio²

¹*Unità di Ematologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Università di Milano-Bicocca, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza*, ²*Centro Tettamanti, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza*, ³*Unità di Ematologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Università di Milano-Bicocca, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza*, *Centro Tettamanti, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italy*

Introduzione: Il gene di fusione ETV6::NCOA2 è generato da una rara alterazione citogenetica recentemente identificata nella LLA pediatrica. La proteina di fusione è un fattore trascrizionale aberrante che interferisce con i normali meccanismi di regolazione dell'espressione genica, determinando vantaggi proliferativi e di sopravvivenza ai linfoblasti, caratterizzando un arresto molto immaturo della differenziazione delle cellule T con co-espressione di marcatori mieloidi.

Metodi: L'analisi di Malattia Residua Minima (MRD) è stata condotta con qPCR dei marcatori IG/TR identificati alla diagnosi. L'identificazione dei geni di fusione è eseguita tramite RNAseq.

Risultati: Nel nostro Centro sono stati individuati due pazienti affetti da LLA a cellule T (LLA T) con presenza del gene di fusione ETV6::NCOA2, identificato da analisi trascrittomiche NGS, validato in RT-PCR e generato da traslocazione t(8;12)(q13;p13). Paziente 1: Maschio, 16 anni, diagnosi di LLA T11, SNC1 e buona risposta al prednisone (PGR). L'aspirato midollare al TP1 ha identificato il 30% di blasti, definendo un rischio Early-non standard. Al giorno +78, la MRD 1.3×10^{-3} ha qualificato il paziente come high risk (HR). Il paziente ha proseguito il trattamento chemioterapico secondo protocollo e successivo trapianto di midollo osseo. Attualmente è vivo a 18 mesi da trapianto. Paziente 2: Femmina, 2 anni, diagnosi di LLA early T-cell precursor (ETP) e fenotipo misto (MPAL), SNC1, con scarsa risposta al prednisone (PPR), early-high risk. L'aspirato midollare al TP1 ha rilevato la presenza del 98% di blasti, indicativa di refrattarietà della malattia al trattamento. La paziente è attualmente in fase di ulteriore trattamento di rescue.

Conclusioni: I nostri casi suggeriscono un'associazione tra il gene di fusione ETV6::NCOA2 e caratteristiche di malattia ad alto rischio con resistenza al trattamento chemioterapico convenzionale. Studi prospettici sono necessari per definire l'incidenza e il significato prognostico della fusione ETV6::NCOA2 nei pazienti pediatrici con LLA per lo sviluppo di possibili terapie target.

P156

CARCINOMA DEL RINOFARINGE CON RECIDIVA METASTATICA PRECOCE IN ETÀ PEDIATRICA: UNA IMPEGNATIVA SFIDA TERAPEUTICA

A. Guarina¹, C. Mosa¹, G. Mortellaro², G.A. Restivo¹, A. Trizzino¹, S. Affronti¹, S. Tropic¹, P. D'Angelo¹

¹UO di Oncematologia pediatrica, A.R.N.A.S. Ospedali Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo, ²UO di Radioterapia Oncologica, A.R.N.A.S. Ospedali Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo, Italy

Introduzione: Il carcinoma del rinofaringe (NPC), molto raro in età pediatrica, nei pazienti con recidiva metastatica ha una sopravvivenza inferiore al 10%. Descriviamo un ragazzo con NPC con recidiva metastatica a 9 mesi dall'esordio, in seconda remissione completa dopo associazione Gemcitabina-Oxaliplatino (GEMOX) + Pembrolizumab + RT locale.

Caso clinico: Maschio, 16 anni, diagnosi di carcinoma squamoso indifferenziato, non cheratinizzante, stadio

T2bN2, EBV-DNA positivo nel sangue. Riceve chemio e radioterapia secondo protocollo TREP. Alla RM collo ed alla PET TB, dopo lo stop therapy, non evidenza di malattia. Due mesi dopo lo stop therapy, comparsa sintomatica di recidiva metastatica a livello della regione intertrocanterica e del piccolo trocantere destro, ed in sede paravertebrale destra all'altezza di D6. Inizia terapia con schema GEMOX e RT sulle sedi di metastasi. Per positività di PD-L1 sul tessuto tumorale viene associata immunoterapia con Pembrolizumab. Remissione completa allo stop therapy, dopo 14 cicli GEMOX e 12 somministrazioni di Pembrolizumab. A 6 mesi dallo stop therapy, sta bene e persiste remissione completa.

Discussione e Conclusioni. Il NPC ha un'incidenza dell'1/100.000/anno nei paesi occidentali. In età pediatrica, l'istotipo più frequente è l'indifferenziato, spesso associato all'infezione da EBV. È metastatico all'esordio in meno del 10% dei casi. Nel 20-30% dei casi, la malattia recidiva. I dati sulla terapia nei casi di malattia refrattaria o recidivata sono pochi. Tra i chemioterapici si sono dimostrati efficaci gemcitabina ed oxaliplatino, in combinazione, con risposta nel 50% dei casi e mediana di sopravvivenza di 19 mesi. L'uso degli inibitori del checkpoint PD1, mostra risultati incoraggianti in diversi studi, soprattutto se associato alla chemioterapia. Nel nostro caso, la positività dell'espressione di PD1 e PDL1 nel tessuto tumorale, ci ha indotto ad utilizzare il pembrolizumab in associazione a chemio e radioterapia locale, con ottenimento di una nuova remissione completa.

P157

CITOPENIA TRILINEARE IN ASSENZA DI ALTERAZIONI DEL MIDOLLO OSSEO: PRESENTAZIONE RARA DI LINFOMA NON-HODGKIN DIFFUSO A GRANDI CELLULE B

R. Privato, D. Mirata, A. Pucci, I. Trambusti, E. Sieni, F. Carra, F. Trevisan, T. Casini, A. Tondo

Centro di Eccellenza di Oncologia ed Ematologia Pediatrica SOC Oncologia, Ematologia, TCSE e Terapia Genica, AOU Meyer IRCCS, Firenze, Italy

AF 14 anni, proveniente dallo Sri-Lanka e residente in Italia (ultimo viaggio nel paese di origine 3 anni fa), senza eventi significativi in anamnesi. Da 20 giorni presenta febbre serotina con sudorazione notturna, calo ponderale di 4 Kg, astenia e artalgie diffuse. All'esame obiettivo splenomegalia dura palpabile sotto l'ombelicale trasversale ed epatomegalia. Agli esami ematici: citopenia trilineare, ipertansaminasemia, LDH aumentato, con indici di flogosi negativi. All'ecografia dell'addome riscontro di marcata splenomegalia (diametro 20 cm). Esegue radiografia del torace e valutazione cardiologica: nella norma. Le estese indagini infettivologiche danno tutte esito negativo. I due aspirati midollari non hanno mostrato elementi patologici. Alla luce della negatività delle indagini effettuate, si prescrive risonanza magnetica whole-body che mostra linfadenopatie conglomerate a livello infraclavare destro, a livello dell'ilo epatico e splenomegalia con nodularità. A completamento diagnostico si effettua PET globale corporea che mostra mul-

multiple sedi disseminate di intensa attività metabolica, di pertinenza linfonodale (SUV max 20,99, con localizzazioni sopra e sotto diaframmatiche), osteomidollare, splenica diffusa ed epatica. Nel sospetto di patologia linfoproliferativa maligna, si esegue biopsia del pacchetto linfonodale infraclavare. L'esame istologico risulta compatibile con linfoma non-Hodgkin diffuso a grandi cellule B (DLBCL), variante ricca in cellule T-istiociti (THRLBCL). Dopo crioconservazione del seme, si inizia primo ciclo chemioterapico.

Conclusioni: Sebbene in letteratura le presentazioni di linfoma con citopenia trilineare in assenza di alterazioni midollari siano rare, sono comunque documentate. Tali casi possono essere infatti imputabili a lymphoma-associated hemophagocytic syndrome (LAHS) e altre sindromi paraneoplastiche dall'eziopatogenesi sconosciuta. Ne deriva che il riscontro di citopenia trilineare, in presenza di altra sintomatologia evocativa, non dovrebbe far escludere a priori la diagnosi di linfoma.

P158

DEFICIT DI GLUCOSIO-FOSFATO-ISOMERASI: UN RARO CASO DI ANEMIA EMOLITICA CRONICA DA DIFETTO ENZIMATICO

M. Zicoia, V. Privitera, M. Lattuada, G.M. Ferrari, P. Corti

Dipartimento di Ematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Università degli Studi di Milano Bicocca, Monza, Italy

Descriviamo il caso di un bambino di 32 mesi ucraino (genitori non consanguinei, non familiarità per emopatie), giunto presso il nostro centro nel Marzo 2022 per l'emergenza bellica. Segnalato ittero neonatale e grave anemia emolitica cronica sin dai primi mesi di vita condizionante periodiche emotrasfusioni. Gli accertamenti diagnostici per difetti di membrana eritrocitaria sono risultati nella norma così come il dosaggio dell'enzima G6PDH e piruvato chinasi; sono state escluse emoglobinopatie. Lo studio genetico mediante pannello NGS ha evidenziato la presenza di due mutazioni potenzialmente patogenetiche (c.283-1G>A; c.1108C>G) del gene glucosio-6-fosfato isomerasi (GPI). La diagnosi di difetto di GPI è stata confermata presso il nostro centro: il dosaggio enzimatico è risultato ridotto nei genitori (31.4 UI/g Hb nella madre, 38.6 nel padre; v.n. 55-73), entrambi portatori di una mutazione del gene; il bambino si è confermato eterozigote composto (non disponibile il dosaggio enzimatico data la trasfusione dipendenza). Sono in atto approfondimenti neurologici per una sintomatologia neurologica sfumata e fugace di instabilità della marcia e astenia agli arti inferiori (2-3 episodi, durata qualche ora, ad auto-risoluzione spontanea). Attualmente all'età di 4 anni, il bambino presenta buon accrescimento e adeguato sviluppo psicomotorio, mantiene una trasfusione dipendenza ogni 5-7 settimane con lieve splenomegalia. È previsto a breve avvio di terapia ferrochelante. Si valuterà nei prossimi anni eventuale splenectomia. Il deficit di GPI è una rara anemia emolitica cronica non sferocitica con manifestazioni cliniche variabili. Il gene è loca-

lizzato sul cromosoma 19q13.1; l'enzima catalizza l'isomerizzazione del glucosio-6-fosfato a fruttosio-6-fosfato. L'anemia tende a migliorare con l'età; la splenectomia, non sempre risolutiva, può essere considerata nelle forme trasfusione-dipendenti. Sono descritti in letteratura casi sporadici con interessamento neurologico (ritardo mentale, interessamento neuromuscolare), si pensa perché la forma monomerica del GPI è identica alla neuroleuchina, fattore neurotrofico che supporta la differenziazione e sopravvivenza neuronale.

P159

DISORDINI DELL'IMMUNITÀ E TUMORI MULTIPLI: COSA CI INSEGNA OGGI UN CASO DEL PASSATO

M. Di Filippo¹, R. Tallone², M. Muraca², L. Amoroso³, V. Capra⁴, A. Beccaria²

¹Dipartimento di Neuroscienze, riabilitazione, oftalmologia, genetica e scienze materno-infantili - Università studi di Genova, ²Centro DOPO, Dipartimento di emato-oncologia-trapianto cellule staminali ematopoietiche, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ³UO Oncologia,, Dipartimento di emato-oncologia-trapianto cellule staminali ematopoietiche, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ⁴Unità di Genetica medica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy

Gli errori congeniti dell'immunità sono malattie geneticamente e clinicamente eterogenee che, oltre alla suscettibilità alle infezioni e alla disregolazione immunitaria, possono predisporre al cancro. È altresì noto che le terapie oncologiche determinano un aumentato rischio di complicanze tardive e secondi tumori. Riportiamo un caso di Linfoma di Hodgkin (LH) cervicale stadio IIA diagnosticato all'età di 13 anni trattato con chemioterapia (protocollo AIEOP MH89) e radioterapia cervicale (20 Gy); per recidiva locale dopo 4 mesi avviata chemioterapia standard e ad alte dosi seguite da trapianto autologo di CSE e TBI (12 Gy) secondo protocollo LNH92. Dopo 10 anni dalla diagnosi iniziale, nell'area cervicale irradiata all'esordio, il paziente ha presentato un sarcoma a cellule giganti (ulteriormente radiotrattato, 58 Gy) e un sarcoma pleomorfo indifferenziato. Dopo 12 anni, ha sviluppato un carcinoma muco-epidermoide della parotide e dopo 26 anni dalla prima diagnosi son stati diagnosticati un miolipoma surrenalico e due carcinomi basocellulari. A latere di quanto descritto, il paziente ha presentato negli anni ulteriori comorbidità quali piastrinopenia cronica remittente, verruche multiple volgari diffuse, ipotiroidismo iatrogeno, sindrome metabolica e cavernomi multipli. Alla luce della storia clinica è stata eseguita un'indagine genetica mediante WES, all'età di 39 anni, che ha permesso di identificare 2 varianti patogenetiche di ITK (Inherited Interleukin 2-Inducible T-Cell) in eterozigosi composta. I difetti di ITK, caratterizzati da una risposta T-cellulare aberrante, si associano a sindrome linfoproliferativa immune con aumentato rischio di LH ed epidermodisplasia verruciforme. In conclusione, le attuali tecnologie di diagnostica genetica (NGS/WES), in passato inaccessibili, permetterebbero, se applicate precocemente, di riconoscere eventuali mutazioni in geni

predisponenti e quindi di beneficiare di un trattamento personalizzato. In questo caso il trapianto allogenico avrebbe corretto il difetto di ITK mentre il risparmio della radioterapia all'esordio avrebbe ipoteticamente evitato la comparsa di secondi tumori ed attenuato effetti tardivi iatrogeni.

P160

DREPANOCITOSI: SE LA BARRIERA LINGUISTICA RITARDA LA DIAGNOSI

E. Romano¹, A. Zamberlan², S. Giaquinta¹, V. Munaretto³, G. Reggiani³, M. Spiller¹, M. Bellettato¹, A. Brugiolo¹

¹Pediatria Ospedale San Bortolo, Vicenza, ²Azienda Ospedale Università Padova, ³Clinica Oncoematologia Pediatrica Azienda Ospedale Università Padova, Italy

MA, 12 anni, originario della Costa D'Avorio. Accede in Pronto Soccorso (PS) in ospedale di I livello per febbre dal giorno precedente, associata a broncospasmo. Dimesso in terapia antibiotica (macrolide) e aerosol con salbutamolo e steroide. Accesso in PS dopo 48 ore per persistenza della febbre. Agli esami ematici Hb 5 g/dL, PCR 248 mg/L, markers di emolisi positivi. Negata drepanocitosi, ma importante barriera linguistica. Avviata terapia con ceftriaxone, trasferito presso centro di II livello. Dal punto di vista clinico, peggioramento della dinamica respiratoria, quadro di shock distributivo e insufficienza multiorgano, per cui trasferito in Terapia Intensiva Pediatrica. Elettroforesi dell'emoglobina compatibile con drepanocitosi HbS/HbS, emocolture positive per Salmonella gruppo B. Shiftata terapia antibiotica a meropenem, con miglioramento clinico. Successivamente comparsa di dolore alla spalla sinistra, associato a progressiva tumefazione articolare. Eseguita RM della spalla sinistra compatibile con piomiosite, osteomielite e sinovite, coltura del liquido sinoviale positiva per Salmonella gruppo B. Necessità di debridement chirurgico per insoddisfacente risposta alla terapia antibiotica. All'approfondimento anamnestico, padre portatore trait HbS, non disponibili informazioni sulla madre (in Costa d'Avorio); riferita emiparesi sinistra dall'età di 3 anni per cui eseguita valutazione neurologica in Italia con indicazione ad esecuzione di RM cerebrale, non eseguita; riscontro di con assetto emoglobinico compatibile con HbS/HbS per cui consigliava valutazione genetica, non eseguita. Discussione: le infezioni sono una delle principali cause di morte nei bambini affetti da drepanocitosi. Di fronte ad un paziente con anemizzazione, febbre, dolore, soprattutto se proveniente da area endemica per drepanocitosi, la malattia va sempre sospettata. La barriera linguistica può ritardare la diagnosi. Sarebbe importante istruire questi genitori a segnalare sempre la patologia in occasione degli accessi in PS, per poter avviare prontamente le cure necessarie.

Bibliografia:

Int J Pediatr Adolesc Med. 2022 Sep;9(3):165-170.
Microorganisms. 2023 Mar 28;11(4):859.
Linee guida AIEOP 2018.

P161

EFFICACIA DEL TRATTAMENTO CON MEK-INIBITORE (TRAMETINIB) IN UN PAZIENTE CON LINFOANGIOMATOSI KAPOSIIFORME (KLA) PORTATORE DI UNA MUTAZIONE SOMATICA DI STOP DEL GENE NRAS

A. Tondo¹, F. Carra¹, F. Trevisan¹, M. Peri², A. Perrone³, C. Olianti⁴, L. Giunti⁵, M.L. Coniglio¹, C. Favre¹, M. Calvani¹

¹Centro di Eccellenza di Oncologia ed Ematologia Pediatrica, Meyer Children's Hospital, IRCCS, Firenze, ²Meyer Children's Hospital IRCCS, Università di Firenze, ³Radiodiagnostica, Meyer Children's Hospital, IRCCS, Firenze, ⁴Medicina Nucleare, AOU Careggi, Firenze, ⁵Unità di Neuro-Oncologia, Centro di Eccellenza di Oncologia ed Ematologia Pediatrica, Meyer Children's Hospital, IRCCS, Firenze, Italy

Introduzione: La KLA è una rarissima anomalia linfatica diagnosticata in età pediatrica con elevato rischio di compromissione respiratoria, infezioni, coagulopatia e con pochi trattamenti efficaci. Negli ultimi anni, mutazioni della via RAS-MAPK risultano alla base della patogenesi di numerose anomalie linfatiche complesse. Caso clinico: Descriviamo il caso di un giovane diciannovenne seguito dal nostro Centro dall'età di 9 anni con una forma grave di KLA con manifestazioni sistemiche (versamento chiloso pleurico e pericardico, massa mediastinica bulky, pneumotorace ricorrente) già sottoposto a biopsia polmonare, drenaggio pleuro-pericardico e supporto ventilatorio. Il paziente ha effettuato terapia con propranololo, bevacizumab, sirolimus e successivamente sirolimus combinato a propranololo. Abbiamo assistito ad un progressivo peggioramento di una severa pneumopatia restrittiva determinante episodi di emottisi, insufficienza respiratoria acuta, deformità del pectus, facile esauribilità muscolare, associati a piastrinopenia moderata e alterazione D-dimeri. Lo studio linfoscintigrafico ha dimostrato un anomalo flusso linfatico nell'arto superiore con interessamento polmonare bilaterale da versamento pericardico chiloso ed ectasia del dotto toracico. Al follow-up RMWB sono state anche documentate lesioni del rachide cervico-dorsale, omerale. Studi recenti mostrano risultati promettenti del Trametinib nei pazienti con anomalie linfatiche complesse e mutazioni della cascata RAS-MAPK a più livelli (ARAF, CBL, SOS1). Sulla base di un recente case report (DOI:10.1038/s41390-022-01986-0) che riporta beneficio del Trametinib in caso di specifica mutazione attivante (p.Q61R) del gene NRAS, abbiamo sequenziato l'esone specifico per la variante riportata. Una nuova procedura biptica polmonare a distanza (complicata da emottisi, dispnea e trombocitopenia trattata con corticosteroidi) ha documentato una variante in eterozigosi nel gene NRAS (c.124A>T; K (Lys) >STOP). L'uso di Trametinib ha determinato risoluzione della trombocitopenia, miglioramento della funzionalità polmonare e una quasi completa scomparsa delle localizzazioni di malattia alla RMWB e TC polmonare. Conclusioni: Abbiamo descritto l'efficacia del trattamento con Trametinib in un paziente con grave KLA caratterizzata da mutazione somatica NRAS.

P162

EFFICACIA E SICUREZZA LONG-TERM DELLA TERAPIA CON IMATINIB IN UNA PAZIENTE DI 2 ANNI AFFETTA DA NEOPLASIA MIELOPROLIFERATIVA EOSINOFILA

F. Pegoraro, I. Trambusti, A. Tondo, M. Veltroni

Onco-Ematologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Meyer IRCCS, Firenze, Italy

Le neoplasie mieloidi con eosinofilia includono un gruppo eterogeneo di patologie causate da alterazioni nei geni delle tirosin-kinasi (TK) (1). Tra queste, un sottotipo particolare è caratterizzato da riarrangiamenti del gene recettore del fattore di crescita derivato dalle piastrine di tipo B (PDGFRB) (2). La maggior parte dei pazienti affetti presenta, in età adulta, una neoplasia mieloproliferativa cronica (MPN) o un overlap tra sindrome mielodisplastica (MDS) e MPN, con buona sensibilità agli inibitori delle TK (TKI). L'esordio durante l'infanzia è aneddótico e i dati sull'utilizzo dei TKI derivano dalla leucemia mieloide cronica pediatrica (3). Una bambina di 1 anno veniva indirizzata all'Unità di Ematologia Pediatrica del AOU Meyer di Firenze per leucocitosi ed eosinofilia (leucociti 33.000/uL, eosinofili 4.620/uL) con normali accertamenti infettivologici e allergologici. La paziente si presentava in buone condizioni cliniche e l'esame clinico era normale, con lieve splenomegalia come unico riscontro ecografico. L'aspirato midollare permetteva di escludere una forma leucemica acuta, la leucemia mielomonocitica giovanile e la leucemia mieloide cronica. Dopo un ciclo chemioterapico con tioguanina si otteneva una discreta risposta ematologica. Veniva inoltre eseguito un prelievo di midollo osseo, con riscontro di un pattern mieloproliferativo prevalentemente eosinofilo e aspetti di mielodisplasia. L'analisi in FISH evidenziava un riarrangiamento PDGFRB/5q33, con identificazione di una traslocazione bilanciata t(5;14)(q33;q32). Le indagini molecolari confermavano la diagnosi di malattia mieloproliferativa cronica con riarrangiamento KIAA1509/PDGFRB. Sulla base di dati su pazienti adulti (4), a 2 anni di età veniva avviato trattamento off-label con imatinib 50mg bid, con monitoraggio periodico del trascritto KIAA1509/PDGFRB mediante FISH e studi molecolari. Dopo cinque anni, in seguito a riscontro di positività del trascritto, la dose di imatinib veniva aumentata a 100mg bid, con negativizzazione persistente del trascritto alle successive valutazioni e assenza di tossicità legate al farmaco per un totale di 10 anni di trattamento.

Bibliografia:

- Khoury JD, Solary E, Abl O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, *et al.* The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36:1703-19.
- Reiter A, Gotlib J. Myeloid neoplasms with eosinophilia. *Blood*. 2017;129(6):704-714.
- Hijiya N, Suttorp M. How I treat chronic myeloid leukemia in children and adolescents. *Blood*. 2019;133(22):2374-2384.

Metzgeroth G, Schwaab J, Gosenca D, *et al.* Long-term follow-up of treatment with imatinib in eosinophilia-associated myeloid/lymphoid neoplasms with PDGFR rearrangements in blast phase. *Leukemia*. 2013; 27(11): 2254- 2256.

P163

EMANGIOENDOTELIOMA PSEUDOMIOGENICO INTRACRANICO MULTIFOCAL: PRESENTAZIONE CLINICA E MONITORAGGIO LONGITUDINALE

M. Molteni¹, G. Piccolo², A. Conte¹, G. Gaggero³, M. Pavanello⁴, A. Ramaglia⁵, A. Verrico⁶, C. Milanaccio⁶

¹Dipartimento di Neuroscienze, riabilitazione, oftalmologia, genetica e scienze materno-infantili (DINOEMI), Università di Genova, ²Dipartimento di Neuroscienze, riabilitazione, oftalmologia, genetica e scienze materno-infantili (DINOEMI), Università di Genova, Genova, Italia; UOSD Neuro-oncologia, IRCCS G. Gaslini, Genova, ³UOC Anatomia Patologica, IRCCS G. Gaslini, Genova, ⁴UOC Neurochirurgia Pediatrica, IRCCS G. Gaslini, Genova, ⁵UOC Neuroradiologia, IRCCS G. Gaslini, Genova, ⁶UOSD Neuro-oncologia, IRCCS G. Gaslini, Genova, Italy

Introduzione: L'emangioendoteloma pseudomiogenico (PHE) è una rarissima neoplasia ad origine vascolare, tipicamente multifocale all'esordio, con coinvolgimento di tessuti molli delle estremità, ossa, fegato, polmone; non sono descritti casi di coinvolgimento unicamente del sistema nervoso centrale. Raramente metastatico, si caratterizza all'immunohistochimica per l'assenza dell'oncosoppressore CAMTA1, che consente la diagnosi differenziale con la variante epitelioide (EHE), a comportamento ben più aggressivo per la tendenza a sviluppare metastasi sistemiche ed intracraniche. Quando indicato, il trattamento del PHE è primariamente chirurgico ma può avvalersi di chemioterapia e radioterapia; è possibile l'utilizzo degli inibitori di mTOR.

Caso clinico: Ragazzo di 12 anni con brevi episodi autorisolutivi di offuscamento dell'emicampo visivo sinistro. Alla RM encefalo riscontrati reperti sospetti per malformazioni cavernomatose multiple a distribuzione sovra e sotto-tentoriale. Si avviava quindi un follow-up neuroradiologico quadrimestrale, inizialmente stabile; al controllo a un anno dalla diagnosi riscontrati multipli sanguinamenti sincroni nel contesto di tutte le lesioni cavernomatose. Eseguita quindi exeresi di una singola lesione a sede occipitale, il cui esame istologico risultava compatibile con PHE (CAMTA1 assente, positività per CK AE1/AE3, actina muscolare, espressione nucleare marcata di ERG e CD31). E' stata quindi effettuata stadiazione di malattia con PET-FDG e TC total body negative per ulteriori localizzazioni. Al successivo controllo di malattia rilevata stabilità delle lesioni intracraniche, con concomitante involuzione delle aree emorragiche in assenza di nuovi sanguinamenti o comparsa di ulteriori localizzazioni.

Conclusioni: Riportiamo un rarissimo caso di PHE in età pediatrica, con peculiare interessamento isolato

multifocale del SNC. Le lesioni vascolari hanno presentato comportamento sincrono nel tempo, con multipli sanguinamenti concomitanti. Considerate la stabilità neuroradiologica, l'assenza di nuova sintomatologia e l'esclusione di altre sedi di malattia, in tale caso è stato adottato un approccio di wait-and-see, riservando ulteriori terapie mediche/chirurgiche in caso di progressione o comparsa di nuovi sintomi.

P164

ENCEFALOPATIA DA IFOSFAMIDE IN PAZIENTE "INFANT" AFFETTO DA RABDOMIOSARCOMA

R. Koronica¹, M. Servedio², F. De Leonardis¹, N. Santoro¹

¹UO di Oncoematologia Pediatrica, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Bari, ²Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Bari, Italy

L'encefalopatia rappresenta una rara complicanza legata alla somministrazione di Ifosfamide; interessa il 2-5% dei pazienti pediatrici e si può manifestare con un corteo sintomatologico che varia dalla letargia al coma fino all'exitus. Generalmente insorge entro 24-48 ore dalla somministrazione del farmaco e tende a regredire alla sua sospensione; dubbia è l'efficacia terapeutica del Blu di Metilene e della Tiamina. L'Ifosfamide è metabolizzata a livello epatico ad opera dei citocromi CYP3A4 e CYP2B6 dei quali esistono numerosi polimorfismi che influenzano tale processo, potendo causarne un incremento di tossicità e/o una ridotta efficacia terapeutica. L'encefalopatia sembra essere correlata all'accumulo a livello ematico di uno di questi metaboliti, la Cloroacetaldeide che, essendo in grado di attraversare la barriera ematoencefalica, determina un'azione neurotossica. Descriviamo il caso di un bambino di 12 mesi ricoverato presso la nostra U.O. con diagnosi di rabdomiosarcoma HR del tratto genito-urinario, trattato come da protocollo "EpSSG RMS 2005". A distanza di 24 ore dalla prima somministrazione di Ifosfamide, si assiste a comparsa di astenia, fini tremori, contrazione dell'eloquio quindi sonnolenza fino allo stupor. Nel sospetto di IIE (grado III sec. NCI), è stata iniziata terapia con Blu di Metilene e Tiamina con progressiva normalizzazione del quadro clinico ed elettroencefalografico (dapprima diffusamente rallentato). La ricerca dei polimorfismi di CYP3A4 e CYP2B6 ha permesso di riscontrare la mutazione in omozigosi di CYP2B6 e in eterozigosi di CYP3A4, responsabili della riduzione dell'attività enzimatica. Pertanto, in considerazione dell'alterato pathway metabolico responsabile dell'aumentato rischio di tossicità, della dubbia efficacia dei trattamenti profilattici e del possibile impiego di chemioterapici con pattern metabolico diverso, si è deciso di sostituire l'Ifosfamide con la Ciclofosfamide. L'iter terapeutico è stato condotto a termine senza problematiche degne di nota ed attualmente il piccolo è in RCC. Si suggerisce lo studio dei polimorfismi enzimatici in pazienti che sperimentino questo raro evento tossico.

P165

EPATOSPLENOMEGALIA E MALATTIE METABOLICHE: IL RUOLO DEL MICROSCOPIO NELLA DIAGNOSI PRECOCE

F. Bravin¹, G. Costagliola², F. Catena², E. De Marco², S. Bernasconi², G. Roberti¹, E. Placitelli¹, G. Casazza²

¹Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pediatria, scuola di specializzazione, Pisa, ²Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Oncoematologia Pediatrica, Pisa, Italy

M. giunge alla nostra osservazione a 5 anni per il riscontro di epatosplenomegalia severa in occasione di un controllo routinario in corso di benessere clinico. Non riferita storia di astenia, sintomatologia dolorosa, calo ponderale, sudorazione notturna o altre manifestazioni di rilievo. All'anamnesi emerge un pregresso riscontro di splenomegalia nel fratello maggiore, all'età di 4 anni, non indagato specificamente. All'arrivo il bambino si presentava in buone condizioni generali, apiretico. Obiettivamente non si apprezzavano manifestazioni cutanee, il fegato era palpabile a 2 cm dall'arcata costale e la milza all'ombelicale trasversa. All'ecografia la milza aveva diametro interpolare 14 cm, ecostruttura omogenea, senza lesioni focali. Gli esami ematochimici mostravano anemia da verosimile quadro infiammatorio cronico (Hb 9.6 g/dl, MCV 68.3, ferritina nei limiti, elettroforesi emoglobina nella norma), restante emocromo nei limiti, modesto incremento della VES, indagini infettivologiche estese negative. La citofluorimetria su sangue periferico evidenziava elementi immaturi mieloidi (0.3%), per cui sono stati eseguiti aspirato midollare e biopsia osteomidollare (BOM). L'Aspirato midollare non evidenziava blasti o evidenti anomalie maturative, ma si riscontrava un ampio numero di cellule istiocitoidi a matrice lamellare voluminosa, sospette per cellule di Gaucher, confermate anche in seguito dal referto istologico della BOM. Veniva quindi eseguita analisi genetica ed enzimatica su dried blood spot, confermando la diagnosi di malattia di Gaucher, con due varianti patogenetiche in eterozigosi composta nel gene GBA (NM_000157.3:c.1226A>G; NM_000157.3:c.1342G>C). Implicazioni cliniche: In presenza di epatosplenomegalia non altrimenti specificata, oltre alle cause infettive ed oncologiche, occorre considerare la possibilità di patologie da accumulo quali la malattia di Gaucher, particolarmente in caso di storia familiare positiva o associazione con altra sintomatologia (flogosi cronica, quadro neurologico, patologia ossea). L'attenta valutazione morfologica dell'aspirato midollare può essere fortemente indicativa in caso di riscontro di cellule di Gaucher classiche, permettendo l'avvio tempestivo alla conferma genetica ed enzimatica.

P166

GESTIONE INFERMIERISTICA DI APLASIA E CISTITE EMORRAGICA DA BK VIRUS NEL PAZIENTE SOTTOPOSTO A CAR-T CELL

D. Grasso, O. Marmureanu, C. Carriero, F. Panconi, D. Tufano

AOU Meyer, Firenze, Italy

Introduzione: Le Car-t sono una terapia innovativa in campo oncoematologico e vengono, ad oggi, utilizzate per trattare quei tumori del sangue che non rispondono alle terapie standard o che recidivano dopo il trapianto. In questo report descriviamo il caso del primo paziente sottoposto a terapia con Car T-cells, presso l'unità operativa di TMO dell'AOU Meyer IRCSS. Il paziente, dell'età di 10anni, affetto da leucemia linfoblastica acuta B in seconda recidiva post-trapianto di CSE, e resistente a ogni tentativo di terapia di terza linea, a maggio 2020 è stato sottoposto a terapia con Car T-cells, dopo la quale ha presentato una severa sindrome da liberazione di citokine (CRS score 4) e neurotossicità fino al coma (ICANS score 4), con necessità di ricovero in ambiente intensivo. Malgrado la risoluzione completa di quest'ultime, il bambino è andato incontro ad aplasia prolungata (circa 4 mesi) e a severa cistite emorragica da BK virus. Entrambe queste ultime due complicanze hanno comportato un impegno assistenziale infermieristico e medico significativo.

Obiettivi: L'obiettivo di questo case report è la descrizione della gestione infermieristica della complicanza cistite emorragica presso la nostra unità operativa e la sua relativa evoluzione.

Materiali e Metodi: Per descrivere questo caso è stata eseguita una attenta analisi dei dati riportati nella cartella clinica del bambino, con riferimento agli aspetti assistenziali di pertinenza infermieristica e alle terapie mediche praticate.

Risultati: Nei primi 21 giorni dopo l'infusione di tisa-genlecleucel è stato necessario supporto intensivo in Terapia Intensiva Pediatrica e terapia con metilprednisolone e tocilizumab; nei 3 mesi successivi, l'assistenza si è rivolta alla gestione del rischio infettivo e al management della cistite emorragica severa da BK virus. Quest'ultima ha richiesto fabbisogno trasfusionale quotidiano con aferesi piastriniche e cateterismo vescicale con irrigazioni vescicali inizialmente intermittenti e successivamente in continuo, associato a terapia con cidofovir. Per la citopenia trilineare prolungata è stata inoltre eseguita inizialmente terapia con G-CSF e successivamente infusione di CSE periferiche CD34+ dal fratello aploidentico, donatore del precedente trapianto di CSE aploidentico, con progressivo e poi completo recupero emopoietico.

Conclusioni: La risoluzione dell'aplasia e della cistite emorragica ha permesso al bambino di essere dimesso e rientrare al proprio domicilio con controlli periodici. Dopo la dimissione, avvenuta nel settembre del 2020, il bambino si è mantenuto in buone condizioni generali e in remissione completa di malattia (RC).

P167

IL LINFOMA A GRANDI CELLULE B RICCO IN LINFOCITI E ISTIOCITI: UNA SFIDA DIAGNOSTICA, TERAPEUTICA E DI FOLLOW UP

R.M. Daniele¹, P. Muggeo¹, R. Angarano¹, M. Cervellera¹, C. Raguseo², J. Forte², C. Sinisi², N. Santoro¹

¹UOC di Pediatria Ospedaliera ad indirizzo

Oncoematologico, AOUC. Policlinico di Bari, ²Scuola di specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Bari, Italy

Introduzione: Il linfoma a grandi cellule B ricco in linfociti e istiociti (THRLBCL), è un sottotipo del linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL), frequente nell'adulto, ma di raro riscontro in età pediatrica. Dal punto di vista anatomopatologico è caratterizzato da scarsità di elementi neoplastici (CD20+, CD30-, CD15-), frammisti ad un'esuberante popolazione linfoide T (CD3+) e da una componente variabile di macrofagi (CD 68+). Può essere misconosciuto e confuso con il Linfoma di Hodgkin classico o a prevalenza linfocitaria (NLPHL).

Caso clinico: Riportiamo il caso di M.T., bambina di 12 anni che da circa un mese presentava febbricola, calo ponderale, sudorazione notturna. La TC TB evidenziava la presenza di numerose lesioni solide epato-spleniche e linfadenomegalie in vari linfonodi addominali, la più voluminosa in sede pelvica destra del diametro di circa 9 cm. Eseguita biopsia del pacchetto linfonodale pelvico, il quadro immunomorfologico era compatibile sia con THRLBCL che con NLPHL; la caratterizzazione IIC e l'interessamento epatoplenico hanno fatto porre diagnosi di THRLBCL. La piccola è stata trattata con 6 cicli di polichemioterapia secondo protocollo LNH-97+Rituximab. Alla rivalutazione radiologica di Stop Therapy, persistendo la massa linfonodale pelvica (8 cm di diametro) sono state eseguite multiple agobiopsie, con riscontro di tessuto fibroconnettivale sclerotico esente da infiltrazione linfomatosa. A 36 mesi di follow-up la paziente è in remissione completa.

Conclusioni: In letteratura sono riportati 36 casi di soggetti con meno di 18 anni affetti da THRLBCL. La rarità del sottotipo istologico in età pediatrica pone difficoltà diagnostiche, terapeutiche e di follow up. Una attenta disamina istologica tra THRLBCL e NLPHL permette di indirizzare il paziente ad un trattamento chemioterapico più aggressivo che, con l'avvento del Rituximab, ha reso la risposta terapeutica ottimale e la prognosi più favorevole nell'età pediatrica rispetto all'età adulta, attestando l'EFS a 86% e OS a 94% a 23 mesi di follow up.

P168

IL TUMORE GLIONEURONALE DIFFUSO DELLE LEPTOMENINGI (DLGNT): ENTITÀ RARA E A VOLTE MISCONOSCIUTA

A. Guarina¹, C. Mosa¹, G. Alessi², G.A. Restivo¹, C. Gallo², G. Tringali³, A. Lo Bello², M. Antonelli⁴, P. D'Angelo¹

¹UO di Oncoematologia Pediatrica, A.R.N.A.S. Ospedali Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo, ²UO di Neuroradiologia, A.R.N.A.S. Ospedali Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo, ³UO di Neurochirurgia, A.R.N.A.S. Ospedali Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo, ⁴UO di Neuropatologia, Università La Sapienza, Policlinico Umberto I, Roma, Italy

Introduzione: Il tumore glioneuronale diffuso delle lep-

tomeningi (DLGNT) è raro: pochi casi descritti in letteratura, ma imaging tipico ed alterazioni molecolari patognomoniche ne consentono la definizione. Descriviamo un bambino con diagnosi iniziale di astrocitoma pilocitico (AP), in cui, dopo 12 anni, è stata definita diagnosi di DLGNT.

Caso clinico: Maschio, 14 anni. Note dismorfiche, disturbo del comportamento e del linguaggio. A 3 anni diagnosi di AP spinale, trattato con chirurgia e 12 cicli di cisplatino ed etoposide. A 22 mesi dalla diagnosi, esordio di leucemia promielocitica acuta, trattata secondo Protocollo ICC APL01. Dopo lo stop therapy e nei controlli di follow up, persistenza di microareole cistiche in sede encefalica e di noduli in sede midollare dorsale con incremento diffuso del segnale a livello leptomeningeo. Dopo 12 anni dalla prima diagnosi, durante i controlli di imaging, rilievo di incremento volumetrico di un nodulo in sede cerebellare sx da 7 a 24 mm di diametro, con restrizione nelle sequenze DWI e disomogenea impregnazione del mdc. Dopo un mese, la lesione cerebellare sinistra è aumentata da 24 a 29 mm, ed è stato sottoposto ad exeresi della lesione. L'esame istologico ha consentito di porre diagnosi di DLGNT, con presenza della fusione KIAA1549: BRAF e della delezione 1p.

Discussione e Conclusioni: Il DLGNT è una neoplasia di basso grado, a lenta crescita, inclusa nella classificazione WHO del 2016 e classificata in 3 sottotipi, in base alle caratteristiche molecolari, nell'aggiornamento del 2021. L'imaging è caratterizzato da diffuso ispessimento leptomeningeo, associato a lesioni cistiche. Nella maggior parte dei casi, esprime fusione di BRAF e delezione 1p. Le opzioni terapeutiche includono chirurgia, chemioterapia con carboplatino e vincristina o temozolamide, radioterapia. Nel nostro caso, vista l'anamnesi ed il suo fenotipo particolare (grave scoliosi, ritardo psico-intellettuale grave), in fase di studio, abbiamo deciso di proseguire uno stretto follow up clinico-strumentale.

P169

IMPORTANZA DELLA CARATTERIZZAZIONE GENETICA NELLA DIAGNOSI E NEL COUNSELLING FAMILIARE DEI TUMORI PEDIATRICI: UN CASO DI SARCOMA CEREBRALE DICER1 CON VUS IN BRCA2

G. Del Baldo¹, F. Cavallo¹, A. Cacchione¹, M. Lodi¹, M.A. De Ioris¹, S. Cipri¹, E. Agolini², A. Carai³, F. Locatelli¹, A. Mastronuzzi¹

¹Dipartimento di Onco-Ematologia, Terapia Cellulare, Terapie Geniche e Trapianto Emopoietico. Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ²Laboratorio di Genetica Medica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ³Dipartimento di Neuroscienze, Unità di Neurochirurgia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy

La caratterizzazione dei fattori genetici correlati allo sviluppo del cancro è un campo di ricerca molto attuale nell'ambito dell'oncogenetica. È noto che alcune condizioni genetiche denominate Sindromi da Predisposizione al Cancro aumentano il rischio di sviluppare neoplasie nel corso della vita, in particolare in età pediatrica. Identificare queste sindromi consente una diagnosi accurata, una prognosi appropriata e la possibilità di avviare

programmi di screening familiare. Il sarcoma cerebrale DICER1 mutato è un tipo di tumore molto raro, rappresentando meno dello 0,5% di tutti i tumori cerebrali infantili, e si riscontra prevalentemente in Perù. Presentiamo il caso di una bambina di 5 anni affetta da sarcoma cerebrale DICER1 mutato. In anamnesi familiare si segnalava una cugina di primo grado della probanda, lato materno, con una precedente diagnosi di nefroma cistico DICER1 mutato. Lo studio genetico sul trio ha documentato la presenza di una mutazione a incerto significato del gene BRCA2 (c.8524C>T; p.Arg2842Cys) con un significato incerto (VUS), ereditata dalla madre e della quale risultava portatrice anche la cugina. Lo studio di DICER1 non ha documentato mutazioni germline. La variante BRCA2 identificata nella famiglia è una mutazione missenso determinante la sostituzione di una citosina con una timina nella posizione 8524. Questa variante è identificata come poco frequente nel database di popolazione GnomAD. Nonostante sia classificata come VUS, la maggior parte dei nuovi metascoring supporta la sua patogenicità. Le mutazioni del gene BRCA2 sono state associate ad alcuni tumori pediatrici, in particolare a sarcomi, medulloblastomi, neuroblastomi e leucemie, ma è un campo in divenire. Alla luce del nostro caso e dei recenti dati di sequenziamento disponibili nell'onco-ematologia pediatrica, è importante sottolineare l'importanza di analizzare i pazienti pediatrici affetti da tumori attraverso pannelli genetici che includano lo studio del gene BRCA2. Questo approccio può migliorare la prognosi e consentire un corretto counselling familiare.

P170

IMPORTANZA DELLA SORVEGLIANZA NELLE SINDROMI DA IPER-ACCRESIMENTO

I. Bertacca, I. Trambusti, S. Cardellicchio, C. Cecchi, P. Scalini, A. Tamburini

Centro di Eccellenza di Oncologia ed Ematologia Pediatrica. SOC Oncologia, Ematologia, TCSE e Terapia Genica, AOU Meyer IRCCS, Firenze, Italy

La sindrome di Beckwith-Wiedemann (BWS) è una rara malattia dovuta ad alterazioni genetiche e/o epigenetiche coinvolgenti il cromosoma 11p15.5. È caratterizzata da iperaccrescimento, predisposizione ai tumori e malformazioni congenite. Il rischio complessivo di neoplasia è circa 8%, tra questi il tumore di Wilms rappresenta il più comune (52%). Presentiamo il caso di Lavinia, ricoverata in TIN a 6 giorni di vita in seguito al riscontro di tumefazione dell'emilingua destra confermata alla RM, dubbia per lesione di natura vascolare. A completamento venivano effettuati angioRM, non diagnostica, e biopsia della lesione con esame istologico, negativo per atipie. Ad un mese di vita, veniva inoltre riscontrata dismetria a carico degli arti inferiori (sinistro > destro). Le indagini genetiche effettuate risultavano diagnostiche per BWS. La paziente veniva pertanto avviata a follow-up specifico delle sindromi da iperaccrescimento, secondo linee guida europee. All'ecografia addome a 18 mesi di vita veniva riscon-

trata a carico del polo superiore del rene sinistro una formazione rotondeggiante isoecogena di 3 cm, confermata alla RM addome, compatibile con nefroblastoma. Lavinia è stata arruolata nel protocollo SIOP-RTSG Umbrella 2016 ed è stata intrapresa chemioterapia primaria. Alla rivalutazione strumentale pre-chirurgia riduzione dimensionale della nota formazione, in assenza di secondarismi. La paziente veniva sottoposta ad intervento di nefrectomia sinistra. L'istologico confermava la diagnosi di nefroblastoma tipo misto a prevalente componente epiteliale, senza anaplasia, associato a residui nefrogenici perilobari. Trattandosi di stadio 1 rischio intermedio in BWS, Lavinia veniva avviata a chemioterapia post-operatoria secondo schema AV2, come da protocollo, attualmente completata. La RM addome di rivalutazione intermedia e di fine fase hanno documentato assenza di malattia. Questo caso rappresenta un tipico esempio di sindrome genetica associata a predisposizione tumorale e vuole sottolineare l'importanza del monitoraggio clinico, ematico e strumentale nel tempo per effettuare diagnosi precoce e l'importanza della collaborazione fra oncologi e genetisti.

P171

INSUFFICIENZA MIDOLLARE ASSOCIATA A VARIANTE CASP10 E RESPONSIVA AL SIROLIMUS

G. Dell'Orso¹, E. Palmisani¹, F. Pierri², M. Lanciotti³, L. Arcuri¹, M.C. Giarratana¹, F.N. Perri¹, S. Pestarino¹, P. Terranova⁴, M. Lupia³, M. Faraci², C. Dufour¹, F. Fioredda¹, M. Miano¹

¹Ematologia, Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Trapianto di Midollo Osseo, Istituto Giannina Gaslini, Genova, ²Trapianto di Midollo Osseo, Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Trapianto di Midollo Osseo, Istituto Giannina Gaslini, Genova, ³Laboratorio di Ematologia, Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Trapianto di Midollo Osseo, Istituto Giannina Gaslini, Genova, ⁴Laboratorio di Ematologia, Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Trapianto di Midollo Osseo, Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy

Introduzione: Le mutazioni di CASP10 sono state associate a casi di Sindrome Linfoproliferativa Autoimmune (ALPS).

Caso clinico: Un paziente di 19 anni accedeva presso il nostro Reparto per citopenia trilineare da circa 3 mesi, non responsiva a terapia con Steriode, Ig e.v., Eltrombopag e caratterizzata da piastrinopenia (14000/uL), anemia macrocitica iporigenerativa (Hb 9,7g/dL, reticolociti 22700/mmc) e leucopenia (GB 2800/mmc, N 1200/mmc, L 1370/mmc). La valutazione midollare mostrava ridotta cellularità midollare per età (25-30%) e crescita insufficiente dei precursori eritropoietici *in vitro* e un dubbio effetto inibente del plasma su progenitori eterologhi. Risultavano negativi gli accertamenti diagnostici per aplasia midollare: DEB test, studio della lunghezza dei telomeri, ricerca clone PNH. Lo screening immunologico dimostrava solo la presenza di ANA 1:80 e livelli di Ig nella norma. Lo

screening genetico in NGS con pannello di geni correlati a insufficienze midollari e immunodisregolazione metteva in evidenza la variante I406L in eterozigosi suCASP10, già descritta in casi di ALPS-CASP10. Tuttavia, il paziente non rifletteva i criteri diagnostici per ALPS definitiva/probabile per l'assenza di linfoproliferazione cronica, assenza di anamnesi patologica/familiare significative e per livelli di linfociti CD3+CD4-CD8-TCRαβ sostanzialmente nella norma (1.6%) e vitamina B12 nel range. Cionondimeno, il pannello ALPS risultava positivo per 3 /4 marcatori: rapporto CD3+CD25+/CD3HLA DR+ (0.8), linfociti CD19+CD27+ (7.2%). Il test di apoptosi era risultato non valutabile. Il paziente era stato candidato a trapianto di midollo per la citopenia severa di origine centrale ma, alla luce dei risultati della genetica, al trattamento con Eltrombopag in atto veniva aggiunto il Sirolimus 2.5mg/mq con normalizzazione delle conte periferiche dopo circa 3 mesi e della cellularità midollare rivalutata dopo 7 mesi di terapia.

Conclusioni: Le varianti CASP10 possono essere associate a un quadro di immunodisregolazione non completamente aderente al tipico fenotipo ALPS. In questo caso un'insufficienza midollare ha beneficiato di un trattamento immunomodulante con Sirolimus in associazione ad Eltrombopag.

P172

INSUFFICIENZA MIDOLLARE E COMPROMISSIONE DELL'ATTIVITÀ MITOCONDRIALE IN PAZIENTI CON UNA VARIANTE NEL GENE SRSF4

M. Miano¹, N. Bertola², A. Grossi¹, D. Gianluca¹, S. Regis¹, F. Fioredda¹, M. Lupia¹, M. Lanciotti¹, E. Palmisani¹, L. Arcuri¹, S. Pestarino¹, M.C. Giarratana¹, F. Corsolini¹, I. Ceccherini¹, C. Dufour¹, S. Ravera², E. Cappelli¹

¹IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ²Dipartimento Medicina Sperimentale, Università di Genova, Italy

Alterazioni delle proteine Serine/arginine-Rich Splicing Factor (SRSF), coinvolte nel metabolismo del RNA e nello splicing, sono state associate a disordini ematologici ma non sono mai state riportate come causa di malattia. Mutazioni nel gene SRSF6 sono correlate a compromissione della funzione e del metabolismo mitocondriale, fondamentale per l'omeostasi della cellula staminale emopoietica e che risulta alterato in alcune insufficienze midollari congenite come l'Anemia di Fanconi. Un paziente di 8 anni con storia familiare (ramo materno) di insufficienza midollare e leucemia, ha eseguito accertamenti in merito a leucopenia e linfopenia che hanno evidenziato un'ipoplasia midollare (cellularità 30%) persistente nel corso di 7anni di follow-up. Il DEB test, la lunghezza dei telomeri e lo studio delle colonie midollari sono risultati nella norma. L'analisi dell'esoma ha mostrato una variante missense (p.R235W) sul gene SRSF4, ereditata dalla madre, affetta da leucopenia.

L'espressione della proteina tramite Western-Blot (WB) è risultata ridotta. Sono stati quindi studiati la funzione mitocondriale ed il metabolismo energetico del paziente e della madre che hanno mostrato ridotto consumo di ossigeno e ridotta sintesi di ATP rispetto ai controlli e un maggior utilizzo di glutamina e acidi grassi come substrati energetici rispetto al glucosio. La disfunzione del metabolismo aerobico ha causato una riduzione dello stato energetico delle cellule e un aumentato stress ossidativo. L'analisi tramite WB ha mostrato che l'alterazione del metabolismo mitocondriale sembra non dipendere dall'espressione delle proteine coinvolte nella fosforilazione ossidativa ma piuttosto appare associata a ridotta fosforilazione di mTOR e a uno sbilanciamento delle proteine che regolano la biogenesi (CLUH) e la dinamica mitocondriale (DRP1, OPA1). La transfezione con il gene SRSF4 wild-type ha normalizzato la funzione mitocondriale. In conclusione, questo studio mostra che la riscontrata nel gene SRF4 è patogena e causa una ridotta espressione della proteina e potrebbe pertanto essere responsabile del fenotipo dei soggetti studiati.

P173

INTERVENTI ASSISTITI CON ANIMALI (IAA) IN ONCOLOGIA PEDIATRICA: LA STORIA DI GIULIO E PERLA

C. Rutigliano¹, R.M. Daniele², T. Semeraro³, A. Creti³, N. Santoro²

¹APLETI Ets UOC Pediatria Ospedaliera ad Indirizzo Oncoematologico, AUOC Policlinico di Bari, ²UOC Pediatria Ospedaliera ad Indirizzo Oncoematologico, AUOC Policlinico di Bari, ³Vir Labor UOC Pediatria Ospedaliera ad Indirizzo Oncoematologico, AUOC Policlinico di Bari, Italy

Gli Interventi Assistiti con gli Animali (IAA) prevedono la costruzione di una relazione significativa tra l'uomo e l'animale con finalità terapeutica, educativa e di socializzazione, volti a incrementare il benessere della persona. In letteratura è riportato come gli animali, nel contesto ospedaliero, siano fonte di distrazione, piacere e terapia per i bambini. Dal 2018 presso UOC Oncoematologia pediatrica del Policlinico Bari è presente il progetto PET Care, (IAA) rivolto a bambini in chemioterapia. Nel presente lavoro si esporrà la storia di Giulio, 7 anni, affetto da Rhabdomyosarcoma addominale, recidivato dopo alcuni mesi, con una pregressa diagnosi di disturbo di attenzione e iperattività. Si evidenzierà come le iniziali difficoltà del bambino di ambientarsi, di creare legami, di costruire relazioni nel contesto ospedaliero siano state compensate ed affrontate grazie all'intervento di IAA. L'intervento di IAA, attraverso attività di relazione e cura e con la lettura assistita, ha permesso a G. di creare uno spazio di fiducia, ampliato le strategie di coping, compliance alle cure. G. ha richiesto la presenza di Perla (labrador retriever 4 anni) in tutte le fasi del suo percorso clinico, fino all'affidamento al territorio per le cure palliative. Nel presente lavoro si esporranno la modalità con

cui l'IAA è stata inserita nel percorso di cura di G., interventi attuati nel dettaglio, accompagnamento delle cure ospedaliere e testimonianze raccolte dagli operatori sanitari che hanno curato G e hanno osservato il ruolo dell'IAA nel suo percorso di cura.

P174

LA PRESA IN CARICO GLOBALE PER M. E LA SUA FAMIGLIA DOPO LA DIAGNOSI DI ASTROCITOMA PILOCITICO: UN PRIMO ESEMPIO DI CO-PROGETTAZIONE TRA OSPEDALE E TERZO SETTORE

A. Di Cataldo¹, M. La Spina¹, S. Damico¹, M. Licciardello¹, P. Samperi¹, O. Bertuna¹, F. Bellia¹, V. Miraglia¹, L. Lo Nigro¹, S. Italia², M. Avola³, A. Militello³, A. Licata³, G. Giuffrida³, E. Paiato³, S. Maugeri³, C. Favara Scacco³, G. Russo¹

¹AOU Policlinico Catania, ²Ibiscus Catania, ³LAD ETS Catania, Italy

Il più comune tumore solido, tra 5 e 14 anni, è l'astrocitoma pilocitico. Varia per localizzazione ed età di esordio, provoca immediata riduzione delle attività di vita quotidiana (AVQ) e caduta della qualità di vita (QoL). La riabilitazione multidisciplinare si è dimostrata utile nel migliorare la funzione motoria, cognitiva e della QoL. M, 16 anni, diagnosticata con astrocitoma pilocitico di I grado nel III ventricolo, esordito nel marzo 2021 con deficit dell'equilibrio statico e dinamico, frequenti cadute, tremori fini distali agli arti superiori e papilledema. All'intervento chirurgico di rimozione, al posizionamento del sistema derivativo per ipertensione endocranica e alla presa in carico presso l'UOC di Oncoematologia Pediatrica di Catania, nel dicembre 2021 si diagnostica una depressione grave. La presa in carico presso WonderLAD, "la casa abbraccio" sul territorio costruita ad hoc per accogliere il bambino durante il periodo di cura, in convenzione di co-progettazione col Policlinico di Catania, avviene nel marzo 2022 con progetto di riabilitazione globale-multidisciplinare con una frequenza di quattro volte a settimana per: arteterapia, logopedia, fisioterapia, neuropsicomotricità. L'Arteterapia le ha permesso di riappropriarsi dei suoi desideri, emozioni e passioni motivandola a rimanere nel programma terapeutico di riabilitazione globale per recuperare la propria identità. Vengono presi in carico con supporto psicologico anche i genitori con cadenza settimanale ricevendo quell'orientamento fattivo indispensabile a ricreare un "ordine emotivo". In logopedia si valutano e trattano: disartria, disfonia e afasia tramite Profilo di Valutazione della Disartria di Robertson, protocollo SIFEL e l'ENPA. In fisioterapia e neuropsicomotricità si somministrano i test TUGT, TMWT e Vineland II. La QoL viene valutata col PEDSQL. La presa in carico globale ha l'obiettivo di lavorare sui bisogni generali e specifici di M. includendo le AVQ a cui M è legata, riscontrando risultati migliorativi in tutti gli ambiti trattati e soprattutto nell'outcome principale della QoL.

P175

LA TERAPIA MANUALE PEDIATRICA INTEGRATIVA (TMPI) NEL PERCORSO RIABILITATIVO DI UN PAZIENTE PEDIATRICO CON CARCINOMA CONGENITO DEI PLESSI CORIOIDEI: CASE REPORT

M.S. Musci¹, I. Pastor-Pons², A. Mastronuzzi¹, F. Fassari¹, C. Meliffi¹, P. Dell'Ava¹, G. Del Baldo¹, A. Carai³, R. Carbonetti⁴

¹Area clinica di Onco-ematologia, Terapia Cellulare, Terapie Geniche e Trapianto Emopoietico Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma, Italy, ²Escuela de Terapias Integrativas, Zaragoza, Spain, ³Area clinica di Neuroscienze, Unità di Neurochirurgia Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma, Italy, ⁴Area clinica di Neuroriabilitazione Intensiva e Robotica, Unità di Riabilitazione Funzionale Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma, Italy

Introduzione: Il carcinoma dei plessi corioidei è un tumore prevalentemente pediatrico, raro e aggressivo, spesso associato a una sindrome predisponente il cancro [1]. La Terapia Manuale Pediatrica Integrativa (TMPI), è un modello concettuale che prevede tre approcci: una terapia manuale delicata e adattata, esercizi di facilitazione e stimolazione sensomotoria, un training educazionale e assistenza alla famiglia [2]. In questo case report viene descritta l'esperienza riabilitativa neuromotoria associata alla TMPI in un paziente affetto da carcinoma dei plessi corioidei congenito con quadro clinico di emiparesi destra e torcicollo sinistro [3].

Materiali e Metodi: Timing valutativi: T0 (presa in carico), T1 (1 mese), T2 (3 mesi). Valutazione: • Osservazione clinica della motricità spontanea; • Esame obiettivo manuale [2]; • del controllo posturale [4] e circuiti riflessi [4]; • Alberta Infant Motor Scale (AIMS). Proposta riabilitativa: • Terapia Manuale Pediatrica Integrativa TMPI [2]; • Terapia neuromotoria Bobath [5]; • Coinvolgimento attivo della famiglia (proposte di handling, holding e stimolazioni specifiche).

Risultati: T0: Modesta emiparesi destra associata, limitazione del ROM attivo e passivo in rotazione cervicale, posizione preferenziale del capo con inclinazione destra e rotazione sinistra, lieve plagiocefalia posizionale occipitale sinistra. Punteggio AIMS tra 5° e 10° percentile. T1: Completo recupero ROM cervicale, riallineamento del capo, riduzione della plagiocefalia. AIMS tra 5° e 10° percentile. T2: ROM cervicale completo, miglioramento delle competenze motorie del bambino. AIMS tra il 10° e il 20° percentile.

Conclusioni: La TMPI ha permesso il completo e rapido recupero articolare e funzionale del rachide cervicale del paziente favorendo un miglior allineamento e reclutamento tonico del capo e del tronco. Il vantaggio di un intervento associato di terapia manuale e neuroriabilitazione è di favorire le acquisizioni motorie garantendo il benessere delle strutture muscoloscheletriche riducendo quindi la comparsa di compensi funzionali. La prospettiva futura prevede uno studio randomizzato con ampia casistica con una interpretazione strutturata dei risultati.

P176

LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA CON SINDROME IPEREOSINOFILICA E PLURIME COMPLICANZE D'ORGANO ALL'ESORDIO

M. Penco¹, E. Fabbri², B. Filippini², P. Gasperini², M. Mazzocco³, R. Pericoli²

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Ferrara, ²SSI Oncoematologia Pediatrica, AUSL Romagna, Ospedale Infermi, Rimini, ³UO Pediatria, AUSL Romagna, Ospedale Infermi, Rimini, Italy

La leucemia linfoblastica acuta (ALL) con ipereosinofilia è rara, con un'incidenza <1%. E' caratterizzata da frequente assenza di blasti in sangue periferico e da uno stato di ipercoagulabilità, che espone al rischio di gravi complicanze trombotiche. In letteratura sono descritti pochi casi, perlopiù associati a traslocazione t(5;14) e prognosi sfavorevole.

Caso clinico: C, 15 anni, accedeva per febbre, astenia, cefalea e dolore addominale, in condizioni generali buone, con marcata splenomegalia e linfadenomegalia dura ascellare sinistra, associata a tumefazione cordonale omolaterale e reticolo venoso superficiale gleno-omeroale. L'emocromo documentava GB 53340/mm³, di cui N 10880, L 4000, E 37660, blasti 0%, Hb 12.4g/dl, PLT 254000, PT 1.26, fibrinogeno 368 mg/dl, Ddimero 1679 U/l. L'ecocolordopplergrafia evidenziava trombosi venosa profonda di vena ascellare/succlavia sinistra e la RM encefalo multiple diffuse aree di alterato segnale compatibili con ischemie del piccolo circolo venoso. In quarta giornata presentava rialzo della troponina (692 ng/l) e l'ecocardiogramma documentava una ipercogenicità estesa alla parete miocardica, che la RM cardiaca caratterizzava come infiltrazione miocardica eosinofila. Si avviavano cardioaspirina, enoxaparina anticoagulante, terapia citoriduttiva con idrossiurea e metilprednisolone. L'aspirato di sangue midollare documentava 7% di cellule ad immunofenotipo compatibile con blasti BII-ALL, quota che, alla luce della sindrome ipereosinofila con lesioni miocardiche, vascolari periferiche e SNC, era ritenuta sufficiente per porre diagnosi di B-ALL e arruolare il paziente nel protocollo AIEOP-BFM-LLA 2017. Traslocazione t(5;14) non determinabile per scarsità blastica. Early-HR al TP1, arruolato al consolidamento con bortezomib, HR al TP2, C. ha presentato remissione molecolare dopo I blinatumomab; è stato quindi sottoposto a TCSE dopo completamento del II blinatumomab, è attualmente al giorno +90 post TCSE. E' pertanto opportuno ricordare che nella ALL con ipereosinofilia, l'ipereosinofilia periferica può precedere la comparsa di blasti; il rischio di complicanze d'organo e trombotiche associato è elevato; ecocardiogramma e valutazione SNC sono mandatorie.

P177

LEUCEMIA MIELOMONOCITICA GIOVANILE: DUE RARI CASI IN SINDROME DI DOWN

B. Buldini¹, M. Tumino², E. Varotto¹, S. Francescato², A. Peloso¹, A. Di Meglio³, A. Leszl², M. Gabelli¹, A. Cani¹, R. Masetti⁴, A. Biffi¹, L. Sainati², S. Bresolin¹

¹Divisione di Ematologia Pediatrica, Oncologia e Trapianto di Cellule Staminali, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova, ²Divisione di Ematologia Pediatrica, Oncologia e Trapianto di Cellule Staminali, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, ³Oncoematologia, Trapianto di Cellule Staminali e Terapia Genica, Fondazione Istituto di Ricerca Pediatrica Città della Speranza, Padova, ⁴Unità di Oncologia ed Ematologia Pediatrica "Lalla Seràgnoli", Unità Pediatrica, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Alma Mater Studiorum, Bologna, Italy

La leucemia mielomonocitica giovanile (JMML) è una rara malattia clonale dell'infanzia caratterizzata da un'elevata proliferazione di granulociti e monociti. Circa il 30% dei pazienti con sindrome di Down (DS) presenta una malattia mieloproliferativa transitoria (TMD) nei primi mesi dopo la nascita con la possibilità di un successivo sviluppo di leucemia mieloide acuta. L'associazione tra DS e MML non è ancora stata descritta. In questo studio, descriviamo il raro caso di due neonati con DS (cariotipo 47,XX+21c) e l'insorgenza precoce di JMML. Entrambe le pazienti sono state indirizzate al nostro Centro per la comparsa di iperleucocitosi e trombocitopenia. La valutazione morfologica dello striscio di sangue periferico (SP) ha evidenziato un'elevata quantità di cellule mielomonocitarie immature associate a rari blasti indifferenziati (meno del 5%): tale quadro è stato confermato anche dall'analisi citofluorimetrica. Le medesime analisi su sangue midollare hanno mostrato un quadro sovrapponibile al SP. La presenza di una importante quota di cellule mielomonocitarie immature, non compatibile in prima ipotesi con una TMD in DS, ci ha indirizzati verso una differente malattia mieloproliferativa. Abbiamo pertanto condotto un'analisi genomica delle mutazioni associate a JMML, che ha identificato la presenza di mutazioni somatiche a carico del gene PTPN11 (p.E76K e p.A72V) e l'assenza di varianti nella regione hot-spot per il gene GATA1, notoriamente associato a TMD. Entrambe le pazienti hanno ricevuto 8/11 cicli di Azacitadina con l'ottenimento della remissione clinica; ad oggi, una delle due pazienti è stata sottoposta a trapianto di cellule staminali ematopoietiche. La risposta molecolare al trattamento è stata valutata tramite NGS monitorando la frequenza allelica della variante nel gene PTPN11. In conclusione, questo studio riporta per la prima volta l'associazione tra JMML e DS, sottolineando l'importanza di una tempestiva diagnosi differenziale ai fini della corretta gestione della terapia in pazienti con sindrome di Down.

P178

LINFOMA ANAPLASTICO A GRANDI CELLULE (ALCL), ALK-POSITIVO, IN UNA BAMBINA IN TRATTAMENTO CON ADALIMUMAB

C. Mazzara¹, S. Lovaste², M. Spinelli¹, F. Dell'Acqua¹, C. Colonna³, F. Vendemini¹, S. Bonanomi¹, M. Pillon⁴, C. Rizzari¹, A. Sala¹

¹Unità di Ematologia-Oncologia Pediatrica, Dipartimento

di Pediatria, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ²Dipartimento di Pediatria, AOU Ospedale Maggiore della Carità, Università del Piemonte Orientale, Novara, ³UOSD Dermatologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Ca' Granda Policlinico Milano, ⁴Dipartimento di Ematologia-Oncologia Pediatrica, Università di Padova, Italy

Introduzione: Adalimumab, anticorpo monoclonale anti TNF (tumor necrosis factor) alfa, è utilizzato nel trattamento di patologie infiammatorie croniche. Nonostante il suo profilo di sicurezza, sono state riportate segnalazioni di sviluppo di linfomi negli adulti. Presentiamo il caso di un ALCL in una bambina di 8 anni trattata con 6 dosi di adalimumab per una forma moderata di psoriasi.

Metodi e Risultati: La paziente ha presentato una lesione eritematosa, nodulare e dura, al cavo popliteo destro con aumento dimensionale nonostante terapia antibiotica. Gli esami ematici, colturali e sierologici sono risultati negativi. La RMN ha evidenziato una formazione solida di 5 cm, con istologia suggestiva per ALCL (CD30+, ALK/p80+, MUM1+, BetaF1+, CD3- e Ki67 90). La t(2;5) è risultata negativa sul midollo. La TC-PET total body ha mostrato linfadenopatie inguinali bilaterali, al cavo popliteo, noduli sottocutanei e muscolari alla gamba destra, e linfadenopatie a livello dei vasi iliaci esterni e comuni di destra. Il trattamento con adalimumab è stato sospeso ed è stata iniziata chemioterapia secondo linee guida del protocollo ALCL 99, con remissione completa (CR). Al termine del trattamento la paziente ha presentato una recidiva alla gamba controlaterale, confermata mediante biopsia. La RMN ha mostrato coinvolgimento del muscolo peroneo lungo con ispessimento della fascia muscolare adiacente. Per la progressione di malattia dopo 2 cicli di brentuximab vedotin, è stata iniziata terapia secondo protocollo AIEOP ALCL-relapse. Dopo 2 cicli, per persistenza di malattia, sono stati eseguiti 2 cicli di crizotinib, ottenendo una CR, e successivo trapianto di midollo osseo allogenico. Dopo 9 mesi, la paziente si conferma in CR. Conclusioni: Abbiamo riportato il primo caso, a nostra conoscenza, di ALCL in una paziente pediatrica precedentemente trattata con adalimumab. Tale caso suggerisce che l'uso di anti-TNF alfa potrebbe essere associato all'insorgenza di linfomi anche nei bambini.

P179

LINFOMA DI BURKITT CON LOCALIZZAZIONE EPATICA: UNA SEDE INCONSUETA

A. Folegatti¹, C. Piccolo¹, M. Ragazzo¹, G. Robustelli¹, E. Schiavello², M. Marinoni¹

¹Ospedale Filippo Del Ponte, Varese, SSD Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento della donna e del bambino, ASST Sette Laghi, Varese ²Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italy

Il LNH, specialmente di tipo Burkitt, può manifestarsi a livello addominale in età pediatrica, raramente a livello epatico. In letteratura sono descritti pochi casi pediatrici di linfoma epatico primitivo.1,2 Manifestandosi preva-

lentamente come massa addominale è importante porre diagnosi differenziale con neoplasie più frequenti (epatoblastoma, epatocarcinoma, neuroblastoma).² Mentre nell'adulto il linfoma epatico primitivo sembra avere una correlazione con infezioni come HBV o HIV, nel bambino non è descritta una chiara associazione.³⁻⁵ Alla luce dell'eccezionalità epidemiologica, riportiamo di seguito un caso di paziente pediatrico giunto alla nostra attenzione.

Caso clinico: B.E., 3 anni, accedeva al PS Pediatrico per addominalgie e distensione addominale di recente insorgenza, apiressia, alvo aperto. Esami ematochimici: emocromo normale, AST 176 U/l, LDH >1800 U/l e crea 0,57 mg/dl, VES 13 mm/h. TC torace/addome con mdc: abbondante falda di versamento pleurico a sinistra, sbandieramento mediastinico controlaterale, sovvertimento strutturale pressoché completo del lobo epatico destro, versamento ascitico e voluminoso espanso ipodensso (95x81x99 mm), non linfadenomegalie. Inspessimento mesenterico diffuso. Si assisteva a progressivo peggioramento degli indici di funzionalità epatica e renale nelle 24 ore successive, iniziale distress respiratorio e oliguria. I principali markers tumorali e in particolare alfa-fetoproteina, erano negativi; veniva quindi esclusa l'ipotesi di epatoblastoma. L'incremento di LDH indirizzava il sospetto clinico verso una malattia linfoproliferativa. Si eseguivano drenaggio toracico e paracentesi con scopo terapeutico/ diagnostico: all'esame citologico quadro compatibile con linfoma B ad alto grado Burkitt con presenza di riarrangiamento cromosomico del gene MYC. In seguito alla comparsa di oligoanuria per la sindrome compartimentale dovuta alla compressione sulla pelvi renale e alla lisi tumorale, veniva sottoposto ad emofiltrazione, steroidi e chemioterapia endovena ed endorachide. Si assisteva a rapida risoluzione dell'insufficienza renale con risposta radiologica e clinica ai trattamenti.

Conclusioni: In età pediatrica è bene considerare nella diagnosi differenziale delle masse epatiche, le patologie linfoproliferative, sebbene rare.

P180

L'IMPORTANZA DELLA MULTIDISCIPLINARIETÀ NEI PAZIENTI AFFETTI DA CANCER PREDISPOSITION SYNDROME: UN CASO COMPLESSO DI NF1

M. Nebiolo¹, L. Figà¹, N.G. Maiorano¹, R.E. Saia², A. Garaventa³, M.C. Diana⁴, S. Avanzini⁵, G. Piccolo⁶, L. Amoroso³

¹Università degli Studi di Genova, ²Università degli Studi di Ferrara, ³UOC Oncologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, ⁴UOC Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ⁵UOC Chirurgia Pediatrica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ⁶UOSD Neuroncologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy

Introduzione: La comprensione e la gestione delle cancer predisposition syndromes (CPSs) è oggi uno dei capitoli più stimolanti della medicina pediatrica che vede coinvolti specialisti di diverse discipline nel tentativo di ottimizzare il follow-up, la prevenzione e gestio-

ne di lesioni tumorali. La Neurofibromatosi tipo 1 (NF1), RASopatia ereditaria autosomica dominante, rappresenta una CPS solitamente associata a tumori interessanti il sistema nervoso ma anche i distretti gastrointestinale, endocrino e osteo-articolare.

Caso clinico: Ragazzo di 18 anni affetto da NF1 (variante c.6570_6571dupGA, introduce un codone di stop prematuro nella lettura della proteina), ha sviluppato all'età di 12 anni, un primo Granuloma Centrale a cellule Giganti (GCCG) mandibolare, trattato inizialmente con infiltrazione steroidea senza beneficio e successivamente con approccio chirurgico. Recidivato dopo 2 anni in sede mascellare, dopo conferma istologica mediante agobiopsia, si procedeva ad intervento di enucleazione. A distanza di 9 mesi dall'intervento, in considerazione dell'ulteriore recidiva in regione mandibolare si decideva di avviare terapia sperimentale con Denosumab, con stazionarietà della lesione a 3 mesi. Per il riscontro occasionale di pressione arteriosa elevata si consigliava diario pressorio che confermava l'ipertensione di grado 3, in accordo agli oncologi e agli endocrinologi veniva eseguita RMN addome e successivo dosaggio delle catecolamine urinarie che confermavano l'ipotesi diagnostica di feocromocitoma.

Discussione: L'incidenza di lesioni ossee quali i GCCG e di feocromocitoma varia da 0.1 al 5.7% in pazienti affetti da NF1. Risulta di vitale importanza la gestione multidisciplinare di questi pazienti complessi in strutture dedicate. Il nostro caso è l'esempio di come tali competenze abbiano permesso la diagnosi precoce e la corretta presa in carico del paziente, evitando le complicanze del feocromocitoma e sottoponendo il ragazzo ad una adeguata terapia antipertensiva pre chirurgia.

P181

L'USO DEL GCS-F NELLA NEUTROPENIA CONGENITA SEVERA ED IL SUO EFFETTO SU BLASTOSI PERIFERICA E MIDOLLARE: UN CASE REPORT

I. Trambusti, M. Tellini, F. Pegoraro, A. Tondo, M. Veltroni

Centro di Eccellenza di Oncologia ed Ematologia Pediatrica SOC Oncologia, Ematologia, TCSE e Terapia Genica, AOU Meyer IRCCS, Firenze, Italy

G-CSF ha migliorato l'outcome dei pazienti con neutropenia congenita severa (NCS); a fronte di un rischio intrinseco di progressione verso disordine mieloproliferativo che aumenta in base al grado di esposizione al GSF. C.M. è affetta da NCS ELANE mutata diagnosticata all'età di 3 anni. Dalla diagnosi ha iniziato il trattamento con G-CSF, ad una dose di mantenimento di 1 mcg/kg/die. Dopo un periodo di benessere di circa 13 anni ha presentato una severa neutropenia; l'analisi morfologica del midollo evidenziava blocco maturativo completo a livello promielo/mielocita senza segni di progressione displastica/mieloproliferativa. E' stata progressivamente aumentata la dose di GCS-F fino a 4.45 mcg/kg/die, con normalizzazione dei neutrofili per 6 mesi quando sono bruscamente diminuiti. La ripetizione dell'aspirato midollare ha confermato il quadro morfologico. Le analisi citogenetiche eviden-

ziavano un clone 46 XX pseudodiploide con una delezione parziale a livello di 7q su 9 metafasi, 2 delle quali presentavano una traslocazione bilanciata t(4p;21q) che interessava il gene RUNX1, confermato su FISH. I cloni con mutazione di CSFR3 (c.2215 C>T) sono incrementati alla 15.8%. Un mese dopo, ha presentato una citopenia trilineare con il 6 % di mieloblasti su sangue circolante. L'esame morfologico ed immunofenotipo del midollo ha confermato la diagnosi di LAM con il 50% di blasti mieloidi, perossidasi positivi. G-CSF è stato immediatamente interrotto e a 10 giorni dalla sospensione abbiamo registrato una progressiva riduzione fino a risoluzione della blastosi periferica a fronte di una stabilità della situazione midollare. M.C è stata sottoposta a TCSE aploidentico. A circa 2 anni si presenta in buone condizioni cliniche generali, esami ematici nella norma con chimerismo completo. Nel nostro caso l'utilizzo continuativo di G-CSF ha portato ad instabilità cromosomica e successiva progressione a LAM tuttavia, diversamente dalla letteratura, l'interruzione della terapia ha portato alla riduzione della blastosi periferica ma non alla risoluzione del quadro midollare.

P182

MUTAZIONE DI CHEK2 IN DUE FRATELLI CON TUMORE A CELLULE GERMINALI DEL SNC: CASE REPORT

C. De Luca Picione¹, L. De Martino¹, S. Picariello¹, U.P. Ferrara², F. Lanzaro¹, S. Beneduce¹, M.V. Donofrio³, E. Covelli⁴, A. Gambale⁵, M.R. Papa⁶, G. Cinalli⁷, L. Quaglietta¹

¹UOSD Neurooncologia Pediatrica, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, ²Dipartimento di Neuroscienze, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, ³SC di Anatomia Patologica, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, ⁴UOC Neuroradiologia, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, ⁵CEINGE Biotecnologie Avanzate, Napoli, ⁶Dipartimento di Oncologia e Terapie Cellulari AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, ⁷UOC Neurochirurgia, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, Italy

Descriviamo il caso di due fratelli affetti da tumore a cellule germinali del sistema nervoso centrale (IGCT), con esordio inizialmente nel fratello minore e dopo due anni nel fratello maggiore. Entrambi sono stati trattati con radio e chemioterapia secondo protocollo CNS GCT SIOP II con remissione completa della malattia. All'anamnesi familiare, zio paterno deceduto in tarda età per tumore cerebrale. Il nucleo familiare veniva screenato per sindrome oncopredisponente mediante next generation sequencing (NGS) che mostrava riscontro di: 1) variante missenso (c.286C>T, p.Pro96Ser) in eterozigosi del gene PTEN, implicato nella sindrome di Cowden, confermando così tale sindrome nel fratello minore e nella madre; 2) variante missenso (c.427C>T, p.His1437Tyr) in eterozigosi del gene CHEK2, codificante per una proteina regolatrice del ciclo cellulare e implicata nei meccanismi di riparo del DNA in entrambi i pazienti e nel

padre. Mutazioni a carico di CHEK2 predispongono all'insorgenza di vari tipi di tumore, quali osteosarcoma, cancro ereditario della mammella e dell'ovaio, del testicolo, cancro della prostata e associazione con la Sindrome di Li-Fraumeni, ma non con IGCT. Nella letteratura attuale è descritta la presenza di IGCT familiari, correlati per lo più a mutazioni dei geni KIT, RAS e del pathway delle MAPK e raramente con mutazione del gene PTEN. A nostra conoscenza non sono stati descritti in letteratura IGCT associati a mutazioni di CHEK2.

P183

NEUROTHEKEOMA: DESCRIZIONE ED ANDAMENTO DI UN CASO IN CORSO DI GRAVIDANZA

L. Figà¹, M. Muraca², A. Beccaria², R. Haupt², J. Ferro³, V.G. Vellone³, M. Gualco⁴, V. Prono⁵, R. Tallone⁶

¹Università degli Studi di Genova, ²Dipartimento di emato-oncologia-trapianto cellule staminali ematopoietiche, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ³UO di Anatomia Patologica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ⁴Anatomia Patologica e Citopatologia Diagnostica ASL3, Sistema Sanitario Regione Liguria, ⁵UOC di Radiologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ⁶Centro DOPO, Dipartimento di emato-oncologia-trapianto cellule staminali ematopoietiche, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy

Introduzione I neurothekeomi (NK) sono rari tumori benigni a lenta crescita spesso singoli (dimensioni 0,3-2 cm), solitamente coinvolgenti capo e collo, più frequenti nella II/III decade di vita con rapporto F/M=2:1. Il trattamento è chirurgico, con maggior rischio di recidiva se margini di resezione non indenni. E' noto che in gravidanza a causa di aumentata angiogenesi e immunotolleranza, alcuni tumori benigni, anche non ormonodipendenti come i neurofibromi, possano evolvere. Presentiamo un caso di NK recidivato e sua evoluzione in corso di gravidanza.

Caso clinico: Femmina di 14 anni con massa pretibiale destra (dimensioni 20x15x10mm) comparsa circa 2 anni prima diagnosticata dopo biopsia escissionale come NK mixoide con basso indice di proliferazione (Mib1) e resezione microscopicamente non completa. Non fu eseguito l'allargamento escissionale dei margini di resezione e dopo 2 anni fu osservata recidiva locale caratterizzata da 4 noduli ecograficamente ipoecogeni (rispettivamente 6x2; 3x1,5; 2x1 e 5x2 mm) adesi alla corticale iperintensi in STIR e ipointensi in T1 alla risonanza magnetica. Per decisione della paziente non fu fatta chirurgia e le lesioni rimasero stazionarie per 4 anni quando si osservò un incremento dimensionale delle stesse (9x3;15x3;3.5x2.7mm). Causa intercorrente gravidanza a rischio (2 pregressi aborti e minaccia d'aborto già al primo trimestre) l'intervento escissionale è stato procrastinato. La gravidanza è decorsa regolarmente con la nascita di un bambino sano, senza che sia stato documentato

aumento dimensionale delle lesioni NK che verranno asportate a breve.

Discussione: A nostra conoscenza, questo è il primo caso di documentato follow-up di NK in corso di gravidanza con riscontro di stazionarietà delle lesioni. A differenza di altri tipi di tumore benigni, non c'è evidenza dell'evoluzione del NK in corso di gravidanza e che l'approccio chirurgico può essere procrastinato, sebbene la radicalità sia fondamentale.

P184

NUOVE SFIDE NELL'ERA DELL'IMMUNOTERAPIA: UN CASO DI ICANS DI QUARTO GRADO REFRATTARIO POST CAR-T ANTI-CD19

G.M. Gerosa¹, G. Ottaviano², A. Moretti², P. Casartelli², S. Bonanomi², M. Verna², C. Peruzzi², G. Kullman², A. Biondi¹, A.C. Balduzzi¹

¹Università degli Studi di Milano-Bicocca, ²IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italy

Riportiamo un caso di "immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome" (ICANS) in una paziente dodicenne sottoposta a terapia con CAR-T anti-CD19 per seconda recidiva di leucemia linfoblastica acuta BII. In anamnesi disseminazione encefalica di malattia con tossicità iatrogena, "posterior reversible encephalopathy syndrome" (PRES). Al giorno +1 dall'infusione di CAR-T anti-CD19 febbre come "cytokine release syndrome" (CRS) di grado I. Al giorno +5 confusione, afasia espressiva e ipostenia dell'emisoma destro con successivo stato di male elettrico. Alla risonanza magnetica dell'encefalo non segni di edema cerebrale; all'analisi del liquor iperproteindorachia e leucociti con presenza di CAR-T (19,13%). Il quadro di ICANS grado IV viene trattato con una dose di siltuximab (anti-interleuchina-6 in grado di passare la barriera emato-encefalica (BEE)) e desametasone 5mgx4 die e, a 24 ore, in assenza di miglioramento, anakinra (antagonista del recettore dell'interleuchina-1) ad alte dosi (100mgx3 die), come strategia steroid-sparing; per risposta parziale, l'indomani venivano associati boli di metilprednisolone (il primo giorno 20mg/kg die, quindi 10mg/kg die per due giorni). Seguiva netto miglioramento clinico con persistenza di CAR-T al giorno +27 su sangue periferico e midollare (rispettivamente 3,52% e 2,61%) e aplasia B-cellulare. ICANS è una complicanza comune della terapia CAR-T (grado ≥ 3 : incidenza 12-30%), correlata a rilascio di citochine, aumentata permeabilità vascolare e attivazione endoteliale con alterazioni della BEE. In pazienti ad alto rischio di ICANS severa (elevati livelli di malattia pre-infusione, alterazioni neurologiche pregresse) non esistono strategie preventive consolidate. In pazienti refrattari agli steroidi è sempre più frequente l'uso di terapie anti-interleuchine, come siltuximab e anakinra. Sebbene i dati di efficacia non siano noti, clinical trials stanno investigando il ruolo di questi agenti come profilassi/trattamento pre-emptive per ridurre l'esposizione a corticosteroidi e favorire una migliore persistenza delle CAR-T.

P185

PIASTRINOPENIA SECONDARIA IN PAZIENTE AFFETTA DA SARCOMA DI EWING ALLO STOP TERAPIA NON RESPONSIVA A TERAPIA DI PRIMA LINEA CON ELTROMBOPAG

L. Gaudi Megnetto¹, A. Piroddi², M.B. Piludu¹, A.B. Aru¹, C. Atzeni¹, R. Mura¹

¹Unità Operativa Complessa Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Microcitemico 'A. Cao', Cagliari, ²Centro Trapianti Cellule Staminali, Ospedale Microcitemico 'A. Cao', Cagliari, Italy

Nel Settembre 2019 shock emorragico ed arresto cardiorespiratorio per emotorace massivo da erosione dell'arteria mammaria interna (AMI) con evidenza di voluminosa neoformazione a carico dell'emitorace sinistro. Sottoposta in urgenza a drenaggio pleurico e pericardico ed embolizzazione di AMI sinistra + vasi intercostali, nel decorso successivo presentava ischemia post procedurale all'arto inferiore destro per cui veniva sottoposta a fasciotomia. I campioni biotipici prelevati ponevano diagnosi di Sarcoma di Ewing con positività t(11;22) EWS-FLI1. Eseguita stadiazione in relazione alle condizioni generali che definiva forma extraossea non metastatica iniziava trattamento secondo il Protocollo EpSSG RMS 2005 (Addendum-Extraosseus Ewing's sarcoma family tumor) durante ricovero in terapia intensiva. Superato il periodo critico proseguiva chemioterapia con progressiva riduzione volumetrica della neoplasia. Con l'obiettivo di perseguire chirurgia radicale con morbidità accettabile proseguiva il trattamento con radioterapia esterna con tecnica VMAT alla dose di 55,8 Gy/31 f. L'iter terapeutico proseguiva con chirurgia radicale della massa residua con riparazione della porzione diaframmatica in patch e fascia lata. Eseguita quindi consolidamento con chemioterapia ad alte dosi (Bu-Mel) e reinfezione di cellule staminali ematopoietiche autologhe (CD34+: 4.51 x 106/Kg) nell'agosto 2020. La ricostituzione ematologica post trapianto è stata estremamente tardiva con attecchimento dei granulociti neutrofili dopo impiego di terapia steroidea e citopenia persistente a carico delle altre due linee cellulari e necessità di supporto trasfusionale molto frequente a oltre 8 mesi dalla procedura trapiantologica. In terapia con Darboepoetina mostrava ritorno a valori di emoglobina nella norma e introduceva Eltrombopag, interrotto per tossicità (iperbilirubinemia ingravescente) e mancata efficacia terapeutica. L'introduzione di terapia con Romiplostim (dose: 500 mcg /settimanale sc) portava a normalizzazione del tasso piastrinico (valori di PLT stabilmente >100.000/mmc) in assenza di complicanze di rilievo. Attualmente la paziente, in remissione completa, prosegue terapia con TPO mimetico. La terapia con TPO mimetici può essere usata con successo anche in forme secondarie a chemioterapia ad alte dosi. Come nel nostro caso può essere necessaria terapia di seconda linea per ottenere risultati ematologicamente accettabili in assenza di effetti collaterali di rilievo.

P186

PRIMO UTILIZZO DELLA PROFILASSI CON TIXAGEVIMAB-CILGAVIMAB IN UNA PAZIENTE PEDIATRICA SOTTOPOSTA A HSCT

S. Rossi¹, G. Baresi¹, E. Soncini¹, V.M. Folsi¹, M. Maffei¹, G. Albrici², C. D'Ippolito¹, L. Signorini³, F. Porta¹, R.F. Schumacher¹

¹"Ospedale dei Bambini", Oncoematologia Pediatrica e Centro Trapianto di Midollo Osseo Pediatrico, Università degli Studi di Brescia, ASST Spedali Civili di Brescia, ²Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Brescia, ³Dipartimento di Malattie Infettive e Tropicali, Università degli Studi di Brescia, ASST Spedali Civili di Brescia, Italy

L'infezione da SARS-CoV-2 rappresenta una complicanza temibile per i pazienti affetti da malattie oncoematologiche. Gli anticorpi neutralizzanti come la combinazione dei due anticorpi monoclonali Tixagevimab-Cilgavimab può costituire una valida profilassi per pazienti immunocompromessi o non candidati a vaccinazione anti-SARS-CoV-2. Al momento tuttavia tale farmaco è approvata solo per pazienti con almeno 12 anni di età. Riportiamo il caso di una paziente di 3 anni di etnia africana affetta da aplasia midollare, trattata con successo con Tixagevimab-Cilgavimab come profilassi per una esposizione intensa e prolungata a SARS-CoV-2. Vista l'età, la paziente non era stata vaccinata contro SARS-CoV-2. In considerazione della diagnosi di aplasia midollare la paziente è stata candidata a trapianto di midollo osseo, ma al momento del ricovero presso la nostra Unità il tampone nasofaringeo effettuato sulla madre, unica caregiver, risultava positivo per SARS-CoV-2. Dopo discussione multidisciplinare, consenso e parere positivo del comitato etico, veniva deciso di profilassare la paziente con la combinazione Tixagevimab-Cilgavimab. Non essendo riportate posologie per i pazienti <12 anni, veniva somministrato una singola dose di 100 mg per anticorpo. L'iniezione veniva ben tollerata dalla paziente, senza comparsa di eventi avversi acuti o tardivi. La profilassi risultava efficace e la paziente non ha mai presentato una positivizzazione del tampone nasofaringeo per SARS-CoV-2, rimanendo completamente asintomatica nel corso del ricovero. Questo è il primo caso di utilizzo di Tixagevimab-Cilgavimab in età pediatrica. La nostra esperienza dimostra che la profilassi può essere efficace e ben tollerata anche da pazienti <12 anni di età e può pertanto essere un utile strumento per la prevenzione del COVID-19 in bambini immunocompromessi.

P187

QUALE FOLLOW UP PER I PAZIENTI SINDROMICI

F. Stefanachi¹, G. Bisogno¹, D. Di Carlo¹, A. Tagarelli¹, M. Pierobon¹, G. Fichera², M.C. Affinità¹

¹Divisione di Ematologia e Oncologia, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, ²Radiologia Pediatrica, Ospedale Universitario di Padova, Italy

Caso clinico: Paziente maschio di 11 anni con dolore

toracico e astenia. A RX e TC torace riscontro di lesione espansiva di 11x9x15 cm con caratteristiche radiologiche compatibili con teratoma. Agli esami alfa-feto (AFP) moderatamente aumentata (49 ng/dl). Il paziente è stato sottoposto a intervento chirurgico di asportazione della massa. All'istologia diagnosi di tumore a cellule germinali (GCT) misto con componente teratomatosa prevalente, margini chirurgici negativi. Dopo l'intervento AFP negativa. Il paziente è stato quindi avviato a follow-up di sorveglianza per cinque anni, con indagini sempre negative. A 7 anni dalla diagnosi, nuova comparsa di dolore toracico per cui sono state eseguite RX e TC torace che hanno mostrato una neoformazione suggestiva per malattia. Agli esami ematochimici AFP nuovamente aumentata a 713 ng/ml. Al controllo clinico, inoltre, è stato riscontrato un ritardo puberale. Gli accertamenti hanno permesso di porre diagnosi di sindrome di Klinefelter (KS). Il ragazzo è stato sottoposto a chirurgia. All'istologia caratteristiche sovrapponibili al tumore primitivo, margini chirurgici infiltrati. L'AFP si è negativizzata dopo l'intervento ed è stato quindi riavviato il follow-up di sorveglianza. A breve distanza dalla chirurgia, si è tuttavia assistito a un nuovo aumento dell'AFP senza nuove lesioni visibili radiologicamente, per cui il paziente ha iniziato un trattamento chemioterapico.

Conclusioni: La nostra esperienza sottolinea la necessità di sottoporre i giovani pazienti con GCT del mediastino a screening per KS, come suggerito da alcuni autori (vedi Bonouvrie, K. Et al Int J Pediatr Endocrinol 2020). Inoltre è difficile stabilire con certezza se il nostro paziente abbia presentato una recidiva tardiva del tumore primitivo oppure se la presenza di KS abbia favorito l'insorgenza di un nuovo tumore mediastinico. Da questo ne deriva anche il problema del programma di follow up e se debba essere prolungato per i pazienti sindromici in generale e con KS in particolare.

P188

QUANDO IL DOLORE AGLI ARTI NON È DOVUTO ALLA DREPANOCITOSI

E. Romano, S. Giaquinta, M. Balzarini, M. Spiller, A. Brugiolo, M. Bellettato

Pediatria Ospedale San Bortolo, Vicenza, Italy

CG, 4 anni, drepanocitosi HbS/HbS, in terapia con idrossiurea. Già ricoverato per episodi di crisi vaso-occlusive e acute chest syndrome (ACS) con necessità di trasfusioni di emazie concentrate. Ritardo del linguaggio e del neurosviluppo in accertamento. Condotta in Pronto Soccorso per difficoltà alla deambulazione, con impressione di zoppia destra. Agli esami ematici non anemizzazione, indici di flogosi spenti. Posto in terapia antidolorifica fissa, senza miglioramento del quadro e con evidenza dopo 10 giorni di zoppia contralaterale. Ricoverato quindi per accertamenti. Non anemizzazione agli esami ematici, non segni di emolisi al profilo biochimico. Nel corso del ricovero il paziente sviluppava un quadro di ACS, con necessità di terapia antibiotica ed eritrocitoferesi. Alla risoluzione del qua-

dro, persistenza del rifiuto alla deambulazione. All'approfondimento anamnestico, segnalata dieta molto selettiva con assunzione quasi esclusiva di latticini ed esclusione di alimenti vegetali. Il dosaggio ematico della vitamina C risultava inferiore ai limiti di sensibilità. Nel sospetto di un dolore secondario ad un deficit di acido ascorbico, avviata supplementazione di vitamina C. Al follow up, risoluzione del quadro con la terapia vitaminica impostata. Discussione: lo scorbutico è diventato una malattia estremamente rara nei paesi industrializzati. Particolare attenzione dovrebbe essere posta nei confronti dei pazienti a rischio di iron overload (talassemici sottoposti a regime trasfusionale cronico, anemia falciforme con necessità di frequenti trasfusioni di emazie): è noto in letteratura come i depositi siderinici, con il loro potenziale ossidativo, siano in grado di ossidare irreversibilmente i depositi di acido ascorbico. Un ridotto apporto di vitamina C, che può presentarsi in pazienti con deficit del neurosviluppo e dieta selettiva, rappresenta un ulteriore fattore di rischio per lo sviluppo di scorbutico.

Bibliografia:

Brit. med. J., 1968, 3, 704-707.

Pediatr Radiol. 2017 Feb;47(2):214-220.

P189

QUANDO LA CUTE PARLA: DUE CASI CLINICI DI INFEZIONE FUNGINA INVASIVA

J. Forte¹, P. Muggeo², F. De Leonardis², M. Grassi², C. Raguseo¹, R.M. Daniele², M. Natale¹, N. Maggi¹, E. Castagnola³, N. Santoro²

¹Scuola di specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Bari, ²UOC di Pediatria Ospedaliera ad indirizzo Oncoematologico, AOUC Policlinico di Bari, ³UO di Malattie Infettive, Dipartimento di Pediatria, IRCCS Istituto "Giannina Gaslini", Genova, Italy

Introduzione: I pazienti oncoematologici pediatrici sono ad alto rischio di sviluppare gravi infezioni fungine invasive (IFI) da patogeni opportunisti (*Aspergillus*, *Candida* e *Fusarium*, spp), che talvolta possono presentarsi con lesioni cutanee come unico segno. La diagnosi può risultare difficoltosa con un conseguente ritardo terapeutico e aggravamento clinico. Descriviamo i casi di due pazienti, affetti da leucemia linfoblastica acuta B e in trattamento chemioterapico secondo Protocollo AIEOP BFM ALL 2017, che hanno sviluppato lesioni cutanee secondarie ad IFI in corso di neutropenia prolungata.

Casi clinici: G., 15 anni, durante Consolidation B, presentava febbre persistente in neutropenia nonostante escalation di trattamento antimicrobico empirico ad ampio spettro e rimozione di CVC. In seguito alla comparsa di una lesione cutanea ectima-like a carico del malleolo mediale destro, risultata positiva per *Candida Tropicalis* all'esame colturale, veniva eseguita TC total-body con riscontro di multiple lesioni pseudonodulari polmone, fegato, milza, reni). È stata posta diagnosi di

Candidiasi Cronica Disseminata e avviato trattamento con glucocorticoide e fluconazolo, protratto fino al termine delle fasi intensive di terapia, con risoluzione del quadro clinico-strumentale. D. 11 anni, post blocco HR3, presentava FUO; trattato con terapia empirica ad ampio spettro, si evidenziava la comparsa di multiple lesioni cutanee prima papulo-eritematose, quindi ectima-like a carico di arti inferiori e braccio destro, dolenti alla digitopressione. Contestualmente si riscontrava positività di due emocolture per *Fusarium Solani* Complex. TC total body negativa; rimozione di CVC. Iniziata terapia con voriconazolo con rapida defervescenza e lenta risoluzione delle manifestazioni cutanee. Dopo 3 settimane di terapia antifungina, si riprendeva il trattamento chemioterapico, proseguendo la profilassi con voriconazolo.

Conclusioni: Le lesioni cutanee possono essere talvolta spia di IFI. Nei casi descritti, nonostante la gravità del quadro clinico, la diagnosi corretta e la terapia adeguata hanno consentito di proseguire il programma terapeutico previsto senza aggravamento del quadro clinico e ulteriori complicanze.

P190

RAPIDO MIGLIORAMENTO CLINICO ED IMMUNOLOGICO IN UN CASO DI LINFOPROLIFERAZIONE PERSISTENTE IN SINDROME DA ATTIVAZIONE DELLA PI3Kδ (APDS)

B. Rivalta¹, C. Giancotta², S. Di Cesare¹, C. Cifaldi², L. Pacillo¹, G. Di Matteo¹, M. Chiriaco², P. Palma¹, V. Santilli², C. Cancrini¹

¹UO Immunologia Clinica e Vaccinologia, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma Tor Vergata, Roma, ²UO Immunologia Clinica e Vaccinologia, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy

La sindrome-da-attivazione-della-PI3K(APDS) è un'immunodeficienza combinata(CID) associata ad iperattivazione della pathway PI3K-AKT-mTOR-pS6. I pazienti presentano infezioni sino-polmonari ricorrenti, EBV/CMV cronico, manifestazioni di immunodisregolazione/autoimmunità ed un aumentato rischio di linfoma. Il quadro immunologico è caratterizzato da ipogammaglobulinemia spesso con aumento delle IgM, scarsa risposta agli antigeni polisaccaridici, accumulo di B-transizionali e T/NK-senescenti. Negli ultimi anni, trials clinici hanno dimostrato l'efficacia di inibitori specifici della PI3K (Leniolisib, Seletalisib). Differenti test funzionali valutando lo stato di attivazione della pathway di mTOR (pS6, pAKT) supportano la diagnostica e il monitoraggio della terapia. Il caso descritto è un ragazzo di 26 anni, seguito dai primi anni di vita per infezioni respiratorie ricorrenti. Nel tempo ha presentato replicazione cronica da EBV, linfadenopatie recidivanti, un episodio di anemia emolitica, due episodi di pericardite, e linfoma recidivato. Negli ultimi anni è stato trattato per un'infezione persistente da SARS-CoV2 e da micobatterio. Ha presentato una progressiva linfopenia con dia-

gnosi di CID con iperIgM. All'età di 16 anni, l'exome sequencing (WES), ha identificato una mutazione in PIK3CD (p.E1021K). A 6 mesi dallo stop della chemioterapia, in presenza di linfadenopatie toraciche/addominali con dimensioni sostanzialmente invariate e lieve incremento della captazione alla TC/PET (SUVmax10,1) è stato trattato di Leniolisib. A 3 mesi di follow up le condizioni cliniche sono migliorate con riduzione delle linfadenopatie. Si è evidenziata una riduzione delle B transizionali CD21+CD24+ (15% vs 4%), CD8 terminal effector memory CCR7-CD45RA+ (15% vs 6,7%) e THF CD4+CD45RO+CXCR5+ (32% vs 25%). Si è evidenziata una riduzione della fosforilazione di pS6 nei CD8 (12% vs 1,75%), e nei CD19 (67% vs 42%) incluse le B transizionali. La replicazione virale di EBV è diminuita da 40.000 a 12.000 copie/ml. L'espressione di Helios è aumentata nelle Treg (85,2% vs 91,8%). Il trattamento è stato ben tollerato con miglioramento del quadro clinico e immunologico. Studi di coorte di maggior durata e con più pazienti permetteranno di valutare questi markers di più facile esecuzione, oltre alla pS6, per il monitoraggio della terapia.

P191

RECIDIVA ATIPICA DI TUMORE DI WILMS

P. Scalini, S. Cardellicchio, C. Cecchi, I. Bertacca, I. Trambusti, A. Tamburini

Centro di Eccellenza di Oncologia ed Ematologia Pediatrica SOC Oncologia, Ematologia, TCSE e Terapia Genica, AOU Meyer IRCCS, Firenze, Italy

Paziente di 4 anni trattato secondo linee guida SIOP Umbrella 2016 per tumore di Wilms rene sinistro, stadio I, tipo stromale a rischio intermedio ed avviato a follow up. Dopo 8 mesi dallo stop terapia per trauma piede destro riscontro di frattura II e III metatarso, trattata con valva gessata. Eseguiti altri 4 accessi in PS per dolore riferito anche alla gamba sinistra. Veniva effettuata Rx femore sinistro con rilievo di fibroma osseo non ossificante della diafisi distale, seguita da valutazione ortopedica. Dopo circa 2 settimane dal trauma, veniva ricoverato per persistenza del dolore all'arto. L'ecografia addome, effettuata all'ingresso e alla dimissione, risultava negativa per recidiva di malattia. La RM femore sinistro confermava il reperto radiografico. La sintomatologia algica stava migliorando progressivamente, ma dopo 1 settimana dalla dimissione il paziente veniva ricoverato per paraplegia ed incontinenza urinaria. La RM encefalo e rachide con mdc mostrava un processo espansivo-infiltrativo con origine in L2 ed ampia estensione intracanalare (L1-L4) ed extravertebrale. Eseguito intervento neurochirurgico urgente di decompressione midollare L1-L3, terapia steroidea e radioterapia del distretto L1-L4 (DTF di 18 Gy). L'esame istologico del patologo locale e la revisione istologica centralizzata confermavano nefroblastoma senza anaplasia – componenti blastematosi, stromale ed epiteliale - infiltrante il tessuto fibroadiposo e muscolare striato. Si effettuava terapia personalizzata, concordata con il centro coordinatore, con 4 cicli di

chemioterapia gruppo BB + 2 cicli gruppo AA SIOP Umbrella 2016. Alla rivalutazione di stop terapia il paziente era NED ed attualmente è in follow-up da 12 mesi. Clinicamente durante il trattamento si è assistito a lento ma progressivo miglioramento della componente sensitivo-motoria con parziale e non scontato recupero del controllo degli sfinteri. La recidiva ossea unica è un'entità clinica rara nel TW, tanto più quella vertebrale. Per le complicanze neurologiche deve essere diagnosticata precocemente e trattata in urgenza con percorsi personalizzati.

P192

SARCOMA ALVEOLARE MASSICCIO FACCIALE: QUANDO UTILIZZARE LA PROTON THERAPY?

V. Di Martino¹, S. Bombaci¹, S. Vennarini², A. Mussano³, P. Tavormina⁴, A. Linari⁵, M. Papotti⁶, S.D. Asaftei⁷, F. Fagioli⁷

¹Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche. Università degli Studi di Torino, ²Unità di Radioterapia, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, ³Unità di Radioterapia AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Ospedale pediatrico Regina Margherita, Torino, ⁴Unità di Otorinolaringoiatria, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Ospedale pediatrico Regina Margherita, Torino, ⁵Unità di Patologia, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, ⁶Dipartimento di Oncologia, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, ⁷Dipartimento di Oncoematologia pediatrica, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Ospedale pediatrico Regina Margherita, Torino, Italy

Introduzione: Il sarcoma alveolare (ASPS) rappresenta l'1% dei sarcomi dei tessuti molli. Riportiamo il caso clinico di una bambina affetta da ASPS del massiccio facciale trattata secondo le ultime indicazioni pubblicate. Caso clinico: Bambina di 9 anni, giunta al nostro PS per tumefazione sotto-mentoniera in assenza di altra sintomatologia. La RMN ha mostrato una formazione espansiva ipoecogena, disomogenea, anteriormente alla ghiandola sottomandibolare, di 4x4x3cm con dislocazione delle strutture adiacenti in assenza di infiltrazione. I restanti esami erano nella norma. La biopsia della lesione è risultata positiva per sarcoma alveolare, grado 2 (French Federation of Cancer Center Sarcoma Group) con invasione vascolare. In accordo con il lavoro "Brennan B. *et al.* *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(4): 10.1002/pbc.26942", essendo la paziente IRS2, è stata sottoposta ad asportazione della lesione (margini di asportazione prevalentemente marginali) e alla proton therapy (PT) (59.4 Gy/1.8 Gy in 33 sedute) con risposta completa e senza tossicità di rilievo. Successivamente è stato avviato FU con RMN massiccio facciale e RX torace. Attualmente la bambina è off-therapy da 32 mesi. Discussione: ASPS è più frequente nell'adolescente e si localizza a livello delle estremità e del distretto testa-collo. Ha un andamento indolente; nel 27% metastatizza a livello di polmone e SNC. Il trattamento prevede, in base alla classe di rischio IRS, la chirurgia seguita da

radioterapia; nei casi avanzati è proposta la chemioterapia. Nel caso descritto le valutazioni radiologica e patologica post chirurgia sono state discusse a livello multidisciplinare con indicazione a eseguire PT. Vista la chemio-resistenza di ASPS, sono in corso trial per l'utilizzo di immunoterapia e di farmaci anti-angiogenetici. La 5y-OS e la 5y-EFS sono rispettivamente del 87% e del 80% in IRS I-III e del 61% e 7% in IRS IV.

Conclusioni: Il caso rappresenta il successo della gestione multidisciplinare di ASPS in campo pediatrico.

P193

SIAMO PROPRIO SICURI CHE SIA UN CASO DI LINFANGIOMATOSI?

N.G. Maiorano¹, L. Figà¹, M. Nebiolo¹, V. Livellara², S. Avanzini³, T. Battaglia², F. Pasetti⁴, A. Garaventa², L. Amoroso²

¹Università degli Studi di Genova, ²UOC Oncologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ³UOC Chirurgia Pediatrica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ⁴UOC Radiologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy

Introduzione: La linfangiomatosi è una malattia rara con proliferazione linfatica multifocale che si verifica tipicamente durante l'infanzia e coinvolge più organi parenchimali tra cui polmone, fegato, milza, ossa e cute e può verificarsi in modo sincrono o metacrono.

Caso clinico: Ragazzo di 17 anni giungeva in PS a seguito di riscontro di tumefazione laterocervicale sinistra; all'obiettività clinica si evidenziava inoltre splenomegalia. Veniva eseguita ecografia del collo e dell'addome, che confermavano una linfoadenopatia laterocervicale sinistra (26x9mm) con ilo sottile, ed una voluminosa massa addominale (139x96mm) a struttura ipoecogena contigua al parenchima splenico. Le sierologie per CMV, Toxoplasma, Echinococco, EBV e Bartonella risultavano negative, così come il Quantiferon e l'intradermoreazione di Mantoux. Veniva quindi effettuata una RM addome con mdc, che concludeva per cisti splenica. Si decideva pertanto di effettuare un'exeresi del linfonodo laterocervicale e di eseguire un'alcolizzazione percutanea della cisti splenica. L'esame istologico poneva diagnosi di linfoma follicolare pediatrico (PTFL), mentre l'esame citologico sul liquido della cisti risultava negativo per cellule neoplastiche. La scintigrafia FDG-PET eseguita ai fini della stadiazione non evidenziava ulteriori reperti patologici.

Discussione: Nel nostro caso l'approfondimento diagnostico, radiologico e biotipico ci hanno permesso di escludere l'ipotesi iniziale di linfangiomatosi e di porre diagnosi di PTFL e linfangioma cistico della milza. Il PTFL è una neoplasia rara con una incidenza dell'1-2% nella popolazione pediatrica, in genere indolente e localizzato. Il linfangioma cistico della milza è una patologia anch'essa rara, riscontrata solo in età pediatrica con alto rischio di rottura. L'approccio multidisciplinare ha permesso una diagnosi differenziale ma rimane aperta la gestione della cisti splenica. E' noto infatti che la sclerosi percutanea rappresenta un sicuro ed efficace

trattamento iniziale delle cisti spleniche, tuttavia spesso è necessaria la splenectomia.

P194

SINDROME DA INAPPROPRIATA SECREZIONE DI ADH (SIADH) IN DUE PAZIENTI AFFETTI DA MEDULLOBLASTOMA SOTTOPOSTI A CHEMIOTERAPIA AD ALTE DOSI CON THIOTEPA

G. Ferrando¹, F. Pierri², G. Dell'Orso², A. Lacovara³, S. Giardino², C. Milanaccio⁴, M. Faraci²

¹Unità Operativa Complessa Pediatria- Malattie Infettive IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova, ²UOSD Trapianto Cellule Staminali Emopoietiche, Dipartimento Emato-Oncologia, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova, ³Dipartimento di Pediatria, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova, ⁴UOSD Neuro-Oncologia Dipartimento Emato-Oncologia, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova, Italy

Introduzione: La somministrazione di Thiotepa ad alte dosi è parte del percorso terapeutico dei pazienti affetti da Medulloblastoma ad alto rischio. Il regime di condizionamento prevede la somministrazione di 6 dosi (dal giorno -6 al -3), durante il quale abbiamo osservato la comparsa di SIADH in due pazienti.

Casi clinici: Paziente 1 (11 anni): giornata -2, in corso di iperidratazione a 2000 ml/m², comparsa di rallentamento cognitivo, fissità dello sguardo, cefalea e diplopia. Agli esami riscontro di iponatriemia (valore minimo 125 mEq/L), iposmolarità plasmatica (249mOsm/kg), aumentata escrezione renale di sodio (50 mEq/L) e contrazione della diuresi. Veniva ridotta l'idratazione garantendo un apporto di NaCl di 4,5 mEq/kg/die. Dalla giornata -1 normalizzazione della sodiemia e regressione della sintomatologia. Paziente 2 (10 anni): giornata -2, comparsa di vomito ed esacerbazione di nistagmo noto. Allo ionogramma evidenza di iposodiemia (Na⁺ 125 mEq/L), iposmolarità plasmatica (261 mOsm/kg), in euvoemia. Da sottolineare contrazione della diuresi con aumentata osmolarità urinaria (335 mOsm/kg) ed escrezione urinaria di sodio (116 mEq/L). Ridotta l'idratazione e incrementato l'apporto di NaCl (3 mEq/Kg/die). Successivo peggioramento con comparsa di afasia, singhiozzo persistente, eloquio rallentato e paralisi dello sguardo coniugato verso destra. In giornata -1 ulteriormente ridotta l'idratazione ed incrementato il sodio a 4mEq/kg/die; successivo graduale aumento della natriemia e miglioramento clinico. Entrambi i pazienti hanno ricevuto le cellule staminali autologhe in giornata 0 con decorso successivo regolare.

Conclusioni: Il Thiotepa potrebbe rappresentare la causa della SIADH, condizione notoriamente associata alla somministrazione di altri chemioterapici. Si tratta della prima descrizione di SIADH secondaria a somministrazione di Thiotepa ad alte dosi nella popolazione pediatrica, mentre esistono in letteratura segnalazioni di 2 casi in età adulta (BMT 1999; Med Pediatr Oncol. 1998). Si sottolinea quindi l'importanza del monitoraggio degli elettroliti e del bilancio dei fluidi al fine di una identificazione precoce di eventuali ulteriori casi.

P195

SINDROME DI CHÉDIAK-HIGASHI ATIPICA: DALL'INTERPRETAZIONE DEI DATI CLINICI, MOLECOLARI E FUNZIONALI ALL'INDICAZIONE AL TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE (TCSE)

E. Pangallo¹, F. Guerra², M. Massimello¹, M.L. Coniglio³, E. Sieni³, G. Tabellini⁴, S. Parolini⁴, F. Dell'Acqua¹, G. Ottaviano¹, A. Balduzzi¹, S. Bonanomi¹, A. Biondi¹, F. Saettini²

¹Pediatria, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ²Centro di Ricerca Tettamanti, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Università di Milano-Bicocca, Monza, ³Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, IRCCS Ospedale Universitario Pediatrico Meyer, Firenze, ⁴Dipartimento di Medicina Molecolare e Traslazionale, Università di Brescia, Italy

Mutazioni bialleliche del gene *LYST* causano la sindrome di Chédiak-Higashi (CHS), raro errore innato dell'immunità. La forma tipica di CHS (85-90%) è caratterizzata da esordio precoce, albinismo oculo-cutaneo, infezioni batteriche ricorrenti, diatesi emorragica, disturbi neurologici e alta probabilità (50-85%) di sviluppare linfocitosi emofagocitica (HLH). La forma atipica (10-15%), tardiva, presenta un fenotipo lieve/incompleto. Il sospetto diagnostico è confermato da inclusioni giganti granulocitarie e ridotta degranulazione linfocitaria sia dei linfociti T citotossici (CTL) che Natural Killer (NK). Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE), avviato nella CHS tipica per prevenire e trattare l'HLH, non modifica l'evoluzione neurologica. Il programma terapeutico della CHS atipica è dibattuto: follow-up o TCSE? L., 18 anni, viene ricoverato in epoca neonatale per sepsi tardiva. Durante l'infanzia segnalate infezioni ricorrenti, periodontite e lieve diatesi emorragica. L. presenta ectasia dell'aorta ascendente, scoliosi, ipermetropia, astigmatismo, agenesia di un incisivo e lieve ritardo. Il trio-WES identifica in *LYST* due varianti in eterozigosi composta: c.118dup;p.Ala40fs (paterna, nota e patogenetica) e c.8173-8198del;p.Ser2725fs (materna e probabilmente patogenetica). L'emocromo, l'immunofenotipo e il dosaggio delle immunoglobuline non mostrano alterazioni significative; L. risulta non immune per EBV. Su sangue periferico si evidenziano inclusioni giganti granulocitarie e sia il test di degranulazione (CD107a) eseguito su CTL-NK che la citotossicità NK si dimostrano deficitari. Seppur varianti frame-shift in *LYST* siano associate a CHS tipica, le caratteristiche cliniche e funzionali (deficitaria ma non assente funzionalità di CTL e NK) sono suggestive di CHS atipica, rendendo controversa l'indicazione al TCSE. Ritenuto ridotto il rischio di sviluppare HLH (nonostante il rischio di infezione primaria da EBV) e nell'impossibilità di prevenire con il TCSE l'evoluzione neurologica, veniva impostato follow-up clinico, laboratoristico e strumentale. In attesa di ulteriori dati da studi multicentrici, l'utilizzo del TCSE nella CHS atipica richiede un'attenta interpretazione dei dati molecolari, clinici e funzionali condividendo il programma terapeutico con il probando e la famiglia.

P196

SINDROME DI EVANS: PRIMA MANIFESTAZIONE DI IMMUNODEFICIENZA COMUNE VARIABILE IN UNA PAZIENTE CON NUOVA VARIANTE NEL GENE IRF2BP2

M. Tealdo¹, F. Guerra¹, L.R. Bettini¹, G.M. Ferrari¹, C. Saitta², C. Bugarin², A. Biondi¹, P. Corti¹, M. Spinelli¹, F. Saettini¹

¹Dipartimento di Ematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Università di Milano-Bicocca, Monza, ²Centro di Ricerca Tettamanti, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Università di Milano-Bicocca, Monza, Italy

La sindrome di Evans (ES; associazione di trombocitopenia immune [PTI] e anemia emolitica autoimmune [AEA]) in età pediatrica è fortemente associata a errori innati dell'immunità (IEI). Tra gli IEI, l'immunodeficienza comune variabile (CVID) è caratterizzata da alterazioni dei linfociti B, infezioni ricorrenti, linfoproliferazione, autoimmunità e predisposizione a neoplasie. Il maggior utilizzo di analisi molecolari ha permesso di riconoscere, nel 10-30% dei casi, un difetto monogenico alla base della CVID. Presentiamo il caso di una paziente di 13 anni seguita dal nostro Centro per ES (PTI ad andamento recidivante dall'età di 4 anni e AEA da anticorpi caldi all'età di 12 anni) trattata con immunoglobuline endovena (IgEV) e steroidi. Agli esami immuno-ematologici si è riscontrata ipogammaglobulinemia (IgG 421 mg/dl, IgM 28 mg/dl, IgA 26 mg/dl), linfopenia B (228/ul), deficit di switched memory B-cells (1,5%) e scarsa risposta vaccinale. Escluse cause secondarie di ipogammaglobulinemia e difetti dei linfociti T, si poneva diagnosi di CVID e si avviava supplementazione periodica con IgEV. Il WES-Trio evidenziava una variante missenso de novo in eterozigosi di IFN regulatory factor-2 binding protein 2 (IRF2BP2, c.409C>T;p.Arg137Cys). Tale variante, non descritta in letteratura, presenta una frequenza nella popolazione generale di 3:100.000 ed è predetta come damaging dai principali toll in silico. IRF2BP2 è un cofattore trascrizionale che regola la differenziazione dei linfociti B, il segnale citochinico e l'omeostasi dei linfociti T. In letteratura sono stati recentemente descritti 6 pazienti aventi varianti patogenetiche di IRF2BP2 determinanti IEI con fenotipo CVID-like (deficit B, ipogammaglobulinemia, variabile autoimmunità/autoinfiammazione e infezioni respiratorie ricorrenti). Il nostro caso, espandendo il fenotipo di questa rara IEI, descrive una nuova variante di IRF2BP2 associata a ES. Tutte le ES richiedono screening immunologico e molecolare in quanto, in un sottogruppo significativo, sottendono IEI.

P197

SINDROME DI IMERSLUND-GRASBECK: CITOPENIA TRILINEARE ALL'ESORDIO

S. Santarelli¹, B. Bruschi², V. Petroni², S. Gobbi², I. D'Alba², L. Antonini², S. Gatti¹, P. Coccia²

¹Clinica Pediatrica Università Studi di Ancona, ²SosD Oncoematologia Pediatrica, Ancona, Italy

La sindrome di Imerslund-Gräsbeck, o malassorbimento selettivo di vitamina B12 con proteinuria, è una rara malattia autosomica recessiva caratterizzata da carenza di vitamina B12. È causata da mutazioni a carico dei geni cubilina (CUBN) o amnionless (AMN) che codificano per due proteine del recettore del complesso fattore intrinseco-cobalamina, essenziale per l'assorbimento intestinale della cobalamina, e del complesso recettoriale megalina/cubilina/amnionless per il riassorbimento delle proteine a livello del tubulo prossimale renale. Il quadro clinico-laboratorio, aspecifico, è caratterizzato dalle manifestazioni ematologiche classiche del deficit di vitamina B12, da manifestazioni neurologiche, solitamente di lieve entità, da scarsa crescita staturo-ponderale. In circa la metà dei casi si osserva proteinuria che non si associa a progressione di danno renale e che persiste nonostante la risoluzione del quadro ematologico. L'indagine genetica conferma il sospetto diagnostico. La terapia è sostitutiva con supplementazione parenterale di vitamina B12. Presentiamo il caso di T., bambino italiano di 2 anni giunto alla nostra attenzione per astenia, inappetenza, irritabilità e febbre serotina da alcuni giorni. Anamnesi familiare e personale muta. Allattamento materno 12 mesi, alimentazione selettiva; madre non vegana. L'emocromo ha documentato pancitopenia (Hb 4,5 g/dl, MCV 102 fl, Neutrofili 370/mm³, Piastrine 54.000/mm³) con conta reticolocitaria non concorde all'anemia (reticolociti 52.000/mm³). L'aspirato midollare ha escluso processi linfoproliferativi. È emerso un grave deficit di vitamina B12 (0,09 ng/ml) con elevati livelli di omocisteina ed acido metilmalonico. Sono risultati nella norma altri parametri nutrizionali: albumina, pre-albumina, zinco, ferritina, vitamina D, vitamina B6; negativa la sierologia per celiachia, l'elastasi pancreatica e la calprotectina fecali, gli anticorpi anti-cellule parietali gastriche. All'esame urine albuminuria. Vitamina B12 materna normale. Allo studio genetico individuate due varianti patogenetiche del gene AMN. Avviata supplementazione parenterale di cobalamina: crisi reticolocitaria dopo 3 giorni (reticolociti 535.000/mm³), normalizzazione dei livelli di omocisteina-acido metilmalonico dopo 15 giorni e delle conte ematologiche dopo 2 mesi.

P198

SINDROME EREDITARIA PARAGANGLIOMA-FEOCROMOCITOMA: ASSOCIAZIONE DI CARCINOMA A CELLULE RENALE E PARAGANGLIOMA

A. Catalano¹, L. Cavalleri², L. Pezzani³, A. Gianatti⁴, F. Bruni², S.I. Tripodi², C. Foglia², M. Cheli⁵, M. Provenzi²

¹Specializzanda Università degli Studi di Milano-Bicocca, Milano, ²UOS Oncologia Pediatrica ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo, ³UOC Pediatria ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo, ⁴UOC SMEL 3 Anatomia Patologica ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo, ⁵UOC Chirurgia Pediatrica ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italy

Introduzione: Il 10% dei bambini con diagnosi di tumore presenta una mutazione di un gene associato a sindromi da predisposizione tumorale (CPS). Il sospetto di una CPS deve insorgere in caso di anamnesi familiare positiva per cancro esordito in giovane età, in presenza di due o più neoplasie, in base alla rarità del tumore, alle sue caratteristiche cariotipiche o istopatologiche e alla presenza di una mutazione somatica associata a CPS. Presentiamo il caso di un paziente in cui, per il riscontro di due neoplasie sincrone, sono state eseguite indagini genetiche con evidenza di mutazione del gene SDHB associato alla sindrome ereditaria paraganglioma-feocromocitoma.

Caso clinico: 15 anni, stipsi persistente e da alcuni mesi comparsa di encopresi associata a dolore lombare. Eseguiti ecografia e TC con mdc dell'addome con riscontro a livello del terzo medio-superiore renale sinistro di massa di 11x8 cm, markers tumorali negativi e RM addome con mdc, con conferma di lesione renale sinistra ed evidenza di masserella solida vascolarizzata a livello dell'arteria iliaca comune sinistra, compatibile con linfadenopatia. TC torace con mdc e RM encefalo di stadiazione nella norma. Si procedeva ad agobiopsia renale sinistra eco-guidata (istologico compatibile con carcinoma a cellule renali di basso grado), seguita da nefroureterectomia sinistra e linfadenectomia sinistra lombo-aortica. L'esame istologico confermava la diagnosi di carcinoma a cellule renali SDH deficient a livello della neoformazione renale sinistra, la lesione a livello dell'arteria iliaca comune risultava compatibile con paraganglioma. Alla luce dell'esito si eseguiva indagine genetica con riscontro di mutazione del gene SDHB variante c.287-1G>C.

Discussione: La sindrome ereditaria feocromocitoma-paraganglioma è causata da mutazioni germinali dei geni delle subunità SDHA, SDHB, SDHC, SDHD o SDHAF2 del complesso succinato deidrogenasi (SDH), enzima che catalizza l'ossidazione del succinato a fumarato nel ciclo di Krebs. Ne consegue l'inattivazione del complesso SDH con accumulo di succinato e aumentata produzione di radicali liberi. L'attivazione di un metabolismo anaerobico favorisce la carcinogenesi, con sviluppo di paraganglioma-feocromocitoma, GIST e, meno frequentemente, tumore a cellule renali e adenoma pituitario. Mutazioni di SDHB causano la sindrome paraganglioma 4, hanno un'eredità autosomica dominante con penetranza del 20% all'età di 50 anni; si associano a carcinomi a cellule renali, GIST, paraganglioma-feocromocitoma metastatici extrasurrenali, minor età alla diagnosi e sopravvivenza inferiore. L'identificazione di geni associati a CPS consente, in pazienti a rischio, una diagnosi precoce di seconde neoplasie e un trattamento tempestivo con aumentata sopravvivenza.

P199

SINDROMI EREDITARIE PREDISPONENTI AL TUMORE (SEPT): L'IMPORTANZA DELL'ANAMNESI FAMILIARE NEI PAZIENTI CON TUMORI RARI

L. Figà¹, M. Muraca², A. Beccaria², R. Haupt², R. Tallone²

¹Università degli Studi di Genova, ²Centro DOPO, Dipartimento di emato-oncologia-trapianto cellule staminali ematopoietiche, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy

Introduzione: Col termine di SEPT si definisce la predisposizione a certi tipi di tumore spesso ad esordio in età precoce dovuta alla presenza ereditaria di varianti patogenetiche in uno o più geni. Tra le SEPT la Poliposi Adenomatosa Familiare (FAP) ha una trasmissione autosomica dominante, dovuta alla mutazione del gene oncosoppressore APC e, nella forma classica, determina lo sviluppo di migliaia di adenomi nel colon/retto evolvendo in carcinomi (CCR) entro i 50 anni di vita. Altre neoplasie associate a FAP sono i carcinomi surrenalici (7-13%), tiroidei (2-3%), nonché l'epatoblastoma (<1%).

Caso clinico: Femmina, quartogenita, nata pretermine (30 settimane) da genitori non consanguinei ed in buona salute. All'età di 15 mesi diagnosi di epatoblastoma ibrido con aspetti di epatocarcinoma. Trattata secondo il protocollo SIOPEL-3HR con asportazione della massa dopo citoreduzione. Non segni di recidiva fino all'ultimo controllo (+38 mesi dall'off-therapy). Durante il trattamento della paziente, il padre si ammala di CCR e riferisce per la prima volta che la madre e una sorella erano già decedute per CCR rispettivamente a 31 e 18 anni e che un'altra sorella, vivente, aveva sviluppato CCR all'età di 19 anni. Il test genetico per FAP, precedentemente non eseguito nella famiglia, ha dimostrato la mutazione del gene APC:c.3183_3187del p.(Gln1062*) in tutti i famigliari affetti. Gli altri fratelli non sono stati ancora testati in quanto di età <12 anni. Oltre al follow-up specifico per l'epatoblastoma, la bambina è stata inserita in un programma di screening per pazienti con FAP che prevede solo esame clinico fino ai 12 anni di vita, successivamente associato ad esame sangue occulto fecale e colonscopia ogni 1/3 anni.

Discussione: Il nostro caso clinico conferma l'esigenza di anamnesi familiari accurate e ripetute specialmente nei pazienti con tumore molto raro in età pediatrica.

P200

SUCCESSO TERAPEUTICO IN PAZIENTE PEDIATRICO AFFETTO DA NUT-CARCINOMA TORACICO

F. De Leonardis¹, V. Greco Miani¹, R. Alaggio², C. Novelli¹, R. Koronica¹, J. Forte¹, C. Raguseo¹, N. Santoro¹

¹Division of Paediatric Haematology-Oncology, University of Bari, ²Pathology Unit, Department of Laboratories, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, Italy

I NUT-carcinoma (NC) sono neoplasie estremamente rare e scarsamente differenziate che colpiscono tipicamente giovani adulti, caratterizzate da una traslocazione genica che coinvolge il gene NUTM1, di cui la più frequente è la NUTM1-BRD4. A causa della loro rarità, della difficoltà diagnostica e della prognosi severa (EFS a 2aa del 15%) non sono al momento disponibili strategie terapeutiche condivise dalla comunità scientifica ed

il trattamento è quasi sempre individualizzato, in particolare modo per le localizzazioni toraciche per cui sono aneddotiche le segnalazioni di lungo sopravvivenza. Vi presentiamo il caso di un paziente pediatrico affetto da NC toracico in cui è stato identificato un trascritto di fusione mai descritto prima (NUTM1-NSMCE2). Dopo la biopsia diagnostica il pz. ha ricevuto un trattamento locale chirurgico particolarmente aggressivo seguito da un trattamento RT precoce con tecnica VMAT ad alto dosaggio (61,2 Gy). Inserito nel "International NUT Midline Carcinoma Registry" del DFCI si è quindi condiviso con suddetti Colleghi un trattamento chemioterapico adiuvante sec. il regime Ewing-like "SSG IX" dello Scandinavian Sarcoma Group. Il pz. è al momento in RCC da 21 mesi.

P201

TERZO TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE E MANTENIMENTO CON AZA-DLI COME STRATEGIA DI SALVATAGGIO DI UN PAZIENTE CON LEUCEMIA MIELOMONOCITICA GIOVANILE (JMML)

M. Adavastro¹, C. Cereda¹, G. Ottaviano², A. Moretti³, M. Verna², S. Bonanomi², A.C. Balduzzi⁴, F. Vendemini²

¹Università degli Studi di Milano Bicocca, Monza, ²Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ³Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza; ⁴Fondazione Tettamanti, Monza, ⁴Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza; ⁴Università degli Studi Milano Bicocca, Monza, Italy

Introduzione: La leucemia mielomonocitica giovanile (JMML) è una rara mielodisplasia (1% delle leucemie pediatriche, età mediana 24 mesi), sporadica o in condizioni genetiche predisponenti (NF1, NS), caratterizzata da mutazioni nel pathway RAS/MAPK. Il trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) rappresenta l'unico trattamento potenzialmente curativo. Non vi è consensus su opportunità e tipologia di mantenimento post-trapianto per prevenire la recidiva, che può essere curata da un secondo trapianto.

Caso clinico: Un paziente affetto da JMML isolata all'età di 9 mesi, PTPN11 mutata (c.227A>G somatica), viene sottoposto a TCSE da fratello HLA-identico, con condizionamento mieloablativo (Bu-Cy-Mel), dopo 3 cicli AZA. Dopo un decorso non complicato, a +13 mesi il paziente presenta recidiva (HbF 66%), trattata con 3 cicli AZA e successivo secondo TCSE aploidentico da padre (Treo-Flu-TT, PTCy), complicato da rigetto primario (g+45, chimerismo 90% 1°donatore). Un boost midollare non manipolato dal primo donatore consente di raggiungere buone conte (chimerismo 100% 1°donatore, PTPN11 wt) e cicli mensili di consolidamento con AZA mantengono la remissione fino a 12 mesi dal boost, quando il paziente, in ottime condizioni, senza tossicità d'organo rilevabile, presenta ulteriore recidiva (HbF 45%, PTPN11 mutato). Si procede a cicli AZA e terzo TCSE aploidentico da madre (Treo-Flu-TT, previa terapia desensibilizzante anti-HLA ad alte dosi), con raggiungimento di remissione molecolare;

decorso clinico complicato da GvHD grado I, conseguentemente a rapido scalo dell'immunosoppressione. Il consolidamento con AZA alternata a DLI/DLI-CIK mantiene la remissione – attualmente + 9ms, HbF 0.4%, chimerismo 100% 3° donatore.

Conclusioni: Questo caso evidenzia la complessità del trattamento della JMML e la necessità di individuare le migliori strategie per prevenire la recidiva post-trapianto. In pazienti selezionati, un terzo TCSE potrebbe essere efficace in associazione a mantenimento con AZA e DLI.

P202

TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE IN PAZIENTE AFFETTA DA IMMUNODEFICIENZA COMBINATA GRAVE ATIPICA DA DEFICIT DI JAK3

G. Piselli¹, F. Arrigoni¹, V. Calbi², F. Tucci², F. Ferrua², S. Recupero², M. Migliavacca², V. Gallo², G. Consiglieri², S. Racca³, S. Muscianisi⁴, M. Zecca⁵, E. Sieni⁶, M.L. Coniglio⁶, M.P. Cicalese², A. Aiuti¹, M.E. Bernardo¹, P. Comoli⁴, F. Barzaghi²

¹Department of Medicine, Vita-Salute San Raffaele University, Milan, ²Pediatric Immunohematology Unit and BMT Program, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, ³Laboratorio Microbiologia/Virologia, SMEL, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milan, ⁴Cell Factory, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, ⁵Pediatric Hematology Oncology, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, ⁶Department of Paediatric Oncohematology, IRCCS Meyer Children's University Hospital, Florence, Italy

Il deficit di JAK3 è una immunodeficienza combinata grave T-B+, autosomica recessiva, con esordio neonatale di infezioni gravi ricorrenti, diarrea cronica intrattabile, scarso accrescimento. Presentiamo il caso di A., diagnosticata con deficit di JAK3 [eterozigosi composta c.217C>T (p.Ala72Val), c.3005_3007delACA (p.1002delAsn)] all'età di 7 anni, a seguito di polmoniti ricorrenti nell'infanzia e sindrome da attivazione macrofagica post-varicella. Considerata la diagnosi genetica e del decorso clinico, A. è stata sottoposta a TCSE periferiche da Matched Unrelated Donor (HLA 10/10), previo condizionamento con Treosulfano, Fludarabina e Thiotepa e immunosoppressione con ATG, Rituximab, Methotrexate e Ciclosporina. Dal G+11 post-TCSE la paziente ha mostrato positività dell'adenovirus (ADV) su plasma e feci. È stata quindi intrapresa terapia con Cidofovir (3 mg/kg bisettimanale). Nonostante la terapia, la carica virale mostrava incremento significativo (massimo su plasma 103.000 cp/ml, su feci >2.500.000 cp/ml). La riattivazione di ADV è una delle complicanze infettive più frequenti dopo TCSE, in particolare in pazienti pediatriche e, se disseminata, si associa ad elevata mortalità (20-80%). Considerando i rischi correlati all'infezione, la severa T-linfopenia post-TCSE e l'inefficacia della terapia anti-virale pre-emptive nel contrastare l'infezione, sono state infuse (G+21 e G+35) linee T-cellulari multi-virus specifiche, derivate da donatore sano third-party ed

espanse *in vitro* (contro ADV, CMV, EBV, HHV6, BKV). Tali linee hanno lo scopo di amplificare la risposta T-cellulare specifica per contrastare l'infezione. La negativizzazione della viremia è avvenuta 17 giorni dopo la seconda infusione. La paziente è attualmente al G+135 dal TCSE, in buone condizioni generali e chimerismo completo a favore del donatore. Il TCSE rappresenta una strategia terapeutica curativa per il deficit di JAK3. La terapia cellulare basata su linfociti T multi-virus specifici può essere utilizzata efficacemente come opzione terapeutica di seconda linea nella riattivazione virale da ADV ad alta carica, non responsiva a terapia anti-virale in pazienti immunodepressi post-TCSE.

P203

TRAPIANTO APLOIDENTICO TCR ALPHA-BETA/CD19+-DEPLETO SEGUITO DA IMMUNOTERAPIA CELLULARE CON ANTICORPO MONOCLONALE ANTIGD2 E INFUSIONI DI CELLULE NK NEL NEUROBLASTOMA ALTO RISCHIO RECIDIVATO

S. Giardino¹, G. Dell'Orso¹, F. Pierri¹, F. Sabatini², P. Terranova³, M. Falco⁴, A. Dondero⁵, R. Castriconi⁵, C. Bottino⁴, C. Cocco², I. Airolidi², S. Sorrentino⁶, M. Conte⁶, A. Garaventa⁶, M. Faraci¹

¹IRCCS Istituto Giannina Gaslini, UOSD Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche, Dipartimento Ematologia, Oncologia, Trapianto, Neuroncologia, Genova, ²IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Laboratorio Cellule staminali post-natali e Terapie Cellulari, Genova, ³IRCCS Istituto Giannina Gaslini, UOC Ematologia, Dipartimento Ematologia-Oncologia-Trapianto-Neuroncologia, Genova, ⁴IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Immunologia Clinica e Sperimentale, Genova, ⁵IRCCS Istituto Giannina Gaslini, DIMES Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università degli Studi di Genova, Genova, ⁶IRCCS Istituto Giannina Gaslini, UOC Oncologia, Dipartimento Ematologia-Oncologia-Trapianto-Neuroncologia, Genova, Italy

La prognosi del Neuroblastoma stadio 4 (high-risk-HR-NB), nonostante l'attuale approccio terapeutico multimodale, resta severa con una sopravvivenza libera da malattia a 3 anni intorno al 40% che si riduce a meno del 20% dopo recidiva che segue trapianto autologo. L'approccio combinato del trapianto aploidentico (aplo-TCSE) T-depleto seguito da immunoterapia con anticorpo monoclonale antiGD2 (mAb-antiGD2) è stato dimostrato efficace nell'indurre e/o mantenere una risposta di malattia con impatto rilevante sulla sopravvivenza (Flaadt T *et al.* – JCO 2023). L'aggiunta a tale piattaforma di infusioni di cellule natural killer (NK) aploidentiche potrebbe potenziarne l'efficacia, essendo dimostrato il ruolo decisivo sia nell'attività del mAb-antiGD2 che nell'effetto graft-versus-tumor nell'aplo-TCSE T-depleto. Descriviamo un paziente di 7 anni affetto da recidiva di HR-NB (midollare e massa paravertebrale) che, dopo ottenimento di una remissione parziale sec.INRC con chemioterapia di salvataggio (5 cicli ICE) e radioterapia locoregionale, è stato sottopo-

sto presso l'Istituto G.Gaslini di Genova ad un programma innovativo di immunoterapia cellulare. Il paziente ha ricevuto un aplo-TCSE-TCR+/CD19+-depleto (CD34+ 15x106/kg, CD3++ 0.49x105/kg) dalla madre (B content 1; espressione di DNAM-1 e NKG2D; NKG2C+) dopo regime di condizionamento ad intensità ridotta (Fludarabina-Thiotepa-Melphalan+ATG/Rituximab) seguito da immunoterapia con mAb-antiGD2 (5 cicli dal g+35) associato a infusioni di cellule NK aploidentiche (aplo-NKI: 2 infusioni, CD3-16+56+ 1,35 e 1,19x107/kg). Il paziente ha raggiunto un rapido attecchimento (g+13/+9 per neutrofili/piastrine) con chimerismo completo, sviluppando GvHD acuta cutanea isolata di grado I-II con risposta completa ottenuta con ciclosporina e linfotossicità extracorporea. Nessuna complicanza è stata osservata con la procedura trapiantologica né con l'immunoterapia. Ad 1 anno dal trapianto il paziente è in stabile remissione metabolica di malattia (MIBG/DOPA-PET negative). Questo è il paziente pilota di un trial clinico di fase 2 (EudraCT:2022-000488-27) che si pone l'obiettivo di migliorare la sopravvivenza dei pazienti in recidiva di HR-NB attraverso l'effetto graft-versus-NB dell'aplo-TCSE-TCR+/CD19+-depleto e delle aplo-NKI potenziate dal mAb-anti-GD2.

P204

TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE APOIDENTICO CON CICLOFOSFAMIDE POST IN UN PAZIENTE CON SINDROME DI SHWACHMAN DIAMOND ED IDDM1

L. Gaudi Megnetto¹, A. Piroddi², A. Nonnis¹, L. Cara¹, G. Congi¹, R. Mura¹

¹Unità Operativa Complessa Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Microcitico 'A. Cao', Cagliari, ²Centro Trapianti Cellule Staminali, Ospedale Microcitico 'A. Cao', Cagliari, Italy

Riportiamo il caso di un maschio di 13 anni, con Shwachman Diamond. (SDS) Dai primi mesi di vita ritardo di crescita staturale-ponderale, diarrea cronica, ipertransaminasemia e polifagia. Dall'età di due anni insufficienza pancreatica, neutropenia, dermatite del cuoio capelluto, successivo esordio di IDDM. Sottoposto a valutazione ematologica dall'età di 8 anni presentava progressiva riduzione della cellularità midollare con alterazioni della differenziazione delle serie cellulari e alterazione clonale (delezione braccio lungo cromosoma 20). A 13 anni comparsa di mielodisplasia trilineare e di alterazioni citogenetiche aggiuntive (cariotipo complesso con aberrazioni strutturali e numeriche ricorrenti), alla citofluorimetria blasti 10%. Ricoverato per procedura trapiantologica (trapianto aploidentico da sorella T repleto) presentava infezione da SARS-CoV2 per cui si somministravano anticorpi monoclonali (Bamlanivimab+Etesevimab) e si rimandava procedura trapiantologica. Al fine di gestire la situazione ematologica venivano somministrati 2 cicli con Azacitidina con risoluzione della citopenia trilinea-

re. Nelle settimane successive MIS-C trattata con Ig e steroidi e successivo avvio a procedura trapiantologica. Il regime di condizionamento prescelto è stato TBF: Thiotepa (5 mg/kg x2) Busulfano (10 mg/kg) Fludarabina (150 mg/mq)+ Ciclofosfamide post (25mg/kg x2 a+ 3 e +5). T deplezione *in vivo* con Globulina antilinfocitaria, profilassi della GVHD con CyA e MMF. Infuse cellule nucleate midollari 4.16x108/kg, attecchimento per GN al g+13, per PLT al g+25. Nel post trapianto GvHD acuta di I grado cutanea, successivamente GVHD cronica intestinale cutanea estesa ed epatica (grado III) resistente a trattamento con steroidi e CyA e quindi trattata con fotoafesi e Ruxolitinib al quale si associava successivamente MMF ed infine Tacrolimus con migliore controllo della malattia attualmente presente a livello epatico. Ai controlli eseguiti finora sempre evidenza di stabile ricostituzione midollare allogenica in assenza di malattia documentabile. Nei pazienti con SDS è importante sottolineare l'importanza della valutazione midollare al fine di avviare a trapianto precocemente il paziente in caso di evoluzione clonale. Particolare attenzione necessita la gestione delle complicanze e comorbidità in situazioni clinica ad elevata complessità

P205

TROMBOEMBOLISMO POLMONARE RICORRENTE IN UN PAZIENTE AFFETTO DA MALATTIA DREPANOCITICA

F. Rodigari¹, G. Brugnera¹, T. Abi Nassif², G. Reggiani³, M.P. Boaro³, M. Abboud², R. Colombatti³

¹Dipartimento della salute della donna e del bambino, Università degli Studi di Padova, Italy, ²Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, American University of Beirut Medical Center, Beirut, Lebanon, ³UOC Oncoematologia pediatrica, Dipartimento della salute della donna e del bambino, Università degli Studi di Padova, Italy

Caso clinico: Un paziente libanese di sesso maschile ha ricevuto diagnosi di malattia drepanocitica (MD) HbSS all'età di 20 mesi in seguito ad accertamenti per anemia cronica. Dalla diagnosi è in terapia con amoxicillina e acido folico. A 29 mesi viene sottoposto a splenectomia dopo episodio di sequestro splenico (Hb 5,3 g/dL, PLT 106.000/mmc, splenomegalia). Dalla dimissione è in terapia con aspirina per il progressivo sviluppo di piastrinosi. A 35 mesi contrae un'infezione da rhino/enterovirus, complicata da sindrome toracica acuta destra ed embolia polmonare (EP) sinistra in assenza di TVP degli arti (Hb 11 g/dL, PLT 760.000/mmc, reticolociti 3%, D-dimero 1946 ng/mL). Lo screening trombofilico evidenzia la mutazione omozigote del gene MTHFR (C677T), con livelli di omocisteinemia pari a 5,9 umol/L in benessere clinico. Dall'età di 38 mesi è in terapia con idrossiurea e vitamina B12. A 6 anni sviluppa un nuovo episodio di sindrome toracica acuta destra complicata da EP omolaterale (Hb 9,4 g/dL, PLT 1.632.000/mmc, reticolociti 3,6 %, LDH 430 IU/L, omocisteina 5,2 umol/L). Visto il progressivo sviluppo

di piastrinosi viene eseguita la ricerca della traslocazione BCR-ABL, risultata negativa. La ricerca delle mutazioni di JAK2 non è ancora stata eseguita per motivi economici.

Discussione: Il paziente presenta plurimi fattori di rischio per lo sviluppo di EP ricorrente. Gli eventi trombotici rappresentano una complicanza della MD, determinati dalla disfunzione endoteliale legata all'emolisi cronica. La mutazione omozigote del gene MTHFR (C677T) rappresenta un ulteriore fattore di rischio, sebbene i livelli di omocisteina siano risultati nella norma e il paziente abbia supplementato acido folico e vitamina B12. L'insorgenza di eventi trombotici può essere conseguenza del progressivo sviluppo di piastrinosi, da cui l'importanza di escludere malattie mieloproliferative al fine di instaurare un'adeguata terapia.

P206

TUMORE RENALE OSSIFICANTE DELL'INFANZIA CON EMATURIA PERSISTENTE

A. Barone¹, S. Avanzini², P. Collini³, V.G. Vellone⁴, C. Morosi⁵, M.B. Damasio⁶, L. Bertolini⁷, F. Palo², S. Sorrentino⁸, E. Turrini¹, F. Introzzi¹, A. Tiri¹, R.P. Serra¹, F. Cennamo¹, A. Garaventa⁸, F. Spreafico⁹, P. Bertolini¹

¹UOC Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero Universitaria, Parma, ²UOC Chirurgia Pediatrica IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ³SS Istopatologia e Patologia Pediatrica, IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano, ⁴UOC Anatomia Patologica IRCCS Istituto Gaslini, Genova, ⁵SS Diagnostica Oncologica Pediatrica, IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano, ⁶UOC Radiologia IRCCS Istituto Gaslini, Genova, ⁷Istituto Scienze Radiologiche, Azienda Ospedaliero Universitaria, Parma, ⁸UOC Oncologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ⁹SOC Pediatra Oncologica IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano, Italy

Si segnala un raro tumore renale in un lattante con microematuria persistente ed episodi di macroematuria. Maschio, eseguiva ecografia renale alla nascita per familiarità per reni a ferro di cavallo, con riscontro di millimetrici spot iperecogeni a livello caliceale, non più visibili al controllo ecografico ad 1 mese di vita. A 3 mesi di vita presenta un episodio di macroematuria per cui eseguiva ecografia addome, con riscontro di neoformazione espansiva del rene di destra (12 x 12 mm), iperecogena e con multiple immagini anecogene millimetriche. Alla RMN, la disomogenea formazione nodulare (12x15mm) in sede mesorenale destra presentava le seguenti caratteristiche: iperintensità in T2, ipointensità in T1, contrast enhancement in corrispondenza di setti interni; parziale restrizione del segnale nelle sequenze DWI. Metaboliti delle catecolamine e acidi organici urinari nella norma, NSE, β HCG, α FP nei limiti, citologico su urine negativo. Nel sospetto di malattia non neoplastica, si monitorava con ecografie seriate che dimostravano sostanziale stabilità. Il controllo RMN a 6 mesi constatava invece dimensioni lievemente aumen-

tate della lesione aggettante nella pelvi renale a margini non ben definiti. Data la persistenza costante di microematuria, nell'ipotesi di cisti renale complicata, veniva eseguito intervento in laparotomia con exeresi completa della lesione e conservazione del parenchima renale residuo. L'esame istologico poneva il dubbio di tumore di Wilms "teratoide", e come tale veniva ritenuto meritevole di trattamento chemioterapico. La revisione istologica centralizzata diagnosticava invece un tumore Renale Ossificante dell'infanzia con indice mitotico superiore a 20/10 HPF. Tale tumore è estremamente raro ma non necessita di terapia antitumorale. (Guan et al, Pathology –Research and Practice 212:1004-1009,2016). Il bambino proseguirà follow-up clinico-strumentale.

P207

UN ANOMALO ESORDIO DI LLA

A. Campanelli, L. Antonini, S. Gobbi, B. Bruschi, I. D'Alba, V. Petroni, P. Coccia

SOsD Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Salesi, Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche, Ancona, Italy

La leucemia linfoblastica acuta è la neoplasia maligna più frequente in pediatria, attualmente ben caratterizzata dal punto di vista laboratoristico. Tuttavia, accanto alle classiche modalità di presentazione, talvolta può esordire con quadri atipici che possono determinare ritardi diagnostici. Presentiamo il caso di SA, 13 anni seguito nel nostro Reparto da febbraio 2023. A luglio 2021 comparsa di ipoacusia sinistra ingravescente fino all'anacusia con deficit vestibolare associato; per tale sintomatologia a gennaio 2022 ha effettuato RM encefalo senza mdc con riscontro di alterazione di segnale a carico della coclea e ridotte dimensioni dei nervi facciali e cocleari. Per il persistere del deficit uditivo ad ottobre 2022 ripetuta RM encefalo con mdc, con evidenza di neoformazione nel condotto uditivo interno sinistro, interpretata come neurinoma. Indagini genetiche per neurofibromatosi2 e Schwannomatosi negative. Successivamente comparsa di paresi facciali per cui ha effettuato due cicli di terapia steroidea a dicembre 2022 e gennaio 2023 con beneficio clinico, ma al controllo strumentale di gennaio 2023 riscontro di lesione compatibile con "neurinoma dorsale". A febbraio 2023, per cefalea, effettuati esami ematochimici con evidenza di piastrinopenia e linfoblasti. Posta diagnosi di LLA B e avviato protocollo BFM-AIEOP 2017. La RMN encefalo-colonna eseguita a completamento della stadiazione ha confermato le lesioni note e documentato due ulteriori aree di presa di contrasto compatibili con localizzazione di malattia. L'esame citologico del liquor ha mostrato presenza di linfoblasti. La RM encefalo eseguita al G+33 ha mostrato risposta parziale della lesione del condotto uditivo interno e risposta quasi completa delle restanti lesioni. Alla rivalutazione del G+78 è stata documentata risposta completa a livello SNC. La risposta alla chemioterapia di induzione ha consentito di interpretare la lesione del nervo acustico non come neurinoma ma come localizza-

zione di leucemia, presente un anno prima dell'esordio ematologico. La terapia steroidea eseguita potrebbe aver ulteriormente ritardato la diagnosi.

P208

UN CASO COMPLESSO DI CITOPENIA AD ESORDIO ACUTO IN CORSO DI INFEZIONE DA SARS-COV2: QUANDO LA GENETICA SPIEGA TUTTO

G. Carracchia¹, E. Bertoni¹, C. Gorio¹, S. Rossi¹, W. Accini¹, L. Giordano², G. Albrici³, F. Porta¹

¹Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili, Brescia, ²Neuropsichiatria Infantile, Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili, Brescia, ³Scuola di specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Brescia, Italy

Descriviamo il caso di un paziente di 15 anni affetto da disturbo dello spettro autistico e diabete autoimmune seguito presso il nostro centro per citopenia bilineare. In corso di infezione acuta da SARS-CoV2 il paziente ha presentato episodi critici subentranti in febbre associati a piastrinopenia e neutropenia; nel sospetto di piastrinopenia immune veniva intrapresa terapia combinata con immunoglobuline e metilprednisolone con scarsa risposta; a tre mesi dall'esordio per persistenza di piastrinopenia con fenotipo emorragico è stata avviata la terapia con Eltrombopag con scarsa risposta. Vista la presenza di crisi epilettiche e deficit neurologici focali è stato eseguito neuroimaging che mostrava lieve emorragia subaracnoidea frontale sinistra e presenza di edema citotossico corticale sinistro compatibile con quadro di encefalite corticale unilaterale nel contesto di sindrome di MELAS. Il quadro neurologico è successivamente regredito fino a completa normalizzazione e sospensione della terapia antiepilettica. L'analisi delle sottopopolazioni linfocitarie mostrava riduzione delle cellule NK, aumento delle cellule CD21low-B e delle cellule CD3+CD4-CD8-doppio-negative; ipotizzando un meccanismo di immunodisreattività è stata avviata terapia immunosoppressiva con sirolimus ottenendo in poche settimane la normalizzazione dei valori di piastrine con persistenza della neutropenia di origine autoimmune (anticorpi anti-neutrofili positivi). Le analisi genetiche per immunodeficienza con predisposizione all'autoimmunità sono risultate negative. Vista la complessità del quadro, è stato eseguito approfondimento genetico con array-CGH che evidenziato la delezione del braccio lungo del cromosoma 17 (associata a malattia cistica renale, diabete giovanile e disturbo dello spettro autistico). In particolare la delezione riscontrata nel nostro paziente include il gene SLFN14 coinvolto nei meccanismi di regolazione dell'RNA ribosomiale e descritto in letteratura come causativo di trombocitopenia con fenotipo emorragico severo. In questi pazienti è stata recentemente descritta l'iperattivazione del pathway mTOR come meccanismo compensatorio; l'inibizione della via di mTOR

migliora i meccanismi di regolazione della via di degradazione dell'RNA ribosomiale, giustificando l'induzione terapeutica di sirolimus.

P209

UN CASO DI CITOPENIA TRILINEARE ASSOCIATA AD EPATITE AUTOIMMUNE ALPS-RELATA

M. Tessitore¹, P. Stellato², A. De Matteo², G. Beneduce², G. Ranucci³, G. Menna², G. Giagnuolo²

¹Scuola di specializzazione in Pediatria Dipartimento di medicina, chirurgia e Odontoiatria "Scuola Medica Salernitana", Università degli Studi di Salerno, Baronissi, ²Dipartimento di Oncologia, Ematologia e Terapie Cellulari, UOC Ematologia, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, ³ISMETT-IRCSS Dipartimento di Pediatria, Unità di Epatologia, Palermo, Italy

Le citopenie autoimmuni (CA), idiopatiche o secondarie ad altri disordini come la sindrome linfoproliferativa autoimmune (ALPS), possono essere isolate o associarsi ad altre manifestazioni autoimmuni. Presentiamo il caso di un paziente affetto da citopenia trilineare ed epatite autoimmune ALPS-relate. Paziente di 9 anni, giungeva per citopenia trilineare ed epatite colestatica. Le indagini all'esordio mostravano citopenia moderata, ipertransaminasemia severa e iperbilirubinemia. Il work-up diagnostico per epatite acuta e cronica risultava negativo. L'esame ecografico mostrava epatomegalia, ispessimento degli spazi perportal, colecisti a pareti ispessite; assenti splenomegalia e linfadenomegalie. Lo studio immunologico mostrava inversione del rapporto CD4/CD8, assenza di linfociti Treg e incremento dei linfociti T TCRαβCD3+CD4-CD8-(DNT), aumento significativo di FASLG, IL-18 e IL-10. Lo studio midollare mostrava cellularità lievemente ridotta con presenza di tutte le serie emopoietiche senza evidenti aspetti displastici. Lo studio next-generation-sequencing non evidenziava mutazioni causative. Si poneva diagnosi di citopenia trilineare ed epatite autoimmune ALPS-relate, non essendo soddisfatti tutti i criteri diagnostici di ALPS. Il paziente praticava terapia con Ig vena e prednisone con peggioramento del quadro epatico e della crisi ematica ed insorgenza di trasfusione-dipendenza. Si decideva, pertanto, di iniziare terapia di seconda linea con azatioprina, prevalendo l'aspetto epatologico. Il paziente otteneva rapida risoluzione del quadro epatico e della trasfusione-dipendenza. Tuttavia, a distanza di otto mesi, persistevano citopenia lieve, sovrvertimento del rapporto CD4/CD8, assenza di linfociti Tregs, aumento dei Linfociti DNT. Pertanto, si decideva di iniziare terapia di terza linea con Sirolimus. Le CA con andamento cronico e interessamento multilineare sono spesso refrattarie alle terapie di prima linea. Il sirolimus ha una dimostrata efficacia nell'indurre risposte durature nei pazienti con CA ALPS-relata, essendo l'unico farmaco in grado di indurre normalizzazione dei linfociti DNT. Si ribadisce, pertanto, la necessità di utilizzare il sirolimus precocemente nelle CA refrattarie alla terapia di prima linea.

P210**UN CASO DI GRAFT FAILURE SECONDARIA POST TCSE IN SINDROME DI WISKOTT ALDRICH**

V. Sofia¹, F. Barzaghi², V. Calbi², G. Consiglieri², F. Ferrua², F. Fumagalli², V. Gallo², M. Migliavacca², S. Recupero², F. Tucci², D. Canarutto², M. Doglio², S. Cenciarelli¹, C. Filisetti¹, E. Fratini¹, M. Sambuco¹, C. Visconti¹, M.E. Bernardo², A. Aiuti², M.P. Cicalese²

¹Vita-Salute San Raffaele University, Milan, ²Pediatric Immunohematology Unit and BMT Program, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy

La graft failure (GF), possibile complicanza del trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE), può insorgere come assente (primaria) oppure dopo attecchimento (secondaria) delle cellule del donatore. Presentiamo il caso di E., noto per Sindrome di Wiskott Aldrich (WAS) e sottoposto a 17 mesi di età (febbraio 2021) a trapianto allogenico da donatore non consanguineo (MUD) 10/10 HLA matched, previo condizionamento mieloablativo con treosulfano, fludarabina, thiotepa, ATG e rituximab. Anticorpi anti-HLA: negativi. Sorgente: midollo osseo. TNC infuse: 7.4×10^8 /kg. Decorso post-trapiantologico nella norma, non GvHD acuta. Dal G+60 calo della conta piastrinica e incremento della quota host su chimerismo (sangue periferico totale host 2.2% - donore >90%, CD3+ host 2.7% - donore >95%, CD15+ host 6.7% - donore >80%, sangue midollare totale host 21.5% - donore >70%). Introdotta pertanto terapia steroidea orale con prednisone (dose 0.4 mg/kg/die) e terapia antirigetto orale con micofenolato mofetile (MMF) (dose 15mg/kg per 3 volte/die), con stabilizzazione della conta piastrinica (80000/mmc). A luglio 2021, per infezione da adenovirus, sospensione della terapia con MMF. Successivamente, per ulteriore calo della conta piastrinica (30000-40000/mmc), intraprese terapie con analoghi del recettore della trombopoietina eltrombopag (novembre-marzo 2022) e romiplostim (marzo-giugno 2022), sospesi per mancata risposta ematologica e ipertransaminasemia. Alle successive analisi del chimerismo predominanza della quota host, soprattutto nei compartimenti mieloide e linfocitario B (ultimo +2 anni post TCSE: sangue periferico totale host >45% - donore 20%, CD3+ host 15% - donore >60%, CD15+ host >60% - donore 0.2%, CD19+ host >50% - donore 3.6%). Per tale riscontro, riacensione di autoimmunità e ripetute vasculiti da immunocomplessi, il paziente è candidato a secondo TCSE da differente donatore. La GF, infrequente ma fatale complicanza del TCSE, ha eziologia multifattoriale. Dalla letteratura emerge maggiore incidenza dopo condizionamento con treosulfano. Sono necessarie misure preventive e l'identificazione precoce delle cause, per ripristinarle e garantire un attecchimento stabile.

P211**UN CASO DI INSUFFICIENZA RENALE CRONICA IN PAZIENTE CON PREGRESSO TUMORE DI WILMS (TW) BILATERALE, RUOLO DELLA MUTAZIONE DI WT1... ANCORA MOLTO DA SCOPRIRE**

V. Hassan¹, F. Spreafico², G. Gattuso², M. Massimino², D. Biasoni³, C. Morosi⁴, F. Paglialonga⁵, W. Morello⁵

¹Università degli Studi di Milano, ²Oncologia pediatrica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, ³Urologia, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, ⁴Radiodiagnostica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, ⁵Nefrologia Pediatrica Dialisi e Trapianto, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italy

Caso clinico: A.R. paziente di origine egiziana con anamnesi familiare muta per patologie oncologiche e renali. A 11 mesi di vita viene diagnosticato un TW bilaterale. Trattato nel 2008 con chemioterapia (Vincristina Actinomicina Doxorubicina), nefrectomia totale destra e parziale sinistra secondo il protocollo TW-AIEOP2003. Follow up regolarmente eseguito e concluso nel 2012 (a 5 anni di vita). A febbraio 2022 riscontro di insufficienza renale grave (creatinina sierica 4,8 mg/dl). Per tale riscontro viene inviato a consulenza specialistica nefrologica: avviata terapia emodialitica, attualmente in corso, e terapia orale per insufficienza renale cronica. Nel dubbio di un disordine legato a mutazione di WT1 viene ricercata la mutazione (NGS), con riscontro di variante patogenetica c.1105C>T.

Discussione: Il gene WT1, identificato nel 1990 come predisponente il TW, codifica per un fattore di trascrizione con un ruolo essenziale nel normale sviluppo del sistema urogenitale. Varianti patogeniche sono associate non solo a TW ma anche a Sindrome di Danys Drash, Sindrome di Frasier, Sindrome di Meacham e sindrome nefrosica di tipo 4. Numerosi studi hanno confermato che la mutazione germinale di WT1 è presente nel 8-14% dei TW, in questi casi solitamente l'età alla diagnosi è inferiore rispetto ai pazienti che non presentano la mutazione (1 anno vs 3 anni) e nel 40% dei casi il tumore è bilaterale. A livello istologico sono tumori con prevalente componente stromale. Quando la mutazione è presente a livello germinale la modalità di trasmissione è autosomica dominante solitamente con penetranza incompleta. La conoscenza precoce della mutazione di WT1 in un paziente con TW potrebbe modificare l'atteggiamento diagnostico (con follow up nefrologico specialistico) e terapeutico (nefrectomia parziale – chemioterapici non nefrotossici). In quest'ottica riteniamo importante discutere degli eventuali benefici di una diagnostica genetica sistematica per questi pazienti rispetto a un approccio tradizionale fenotipo- genotipo.

P212**UN CASO DI IPOGAMMAGLOBULINEMIA PERSISTENTE IN UNA PAZIENTE CON SINDROME MIELODISPLASTICA SAMD9L-ASSOCIATA SOTTOPOSTA A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE**

F. Torchio¹, P. Quarello², F. Licciardi³, F. Saglio², F. Fagioli²

¹Dipartimento di Pediatria, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, ²Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, Centro Trapianti Cellule Staminali e terapia

cellulare, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, ³Dipartimento di Pediatria Specialistica, Unità di Immunologia-reumatologia, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, Italy

Caso clinico: Una paziente di due anni, in follow-up per pregresso episodio di aplasia midollare, si presentava alla nostra attenzione per piastrinopenia, neutropenia ed ipogammaglobulinemia. Dopo l'esecuzione di un agoaspirato midollare ed una osteomielobiopsia veniva posta diagnosi di mielodisplasia tipo Citopenia Refrattaria. L'analisi citogenetica rilevava la presenza di monosomia del cromosoma 7 per cui la paziente veniva sottoposta a trapianto di cellule staminali emopoietiche (TSCE) da donatore non correlato dopo regime di condizionamento mieloablattivo con ottima ricostruzione emopoietica, ma persistente ipogammaglobulinemia. Al giorno + 26 dal TCSE la paziente ha presentato una riattivazione dell'EBV per cui sono stati somministrati quattro cicli di Rituximab. Durante il follow-up il quadro di ipogammaglobulinemia è rimasto invariato per cui è stata avviata una terapia sostitutiva con immunoglobuline sottocute. Nel sospetto di un difetto congenito dell'immunità, è stato eseguito un esoma clinico su campione salivare con riscontro di una variante patogenetica de novo a carico del gene SAMD9L c.[3074G>A]. Dal punto di vista immunologico, dopo quattro anni dal trapianto, la paziente presenta un quadro di ipogammaglobulinemia (IgG 706 mg/dl in terapia sostitutiva, IgA e IgM in range) con sottopopolazioni linfocitarie nella norma e switched memory B cells (CD19+CD27+IgM-IgD-) <1%.

Discussione: Le mutazioni attivanti di SAMD9L si associano a quadri clinici caratterizzati da citopenia, mielodisplasia, deficit neurologici ed ipogammaglobulinemia tramite un meccanismo patogenetico ignoto. Dalle ricerche effettuate in letteratura questo è il primo caso di ipogammaglobulinemia persistente post-TCSE in una paziente con mutazione di SAMD9L. È difficile discernere se la persistenza dell'ipogammaglobulinemia sia un effetto a lungo termine della terapia con Rituximab o manifestazione primitiva del difetto genetico non correggibile tramite TCSE. Una survey volta a valutare la ricostruzione immunologica nei pazienti con mutazioni di SAMD9L post-TCSE è auspicabile al fine di valutare la capacità del trapianto di correggere il difetto umorale in questi pazienti.

P213

UN CASO DI MEDICINA DI PRECISIONE APPLICATA: QUANDO È IL TARGET A FARE LA DIFFERENZA

L. Figà¹, N.G. Maiorano¹, M. Nebiolo¹, M. Ponzoni², C. Brignole², F. Pastorino², M. Capasso³, A. Garaventa⁴, L. Amoroso⁴

¹Università degli Studi di Genova, ²Laboratorio di Terapie Sperimentali in Oncologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ³CEINGE Biotecnologie Avanzate, Napoli, ⁴UOC Oncologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy

Introduzione: Il neuroblastoma (NB) ad alto rischio che recidiva ha una prognosi infausta e le attuali metodiche di Next Generation Sequencing (NGS) hanno migliorato la capacità di rilevare alterazioni molecolari targetabili predittive di una medicina personalizzata.

Caso clinico: Paziente maschio con diagnosi di NB ad alto rischio all'età di 3 anni, stadio M, con massa mediastinica destra associata a compressione midollare e metastasi osteomidollari. Trattato inizialmente secondo protocollo europeo SIOPEL con 8 cicli di chemioterapia (schema COJEC), exeresi parziale della massa mediastinica posteriore, chemioterapia ad alte dosi con Busulfano-Melphalan e autotrapianto di cellule staminali periferiche, radioterapia sul letto tumorale (21Gy) e immunoterapia (anticorpo monoclonale antiGD2 e acido cis retinoico). La rivalutazione di malattia di fine immunoterapia evidenziava recidiva locale e metastatica di malattia trattata con chemioterapia (Temozolomide-Irinotecan), boost radioterapia sulla recidiva in sede della pregressa lesione paravertebrale. A distanza di circa 20 mesi dalla prima recidiva si assisteva ad una seconda recidiva metastatica. Il paziente veniva pertanto arruolato al protocollo PREME (PersonalizedMedicine), eseguita biopsia di una delle lesioni paravertebrali e in attesa dei risultati di profilazione genomica del tumore, si avviava a chemioterapia (Topotecan-Ciclofosfamide). PREME evidenziava tre diverse mutazioni target tra cui una mutazione del gene PIK3R1. Dopo discussione multidisciplinare (MTB) si optava per modificare lo schema terapeutico in corso associando Sirolimus a Temozolomide e Irinotecan, raggiungendo una remissione completa di malattia.

Discussione: L'iperattivazione di mTOR gioca un ruolo importante nella proliferazione tumorale di una grande varietà di tumori tra cui il neuroblastoma. Il Sirolimus, andando a legarsi alla proteina FKBP12, forma un complesso molecolare che inibisce l'attività di mTOR, determinando l'apoptosi delle cellule tumorali. Il caso riportato è l'esempio di come si possa combinare il farmaco target alla chemioterapia in assenza di tossicità maggiori ottenendo risultati incoraggianti e duraturi nel tempo.

P214

UN CASO DI NEOPLASIA A FENOTIPO MISTO: DIFFICOLTÀ DIAGNOSTICHE E PERCORSO TERAPEUTICO PERSONALIZZATO

F. Trevisan, M. Veltroni, D. Cuzzubbo, V. Tintori, T. Casini, A. Tondo

AOU IRCCS Meyer Firenze, Italy

L. paziente di 14 anni con diagnosi iniziale di linfoma linfoblastico T (coinvolgimento timico, mediastinico, linfonodale, pancreatico e renale) infiltrazione midollare <25%, non localizzazioni SNC. Inizia protocollo di trattamento con buona risposta al giorno +8. La biopsia effettuata sulle lesioni renali mostra però un quadro morfologico e immunoistochimico compatibile con neoplasia mieloide. Si tratta quindi di una neoplasia a fenotipo misto. Le analisi genetiche identificano la pre-

senza di mutazione RUNX1 presente sia su cellule midollari che su biopsia renale, e delezione interstiziale del gene PTEN unicamente sui blasti midollari. La mutazione PTEN è rara nelle leucemie linfoblastiche T pediatriche e determina una maggior resistenza ai trattamenti chemioterapici. Il fenotipo misto ci pone dubbi sul miglior approccio terapeutico. Decidiamo di seguire un protocollo chemioterapico personalizzato (blocco HR2 di AIEOP-BFM LLA2017, blocco HR1 e poi blocco HR3 detossificato). L. mostra una buona risposta al trattamento sia alle valutazioni strumentali (risposta sulle lesioni pancreatiche e renali, remissione completa delle restanti lesioni) che come malattia minima residua midollare. In considerazione della malattia ad alto rischio e al fenotipo bilineare viene deciso di effettuare consolidamento in prima linea con trapianto di cellule staminali ematopoietiche aploidentico (non disponibile donatore MUD). A distanza di 3 mesi dal trapianto L. mostra una diffusa ripresa di malattia (localizzazioni addominali, pancreatiche, spleniche e renali) con marcata iperleucocitosi. Il trattamento citoriduttivo con prednisone e ciclofosfamide fallisce e si opta per chemioterapia con ciclofosfamide ed etoposide. Viene valutata la possibilità di farmaci target tramite test di chemiosensibilità delle cellule periferiche a singoli farmaci o ad associazioni sinergiche, ma i blasti mostrano resistenza alla maggior parte di farmaci testati. Il paziente non risulta peraltro eleggibile per protocolli sperimentali (T-CAR allogeniche) nazionali e internazionali. L. inizia un percorso palliativo mantenendo una buona qualità di vita. Il decesso avviene dopo circa 40 giorni dalla recidiva.

P215

UN CASO DI SYNOVIAL SARCOMA INTRATORACICO PEDIATRICO CON MUTAZIONE DI BRAF V600E

I. Russo¹, S. Barresi², P. Di Paolo³, V. Di Ruscio¹, A. Serra¹, I. Giovannoni², S. Vallesi², A. Stracuzzi², E. Miele¹, A. Mastronuzzi¹, R. Alaggio², A. Ferrari⁴, G.M. Milano¹

¹Dipartimento di Oncoematologia, terapie geniche e cellulari, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma, ²Dipartimento di Patologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma, ³Dipartimento di Radiologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma, ⁴Unità di pediatria oncologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano, Italy

Il sarcoma sinoviale (SS) è un tumore mesenchimale altamente maligno che si manifesta principalmente negli adolescenti e nei giovani adulti. Il trattamento del SS è multimodale e comprende chirurgia, radioterapia e chemioterapia. La prognosi complessiva è generalmente buona nei bambini e negli adolescenti con malattia localizzata, tuttavia peggiora notevolmente nei pazienti recidivati, con una sopravvivenza a 5 anni intorno al 30%. I pazienti recidivati non hanno approcci di cura standardizzati, di conseguenza, vi è un forte bisogno di nuove strategie terapeutiche. Riportiamo il caso di un

ragazzo di 15 anni con SS intratoracico, recidivato dopo chemioterapia, chirurgia e radioterapia adiuvante. L'analisi molecolare dei campioni tumorali tramite next generation sequencing (NGS) ha identificato la mutazione BRAF V600E, comunemente riscontrata nei melanomi e nei tumori papillari della tiroide, ma meno diffusa (in genere <5%) in altri tipi di tumore. Il paziente ha pertanto ricevuto trattamento target con inibitore di BRAF (Vemurafenib) ottenendo una risposta parziale prolungata, una sopravvivenza libera da progressione di 6 mesi e una sopravvivenza globale di 19 mesi. Non sono stati riportati effetti collaterali di grado 3-4. Questo caso evidenzia il ruolo dell'uso routinario di tecniche di NGS per guidare la scelta del trattamento e in particolare nei pazienti affetti da SS, per determinare la frequenza della mutazione di BRAF.

P216

UN RARO CASO DI LEUCEMIA ACUTA LINFOBLASTICA EARLY T-CELL PRECURSOR E SINDROME DI NOONAN CON PTPN11 MUTATO

M. Mazzoni¹, R. Parasole², D. Melis¹, G. Cazzaniga³, P. Stellato²

¹Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Sezione Pediatria, Università degli Studi di Salerno, Baronissi,

²Dipartimento di Oncologia, Ematologia e Terapie Cellulari, UOC Ematologia, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, ³Centro Ricerca Tettamanti, Clinica Pediatrica Università di Milano Bicocca, Ospedale San Gerardo, Monza, Italy

Introduzione: La Sindrome di Noonan (SN) è una condizione genetica con una prevalenza di 1:1000-2500 nati, caratterizzata da dismorfismi facciali, bassa statura e difetti cardiaci congeniti. Nel 50% dei casi il gene mutato è PTPN11 che codifica per la proteina SHP-2, del pathway RAS/MAPK, la cui sovraregolazione è associata anche ad alterata attività insulinica e aumentata predisposizione allo sviluppo di neoplasie ematologiche, tra cui la Leucemia Mielomonocitica Giovanile e, meno frequentemente, la Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA) B, rari sono i casi di LLA di tipo T. Nota anche la correlazione tra SN e tumori neuroepiteliali disembrionoplastici (DNET).

Caso clinico: C.S., 15 anni, affetta da SN con mutazione del gene PTPN11 (c.922A>G (p.Asn308Asp)), in follow-up per lesione iuxta-sottocorticale in sede temporo-basale posteriore destra, sospetta per DNET. A marzo 2023 presentava comparsa di linfadeniti dure, indolenti e tendenti alla confluenza a sede laterocervicale e sotto-mandibolare. Sulla base dei rilievi ematologici, si poneva diagnosi di LLA Early T-cell Precursor con presenza di traslocazione PICALM::MLLT10 ed iniziava le cure secondo Protocollo AIEOP-BFM ALL 2017. Pur presentando buona risposta al prednisone al 8° giorno (blasti 250/μl), è stata stratificata come High Risk per blasti >10% al 15° giorno ed al 33° giorno persisteva il 3% di blasti. Durante l'induzione, in 18° giornata è stata registrata l'insorgenza di diabete iatrogeno (glicemia a digiuno 436 mg/dl) per cui ha necessitato di terapia

insulinica.

Conclusioni: In letteratura è descritto un solo caso di LLA-T in paziente con SN e mutazione PTPN11. Sarebbe auspicabile redigere un registro di Noonan e LLA, al fine di continuare l'analisi di correlazione genotipo-fenotipo con nuovi casi di leucemie, monitorare eventi avversi e outcome. Essendo noto il ruolo cruciale nella risposta cellulare agli stimoli esterni della via delle MAPK, è importante considerare questo pathway per osservare o prevenire le possibili complicanze di questi pazienti durante trattamenti chemioterapici.

P217

UN RARO CASO DI LINFOMA PRIMITIVO DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

J. Forte¹, T. Perillo², P. Muggeo², M. Grassi², F. De Leonardis², C. Raguseo¹, E. Pentassuglia¹, R. Messina³, F. Signorelli³, G. Ingravallo⁴, N. Santoro²

¹*Scuola di specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Bari*, ²*UOC di Pediatria Ospedaliera ad indirizzo Oncoematologico, AOUC. Policlinico di Bari*, ³*Dipartimento di Scienze Mediche di base, Neuroscienze e organi di senso, UOC di Neurochirurgia, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Bari*, ⁴*Dipartimento di Medicina di Precisione e rigenerativa e area Ionica, UOC di Anatomia Patologica, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Bari, Italy*

Introduzione: Il linfoma primitivo del sistema nervoso centrale pediatrico (PCNSL) rappresenta un'entità nosologica molto rara. In età pediatrica, il linfoma anaplastico a grandi cellule (ALCL) cerebrale è il secondo sottotipo più comune di PCNSL. Data la rarità della condizione, spesso la patologia viene misconosciuta ed è gravata da un'importante mortalità.

Caso clinico: Presentiamo il caso di un bambino caucasico di 9 anni che ha presentato episodi critici subentranti in apiressia per i quali è stato sottoposto a risonanza magnetica cerebrale con riscontro di due lesioni isointense a livello della falce cerebrale e della superficie superiore del tentorio. Tali segni radiologici hanno orientato inizialmente per meningiomi maligni. Pertanto, è stata eseguita escissione chirurgica completa di tali lesioni. All'analisi immunohistochimica le cellule tumorali sono risultate positive per CD30, EMA e ALK e per marcatori delle cellule T (CD3, CD4, CD5): reperto compatibile con diagnosi di ALCL del sistema nervoso centrale (SNC). La TAC total body non ha rivelato inizialmente presenza di ulteriori localizzazioni di malattia. Prima dell'avvio della chemioterapia il paziente ha presentato febbre di ndd, per cui è stato nuovamente sottoposto a TC total body, con riscontro di linfadenopatie diffuse, risultate FDG-PET/TC positive. Tali riscontri hanno orientato per una diffusione di malattia. Il paziente quindi, per la particolare aggressività della malattia, è stato trattato secondo Protocollo AIEOP LNH-97 con 6 cicli di polichemioterapia e profilassi SNC con terapia intratecale. Il paziente ha terminato la terapia ed è in remissione completa ad un anno di follow-up.

Conclusioni: Pur essendo un'entità rara, l'ALCL del SNC dovrebbe essere sempre considerato nella diagnosi differenziale, per un appropriato approccio diagnostico multidisciplinare ed un avvio tempestivo di una corretta terapia, considerata la prognosi spesso infausta legata al ritardo diagnostico di una patologia misconosciuta e ingannevole.

P218

UNA RARA E PROGRESSIVA COMPLICANZA EXTRA-EMATOLOGICA DELLA DISCHERATOSI CONGENITA CONDIZIONA SFAVOREVOLMENTE L'OUTCOME POST-TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE

G. Dell'Orso¹, E. Massaccesi², L. Arcuri², S. Giardino¹, F. Pierri¹, C. Dufour², M. Faraci¹

¹*Trapianto di Cellule Staminali Ematopoietiche, Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Trapianto di Midollo Osseo, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova*, ²*Ematologia, Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Trapianto di Midollo Osseo, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy*

Introduzione: La Discheratosi congenita (DC) è caratterizzata dall'associazione un'insufficienza midollare con manifestazioni extra-ematologiche. Solo la prima può essere corretta attraverso un trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE).

Caso clinico: Il paziente è stato ricoverato per la prima volta a 18 mesi per trombocitopenia e neutropenia, con cellularità midollare severamente ridotta per età anagrafica (20%). Un fenotipo complesso con distrofia ungueale, retinopatia essudativa bilaterale, ipoplasia cerebellare, lunghezza patologica dei telomeri e mutazione de novo di TINF2 risultava compatibile con una sindrome di Revesz. All'età di 21 mesi, il paziente è stato sottoposto a TCSE da donatore non familiare HLA-identico, complicato da rigetto secondario e seguito da un TCSE aploidentico TCRαβ/CD19-depleto dal padre. Il decorso post-trapianto appariva soddisfacente, con assenza di GvHD. 17 mesi dopo il TCSE, si osservava un primo riscontro di acrocianosi e cianosi delle labbra durante il pianto, con saturazione dell'O₂ pari all'89-93% in assenza di segni clinici di dispnea. Dopo numerose procedure diagnostiche che risultavano negative, uno studio con scintigrafia di ventilazione-perfusione polmonare risultava suggestiva per uno shunt destro-sinistro (Pulmonary-Systemic flow ratio 30%) attraverso microfistole arteriovenose intrapolmonari. Nonostante un trattamento con danazolo 100mg al giorno per 3 mesi e in seguito una terapia anti-angiogenica con bevacizumab 5mg/kg a settimana, si osservava una progressione del quadro con SatO₂ in progressivo calo fino a 50% e ossigenodipendenza domiciliare, e Pulmonary-Systemic flow ratio 65% alla scintigrafia di controllo.

Conclusioni: L'aumentata sopravvivenza dei pazienti affetti da telomeropatia permette di aumentare la conoscenza rispetto a manifestazioni extra-ematologiche rare. Questo caso descrive una complicanza vascolare

polmonare poco prevedibile e priva di approcci terapeutici standardizzati. Un pattern simile è stato riportato solo in altri 3 casi trattati senza successo. La prognosi di questi pazienti rimane complessa nonostante i migliori risultati del TCSE e delle terapie di supporto.

P219

UNA TROMBOCITOSI PERSISTENTE

G. Bossù, E. Turrini, F. Cennamo, M. Maltese, R. Serra, A. Tignanelli, A. Tiri, F. Introzzi, P. Bertolini, A. Barone
UOC Pediatria e Oncoematologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Italy

Caso clinico: B.L., 9 anni, è stata inviata alla nostra attenzione dal Curante per riscontro di trombocitosi persistente da circa 2 anni in corso di esami effettuati per cefalea. Valori di piastrine compresi tra 652.000 e 809.000/ul. L'anamnesi personale escludeva episodi infettivi, la familiare patologie significative. Obiettività clinica nella norma. Sono stati eseguiti accertamenti, tra i quali un'ecografia addome che evidenziava alcuni nuclei di tessuto splenico in loggia splenica, i maggiori delle dimensioni di circa 18 x 16 mm. La risonanza magnetica dell'addome confermava plurime nodularità tissutali confluenti con misura complessiva pari a 61 x 20 x 52 mm (33 cm³ di volume). Tali dimensioni, inferiori alla norma per età (v.n. 75 cm³), configuravano un quadro di ipoplasia splenica.

Discussione: L'ipospenia, ovvero la riduzione dell'attività della milza, costituisce una causa trascurata di trombocitosi in età pediatrica. La disfunzione splenica può avere cause funzionali oppure anatomiche, quali l'ipoplasia splenica e l'asplenia (assenza parziale o completa di tessuto splenico). Queste varianti anatomiche sono rare: l'incidenza di asplenia nella popolazione pediatrica è di circa 1 su 600.000 nati, ma la condizione è probabilmente sottostimata e spesso viene riconosciuta incidentalmente in età adulta. L'identificazione è rilevante in quanto potenzialmente associata a trombocitosi, infezioni gravi da batteri capsulati (*S. Pneumoniae*, *Haemophilus Influenzae*, *Neisseria Meningitidis*), quadri sindromici complessi (sindrome di Ivemark, sindrome APECED) e, nel lungo periodo, aumentato rischio di trombosi venosa profonda e ipertensione polmonare. Conclusioni: Nell'algoritmo diagnostico della trombocitosi in età pediatrica vanno tenute in considerazione le cause anatomiche di ipospenia, ovvero l'ipoplasia splenica e l'asplenia, spesso identificabili con metodiche di imaging di primo livello.

P220

UTILIZZO DELLA CHEMIOTERAPIA EMPIRICA SALVA-VITA IN PICCOLA PAZIENTE AFFETTA DA SARCOMA DI KAPOSI HIV-CORRELATO

G. Lucaroni¹, A.M. Farina², G.P. Gissoni², M.R. Augurio³, M. Capasso⁴, S. Ruotolo⁴, F. De Gregorio⁴, M.A. Capozza⁴, M.G. Pionelli⁴, F. Pitta⁴, L. Punzi², F. Castellano², E. Bruzzese⁵, A. Lo Vecchio⁵, A. Guarino⁵, M.E. Abate⁴

¹*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Salerno*, ²*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli*, ³*Scuola di Specializzazione in Oncologia, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli*, ⁴*UOC Oncologia Pediatrica, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli*, ⁵*UOC Malattie Infettive Pediatriche, AOU Federico II, Napoli, Italy*

Introduzione: Il sarcoma di Kaposi (KS) è una neoplasia maligna che origina da cellule endoteliali infettate da HHV-8, virus endemico nell'Africa Sub-Sahariana. Dei quattro sottotipi esistenti, quello epidemico risulta associato all'infezione da HIV.

Presentazione del caso: Descriviamo il caso di una bambina di origini africane di 17 mesi HIV-positiva, non precedentemente trattata e giunta in Italia a Gennaio 2023. La paziente si ricoverava presso il reparto di Malattie Infettive Pediatriche per linfadenopatia generalizzata ed impegno mediastinico, dove iniziava il trattamento antiretrovirale per infezione da HHV-8. Per l'instaurarsi di linfadenomegalia ingravescente, grave piastrinopenia refrattaria alla terapia steroidea, anemia emolitica e dispnea respiratoria, e dopo aver riscontrato la presenza di cellule fusate atipiche alla citologia linfonodale, la bimba giungeva alla nostra attenzione per il sospetto diagnostico di KS endemico ad andamento aggressivo. Considerata l'instabilità clinica della bambina, si somministrava chemioterapia empirica con Doxorubicina liposomiale e successivamente giungeva l'esito dell'esame citologico che confermava la presenza di cellule fusate di origine endoteliale CD31+, CD34+ e HHV-8+, patognomiche di KS. Il trattamento è proseguito associando alla terapia antiretrovirale il trattamento chemioterapico con Doxorubicina liposomiale (20 mg/m² ev ogni 21 gg) secondo le linee guida Europee (EDF/EADO/EORTC), con rapida riduzione delle linfadenomegalie e normalizzazione dei valori emocromocitometrici.

Conclusioni: La paziente è risultata affetta da una forma aggressiva di KS endemico, le cui manifestazioni cliniche sono determinate dal microambiente infiammatorio tumorale. Se non trattata tempestivamente mediante l'associazione chemioterapica e antiretrovirale, questa forma di KS risulta spesso fatale. Il quadro clinico severo ha giustificato l'utilizzo empirico della chemioterapia salva-vita nel sospetto di KS prima ancora della conferma citologica. La rapida risoluzione delle manifestazioni in seguito ai primi cicli di chemioterapia, garantendo un miglioramento della sopravvivenza attesa dal 3-4% al >90%, conferma che in queste forme l'associazione terapeutica doxorubicina liposomiale e HAART risulta indispensabile.

P221

VARIANTE IN SINGOLA DOSE IN GENE MPO: EREDITARIETA DIGENICA? QUANDO L'ESOMA CLINICO PONE PROBLEMI INTERPRETATIVI

G. Albrici¹, C. Gorio², E. Bertoni², G. Carracchia², W. Accini², L.D. Notarangelo³, F. Porta²

¹*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Brescia,* ²*UO Oncoematologia pediatrica, Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili di Brescia,* ³*Direzione medica, Presidio Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili di Brescia, Italy*

L'utilizzo di tecniche molecolari ha ampliato le diagnostiche delle neutropenie congenite (NC); tuttavia, il riscontro di varianti non descritte o presenti in singola dose in malattie autosomico-recessive, richiede conferma o esclusione del loro ruolo causativo. Inoltre, casi ad ereditarietà digenica sono riportati in patologia umana, NC comprese. Descriviamo il caso di un maschio di 30 anni seguito dall'età di 18 mesi per neutropenia grave ($<200 /\text{mm}^3$) con unico riscontro di variante del gene MPO in singola dose. Anamnesi familiare negativa. 3 episodi infettivi maggiori entro l'anno di vita con neutropenia grave non associata a manifestazioni extramidollari; iniziato trattamento con G-CSF a 0,5-0,7 ug/kg 3 volte alla settimana; non più infezioni e normalizzazione dei neutrofili con ripresa della neutropenia alla sospensione del G-CSF. Sono risultati negativi o nella norma: anticorpi anti-neutrofili, sottopopolazioni linfocitarie, immunoglobuline sieriche, DHR-123, striscio periferico (in un solo caso segnalato deficit di MPO), aspirato midollare, cariotipo su sangue midollare. BOM: non displasia, cellularità normale. Serie mieloide con spostamento maturativo verso le forme immature e moderato incremento degli eosinofili. Pannello NGS per neutropenie (35 geni noti): negativo. Clinical exome: riscontro di inserzione in eterozigosi c.90_107dup esone 1 del gene MPO; variante classificata come probabilmente patogenetica.

Conclusioni: Mutazioni bialleliche del gene MPO con deficit della mieloperossidasi comportano neutropenia e aumentata suscettibilità alle infezioni. Non sono al momento descritte varianti in singola dose associate a fenotipo infettivo e il riscontro di DHR-123 normale nel nostro caso escluderebbe delezioni a carico dell'altro allele, non rilevabili da clinical exome. L'assenza di varianti in geni noti per NC suggerisce una possibile eredità digenica che necessita di approfondimenti (WGS). Il dato di varianti germinali in eterozigosi in MPO associate a predisposizione allo sviluppo di neoplasie mieloidi pone cautela nel follow up.

PSICOLOGIA

P222

AMICIZIE E FUTURO NEL VISSUTO DI GIOVANI ADULTI CON ESORDIO DI PATOLOGIA ONCOLOGICA IN ETÀ ADOLESCENZIALE

T. Geuna, D. Concas, G. Zucchetti, C. Battaglini, S. Ciappina, M. Giordano, C. Peirola, E. Roccia, E. Biasin, F. Fagioli

Ospedale infantile Regina Margherita, Torino, Italy

La malattia vissuta in adolescenza rappresenta un evento destabilizzante in una fascia di età già caratterizzata da forti cambiamenti. Un aspetto evolutivo fondamentale di questi anni è costituito dai legami amicali e dal gruppo dei coetanei, che forniscono nuovi modelli identificatori e nuovi riferimenti di rispecchiamento su cui si innesta la costruzione dell'identità adulta. La nostra ricerca si propone di indagare, per questa fascia di età, gli aspetti psicologici relativi all'esperienza di malattia e agli effetti di questa sulle capacità relazionali dei pazienti come la costruzione, il mantenimento dei rapporti di amicizia e i cambiamenti corporei, tipici dell'adolescenza, ai quali si aggiungono gli effetti della patologia e delle cure. Lo studio ha previsto la somministrazione di un'intervista qualitativa semistrutturata ad adolescenti e giovani adulti che hanno avuto un esordio di malattia tra i 15 e i 18 anni. Le aree di indagine sono state quattro: storia di malattia, amicizie, cambiamenti corporei e di identità, pensieri relativi al futuro. Le interviste sono state raccolte attraverso l'uso di strumenti digitali, questa scelta è stata fatta per permettere ai ragazzi maggiore privacy e libertà di espressione. Dalle 10 interviste, fino a questo momento raccolte, emerge come la malattia abbia avuto un impatto importante sulle relazioni con i pari, modificando e in alcuni casi interrompendo le frequentazioni precedenti l'insorgere della patologia. Le amicizie rimaste o nate successivamente risultano essere un riferimento più solido, poiché fondato su valori più profondi. Inoltre, rispetto ai cambiamenti corporei, dovuti principalmente agli effetti collaterali delle terapie, i ragazzi hanno riportato nei loro vissuti grandi difficoltà di gestione e di integrazione della loro immagine alterata. Gran parte degli intervistati si sentono profondamente cambiati dall'esperienza di malattia ma si registra anche una forte e positiva apertura verso il futuro. Nel poster saranno approfonditi i temi sopracitati ed ampliato il campione dei partecipanti.

P223

ANALISI PRELIMINARI DELLO STUDIO OSSERVAZIONALE "QOL-BLINA": REPORT MAGGIO 2023

F. Petruzzello¹, R. Capasso¹, G. Menna¹, G. Sepe¹, S. Cesaro², V. Kiren³, M. Spinelli⁴, N. Santoro⁵, M.G. Valsecchi⁶, D. Silvestri⁶, E. De Marco⁷, E. Galea⁸, R. Parasole¹

¹*AORN "Santobono-Pausilipon", Dipartimento di*

Oncologia, Ematologia e Terapie Cellulari, Napoli, ²Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento Materno Infantile, Azienda Ospedaliera-Universitaria Integrata, Verona, ³UOC Oncoematologia Pediatrica IRCCS Materno Infantile "Burlo Garofalo", Trieste, ⁴Clinica Pediatrica ASST Ospedale San Gerardo, Monza, ⁵Policlinico - Pediatria ad indirizzo Oncoematologico, Bari, ⁶CORS Ospedale "San Gerardo", Monza, ⁷UOC Ematologia Pediatrica AOU, Catania, ⁸AO Pugliese Ciaccio, UO Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Catanzaro, Italy

Introduzione: La Qualità di vita (QoL) nei bambini/adolescenti sottoposti a terapie oncologiche è ancora poco analizzata così come l'influenza degli aspetti psicosociali nel promuovere il benessere del paziente/caregiver durante il percorso di cura (Smith *et al.*, 2010).

Obiettivi: L'obiettivo dello studio è analizzare la QoL in soggetti pediatrici con LLA-B, arruolati nel protocollo AIEOP-BFM-LLA-2017 a rischio intermedio/alto e trattati, dopo randomizzazione, con SOC (Gruppo 1) o immunoterapia con blinatumomab (Gruppo 2).

Materiali e Metodi: Da Febbraio 2022 a Maggio 2023 sono stati reclutati 23 pazienti/caregiver (età 2-17 anni) nei 6 Centri AIEOP attivati su 26 che hanno aderito.

Sono stati somministrati i seguenti questionari: • PAT (Assessment Tools, Kazak, 2006); • PedsQoL (Pediatric Quality of Life Inventory 3.0) cancer module.

Risultati: *Livelli di QoL:* • 8 pazienti sottoposti a SOC: - 2 bassi, - 5 intermedi, - 1 alti. • 15 pazienti sottoposti a Blinatumomab: - 5 bassi, - 8 intermedi, - 2 alti. *Livelli di QoL sul Rischio Psicosociale:* • 7 pazienti con Rischio Psicosociale Basso: - 6 intermedi, - 1 alti. • 11 pazienti con Rischio Psicosociale Specifico/intermedio: - 4 bassi, - 5 intermedi, - 2 alti. • 5 pazienti con Rischio Psicosociale Alto: - 3 bassi, - 2 intermedi.

Conclusioni: I dati preliminari, tratti da 23 pazienti su un campione atteso di 200 soggetti, non permettono ancora conclusioni. Tuttavia, dai risultati relativi ai pazienti finora arruolati: • non si osservano differenze significative di QoL rispetto alla terapia somministrata (SoC o Blina) e agli eventuali sintomi fisici correlati; • nessun paziente con Rischio Psicosociale basso riporta bassi livelli di QoL; • nessun paziente con rischio psicosociale alto riporta alti livelli di QoL.

P224

ANALISI RELATIVA AGLI EFFETTI DEL LABORATORIO DI CERAMICO-TERAPIA SULLO STATO FISICO E PSICHICO DEI PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA PATOLOGIE ONCOLOGICHE E SOTTOPOSTI A CHEMIOTERAPIA

A. Guido¹, A. Romano², L. Peruzzi¹, M. Tibuzzi³, A. Ruggiero², D.P.R. Chieffo⁴

¹UO Oncologia Pediatrica, UO Psicologia Clinica, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma, ²UO Oncologia Pediatrica, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma, ³Fondazione Lene Thun, Roma, ⁴UO Psicologia

Clinica, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma, Italy

In linea con gli Standard Europei per la cura dei bambini stabiliti dalla SIOPE, con le linee di indirizzo del Comitato SIPO-AIEOP e con la Carta dei Diritti del Bambino in Ospedale, l'intervento psicologico rivolto al Paziente Oncologico Pediatrico, opera all'interno di un modello di presa in carico globale del paziente e di tutto il nucleo familiare con un approccio bio-psico-sociale. L'area psicologica, in questo contesto, oltre al sostegno psicologico attiva progetti multidisciplinari per migliorare la qualità di vita durante l'ospedalizzazione. Il laboratorio di ceramico-terapia, avviato da circa 10 anni presso l'U.O. Oncologia Pediatrica della Fondazione Policlinico Gemelli in collaborazione con Fondazione Thun, ha l'obiettivo di promuovere risorse positive e benessere psicologico stimolando il canale artistico-espressivo. Nel 2022 è stato avviato uno studio per analizzare l'effetto dell'attività di ceramico-terapia sullo stato fisico e psichico dei pazienti. I criteri di inclusione sono stati: diagnosi oncologica, età >5 anni, ricovero ordinario per chemioterapia, assenza di complicanze acute. Le variabili analizzate sono state: Variabili medico-cliniche (presenza di dolore: Wong-Baker scale; presenza di fatigue, presenza di malessere, presenza di nausea: CTCAE) e Variabili psicologiche (Impatto traumatico: CRIES 13; Ansia: STAI-C; Valutazione vissuti emotivi: VAS-visual analogue scale). Per quanto riguarda le variabili psicologiche, dall'analisi preliminare dei dati (N=25) attraverso la VAS che valuta il vissuto percepito dai pazienti (su Umore, Ansia, Rabbia, Livello di Energia) tra prima(T0) e dopo(T1) il laboratorio di ceramica, si evidenzia un trend in positivo di tutte le variabili analizzate ed una riduzione significativa delle variabili ansia e rabbia. Similmente, dai dati ottenuti attraverso la somministrazione della WONG-BAKER Scale per la valutazione della presenza di dolore e la classificazione CTCAE per la valutazione della presenza di fatigue, malessere e nausea, al T1 è stato osservato un netto miglioramento delle manifestazioni cliniche che erano state registrate al T0.

P225

BURNOUT IN ONCOLOGIA PEDIATRICA: TEAM BUILDING E CERAMICO-TERAPIA COME STRATEGIA PER MIGLIORARE IL CLIMA EMOTIVO E LE DINAMICHE DI GRUPPO

A. Guido¹, L. Peruzzi¹, L. Dario², M. Tibuzzi³, A. Ruggiero², D.P.R. Chieffo⁴

¹UO Oncologia Pediatrica, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS Roma, UO Psicologia Clinica, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS Roma, ²UO Oncologia Pediatrica, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS Roma, ³Fondazione Lene Thun, Roma, ⁴UO Psicologia Clinica, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS Roma, Italy

Il burnout, come definito dall'OMS, è una sindrome caratterizzata da negatività, cinismo, ridotta energia ed

efficacia professionale. Gli operatori sanitari che operano in situazioni ad alto grado di complessità sono impegnati in relazioni «professionali» che sollecitano il canale emotivo costantemente. Le emozioni generate dal bambino malato possono creare negli operatori, complessi meccanismi psichici e portare a situazioni stressanti. Partendo dalle linee guida SIOP, l'U.O. di Oncologia Pediatrica della Fondazione Policlinico Universitario Gemelli, è impegnata in un progetto pilota multidisciplinare per prevenire/limitare il burnout nel personale, intervenendo sugli aspetti dannosi dell'ambiente lavorativo. Nel 2022 insieme a Fondazione Lene Thun è nato il Progetto sperimentale ArtOut rivolto al personale sanitario utilizzando la ceramico-terapia e i suoi benefici per prevenire il burnout e migliorare il clima emotivo del team. Il progetto ha coinvolto come primo step il personale infermieristico che è stato guidato in focus group integrati con il lavoro espressivo e la manipolazione dell'argilla. Il percorso è stato condotto da una ceramista THUN e dalla psicologa dell'U.O. di Oncologia Pediatrica. Lo studio di prevalenza condotto al T0 con lo scopo di valutare il grado di burnout dell'equipe assistenziale (N=19) è stato effettuato con i seguenti test: Maslach Burnout Inventory-MBI, Toronto Alexithymia Scale-TAS20, Difficulties in Emotion Regulation Scale-DERS. Nel MBI è stato rilevato un rischio alto nella scala Gratificazione Personale (32.94), rischio moderato nella Depersonalizzazione (9) e rischio basso nell'Esaurimento Emotivo (15.57). Nella TAS20 (54.15) e nella DERS (90.78) il punteggio totale ricade nel range clinicamente significativo per alessitimia e per disregolazione emotiva. Tutte le variabili analizzate e rivalutate alla fine del percorso ArtOut (al T1) hanno mostrato un significativo miglioramento. Il progetto ArtOut ha favorito la condivisione delle emozioni, liberato energie psichiche conflittuali favorendo il benessere psicologico e il clima emotivo del gruppo di lavoro.

P226

CAREGIVERS ALLO STOP THERAPY: L'UTILIZZO DEI GRUPPI AMA PER L'INTEGRAZIONE DELLA STORIA DI MALATTIA

V. Lo Re, A. Gemini, A. Prete, M. Isabella, R. Sara, P. Ilaria

SSD Oncoematologia Pediatrica, IRCCS Policlinico di S. Orsola, Bologna, Italy

Lo stop therapy è un importante momento di transizione e di adattamento per i pazienti e per i caregivers. I genitori dei bambini sopravvissuti al cancro sperimentano vissuti di rabbia e solitudine, paura di una ricaduta e difficoltà nel riprendere la vita com'era prima della diagnosi. Essi manifestano ansia, attacchi di panico, depressione, PTSS (flashback) e disturbi del sonno. Seppur tutt'ora raramente previsti per i caregivers, i gruppi di auto mutuo aiuto (AMA) sembrano costituire un valido strumento di supporto complementare agli interventi tradizionali. Dal 2019 sono stati attivati i gruppi AMA "La tazza della conversazione" per genitori

di pazienti oncologici fuori terapia. Il setting gruppale tra pari con un vissuto simile contrasta l'isolamento e fornisce continuità e supporto sociale. Inoltre garantisce ai genitori un confronto su tematiche simili. Nonostante la partecipazione al gruppo AMA è libera, in considerazione della particolarità del setting, si è deciso per una modalità ibrida, ovvero è il terapeuta che dà indicazioni per l'inserimento nel gruppo. I gruppi prevedono 10 sedute di 90 minuti a cadenza quindicinale, con la presenza di uno psicoterapeuta afferente alla clinica e un facilitatore. Finora sono stati condotti due cicli, uno in presenza (pre pandemia) e uno online. Nei primi incontri si rimarca l'importanza della riservatezza; i partecipanti si presentano e raccontano il percorso di malattia del figlio. Negli incontri successivi la narrazione è incentrata sulla ripresa della quotidianità e sul confronto su temi relativi all'attività scolastica, alla preoccupazione per le recidive, alla crescita evolutiva del figlio. Nel complesso, il clima gruppale di scambio reciproco favorisce l'acquisizione di strategie di coping differenti. La narrazione, in un ambiente neutrale, consente di recuperare i ricordi degli eventi connessi alla patologia e di ricostruirli all'interno della storia di malattia del figlio, la quale viene ridimensionata e integrata all'interno della propria traiettoria di vita.

P227

EVOLUZIONE DELLE ALTERAZIONI NEUROPSICOLOGICHE E COGNITIVE DALLA DIAGNOSI AL FOLLOW-UP NEI BAMBINI CON TUMORE CEREBRALE

M. Toniutti¹, T. Zilli², C. Pilotto³, F. Tuniz⁴, P. Cogo⁵, I. Liguoro³

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Udine, DAME, Udine, ²IRCCS Medea "Nostra Famiglia", San Vito al Tagliamento (PN), ³Clinica Pediatrica, Dipartimento Materno-Infantile, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale (ASUFC), Udine, ⁴Unità operativa di Neurochirurgia, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale (ASUFC), Udine, ⁵Clinica Pediatrica ASUFC, Dipartimento di Area Medica (DAME), Università degli Studi di Udine, Udine, Italy

Negli ultimi decenni la prognosi dei pazienti con tumore cerebrale in età pediatrica è molto migliorata, con possibilità di sopravvivenza globale al 70-80%. La chirurgia costituisce ancora il gold standard terapeutico. Tuttavia, i tumori cerebrali rimangono una delle principali cause di invalidità permanente ad esordio infantile, con complicità anche a distanza temporale che interessano sempre più frequentemente la sfera neurocognitiva. Scopo di questo studio prospettico è valutare l'evoluzione nel tempo di alcune funzioni neuropsicologiche dei bambini affetti da neoplasia cerebrale, dalla diagnosi (T0), alla fase post-operatoria (T1) e a 18 mesi dalla fine del trattamento (T2). Da gennaio 2019 a settembre 2022 abbiamo arruolato 22 pazienti con esordio di neoplasia cerebrale (età media alla diagnosi 10.5±3.8 anni; M:F=1,4:1). Rispetto ai valori di normalità (>7), sono emersi a T0 deficit nel linguaggio (fluenza seman-

tica punteggio mediano 7.0; $p=0.037$), attenzione (7.0; $p=0.02$), memoria visuo-spaziale (copia disegno generale 6.5; $p=0.004$; specifica 5.0; $p<0.001$; motoria 3.0; $p<0.001$) e nella percezione sociale (teoria della mente 7.0; $p=0.016$). Nella fase post-intervento (T1) si è confermata solo l'alterazione della memoria visuo-spaziale (copia disegni motoria 5.0; $p=0.024$), mentre i restanti domini sono risultati nella norma, in particolare nei pazienti con neoplasia di alto grado (figura complessa di Rey- Osterrieth 3.5; $p=0.011$). La valutazione neurocognitiva a T2 ha mostrato un trend in declino del QI significativo rispetto al T0 (93 a T2 vs 100 a T0, $p=0.05$). In conclusione, i pazienti con neoplasia cerebrale possono presentare deficit neurocognitivi già alla diagnosi, soprattutto se affetti da tumore di alto grado. La chirurgia potrebbe avere un effetto positivo nel recupero di alcune funzioni. Tuttavia, a distanza di mesi/anni si può assistere ad un declino cognitivo. Pertanto, risulta necessario seguire questi pazienti con uno stretto follow-up che comprenda anche valutazioni neurocognitive così da individuare precocemente eventuali deficit e proporre un percorso riabilitativo personalizzato.

P228

FAMIGLIE NELLA TEMPESTA. IL TEST DEL DISEGNO DELLA 'PERSONA SOTTO LA PIOGGIA' IN ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA COME TERMOMETRO DELLA RELAZIONE MADRE-FIGLIO

P. Colavero¹, D. Scarponi², A. Cocciolo¹, D. Rizzo¹, V. Simone¹, A. Tornesello¹

¹UOC Oncoematologia Pediatrica, PO Vito Fazzi, ASL Lecce, ²UOC Pediatria Pession, IRCCS AOU S. Orsola, Bologna, Italy

Il test del disegno della 'persona sotto la pioggia' (Fay 1923), test carta-matita facile da applicare ed intuitivo, indaga nella sua apparente semplicità la risposta a un fattore stressante, come la malattia, i meccanismi di difesa principali e secondari e l'adattabilità del soggetto, intesa come resilienza. Partendo dalla definizione di 'funzione per pensare i pensieri' del bambino (Bion 1962), derivante direttamente da quella genitoriale, per cui ad una difficoltà mentale materna, come quella legata alla diagnosi di cancro del figlio, farebbe eco una reazione patologica del figlio, e consapevoli quindi della fisiologica interdipendenza psicologica madre-figlio, da maggio 2023 abbiamo iniziato ad applicare il test alla coppia madre-bambino/ adolescente, in modo da poter osservare le interconnessioni psichiche in diversi momenti dell'iter di malattia, potendo confrontare così le condizioni e le risorse mentali materne con lo stato psichico del figlio. Il test del disegno della 'persona sotto la pioggia' continuerà quindi ad essere proposto e applicato a tutti i bambini e agli adolescenti sino ai 18 anni colpiti da leucemia e linfoma e alle loro madri in tre diversi momenti: punto 0 (al momento del ricovero, prima ovvero della comunicazione della diagnosi), punto 1 (entro due settimane dalla comunicazione della diagnosi), punto 2 (a tre mesi dall'inizio delle terapie).

I disegni verranno analizzati secondo i 30 indici grafici descritti da Castellazzi (2018) e secondo il concetto di 'informe' per come analizzato in psicopatologia da Stanghellini (2018, 2022) e da noi utilizzato come 'categoria fenomenologica' fondamentale del corpo malato. In 12 mesi di lavoro ci proponiamo quindi di raccogliere il materiale sufficiente per una prima valutazione della nostra ipotesi rispetto al legame e al conseguente rapporto mentale tra madre e figlio nella situazione stressante di malattia e conseguenti terapie.

P229

IDEAZIONE SUICIDARIA (IS) NEI LUNGO SOPRAVVIVENTI DA TUMORE PEDIATRICO (LSTP): UNO STUDIO MONOCENTRICO

S. Oberti, B. Nicolas, R. Haupt, R. Tallone, A. Beccaria, A. Aulicino, M. Muraca

Centro DOPO, Dipartimento di Emato-Oncologia Pediatrica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy

I lungo sopravvissuti da tumore pediatrico (LSTP) sono una popolazione a rischio di sviluppare patologie croniche, fisiche o psicosociali. In ambito psichiatrico, importante indicatore di malessere è l'ideazione suicidaria (IS). Tuttavia, pochi studi esaminano la prevalenza dell'IS nei LSTP. Nel nostro centro, prima della visita di follow-up (t0) associata alla consegna del Passaporto del Lungo-sopravvissuto (SurPass) e dopo 6 mesi dalla stessa (t1), viene chiesto ai LSTP di compilare alcuni questionari indaganti problematiche psicofisiche intercorrenti. Tra questi, il Brief Symptom Inventory-18 (BSI-18), valuta anche la presenza di "idee di togliersi la vita" prevedendo cinque livelli di risposta: "per nulla", "molto poco", "moderatamente", "molto" e "moltissimo". In caso di positività al sintomo abbiamo indagato variabili come fatigue, ansia, rabbia e depressione correlate con il rischio di IS e pianificata presa in carico ospedaliera o territoriale. Dei 207 LSTP arruolati al t0 21 (10%) presentavano positività all'IS definita come "molto poco" presente in 12 casi (57%), "moderatamente" in 7 (33%), "molto" in 1 (5%), "moltissimo" in 1 (5%). 16 LSTP (3 con IS) non hanno risposto al t1, lasciandone 191 (92%) valutabili. Al t1, per 9/18 (50%) con IS al t0, il "sintomo" era scomparso, per 2/18 (11%) migliorato, per 6/18 (33%) stabile mentre per 1/18 peggiorato (da "molto poco" a "molto"). Tra i LSTP con assenza di IS al T0, 8/173 (4%) dichiararono IS (5 "molto poco", 3 "moderato") al t1. In conclusione, dopo la consegna del SurPass, l'IS è scomparsa o migliorata in 11/18 (61%) ma comparsa in 8/173 (4%) LSTP. Pur non riconoscendo nell'intervento un fattore determinante nell'evoluzione dell'IS, causa scarsità del campione, pensiamo che indagare variabili, maggiormente riscontrate tra i LSTP in letteratura e correlate al rischio di IS, oltre che una più attenta valutazione psicologica al momento della consegna del SurPass, possa ridurre preventivamente l'insorgenza dell'IS.

P230

IL PASSAPORTO DEI LUNGO-SOPRAVVIVENTI DOPO TUMORE PEDIATRICO: VALUTAZIONE DELL'IMPATTO DELLA SUA CONSEGNA AL GASLINI.

F. Bagnasco¹, R. Haupt², C. Venturino³, M. Muraca², S. Di Profio³

¹Unità di Biostatistica, Direzione Scientifica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ²DOPO Clinica, Divisione di Ematologia e Oncologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ³Unità di Psicologia clinica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy

Premessa: Il passaporto consiste in un documento cartaceo ed elettronico contenente la storia clinica, le informazioni dettagliate sui trattamenti ricevuti e un piano di cura personalizzato. Il documento è stato sviluppato per migliorare la comprensione da parte dei lungo-sopravviventi dopo tumore pediatrico (LSTP) delle terapie, dei potenziali effetti tardivi e per facilitare il periodo di transizione dalla cura pediatrica a quella adulta. Questo studio pilota valuta l'esperienza dei LSTP, dopo la consegna al Gaslini della prima versione del passaporto, in termini di soddisfazione per le informazioni ricevute e di reazioni emotive.

Metodi: Un questionario Likert, incentrato sulle aree della comunicazione, distress, responsabilizzazione e relativi domini, è stato inviato per posta a 314 LSTP tra il 2012 e 2015. L'associazione tra queste aree e le caratteristiche cliniche è stata valutata con modelli di regressione logistica.

Risultati: Al questionario hanno risposto 190 (60,5%) LSTP, 50,5% erano maschi, con diagnosi di neoplasia ematologica (29,5%) o tumore solido (70,5%). L'età mediana alla diagnosi e al follow-up era rispettivamente di 4 e di 18 anni. Il 98,3% degli intervistati si è dichiarato soddisfatto delle informazioni ricevute, la consapevolezza è aumentata nel 71,3%, mentre la consegna del passaporto ha causato preoccupazione nel 14,8%. Le tre aree analizzate sono risultate significativamente associate, i LSTP con distress erano più responsabilizzati ($p<0.001$) e avevano percepito un'atmosfera meno favorevole per la comunicazione ($p=0.025$) rispetto agli intervistati senza distress. I LSTP responsabilizzati hanno mostrato un rischio aumentato di quasi 8 volte di provare distress, OR=7.7, 95% IC (1.5-38.2), rispetto agli intervistati non responsabilizzati.

Conclusioni: Il passaporto migliora la comunicazione con i LSTP sui potenziali effetti tardivi ed aumenta la loro consapevolezza. Questi risultati saranno utili per finalizzare un'indagine futura e per migliorare la strategia della consegna del passaporto soprattutto ai sottogruppi più vulnerabili per evitare loro inutili oneri psicologici.

P231

INTERVENTO DIRETTO SU FAMIGLIE E PAZIENTI ATTRAVERSO UN CICLO DI INCONTRI SULLA DREPANOCITOSI: EVIDENZE E RIFLESSIONI

M.E. Delle Fave¹, V. Marchiori², E.J. Maran¹, M.P. Boaro¹, G. Reggiani¹, I. Baido¹, A. Biffi¹, R. Colombatti¹

¹UOC Oncoematologia Pediatrica, DIDAS Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedale – Università Padova, ²Dipartimento di Psicologia dello Sviluppo e della Socializzazione, Università di Padova, Italy

Abstract: La drepanocitosi presenta un elevato “disease burden” con conseguenze sulla qualità di vita e sul benessere emotivo. Questi possono essere migliorati grazie alla conoscenza della malattia, strategie per gestirla e dal confronto con i pari. “Un viaggio intorno a noi!” è un ciclo di incontri per i pazienti affetti da drepanocitosi e rispettive famiglie, al fine di migliorare il proprio e l'altrui benessere. Lo scopo specifico è duplice: informare ed aggiornare pazienti e famiglie sulla malattia, creare e rafforzare la rete di persone con cui confrontarsi che vivono giornalmente con la patologia. Il ciclo di incontri vede il susseguirsi di due parti: una parte informativa, psicoeducativa in cui vengono fornite informazioni sulla malattia; una parte grupppale, di natura terapeutica e psico-affettiva in cui i pazienti lavorano in gruppo, condividendo la propria esperienza. La parte informativa prevede tre incontri frontali, in cui i professionisti del gruppo drepanocitosi affrontano temi di natura medica, sociale e psicologica. Per agevolare la comprensione sono stati suddivisi in tre gruppi divisi per fasce d'età. Nello specifico hanno partecipato agli incontri 27 famiglie, 53 familiari, 3 ragazzi adulti, 11 adolescenti e 7 bambini. Tra i pazienti 17 maschi e 16 femmine di 8 nazionalità, tutti residenti in Italia. Gli incontri si sono svolti in italiano e in simultanea italiano-inglese per gli adulti. Le domande poste hanno riguardato la curabilità e le cure della malattia, aspetti prevedibili; altri interventi hanno fatto emergere le difficoltà della quotidianità, come l'influenza degli acari, la trasmissibilità della malattia in caso di vicinanza, o indicazioni su cibi che possono essere d'aiuto a prevenire le crisi dolorose. In conclusione, la prima parte del progetto ha fatto emergere il bisogno di aggiungere alle indicazioni e strategie mediche, psicologiche e sociali, informazioni più di vita quotidiana, che per i professionisti solitamente passano in secondo piano.

P232

L'EMDR IN PSICONCOLOGIA PEDIATRICA CONFRONTO TRA LA TERAPIA EMDR E LA PSICOTERAPIA STANDARD NELLA RIDUZIONE DEI SINTOMI DA PTSD IN PAZIENTI PEDIATRICI, SIBLINGS E CAREGIVER

E. Roccia¹, S. Ciappina¹, G. Zucchetti¹, C. Battaglini¹, D. Concas¹, T. Geuna¹, M. Giordano¹, C. Peirolo¹, E. Faretta², I. Fernandez², F. Fagioli¹

¹Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, ²EMDR Italia, Italy

Nell'ambito dell'oncologia pediatrica la malattia rappresenta un evento traumatico che impatta sulla vita dell'intero nucleo familiare. L'obiettivo dello studio è quello di valutare l'efficacia della terapia EMDR nel ridurre lo stress e l'impatto emotivo della malattia confrontandola con la Psicoterapia standard. E' stata effettuata una valutazione su due tempi, Tempo 0 (T0) e

Tempo 1 (T1) e su due gruppi. Il Gruppo di Controllo (GC) rappresentato dai pazienti a cui è stata proposta la presa in carico psicologica standard, il Gruppo Sperimentale (GS) rappresentato dai pazienti a cui è stato proposto l'EMDR. A T0 sono stati somministrati il Termometro del Distress e lo IES-R. A T1, dopo 6/8 sedute di psicoterapia o di EMDR sono stati somministrati gli stessi test più il Post-traumatic Growth Inventory-PTG. Oggi i dati vedono un campione di 39 soggetti, 17 GS e 22 GC. A T0 il Distress medio per entrambi i gruppi è in media di 8,75 e decresce a T1 in entrambi i gruppi. Dal test IES-R sono state prese in analisi le tre sottoscale: Evitamento, Intrusione e Iperarousal. I risultati mostrano un'intensa attivazione emotiva a T0 in entrambi i gruppi, soprattutto nella sottoscala dell'Intrusione. A T1 si osserva una riduzione dell'impatto emotivo soprattutto nella scala dell'Intrusione ed in particolare nel Gruppo Sperimentale. A T1 dal test PTG i risultati evidenziano in entrambi i gruppi un cambio nella scala dei valori della loro vita. I pazienti del GS riferiscono di sentirsi più forti e di aver coltivato nuovi interessi grazie al percorso di cura, di più, rispetto al GC. Questi dati forniscono risultati tendenzialmente analoghi tra i due gruppi nella riduzione dell'attivazione emotiva. L'EMDR tuttavia appare più rapido nella riduzione dei sintomi da PTSD, rispetto alla psicoterapia standard. I dati confermano l'efficacia dell'EMDR sul benessere psicologico e aprono la strada verso future ricerche.

P233

LA SCUOLA DURANTE LE CURE: UNA FOTOGRAFIA TRA DIDATTICA E PROGETTI

C. Peirollo, M. Giordano, G. Zucchetti, S. Ciappina, C. Battaglini, D. Concas, T. Geuna, E. Roccia, E. Barisone, F. Fagioli

Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, Italy

Affrontare la malattia oncologica in età pediatrica significa, tra i vari risvolti, doversi confrontare con un vero e proprio cambiamento della vita e delle abitudini intra e extra familiari. In questo scenario le cure oncologiche, lunghe e impegnative, intaccano significativamente l'esperienza scolastica che, a seconda della specifica fase di età, normalmente permette ai bambini e ai ragazzi di compiere fondamentali sperimentazioni dal punto di vista educativo/sociale nonché psicologico. Da questo presupposto il centro Torinese di oncoematologia pediatrica O.I.R.M., ha nel tempo sviluppato una sempre maggiore attenzione verso la cura dell'aspetto scolastico, portando alla definizione di un modello di coordinamento e di supporto alla continuità educativa tra servizio ospedaliero e territorio, facilitato soprattutto dalla didattica telematica, in grado di accompagnare il paziente oncologico lungo il suo percorso di cura. L'obiettivo è di offrire una maggiore continuità e ricchezza formativa, esperienza fondamentale per la crescita e lo sviluppo sociale in età pediatrica. La nostra struttura attualmente dà la possibilità di frequentare la scuola ospedaliera per ogni ordine e grado e conta per

a.s. 2022-23: 40 bambini scuola dell'infanzia, 39 bambini scuola primaria, 15 ragazzi scuola secondaria di primo grado, 29 ragazzi scuola secondaria di secondo grado. I 123 pazienti sono seguiti sotto tutti gli aspetti previsti dalla programmazione didattica ministeriale della scuola italiana, con un coordinamento continuo con la scuola territoriale e la possibilità, in base alle condizioni mediche specifiche, di sostenere gli esami di stato conclusivi del percorso scolastico. Al fine di fornire un'offerta più ampia sono predisposti laboratori operativi in collaborazione con l'Università di Torino, le Associazioni UGI e AIL e le Fondazioni. Verrà presentato un nuovo spazio infanzia esterno al presidio ospedaliero al fine di permettere ai bambini più piccoli (3-5 anni) immunodepressi di sperimentare attività ludico/didattiche. Tutti i progetti in corso verranno presentati in fase congressuale.

P234

LA VERSIONE ITALIANA DEL PEDIATRIC QUALITY OF LIFE INVENTORY™ (PedsQL™) 3.0 MODULO SODDISFAZIONE SANITARIA EMATOLOGIA/ONCOLOGIA: AFFIDABILITÀ E VALIDITÀ IN RADIOTERAPIA

E. Marconi¹, F. Beghella Bartoli², E. Meldolesi², S. Mariani², G. Panza², G. Flauto³, A. Nardangeli⁴, L. Dinapoli¹, T. Carmen Lees⁵, A. Guido¹, A. Ruggiero⁶, A. Mastronuzzi⁷, M.A. Gambacorta², V. Valentini², D.P.R. Chieffo¹, S. Chiesa²

¹UOS di Psicologia Clinica, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Rome, Italy,

²UOC di Radioterapia Oncologica, Dipartimento Diagnostica per Immagini, Radioterapia Oncologica ed Ematologia, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Rome, Italy, ³Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy, ⁴Radioterapia Oncologica, IRCCS Regina Elena National Cancer Institute, Rome, Italy, ⁵Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust, London, UK, ⁶UOC di Oncologia Pediatrica, Dipartimento della Salute della Donna, del Bambino e di Sanità Pubblica, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Rome, Italy, ⁷Dipartimento Oncoematologia, Terapia Cellulare, Terapie Geniche e Trapianto Emopoietico, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Rome, Italy

Introduzione: Durante il percorso di cura radioterapico paziente oncologico pediatrico e familiare possono sperimentare forte disagio e stress, infatti, alla condizione traumatica della diagnosi oncologica e dei trattamenti (chirurgici o farmacologici) si aggiungono procedure quotidiane che oltre a essere complesse hanno un forte impatto sulla routine familiare. Le misure relative Health Related Quality of Life (HRQOL) costituiscono un indicatore fondamentale in ambito sanitario, per il monitoraggio clinico del paziente e per fornire indicatori utili a stabilire l'efficacia degli interventi di supporto. La presenza di strumenti standardizzati e condivisi è ancora scarsa in Italia in questo ambito. Lo scopo del presente studio è quello di creare la versione Italiana del

PedsQL™ 3.0 Healthcare Satisfaction in Hematology/Oncology Module (PedsQL™HSHOM) e avviare il processo di validazione nell'ambito della radioterapia pediatrica.

Metodi: La versione italiana del PedsQL™HSHOM è stata sviluppata seguendo le linee guida PedsQL™. Il processo di traduzione linguistica prevedeva tre fasi: traduzione in avanti, traduzione all'indietro e test sul campo. Per l'obiettivo è stato creato un Gruppo Multiprofessionale (GMP) così composto: 1 psicologo pediatrico, 2 radio-oncologi, 1 specializzando in radio-oncologia e 1 infermiera pediatrica inglese-italiana.

Risultati: La versione italiana del PedsQL™HSHOM è stata testata su un gruppo di 25 genitori (2 padri; 23 madri) di pazienti pediatrici in radioterapia presso la Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS. I soggetti hanno indicato modifiche, suggerimenti o semplicemente validato le versioni proposte; tutti hanno chiesto spontaneamente di poter rispondere alle domande. I punteggi preliminari sulla soddisfazione sono di seguito riportati: Soddisfazione generale=94%; Informazioni=85%; Inclusione della famiglia=87%; Comunicazione=88%; Competenze tecniche=88%; Bisogni emotivi=90%.

Conclusioni: La versione italiana del modulo PedsQL™ sembra essere uno strumento valido e funzionale per indagare la soddisfazione dell'assistenza sanitaria.

P235

LABORATORIO DI CUCINA: STARE BENE DIVERTENDOSI IN BRIGATA

M.C. Morresi, J. De Francesco, C. Chiarini, A. Folegatti, M. Ragazzo, G. Robustelli, M. Marinoni

Ospedale F. Del Ponte, SSD Oncoematologia Pediatrica, Varese, Italy

Introduzione: L'idea del progetto "Laboratorio di Cucina" nasce dalla volontà di costruire per i pazienti adolescenti l'opportunità di ritrovarsi e di industriarsi per il perseguimento di un obiettivo comune, in un clima di divertimento. La pianificazione di un'attività di gruppo trova spazio nel mondo della cucina: cucinare insieme significa partecipare attivamente alla progettazione, sviluppo e presentazione del risultato. L'obiettivo è di diminuire il livello di distress legato alla malattia oncologica, favorendo la socializzazione tra pari, promuovendo un benessere psicosociale ed emotivo.

Metodi: Sono stati coinvolti 8 adolescenti (5 F, 3 M) del DH Oncoematologico pediatrico dell'Ospedale Del Ponte di Varese, di età compresa tra i 15 e i 19 anni, con i quali sono stati effettuati sei incontri a cadenza mensile, della durata di 3 ore, presso una cucina professionale, affiancati da una psicologa-psicoterapeuta, una dietista e da volontari. Durante il 1° incontro riservato alla scelta di ricette da produrre e all'individuazione degli ingredienti necessari, nel rispetto alle regole per una corretta alimentazione, è stato valutato il distress dei partecipanti attraverso il Termometro del Distress (TD) strumento validato in psiconcologia. I successivi

incontri sono stati dedicati al lavoro in cucina con la produzione dei piatti con contemporanea spiegazione dei principi nutritivi nelle materie prime. All'ultimo incontro è stato riproposto il TD per documentare eventuali modificazioni.

Risultati: Utilizzando lo strumento del TD si è rilevato un netto miglioramento del livello di distress psicologico dei ragazzi: si è passati da un punteggio medio ad inizio progetto di 6/10, ad un punteggio medio di 3/10 rilevato durante l'ultimo incontro.

Conclusioni: Attraverso la relazione tra pari, avvalendosi del sostegno e della collaborazione del gruppo, i ragazzi hanno sviluppato le proprie autonomie, in un clima di divertimento e condivisione, con un rilevante beneficio rispetto ai propri vissuti emotivi.

P236

LE REAZIONI EMOTIVE E COMPORTAMENTALI DEI BAMBINI SOTTOPOSTI A PROCEDURE IN ONCOLOGIA PEDIATRICA PREPARATI ATTRAVERSO TECNICHE NON-FARMACOLOGICHE PER IL CONTROLLO DEL DOLORE E DELL'ANSIA

S. Capretto¹, B. Ghinelli¹, S. Pomi¹, F. Bianco¹, C. Vecchi¹, R.P. Serra², F. Cennamo², A. Tiri², A. Barone², F. Introzzi², M. Maltese², A. Tignanelli², E. Turrini², L. Guidotti², F. Solari², I. Fontanili², P. Bertolini²

¹Progetto Giocamico, Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma, ²Reparto di Oncoematologia pediatrica, Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma, Italy

Lo studio si è proposto di esplorare le reazioni emotive e comportamentali dei pazienti oncoematologici sottoposti a procedure dolorose in sedoanalgesia, preparati con tecniche non-farmacologiche. Gli psicologi, attraverso tecniche di distrazione (giochi o tablet, libro, bolle di sapone) accompagnano il paziente dall'attesa fino alla sedazione. La rilevazione in quattro momenti ha incluso la Children's Emotional Manifestation Scale (CEMS): t1, prima dell'inizio dell'attività; t2, durante l'attività proposta; t3, durante la fase immediatamente pre-sedazione; t4, al risveglio. (Punteggi da 1 a 5 su 5 items: i punteggi alti corrispondono a reazioni emotive di maggiore disagio). In totale, sono state prese in esame 317 procedure, rachicentesi, midollo aspirato, installazione/ rimozione CVC, eseguite in tre luoghi diversi: sala operatoria (117), sala medicazione del reparto di degenza (163) o stanza di degenza (37). Si è evidenziata una correlazione inversa tra le reazioni emotive rilevate con la scala CEMS e l'età del paziente in tutte le rilevazioni. Si è notato che i punteggi alla CEMS in t1, t2 e t3 risultano più alti se le procedure vengono effettuate in sala operatoria, mentre sono più bassi se svolte nella stanza di degenza o nella sala medicazioni del reparto di degenza. L'attesa in pre-sala operatoria comporta un innalzamento dei punteggi della CEMS, con maggiori manifestazioni emotive in t2, t3 e t4. L'analisi dei punteggi su 151 procedure, eseguite nello stesso contesto, per pazienti di età >2 anni (18 pazienti) ha rilevato una costante riduzione del punteggio di t2 rispetto a t1, evidenziando l'efficacia delle tecniche non farmacologiche nel controllo dell'ansia.

Infine, si è rilevato che l'assenza del coinvolgimento del genitore alle attività proposte sia correlato a maggiori punteggi alla CEMS in t1, t2 e t3. I risultati emersi potrebbero essere utilizzati per migliorare il percorso di preparazione dei bambini alle procedure invasive.

P237

L'EMPOWERMENT EMOTIVO DEI BAMBINI DELL'ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA TRAMITE ATTIVITÀ ESPERIENZIALI COMPLEMENTARI ALL'ASSISTENZA - FONDAZIONE ZOOM

C. Battaglini, G. Zucchetti, S. Ciappina, D. Concas, T. Geuna, M. Giordano, C. Peirolo, E. Roccia, D. Bertin, F. Fagioli

Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, Italy

L'ospedalizzazione dovuta ad un percorso di cura lungo e complesso come quello che affrontano i bambini affetti da malattie oncoematologiche provoca sicuramente vissuti di sofferenza, paura e rabbia. Tali vissuti sono comuni e contestuali alla situazione di malattia e ai lunghi ricoveri che il bambino e i caregiver devono affrontare. Per questo, nasce l'esigenza di lenire lo stato di distress emotivo tramite la proposta di attività complementari all'assistenza. E' stato quindi ideato insieme alla Fondazione Zoom un libro contenente diverse attività esperienziali che si pongono come obiettivo quello di alleviare, attraverso momenti di intrattenimento dai risvolti educativi, il periodo di ospedalizzazione. Lo scopo è quello di fornire ai bambini momenti di svago attraverso il loro coinvolgimento in attività ludiche e ricreative che includono l'osservazione dell'acquario situato presso il reparto Isola di Margherita. I bimbi saranno quindi accompagnati alla lettura di un quaderno esperienziale che prevede attività che includono l'esplorazione di alcuni aspetti emotivi interni. Le attività hanno l'obiettivo di far acquisire al bambino nuove conoscenze rispetto al mondo animale, favorendone il rispecchiamento emotivo ed aiutandoli ad esprimere i loro pensieri e le loro paure. Il progetto avrà inoltre l'obiettivo scientifico di rilevazione dell'efficacia della partecipazione alle attività esperienziali complementari all'assistenza in termini di benessere psicologico ed impatto emotivo durante il percorso di ospedalizzazione dei piccoli pazienti. I risultati preliminari mettono in luce che il quaderno esperienziale si è rivelato efficace ed ha permesso ai piccoli pazienti di sviluppare nuove conoscenze rispetto al proprio mondo interno, alleviando il peso dell'ospedalizzazione. Lo studio è tuttora in corso e verrà ampliato; è previsto un campione di circa 30 pazienti tra i 6 e i 15 anni i cui risultati verranno presentati in sede congressuale.

P238

L'IMPORTANZA DELLO STAFF SUPPORT PER GLI INFERMIERI DI ONCOLOGIA PEDIATRICA: UN'ANALISI APPROFONDATA

B. Palmentieri, M. Palumbo, G. Fontanella, G. Menna
Dipartimento Oncologia Pediatrica A.O.R.N. Santobono-Pausilipon, Napoli, Italy

Lo scopo di questo lavoro è esaminare l'importanza dello staff support per gli infermieri di oncologia pediatrica. Attraverso un'indagine approfondita delle esperienze e delle prospettive di un campione di infermieri specializzati in questo settore, sono stati esplorati i benefici e l'efficacia degli incontri di staff nel promuovere il benessere professionale. La metodologia di questa ricerca ha riguardato due edizioni da 6 incontri periodici di staff a cadenza mensile con un gruppo di 10 infermieri di oncologia pediatrica. I partecipanti sono stati selezionati attraverso un processo di campionamento intenzionale, garantendo una rappresentazione diversificata di esperienze e background professionali. I risultati hanno evidenziato che gli infermieri di oncologia pediatrica affrontano sfide complesse, tra cui il carico emotivo e la vicinanza al dolore dei pazienti. Tuttavia, gli incontri di staff si sono rivelati un fattore chiave per il supporto e il benessere professionale degli infermieri. Durante gli incontri di staff, gli infermieri hanno avuto l'opportunità di condividere le loro esperienze, discutere delle sfide incontrate e ricevere sostegno emotivo da parte dei colleghi e una guida da parte dello psicologo che conduce il gruppo. Inoltre, gli incontri hanno offerto una piattaforma per lo sviluppo professionale, la formazione continua e la promozione di strategie di gestione dello stress. Questo lavoro fornisce un contributo significativo alla comprensione dell'importanza degli incontri di staff per gli infermieri di oncologia pediatrica. I risultati sottolineano la necessità di promuovere e sostenere la partecipazione attiva degli infermieri a questi incontri, nonché di garantire un ambiente di lavoro non ostile ma che, bensì, favorisca la condivisione e il supporto reciproco. L'implementazione di incontri di staff efficaci può contribuire a migliorare il benessere degli infermieri di oncologia pediatrica, promuovendo un ambiente di lavoro coeso e di supporto. Ciò a sua volta può influenzare positivamente la qualità dell'assistenza fornita ai pazienti pediatrici oncologici e alle loro famiglie.

P239

"MASCOTTE": UN NUOVO "AMICO" PER L'ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA DI RIMINI

S. Nucci¹, E. Fabbri², P. Grillandi³, R. Pericoli²

¹SSI Psicologia della Salute e di Comunità, AUSL Romagna, Ospedale Infermi, Rimini, ²SSI Oncologia Pediatrica, AUSL Romagna, Ospedale Infermi, Rimini, ³Giornalista, Istituto Oncologico Romagnolo, Forlì, Italy

Se da bambini un qualcosa o qualcuno di particolarmente pauroso vi avesse sottratto alla vita di tutti i giorni, alla scuola, alle amicizie, allo sport, magari addirittura a un fratello/sorella, per piazzarvi all'ingresso di un lungo labirinto allo scopo di testare la vostra capacità di venire a capo di queste difficoltà, non avreste voluto un navigatore per orientarvi? "MASCOTTE", acronimo di "Medical App a Sostegno della Cura Oncoematologica e delle Terapie": è un nuovo strumento in dotazione all'Oncoematologia Pediatrica dell'Ospedale Infermi di Rimini. che vede un medico trasformarsi in un avatar che

racconta il percorso di malattia. Bambini/e, ragazzi/e, subito dopo una diagnosi di tumore, vengono introdotti alla vita in ospedale attraverso la realtà aumentata. Tramite lo schermo del proprio smartphone vedono comparire nei luoghi nevralgici in cui si svolgono i trattamenti, la versione “cartoon” del medico, che in modo semplice e chiaro spiega loro cosa significa avere una malattia oncoematologica, come funziona una TAC, cosa succede all’interno della sala operatoria, quali sono gli effetti, desiderati o meno, di un ciclo di chemioterapia, ecc. “MASCOTTE” funziona tramite una APP, che si attiva semplicemente inquadrando vari QR Code, posizionati nei luoghi in cui si susseguono le varie tappe del percorso di cura. Attraverso “MASCOTTE” i pazienti acquisiscono miglior consapevolezza di ciò che gli sta accadendo, riducendo l’ansia e la preoccupazione. “MASCOTTE” essendo una applicazione per smartphone, può trascendere le mura dell’ospedale ed essere portato a casa del paziente permettendo all’intera famiglia di essere “Sulla stessa pagina della malattia”, garantendo l’inclusione e l’informazione ai fratelli sani. “MASCOTTE” può essere utilizzato anche a scuola, permettendo ai compagni di rimanere in contatto con l’amico ammalato, supportandoli nella conoscenza dell’esperienza di malattia che l’amico sta vivendo. Questo faciliterà inoltre il rientro del bambino a scuola.

P240

MUSICOTERAPIA IN OSPEDALE: UNA “SINTONIA” POSSIBILE?

C. Maggio¹, F.P. Guadagna¹, C. Taormina², P. D’Angelo²

¹Associazione “ASLTI-Liberi di Crescere” Onlus, Palermo, ²UOC di Oncoematologia Pediatrica, ARNAS Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo, Italy

Introduzione: La malattia oncologica in un reparto pediatrico è una condizione traumatizzante. Il dolore, la sofferenza e la morte sono i momenti critici dell’esistenza di ogni individuo. La persona si trova destabilizzata; emozioni come rabbia, paura, ansia e depressione, sono reazioni naturali di fronte a tale condizione, all’evoluzione della malattia ed ai trattamenti. Tale condizione coinvolge non solo il paziente ma un intero sistema familiare e sociale. Abbiamo pensato di proporre ai bambini/ragazzi in cura, ed alle loro famiglie, un intervento non medicalizzato, di supporto e sostegno nei lunghi periodi di ospedalizzazione, attraverso la Musicoterapia.

Soggetti e Metodi: Il progetto coinvolge i pazienti seguiti presso l’U.O di Oncoematologia Pediatrica, reparto e day hospital. Iniziato due anni fa, ad oggi garantisce la presenza giornaliera della musicoterapeuta. Il modello d’intervento ha previsto incontri di libera improvvisazione, strumentale e vocale, attraverso l’utilizzo di uno specifico strumentario, e momenti di ascolto musicale.

Risultati e Conclusioni: I bambini/ragazzi coinvolti nelle attività di musicoterapia sono oltre 30. L’intervento ha avuto importanti ricadute nel rapporto con i pazienti: azioni positive sul tono dell’umore, trasformazione in alcuni casi della rabbia in complicità, elaborazione di vissuti connessi alla malattia, recupero di ricordi positivi,

riconquista di una progettualità futura. Non solo i bambini/ragazzi, ma anche i loro genitori aspettano il momento della “musica”, consapevoli di quanto questo canale possa aiutare i figli, ma anche loro stessi, nella gestione del tempo, ed in particolar modo delle “emozioni”, in un reparto di oncoematologia pediatrica. La partecipazione ad attività musicali come cantare, suonare e muoversi a ritmo di musica, costituisce esperienza positiva e piacevole, che induce sensazioni di benessere. Comportamenti casuali e senza scopo, possono acquistare senso in una struttura ritmica e musicale. La funzione del musicoterapeuta è dare voce alla musicalità del paziente, per facilitarne l’espressione.

P241

PET CARE: INTERVENTI ASSISTITI CON GLI ANIMALI IN ONCOLOGIA PEDIATRICA. MAYA E PERLA AMICI A QUATTRO ZAMPE

C. Rutigliano¹, R.M. Daniele², T. Semeraro³, A. Creti³, N. Santoro²

¹Apleti Ets UOC Pediatria Ospedaliera ad Indirizzo Oncoematologico, AUOC Policlinico di Bari, ²UOC Pediatria Ospedaliera ad Indirizzo Oncoematologico, AUOC Policlinico di Bari, ³Vir Labor, UOC Pediatria Ospedaliera ad Indirizzo Oncoematologico, AUOC Policlinico di Bari, Italy

Dal 2018 presso UOC di Oncoematologia Pediatrica del Policlinico Bari è operativo il progetto PET CARE, Interventi Assistiti con Animali (IAA), rivolto a pazienti dai 18 mesi a 19 anni, in terapia, degenti e ambulatoriali. Il progetto, strutturato in sedute individuali e di gruppo, ha finalità diverse in base agli obiettivi clinici e psicologici da raggiungere: migliorare l’umore, compensare la noia, ridurre paura e ansia, rendere più confortevole l’ambiente ospedaliero. L’equipe è composta da un veterinario comportamentista, due coadiutori, un responsabile di progetto (pediatra oncologo), un responsabile di intervento (psicoterapeuta). I cani coinvolti nel progetto sono quattro: 3 Labrador Retriever e un Bulldog Francese; questi, prime delle sedute, vengono sottoposti ad un accurato trattamento specifico di profilassi sanitaria, secondo un protocollo stabilito dal veterinario e dal pediatra oncologo. L’individuazione del paziente è frutto della valutazione simultanea del medico oncologo (condizioni cliniche) e della psicoterapeuta (valutazioni psicologiche). Dal 2018 al 2022 sono stati seguiti 210 bambini: 35 pz nel 2018 (160 sedute), 42 pz nel 2019 (180 sedute), 20 pz nel 2020 (80 sedute), 45 pz nel 2021 (240 sedute), 68 pz nel 2022 (295 sedute). Nei primi 2 anni il progetto di IAA è stato erogato 2 volte/mese; dal 2021, per esplicita richiesta dei piccoli pazienti e dei loro genitori, è stato incrementato a 2 volte/settimana. In media ogni bambino ha seguito dalle 4 alle 10 sedute. I dati relativi al questionario di gradimento, somministrato ai genitori dei pazienti dopo la seduta, mostrano il riscontro favorevole del progetto Pet Care, le ottime ripercussioni sul percorso di cura e sullo stato emozionale dei piccoli pz e dei loro caregivers, l’appropriatezza e l’efficacia delle varie attività svolte durante le sedute.

P242

PROLONGED GRIEF DISORDER: INTERVENTO PSICOTERAPEUTICO PRECOCE PER CAREGIVERS IN LUTTO

S. Rossi, A. Gemini, V. Lo Re, M. Talucci, A. Prete, I. Puglisi

SSD Oncoematologia Pediatrica, IRCCS Policlinico di S. Orsola, Bologna, Italy

La morte di un bambino per una malattia oncoematologica spesso determina nei caregivers l'insorgenza di sintomi di ansia, con attacchi di panico, depressione e PTSD. Parallelamente, l'elaborazione della perdita non avviene secondo un processo fisiologico, bensì determina un sottotipo di lutto altamente specifico, patologico e persistente. Tale condizione, che nel DSM-IV veniva denominata "Complicated Grief" (APA, 1994), nel DSM-V viene definita "Prolonged Grief Disorder" ad indicare una risposta persistente e pervasiva al lutto, che consiste in nostalgia durevole o desiderio e/o preoccupazione per il defunto (APA, 2013). I soggetti con PGD sono essenzialmente bloccati, cristallizzati in una sensazione di lutto cronico (Lambruschi & Battilani, 2007). E' possibile individuare due modelli di PGD. Il modello "dolore cronico e organizzazione ansioso resistente, coercitiva, preoccupata", si manifesta con elevata attivazione neurofisiologica ed emotività espressa e predispone all'insorgenza di disturbi d'ansia. Il secondo, "assenza di dolore e organizzazione evitante, difesa e distanziante", consiste in una negazione del dolore e può manifestarsi attraverso malattie fisiche (Lambruschi *et al.*, 2007). L'individuazione degli indicatori di PGD nei caregivers di bambini deceduti presso l'OncoEmatologia Pediatrica di Bologna ci ha permesso di effettuare un intervento di psicoterapia individuale precoce per la risoluzione del lutto. Tale intervento, su richiesta dei genitori, inizia entro due mesi dal decesso del figlio, viene effettuato a cadenza settimanale e prevede una durata di almeno sei mesi. Sono previsti incontri di follow up a distanza di due mesi per un periodo di due anni. L'obiettivo dell'intervento terapeutico è facilitare nei caregivers l'integrazione della perdita del proprio figlio nel percorso di vita, favorendo la capacità di adattamento, la riduzione dell'isolamento sociale e il ritorno alla pianificazione e progettazione del futuro.

P243

PROTOCOLLO DI VALUTAZIONE NEUROPSICOLOGICA IN PAZIENTI AFFETTI DA DREPANOCITOSI - EVIDENZE ED IPOTESI

M.E. Delle Fave¹, V. Marchiori², E.J. Maran¹, M.P. Boaro¹, G. Reggiani¹, I. Baido¹, B. Arfè², A. Biffi¹, R. Colombatti¹

¹UOC Oncoematologia Pediatrica, DIDAS Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedale, Università Padova, ²Dipartimento di Psicologia dello Sviluppo e della Socializzazione, Università di Padova, Italy

Abstract: La drepanocitosi è una malattia ereditaria, caratterizzata dalla proliferazione di emoglobina S, che

assume una forma a falce con conseguenti problematiche di varia natura e dolori acuti. La valutazione neuropsicologica è stata inserita tra gli esami diagnostici al fine di valutare le abilità cognitive dei pazienti con drepanocitosi ad un tempo 0. Dato che la patologia include la presenza di accidenti cerebrali, con neuroimaging negativo, è possibile evidenziare dei cambiamenti comportamentali/cognitivi, confrontando la nuova prestazione con la baseline del tempo 0. Il protocollo è stato strutturato su tre livelli. Il primo livello, di un'ora e trenta minuti, prevede la somministrazione delle scale Wechsler e la valutazione dell'intelligenza. Il secondo livello, di un'ora, è caratterizzato da test neuropsicologici che indagano abilità neuropsicologiche, come memoria, attenzione ed inibizione. Il terzo livello, di un'ora, per esaminare lo stato degli apprendimenti, utile per l'ambiente scolastico. Il protocollo neuropsicologico, al momento, è stato somministrato ad un totale di 99 pazienti: 20 bambini (età 2,6-6 anni), effettuano solo il I livello; 56 pazienti (età 7-16 anni), effettuano i 3 livelli; 23 pazienti (età superiore ai 17 anni), effettuano valutazione di I e II livello. Tra i pazienti: 49 maschi e 50 femmine di 10 nazionalità, tutti residenti in Italia, oltre la metà dei pazienti presenta l'italiano come II lingua; 77 con genotipo HbS/HbS, 16 con genotipo HbS/HbC, 6 con genotipo HbS/βthal°. L'analisi preliminare depone per: 1) presenza di indici verbali inferiori rispetto agli indici non-verbali, forse a causa della componente linguistica; 2) come da letteratura, la presenza di migliori punteggi nelle componenti visuo-percettive, influenzate dal background socio-culturale; 3) punteggi inferiori negli indici di velocità di elaborazione.

P244

STUDIO OSSERVAZIONALE SUL PROFILO COGNITIVO E SULLA QUALITÀ DI VITA PERCEPITA IN PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA GLIOMA DELLA LINEA MEDIANA

G. Albino¹, R. Carbonetti², A. De Salvo¹, F. Negro³, M. Di Domenico¹, C. Meliffi¹, F. Fassari¹, B. Andreozzi¹, L. Savarese¹, M.S. Musci¹, P. Dell'Ava¹, V. Di Ruscio¹, A. Cacchione¹, G. Megaro¹, A. Mastronuzzi¹

¹Dipartimento di Onco-ematologia e Terapia cellulare e genica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ²Dipartimento di Neuro-riabilitazione intensiva e Robotica, Unità di Riabilitazione Funzionale, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ³Libera Università Maria SS Assunta-LUMSA, Roma, Italy

I gliomi diffusi della linea mediana (DMG) sono delle neoplasie caratterizzate dall'alterazione istonica H3K27 e localizzate lungo la linea mediana. Nonostante un approccio terapeutico multidisciplinare nel quale la radioterapia svolge il ruolo principale la sopravvivenza a 2 anni è inferiore al 5% (vita media di 9-12 m.)[1]. Il presente lavoro è uno studio osservazionale retrospettivo sulle variazioni del quoziente intellettivo e sulla percezione della qualità di vita (QoL) in pazienti con DMG che hanno seguito un percorso di presa in carico multidisciplinare presso il nostro servizio. Nel periodo compreso tra luglio 2020 e febbraio

2023 sono stati valutati 14 pazienti affetti da DMG con età media di 10,5 anni. Le valutazioni strutturate sono state effettuate al momento della diagnosi (T0) e a distanza di un anno (T1). Sono state somministrate scale cognitive Wechsler [2,3,4], scala di sviluppo psicomotorio Griffiths II [5] e Matrici Progressive di Raven [6]; la QoL è stata rilevata attraverso i questionari PedsQL 4.0 p.p.r. [7]. I dati sono stati analizzati con test non parametrico dei ranghi per campioni correlati effettuato sui punteggi totali dei QI e dei PedsQL. I risultati evidenziano una significatività statistica fra il T0 e T1 nelle differenze mediane dei QI con un P-value di 0,046. Nell'analisi dei PedsQL non emergono significatività ma si sottolinea come l'andamento sia pressoché omogeneo con un lieve miglioramento dei punteggi totali al T1; in lieve peggioramento nel dominio motorio e scolastico. I risultati evidenziano un progressivo decadimento cognitivo a un anno dalla diagnosi; tale risultato non sembra correlare con la QoL percepita che rimane pressoché invariata. L'indagine sembrerebbe suggerire come una presa in carico multidisciplinare del paziente attraverso interventi di supporto psicologico e di trattamento riabilitativo (psicomotorio, fisioterapico e logopedico), contribuisca positivamente alla percezione genitoriale e al percorso di cure e di assistenza strutturata dei nostri pazienti.

P245

VALUTAZIONE DEL PROFILO COGNITIVO E SCREENING NEUROPSICOLOGICO DEL PAZIENTE PEDIATRICO AFFETTO DA DREPANOCITOSI O DA PATOLOGIA EMATOLOGICA CRONICA ALTRA

M. Giordano¹, G. Zucchetti¹, C. Battaglini¹, S. Ciappina¹, D. Concas¹, G. Del Borrello¹, T. Geuna¹, C. Peirolo¹, P. Quarello², E. Roccia¹, F. Fagioli²

¹Dipartimento di Oncologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, ²Dipartimento di Oncologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Università degli Studi di Torino, Italy

La drepanocitosi è una forma di anemia emolitica cronica caratterizzata da un'alterazione tipica dei globuli rossi condizionata dalla presenza di un'emoglobina anomala: l'HbS. Per questa caratteristica i globuli rossi, durante il loro transito, aderiscono all'endotelio vascolare innescando l'occlusione delle piccole arterie e dei capillari, predisponendo a trombosi e fenomeni ischemici focali in organi e tessuti. Questi eventi critici, numerosi e spesso silenti, hanno portato ad una sempre maggiore attenzione verso le caratteristiche neurocognitive nella fascia pediatrica. La letteratura evidenzia come nei pazienti affetti da drepanocitosi sia presente, in modo significativo rispetto alla popolazione normativa, una ridotta performance scolastica. Nel corso del tempo si è infatti evidenziato come tali deficit di natura neuro-cognitiva siano associati a eventi infartuali silenti e stroke, correlandosi per localizzazione e volume cerebrale interessato. Altri studi rilevano una corre-

lazione tra deficit neuro-cognitivi ed RM patologica, alterazioni documentate in angioRM, Ht ridotto e alterazioni al TCD correlate a deficit di intelligenza verbale e funzione esecutiva, deficit di attenzione sostenuta e funzione esecutiva. I deficit evidenziati sono principalmente: deficit delle funzioni esecutive, del linguaggio, ridotta abilità visuo-percettiva, deficit nell'apprendimento della lettura e formazione delle parole, deficit di attenzione, concentrazione, memoria sostenuta, deficit delle funzioni esecutive, deficit di integrazione visuo-motoria e coordinazione. Da qui la proposta di strutturare un percorso di profilazione cognitiva e neuropsicologica in grado di restituire una fotografia delle caratteristiche del funzionamento cognitivo e neuropsicologico proprie della popolazione selezionata. Con la previsione di un arruolamento di circa 25 pazienti l'anno, al T0 si programma la somministrazione di una test di Q.I., di una batteria di screening neuropsicologico e di questionari psicologici. È poi programmato un successivo T1, a distanza di un anno, per monitorare andamento e caratteristiche lungo lo sviluppo neuro-cognitivo dei soggetti e individuare strategie utili agli apprendimenti nel percorso scolastico.

P246

VISSUTI PSICOLOGICI ALLO STOP THERAPY: RIELABORARE LA STORIA DI MALATTIA ATTRAVERSO LA NARRAZIONE IN GRUPPO

V. Lo Re, A. Gemini, A. Prete, I. Murani, I. Puglisi, S. Rossi

SSD Oncoematologia Pediatrica, IRCCS Policlinico di S. Orsola, Bologna, Italy

Nei bambini affetti da patologia oncoematologica lo stop therapy può associarsi a un maggior rischio di distress emotivo, caratterizzato da comportamento oppositivo provocatorio, disattenzione, iperattività, impulsività, sintomi di ansia, depressione e disturbi del sonno. L'obiettivo del progetto è supportare i pazienti nel processo di rielaborazione del vissuto di malattia mediante un intervento di psicoterapia di gruppo, a mediazione playtherapy, volto ad integrare la malattia all'interno della propria storia di vita. L'intervento si articola in 10 sedute della durata di 90 minuti. Il gruppo è composto da 4 bambini di età compresa tra i 6 e i 9 anni, che si trovano nella fase di stop therapy, ed è condotto da due terapeuti. Viene effettuato un colloquio psicologico clinico preliminare con la coppia genitoriale per inquadrare le problematiche presentate dal paziente, illustrare il progetto terapeutico e raccogliere i consensi informati. È stato creato un protocollo terapeutico ad hoc, di cui di seguito se ne riportano le fasi principali. Nel primo incontro si promuove la conoscenza tra i pazienti attraverso l'utilizzo del disegno e del gioco non strutturato. Durante le successive sedute i bambini vengono guidati a ricostruire narrativamente la propria storia di malattia e a riconoscere le proprie e altrui emozioni attraverso il confronto con gli altri e il role playing. Nelle ultime sedute viene introdotto il rilassamento muscolare progressivo (Jacobson, 1938),

in una versione riadattata all'età con l'obiettivo di fornire degli strumenti per la gestione delle emozioni negative, in particolare ansia e rabbia. Alla fine dell'intervento viene effettuato un colloquio con ogni coppia genitoriale, per indagare eventuali modifiche comportamentali riportate. Si osserva una riduzione dei comportamenti problematici dei pazienti, soprattutto nella gestione di alcuni momenti riferiti come i più critici (prelievi ematici, tolleranza alla frustrazione con i pari e con gli insegnanti in ambito scolastico).

ALTRO

P247

ABATACEPT NELLA PROFILASSI DELLA GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE (GVHD) IN PAZIENTI PEDIATRICI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI (TCSE) DA DONATORE NON CORRELATO CON DISPARITÀ HLA (mMUD)

F. Quagliarella, P. Merli, M. Algeri, E. Boccieri, F. Del Bufalo, M. Becilli, C. Rosignoli, B. Lucarelli, R. Pinto, R. Carta, F. Galaverna, G. Boz, T. Corsetti, A.M. Greco, V. Bertaina, D. Pagliara, F. Locatelli

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy

Background: Il rischio di GvHD nel TCSE da donatore non-correlato con disparità HLA (mMUD) è superiore rispetto a quello dei trapianti da donatore compatibile (familiare o non-correlato). Una possibile strategia per ridurre tale rischio consiste nell'aggiungere alla profilassi standard Abatacept, una proteina di fusione che inibisce la co-stimolazione delle cellule T, legandosi a CD80/CD86.

Metodi: Tra febbraio 2021 e ottobre 2022, Abatacept (in aggiunta alla profilassi standard con Ciclosporina-A, methotrexate e ATLG) è stato somministrato a 30 pazienti (età mediana 8 anni, range 3-20), sottoposti a TCSE da mMUD per patologia maligna o non-maligna, alla dose di 10 mg/kg (max 750 mg) nei giorni -1, +5, +14 e +28; diciassette di loro hanno ricevuto due infusioni aggiuntive (ogni 2 settimane) fino al +60, dopo il riscontro di 2 casi di late-onset aGVHD.

Risultati: L'incidenza cumulativa (CI) di GvHD acuta (aGVHD) di grado II-IV per i pazienti trattati fino al giorno 28 (gruppo1) e fino al giorno 60 (gruppo2) è stata del 53,8% (95% CI 30,3-80,8) e del 5,8% (95% CI 0,8-34,9) (p=0,003), rispettivamente. La CI di aGVHD di grado III-IV per gli stessi gruppi di pazienti è stata rispettivamente del 23,0% (95% CI 8,0-55,8) e dello 0% (p=0,04). Non sono stati registrati casi di GvHD cronica severa; in particolare, nessun caso di cGVHD di ogni grado è stato riportato in pazienti con patologia non-maligna. La CI delle infezioni, prevalentemente virali (in particolare EBV, senza casi di PTLN) è risultata pari al 75%, ma, rispetto a una coorte di controllo, che non ha ricevuto Abatacept, non è stato evidenziato incremento della mortalità correlata a trapianto (TRM) né di recidiva.

Conclusioni: L'aggiunta di Abatacept è un approccio sicuro ed efficace per prevenire la aGVHD nei pazienti pediatrici sottoposti a TCSE da mMUD, specialmente se somministrato fino al giorno +60.

P248

ADEGUAMENTO AL REGOLAMENTO 536/2014 - IMPRESSIONI DEI CENTRI DI RICERCA ITALIANI SPECIALIZZATI NELLA CURA DEI SARCOMI

C. Cagnazzo¹, G. Ignazzi², D. Salvatore³, S. De Meo¹, S. Zanardi⁴, L. Boschetti³, M. Bonel⁵, C. Rosa⁶, M. Piccinini - Leopardi⁷, A. Guarina⁸, G. Schillani⁹, E. Caccin¹⁰, G.G. Baldi¹¹, S. Stacchiotti³, V. Appolloni²

¹AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, ²Italian

Sarcoma Group, Milano, ³Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, ⁴IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ⁵Azienda Ospedale, Università Padova, ⁶Azienda Ospedaliero-Universitaria A. Meyer, Firenze, ⁷IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna, ⁸A.R.N.A.S. Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo, ⁹IRCCS Materno Infantile "Burlo Garofolo", Trieste, ¹⁰Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (CRO), IRCCS, Aviano, ¹¹Nuovo Ospedale Santo Stefano, Prato, Italy

Razionale: L'implementazione del Regolamento Europeo 536/2014 ha richiesto diversi passaggi normativi e un drastico cambiamento procedurale nei centri. Alcuni aspetti operativi, tuttavia, sembrano ancora confusi e l'applicazione del regolamento è molto variabile a causa dei diversi sistemi organizzativi.

Metodi: Ad aprile 2023 è stato diffuso tra i referenti del trial center confederato di Italian Sarcoma Group un sondaggio online anonimo, composto da 40 domande suddivise in 4 macroaree (organizzazione interna, gestione della fattibilità locale, utilizzo del portale europeo, prospettive future).

Risultati: 30 Coordinatori di ricerca hanno completato l'indagine, dichiarando una sufficiente conoscenza delle novità introdotte (punteggio medio 6,2 scala 1-10) e dei decreti attuativi nazionali (5,5), conoscenza principalmente ottenuta attraverso formazione ricercata autonomamente (n=15, 50%). In molti casi qualcuno è già stato formato (n=18, 76%) o lo sarà (n=4, 16%), sull'uso del portale europeo. Molti centri (n=23, 76,7%) sono già stati coinvolti in studi presentati secondo nuova normativa. Quasi tutti gli intervistati (n=28, 93,3%) sono consapevoli della necessità di preparare nuovi documenti per il pacchetto regolatorio. Il modello di idoneità sito-specifica è già stato predisposto dalla maggioranza (n=23, 76,7%) e in più della metà dei casi (n=14, 60,9%) è stato firmato dal Direttore Generale, con tempistiche brevi (<7 giorni per la metà dei partecipanti). La maggioranza si sente incerta sulla capacità dei centri di allinearsi alla nuova tempistica (punteggio medio 5,5) in particolare per ottenere il contratto firmato (4,6). Poca fiducia rispetto alla possibilità che la nuova normativa aumenti la competitività Italiana (5,4); oltre metà degli intervistati (n=16, 53,3%) ritiene che il regolamento possa complicare la gestione della ricerca accademica.

Conclusioni: Sebbene da un punto di vista normativo l'Italia sia pronta, i centri devono ancora adeguare procedure e tempistiche per essere conformi ai nuovi requisiti. L'istituzione del Trial Center Confederato potrebbe aiutare a superare tali barriere nella ricerca accademica.

P249

ATTIVITÀ DI PUBLIC ENGAGEMENT IN UNA STRUTTURA DI ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA: DALLA RICERCA SCIENTIFICA IN LABORATORIO ALLA CULTURA DELLA RICERCA

K. Mareschi¹, E. Marini¹, A.G.S. Banche Niclot¹, C.F. Proto², F. Divincenzo¹, G. Zucchetti³, C. Peirollo³, I. Ferrero², F. Fagioli¹

¹Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e

Pediatriche, Università degli Studi di Torino, ²Laboratorio Centro Trapianti Cellule Staminali e Terapia Cellulare, Divisione di Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, ³Psiconcologia Pediatrica, Divisione di Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, Città della Salute e della Scienza di Torino, Italy

Presso la nostra struttura (SC di Oncoematologia Pediatrica - SCOP) è attivo un progetto di Public Engagement (PE) in collaborazione con l'Università di Torino. Il progetto ha previsto laboratori interattivi con i pazienti in cura, con gli studenti delle Scuole di I e II grado e con la popolazione sul territorio. Il fine è stato quello di divulgare conoscenze scientifiche sul tema delle malattie del sangue e delle cellule staminali e acquisire finanziamenti per il supporto alla ricerca. Il progetto ha coinvolto circa 25 pazienti (età 8-17) in carico presso la SCOP, 545 studenti della scuola di I e II grado (188 e 357 rispettivamente) e circa 160 persone sul territorio. Le attività per questo progetto sono iniziate a novembre 2022 con una programmazione di incontri/attività a cadenza settimanale o mensile coordinata da biologi, con il supporto di psicologi, e si sono concluse con l'anno scolastico 2023. Il gradimento delle attività proposte è stato esaminato tramite questionari nelle scuole. E' emerso un grande interesse (95%) per i laboratori interattivi e un interesse del 100% per le attività di PCTO (Percorsi per le Competenze Trasversali e per l'Orientamento) in ospedale. Il 19,1% dei liceali ha dichiarato la volontà (19 %) o l'interesse (76,5%) di iscriversi al Registro di Donatori di Midollo Osseo. Sul territorio il riscontro ottenuto dai cittadini coinvolti in attività come il "TRAM della SCIENZA" e i seminari in Circonscrizione è stato molto positivo, ma non abbiamo questionari di valutazione. Il progetto è risultato un valido strumento di connessione diretta tra ciò che succede in laboratorio/ospedale e ciò che viene diffuso nel contesto socio-culturale in cui vivono i pazienti. Ha, inoltre, permesso di avere dei finanziamenti per sostenere un progetto di ricerca e il supporto alla creazione di una biobanca pediatrica.

P250

COSA CI INSEGNANO GLI ERRORI IN SANITÀ: L'IMPORTANZA DELLA SEGNALEAZIONE

L. Amoroso¹, U. Rosati², G. Spiga³, S. Palmerino², M. Calvillo⁴, M. Conte¹, C. Milanaccio⁵, F. Pierri⁶, S. Calza⁷, I. Lorenzi²

¹UOC Oncologia IRCCS G. Gaslini, Genova, ²UOC Controllo di Gestione, Qualità e Sicurezza IRCCS G. Gaslini, Genova, ³UOC Governo Clinico IRCCS G. Gaslini, Genova, ⁴UOC Ematologia IRCCS G. Gaslini, Genova, ⁵UOC Neuro Oncologia IRCCS G. Gaslini, Genova, ⁶UOSD Trapianto di Midollo IRCCS G. Gaslini, Genova, ⁷UOC Direzione delle Professioni Sanitarie IRCCS G. Gaslini, Genova, Italy

Introduzione: La procedura di per la gestione degli incident reporting ha lo scopo di descrivere il percorso di gestione del rischio clinico, fornendo agli operatori sani-

tari le indicazioni per l'adozione di un corretto comportamento di segnalazione in caso di evento avverso senza o con danno, evento sentinella, non conformità.

Materiali e Metodi: Abbiamo analizzato in dettaglio incident reporting inerenti la mancata o erronea identificazione del paziente seguendo una metodologia di analisi strutturata e sistematica prestata con criteri espliciti, per identificare scostamenti rispetto a standard conosciuti o di best practice.

Risultati: Tre incident reporting sono stati analizzati retrospettivamente valutando l'intero percorso del paziente, gli operatori sanitari coinvolti e identificando adesione e responsabilità. Sono state verificate: presenza del braccialetto identificativo, identificazione attiva del paziente, controllo sul braccialetto identificativo della correttezza dei dati forniti; congruenza tra i dati su braccialetto con quelli del documento a supporto della prestazione (nel nostro caso la cartella clinica). Il primo caso è avvenuto in sala operatoria per mancata verifica tra braccialetto identificativo e informazione ricevuta dal paziente a causa di omonimia, il secondo caso per mancata verifica tra braccialetto identificativo e cartella clinica, in considerazione dello stato neurologico del paziente e nel terzo caso il paziente era sprovvisto del braccialetto identificativo.

Conclusioni: I tre eventi accaduti sono stati segnalati spontaneamente e questo è sintomatico di una politica condivisa tra le diverse figure professionali. Definire e condividere una procedura, sensibilizzare e rendere partecipi gli operatori sanitari attraverso una formazione adeguata volta a promuovere la cultura della segnalazione, rende questa attività centrale nel governo delle strutture sanitarie. La segnalazione spontanea dei tre eventi accaduti conferma che gli operatori abbiano compreso l'importanza delle segnalazioni che, anche in forma anonima, facilitano la diffusione della cultura no blame: la segnalazione di incident reporting è confidenziale, non punitiva e volontaria.

P251

DIGITALIZZAZIONE NELLA RICERCA CLINICA: UN'INDAGINE SULLA PERCEZIONE DEGLI OPERATORI SANITARI

F. Zepponi¹, S. Stabile², F. Fabbri³, A.M.E. Frazzetto⁴, O. Nanni³, F. Mannozi³, S. Testoni³, V. Franchina⁵, I. Federici⁶, V. Sinno⁷, G. Micallo⁸, R. Bertolotti⁹, C.A. Sangalli⁹, C. Cagnazzo¹⁰

¹Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze,

²Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano,

³IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori (IRST) "Dino Amadori", Meldola, ⁴Policlinico Tor Vergata, Roma, ⁵AO Papardo, Messina, ⁶AOU Ospedali Riuniti Umberto I, G.M. Lancisi, G. Salesi, Ancona,

⁷Gruppo Italiano Data Manager, Coordinatori di Ricerca Clinica, ⁸Istituto Nazionale Tumori, Fondazione "G. Pascale", Napoli, ⁹European Institute of Oncology IRCCS, Milano, ¹⁰AOU Città della Salute e della Scienza, Presidio Infantile Regina Margherita, Torino, Italy

Razionale: Dopo la pandemia, c'è stato un rapido progresso tecnologico che ha permesso l'interazione e il monitoraggio a distanza tra operatori sanitari e pazienti. Alcune attività decentralizzate sono state applicate anche ai trials clinici (CTs), con l'intento di facilitare l'arruolamento, il monitoraggio e la raccolta dei dati.

Metodi: Il gruppo di lavoro Coordinatori di Ricerca Clinica (CRC) dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica, in collaborazione con il Gruppo Italiano Data Manager, ha diffuso un sondaggio online anonimo tra gli operatori sanitari oncologici italiani per indagare la loro percezione rispetto al monitoraggio dei pazienti e l'acquisizione dei dati in remoto applicata ai CTs.

Risultati: Il questionario è stato completato da 111 professionisti, tra cui 47 CRC (42,3%), 30 clinici (27,0%), 32 infermieri (18,8%), in maggioranza impiegati in ambito oncologico (n=66, 59,5%) o oncoematologico (n=34, 30,6%). Il 29,7% (n=33) ha dichiarato di non possedere precedente esperienza nell'acquisizione remota dei dati dei pazienti tramite dispositivi e solo il 9% (n=10) ritiene di possedere una vasta esperienza sul tema.

Su una scala 1-10, l'uso di modalità di lavoro da remoto è generalmente considerato utile (punteggio 8-10 assegnato dal 58,6%, n=65). Un punteggio tra 8 e 10 (molto utile) è stato assegnato all'uso di devices per raccolta di questionari (n=79, 71,2%), trasmissione di segni vitali (n=74, 66,7%), monitoraggio della compliance alle terapie (n=77, 67,4%), segnalazioni di eventi avversi (n=73, 65,8%). Si rileva la percezione generale (punteggio 5-10 attribuito dal 82,9%, n=92, dei rispondenti) di un miglioramento del carico di lavoro dovuto all'impatto delle modalità in remoto.

Conclusioni: L'acquisizione dei dati dei pazienti in remoto, tramite dispositivi elettronici, sembra essere piuttosto utilizzata nei CTs oncologici e un'ampia quota del personale ha già avuto qualche esperienza in merito, con una percezione generalmente positiva che riguarda anche l'impatto sul carico di lavoro.

Conclusioni: L'acquisizione dei dati dei pazienti in remoto, tramite dispositivi elettronici, sembra essere piuttosto utilizzata nei CTs oncologici e un'ampia quota del personale ha già avuto qualche esperienza in merito, con una percezione generalmente positiva che riguarda anche l'impatto sul carico di lavoro.

Conclusioni: L'acquisizione dei dati dei pazienti in remoto, tramite dispositivi elettronici, sembra essere piuttosto utilizzata nei CTs oncologici e un'ampia quota del personale ha già avuto qualche esperienza in merito, con una percezione generalmente positiva che riguarda anche l'impatto sul carico di lavoro.

Conclusioni: L'acquisizione dei dati dei pazienti in remoto, tramite dispositivi elettronici, sembra essere piuttosto utilizzata nei CTs oncologici e un'ampia quota del personale ha già avuto qualche esperienza in merito, con una percezione generalmente positiva che riguarda anche l'impatto sul carico di lavoro.

Conclusioni: L'acquisizione dei dati dei pazienti in remoto, tramite dispositivi elettronici, sembra essere piuttosto utilizzata nei CTs oncologici e un'ampia quota del personale ha già avuto qualche esperienza in merito, con una percezione generalmente positiva che riguarda anche l'impatto sul carico di lavoro.

P252

EFFETTI DELLA MUSICOTERAPIA SU ANSIA, STRESS, NAUSEA E VOMITO ANTICIPATORI IN ADOLESCENTI SOTTOPOSTI A CHEMIOTERAPIA: STUDIO DI FATTIBILITÀ E DATI PRELIMINARI

F. Giordano¹, C. Rutigliano², C. Ugolini³, E. Iacona⁴, L. Raguseo⁴, T. Perillo⁴, R. Angarano⁴, I. Testoni³, N. Santoro⁴

¹DiMePre-J, Università degli Studi di Bari, ²APLETI ETS, UOC Pediatria Ospedaliera ad Indirizzo Oncoematologico, AUOC Policlinico di Bari, ³FISPPA, Università degli Studi di Padova, ⁴UOC Pediatria Ospedaliera ad Indirizzo Oncoematologico, AUOC Policlinico di Bari, Italy

Introduzione: La nausea anticipatoria colpisce circa il 15 % degli adolescenti che si sottopongono a chemioterapia, mentre il vomito anticipatorio intorno al 2 per cento. Recenti studi sottolineano la necessità di prendere in considerazione trattamenti complementari non farmacologici come la musicoterapia (MT). Questo studio pilota quali-quantitativo ha esaminato la fattibilità e gli effetti

complessivi di un intervento di musicoterapia recettiva (MTR) su ansia, stress, nausea e vomito anticipatori alla somministrazione del trattamento chemioterapico.

Metodi: Dieci pazienti adolescenti affetti da tumore sono stati sottoposti a 4 sedute individuali di MTR (45 min.), in preparazione ed accompagnamento al trattamento chemioterapico, da parte di un musicoterapeuta certificato. Per ogni seduta è stata somministrata la State-Trait-Anxiety Inventory Y-1(STAI-Y1) short-form (30 min.PRE/POST)) ed una scala likert (1-4) per valutare nausea e vomito. Durante il trattamento, sono stati registrati i valori LF/HF della variabilità della frequenza cardiaca (HRV). È stato somministrato il PedsQL prima e alla fine della sperimentazione. È stata condotta una intervista semi-strutturata al termine della sperimentazione.

Risultati: Sono state riscontrate differenze significative tra inizio-fine seduta per STAI-Y1 F (1,63) =39,157 p <0,001, nausea F(1,63)=17,193 e p <0,001, e vomito F(1,63)=8,411 e p=0,005. Sono state riscontrate differenze significative tra le diverse sedute per STAI-Y1 F (3,63)=3,044 e p=0,035, nausea F(3,63)=7,357 e p <0,001 e vomito F(3,63)=4,749 p=0,005. Sono stati registrati differenze significative tra i valori LF/HF pre-post F(1,63)= 40,607 e p<0,001 e punteggi PedsQL F(1,9)=20,808 e p=0,001.

Conclusioni: I dati preliminari suggeriscono che l'intervento di MTR può essere utilizzato per gestire ansia, stress e sintomi anticipatori di nausea e vomito in chemioterapia. L'intervento è stato ben accolto dai partecipanti e ha tenuto minime difficoltà operative. I miglioramenti al disegno dello studio costituiranno la base per futuri RCT o SCED.

P253

FARMACOVIGILANZA IN CORSO DI SPERIMENTAZIONE – IL PUNTO DI VISTA DEL TEAM DI RICERCA

V. Franchina¹, S. Stabile², F. Mannozi³, S. Testoni³, I. Federici⁴, V. Sinno⁵, C. Cagnazzo⁶

¹AO Papardo, Messina, ²ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano, ³IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori "Dino Amadori", IRST S.r.l. - Meldola, ⁴AOU Ospedali Riuniti di Ancona, ⁵Gruppo Italiano Data Manager, Meldola, ⁶AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Torino, Italy

Razionale: La valutazione della safety del paziente contribuisce alla valutazione del rapporto rischio-beneficio di un nuovo farmaco. In particolare, la gestione e la segnalazione degli eventi avversi, soprattutto seri (SAE), rappresentano una componente chiave per salvaguardare il benessere del paziente e la qualità delle cure nella ricerca clinica. La nostra ricerca mira a valutare la gestione delle attività di farmacovigilanza (PV) da parte del team di ricerca.

Metodi: Il Gruppo Italiano di Data Manager ha sviluppato un questionario anonimo, composto da 15 domande a scelta multipla, indirizzato ai team di ricerca clinica italiani attraverso canali social ed e-mail.

Risultati: 72 professionisti hanno completato il sondaggio, principalmente operanti in ambito oncologico (63,9%, n=46) ed ematologico (25%, n=18). Il 36,1% (n=26) gestisce oltre 30 studi clinici interventistici, spesso (47,2%, n=34) anche come promotore. Il 51,4% (n=37) degli intervistati conferma la collaborazione di più professionisti nella gestione dei SAE mentre per il 43,1% (n=31) si tratta di un onere solo in capo ai clinici (41,7 %, n=30). La compilazione dei moduli viene eseguita principalmente dagli study coordinator dopo revisione da parte dello sperimentatore (83,3%, n=60), in oltre metà dei casi (54,2%, n=39) entro le 24 ore. Per quanto riguarda la modalità di invio, il metodo elettronico è il più utilizzato: solo il 9,7% (n=7) utilizza unicamente la modalità cartacea. Più del 70% (n=56) ritiene che sia importante coinvolgere maggiormente il paziente nella segnalazione di SAE, anche nelle fasi di screening e follow-up, ed implementare attività di formazione specifica per il gruppo di ricerca (61,1%, n=44).

Conclusioni: L'implementazione delle attività di PV rappresenta una sfida per le parti interessate e i pazienti nella ricerca clinica. L'adozione di strumenti elettronici è aumentata rispetto al passato, ma può ancora migliorare. Il miglioramento della formazione continua, inoltre, risulta fondamentale per aggiornare i professionisti e ottimizzare le attività.

P254

FUNZIONE TESTICOLARE ENDOCRINA POST-TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE IN ETÀ PEDIATRICA E GIOVANE ADULTA: IL RUOLO DEL REGIME DI CONDIZIONAMENTO

A. Cattoni¹, M.L. Nicolosi¹, S. Molinari¹, G. Capitoli², S. Louka³, A. Buonsante¹, S. Orlandi¹, A. Gaiero⁴, G. Fichera⁴, A. Gadda², F. Vendemini¹, G. Ottaviano¹, A. Balduzzi¹

¹Clinica Pediatrica, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ²Centro B4 di bioinformatica, biostatistica e bioimaging, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Milano, ³Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Milano, ⁴UOC Pediatria e Neonatologia, IRCCS Gaslini, Polo di Savona, Italy

Introduzione: L'ipogonadismo ipergonadotropo è un frequente riscontro in pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche. L'effetto deleterio di diversi condizionamenti chemo-only sulla secrezione di testosterone resta scarsamente indagato.

Obiettivi: Descrivere: • la prevalenza di ipogonadismo maschile in una coorte di pazienti trapiantati <18 anni per patologie oncologiche e non; • il trend longitudinale di volume testicolare (VT), testosterone, LH ed FSH; • l'impatto di diversi regimi di condizionamento.

Materiali e Metodi: Studio retrospettivo, osservazionale. Criteri di inclusione: Trapianto allogenico tra 1992 e 2022; follow-up endocrinologico seriato; segni clinici o biochimici di attivazione puberale. Criteri di esclusione: orchiectomia; radioterapia inguino-pelvica o cranica-

le front-line. Definizioni: Ipogonadismo parziale (IP: LH >10 U/L, testosterone >3 ng/mL) o conclamato (IC: LH >10 U/L, testosterone <3 ng/mL); incremento isolato di FSH (IIF: FSH >15 U/L, restante asse conservato); funzione gonadica conservata (FGC). Coorti: Paziente ancora prepubere (PreTrap) *versus* peri-/postpubere (PostTrap) al trapianto.

Risultati: Di 130 pazienti arruolati, 13.1 % hanno sviluppato IC, 23.1% IP, 20.0% IIF e 43.1% FGC. Sovrapponibile la quota di pazienti necessitanti terapia ormonale nelle categorie PreTrap (21.0%) e PostTrap (26.0%, $p=0.46$), a dispetto di un VT adulto statisticamente inferiore nei primi ($p=0.045$). Alla valutazione longitudinale, i pazienti ipogonadici presentavano un VT statisticamente inferiore ($p=0.011$) nel tempo rispetto a IIF e FGC. I trend longitudinali di LH, FSH e testosterone non differivano statisticamente tra pazienti PreTrap e PostTrap. Al modello Kaplan-Meier, la TBI ed il Busulfano si associavano a maggiore incidenza di ipogonadismo rispetto al Treosulfano, sia nella popolazione generale ($p<0.001$), che nelle coorti PreTrap ($p<0.001$) e PostTrap ($p=0.017$).

Conclusioni: A dispetto di un VT adulto inferiore nei PreTrap, lo status puberale al trapianto non sembra condizionare il rischio di ipogonadismo conclamato. Il Treosulfano mostra una minore tossicità endocrina maschile rispetto al Busulfano.

P255

GESTIONE DELLA NEUTROPENIA FEBBRILE IN ETÀ PEDIATRICA: ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO

M. Toniutti¹, I. Liguoro², P. Cogo³, C. Pilotto²

¹Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Udine, DAME, Udine, ²Clinica Pediatrica, Dipartimento Materno-Infantile, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale (ASUFC), Udine, ³Clinica Pediatrica ASUFC, Dipartimento di Area Medica (DAME), Università degli Studi di Udine, Udine, Italy

La neutropenia febbrile rappresenta una delle principali cause di morbidità e mortalità nel paziente oncologico, sebbene recentemente ci sia stato un significativo miglioramento dell'outcome grazie all'avvio tempestivo di un'appropriata antibiotico-terapia. Abbiamo analizzato retrospettivamente i ricoveri per neutropenia febbrile dei bambini con neoplasia afferenti alla Clinica Pediatrica di Udine in un periodo di 10 anni in epoca pre-Covid (gennaio 2010-dicembre 2019). Sono stati arruolati 41 bambini (59% leucemia/linfoma, 41% neoplasia solida) con età mediana di 4.3 anni (IQR 1.7-11.8), rapporto F:M=1:1.4. Al momento del ricovero i pazienti presentavano febbre con mucosite (16/41, 39%), sintomi respiratori (14/41, 34%), gastroenterici (15/41, 37%), e un numero assoluto di neutrofili mediano di 80/mmc (IQR 10-590). Gli indici di flogosi erano solo moderatamente aumentati (PCR mediana 23 mg/L). L'emocoltura è risultata positiva in 3/41 pazienti (7%): 2 per Gram +, 1 per Gram -. Non abbiamo registrato infezioni catetere-correlate. Tutti i pazienti sono

stati trattati con antibiotico parenterale: 5/41 (12%) con cefalosporina, 30/41 (73%) duplice terapia (cefalosporina + glicopeptide/ amminoglicoside), 6/41 (15%) triplice terapia (glicopeptide + amminoglicoside + cefalosporina). In tutti i casi lo sfebbramento è stato ottenuto dopo 24-48 ore, con un'ospedalizzazione mediana di 4 giorni. Non sono stati registrati decessi. Dall'analisi univariata è emerso che: i pazienti trattati con monoterapia presentavano una conta neutrofila significativamente più elevata (790/mmc vs 75/mmc, $p=0.003$) e assenza di fattori di rischio infettivi predisponenti, mentre l'avvio della triplice terapia antibiotica è stata riservata a bambini di età inferiore (1.6 anni vs 7 anni, $p=0.023$) con una conta piastrinica più bassa (17.000/mmc vs 66.500/mmc, $p=0.002$). Infine, non abbiamo riscontrato differenze di outcome, presentazione clinica o durata di ospedalizzazione in coloro che erano in profilassi antibiotica al momento del ricovero (9/41; 22%). Questo dato risulta essere di notevole importanza in un'epoca in cui il fenomeno dell'antibiotico-resistenza è in continua crescita.

P256

GRUPPO DI LAVORO COORDINAMENTO RICERCA CLINICA - AIEOP: UN NETWORK PER AUMENTARE LA QUALITÀ DELLA RICERCA IN ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA

E. Carraro¹, C. Cagnazzo², G. Stabile³, C. De Benedittis³, C. Marchesi³, S. Giaquinta⁴, C. Rosa⁵, I. Fontanili⁶, M.F. Secchi⁷, G. Gotti⁸, G. Sepe⁹, L. Boschetti¹⁰, S. Sorbara¹¹, E. Rostagno⁴, M.R. Papa⁹, P. De Lorenzo¹²

¹UOC Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di cellule ematopoietiche, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, ²Unità di Ricerca e Sviluppo Clinico SC Oncoematologia Pediatrica, AOU Città della Salute e della Scienza Presidio Ospedaliero Infantile Regina Margherita, Torino, ³Clinical Trial Office AIEOP C/o IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, ⁴SSD Oncoematologia Pediatrica, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, ⁵Centro di Eccellenza di Oncologia ed Ematologia Pediatrica, AOU Meyer IRCCS, Firenze, ⁶UOC Pediatria e Oncoematologia, AOU di Parma, ⁷UOC Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Donna Bambino, AOUI Verona, ⁸Ematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ⁹Dipartimento di Oncologia, Ematologia e Terapie Cellulari, AORN Santobono Pausilipon, Napoli, ¹⁰SC Pediatria, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, ¹¹Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino Università di Padova, ¹²CORS Fondazione Tettamanti, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italy

Introduzione: Nel contesto delle neoplasie pediatriche, le sperimentazioni cliniche rappresentano uno strumento di vitale importanza per valutare la sicurezza ed efficacia delle terapie sperimentali. Negli ultimi anni, gestire la ricerca clinica è diventato sempre più complesso, in particolare con l'implementazione del Regolamento

Europeo 536/2014. Il coinvolgimento del coordinatore di ricerca clinica (CRC) è diventato fondamentale per garantire la gestione tecnico-amministrativa degli studi clinici, l'aderenza alle Good Clinical Practices, il supporto allo staff di ricerca e la corretta applicazione del protocollo sperimentale.

Materiali e Metodi: Al fine di promuovere standard terapeutici e assistenziali elevati, è necessaria una collaborazione multidisciplinare che includa anche i CRC. In questo contesto, AIEOP, principale promotore degli studi clinici in oncematologia pediatrica in Italia, ha identificato l'opportunità di creare un Gruppo di Lavoro (GdL) dedicato ai CRC. L'obiettivo del GdL-Coordinamento Ricerca Clinica è riunire le principali figure professionali coinvolte nella ricerca clinica per facilitare l'interazione, il dialogo e la cooperazione all'interno dell'Associazione.

Risultati: Al fine di creare una rete di professionisti, il GdL proporrà un censimento dei CRC all'interno dell'AIEOP. Saranno organizzate riunioni e saranno proposti corsi di formazione rivolti non solo ai CRC, ma anche a tutti i professionisti dei Centri AIEOP coinvolti nella ricerca clinica. Queste iniziative saranno basate sulle tematiche proposte dal gruppo stesso al fine di promuovere la condivisione delle migliori pratiche, l'aggiornamento e il dialogo costruttivo.

Conclusioni: L'idea di creare il GdL-Coordinamento di Ricerca Clinica all'interno di AIEOP rappresenta una nuova iniziativa che mira a promuovere la collaborazione e il dialogo tra i professionisti coinvolti, con l'obiettivo finale di migliorare gli standard di cura. Questo network favorirà lo sviluppo di elevate competenze tecniche e l'armonizzazione delle pratiche nell'ambito della ricerca clinica in oncematologia pediatrica all'interno dell'Associazione.

P257

IL PROCESSO DI CURA: ABF DIGITAL LAB A SUPPORTO DELLA SCUOLA IN OSPEDALE. PRATICHE DI COSTRUZIONE DI RETI FRA I PROFESSIONISTI DELLA CURA E DELL'EDUCAZIONE IN OSPEDALE

F. Favi¹, S. Carli¹, M. Palumbo²

¹Andrea Bocelli Foundation, Ente Filantropico, Firenze,

²Presidio Ospedaliero Pausilipon, Napoli, Italy

Presso P.O. Pausilipon di Napoli, dagli anni '90, è attiva la Scuola In Ospedale (SiO), presenza quotidiana nei reparti per consentire ai pazienti di riconoscersi anche studenti. La complessità della SiO aumenta esponenzialmente all'interno di un ospedale oncematologico: la gravità della malattia, le difficili terapie, i lunghi tempi di ospedalizzazione, complicano il percorso didattico e aumentano i rischi di abbandono e dispersione scolastica. Nella prospettiva di promuovere un approccio educativo integrato e di qualità, l'Andrea Bocelli Foundation – Ente Filantropico, dal 2021 svolge il progetto ABF Digital Lab presso il P.O. Pausilipon, coinvolgendo 19 docenti. Obiettivo trasversale del ABF Digital Lab è la creazione di una rete edu-

cativa in ottica collaborativa e multidisciplinare, per costruire un sistema "esperto" che possa sostenere il bambino/ragazzo ospedalizzato nel processo di cura. Al P.O. Pausilipon ciò si è concretizzato attraverso incontri di equipe settimanali fra personale ABF, scolastico e ospedaliero, con la presenza delle dirigenti psicologhe (di cui una è referente della SiO), favorendo processi di alleanza formativi e trasformativi. Il progetto ha quindi offerto la possibilità di attuare l'integrazione di prospettive fra i vari professionisti della cura, fornendo uno spazio di condivisione e confronto, riuscendo a realizzare un'azione educativa calibrata sul singolo. Dopo due anni dall'avvio del progetto, si è strutturato un intervento che dal prossimo anno scolastico offrirà continuità ai degenti anche durante i periodi di interruzione scolastica grazie alla presenza dell'Atelierista ABF, che non solo porterà le sue competenze in ambito di utilizzo innovativo delle tecnologie, ma rappresenterà un importante sostegno e continuità del servizio da un lato, e l'integrazione con il personale sanitario dall'altro.

P258

IL SURVIVORSHIP PASSPORT: UNO STRUMENTO DIGITALE PER UNA MIGLIORE E OMOGENEA ASSISTENZA A LUNGO TERMINE PER I SOPRAVVISSUTI AL CANCRO INFANTILE

M. Muraca¹, A. Beccaria¹, D. Saraceno², A. Mastronuzzi³, R. Tallone¹, B. Nicolas¹, A. Aulicino¹, M. Pillon⁴, D. Fraschini⁵, E. Biasin⁶, G. Giorgianni⁷, M.G. Valsecchi⁸, F. Bagnasco¹, A. Cattoni⁵, M. Terenziani⁹, A. Filbert¹⁰, D. Grabow¹⁰, R. Haupt¹

¹Centro DOPO, Dipartimento di Emato-Oncologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy,

²CINECA Consorzio Interuniversitario, Bologna, Italy,

³Dipartimento di onco-ematologia e terapia cellulare e genica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italy,

⁴Clinica di onco-ematologia pediatrica, Dipartimento di salute della donna e del bambino, Padova, Italy

⁵Clinica Pediatrica, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italy,

⁶Divisione di Emato-Oncologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, Città della Salute e della Scienza, Ospedale Pediatrico Regina Margherita, Università di Torino, Italy,

⁷Divisione di Emato-Oncologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy,

⁸Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università Milano Bicocca, Milano, Italy,

⁹Struttura Complessa di Pediatria, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Dei Tumori, Milano, Italy,

¹⁰Division of Childhood Cancer Epidemiology, German Childhood Cancer Registry (GCCR), Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics, University Medical Center of Johannes Gutenberg, University in Mainz, Germany

La disponibilità di una relazione sulla storia di malattia (SM) accompagnata da raccomandazioni per il follow-up a lungo termine (RFU) è una necessità dei lungo sopravvissuti da tumore pediatrico (LSTP) come anche dei loro medici curanti. Il Passaporto del lungo-sopravvive (SurPass) è un tool sviluppato in Italia grazie a

svariati progetti europei, pensato per rispondere a questo bisogno. La SM raccoglie i dati anagrafici, oncologici e di terapia di ogni LSTP. Le RFU definiscono chi è a rischio di una determinata complicazione, quale esame di screening fare e con che frequenza e sono basate su linee guida "evidence based" dell'International Guidelines Harmonization Group (IGHG) e "consensus based" nate dalla collaborazione con il progetto PanCareFollowUp. Algoritmi implementati nella piattaforma, certificata come Dispositivo Medico CE, propongono screening personalizzati sulla base dei trattamenti ricevuti. Negli anni sono state implementate versioni aggiornate della piattaforma SurPass. Il prototipo SurPass v1.0 conteneva la SM e 4 raccomandazioni IGHG; v1.1 ha previsto traduzioni multilingue. v1.1.1 includeva 7 raccomandazioni IGHG integrate con 15 raccomandazioni basate sull'esperienza AIEOP ed era a disposizione di 7 centri pilota AIEOP. v1.2 include 45 raccomandazioni (17 IGHG e 28 consensus based). Questa versione, disponibile dal 2021 per tutti i centri AIEOP ha permesso la consegna di oltre 2000 passaporti ad altrettanti LSTP. Attualmente v2.0 è in fase di test in 6 paesi europei e prevede una più veloce e accurata preparazione della SM grazie all'interoperabilità HL7 FHIR tra la piattaforma SurPass e la cartella clinica elettronica (CCE) e tra la CCE e il Fascicolo Sanitario Elettronico. Il SurPass partecipa al progetto smartCARE per la creazione della "Cancer Survivor Smart Card" in forma di applicazione mobile, annunciata dalla Commissione Europea. SurPass sembra rispondere alle esigenze di un'assistenza personalizzata e omogenea per tutti i LSTP. La possibile integrazione con il FSE potrebbe migliorare l'assistenza ai LSTP.

P259

IPERPLASIE NODULARI FOCALI E NODULI DI RIGENERAZIONE EPATICA IN LUNGO SOPRAVVIVENTI DA TUMORE PEDIATRICO: ANALISI RETROSPETTIVA MONOCENTRICA

S. Merlo¹, R. Tallone², M. Faraci³, F. Bagnasco⁴, A. Aulicino², B. Nicolas², R. Haupt², M. Muraca², A. Beccaria²

¹Università studi di Genova, ²Centro DOPO, Dipartimento di emato-oncologia-trapianto cellule staminali ematopoietiche, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ³UOSD Trapianto cellule staminali ematopoietiche, Dipartimento di emato-oncologia-trapianto cellule staminali ematopoietiche, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ⁴Direzione scientifica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy

I lungo sopravvissuti da tumore pediatrico (LSTP) rappresentano una popolazione fragile a rischio di varie condizioni croniche tra cui iperplasie nodulari focali (INF) e noduli di rigenerazione epatica (NR), rare lesioni benigne epatiche ad eziopatogenesi dubbia. Questo studio analizza le caratteristiche e l'evoluzione dei casi di INF/NR tra i LSTP dell'Istituto Gaslini. In totale 54 pazienti (46% femmine, 80% con tumore solido e 20%

con neoplasia ematologica) hanno ricevuto incidentalmente una diagnosi di INF/NR tramite imaging addominale, dopo una mediana dall'off-therapy di 8 anni (IQR:4.6-12.3). L'età mediana alla diagnosi di INF/NR era di 16 anni (IQR:12-20) e il numero mediano di noduli era 2 (IQR: 1-4, min-max 1-10). 96% ha ricevuto chemioterapia/radioterapia e 70% trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE); 83% (43/52) è stato sottoposto a chemioterapia includente agenti alchilanti (dose cumulativa CTX equivalente mediana (DCEM): 18 g/m²) e antracicline (DCEM:117 mg/m²); 59% ha ricevuto radioterapia addominale e/o TBI e 41% era in terapia ormonale sostitutiva. In 4 casi è stata identificata una precedente complicanza epatica (2 VOD, 2 GVHD acuta epatica). Dopo una mediana di 6 anni (IQR:3-10), i noduli erano stabili in 23 (43%), ridotti in 7 (13%), scomparsi in 10 (19%), mentre 14 (26%) hanno presentato progressione (aumento numero/dimensioni), ma in nessun caso si è verificata evoluzione neoplastica. All'ultimo follow-up, mediana di 17 anni (IQR: 12-25), il 98% dei pazienti aveva almeno una condizione patologica, per un totale di 311 (mediana 5, IQR: 3-8) e 18 pazienti (33%) hanno sviluppato un secondo tumore (ST). I risultati della più ampia casistica ad oggi riportata di INF/NR in LSTP confermano il carattere evolutivo benigno anche molti anni dopo la fine dei trattamenti. Nonostante questo dato, si ribadisce l'importanza di un follow-up stretto e a lungo termine data la complessità pazienti dei LSTP sia intermini di complicanze che ST.

P260

LA GESTIONE DEI FARMACI HIGH ALERT IN EMATO ONCOLOGIA PEDIATRICA

L. Amoroso¹, U. Rosati², G. Spiga³, S. Palmerino², M. Calvillo⁴, M. Conte¹, C. Milanaccio⁵, F. Pierri⁶, S. Calza⁷, I. Lorenzi²

¹UOC Oncologia IRCCS G. Gaslini, Genova, ²UOC Controllo di Gestione, Qualità e Sicurezza IRCCS G. Gaslini, Genova, ³UOC Governo Clinico IRCCS G. Gaslini, Genova, ⁴UOC Ematologia IRCCS G. Gaslini, Genova, ⁵UOC Neuro Oncologia IRCCS G. Gaslini, Genova, ⁶UOSD Trapianto di Midollo IRCCS G. Gaslini, Genova, ⁷UOC Direzione delle Professioni Sanitarie IRCCS G. Gaslini, Genova, Italy

Introduzione: Gli high alert sono farmaci potenzialmente pericolosi il cui impiego richiede massima attenzione a causa della loro potenziale tossicità, del basso indice terapeutico e dell'alta possibilità di interazioni. Alcuni esempi sono le insuline, le eparine, gli anestetici, gli elettroliti concentrati e i farmaci LASA (Look Alike Sound Alike) ovvero farmaci con somiglianza fonetica e grafica nel nome e analogie nella confezione.

Materiali e Metodi: È stata effettuata una valutazione retrospettiva degli incident reporting degli ultimi 2 anni. Sono state considerate solo le segnalazioni inerenti l'utilizzo dei farmaci high alert in oncematologia e sono state analizzate le differenti tipologie di errore (dose, via di somministrazione, compatibilità/interazioni, etc), i fattori causali (legati al paziente/famiglia, al

personale, alla organizzazione), le eventuali conseguenze dell'evento e la prognosi.

Risultati: L'analisi eseguita ha permesso di discriminare le principali cause di errore: le maggiori erano ascrivibili a procedure non esaustive e obsolete. Si è provveduto pertanto alla stesura di procedure specifiche; si è definito un elenco di farmaci high alert sulla base delle peculiarità di utilizzo in ambito onco-ematologico pediatrico, della tipologia dei pazienti e della frequenza d'uso; si sono redatte schede dettagliate con indicazioni su diluizione, stabilità, velocità di infusione, compatibilità ed interazioni. Si è inoltre provveduto ad aggiornare l'elenco dei farmaci LASA (Look Alike Sound Alike). Le verifiche di reale adesione a dette procedure sono state implementate mediante specifici audit. Nell'anno 2022 sono stati effettuati 21 audit ed è stata aggiornata la documentazione sul Sistema Qualità Aziendale a disposizione di tutti gli operatori.

Conclusioni: Per garantire elevati livelli di sicurezza nella cura del piccolo paziente è fondamentale sensibilizzare il personale, fornire gli strumenti necessari per gestire tali farmaci nel modo migliore possibile ed insistere sulla formazione continua. La messa in atto di tali procedure ha permesso di evitare errori a prognosi infausta.

P261

LA GESTIONE DELLA CISTITE EMORRAGICA POST-TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMPOIETICHE (TCSE): SURVEY AIEOP DEL GDL INFEZIONI E TERAPIA DI SUPPORTO E DEL GDL TRAPIANTO

M. Faraci¹, G. Dell'Orso¹, F. Compagno², E. Calore³, V. Tintori⁴, M. Menconi⁵, P.F. Tambaro⁶, F. Saglio⁷, E. Soncini⁸, K. Perruccio⁹, A. Prete¹⁰, D. Pagliara¹¹, S. Cesaro¹²

¹UOSD Trapianto Cellule Staminali Emopoietiche, Dipartimento Emato-Oncologia, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova, ²Onco-Ematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, ³DIDAS Salute della Donna e del Bambino, Divisione di Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di cellule ematopoietiche, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, ⁴Dipartimento di Emato-Oncologia pediatrica, Ospedale Pediatrico Meyer, Firenze, ⁵UO Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa, ⁶UOC TCE e Terapie Cellulari, AORN Santobono Pausilipon, Napoli, ⁷Dipartimento di Emato-Oncologia-Trapianto di cellule staminali e Terapie cellulari, Azienda Ospedaliera-Universitaria Città della Salute e della Scienza, Ospedale pediatrico Regina Margherita, Torino, ⁸Emato-Oncologia Pediatrica, Unità trapianto di Midollo, Spedali Civili, Brescia, ⁹Dipartimento di Emato-Oncologia pediatrica, Ospedale Regionale di Perugia, Perugia, ¹⁰IRCCS-Azienda Ospedaliera-Universitaria di Bologna, ¹¹IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ¹²Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento Materno-Infantile, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona, Italy

Introduzione: I trattamenti preventivi, antinfettivi e di supporto della cistite emorragica (CE) post TCSE hanno lo scopo di migliorare la sintomatologia e la qualità di vita dei pazienti con CE. Scopo di questa survey è di raccogliere le modalità di diagnosi, prevenzione e trattamento della CE nei centri trapianto AIEOP.

Materiali e Metodi: Questionario inviato ai centri trapianto con domande relative alla prevenzione, diagnosi e terapia antivirale e di supporto della CE.

Risultati: 9 (56 %) centri AIEOP trapianto hanno risposto alla survey di cui 5 stimano un frequenza di CE tra 1-5 casi e 4 tra 5-10 tra 2016 e 2021. La diagnosi di CE si avvale dell'ecografia in tutti i centri. Le strategie preventive atte a ridurre l'incidenza di CE includono: iperidratazione e diuretici (n=9), MESNA i.c.(n=8), MESNA boli (n=7), alcalinizzazione delle urine (n= 4). Il monitoraggio della riattivazione da BK si esegue in tutti i centri ma con frequenza variabile. L'uso del Cidofovir è basato sulla positività nel plasma e nelle urine in 7, mentre in 2 sulla presenza di BK solo su urine. Il Cidofovir viene somministrato a 1 mg/Kg in 4, 5 mg/kg in 3 e 3 mg/Kg in 2 centri (con durata estremamente variabile). La soglia del supporto con piastrene è 50,000/mmc in 5 centri. 4 centri inseriscono sempre il catetere vescicale. 5 centri eseguono le instillazioni intravescicali con acido ialuronico, 2 con colla di fibrina e 1 con Cidofovir. La camera iperbarica è usata solo in casi selezionati in 4 centri. 7 centri hanno eseguito procedure urologiche.

Conclusioni: La survey conferma che le modalità di gestione della CE non sono uniformi. Un consensus di esperti sulla gestione ottimale della CE può rappresentare uno strumento di riferimento per i centri.

P262

LA RICERCA ACCADEMICA NELL'ERA DEL REGOLAMENTO EUROPEO. SIAMO PRONTI?

C. Cagnazzo¹, V. Appolloni², D. Salvatore³, S. De Meo⁴, S. Zanardi⁵, L. Boschetti³, M. Bonel⁶, C. Rosa⁷, V. Domazetovic⁷, A. Guarina⁸, R. Laranga⁹, M. Piccinini - Leopardi⁹, S. Stacchiotti³, G.G. Baldi¹⁰, G. Ignazzi²

¹AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, ²Italian Sarcoma Group, Milano, ³Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, ⁴AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, ⁵IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ⁶Azienda Ospedale-Università Padova, ⁷Azienda Ospedaliera-Universitaria A. Meyer, Firenze, ⁸A.R.N.A.S. Civico, Di Cristina e Benfratelli, Palermo, ⁹IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna, ¹⁰Nuovo Ospedale Santo Stefano, Prato, Italy

RAZIONALE: Con la piena applicazione del Regolamento 536/2014, la ricerca clinica Europea affronta una trasformazione radicale, con il superamento definitivo del dualismo tra studi profit e no-profit che da sempre caratterizza l'Italia. Questo cambiamento impone al mondo accademico un ingente investimento in termini di risorse e personale.

Metodi: Ad aprile 2023, nell'ambito del progetto condot-

to dal Trial Center Federato dell'Italian Sarcoma Group, è stato diffuso tra gli study coordinators referenti un questionario finalizzato a comprendere lo stato di adeguamento dei centri al Regolamento 536/2014. La survey conteneva domande specifiche sull'utilizzo del portale europeo (CTIS) in qualità di promotori accademici.

Risultati: Venticinque dei partecipanti (83.3%), hanno risposto. Meno della metà (n=11, 44%) ha già inoltrato una domanda autorizzativa tramite CTIS, quasi sempre sfruttando le risorse interne del proprio istituto (n=10, 90.9%). In molti casi la formazione sull'utilizzo del CTIS è stata effettuata (n=18, 72%), o è in programma (n=4, 16%). In pochi casi (n=10, 33%) era nota la modalità di registrazione in CTIS, tuttavia l'approccio "organization-centric" è stato quello maggiormente scelto (n=6, 20%). I partecipanti mostrano una buona conoscenza delle novità introdotte sulla preparazione della documentazione regolatoria, sia dei nuovi requisiti necessari per la redazione (n=22, 88%), sia della necessità di presentarle alcuni anche in forma accessibile al pubblico (n=18, 72%). Rispetto a tali novità, i partecipanti considerano il personale clinico impreparato (n=8, 30,8% e n=7, 29,2% rispettivamente) o non conoscono il loro livello di formazione a riguardo (n=8, 30,8%; n=10, 41,7%, rispettivamente).

Conclusioni: A pochi mesi dall'introduzione dell'utilizzo obbligatorio del CTIS, la ricerca accademica ha maturato le prime esperienze come promotore, principalmente affidandosi a risorse interne formate presso gli Istituti. Attualmente le competenze richieste sembrano ben acquisite dal personale di supporto alla ricerca, mentre la sensazione comune è che lo staff clinico sia ancora poco formato rispetto agli aspetti puramente tecnici.

P263

LA TUTELA DELLA FUNZIONE RIPRODUTTIVA NEL PAZIENTE CON DIAGNOSI DI TUMORE IN ETÀ PEDIATRICA: L'ESPERIENZA DELL'A.O.R.N. SANTOBONO-PAUSILIPON

M. Cuozzo¹, G. Aloj², A. De Matteo², G. De Simone², F. De Gregorio², S. Buffardi², R. Parasole², G. Menna², C. De Stefano³

¹Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Specializzazione di Pediatria, AOU Federico II, Napoli, ²Dipartimento di Oncologia, Ematologia e Terapie Cellulari, UOC Ematologia, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, ³UOC di Fisiopatologia della riproduzione e sterilità di coppia, A.O.R.N. S. Giuseppe Moscati, Avellino, Italy

Da Ottobre 2021 è attivo presso il Dipartimento di Oncologia dell'A.O.R.N. Santobono-Pausilipon di Napoli, in collaborazione con l'A.O.R.N. S. Giuseppe Moscati di Avellino, l'Ambulatorio di Oncofertilità. Quest'ultimo costituisce l'unico ambulatorio del Sud Italia dedicato alla tutela della funzionalità riproduttiva nei pazienti affetti da tumore in età pediatrica entro cui cooperano per il counseling oncologo pediatrico, ginecologo e psicologo. Il rischio di infertilità nei soggetti trattati con alte dosi cumulative di agenti alchilanti, radioterapia

pelvica e/o encefalica, trapianto di midollo osseo appare, infatti, complessivamente superiore all'80%. Ne derivano importanti conseguenze sulla qualità di vita in età adulta, tra le quali: ritardata e/o mancata acquisizione dei caratteri sessuali secondari, dispercezione corporea, sintomi depressivi, insufficienza ovarica precoce nel sesso femminile e oligoazospermia nel sesso maschile, nonché infertilità in entrambi i sessi. I controlli clinici periodici e la valutazione del profilo ormonale, assieme all'esecuzione dello spermogramma nel sesso maschile e della conta dei follicoli antrali nel sesso femminile, consentono di identificare precocemente i pazienti candidabili agli interventi di preservazione al fine di garantirne il potenziale riproduttivo futuro. Nel primo anno presso il nostro Ambulatorio sono stati registrati 87 accessi (14 maschi e 73 femmine) per la valutazione della funzionalità gonadica in pazienti Long Term Survivors (LTS). I pazienti sottoposti a tecniche di preservazione della fertilità, in prevalenza nuove diagnosi, sono stati: 39 crioconservazioni di liquido seminale, 5 crioconservazioni di tessuto ovarico in età prepubere, 20 crioconservazioni di ovociti in età pubere. Nei LTS con ipogonadismo ipergonadotropo è stata intrapresa terapia ormonale sostitutiva per consentire il completamento dello sviluppo puberale. Dati gli alti livelli di disagio legati alla compromissione della fertilità, è necessario definire programmi multidisciplinari di follow up, condivisi a livello nazionale, volti a garantire il benessere riproduttivo.

P264

NUOVO CTCAE MODIFICATO PER UN'OMOGENEA REGISTRAZIONE DELLE COMPLICANZE A LUNGO TERMINE NEI LUNGO-SOPRAVVIVENTI DA TUMORE PEDIATRICO: LA PROPOSTA DEL ROT-SURPASS

A. Beccaria¹, D. Saraceno², A. Mastronuzzi³, R. Tallone¹, M. Pillon⁴, D. Frascini⁵, E. Biasin⁶, G. Giorgiani⁷, M.G. Valsecchi⁸, R. Haupt¹, F. Bagnasco¹, A. Cattoni⁵, M. Terenziani⁹, M. Muraca¹

¹Centro DOPO, Dipartimento di Emato-Oncologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ²CINECA, Consorzio Interuniversitario, Bologna, ³Dipartimento di Onco-ematologia e terapia cellulare e genica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, ⁴Clinica di onco-ematologia pediatrica, Dipartimento di salute della donna e del bambino, Padova, ⁵Clinica Pediatrica, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ⁶Divisione di Emato-Oncologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, Città della Salute e della Scienza, Ospedale Pediatrico Regina Margherita, Università di Torino, ⁷Divisione di Emato-Oncologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, ⁸Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università Milano Bicocca, Milano, ⁹Struttura Nazionale di Pediatria, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italy

Premessa: E' noto che, rispetto ai loro pari nella popolazione generale, i lungosopravvissenti da tumore pediatrico (LSTP) hanno un rischio aumentato di sviluppare

nel tempo patologie che possono interessare vari organi e apparati con vari livelli di gravità che possono quindi influenzare la loro qualità di vita. I “Common Toxicity Criteria for Adverse Events” (CTCAE) rappresentano un metodo sistematico e onnicomprensivo di classificazione degli eventi avversi (acuti e tardivi), utilizzato nella maggior parte dei trials clinici oncologici. Tale metodo risulta però poco specifico rispetto agli eventi avversi sperimentati dai LSTP e varie forme di CTCAE modificati sono stati utilizzati in svariati studi mono- o multicentrici nazionali ed internazionali peraltro in maniera non uniforme. Al fine di mantenere un osservatorio a lungo-termine condivisibile a livello multicentrico per documentare le complicazioni a lungo termine nei LSTP, si propone un nuovo CTCAE modificato da utilizzare anche nella nuova versione del Registro Italiano Off-Therapy (ROT-SurPass).

Metodi: Grazie alla collaborazione con il Late Effects Working Group di ACCELERATE e le esperienze della Cancer Survivorship Division del St. Jude Hospital e del gruppo di lavoro PanCare, è stato sviluppato un nuovo CTCAE modificato sviluppato su 4 livelli gerarchici che identificano rispettivamente: i) il sistema e, ii) l'organo coinvolti; iii) la condizione clinica, e iv) il livello di gravità della condizione.

Risultati: Il nuovo vocabolario prevede 17 sistemi, 44 organi, 166 condizioni con >600 livelli di gravità.

La piattaforma AIEOP ROT-SurPass è predisposta con un sistema di scrittura facilitata che permette una assegnazione automatica dei primi due livelli dopo aver identificato il terzo.

Conclusioni: Questo nuovo vocabolario CTCAE ha armonizzato svariate esperienze internazionali focalizzate sui LSTP. Il suo uso a livello multicentrico nazionale e internazionale permetterà una più facile ed omogenea raccolta e comparazione dei dati di follow-up.

P265

PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO PER LE RIATTIVAZIONI VIRALI DA CMV DOPO TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMPOIETICHE: ADERENZA AI CRITERI ISTITUZIONALI

G. Ferrando¹, F. Bagnasco², F. Pierri³, G. Dell'Orso³, S. Giardino³, E. Di Marco⁴, E. Castagnola¹, M. Faraci³

¹UOC Pediatria-Malattie Infettive, Dipartimento Scienze Pediatriche, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova, ²UOSD Epidemiologia e Biostatistica, Direzione scientifica, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova, ³UOSD Trapianto Cellule Staminali Emopoietiche, Dipartimento Emato-Oncologia, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova, ⁴UOC Laboratorio centrale di analisi, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova, Italy

Introduzione: La definizione del numero di copie di CMV/mL per l'avvio della terapia pre-emptive nei pazienti sottoposti a TCSE rimane controversa. Scopo di questo studio retrospettivo monocentrico è descrivere la gestione delle riattivazioni da CMV e l'aderenza ai criteri istituzionali (MCDONALD *et al.* Long-term fol-

low-up after hematopoietic stem cell transplant general guidelines for referring physicians).

Materiali e Metodi: Dal 2012 al 2019 presso il Centro TCSE dell'IRCCS G. Gaslini sono stati eseguiti 166 trapianti allogenici. Il monitoraggio della viremia è stato eseguito due volte alla settimana in PCR. Il criterio di rischio per riattivazione è stato definito come: rischio sierologico alto (donatore negativo e ricevente positivo), trapianto aploidentico, 2° trapianto, GvHD cronica persistente, utilizzo di più farmaci immunosoppressivi o steroide >2 mg/kg. La soglia di 500 copie/ml è stata utilizzata nelle riattivazioni durante il condizionamento e nei trapianti a rischio. Nei trapianti non a rischio la soglia è stata >1000 copie/mL.

Risultati: Nel 41.5% dei trapianti abbiamo osservato una riattivazione virale (69 su 166) e nel 49.3% più di una riattivazione. In 59/69 trapianti (86%) è stata somministrata terapia pre-emptive, l'83% di questi erano a rischio e nel 93% dei casi sono stati rispettati i criteri istituzionali. 6/59 trapianti (10%) erano non a rischio ed aderenti ai criteri; sono stati trattati da un valore di viremia mediano di 7,550 copie/ml. In 10/69 trapianti non è stato eseguito trattamento e nei 5 non aderenti e non a rischio la viremia mediana massima è stata di 1500 copie/ml. Gli altri hanno rispettato i criteri istituzionali. Non si è registrato nessun decesso correlabile ad infezione virale.

Conclusioni: L'approccio è risultato efficace ai fini di prevenire l'infezione correlata a CMV, anche considerando un valore di viremia di 1500 copie/ml per i trapianti non a rischio. Studi prospettici sono necessari per validare questo approccio.

P266

PREVALENZA ED INCIDENZA DI COMPLICANZE A LUNGO TERMINE NEI LUNGO-SOPRAVVIVENTI DA TUMORE PEDIATRICO. IMPATTO DEL PASSAPORTO DEL LUNGO-SOPRAVVIVENTE E NECESSITÀ DI UN'ADEGUATA TRANSIZIONE VERSO IL MONDO DELL'ADULTO. L'ESPERIENZA LIGURE.

S. Oberti¹, M. Del Monte², R. Tallone¹, G. Filippelli², B. Nicolas¹, F. Bagnasco³, A. Aulicino¹, S. Zanardi¹, R. Haupt¹, M. Muraca¹, A. Beccaria¹

¹Centro DOPO, Dipartimento Emato-Onco-Trapianto Cellule Staminali Emopoietiche, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ²Università degli Studi di Genova, ³Direzione Scientifica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy

I lungo-sopravviventi da tumore pediatrico (LSTP) rappresentano una popolazione fragile a rischio di varie condizioni croniche. Il Passaporto del lungo-sopravvivente (SurPass) è uno strumento che fornisce raccomandazioni personalizzate per lo screening a lungo termine basate su linee guida internazionali. Il follow-up dovrebbe essere effettuato in collaborazione con gli ospedali e medici di medicina generale (MMG). Con lo studio NET2016 abbiamo consegnato ai LSTP liguri il SurPass valutando la prevalenza e l'incidenza di condizioni croniche. Tramite questionari ad hoc inviati ai

LSTP e ai loro MMG abbiamo valutato la soddisfazione rispetto al SurPass e la loro opinione rispetto alla necessità di una transizione verso un centro dell'adulto. I 129 LSTP arruolati (76% con tumore ematologico, 24% con tumore solido) avevano un'età media alla diagnosi di 7 (IQR 3-12) anni e al follow-up di 23 (IQR 19-29) anni. Il 90% (n=116) dei LSTP aveva almeno una condizione cronica per un totale di 558; di queste, 127 (23%) sono state diagnosticate grazie agli esami di screening proposti dal SurPass (incidenti). I sistemi più coinvolti erano quelli endocrino/metabolico, muscoloscheletrico, riproduttivo e cardiovascolare. Dati preliminari documentano che il 97% (88/91 risposte) dei LSTP e il 96% (50/52) dei MMG ritiene utile il SurPass. La maggioranza (45/52, 87%) dei MMG è favorevole alla creazione di centri pediatrici dedicati ai LSTP. Il 60% (31/52) opta per un programma di transizione verso un ambulatorio dell'adulto tra i 18 e 25 anni. La maggioranza dei LSTP (45/91; 49%) preferisce continuare a essere seguita presso il centro pediatrico, il 41% (37/91) opta per un programma di transizione, mentre solo il 10% (9/91) preferisce una diretta presa in carico dal medico dell'adulto. Si conferma la "fragilità" della popolazione dei LSTP e l'utilità del SurPass e l'esigenza di programmi di transizione verso l'età adulta.

P267

PROFILASSI CON LETERMOVIR IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE: ESPERIENZA IN 18 CASI

G. Baresi¹, S. Rossi¹, G. Albrici², M. Comini³, F. Boldà³, A. Beghin³, A. Lanfranchi³, E. Soncini¹, F. Porta¹

¹"Ospedale dei Bambini", *Oncoematologia Pediatrica e Centro Trapianto di Midollo Osseo Pediatrico, ASST Spedali Civili di Brescia*, ²*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Brescia*, ³*Laboratorio Cellule Staminali, UO Laboratorio Analisi Chimico Cliniche Dipartimento di Diagnostica dei Laboratori, ASST Spedali Civili di Brescia, Italy*

Le riattivazioni virali rappresentano una complicanza temibile nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche, in particolare la riattivazione del Citomegalovirus. Il trattamento si basa sull'utilizzo di Immunoglobuline specifiche anti-CMV e farmaci antivirali specifici (Ganciclovir, Foscavir, Cidofovir). Recentemente, la profilassi con Letermovir si è dimostrata efficace nel prevenire la riattivazione da CMV in pazienti sottoposti a trapianto di midollo. Riportiamo la nostra esperienza degli ultimi 2 anni nell'utilizzo di Letermovir. In totale sono stati trattati 18 pazienti (8 maschi e 10 femmine) sottoposti a trapianto di midollo per malattie non oncologiche. I criteri per l'utilizzo della profilassi si basavano sulla presenza di sierologia positiva per CMV nel paziente, nel donatore, o in entrambi. Il Letermovir veniva utilizzato avviato alla dose di 6 mg/Kg (max 240 mg) al G0 e proseguito, salvo complicanze legate alla terapia, fino al G+100. Tra i pazienti trattati abbiamo assistito a riattivazioni del

CMV in 6 pazienti su 16 (33,3%). 4 pazienti non hanno presentato segni di infezione mentre due pazienti hanno presentato una polmonite da CMV, trattata con successo con terapia antivirale. Tutti i pazienti sono vivi, eccetto uno, deceduto per una infezione fungina invasiva al G+60. Per quanto riguarda i pazienti che hanno presentato una riattivazione del CMV, il tempo mediano di riattivazione è stato il G+25, e tutte le riattivazioni sono state controllate con successo con Immunoglobuline specifiche anti-CMV e con terapia antivirale. Il tempo mediano di negativizzazione è risultato essere 18 giorni dopo la prima positivizzazione. Non abbiamo assistito a reazioni avverse alla terapia escluso un modesto rialzo delle transaminasi in due casi ed un'interazione con Voriconazolo. La nostra esperienza conferma quanto riportato in Letteratura riguardo all'efficacia di Letermovir come profilassi in pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo, in particolare per quanto riguarda la prevenzione dell'infezione e delle complicanze maggiori.

P268

PROPOSTA DI UNO STUDIO PILOTA SPERIMENTALE DI TIPO CROSSOVER SULL'UTILIZZO DELLA COMUNICAZIONE IPNOTICA DURANTE IL TRATTAMENTO RIABILITATIVO NEUROPSICOMOTORIO DI UN GRUPPO DI BAMBINI E ADOLESCENTI AFFETTI DA TUMORE

F. Rossi¹, P. Berchialla², C. Cagnazzo³, E. Facco⁴, M. Muro⁵, F. Ricci⁶, V. Sciannameo², M. Valle⁶, R. Vittorini⁷, G. Zucchetti³, F. Fagioli³

¹*Servizio di Riabilitazione Neuropsichiatrica, SC Neuropsichiatria Infantile U, Dipartimento di Patologia e Cura del Bambino "Regina Margherita" AOU Città della Salute e della Scienza, Presidio Os, Torino*, ²*Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università degli Studi di Torino*, ³*SC Oncoematologia Pediatrica, AOU Città della Salute e della Scienza, Presidio Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino*, ⁴*Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi di Padova*, ⁵*Terapia Antalgica, AOU Città della Salute e della Scienza, Presidio Molinette, Torino*, ⁶*Università degli Studi di Torino, Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Torino*, ⁷*SSD Neurologia Pediatrica, AOU Città della Salute e della Scienza, Presidio Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, Italy*

Background: I bambini con tumore spesso sperimentano una riduzione dei livelli di attività e un aumento dei tempi di allettamento, con conseguente diminuzione della forza e dell'elasticità dei muscoli ischiocrurali e flessori plantari. Gli esercizi di stretching per mantenere i range di movimento articolari (ROM) sono spesso associati a dolore, non sempre completamente controllato farmacologicamente. Questo aspetto è particolarmente rilevante nei soggetti affetti da neuropatia indotta dai chemioterapici (CIPN). Una recente revisione sistematica ha evidenziato come la comunicazione ipnotica (CI) sia uno strumento efficace e complementare ai far-

maci analgesici nella gestione del dolore muscolo-scheletrico e neuropatico negli adulti. Attualmente non sono disponibili studi riguardanti l'effetto della CI nel trattamento riabilitativo neuropsicomotorio nel ridurre il dolore dei bambini/adolescenti affetti da tumore durante le sedute di riabilitazione. L'obiettivo primario dello studio è valutare l'efficacia di un trattamento riabilitativo in cui viene usata la CI (trattamento sperimentale A), rispetto a uno in cui non viene utilizzata (trattamento tradizionale B), nel ridurre il dolore nei bambini/adolescenti affetti da tumore con limitazione dei ROM e dolore durante lo stretching, correlati o meno a CIPN. **Materiali e Metodi:** Questo studio pilota monocentrico di tipo crossover sarà svolto presso la SC Oncoematologia Pediatrica dell'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino e prevede l'arruolamento di 20 soggetti. L'assegnazione all'una o all'altra sequenza di trattamento (AB *versus* BA) verrà effettuata con randomizzazione semplice. La durata complessiva dell'intervento sarà di 10 sedute di 45 minuti ciascuna, a cedenza quotidiana durante il ricovero oppure bi/trisettimanale per i pazienti non degenti. Il dolore sarà valutato attraverso la Visual Analogue Scale (VAS). **Discussione:** Ci aspettiamo che l'uso della CI durante il trattamento neuropsicomotorio possa ridurre maggiormente i livelli di dolore percepiti dai partecipanti durante lo stretching, rispetto ad un intervento di trattamento neuropsicomotorio in cui non viene utilizzata la CI.

P269

PROTOCOLLO DI STUDIO REAL WORLD PEDIATRIC ONCOLOGY REHABILITATION IN ITALY (REWORI): I FATTORI PROGNOSTICI DELLE ABILITÀ FUNZIONALI DEI BAMBINI, ADOLESCENTI E GIOVANI ADULTI AFFETTI DA TUMORE CHE EFFETTUANO UNA PRESA IN CARICO RIABILITATIVA

F. Rossi¹, G. Carlucci², R. Casalaz³, F. Policastro⁴, M. Valle⁵, P. Berchiolla⁶, D. Bertin⁷, M. Cerboneschi⁸, P. Imazio⁹, L. Longo¹⁰, M. Lorenzon¹¹, M. Manni¹², M. Morri¹³, C. Palleggrini¹⁴, F. Ricci⁵, R. Ruisi¹³, N. Scandoli¹⁵, V. Sciannameo⁶, A. Tisone¹⁰, F. Fagioli⁷

¹Servizio di Riabilitazione Neuropsichiatrica, SC Neuropsichiatria Infantile U, Dipartimento di Patologia e Cura del Bambino "Regina Margherita" AOU Città della Salute e della Scienza, Presidio Os, Torino, ²Corso di Laurea Magistrale in Scienze Riabilitative delle Professioni Sanitarie, Università degli Studi di Torino, ³IRCCS Materno Infantile Burlo Garofolo, SC Oncoematologia, Trieste, ⁴Master in Fisioterapia Pediatrica, Università degli Studi di Firenze, ⁵Università degli Studi di Torino, Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Torino, ⁶Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche Università degli Studi di Torino, ⁷SC Oncoematologia Pediatrica, AOU Città della Salute e della Scienza, Presidio Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, ⁸AOU Meyer IRCCS, Firenze, ⁹Dipartimento di Ortopedia, Traumatologia e Riabilitazione, Città della Salute e della Scienza, Presidio Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, ¹⁰UGI,

Unione Genitori Italiani contro il tumore dei bambini ODV, Torino, ¹¹IRCCS E. Medea, Conegliano (TV), ¹²La Casa di Fausta, ASEOP, Modena, ¹³Istituti Ortopedici Rizzoli, Bologna, ¹⁴IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Dipartimento di Oncologia ed Ematologia, Milano, ¹⁵ASST Papa Giovanni XIII, Ospedale di Bergamo, Italy

Background: Negli ultimi anni la riabilitazione per bambini, adolescenti e giovani adulti affetti da tumore ha assunto maggiore importanza grazie alle evidenze scientifiche della sua efficacia nel ridurre l'impatto della patologia sulle abilità funzionali e sulla qualità della vita, durante e dopo il trattamento del tumore. Ad oggi, tuttavia, non sono ancora stati descritti i fattori prognostici che incidono sulla variazione delle abilità funzionali dei soggetti affetti da tumore che effettuano una presa in carico riabilitativa.

Obiettivi: L'obiettivo primario dello studio è la raccolta di dati epidemiologici sul percorso riabilitativo di pazienti oncologici in età pediatrica e giovane adulta. Questi permetteranno di descrivere la relazione esistente tra le caratteristiche personali dei soggetti, i loro livelli di abilità funzionale e l'intervento riabilitativo effettuato. Gli obiettivi secondari riguardano l'identificazione del fabbisogno riabilitativo e dei livelli di qualità di vita percepiti durante il trattamento.

Metodi: Questo studio osservazionale prospettico multicentrico prevede la compilazione di Case Report Form (CRF) differenziati per patologia oncologica. La creazione dei CRF si è basata sulle raccomandazioni del Core Outcome Set-STAndards for Development. Tre round di consenso hanno permesso il raggiungimento di un agreement tra gli esperti sui contenuti dei CRF, che sono poi stati sottoposti al parere dei rappresentanti di due associazioni di genitori. Lo studio coinvolgerà i soggetti affetti da tumore da 0 a 24 anni che hanno sottoscritto il consenso informato, inviati ai servizi di riabilitazione dei Centri AIEOP partecipanti e a centri di riabilitazione esterni. I Terapisti della Neuro e Psicomotricità dell'Età Evolutiva ed i Fisioterapisti compileranno per ogni paziente il CRF alla prima valutazione, al follow-up a cadenza mensile e a fine trattamento.

Discussione: Ci aspettiamo che i risultati dello Studio ReWori consentiranno di orientare meglio la pratica riabilitativa dei bambini, adolescenti e giovani adulti affetti da tumore in un contesto di Real World.

P270

STUDI CLINICI DECENTRALIZZATI. L'ITALIA È PRONTA?

C. Cagnazzo¹, F. Mannozi², S. Stabile³, A. Carrera⁴, C. Sgarbossa⁴, D. De Cesare⁴, S. Testoni²

¹AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Presidio Infantile Regina Margherita, Torino, ²IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori "Dino Amadori", IRST S.r.l., Meldola, ³ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano, ⁴Politecnico di Milano, Italy

Razionale: La necessità di identificare formule appropriate per decentralizzare le sperimentazioni cliniche

(DCTs) è diventata una priorità urgente durante la pandemia. Rimangono però molti punti oscuri, a partire dalla loro definizione normativa.

Materiali e Metodi: A giugno 2022 il Politecnico di Milano ha condiviso con i membri del Gruppo Italiano Data Manager un sondaggio online anonimo per indagare come gli elementi decentralizzati fossero diffusi e accettati nei centri di ricerca clinica italiani.

35 study coordinator hanno completato l'indagine. Poco più della metà (48,6%, n=17) ha dichiarato di usare cartelle cliniche elettroniche; ancor maggiore è l'uso di schede raccolta dati elettroniche (74,2%, n=26). Oltre il 60% degli intervistati (n=22) ha dichiarato di non avere esperienza nella conduzione di DCTs, ma la maggioranza (72,7%, n=16) mostra interesse per il futuro. La mancanza di interesse è dovuta principalmente (50%) alla necessità di competenze specifiche. Rispetto agli strumenti specifici (possibilità di risposta multipla), quelli più utilizzati sono: sensori per la raccolta dei parametri da remoto (60%), app per il monitoraggio dell'aderenza terapeutica (60%) e patients reported outcomes elettronici (60%). Più della metà degli intervistati (60%) è interessata alla raccolta del consenso informato a distanza. I DCTs non sono considerati realmente utili per aumentare l'adesione del paziente alla sperimentazione (punteggio medio 6.6 su una scala da 1, fortemente in disaccordo, a 10, fortemente d'accordo) o per ridurre tempi (5.8) e costi (5.9) della ricerca. Maggior accordo sul fatto che i DCTs possano aumentare la quantità di dati raccolti in real life (7.5) e che richiedano competenze molto specifiche (8) oltre a porre problematiche legate alla privacy dei pazienti (8). Conclusioni: Nonostante l'esperienza pandemica, l'interesse per una maggiore diffusione di DCTs rimane piuttosto bassa e non c'è grande ottimismo riguardo alla capacità dell'Italia di implementare questo tipo di sperimentazioni in tempi brevi.

P271

STUDIO DINAMICO DELLA SICUREZZA DEL PORT-A-CATH (PAC) NELLA VITA DI TUTTI I GIORNI

F. Campagna¹, V. Lissoni¹, G. Luraghi¹, M. Massimino², C. Morosi³, J.F. Matas¹, F. Spreafico²

¹Università Politecnico di Milano, Chemistry, Materials and Chemical Engineering Department "Giulio Natta", Milano, ²Fondazione Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, ³Pediatria Oncologica, Milano, ³Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, Dipartimento di Radiologia, Milano, Italy

Il PAC è un accesso venoso centrale che può rimanere impiantato per anni; è composto da un reservoir (silicone/titanio) ed un catetere. La sicurezza dei pazienti con PAC a sollecitazioni che si presentano nella quotidianità non è mai stata studiata. Scopo dello studio è implementare simulazioni agli elementi finiti dell'impianto del PAC e delle sue interazioni con i tessuti anatomici circostanti durante un impatto con un pallone da calcio. Abbiamo ottenuto un modello 3D di torace

(coste, muscoli, sottocute, cute) tramite segmentazione della TAC pseudoanonimizzata di un paziente con PAC, in cui abbiamo collocato un modello computer-aided drafting del PAC (creato con Solidworks). Il torace è stato discretizzato con elementi tetraedrici e i componenti modellati come materiali elastici lineari con proprietà meccaniche ottenute dalla letteratura, mentre il PAC è stato considerato rigido. Abbiamo simulato l'impatto di un pallone da calcio a diverse velocità sul PAC, analizzando tensioni su muscolo e cute circostanti. Se un bambino di 7 anni colpisce un PAC con una pallonata a una velocità di 10 m/s, cute e coste adiacenti non sembrano subire contusioni significative. Tuttavia alcune tensioni rimangono nella cute, contrariamente a quanto registrato nella cute di un modello senza PAC, principalmente dovute al transitorio spostamento (di 3.5 mm) del PAC nel sottocute per la pallonata. Il muscolo invece sembra a rischio maggiore, soprattutto sulla sua superficie a contatto con il PAC, dove gli stress generati dallo spostamento del dispositivo raggiungono lo sforzo massimo sopportabile dal muscolo. Interponendo poliuretano espanso tra PAC e pallone, ammortizziamo l'impatto minimizzando lo spostamento del PAC e impedendo il trasferimento dello stress ai tessuti. I risultati mostrano che sono la millimetrica dislocazione del PAC insieme alla differenza di rigidità tra dispositivo e tessuti circostanti a creare danni, soprattutto al muscolo. Riteniamo vantaggioso esplorare l'utilità di dispositivi di protezione.

P272

STUDIO PROSPETTICO DI FARMACOVIGILANZA ATTIVA IN PAZIENTI PEDIATRICI E GIOVANI ADULTI CON PATOLOGIE EMATO-ONCOLOGICHE DELL'IRCCS MATERNO INFANTILE BURLO GAROFOLO DI TRIESTE E DELL'IRCCS CRO ISTITUTO NAZIONALE TUMORI DI AVIANO

G. Fornasier¹, V. Kiren¹, F. Pigato¹, A. Parzianello¹, S. Orzetti², E. Ferrarin², M. Gigante², A. Arbo¹, P. Baldo², M. Rabusin¹, M. Mascarin², P. Rossi³, M.P. Trojaniak¹

¹IRCCS Materno Infantile Burlo Garofolo, Trieste, ²IRCCS Cro Istituto Nazionale Tumori, Aviano, ³Centro Regionale di Farmacovigilanza, Regione Friuli-Venezia Giulia, Trieste, Italy

Introduzione: Dagli studi di monitoraggio attivo in ambito oncologico riportati in letteratura si stima che le Adverse Drug Reactions (ADRs) gravi si verifichino in circa il 20-30% delle prescrizioni dei pazienti. Se si confrontano tali percentuali con il reale numero di segnalazioni riportate in Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), è presumibile che vi sia una sottosegnalazione di ADRs. A fronte di questa osservazione l'IRCCS materno infantile Burlo Garofolo di Trieste e l'IRCCS CRO di Aviano, hanno condotto uno studio prospettico per valutare l'impatto del monitoraggio attivo sulle prescrizioni oncologiche pediatriche. Inoltre, si è voluto sensibilizzare i giovani pazienti e caregivers alla sicurezza nell'uso dei farmaci antitumorali assunti a domicilio attraverso la diffusione di opu-

scoli informativi in formato cartaceo.

Materiali e Metodi: Considerando il dato storico di segnalazione di ADRs negli anni 2017-2018 per singolo Istituto (IRCCS Burlo 2,7%, IRCCS CRO 0%), lo studio si pone l'obiettivo di registrare, nel periodo di sorveglianza attiva (2021-2023), un aumento di segnalazioni in RNF di ADRs di grado 3-5 (secondo CTCAE v4.3). I dati relativi alle prescrizioni oggetto dello studio, inseriti in apposito database (RedCap), derivano dalla consultazione delle prescrizioni informatizzate inviate all'Unità Farmaci Antiblastici. Le ADRs sono state rilevate anche dalle cartelle cliniche dei pazienti. L'unità statistica dello studio è la prescrizione farmaceutica.

Risultati: In totale sono state analizzate 1147 prescrizioni oncologiche relative a 37 pazienti (30 pazienti del Burlo e 7 pazienti del CRO) di cui sono state rilevate e trasmesse in Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) 115 ADRs (10% delle prescrizioni) di cui 67 sono ADRs gravi. A supporto dell'attività sono stati realizzati degli opuscoli informativi da consegnare alla famiglia al momento della dimissione. Ad oggi sono stati pubblicati 6 opuscoli di Metotrexato, Mercaptopurina e Tioguanina con una doppia redazione (bambini/genitori e adolescenti), che contengono informazioni sulla corretta somministrazione dei farmaci, sulla gestione e segnalazione delle ADRs e sulle possibili interazioni farmacologiche.

Conclusioni: Lo studio si pone l'obiettivo di integrare risultati del progetto digitalmente al fine di avvicinare le informazioni e potenziare il dialogo con i pazienti. Pertanto, si prevede di trasferire le informazioni contenute negli opuscoli informativi cartacei al formato digitale al fine di rendere maggiormente fruibili tali informazioni e garantirne un accesso immediato agli utilizzatori con potenziali ricadute positive sull'empowerment e sul patient education.

P273

STUDIO PROSPETTICO MULTICENTRICO SU INCIDENZA, EZIOLOGIA E RESISTENZA DI BATTERIEMIE FEBBRILI NEI PAZIENTI ONCOEMATOLOGICI PEDIATRICI

F. Baratta¹, F. Compagno², M. Spadea³, F. Galaverna⁴, D. Zama⁵, M.G. Petris⁶, P. Muggeo⁷, M. La Spina⁸, M.V. Micheletti⁹, R. Mura¹⁰, K. Perruccio¹¹, A. Colombini¹², A. Barone¹³, V. Petroni¹⁴, D. Onofrillo¹⁵, C. Meazza¹⁶, F. Micolini¹⁷, N. Giurici¹⁸, M.R. D'Amico¹⁹, R. De Santis²⁰

¹UOC Oncoematologia Pediatrica Ospedale Donna Bambino Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona, ²Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo SC Oncoematologia Pediatrica, Pavia, ³AOU Città della Salute e della Scienza di Torino Presidio Infantile Regina Margherita SC Oncoematologia Pediatrica e Centro Trapianti, Torino, ⁴IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù Dipartimento di Oncoematologia e Terapia cellulare e Genica, Roma, ⁵Policlinico Sant'Orsola Malpighi Clinica Pediatrica Oncologia Ed Ematologia Pediatrica "Lalla Seragnoli", Bologna, ⁶Oncoematologia Pediatrica AOU di Padova, ⁷AOU

Policlinico, Dipartimento di Pediatria, Bari, ⁸AOU Policlinico Vittorio Emanuele, UOC Ematologia ed Oncologia Pediatrica con TMO, Catania, ⁹Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana UO Oncoematologia Pediatrica, Pisa, ¹⁰SC Oncoematologia Pediatrica e Patologia della Coagulazione, Ospedale Pediatrico Microcitico "Antonio Cao", Azienda Ospedaliera Brotzu, Cagliari, ¹¹AOU "S. M. della Misericordia" di Perugia SC Di Oncoematologia Pediatrica con TCSE, Perugia, ¹²Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, ¹³Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma, UOC di Pediatria ed Oncoematologia, Parma, ¹⁴Azienda Ospedali Riuniti Presidio "G. Salesi", SOS Oncoematologia Pediatrica, Ancona, ¹⁵Ospedale Civile dello Spirito Santo Dipartimento di Ematologia, Medicina Trasfusionale e Biotecnologie, Pescara, ¹⁶Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori SC Pediatria Oncologica, Milano, ¹⁷Ospedale Regionale Dipartimento di Pediatria, Bolzano, ¹⁸IRCCS Materno Infantile "Burlo Garofolo" Dipartimento Pediatrico SC Onco-ematologia Pediatrica SS Trapianto di Midollo, Trieste, ¹⁹A.O.R.N. Santobono-Pausilipon Dipartimento di Oncoematologia, Napoli, ²⁰IRCCS Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza", UOC Oncoematologia Pediatrica, San Giovanni Rotondo, Italy

Le infezioni sono una frequente complicanza dei tumori e delle terapie antitumorali. Questo studio ha raccolto 1131 episodi febbrili in 637 pazienti oncoematologici pediatrici di 23 centri dell'Associazione Italiana Ematologia e Oncologia Pediatrica nel periodo 2020/2022 e ha valutato tipologia ed esito degli stessi. Il 54,9% degli episodi (621/1131) rappresentava febbre di origine sconosciuta (FUO), il 25,3% (286/1131) infezione microbiologicamente determinata (IMD) con batteriemia, il 12,6% (142/1131) IMD senza batteriemia, il 6,7% (76/1131) infezione clinicamente determinata (ICD), lo 0,5% fungemia (6/1131, tutte da Candida spp.). 6 batteriemie sono risultate polimicrobiche e una mista batteri-fungo. Tra le batteriemie, i Gram-positivi e i Gram-negativi rappresentavano rispettivamente il 44,4% (150/338) e il 55,6% (188/338). I Gram-positivi più riscontrati sono stati gli stafilococchi (68,0%), in particolare non aurei (51,9%). Il Gram-negativo primo per frequenza è risultato Escherichia coli (25,5%), il secondo Pseudomonas aeruginosa (21,8%), il terzo Klebsiella pneumoniae (17,0%). I Gram-negativi multiresistenti agli antibiotici rappresentavano il 32,7% (56/171), primo Pseudomonas aeruginosa con il 78,9% di ceppi multiresistenti, a seguire Klebsiella pneumoniae, 29,0%, Enterobacter cloacae, 18,8%. La resistenza alle cefalosporine di 3°-4° generazione è stata riscontrata nel 48,1% dei ceppi, a piperacillina/tazobactam nel 44,7%, ai carbapenemi nel 28,2%. I fattori di rischio per IMD evidenziati dall'analisi multivariata sono: diagnosi di tumori ematologici e patologie non neoplastiche, colonizzazione intestinale, ipotensione e procalcitonina $\geq$ mediana. La mortalità a 90 giorni è risultata dell'1,4% (9/637), di cui quella attribuita all'infezione dello 0,5% (3/637). La FUO si è confermata l'episodio febbrile più riscontrato: persistono

quindi difficoltà diagnostiche. Tra le batteriemie, i Gram-negativi sono risultati in crescita; in aumento anche le resistenze per i Gram-negativi, in particolare per *Pseudomonas aeruginosa*. La mortalità si è mantenuta bassa, con 4 sui 5 decessi riscontrati in batteriemie in episodi con emocoltura positiva a Gram-negativi, a conferma della maggiore mortalità associata a questi batteri.

P274

SURVEY "TRANSITIONAL CARE". LA PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE ADOLESCENTE CON CANCRO: IL PUNTO DI VISTA DEL PEDIATRA DI LIBERA SCELTA E DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE

C. Raguseo¹, T. Perillo², M. Zamparella³, T. Tricarico⁴, L. Peccarisi⁵, J. Forte¹, M. Grassi², M. Cervellera², N. Santoro²

¹*Scuola di specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Bari*, ²*UOC di Pediatria Ospedaliera ad indirizzo Oncoematologico, AOUC. Policlinico di Bari*, ³*Medico di Medicina Generale, ASL Bari*, ⁴*Medico di medicina Generale in formazione, ASL Bari*, ⁵*Pediatra di Libera Scelta, Corato, ASL Bari, Italy*

Introduzione: Questa Survey ha analizzato la consapevolezza della patologia oncologica in età adolescenziale e l'approccio agli adolescenti con cancro da parte dei medici di medicina generale (MMG) e dei pediatri di libera scelta (PLS).

Metodi: È stata condotta un'indagine mediante un form online tra 102 medici (50 MMG e 52 PLS) nel 2021.

Risultati: Tra i medici partecipanti alla survey, il 57,6% assiste almeno un paziente adolescente affetto da patologia tumorale (25 MMG e 32 PLS). Il 31,3% dei medici intervistati (32/102 di cui 20 MMG e 12 PLS, $p < 0.08$) non ritiene vi siano differenze tra la prognosi dei pazienti trattati con protocolli pediatrici e quella dei pazienti trattati con protocolli per adulti. Di fronte ad una sospetta patologia oncoematologica in un adolescente il 10,7% dei medici (11/102) invia il paziente al Centro Oncologico dell'adulto e di questi, la gran parte (10/11, $p = 0.006$) sono MMG. Il 75,5% dei medici partecipanti (77/102, 37 MMG, 40 PLS) afferma di non conoscere i bisogni assistenziali degli adolescenti con tumore lungo-sopravviventi. Secondo il 94% degli intervistati (96/102, 48 MMG 48 PLS) sarebbe inoltre utile inserire nel percorso formativo uno spazio dedicato alle patologie dell'adolescenza ed ai possibili effetti tardivi dei trattamenti effettuati dall'adolescente lungo-sopravvivente.

Conclusioni: Alla luce di questi dati, appare necessario sensibilizzare i medici del territorio, specialmente i medici di medicina generale, sull'adeguatezza e l'efficacia dei protocolli pediatrici nei pazienti adolescenti e sul possibile vantaggio di riferirli al centro oncoematologico pediatrico. Emergerebbe inoltre, l'utilità di inserire nel percorso formativo sia dei PLS che dei MMG uno spazio dedicato alle patologie dell'adolescente lungo-sopravvivente.

P275

TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE PERIFERICHE DA DONATORE APOLOIDENTICO CON CD3+ ADBACK IN PAZIENTI CON MALATTIE ONCOLOGICHE E NON ONCOLOGICHE

S. Rossi¹, E. Soncini¹, G. Baresi¹, M. Comini², M. Maffei¹, V. Pintabona¹, G. Albrici³, F. Bolda², A. Beghin², A. Lanfranchi², F. Porta¹

¹*"Ospedale dei Bambini", Oncoematologia Pediatrica e Centro Trapianto di Midollo Osseo Pediatrico, ASST Spedali Civili di Brescia*, ²*Laboratorio Cellule Staminali, UO Laboratorio Analisi Chimico Cliniche Dipartimento di Diagnostica dei Laboratori, ASST Spedali Civili di Brescia*, ³*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Brescia, Italy*

L'utilizzo della Ciclofosfamide nel post-trapianto è una procedura ben consolidata nel contesto del trapianto di midollo aploidentico. L'utilizzo di cellule staminali emopoietiche periferiche in questo setting trapiantologico è limitato da un maggior rischio ed incidenza di GVHD. L'utilizzo della Ciclofosfamide post-trapianto rappresenta un valido strumento per superare queste difficoltà e rendere disponibile il trapianto aploidentico per un grande numero di pazienti. Presso il nostro Centro l'utilizzo di cellule staminali periferiche dopo selezione positiva CD34+ e successivo addback di una quota controllata di cellule CD3+ ($300 \times 10^5/\text{Kg}$ /ricevente) è ormai una tecnica/strategia trapiantologica ben consolidata nel trapianto da donatore MUD, e più recentemente è stata applicata anche nel trapianto da donatore aploidentico. Dal 2019, sono state portate a termine 12 procedure di trapianto di CSE periferiche da donatore aploidentico utilizzando la tecnica di manipolazione con addback di un numero controllato di CD3+ e Ciclofosfamide nel post-trapianto (G+3 e G+5), sia per malattie oncologiche che non oncologiche. L'attecchimento dei neutrofili si è verificato mediamente al G+19, mentre quello delle piastrine al G+30. Abbiamo documentato un'incidenza di GVHD acuta III-IV del 8% (1/12). Tra le complicanze è stata riscontrata un'elevata quota di riattivazioni virali con due infezioni da Adenovirus, risoltesi con terapia specifica ed una polmonite da CMV. Nella nostra esperienza questa tecnica trapiantologica rappresenta una valida alternativa nel contesto del trapianto di cellule staminali periferiche da donatore aploidentico, garantendo un rapido engraftment (grazie all'elevato numero di CD34+ $> 10 \times 10^6/\text{Kg}$ /ricevente infuse con addback controllato di CD3+) ed una ridotta incidenza di GVHD.

P276

TREOSULFANO VS BUSULFANO NEL CONDIZIONAMENTO DI PAZIENTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE PER ERRORI CONGENITI DELL'IMMUNITÀ: REPORT SU 84 PAZIENTI

A. Castagna¹, S. Rossi², G. Baresi², M. Maffei¹, V. Pintabona¹, E. Soncini², F. Porta²

¹UO Pronto Soccorso Pediatrico, Presidio Ospedale dei Bambini, ASST-Spedali civili di Brescia, ²“Ospedale dei Bambini”, Oncoematologia Pediatrica e Centro Trapianto di Midollo Osseo Pediatrico, Università degli Studi di Brescia, ASST Spedali Civili di Brescia, Italy

Il trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche rappresenta l'unica opzione di cura definitiva per molti pazienti affetti da errori congeniti dell'immunità. Storicamente la chemioterapia di condizionamento si è basata sull'utilizzo del Busulfano, gravato però da un alto rischio di tossicità e mortalità peri-trapiantologica. Il Treosulfano si è rivelato essere una valida alternativa al Busulfano, in considerazione delle sue proprietà mieloablativa e della ridotta tossicità. Riportiamo la nostra esperienza riguardante 93 procedure trapiantologiche in 84 pazienti (9 secondi trapianti per graft failure), sottoposti a trapianto per errori congeniti dell'immunità e condizionamento con Treosulfano (A) o Busulfano (B). In termini di tossicità a breve termine sono emersi i seguenti risultati: VOD 1/36 (A) vs 1/57 (B) (OR 0,63), tossicità SNC 1/36 (A) vs 2/57 (B) (OR 1,27), microangiopatia trombotica 2/36 (A) vs 3/57 (B) (OR 0,94), alterazioni cutanee 4/36 (A) vs 1/57 (B) (OR 1,14), polmonite infettiva 7/36 (A) vs 11/57 (B) (OR 0,99), sepsi 4/36 (A) vs 7/57 (B) (OR 1,12). In termini di tossicità a lungo termine invece i dati risultavano essere disponibili per 28 pazienti (A) e 38 pazienti (B) rispettivamente: tossicità ematologica 3/28 (A) vs 8/38 (B) (OR 2,22), neoplasie 0/28 (A) vs 1/38 (B), ipotiroidismo 3/28 (A) vs 9/38 (B) (OR 1,43), deficit di ormone della crescita 1/28 (A) vs 4/38 (B) (OR 3,18). Non sono state osservate differenze significative in termini di persistenza di chimerismo, graft failure, GVHD acuta, mentre si è osservata una incidenza maggiore di GVHD cronica nei pazienti trattati con Busulfano. La nostra casistica conferma il Treosulfano come valida alternativa al Busulfano, riducendo il rischio di complicanze a lungo termine.

P277

UNDERREPORTING DEGLI EVENTI AVVERSI SERI IN CORSO DI SPERIMENTAZIONE CLINICA – L'ESPERIENZA ITALIANA

V. Franchina¹, C. Cagnazzo², S. Testoni³, F. Mannozi³, I. Federici⁴, V. Sinno⁵, S. Stabile⁶

¹Ospedale Papardo, Messina, ²AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, ³IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori “Dino Amadori”, IRST S.r.l., Meldola, ⁴AOU Ospedali Riuniti di Ancona, ⁵Gruppo Italiano Data Manager, Meldola, ⁶ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano, Italy

Razionale: Se la gestione e il monitoraggio degli eventi avversi, gravi (SAE) e non, durante il periodo di somministrazione del farmaco sperimentale rappresentano un'attività di farmacovigilanza consolidata, sono note diverse criticità in fase di screening e follow-up.

Metodi: Ad aprile 2023 il Gruppo Italiano Data Manager ha diffuso tra gli operatori sanitari un sondaggio online anonimo composto da 15 domande a scelta

multipla, mirate a raccogliere la loro esperienza in ambito di farmacovigilanza.

Risultati: Hanno partecipato 72 professionisti, soprattutto (58,3%, n=24) provenienti dal nord Italia e operanti in centri oncologici (63,9%, n=46), alcuni (47,2%, n=34) come promotori. Il 66,7% (n=48) ha dichiarato di eseguire regolarmente raccolta e segnalazione di SAE nel periodo di screening. Gli ostacoli più comuni riscontrati nella segnalazione in questa fase sono: difficoltà nel reperire informazioni sul paziente (57% n=41), mancanza di formazione del soggetto (32% n=23), disinformazione (32% n=23). Regolarità anche nella segnalazione di SAE durante il follow-up (57%, n=41). Principali barriere in questa fase riguardano la difficoltà di recuperare le informazioni sui pazienti dopo la fine del trattamento (58,3% n=42), talvolta (36,1% n=26) a causa di perdite di follow-up. Dalle risposte raccolte, inoltre, sembra che la necessità di raccolta SAE in periodi aggiuntivi rispetto a quello strettamente legato alla somministrazione del farmaco sperimentale non venga ben spiegato durante le visite di apertura centro (29,2% n=21) e che, in generale, ci sia ancora disinformazione sull'argomento (24,4% n=19). Possibili soluzioni potrebbero essere: il coinvolgimento attivo dei pazienti nella segnalazione (77,8% n=56) e l'implementazione di attività di formazione specifica per il team di ricerca (61,1% n=44) da parte dello sponsor. Conclusioni: L'indagine evidenzia l'importanza di implementare attività educative e formative, anche rivolte ai pazienti, per superare il reporting bias nelle fasi di studio non direttamente connesse alla somministrazione della terapia.

P278

UTILIZZO DELLA SCALA GAS (GOAL ATTAINMENT SCALING) PER IL COINVOLGIMENTO ATTIVO DEI PAZIENTI E DELLA FAMIGLIA NELL'INDIVIDUAZIONE DI OBIETTIVI FUNZIONALI DURANTE IL RICOVERO PER TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI: UNO STUDIO RANDOMIZZATO CONTROLLATO

M. Valle¹, F. Rossi², F. Saglio³, P. Berchiolla⁴, C. Cagnazzo³, T. Geuna³, F. Ricci¹, S. Scarrone³, V. Sciannameo⁴, R. Vittorini⁵, G. Zucchetti³, F. Fagioli³

¹Università degli Studi di Torino, Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Torino, ²Servizio di Riabilitazione Neuropsichiatrica, SC Neuropsichiatria Infantile U, Dipartimento di Patologia e Cura del Bambino “Regina Margherita” AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, ³SC Oncoematologia Pediatrica, AOU Città della Salute e della Scienza, Presidio Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, ⁴Università degli Studi di Torino, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Torino, ⁵SSD Neurologia Pediatrica, AOU Città della Salute e della Scienza, Presidio Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, Italy

Introduzione: Il trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) è un'opzione terapeutica per la cura di

alcune malattie oncoematologiche. Studi recenti hanno dimostrato che l'esercizio e la riabilitazione durante il ricovero per il TCSE siano sicuri, fattibili ed efficaci per prevenire il declino della qualità della vita e delle prestazioni motorie. Inoltre, la letteratura evidenzia l'importanza di coinvolgere attivamente il nucleo paziente-famiglia per aumentare l'adesione all'intervento. La scala GAS (Goal Attainment Scaling) è uno strumento che permette di stabilire e verificare obiettivi riabilitativi condivisi e personalizzati. L'obiettivo primario dello studio è valutare l'impatto della scala GAS nel mantenimento delle abilità motorie globali dei bambini/adolescenti sottoposti a TCSE e trattamento riabilitativo intraospedaliero. Gli obiettivi secondari riguardano la fattibilità del trattamento riabilitativo tradizionale e di quello in cui viene usata la GAS e la loro efficacia su variabili fisiche, psicologiche e cliniche.

Metodi: Il trial randomizzato prevede un gruppo di controllo, il cui trattamento consiste in un programma di esercizio ed indicazioni di counselling riabilitativo, ed un gruppo sperimentale, che oltre al trattamento tradizionale prevede la compilazione una scala GAS da parte del paziente/caregiver per ogni settimana di degenza. I criteri di inclusione sono: età 6 mesi-18 anni, diagnosi di malattia oncoematologica che prevede il trapianto, sottoscrizione di consenso informato ed assenza di presa in carico riabilitativa al momento dell'arruolamento.

Risultati preliminari: Tra luglio 2022 e giugno 2023 sono stati arruolati 20 partecipanti, con età mediana 9 anni [IQR 6-12.25]. Tra questi 57.9% è di sesso maschile, 60% è affetto da leucemie, 35% da malattie ematologiche e 5% da tumori cerebrali.

Discussione: Considerando la dimensione campionaria stimata in cinque anni (n=176) e il numero di soggetti arruolati fino a giugno 2023, questo è stato leggermente inferiore all'atteso. Si auspica che un prossimo aumento dell'arruolamento consenta di raggiungere la numerosità stabilita nei tempi definiti.

P279

VACCINAZIONI DOPO LA FINE DELLE CURE ONCOLOGICHE: LA PROPOSTA DELL'ISTITUTO GASLINI

M. Santaniello¹, A. Beccaria², R. Tallone², S. Merlo³, E. Castagnola¹, M. Muraca²

¹UOC Pediatria-Malattie Infettive, Dipartimento di Scienze Pediatriche, IRCCS Giannina Gaslini, Genova, ²Centro DOPO, Dipartimento di Emato-Oncologia, IRCCS Giannina Gaslini, Genova, ³Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili (DINOEMI), Università degli Studi di Genova, Italy

La sopravvivenza ai tumori pediatrici sta drasticamente aumentando con una guarigione stimata in oltre l'80% delle nuove diagnosi. Le vaccinazioni dopo la fine delle cure rimangono un problema rilevante e, a causa della mancanza di un piano vaccinale specifico per questa condizione, l'adesione ad esse risulta spesso trascurata. Scopo di questo progetto è quello di pro-

porre un programma vaccinale per i lungo-sopravviventi da tumore pediatrico (LSTP), compreso il ricevente di trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT), basato sulle più recenti evidenze scientifiche. Per la stesura del calendario vaccinale per i LSTP ci siamo basati sulle linee guida proposte dalla "European Conference of Infections in Leukaemia" (ECIL), che nel 2017 ha pubblicato un aggiornamento sulla vaccinazione dei pazienti sottoposti a HSCT e post chemioterapia per neoplasia ematologica. In mancanza di dati per i tumori solidi si è deciso di assimilare questi a quelli ematologici, al fine di semplificare la gestione. All'interno del nostro progetto verrà fornito ad ogni paziente un programma che riporta le vaccinazioni ed i tempi di somministrazione previsti per età e per situazione immunitaria nel caso di ricevente di HSCT, al fine di massimizzare la protezione e ridurre il rischio di eventi avversi mantenendo la massima efficacia della vaccinazione. Il piano proposto prevederà l'esecuzione di un nuovo ciclo completo delle vaccinazioni previste per l'età pediatrica fin dai primi mesi post HSCT, mentre negli altri pazienti è raccomandato un programma diverso a seconda dello stato vaccinale precedente alle cure, prevedendo comunque una dose "booster" di tutti i vaccini anche in chi già completamente vaccinato. Il piano abolisce l'indicazione al dosaggio anticorpale per testare l'immunità preesistente o l'efficacia vaccinale. Prevediamo che il piano vaccinale proposto permetterà di guidare in maniera uniforme i professionisti che si occupano di LSTP con conseguente miglioramento dell'adesione ai vaccini.

P280

VALUTAZIONE DEI POTENZIALI EFFETTI MODULATORI DELL'ATTIVITÀ FISICA (AF) SUL SISTEMA IMMUNITARIO IN PAZIENTI ONCOLOGICI PEDIATRICI: RISULTATI PRELIMINARI DEL TRIAL ISTITUZIONALE EIPO (EXERCISE IMMUNOLOGY IN PEDIATRIC ONCOLOGY)

C. Airaghi¹, C.M. Ciniselli², L. Rivoltini³, P. Verderio², A. Mereu³, L. Bergamaschi³, A. Cova³, M. Terenziani¹, A. Busia⁴, M. Di Nicola⁵, G. Gattuso¹, M. Chisari⁶, M. Murelli¹, M. Massimino¹, F. Spreafico⁷

¹Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, Pediatria Oncologica, Milano, ²Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, SS Bioinformatica e Biostatistica, Milano, ³Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, SSD Immunoterapia Tumori Umani, Milano, ⁴Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, SSD Pneumologia, Milano, ⁵Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, SC Oncologia Medica I, SS Immunoterapia Clinica dei Tumori, Milano, ⁶Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, Unità di terapie Palliative, Terapia del Dolore, Riabilitazione, Milano, ⁷Fondazione IRCCS Istituto Tumori di Milano, Pediatria Oncologica, Milano, Italy

Background: L'esercizio fisico regolare sembra proteggere da alcuni tumori e ridurre il rischio di recidiva e mortalità in adulti ammalati. È stato ipotizzato che questo effetto positivo possa essere mediato anche dal sistema immunitario (SI) e da un incremento dell'immunosorveglianza naturale. È anche noto che esercizio ad intensità molto elevata può invece deprimere il SI, comportando il possibile scatenamento di meccanismi infiammatori ed immunosoppressivi.

Obiettivi: Esplorare la relazione tra modificazioni di definiti effettori cellulari protettivi o immunosoppressori delle risposte immunitarie e diverse intensità cardiopolmonari di AF in ragazze/i affetti da tumore.

Metodi: 18 pazienti pediatrici con tumore solido randomizzati a svolgere 45' di AF tra 3 diverse intensità (40-55%, 55-70% o >70% VO₂max, calcolata individualmente con test cardiopolmonare da sforzo). Prelievi ematici/salivari nei seguenti tempi: a riposo prima dell'inizio del boost di AF (T_{basale}), appena terminata (T₀), dopo 1h, 2h, e 24h, rispettivamente, dal termine. Attraverso approcci modellistici per dati longitudinali

abbiamo valutato la cinetica dei marcatori immunologici studiati con citofluorimetria multiparametrica in funzione del tempo.

Risultati: Abbiamo osservato nei primi 10 pazienti arruolati (analisi intermedia preliminare) modulazioni significative di alcune popolazioni mieloidi e linfoidi (evidenziabili sia come emocromo sia come immune profiling nei vari subset regolatori ed effettori), che ritornano ai valori di normalità dopo 24h dal termine. Le osservazioni hanno riguardato in particolare la cinetica di cambiamento in funzione dell'AF di leucociti, linfociti, linfociti T attivati CD8+ e i linfociti T PD1pos antigen-experienced, cellule natural killer, monociti totali, monociti infiammatori e monociti immunosoppressori. Abbiamo inoltre registrato un aumento del cortisolo salivare (p-value: 0.02) già da T₀.

Conclusioni: Abbiamo descritto cinetiche di variazioni indotte dall'AF di alcuni dei principali effettori cellulari della risposta immunitaria, che meritano ulteriori approfondimenti ed il cui significato funzionale potrà essere interpretato solo in relazione allo sforzo della AF.



MEDICI - Solo pubblicati

SP01

APPROCCIO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO NEI PAZIENTI CON NEUROBLASTOMA RECIDIVO/REFRATTARIO (NB R/R): ESPERIENZA DEL CENTRO PEDIATRICO FIORENTINO (IRCCS MEYER) NEGLI ULTIMI 5 ANNI (2017-2022)

F. Carra¹, F. Trevisan¹, D. Cuzzubbo¹, P. Scalini¹, C. Olianti², A. Perrone³, A. Tondo¹

¹Centro di Eccellenza di Oncologia ed Ematologia Pediatrica, Meyer Children's Hospital, IRCCS, Firenze,

²Medicina Nucleare, AOU Careggi, Firenze,

³Radiodiagnostica, Meyer Children's Hospital, IRCCS, Firenze, Italy

Introduzione: Il Neuroblastoma è un tumore maligno neuroectodermico altamente eterogeneo. Circa il 20% dei pazienti è refrattario alla terapia di prima linea e il 50% può progredire dopo un'iniziale risposta. La gestione dei pazienti con Neuroblastoma recidivo-refrattario dipende dalla tempistica e dalla natura della recidiva, dalle precedenti terapie, dalla biologia del tumore e dalle condizioni cliniche del paziente. **Descrizione e Discussione casistica NB R/R:** il Centro di Eccellenza Onco-Ematologia Pediatrica (IRCCS Meyer-Firenze) ha trattato 10 pazienti con Neuroblastoma recidivo-refrattario nel periodo 2017-2022. 1/10 NB L1, NMYC non amplificato (asportazione chirurgica radicale in seguito a rottura della lesione espansiva post-traumatica) trattato secondo SIOPEN-HR01; 4/10 NB L2, NMYC non amplificato, trattati secondo LINES (2 Gruppo 8, 1 Gruppo 2, 1 Gruppo 3); 5/10 NB M, NMYC non amplificato, trattati secondo SIOPEN-HR01; 1/10 NB M, NMYC non amplificato, trattato secondo SIOPEN-HR02. 1/6 NB M trattato con antiGD2 in prima linea e ha presentato recidiva a 2 mesi dallo stop terapia con exitus. 3/4 NB L2 trattati con antiGD2 in seconda linea, 2/4 sono vivi e in remissione completa; 2/6 NB M trattati con antiGD2 in seconda linea, sono vivi con stable disease. Identificazione di

molecole target su materiale biotico alla recidiva in 4/10: 2 hanno beneficiato di target therapy, 1 da discuterne l'applicazione, 1 è deceduto prima del referto. 6/10 sono vivi in remissione o stable disease e Lansky score 80-90%. La mediana di sopravvivenza è circa 18 mesi dalla recidiva.

Conclusioni: La personalizzazione del trattamento nei pazienti con Neuroblastoma recidivo-refrattario è plurifattoriale: biopsia per identificare eventuali bersagli molecolari seguita da terapia di salvataggio con chemioterapia combinata standard, terapia "su misura" grazie ai programmi di medicina di precisione, rescue di cellule staminali per terapia mieloablative, organo e performance status. La qualità della vita non deve essere sottovalutata nel piano di trattamento globale individualizzato.

SP02

IL PROGETTO NAZIONALE BENCHISTA FINANZIATO DA AIRC: STUDIO DI POPOLAZIONE SUI TUMORI SOLIDI, PRESENTAZIONE DEI RISULTATI SUL NEUROBLASTOMA

F. Didonè¹, G. Gatta¹, M. Fragola², M. Conte², R. Haupt², C. Sacerdote³, M. Sessa⁴, L. Botta¹, B. Benchista Working Group⁵

¹Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, ²IRCCS Giannina Gaslini, Genova, ³AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, ⁴Registro Tumori infantile Campania, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, ⁵BENCHISTA Working Group, Milano, Italy

Introduzione: Il progetto National Benchmarking of Childhood Cancer Survival by Stage (BENCHISTA), è una collaborazione di ricerca tra più registri tumori di popolazione (RT) italiani e registri clinici nazionali con l'obiettivo di spiegare le variazioni di sopravvivenza dei bambini con tumore all'interno del nostro paese e tra Italia e paesi europei. Obiettivo finale è migliorare la prognosi per questo tumore pediatrico riducendo eventuali

disuguaglianze. Il Progetto è stato finanziato da AIRC. Materiali e Metodi: 24 RT italiani hanno contribuito con 257 casi di neuroblastoma (NB). I RT hanno raccolto lo stadio alla diagnosi e variabili che influenzano la sopravvivenza per casi diagnosticati tra il 2014-17. Lo stadio è stato classificato secondo le linee guida di Toronto, che sono specifiche per i RT e per i tumori pediatrici. I RT hanno raccolto anche altre informazioni prognostiche, come il trattamento principale, se si è verificata la progressione tumorale, l'ospedale di diagnosi e trattamento e la causa della morte. Il linkage con il database italiano del neuroblastoma (RINB) è stato preliminarmente realizzato con la popolazione di due regioni italiane (Piemonte e Campania).

Risultati: La sopravvivenza per il neuroblastoma a 3 anni dalla diagnosi è 86% e 83%, rispettivamente in Italia e in Europa. La proporzione di casi con metastasi a distanza è superiore in Europa (38%) rispetto all'Italia (27%). Il linkage con il RINB ha mostrato interessanti differenze tra il database dei RT e quello del RINB, per il follow-up (completezza e durata), incidenza e variabili cliniche.

Conclusioni: Obiettivo importante è quello di inserire nella routine la raccolta di informazioni cliniche nei RT e l'avvio di una collaborazione con i registri clinici nazionali. La valutazione dell'accesso alle cure per un tumore curabile non potrà che migliorare l'organizzazione sanitaria per i bambini ammalati di NB.

SP04

LA TERAPIA ONCOLOGICA ORALE NEL PAZIENTE PEDIATRICO: UNA NUOVA SFIDA DA AFFRONTARE INSIEME.

D. Tufano, F. Paoli, F. Panconi, F. Giglioli, C. Rossinelli, C. Carriero, D. Grasso, O. Marmureanu

AOU Meyer, Firenze, Italy

Introduzione: I farmaci antitumorali disponibili in formulazione orale stanno assumendo un impiego sempre maggiore grazie al crescente sviluppo della tecnologia farmaceutica. Tuttavia, se da un lato questo approccio riduce l'ospedalizzazione ridimensionando l'impatto del trattamento sulle abitudini di vita del bambino e dell'intero nucleo familiare, dall'altro pone il piccolo paziente, il caregiver e gli stessi professionisti sanitari di fronte ad una nuova sfida.

Obiettivi: Elaborare metodologie di addestramento e strategie personalizzate efficaci a ridurre gli errori farmacologici ed a supportare il caregiver, senza accrescerne il burden, ma favorendo lo sviluppo di un approccio proattivo e di empowerment, allo scopo di garantire l'effettiva aderenza al trattamento.

Materiali e Metodi: Sono state raccolte le esperienze dei professionisti coinvolti (medici, infermieri, farmacisti) presso il centro di Oncologia ed Ematologia pediatrica dell'AOU Meyer IRCCS e consultate le procedure vigenti.

Risultati: In riferimento alle procedure in uso al Meyer, "la manipolazione delle forme farmaceutiche orali deve essere sempre affidata a personale infermieristico

esperto ed adeguatamente formato" e che quindi al domicilio è "sempre preferibile richiedere la preparazione magistrale presso farmacia autorizzata"; ciò consente di ridurre gli errori legati all'auto-somministrazione (sovrà o sottodosaggio). "Nel caso in cui non sia possibile, l'infermiere deve formare e documentare l'addestramento del caregiver prima della dimissione", secondo un piano personalizzato che tenga conto del livello di compliance sia del paziente che familiare, nonché i fattori socio-economici.

Conclusioni: Secondo la nostra esperienza, è risultato essere maggiormente utile identificare precocemente il caregiver, fin dalle prime fasi del ricovero, compatibilmente con i tempi di comprensione della malattia ed i cambiamenti dolorosi e traumatici che essa comporta. L'infermiere, servendosi della scheda di addestramento, documenta in maniera puntuale per ciascuna attività assistenziale il livello di autonomia raggiunto. Questo strumento operativo permette di proseguire le attività di addestramento anche in ambito domiciliare attraverso il coinvolgimento dell'equipe territoriale.

SP05

MISURAZIONE DEI METABOLITI DELLE CATECOLAMINE URINARIE MEDIANTE LC-MS/MS: STRUMENTO PER LA DIAGNOSI BIOCHIMICA DEI TUMORI NEUROBLASTICI

S. Barco¹, L. Rossi², T. Matulli³, M. Biondi⁴, A. Cafaro¹, F. Pigliasco¹, R. Bandettini¹, M. Conte¹, A. Garaventa¹, F. Mancin⁵, A. Maffia¹, L. Barbagallo¹, D. Bugnone¹, B. Casetta³, G. Cangemi¹

¹IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ²IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova; Università di Padova, ³Laboratorio R&D, B.S.N. srl, Castelleone, ⁴IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova; Fondazione Italiana per la lotta al Neuroblastoma Onlus, Genova, ⁵Università di Padova, Italy

Introduzione: I metaboliti urinari delle catecolamine sono biomarcatori consolidati per i tumori che producono catecolamine, quali neuroblastoma, feocromocitoma e paraganglioma. I pattern di espressione di questi metaboliti possono fornire valore diagnostico e prognostico. Le linee guida internazionali indicano la cromatografia liquida-spettrometria di massa tandem (LC-MS/MS) come tecnologia gold standard per la loro misurazione. Tuttavia, questa metodologia può risultare impegnativa perché richiede strumenti di alta fascia, poco comuni nei laboratori di diagnostica clinica. La misurazione dell'acido omovanillico (HVA) e dell'acido vanillilmandelico (VMA) può essere particolarmente impegnativa per le loro caratteristiche di ionizzazione negativa e quindi è comunemente eseguita mediante HPLC accoppiata a rivelazione elettrochimica (HPLC-EC), che richiede tempo ed è operatore-dipendente. Lo scopo dello studio è stato quello di sviluppare un nuovo metodo per la quantificazione di HVA e VMA in LC-MS/MS di medio livello e di validarlo seguendo le linee guida internazionali, utilizzando campioni clinici.

Metodi: È stato sviluppato un metodo LC-MS/MS per

la quantificazione di HVA e VMA in 40 µL di urina, eseguendo una derivatizzazione a temperatura ambiente seguita dall'analisi su un sistema Thermo Fisher Quantiva LC-MS/MS.

Risultati: Il metodo è robusto e specifico per la misurazione di HVA e VMA in un ampio intervallo di calibrazione (da 4.61 e 4.44 a 830 e 800 µmol/L rispettivamente) utilizzando la rilevazione MRM degli analiti e dei loro standard interni deuterati. Le prestazioni del metodo sono state testate utilizzando campioni derivati dal programma di valutazione esterna della qualità (UKNE-QAS), campioni clinici biobancati presso l'Istituto Gaslini e campioni scambiati con altri centri nell'ambito di un progetto di armonizzazione internazionale del catecholamine working group SIOOPEN.

Conclusioni: Il nuovo metodo LC-MS/MS può essere adottato dai laboratori con spettrometri di massa di medio livello come alternativa all'HPLC-EC. Questo metodo può essere utilizzato per armonizzare i risultati con altri centri.

SP06

PROPOSTA DI UN QUESTIONARIO D'INDAGINE SULLA PRESENZA DEL LOGOPEDISTA IN AREA ONCOEMATOLOGICA PEDIATRICA

B. Andreozzi¹, F. Galletta², G. Ghio³, C. Giordani¹, L. Savarese¹, F. Rossi², G. Zucchetti⁴, A. Mastronuzzi¹, F. Fagioli⁴

¹Dipartimento di Onco-ematologia e Terapia cellulare e genica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma,

²Servizio di Riabilitazione Neuropsichiatrica, SC Neuropsichiatria Infantile U, Dipartimento di Patologia e Cura del Bambino "Regina Margherita" OU Città della Salute e della Scienza, Presidio Ospedaliero, Torino, ³UGI - ODV, Torino, ⁴SC Oncoematologia Pediatrica, AOU Città della Salute e della Scienza, Presidio Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, Italy

Background: In tutto il mondo l'incidenza di tumori del sistema nervoso centrale corrisponde a 2-3 casi/anno/100.000 bambini, e si registrano dai 2-5 casi/anno/100.000 bambini con diagnosi di leucemia. Come riportato nella letteratura scientifica, le neoplasie cerebrali, leucemie ed i trattamenti onco-ematologici possono causare ritardo nell'acquisizione delle tappe di sviluppo e/o difficoltà in alcune competenze: articolazione, comprensione e produzione del linguaggio, aspetti cognitivi e pragmatici della comunicazione, fluenza verbale, capacità uditive, abilità di alimentazione e di deglutizione e fonazione. Queste rappresentano aree di competenza del logopedista il cui coinvolgimento nell'equipe multidisciplinare del paziente oncologico pediatrico nei centri specialistici italiani non è descritta nella letteratura scientifica. Tuttavia, la presa in carico logopedica precoce permetterebbe l'avvio tempestivo dell'iter riabilitativo e un miglior recupero della qualità di vita.

Obiettivi: A seguito del confronto con i terapisti partecipanti al gruppo di lavoro della Riabilitazione AIEOP, è emersa la necessità di configurare una rete di logope-

disti operanti in quest'ambito, ad oggi non ancora esistente, che possa collaborare a progetti condivisi. Per ricercare queste figure, è stato redatto il questionario di seguito presentato, che si pone l'obiettivo di creare una raccolta anagrafica di logopedisti operanti nell'area oncoematologica pediatrica e di condurre una prima ricognizione sullo stato dell'arte attuale della riabilitazione logopedica nei diversi Centri AIEOP.

Materiali e Metodi: Il questionario informatico presentato è composto da quattro macroaree informazioni sul logopedista, gestione della presa in carico riabilitativa dei pazienti con patologia oncoematologica, commenti sul questionario. Le domande sono strutturate in modalità a risposta multipla, per un totale di 25 Item.

Prospettive future: Sarebbe auspicabile, previa approvazione del direttivo AIEOP; la diffusione del questionario a tutti i centri AIEOP allo scopo di indagare la presenza del logopedista nell'equipe riabilitativa, le principali modalità e la frequenza dell'intervento in ambito oncoematologico pediatrico.

SP03

IL RABDOMIOSARCOMA IN ETÀ PEDIATRICA: DUE CASI CON LOCALIZZAZIONE E ANDAMENTO ATIPICO

I. Trambusti¹, I. Bertacca¹, S. Cardellicchio¹, P. Scalini¹, C. Cecchi¹, A. Tondo¹, A. Tamburini¹

¹Centro di Eccellenza di Oncologia ed Ematologia Pediatrica SOC Oncologia, Ematologia, TCSE e Terapia Genica, AOU Meyer IRCCS, Firenze, Italy

Il rabdomiosarcoma (RMS) è il più comune sarcoma delle parti molli in età pediatrica. Le sedi più frequenti sono testa e collo (40%), apparato genitourinario (23%) e arti (15%). Riportiamo due casi con localizzazione atipica. IM, 8 anni, per distensione addominale persistente effettuava ecografia addome che documentava marcata ascite e versamento pleurico bilaterale. La TC torace-addome con contrasto mostrava grossolana disseminazione neoplastica peritoneale in tutti i quadranti addominali con abbondante ascite e localizzazioni pleuriche con versamento pleurico bilaterale. Veniva posizionato drenaggio pleurico destro ed effettuata biopsia eco-guidata delle lesioni peritoneali con istologia diagnostica per RMS alveolare (MYOD1, PAX3). Iniziava terapia secondo protocollo EpSSG RMS 2005 (Intensive Treatment). La RM dopo 2 cicli di induzione mostrava minimo residuo addominale e assenza di versamento. Non eseguite chirurgia e RTP né dopo la chemioterapia di consolidamento (6 cicli IVA), né dopo 9 cicli, in quanto la rivalutazione RM addome, TC torace e PET documentava assenza di malattia. In corso mantenimento. SG, 3 anni, con astenia, dispnea, ipofonesi destra all'auscultazione. La RX torace mostrava un'opacità coinvolgente l'intero emitorace destro. La TC torace confermava una voluminosa massa solida, a densità disomogenea, che occupava l'emitorace destro e la porzione anteriore dell'emitorace sinistro (diametri 18x14x13,5cm), dislocando il mediastino verso sinistra e comprimendo bronco ed atrio destri, configurando

un'emergenza oncologica. Veniva eseguita agobiopsia ecoguidata con diagnosi di RMS embrionale, per cui iniziava trattamento secondo protocollo EpSSG 2014 (sottogruppo F). La TC torace-addome e RM WB dopo 3 e 6 cicli mostravano buona risposta al trattamento, pertanto, si decideva di posticipare l'intervento chirurgico al termine della chemioterapia. La TC di rivalutazione prechirurgica documentava ulteriore riduzione dimensionale della massa (7x4,6x9,5cm). I due casi, ad insorgenza atipica e aggressiva, nonostante l'ampia diffusione e l'istotipo, hanno dimostrato un'ottima risposta alla chemioterapia tanto da far prendere decisioni personalizzate sul trattamento locale.

SP07

QUANDO IL RABDOMIOSARCOMA MIMA LA LEUCEMIA...

A. Campanelli, L. Antonini, S. Gobbi, B. Bruschi, I. D'Alba, V. Petroni, P. Coccia

SOsD Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Salesi, Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche, Ancona, Italy

Il rabdomiosarcoma è il più comune sarcoma dei tessuti molli in età pediatrica. La lesione primitiva può localizzarsi a carico di diverse sedi corporee, in particolare a livello del distretto testa-collo, delle estremità o del sistema genitourinario. La metastatizzazione avviene per via ematogena, pertanto le lesioni secondarie vengono più frequentemente rilevate a carico del polmone. Tuttavia, in una minoranza dei casi (6-16%) vengono riscontrate metastasi a carico del midollo osseo che però è solo raramente l'unica sede di metastasi. Presentiamo il caso di un paziente di 13 anni giunto alla nostra attenzione per dolori ossei diffusi, astenia e calo ponderale. Agli esami ematochimici è stata riscontrata una piastrinopenia lieve, reticolocitopenia, incremento di LDH, ferritina, iperuricemia e ipercalcemia. Alla TC collo-torace-addome non evidenza di lesioni significative. È stato quindi eseguito aspirato midollare con riscontro di infiltrato di cellule atipiche con caratteristiche fenotipiche non ematologiche. Dall'analisi immunofenotipica è emersa la positività delle cellule neoplastiche per CD56. Inoltre, su sangue midollare e periferico è stata identificata la traslocazione MYOD1 e il trascritto PAX3-FOXO1. Ciò ha permesso di porre diagnosi di rabdomiosarcoma alveolare con sede primitiva ignota. Sono stati pertanto eseguiti accertamenti strumentali volti a ricercare la lesione primitiva che è stata poi riscontrata alla RM e alla PET a carico del muscolo soleo medio della gamba sinistra con estensione di 45 mm. È stato quindi avviato trattamento chemioterapico secondo protocollo IrIVA, di cui è attualmente in corso il primo ciclo. Il rabdomiosarcoma che si presenta con interessamento del midollo osseo simmetrico può mimare inizialmente un esordio di leucemia a causa del fatto che lesioni primitive di piccole dimensioni possono non essere clinicamente manifeste. Pertanto, a fronte di un aspirato midollare da cui si evince la natura non

ematologica delle cellule neoplastiche, dovrebbe essere eseguita una PET-TC per la ricerca della lesione primitiva.

SP08

RINB: UNO STRUMENTO TROPPO UTILE DA NON DIMENTICARE

M. Fragola¹, M. Conte², B. Galleni², G. Erminio¹, A. Garaventa², S. Sorrentino²

¹Direzione Scientifica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, ²UOC Oncologia, Dipartimento di Ematologia ed Oncologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy

Il neuroblastoma (NB) è il più frequente tumore solido extra cranico dell'età pediatrica. Ogni anno in Italia si osservano circa 130-150 nuovi casi. Dal 1979 presso l'Istituto Giannina Gaslini è attivo il Registro Italiano Neuroblastoma (RINB) che ad oggi contiene le informazioni di oltre 4550 casi diagnosticati sul territorio nazionale nei centri AIEOP. Nel RINB previo consenso informato sono registrati tutti i pazienti di qualsiasi età e sesso con diagnosi di tumore neuroblastico periferico (TNP) confermata secondo i criteri INRG o INSS. Il registro prevede la raccolta di una serie di variabili di tipo anagrafico, clinico, biologico, istologico, terapeutico e di follow-up. Dal 2017 in accordo con la legislazione vigente relativa alla tutela della privacy e archiviazione di dati sensibili il registro è online ed inserito nella piattaforma CINECA-AIEOP. I casi di nuova diagnosi sono individuati tramite segnalazione diretta dei centri con Mod 1.01 o registrazione in studi clinici controllati internazionali. Negli ultimi anni si è verificata una preoccupante flessione del numero di casi arruolati al RINB nel 2017 erano 129 (pari al 98% dell'atteso) nel 2022 solo 62 (48%). Questo fenomeno può avere differenti spiegazioni: 1. carenza di personale dedicato alla gestione di registri e CRF online 2. mancanza di nuovi protocolli terapeutici 3. effetto della pandemia COVID. È necessario però da parte di tutta la comunità AIEOP produrre uno sforzo per recuperare il perso, in quanto il RINB è strumento di grande importanza per conoscere sempre meglio la storia del TNP ed è fonte inestimabile di dati per studi di ricerca clinica traslazionale.

SP09

RUOLO DELLA GRAFT VERSUS HOST DISEASE (GVHD) SUL MANTENIMENTO DELLA REMISSIONE COMPLETA DI LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA (LLA) T IN UNA RECIDIVA POST TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMPOIETICHE (TCSE). DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO

S. Naim¹, F. Pierri², S. Giardino², D. Di Martino³, C. Micalizzi⁴, D. Guardo⁴, G. Dell'Orso², M. Faraci²

¹Dipartimento di Pediatria, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova, ²UOSD Trapianto Cellule Staminali Emopoietiche, Dipartimento Emato-Oncologia, IRCCS

Istituto G. Gaslini, Genova, ³Laboratorio Ematologia, Dipartimento Emato-Oncologia, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova, ⁴UOC Ematologia, Dipartimento Emato-Oncologia, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova, Italy

Introduzione: L'efficacia antileucemica della GVHD sul rischio di recidiva di leucemia è riconosciuta.

Caso clinico: Maschio di 9 mesi affetto da LLA T sottoposto a TCSE (midollo) dalla madre HLA identica (origini sarde) dopo Busulfano, Fludarabina, Tiotepa e profilassi GVHD con ATG + CSA + MTX short. In giornata +10 il paziente ha presentato una GVHD acuta (grado massimo 4) con interessamento intestinale e cutaneo non responsiva a steroide a dosi standard e trattata con Etanercept (0.4mg/Kg per 16 dosi sottocute), steroide e CSA seguiti da remissione completa. Dopo 6 mesi dal TCSE, è stata evidenziata recidiva morfologica della LLA T e il paziente è stato avviato a chemioterapia secondo schema NECTAR, di cui sono stati eseguiti due cicli, con importante tossicità ematologica e infettiva (grado 4). Dopo il primo ciclo di chemioterapia il paziente ha presentato una remissione molecolare completa della malattia di base. Dopo il secondo ciclo, il paziente ha iniziato a presentare una GVHD cronica estensiva con interessamento cutaneo (sclerodermico) ed epatico (con ostruzione dei dotti biliari) per la quale è stato necessario un trattamento immunosoppressivo con Tacrolimus, steroide, linfotografia extra-corporea, Imatinib e attualmente Ruxolitinib. A distanza di 9 mesi dall'ultima chemioterapia il paziente (non eleggibile ad un secondo TCSE a causa del quadro epatico compromesso) rimane in remissione completa morfologica e molecolare in presenza di un chimerismo completo delle cellule del donatore.

Conclusioni: Questo caso è la dimostrazione di come la GVHD (in questo caso forma cronica) possa avere un'attività antileucemica tale da mantenere uno stato di remissione prolungata. Il bilanciamento tra GVHD, in questo caso impattante sulla vita del paziente, e controllo della malattia di base rimane un punto critico di non facile gestione.

SP10

SARCOMA EWING DELL'ASSE CENTRALE: DISCUSSIONE DEL TRATTAMENTO ATTRAVERSO 3 CASI

I. Bertacca, I. Trambusti, S. Cardellicchio, C. Cecchi, P. Scalini, A. Tamburini

Centro di Eccellenza di Oncologia ed Ematologia Pediatrica SOC, Oncologia, Ematologia, TCSE e Terapia Genica, AOU Meyer IRCCS, Firenze, Italy

SE insorge nel 24 % dei casi nel bacino e nel 2% nella colonna, determinante per la prognosi è il trattamento locale: chirurgia *versus* radioterapia. R.G., 12 anni, tumefazione dell'emibacino sinistro, dolore e zoppia. Sarcoma di Ewing localizzato, 10x9x11 cm, a partenza dall'osso iliaco sinistro, con invasione del piccolo bacino e dei muscoli glutei sinistri, trattato secondo protocollo ISG/AIOEP EW1. Dopo la fase di induzione poor

responder sull'osso e sulle parti molli. Per eseguire chirurgia ampia, è stato effettuato consolidamento secondo braccio PR, RTP pre-operatoria seguita da resezione segmentaria e ricostruzione con protesi custom-made. A seguire chemioterapia ad alte dosi con rescue autologo. Il paziente si presenta NED a 4 anni di follow-up. M.C., 23 anni, dolore lombo-sacrale ingravescente e difficoltà alla deambulazione. Diagnosi di sarcoma di Ewing dell'articolazione sacro-iliaca destra, estesa al primo e secondo forame sacrale e al canale vertebrale, con multipli noduli polmonari bilaterali. Il paziente veniva trattato secondo protocollo ISG/EW2 con chemioterapia e radioterapia locale, ottenendo RC sulla lesione primitiva e sulle metastasi, pertanto sottoposto a chemioterapia ad alte dosi con rescue autologo, a successiva TLI e terapia di mantenimento. Dopo 6 mesi recidiva polmonare, trattata con chemioterapia di II linea (TEMIRI) e resezione polmonare atipica bilaterale. Dopo 3 mesi ha presentato nuova progressione polmonare trattata con III linea di chemioterapia (HD-IFO in elastomero) fino a riposta, poi nuova progressione polmonare : terapia di fase I/II con eribulina e irinotecan a scopo palliativo. I.M., 13 anni, dolore al rachide dorsale irradiato agli arti inferiori. Alla Rm eteroplasia del corpo vertebrale D11, con invasione del canale spinale e compressione midollare. Veniva sottoposta a laminectomia con diagnosi istologica di sarcoma di Ewing. Veniva trattato, per infiltrazione midollare, secondo protocollo ISG/EW2 con RTP dopo primo ciclo, chemioterapia a alte dosi e mantenimento. Attualmente NED a 7 anni dallo stop-terapia.

SP11

SINDROME DA ENCEFALOPATIA POSTERIORE REVERSIBILE IN PICCOLA PAZIENTE CON SINDROME DI ALPORT E TUMORE DI WILMS

R. Fumo¹, S. Illiano², S. Fava², M. Milite², M. Capasso³, S. Ruotolo³, F. De Gregorio³, M.A. Capozza³, C. Carfora³, M.E. Abate³

¹Università degli Studi di Salerno, Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria, Salerno, ²Università degli Studi di Napoli Federico II, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Napoli, ³AORN Santobono-Pausilipon, Dipartimento di Oncologia Pediatrica, Napoli, Italy

La sindrome di Alport (S.A.), malattia renale ereditaria associata a sordità neurosensoriale e anomalie oculari, è causata da mutazioni nei geni COL4A3, COL4A4 e COL4A5, che interferiscono con sintesi, deposizione e funzione del collagene IV $\alpha 345$ presente a livello della membrana basale di glomerulo, coclea e cristallino. L'ematuria isolata è il primo stadio della nefropatia, a seguire albuminuria moderata, proteinuria grave fino all'insufficienza renale.

Presentazione del caso: Bambina di 7 anni affetta da S.A. con mutazione di COL4A5 e COL4A3, in follow up da due anni per microematuria e proteinuria con funzione renale conservata, eseguiva per macroematuria e distensione addominale eco-addome e RMN con mdc con riscontro di formazione espansiva solida del rene

destro, compatibile per età con Tumore di Wilms. La paziente iniziava chemioterapia neoadiuvante (Umbrella-SIOP-RTSG- 2016) con vincristina e actinomomicina d (VCR e ACTd). Subito dopo la terza dose di VCR veniva ricoverata in TIP per crisi ed ipertensione acuta. Eseguita RMN-encefalo con mdc che mostrava quadro compatibile con sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES). Come descritto in letteratura la paziente, al recupero neurologico, interrompeva la chemioterapia neoadiuvante e veniva sottoposta a nefrectomia destra. L'esame istologico documentava nefroblastoma tipo blastematoso, ad alto rischio, stadio III. Proseguiva trattamento con chemioterapia adiuvante e radioterapia su primitivo.

Conclusioni: La PRES è un'entità clinico-radiologica caratterizzata da convulsioni, cefalea, confusione e compromissione del visus con prevalente interessamento della sostanza bianca della regione parieto-occipitale. L'eziopatogenesi è riconducibile ad un'alterazione dell'autoregolazione cerebrovascolare che determina edema vasogenico. Ipertensione, farmaci- chemioterapici, immunosoppressori- neoplasie solide ed ematologiche e patologie renali ne costituiscono fattori predisponenti indipendenti. Sebbene i casi di PRES segnalati in letteratura nella popolazione pediatrica sono solitamente riferiti a bambini affetti da leucemia acuta, predisporre una stratificazione sistematica dei pazienti, tenendo conto dell'effetto moltiplicativo dei fattori di rischio, consente inquadramento diagnostico e misure terapeutiche tempestive.

SP12

UNA RARA CAUSA DI TUMEFAZIONE DEL COLLO

S. Pelli¹, E. Fabbri², B. Filippini², P. Gasperini³, M. Mazzocco⁴, R. Pericoli²

¹*Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Ferrara*, ²*SSI Oncoematologia Pediatrica, AUSL Romagna, Ospedale Infermi, Rimini*, ³*SSI Oncoematologia Pediatrica, AUSL Romagna, Ospedale Infermi, Rimini*, ⁴*UO Pediatria, AUSL Romagna, Ospedale Infermi, Rimini, Italy*

Lo schwannoma è un tumore benigno, incapsulato, a lenta crescita, originante dalle cellule di Schwann della guaina mielinica e da qualsiasi nervo periferico o cranico. Diviene sintomatico quando causa compressione/dislocazione delle strutture circostanti o disfunzione del nervo interessato. È un tumore raro nella popolazione generale, ancor più nella popolazione pediatrica. Presentiamo il caso di V, 10 anni, che giungeva presso l'ambulatorio di oncoematologia pediatrica per comparsa, nelle due settimane precedenti, di una massa cervicale sinistra non dolente, di consistenza dura, ipomobile, di 5x4cm circa, sospetta, per sede, consistenza e rapida insorgenza, per patologia linfoproliferativa. Si associavano ptosi palpebrale e miosi omolaterale. A livello faringeo si riscontrava dislocazione mediana della tonsilla sinistra senza segni di flogosi. V. non riferiva disfagia, dispnea o tosse né storia di infezione delle alte vie respiratorie o di sintomi B (febbre,

sudorazione notturne e perdita di peso) nelle settimane precedenti. Ecografia e RM del collo evidenziavano una massa altamente vascolarizzata, localizzata medialmente all'arcata mandibolare sinistra, che si estendeva caudalmente fino al passaggio tra C4 e C5 e che dislocava anteriormente la carotide e posteriormente la vena giugulare ipsilaterale: quadro scarsamente sospetto per patologia linfoproliferativa, suggestivo di neoplasia solida. Si eseguiva agobiopsia e l'esame istologico consentiva di formulare diagnosi di Schwannoma. La massa era radicalmente escissa: nervo vago ed ipoglosso, in stretto contatto con la neoplasia, erano risparmiati. L'istologia sul pezzo operatorio confermava la diagnosi di Schwannoma. Il decorso post operatorio è stato gravato da disfagia transitoria. Ad oggi, a circa due anni dall'operazione, V. non presenta né i deficit neurologici focali dell'esordio né segni di recidiva. Seppur raro, lo Schwannoma entra in diagnosi differenziale nelle patologie causanti tumefazioni del collo. Benché benigno, può associarsi a complicanze neurologiche rilevanti, sia all'esordio che per possibili esiti chirurgici associati.

SP13

BIOBANCA BIT-GASLINI: PROCEDURE DI CENTRALIZZAZIONE E DISTRIBUZIONE DELLE BIOPSIE LIQUIDE DI PAZIENTI CON NEUROBLASTOMA

M. Ardito¹, R. Cavanna², M. Fragola³, G. Cangemi⁴, M.V. Corrias¹, D. Segalerba¹, C. Bottino⁵, M. Capasso⁶, K. Mazzocco⁷, B. Cafferata⁷, G. Gaggero⁷, M. Ponzoni¹, M. Conte⁸, A. Garaventa⁸, A. Eva³, V.G. Vellone⁹, M. Morini¹

¹*Laboratorio di Terapie Sperimentali in Oncologia, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova*, ²*Unità di Bioinformatica Clinica, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova*, ³*Direzione Scientifica, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova*, ⁴*Laboratori Centrali di Analisi, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova*, ⁵*Laboratorio di Immunologia Clinica e Sperimentale, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova, Italia*; *Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche, Università di Genova*, ⁶*Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università di Napoli Federico II e CEINGE Biotecnologie Avanzate SCar.l., Napoli*, ⁷*Anatomia Patologica, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova*, ⁸*Oncologia Pediatrica, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova*, ⁹*Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche, Università di Genova; Anatomia Patologica, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova, Italy*

Introduzione: La Biobanca Integrata Tessuto-Genomica (BIT) Gaslini si occupa di processamento, conservazione e distribuzione di materiale biologico pediatrico e della raccolta dei relativi dati clinici e biologici. Grazie alla collaborazione dei centri AIEOP, la BIT-Gaslini centralizza anche campioni di pazienti con neuroblastoma (NB). Metodi: I prelievi periferici e midollari vengono spediti per mezzo di biocase, secondo le linee guida di centralizzazione, accettati e processati entro 24-48h. Il materiale, processato in plasma, parte corpuscolata e DNA

costituzionale, viene sia biobancato sia distribuito per scopi di ricerca, previa approvazione da parte del Comitato Scientifico.

Risultati: Dal 2008 ad oggi la Biobanca BIT-Gaslini ha raccolto 8937 prelievi e ha estratto 782 derivati genomici di 1686 pazienti affetti da NB. La BIT-Gaslini ha distribuito 2567 campioni per contribuire allo sviluppo di ricerche scientifiche, tra cui: (1) l'analisi dei metaboliti plasmatici; (2) l'isolamento e la caratterizzazione degli esosomi al fine di identificare nuovi marcatori diagnostici/prognostici; (3) l'analisi immunofenotipica delle cellule NB e Natural killer; (4) la valutazione di malattia residua minima e (5) il sequenziamento di DNA costituzionale per l'identificazione di mutazioni patogenetiche rare che aumentano il rischio di insorgenza di NB. Nell'ambito del nuovo protocollo alto rischio,

la BIT-Gaslini, oltre a fornire materiale per lo studio molecolare della malattia circolante, processa e conserva aliquote di plasma adibite all'analisi di DNA tumorale e microRNA circolanti. I dati clinici e i risultati biologici ottenuti sui campioni distribuiti vengono registrati sul database dedicato XTENS 2.0, che consente l'archiviazione e la consultazione dei dati organizzati in modo ordinato e strutturato.

Conclusioni: La Biobanca BIT-Gaslini assicura la raccolta e l'efficiente processamento dei campioni, secondo procedure standardizzate. L'infrastruttura conserva campioni che rispettano i requisiti di qualità e offre una piattaforma informatica che consente l'integrazione di dati biologici e clinici, in linea con le direttive etiche General Data Protection Regulation (GDPR).



MEDICI - Relazioni

SUSCETTIBILITÀ AL CANCRO ED IMMUNODEFICIENZE PRIMITIVE: L'OCCHIO NON VEDE CIÒ CHE LA MENTE NON CONOSCE

A. Pession

Cattedra di Pediatria, Dipartimento di Scienze mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Bologna; Unità di Pediatria, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Italy

Stato dell'arte: La suscettibilità al cancro associata a immunodisregolazione rappresenta una delle potenziali espressioni degli errori congeniti dell'immunità (IEI), disordini originariamente definiti immunodeficienze primitive poiché ritenuti dominati da un fenotipo di suscettibilità infettiva, che rappresenta in realtà solo una delle molteplici sfumature di un largo spettro di fenomeni IEI-relati; ad oggi sono stati identificati più di 485 geni causativi di tali entità, tra cui oncogeni e oncosoppressori coinvolti nella riparazione delle rotture del DNA e nella regolazione del ciclo cellulare e dell'apoptosi. La suscettibilità al cancro, soprattutto di carattere ematologico, può rappresentare il sintomo d'esordio di un IEI e renderne difficoltosa la diagnosi precoce e la corretta presa in carico, tanto più che esistono IEI caratterizzati da quadri di linfoproliferazione sistemica non-clonale, potenzialmente innescati e sostenuti da infezioni croniche (e.g. EBV), invasive e/o ad alta replicazione, che simulano da un punto di vista radio-metabolico e anatomopatologico lesioni maligne, quali i linfomi, verso cui hanno un rischio intrinseco di degenerazione ad oggi non ben definito. Seppur singolarmente rare, nel loro insieme gli IEI presentano una prevalenza che si attesta tra 1:1000 e 5:1000 individui. Da ciò si desume come l'onco-ematologo pediatra sia spesso il primo specialista ad interfacciarsi con pazienti affetti da un sottostante IEI.

Ricaduta traslazionale: Il riconoscimento precoce di tali entità ha un impatto determinante sui bambini con neoplasie maligne in termini di diagnosi, trattamento, prognosi e *follow-up*. Dal punto di vista diagnostico, nel

sospetto clinico-anamnestico di una neoplasia potenzialmente IEI-relata, prima dell'inizio di una terapia immunosoppressiva che possa alterare l'assetto immunologico basale, simulando o mascherando un IEI, è doveroso quindi effettuare indagini immunologiche di I livello. Inoltre, la presenza di un sottostante IEI può condizionare da un punto di vista terapeutico una riduzione d'intensità del regime chemioterapico, l'evitamento della radioterapia e il ricorso al trapianto di cellule staminali ematopoietiche in prima linea, da un punto di vista di prevenzione l'avvio di un'adeguata profilassi antimicrobica e della terapia sostitutiva con immunoglobuline.

Conclusioni: Le neoplasie maligne in età pediatrica possono sottendere un IEI latente la cui diagnosi precoce ha un impatto significativo sul *management* e *outcome* del paziente a breve e lungo termine; in questo contesto, gli IEI fungono da modelli paradigmatici utili alla comprensione dei meccanismi patogenetici coinvolti nell'alterata sorveglianza tumorale e all'identificazione molecolare di vie del segnale potenziale bersaglio di terapie mirate.

Bibliografia:

1. Bosch JWV, Hlaváčková E, Derpoorter C, Fischer U, Saettini F, Ghosh S, Farah R, Bogaert D, Wagener R, Loeffen J, Bacon CM, Bomken S. How to recognize inborn errors of immunity in a child presenting with a malignancy: guidelines for the pediatric hemato-oncologist. *Pediatr Hematol Oncol.* 2023 Mar;40(2):131-146. doi: 10.1080/08880018.2022.2085830. Epub 2022 Aug 1. PMID: 35913104.
2. Forbes LR, Eckstein OS, Gulati N, et al. Genetic errors of immunity distinguish pediatric nonmalignant lymphoproliferative disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2022 Feb;149(2):758-766. doi: 10.1016/j.jaci.2021.07.015. Epub 2021 Jul 28. PMID: 34329649; PMCID: PMC8795244.
3. Pieniawska-Śmiech, K.; Pasternak, G.; Lewandowicz-Uszyńska, A.; Jutel, M. Diagnostic Challenges in Patients with Inborn Errors of Immunity with Different Manifestations of Immune Dysregulation. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 4220. <https://doi.org/10.3390/jcm11144220>.

INTRODUZIONE ALL'INTELLIGENZA ARTIFICIALE

R. Bellazzi

Dipartimento di Ingegneria Industriale e dell'Informazione, Università di Pavia, Italy

Abstract: L'avanzamento tecnologico dell'Intelligenza Artificiale (Artificial Intelligence, AI) avvenuto negli ultimi anni è stato talmente rapido e di successo da far sì che l'AI venga oggi considerata il motore di una potenziale rivoluzione economica e sociale. Il campo biomedicale è stato uno dei primi ambiti in cui l'AI è stata applicata a partire dagli anni '70, e vi sono quindi grandi aspettative che le tecnologie più recenti possano rappresentare un'opportunità irrinunciabile per la ricerca biomedica e per la cura dei pazienti. Nella relazione verrà presentato dell'approccio metodologico del "machine learning", l'ambito dell'AI che ha generato il maggior numero di applicazioni pratiche, descrivendo ad alto livello quali sono i suoi elementi fondanti e quali sono le strategie impiegate per raggiungere gli attuali risultati. Verrà quindi descritta una potenziale traiettoria di sviluppo, in particolare per l'impiego clinico di questi strumenti, alla luce della necessità di una loro validazione clinica e della necessità di realizzare sistemi "trustworthy", ovvero degni di fiducia, in un ambito così importante e complesso, quale quello della cura dei pazienti.

I TUMORI EMBRIONARI RARI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE: OVERVIEW

E. Schiavello

Milano, Italy

La classificazione dei tumori rari embrionali del sistema nervoso centrale (SNC) ha subito un cambiamento negli ultimi anni in seguito al costante miglioramento delle conoscenze in termini di biologia molecolare. Nella classificazione dei tumori del SNC della WHO, pubblicata nel 2021, sono stati perfezionati i criteri diagnostici delle entità esistenti e sono stati introdotti diversi nuovi tipi di tumore. Molti dei tumori, che possono ora essere assegnati a un sottotipo specifico all'interno dello spettro dei tumori rari embrionali del SNC e tumori mesenchimali non meningeali del SNC, avevano ricevuto in precedenza la diagnosi di "tumore neuroectodermico primitivo", PNET. Questo termine era stato introdotto per classificare i tumori in base al loro aspetto morfologico come tumori maligni a piccole cellule. Sono stati poi delineati come PNET-sopratentoriali nella classificazione WHO-2004 e come PNET-SNC nella WHO-2007. Le analisi molecolari successive dei PNET-SNC diagnosticati istologicamente hanno rivelato che alcuni gliomi di alto grado, ependimomi, tumori atipici teratoidi/rabdoidei e medulloblastomi erano stati erroneamente diagnosticati come PNET-SNC. Queste analisi hanno contribuito a perfezionare le entità esistenti e a delinearne di nuove, come ad esempio il tumore embrionale con rosette multistrato (ETMR), ciascuna con aberrazioni molecolari tipiche e comportamenti clinici distinti. Pertanto, nella classificazione WHO del 2016, il termine CNS PNET è stato sostituito da CNS-embryonal tumor, NOS. La successiva classificazione WHO-2021 ha descritto quindi

alcuni nuovi sottotipi: ETMR, neuroblastoma del SNC attivato da FOXR2 (CNSNB-FOXR2), tumore del SNC con duplicazione interna in tandem di BCOR (CNS BCOR ITD) e altri tumori embrionali del SNC NEC/NOS come entità distinte. Nell'ambito dei tumori mesenchimali di differenziazione incerta sono stati introdotti di recente il sarcoma CIC-riarrangiato e il sarcoma primario intracranico DICER1-mutato. A causa dei cambiamenti di classificazione, dell'elevata eterogeneità all'interno del gruppo e della conseguente mancanza di dati clinici specifici per l'entità, questi tumori rappresentano una sfida importante sia per la diagnosi che per la gestione clinica. Gli sforzi attuali a livello internazionale ed europeo sono volti all'analisi delle casistiche retrospettive, messa a punto di registri cooperativi, al fine di uniformare le indicazioni di trattamento conformi ai nuovi sottotipi recentemente riconosciuti.

ASPETTI BIOLOGICI E COMPLICANZE CORRELATE AI NEUROFIBROMI PLESSIFORMI

T. Perillo

Bari, Italy

La Neurofibromatosi di tipo 1 è causata dall'inattivazione di un gene oncosoppressore che codifica per la neurofibromina. Il 40% dei soggetti affetti è a rischio di sviluppare neurofibromi plessiformi (PN), tumori complessi della guaina nervosa che seguono il decorso di più rami nervosi e possono infiltrare i tessuti adiacenti. La maggior parte dei PN sono diagnosticati nella prima infanzia e possono mostrare una rapida crescita durante questo periodo e nelle epoche successive, causando deturpazione significativa dell'aspetto fisico, compressione di strutture vitali, così come importanti deficit funzionali e neurologici; possono essere quindi causa di elevata morbidità. Il dolore che può associarsi alla presenza dei PN influisce inoltre negativamente sulla qualità della vita. Infine, i PN hanno un rischio di trasformazione maligna di circa il 10%. Sebbene la migliore opzione terapeutica per i PN sintomatici sarebbe la rimozione chirurgica, questo approccio è spesso tecnicamente impossibile e non risolutivo. Dopo la rimozione, è stato inoltre dimostrato che la maggior parte dei PN ricrescono dopo pochi mesi. La diversa localizzazione dei PN, il diverso grado di compromissione funzionale e neurologica, richiedono una attenta valutazione da parte di un team multidisciplinare che includa neurologi, oncologi, neuroradiologi, psicologi, chirurghi specializzati con esperienza in neurochirurgia, chirurgia facciale, addominale, o chirurgia toracica. La corretta gestione terapeutica così come l'attento monitoraggio di tali tumori è essenziale ai fini del miglioramento della qualità della vita dei pazienti.

GESTIONE E TRATTAMENTO DELL'OSTEOSARCOMA

A. Tamburini

Centro di Eccellenza di Oncologia ed Ematologia Pediatrica, SOC Oncologia, Ematologia, TCSE e Terapia Genica, AOU Meyer IRCCS, Firenze, Italy

Osteosarcoma ad alto grado è il più comune tumore maligno primitivo dell'osso nel bambino e nel giovane adulto; età media è 20 anni. Il dolore e la tumefazione sono i sintomi di esordio. Nel 10-20% dei casi è metastatico al polmone; il numero, la sede e la negativizzazione con il trattamento sistemico e/o locale di suddette lesioni è un fattore prognostico indipendente. Elevati valori di LDH e fosfatasi alcalina sono identificati come valore prognostico. L'inquadramento iniziale comprende lo studio della sede primitiva (RM con mdc con o senza TC) e quello delle possibili sedi metastatiche (Tc torace e PET) oltre all'imaging più dettagliato delle sedi dubbie (skip). La diagnosi istologica viene effettuata tramite ago-biopsia o biopsia incisionale. La terapia attuale si basa sul trattamento chirurgico associato a schemi di trattamento polichemioterapico pre-epost-operatori in larga misura basati sui classici 4 farmaci MTX, CDP, ADM e IFO, usati in combinazioni diverse dalle varie associazioni scientifiche ma sempre in base alla necrosi post operatoria, soprattutto nei localizzati. Questa risulta essere un fattore predittivo di sopravvivenza in tutte le casistiche, indipendentemente dal tipo di chemioterapia post-operatoria. Dopo la pubblicazione dei dati della seconda analisi dello studio INT 0133, è stato approvato un quinto farmaco la mifamurtide per la cura dell'osteosarcoma ad alto grado, anche se, allo stato attuale degli studi chiusi, non vi è un consenso su quale sia lo schema terapeutico standard. E' particolarmente sentita inoltre dalla comunità scientifica la necessità di poter identificare fattori biologici in grado di distinguere gruppi di pazienti aventi fattori di rischio diversi in base ai quali definire il trattamento chemioterapico. I dati di OS e EFD a 5 anni del gruppo ISG-AIEOP è rispettivamente di circa 80 e 65% nelle forme localizzate e nettamente inferiori nelle metastatiche eccetto nei casi con unico nodulo polmonare. L'identificazione di fattori condizionanti la prognosi potrebbe consentire strategie terapeutiche differenziate capaci di portare ad un miglioramento della sopravvivenza.

NUOVI STRUMENTI PER LA GESTIONE DELL'INTOSSICAZIONE ACUTA DA METOTREXATO AD ALTE DOSI (HD-MTX): DALLE EVIDENZE DELLA LETTERATURA ALL'ESPERIENZA AIEOP IN AMBITO LLA

C. Rizzari

Clinica Pediatrica, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza; Università di Milano-Bicocca, Milano, Italy

L'HDMTX, definito come ciclo somministrato ad una dose superiore ai 500 mg/m², è usato per trattare una serie di tumori dell'infanzia. Sebbene i cicli di HDMTX vengano somministrati in generale senza particolari complicanze nella maggior parte dei pazienti, può verificarsi che nel 2% -12% dei pazienti insorgano tossicità significative, soprattutto insufficienza renale acuta (Acute Kidney Insufficiency, AKI). L'AKI e altre tossicità dell'HD MTX possono portare a significativa morbidità, ritardi nel trattamento e diminuzione della fun-

zionalità renale. La tossicità renale comporta una compromissione della clearance del MTX e un'esposizione prolungata a concentrazioni tossiche, che peggiorano ulteriormente la funzionalità renale ed esacerbano gli eventi avversi non renali, tra cui mielosoppressione, mucosite, tossicità dermatologica ed epatotossicità. La creatinina sierica, la diuresi e la concentrazione sierica di MTX sono monitorate per valutare la clearance renale, con concomitante idratazione, alcalinizzazione urinaria e leucovorin per prevenire e mitigare l'AKI e la successiva tossicità. Quando, nonostante le strategie preventive, si verifica un'escrezione ritardata di MTX con o senza AKI, una maggiore idratazione, alte dosi di leucovorin ed eventualmente anche l'uso della glucarpidasi sono generalmente sufficienti per consentire il recupero renale senza la necessità di ricorrere a trattamenti dialitici. Il sito web MTXPK.org è stato sviluppato per aiutare a meglio comprendere la farmacocinetica dell'HDMTX, in particolare per quanto riguarda l'eliminazione ritardata. Questo strumento è stato sviluppato congiuntamente da due istituzioni accademiche internazionali e utilizza un modello farmacocinetico appropriato per la dose di MTX utilizzata ed consente di visualizzare la curva concentrazione/tempo per un singolo paziente sovrapposta alla curva prevista per la popolazione generale. I valori richiesti includono età, sesso, altezza/peso del paziente, dose/tempo di infusione ed almeno una misurazione della MTXemia e una misurazione della creatinina. Nel corso della presentazione verranno anche riportati i dettagli dell'esperienza sull'uso della Glucarpidasi in pazienti con LLA trattati nei più recenti protocolli AIEOP ed affetti da ritardata clearance di MTX associata o meno ad AKI.

NOVITÀ DIAGNOSTICO-TERAPEUTICHE NELLE ANEMIE RARE IL PUNTO DI VISTA DEL BIOLOGO

P. Bianchi

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Milano, Italy

Le anemie emolitiche ereditarie sono un gruppo di malattie rare ed eterogenee dovute ad anomalie della struttura, del metabolismo, e delle funzioni di trasporto di membrana degli eritrociti, o a difetti dell'eritropoiesi. Il quadro clinico, caratterizzato da anemia di gravità variabile, splenomegalia, ittero e spesso sovraccarico di ferro, è comune a tutte queste forme, rendendo spesso difficile la diagnosi differenziale, in particolare nelle forme lievi e atipiche. Il percorso diagnostico si basa su un pannello di esami di laboratorio, alcuni di essi disponibili solo in centri di riferimento. Il sospetto diagnostico di basa su indagini ematologiche (emocromo completo, indici eritrocitari, marcatori di emolisi), esame di striscio di sangue periferico e test di fragilità osmotica e/o test citofluorimetrico all'eosina-maleimide (EMA-binding test). La conferma diagnostica può essere raggiunta mediante valutazione spettrofotometrica delle attività di enzimi eritrocitari, analisi SDS-PAGE per l'identificazione di membranopatie o analisi ectacitometrica. Per alcune forme, la caratterizzazione molecolare è cruciale per raggiungere la diagnosi, riducendo così

indagini non necessarie, e trattamenti tardivi o inappropriati. La disponibilità di tecniche di Next Generation Sequencing ha rappresentato un ulteriore progresso, consentendo porre diagnosi anche in assenza dell'apparato diagnostico completo, e favorendone la diffusione anche in laboratori non specialistici. Tuttavia, l'impressionante quantità di dati generata necessita di essere interpretata, in particolare per quanto riguarda nuove varianti o VUS, che richiedono sempre test funzionali per confermarne l'effettiva patogenicità. Nessun test, se utilizzato da solo, è in grado di ottenere una diagnosi definitiva nel 100% dei casi, e alcuni pazienti rimangono comunque ancora non diagnosticati anche dopo indagini approfondite e complete. Il recente sviluppo di trattamenti mirati ha sollevato l'attenzione sulla diagnosi differenziale delle anemie emolitiche e la richiesta di nuovi test e dispositivi diagnostici. Gli analizzatori automatici, i nuovi approcci di -omica e lo sviluppo di nuovi strumenti automatizzati basati su reti neurali artificiali rappresentano sicuramente alcune delle strategie future in questo campo.

I SARCOMI NON-RABDOMIOSARCOMA

A. Ferrari

Oncologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, Italy

NRSTS (Non-Rhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcomas) è l'acronimo universalmente utilizzato dagli oncologi pediatri per definire l'ampio ed eterogeneo gruppo di tumori mesenchimali extrascheletrici del bambino e dell'adolescente diversi dal rhabdomyosarcoma. Sotto questa definizione si trovano tumori molto diversi tra loro per biologia, storia clinica e risposte ai trattamenti, tumori rari che in molti casi sono più tipici dell'età adulta e che richiedono un approccio terapeutico complesso e multidisciplinare. Per molti anni questi tumori sono stati neoplasie orfane, trattate secondo i protocolli di cura del rhabdomyosarcoma, spesso con un approccio uguale in tumori molto diversi. Nei primi anni del nuovo millennio, però, i due grandi gruppi cooperativi internazionali EpSSG (European paediatric Soft tissue sarcoma Study Group) e COG (Children's Oncology Group) hanno sviluppato due studi prospettici dedicati esclusivamente ai NRSTS. I due studi – EpSSG-NRSTS2005 e COG-ARST0332 – sono molto simili tra loro e rappresentano oggi il riferimento per la definizione di uno standard di cura per questi tumori. Se per i cosiddetti "NRSTS di tipo adulto" è possibile identificare un approccio comune basato sul trattamento locale e sulla chemioterapia ifosfamide-doxorubicina (per i tumori ad alto grado di malignità e ad alto rischio), esistono istotipi per cui sono necessarie raccomandazioni terapeutiche specifiche (es. tumore rabdoide, tumore desmoplastico a piccole cellule rotonde, sarcoma alveolare, sarcoma a cellule chiare). Approcci clinici dedicati sono poi indispensabili anche per alcuni tumori a malignità intermedia che possono essere relativamente frequenti nel bambino e che sono oggi di estremo interesse per la disponibilità di nuovi farmaci target, come il fibrosarcoma infantile, il tumore miofibroblastico infiammatorio e la fibromatosi

desmoide. Queste neoplasie sono l'esempio di come le sempre più estese conoscenze della biologia di questi tumori stia cambiando in questi anni i criteri di diagnosi e di stratificazione e stia portando a re-delineare le strategie terapeutiche.

GESTIONE DELLE INFEZIONI DA GERMI MULTI RESISTENTI IN ONCOEMATOLOGIA

P. Muggeo

Bari, Italy

Lo sviluppo di germi patogeni multiresistenti a terapia antibiotica (MDR) rappresenta un problema di salute pubblica mondiale, causato principalmente da un abuso o cattivo uso di antibiotici. La WHO ha elencato la antibioco-resistenza fra i 10 grossi problemi di salute pubblica con cui l'umanità deve confrontarsi. La pressione antibiotica determina un continuo aumento di infezioni da germi MDR, a cui si può rispondere con un limitato armamentario di nuovi antibiotici. In oncematologia la gestione delle infezioni da germi multiresistenti risulta ancora più pressante, vista la fragilità del paziente. L'induzione di resistenze e la trasmissione intraindividuale e interindividuale è un fenomeno che si può instaurare piuttosto rapidamente nel percorso di cura del paziente. Parliamo di germi MDR riferendoci essenzialmente a Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e *St. Aureus*. Uno studio prospettico condotto in Italia nei Centri AIEOP, che ha raccolto 1131 episodi febbrili in 637 pazienti, ha evidenziato che i germi Gram-negativi MDR rappresentavano il 32,7% (56/171) degli isolati, primo *Pseudomonas aeruginosa* (78,9% MDR), a seguire *Klebsiella pneumoniae*, 29,0%, *Enterobacter cloacae*, 18,8%. Le più recenti linee guida europee (ESCMID), USA (IDSA) ed italiane per infezioni da germi MDR in pazienti adulti sottolineano l'importanza di test diagnostici rapidi, fenotipici e molecolari, l'importanza del supporto di uno specialista per la gestione della terapia antibiotica (antibiotic stewardship) e la possibilità di uno switch a terapia orale non appena possibile. Infatti l'utilizzo dei pochi nuovi antibiotici preziosi per il trattamento delle infezioni da germi multiresistenti, va ottimizzato per un corretto uso ed evitando ogni abuso che sarebbe causa di insorgenza di ulteriori resistenze. In ambito pediatrico non esistono linee guida specifiche, se pure sarebbero auspicabili come sottolineato nelle recenti indicazioni Ecil 8 (8th European Conference on Infections in Leukemia: 2020 guidelines for the use of antibiotics in pediatric patients with cancer or post haematopoietic transplantation).

LA FOTOAFERESI TERAPEUTICA NEL PAZIENTE PEDIATRICO

C. Del Fante

Pavia, Italy

La fotoferesi extracorporea (ECP) nel paziente pediatrico è utilizzata quasi esclusivamente per il trattamento

della Graft *versus* Host Disease (GvHD) acuta e cronica. La procedura consiste nella raccolta ed irradiazione di una aliquota di cellule mononucleate periferiche e la loro irradiazione con raggi UV-A in presenza di 8-Methoxypsoralene. L'ECP è una terapia immunomodulante in grado di indurre la tolleranza dei linfociti T del donatore verso gli antigeni dell'ospite, riducendo i processi pro-infiammatori. Tuttavia il meccanismo d'azione è complesso e non è stato completamente elucidato. L'utilizzo della ECP prevalentemente come seconda linea di trattamento della GvHD nei pazienti pediatrici non responsivi alla prima linea ha mostrato un ottimo profilo di sicurezza e globalmente una buona risposta con differenze a seconda degli organi interessati, permettendo di ridurre o sospendere la terapia steroidea nei pazienti responsivi. Nonostante le prime esperienze risalgano alla fine degli anni 90, i dati disponibili sono riferiti a studi retrospettivi; ad oggi non sono stati condotti studi randomizzati. L'esecuzione dell'ECP nel paziente pediatrico presenta delle peculiarità rispetto all'adulto, in particolare nella gestione del paziente di basso peso (<20 kg); pertanto la procedura deve essere gestita da personale esperto. Attuando le misure necessarie, l'ECP si è dimostrata procedura sicura ed efficace anche in pazienti di peso molto basso (<10kg).

IL TRAPIANTO DI MICROBIOTA UMANO

P. Merli

Roma, Italy

Recenti evidenze sul ruolo del microbiota fecale nell'influenzare l'outcome dei trattamenti con immunoterapia (in particolare nel *setting* del trapianto di cellule staminali ematopoietiche, TCSE), nonché nella patogenesi della malattia da trapianto contro l'ospite (GVHD), hanno portato all'applicazione del trapianto di microbiota fecale (FMT) anche in campo oncoematologico. Inoltre, mutuando l'indicazione dal suo principale utilizzo, cioè il trattamento delle infezioni da *Clostridium difficile* resistente/recidivante, questo tipo di intervento è stato utilizzato al fine di ottenere la decolonizzazione da germi multiresistenti in pazienti candidati a TCSE o terapie aplastizzanti. In ambito pediatrico l'esperienza è tuttavia estremamente limitata e le conclusioni che si possono trarre dai casi riportati, per quanto alcuni risultati siano alquanto promettenti, sono ulteriormente rese incerte dalla grande variabilità, in termini di tipologia di pazienti trattati, donatore (*related/third party*), prodotto (fresco/congelato) e via di somministrazione, dei dati disponibili. In ogni caso, il profilo di sicurezza della procedura, anche in un contesto particolare come quello del TCSE, sembra confermato, ricalcando le conoscenze già note in ambito di pazienti adulti, affetti o meno da patologia neoplastica. E' necessario tuttavia, anche ai fini degli studi futuri, compiere uno sforzo multidisciplinare per la standardizzazione delle procedure (es selezione del donatore, preparazione dell'emulsione/capsule, endpoint da considerare) da applicare. Lo scambio eritrocitario nella gestione del paziente con anemia falciforme. L'anemia falciforme (SCD – *Sickle Cell Disease*) è causata da una mutazione puntiforme

nel gene dell'emoglobina, che determina la produzione di emoglobina S (HbS) anziché emoglobina normale. L'HbS, quando desossigenata, forma aggregati che deformano i globuli rossi, che assumono una caratteristica forma a falce. L'interazione tra le emazie falcizzate, i leucociti e l'endotelio vascolare porta all'occlusione microvascolare ed a ischemia tissutale, emolisi e infiammazione, responsabili delle manifestazioni cliniche acute e croniche tipiche della malattia. Al momento attuale i trattamenti cardine della SCD sono la terapia trasfusionale, intesa come trasfusione semplice o l'eritro-exchange (EEx), la terapia farmacologica, in particolare l'idrossiurea e, infine il trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (CSE). La terapia genica è una prospettiva molto promettente per il prossimo futuro. La gestione della SCD richiede un approccio multidisciplinare, con il coinvolgimento di vari professionisti sanitari, specie qualora sia richiesto un trattamento di EEx in regime di urgenza/emergenza, con alcune peculiarità che riguardano, ad esempio, il reperimento di accessi vascolari adeguati e di unità di emazie compatibili in tempi rapidi. L'EEx trova infatti indicazione, secondo le linee guida ASFA e AIEOP, entrambe aggiornate al 2023, in alcune complicanze, sia acute che croniche. A differenza della trasfusione semplice, l'EEx consente di ottenere in modo preciso valori target di ematocrito, di % HbS con una singola procedura, in modo isovolemico e senza determinare sovraccarico di ferro. In ambito trapiantologico, l'EEx trova indicazione nella preparazione del paziente al trapianto allogenico di CSE e, secondo i nuovi "Criteri per selezione del donatore di CSE" del 30 novembre 2022, anche nel donatore di CSE familiare con *trait* falciforme, preespianto midollare. Sulla base di tali criteri infatti la donazione da parte di familiari portatori di *trait* falciforme è ammessa limitatamente alla donazione di CSE da sangue midollare.

LO SCAMBIO ERITROCITARIO NELLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON ANEMIA FALCIFORME

A. Colpo

Padova, Italy

L'anemia falciforme (SCD – *Sickle Cell Disease*) è causata da una mutazione puntiforme nel gene dell'emoglobina, che determina la produzione di emoglobina S (HbS) anziché emoglobina normale. L'HbS, quando desossigenata, forma aggregati che deformano i globuli rossi, che assumono una caratteristica forma a falce. L'interazione tra le emazie falcizzate, i leucociti e l'endotelio vascolare porta all'occlusione microvascolare ed a ischemia tissutale, emolisi e infiammazione, responsabili delle manifestazioni cliniche acute e croniche tipiche della malattia. Al momento attuale i trattamenti cardine della SCD sono la terapia trasfusionale, intesa come trasfusione semplice o l'eritro-exchange (EEx), la terapia farmacologica, in particolare l'idrossiurea e, infine il trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (CSE). La terapia genica è una prospettiva molto promettente per il prossimo futuro. La gestione della SCD richiede un approccio multidisciplinare, con il

coinvolgimento di vari professionisti sanitari, specie qualora sia richiesto un trattamento di EEx in regime di urgenza/emergenza, con alcune peculiarità che riguardano, ad esempio, il reperimento di accessi vascolari adeguati e di unità di emazie compatibili in tempi rapidi. L'EEx trova infatti indicazione, secondo le linee guida ASFA e AIEOP, entrambe aggiornate al 2023, in alcune complicanze, sia acute che croniche. A differenza della trasfusione semplice, l'EEx consente di ottenere in modo preciso valori target di ematocrito, di % HbS con una singola procedura, in modo isovolemico e senza determinare sovraccarico di ferro. In ambito trapiantologico, l'EEx trova indicazione nella preparazione del paziente al trapianto allogenico di CSE e, secondo i nuovi "Criteri per selezione del donatore di CSE" del 30 novembre 2022, anche nel donatore di CSE familiare con *trait* falciforme, pre-espianto midollare. Sulla base di tali criteri infatti la donazione da parte di familiari portatori di *trait* falciforme è ammessa limitatamente alla donazione di CSE da sangue midollare.

LA DIVERSITÀ DEL MICROBIOTA NEL TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE IN PEDIATRIA

R. Masetti

Pediatric Hematology and Oncology, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna; Department of Medical and Surgical Sciences (DIMEC), University of Bologna, Italy

Il microbiota intestinale (MI) ha un ruolo cruciale in numerosi processi fisiologici e patologici in età pediatrica. La sua continua evoluzione durante le varie fasi della vita del bambino rende necessari studi specifici pediatrici per comprendere la complessa relazione tra configurazioni del MI e l'esito dei trattamenti in oncoematologia. In particolare, durante il trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) avviene una perdita della diversità del MI e una transizione verso una flora enteropatogena. Specifiche traiettorie di disbiosi, di cui la diversità rappresenta il parametro più rappresentativo, sono state collegate ad importanti outcome clinici del TCSE, sia nell'adulto che nel bambino. I più importanti studi pediatrici hanno mostrato come specifici rapporti tra anaerobi stretti e anaerobi facoltativi prima del condizionamento predica il rischio di batteriemia (HR 3,89) e tra anaerobi orali e anaerobi intestinali all'attecchimento predica la probabilità di infezioni batteriche (HR 1,81). Inoltre, i pazienti con una durata maggiore della febbre in neutropenia mostrano un'instabilità del MI maggiore durante il TCSE, caratterizzata da maggiore variazione di β -diversità. Il MI è inoltre un importante modulatore del sistema immunitario, e una maggiore diversità pre-trapianto, associata ad una maggiore abbondanza di note specie commensali produttori di acidi grassi a catena corta, come *Blautia* e *Ruminococcus*, risulta protettiva per il successivo sviluppo di GvHD acuta. In ultimo, abbiamo recentemente dimostrato anche nel pediatrico la relazione tra alfa-diversità e sopravvivenza post trapianto. In una coorte multicentrica composta

da 90 bambini, un'alfa diversità pre-trapianto superiore alla mediana correla con una maggiore sopravvivenza dopo il TCSE (88,9% vs 62,7%; $p=0,01$). Questi risultati aprono a interessanti possibilità di interventi volti a modulare il MI in senso protettivo, come la nutrizione enterale, la supplementazione di prebiotici e l'uso del trapianto di microbiota fecale, la frontiera più promettente nel contesto del TCSE.

AMORE

F. Bomben

Aviano, PN, Italy

Quando una malattia oncologica si inserisce specificatamente nella vita di un adolescente, tale circostanza non solo sovverte la salute, la quotidianità e la progettualità identitaria della persona, ma impatta anche sulla sfera delle relazioni, sul senso del sé, dell'altro e delle dinamiche interattive che hanno sfondo affettivo e passionale. I cambiamenti del corpo, del sistema percettivo e di quello propriocettivo divengono precursori di riflessioni impegnative e profonde, che mobilitano i ragazzi ad interrogarsi in maniera peculiare circa il tema "chi sono io di fronte a te". Tutto ciò assume carattere ancor più intenso quando il rimando degli altri, siano essi pari o adulti di riferimento, esprime lontananza, diversità dal prima, difficoltà di approccio. Nel giovane paziente, allora, si rafforzano le priorità identitarie già innescate dalla fase dello sviluppo in cui si trova, connotate da obiettivi e scelte selettive: l'amore, così come è solitamente inteso, diviene un concetto rielaborato, ridefinito e riconfigurato, e si palesa con tratti distinti e differenti dall'abituale. Cambia il valore di molti ambiti di vita e di molti elementi attorno ad essi, quali per esempio i linguaggi nelle relazioni, i confini del consentito, le considerazioni circa la scuola, il futuro e tutto ciò che può che può avere requisiti di immutabilità. Le regole degli scambi tra le persone, delle negoziazioni per un permesso, dell'emancipazione e delle tempistiche di realizzazione rivoluzionano il consueto immaginario, e vanno costruiti passo passo, in un processo che, lasciato all'istintuale prossimità sentita, potrebbe non corrispondere ad una consapevole azione mossa da personali intenti. Il vissuto personale soggettivo generato dalla malattia necessita di essere iscritto nella costruzione dell'identità globale dell'individuo, non solo per favorire compliance, aderenza e buon esito dei trattamenti, ma anche un funzionale sviluppo dei processi apparentemente esterni all'oncologia, quali l'amore, la sessualità e il divertimento largamente intesi.

ROCK'N ROLL

D. Greco

San Giovanni Rotondo, FG, Italy

L'adolescenza vista nel suo insieme, può essere definita la messa in crisi di ogni certezza. Nel mondo adolescente assumono importanza i successi, la bellezza e il prestigio che consente di emergere dal gruppo e in special modo nei riguardi dell'altro sesso. La malattia sconvolge tutti questi progetti di affermazione. Uno dei drammi

più sconvolgenti è costituito dal fatto che la malattia e le cure che questa comporta ledono l'immagine corporea a cui si tiene tanto. La malattia è vissuta con rabbia, disperazione e ostilità. Ad alimentare questo Rock'n Roll emotivo contribuiscono anche gli effetti collaterali dei trattamenti come: i disturbi del sonno, l'affaticamento, il dolore e la nausea. Ciò spinge a perdere la spinta a progettare la propria vita nel futuro sperimentando il cosiddetto "lutto della progettualità" e vivendo costantemente in attesa. Per quanto queste emozioni siano fisiologiche in questo contesto, è bene identificare strategie per incanalarle poiché potrebbero avere un pesante impatto sul benessere mentale, dar luogo a problemi di relazione e in alcuni casi ridurre le motivazioni per affrontare la malattia con scarsa compliance al trat-

tamento e rifiuto di arruolamento in studi clinici. Allora, il medico, il personale, gli stessi coetanei malati possono assumere un ruolo determinante. È fondamentale creare spazi dedicati in cui gli adolescenti e i giovani adulti possano incontrarsi, recuperare un certo senso di normalità, esprimere emozioni ed essere occupati in progetti, in qualcosa che si comincia oggi pensando al domani, utilizzando l'arte, la musica e i colori. In particolare i colori, stimolano la mente umana, producono un determinato stato d'animo. Possono essere utilizzati, volontariamente o non, dai ragazzi per esprimere le emozioni che stanno vivendo. Ad esempio, nel momento in cui decidono di indossare una determinata tonalità di colori stanno dicendo al mondo come si sentono. Ciò rappresenta un valido messaggio per i curanti.



INFERMIERI - Comunicazioni orali

C001

STRATEGIE DI INTERVENTO FINALIZZATE AL MIGLIORAMENTO DELL'ADERENZA TERAPEUTICA, ALLA RIDUZIONE DELL'ANSIA E DELLO STRESS CHE POSSONO INSORGERE NEI BAMBINI E NELL'ADOLESCENTE DURANTE LA FASE DELLA CHEMIOTERAPIA ATTRAVERSO L'UTILIZZO DI UN FUMETTO

L. Fratoni

Ospedale Bambin Gesù, Roma, Italy

In letteratura è descritto che l'ansia, lo stress e la paura di non conoscere le problematiche e i possibili effetti collaterali dei farmaci chemioterapici, può portare ad influenzare il vissuto dei bambini e ragazzi affetti da neoplasia. In letteratura non esistono modalità educative attraverso specifici interventi per spiegare la chemioterapia nei bambini/ragazzi. Ma è dimostrato che questi trattamenti contribuiscono in modo negativo sulla psicologia del bambino/ragazzo. L'infermiere è colui che si trova nell'atto pratico della somministrazione della stessa chemioterapia. Quello poi che si richiede sempre più spesso è la possibilità di trovare una modalità comunicativa semplice, immediata e che possa, attraverso gli strumenti che i bambini e ragazzi usano più frequentemente, arrivare all'obiettivo finale: informare ed educare limitando ansia, stress e paura. In letteratura non risulterebbero studi specifici che analizzano interventi mirati ad educare e spiegare la chemioterapia e i suoi effetti collaterali. Pertanto, si ipotizza che nei bambini e ragazzi sottoposti a chemioterapia, la proposta di un fumetto educativo, appositamente elaborato per spiegare e comprendere la chemioterapia e i suoi effetti collaterali, possa ridurre l'ansia e lo stress. Inoltre i contenuti educativi proposti, potrebbero migliorare le conoscenze in merito al trattamento stesso, gli eventuali effetti collaterali e i comportamenti adeguati da attuare. L'obiettivo principale dello studio è valutare l'efficacia di un intervento di tipo cognitivo educativo nel

ridurre il livello dell'ansia del bambino/ragazzo riguardo la somministrazione e gli effetti collaterali della chemioterapia. Mentre gli obiettivi secondari sono la valutazione del grado di conoscenze del bambino/ragazzo riguardo la somministrazione e gli effetti collaterali della chemioterapia, in relazione all'intervento di tipo cognitivo educativo ed infine descrivere l'esperienza del personale infermieristico che somministra la chemioterapia, relativamente all'intervento di tipo cognitivo educativo adottato.

C002

IL DIGITAL NURSING PER L'ACCOGLIENZA E LA PRIMA DIMISSIONE IN ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA: SVILUPPO DI UN'APP

D. Rosso Pognant, A. Bergadano, P. Chialvo

Unità di Onco-ematologia, Trapianto e Terapia Cellulare Pediatrica, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, Italy

Introduzione: I bambini e ragazzi affetti da patologia neoplastica e i loro genitori devono affrontare un Piano Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) lungo e complesso, comprensivo della prima dimissione, che implica spesso ansia e difficoltà. In linea con le ultime evidenze scientifiche, all'interno dell'Unità Operativa di Oncoematologia Pediatrica dell'Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino sono presenti opuscoli informativi che facilitano le famiglie ad affrontare anche questo momento. Negli ultimi anni in campo medico sono state sviluppate numerose applicazioni per smartphone portando l'assistenza infermieristica ad un'aumentata modernizzazione tecnologica, fenomeno conosciuto come Digital Nursing.

Obiettivi: Sviluppo di un'APP per supportare ed informare caregivers e pazienti durante il loro PDTA presso l'Unità Operativa di Oncoematologia Pediatrica.

Materiali e Metodi: È stato creato un gruppo di lavoro

multidisciplinare che ha definito i destinatari dell'applicazione, i contenuti e le modalità applicative. L'APP è stata sviluppata grazie al supporto di un designer e di un informatico. È stato condotto uno studio pilota per valutarne l'usabilità.

Risultati: L'applicazione sviluppata (K.O.D.A. - Kids Oncohematology Disease Attentions) ha racchiuso i contenuti predefiniti. Le sezioni realizzate sono: 'informativa e accoglienza' per presentare le Unità Operative e l'organizzazione del PDTA; 'farmacologica' per facilitare l'assunzione della terapia a domicilio; 'calendario' per memorizzare il timing delle visite di controllo e il monitoraggio della sintomatologia; 'note' per appuntare eventuali dubbi da porre al personale sanitario tra un controllo e il successivo.

Discussione: L'APP può portare numerosi benefici, sostenuti dalla letteratura: riduzione della paura nei confronti della prima dimissione al domicilio; informazioni di rapida consultazione; ottimizzazione nell'aderenza alla terapia; miglioramento della sintomatologia e della qualità di vita; stimolo alla riflessione con una maggior responsabilizzazione e coinvolgimento della propria condizione di malattia; incentivo per i ragazzi all'autocura e all'autodeterminazione.

CO03

LE COMPLICANZE DEL CVC A LUNGA PERMANENZA IN ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA: RISULTATI DI 12 ANNI DI SORVEGLIANZA

F. Zeni¹, E. Schiavo¹, C. Garonzi², B. Guardini³, E. Pedrazzoli³, A. Castagna¹, A. Giacomazzi², G. Tridello², S. Cesaro¹

¹Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Donna Bambino, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona,

²Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona,

³Anestesia e Rianimazione, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona, Italy

Razionale e Obiettivi: Il Catetere Venoso Centrale (CVC) è fondamentale per la somministrazione della chemioterapia e terapia di supporto a gestione prettamente infermieristica. Le complicanze del CVC (infettive, meccaniche, trombotiche) possono determinare la rimozione prematura del CVC. Riportiamo i risultati di 12 anni di osservazione delle complicanze CVC. Pazienti e Metodi: Dal 1.1.2010 al 30.6.2022 sono stati posizionati 581 CVC (Broviac-Hickman 54%, Groshong 32.9%, Port-a-cath 4.3%, Proline 9.3%) in 421 pazienti (età mediana 6.6), pari a 153.731 giorni-CVC. Sono state analizzate le incidenze cumulative a 2 anni e i fattori di rischio per le complicanze.

Risultati: Sono state osservate 671 complicanze, pari a 4.365/1000 giorni-CVC: a) 49.7% malfunzionamenti, pari a 1.88/1000 giorni-CVC; 19.6% complicanze meccaniche, pari a 0.742/1000 giorni-CVC; 23.9% batteriemie febbrili, pari a 0.904/1000 giorni-CVC; 20.1% infezioni localizzate, pari a 0.761/1000 giorni-CVC; 0.5% trombosi, pari 0.02/1000 giorni-CVC; 1.5% di rimozioni CVC da febbre persistente, pari a

0.059/1000 giorni-CVC. L'incidenza cumulativa è risultata: malfunzionamenti 31.3%, complicanze meccaniche 18.1%, batteriemie 19.5%, infezioni localizzate 15.3%, rimozione precoce 23.5%. Dall'analisi multivariata è emerso che il CVC Broviac-Hickman, Port-a-cath o Proline sono fattori di rischio per malfunzionamento; età inferiore alla mediana, CVC Broviac-Hickman o Proline sono fattori di rischio per complicanze meccaniche; CVC a due vie e posizionamento non in VGI-dx sono fattori di rischio per batteriemia; CVC Broviac-Hickman o Proline e posizionamento in sede sinistra, sono fattori di rischio per infezione localizzata; età inferiore alla mediana, CVC Broviac-Hickman o Proline e la sede diversa da VGI-dx sono fattori di rischio per rimozione precoce.

Conclusioni: La maggior parte delle complicanze del CVC sono di tipo meccanico. Le rimozioni precoci sono aumentate nel 2018-2022, per un incremento delle dislocazioni associate a un fissaggio subottimale. Riteniamo che l'introduzione di CVC in poliuretano, sistemi avanzati di fissaggio e la formazione del personale medico-infermieristico possono ridurre ulteriormente l'incidenza delle complicanze.

CO04

CONFRONTO TRA LA SINTOMATOLOGIA E GLI EVENTI AVVERSI RIFERITI DAI PAZIENTI PEDIATRICI E PERCEPITI DAI CLINICI NELL'AMBITO DEI PROTOCOLLI SPERIMENTALI ONCOLOGICI

I.D. Mirzan¹, F. Fagioli², N. Bertorello², F. Resente²

¹Università degli Studi di Torino, ²AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Italy

Introduzione: Per i pazienti sottoposti a trial clinici devono essere documentati tutti i possibili eventi avversi. Il PRO-CTCAE o Patient Reported Outcome of Common Technology Criteria for Adverse Events viene proprio utilizzato per valutare la tollerabilità del farmaco sperimentale e gli eventi avversi che si manifestano nel paziente.

Obiettivi: Confrontare la sintomatologia e gli eventi avversi che vengono riferiti dai pazienti pediatrici arruolati in trial clinici e che percepiscono i clinici.

Materiali e Metodi: Sono stati inclusi 12 pazienti ai quali sono state analizzati i Case Report Forms dai quali sono stati estrapolati gli eventi avversi percepiti dai medici con i rispettivi gradi di gravità su una scala da 1 a 5 e dai questionari PRO-CTCAE gli eventi avversi riferiti dai pazienti ai quali sono stati attribuiti i gradi di severità da 1 a 4.

Risultati: Sono state realizzate dodici tabelle per i dodici pazienti inclusi e riportati: gli eventi avversi percepiti dal medico e gli eventi avversi riferiti dal paziente con i rispettivi gradi di gravità.

Discussione: Sono state trovate discrepanze e una sottostima degli eventi avversi e il loro grado di severità da parte dei clinici nei pazienti pediatrici arruolati in trial clinici.

C005**UTILIZZO DELLA TAUROLIDINA PER LA PREVENZIONE DELLE INFEZIONI CORRELATE A CATETERE VENOSO CENTRALE IN PAZIENTI ONCOLOGICI PEDIATRICI**

F. Panconi, D. Grasso, C. Carriero, C. Rossinelli, D. Tufano, F. Giglioli, O. Marmureanu, F. Paoli

Centro di Eccellenza, Dipartimento di Oncologia-Ematologia, AOU Meyer IRCCS, Firenze, Italy

Introduzione: Per una migliore gestione delle terapie e della nutrizione parenterale nel paziente oncologico è essenziale un catetere venoso centrale (CVC). Il posizionamento di questo tipo di device e la sua conseguente gestione espone però il paziente a complicanze infettive. Le sepsi catetere-correlate (CRBSI) continuano ad essere associate a morbidità e mortalità elevate e a causare notevoli costi di trattamento. Si rende quindi indispensabile evitare o tenere sotto controllo tali infezioni. **Obiettivi:** Valutare sulla base della letteratura l'efficacia dell'utilizzo della Taurolidina per la gestione del CVC e per poter avviare in futuro un'eventuale sperimentazione presso il centro di Oncoematologia Pediatrica dell'AOU Meyer IRCCS.

Materiali e Metodi: Per l'elaborazione del progetto è stata condotta, grazie all'utilizzo di banche dati, una revisione sistematica della letteratura, selezionando ed analizzando studi e dati raccolti in merito all'utilizzo della Taurolidina per la gestione delle infezioni CVC-correlate, comparando i dati con i risultati del report annuale di sorveglianza e infezioni dell'AOU Meyer IRCCS.

Risultati: Sono state evidenziati in letteratura alcuni studi che propongono l'utilizzo della Taurolidina nei pazienti con nutrizione parenterale domiciliare. Dalla revisione eseguita è emerso che questa gestione del CVC ha ridotto l'incidenza delle infezioni e anche la probabilità di re-infezioni. Dopo un'accurata analisi dell'ultimo report annuale di sorveglianza infezioni dell'AOU Meyer IRCCS, per l'anno 2022 è risultato che il tasso di incidenza complessivo è di 2,39 infezioni per 1000 giorni-catetere nel primo semestre e di 2,06 infezioni per 1000 giorni-catetere nel secondo semestre.

Conclusioni: Vista l'importanza di una appropriata gestione di questi device si valuta la necessità di sviluppare nuovi strumenti e strategie a supporto della prevenzione delle infezioni CVC-correlate. Oltre ad avvalorci delle procedure aziendali, proponiamo di avviare un'analisi dei dati sui benefici dell'utilizzo profilattico della Taurolidina su CVC in pazienti oncologici.

C006**UTILIZZO DI OLIO D'OLIVA ARRICCHITO DI OSSIGENO COME TERAPIA PER LA MUCOSITE ORALE INDOTTA DA CHEMIOTERAPIA IN ETÀ PEDIATRICA**

F. Panconi

Centro di Eccellenza, Dipartimento di Oncologia-Ematologia, AOU Meyer IRCCS, Firenze, Italy

Introduzione: La mucosite orale indotta da chemioterapia (CIOM, Chemotherapy-induced oral mucositis) è una comune complicanza di terapie oncologiche, associata ad una riduzione della qualità della vita. Poche terapie di dimostrata efficacia sono disponibili per la CIOM pediatrica. A tale scopo, prodotti naturali sono di particolare interesse per la loro buona tollerabilità. Tra questi, l'olio d'oliva arricchito di ossigeno (OEOO, Oxygen-enriched olive oil) presenta un'efficacia riparativa sulle ferite, ma il suo impiego nella CIOM non è ancora stato testato.

Obiettivi: Descrivere efficacia e tollerabilità dell'applicazione di OEOO come terapia aggiuntiva per la CIOM in un paziente pediatrico.

Materiali e Metodi: Un ragazzo di 15 anni affetto da Linfoma di Burkitt è stato trattato con OEOO (Novox drop, Moss SpA, Novara, Italia) per otto giorni consecutivi successivamente a chemioterapia di induzione a base di Ciclofosfamide, Ifosfamide, Methotrexate, Vincristina, Citarabina, Etoposide e Desametasone. Il prodotto è stato applicato due volte/die in aggiunta alla terapia convenzionale di supporto (Fluconazolo, Paracetamolo, Morfina), previa igiene del cavo orale con sodio bicarbonato. Comuni score clinici di mucosite (WHO, I-IV) e dolore (NRS, 0-10) sono stati valutati in modo seriato.

Risultati: All'inizio del trattamento il paziente presentava score di mucosite III e NRS 5. Dopo 8 giorni di terapia, tali punteggi sono calati a mucosite I e NRS 1. L'applicazione del prodotto è stata ben tollerata, sebbene la consistenza oleosa ne abbia reso difficile la permanenza per un tempo prolungato. La palatabilità è risultata buona e non sono stati registrati effetti collaterali imputabili alla terapia topica.

Conclusioni: OEOO ha globalmente dimostrato una potenziale efficacia terapeutica per la CIOM, creando una barriera protettiva e lenitiva, favorente la ripitelizzazione. Tuttavia, la sua applicazione risulta essere possibile solo in pazienti collaboranti. OEOO è potenzialmente candidabile ad essere testato in un trial randomizzato controllato, in pazienti oncologici di adeguato target di età.

C007**REAZIONI CUTANEE RADIOTERAPIA-CORRELATE IN ONCOLOGIA PEDIATRICA: EZIOLOGIA, MECCANISMO, SCALE DI VALUTAZIONE E PRESENTAZIONE DI UN CASO CLINICO**

E. Balboni, S. Macchi

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, Italy

Background: La radioterapia è uno dei trattamenti cardine utilizzato in oncologia pediatrica per molti tumori solidi sia a scopo curativo che palliativo. Questa però può sviluppare importanti effetti collaterali, tra cui le tossicità cutanee. Lo scopo principale del presente studio è quello di descrivere un caso clinico di radiodermite di grado 3.

Metodi: Ricerca bibliografia attraverso i database elet-

tronici PubMed e CINAHL utilizzando le parole chiave oncolgy, pediatric, radiotherapy, skin toxicity per eziologia, meccanismi, prevenzione e scale di valutazione. È stato inoltre descritto un caso clinico analizzando i dati della cartella clinica.

Risultati: La tossicità correlata alla radioterapia nei bambini e negli adolescenti è influenzata da fattori come l'età, il sesso, il campo, l'eventuale chemioterapia concomitante, oltre a fattori tecnici come la dose ed il frazionamento. I meccanismi scatenanti associati a reazioni cutanee radioterapia-indotte sono l'infiammazione e lo stress ossidativo. Le scale utilizzate per valutare le manifestazioni cliniche e sono la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) e la Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Una ragazza di anni 17 affetta da carcinoma squamocellulare della lingua è stata trattata con radioterapia concomitante a chemioterapia per residuo di malattia dopo asportazione chirurgica e progressione locale. Dopo le prime applicazioni di radioterapia si è notata una ulcera cutanea sulla cicatrice laterocervicale con fuoriuscita di materiale sieroso e, nei giorni seguenti, la comparsa di eritema di grado 1 a livello del collo. Si sono praticate medicazioni con disinfettante e crema antibiotica. Nonostante questo, dopo alcune sedute di radioterapia la radiodermite si presentava umida e di grado 3 per cui è stato necessario utilizzare idrocolloidi.

Conclusioni: Gli operatori devono valutare il rischio dei pazienti prima della radioterapia, guidare gli interventi, registrare e monitorare regolarmente il grado di tossicità cutanea durante il trattamento tramite appropriate scale, confrontandone i cambiamenti e supportando l'automonitoraggio da parte del paziente e dei genitori.

CO08

I BISOGNI NEGATI NEL PAZIENTE ONCO-EMATOLOGICO PEDIATRICO CANDIDABILE AD UN PERCORSO DI CURE PALLIATIVE

G. Locatelli¹, C. Chiossi², D. Masini³, M. Prisco⁴, C. Scalera⁴, D. Leardini⁵, R. Masetti⁵

¹Fondazione IRCSS San Gerardo dei Tintori, Monza, ²Azienda USL Reggio Emilia, ³Casa di Cura Villa Chiara Gruppo San Donato, Bologna, ⁴Hospice Medica Group, Roma, ⁵Università di Bologna, Italy

Introduzione: Nell'ambito delle cure palliative pediatriche vengono assistiti bambini onco-ematologici che si trovano ad affrontare un percorso con terapie immunosoppressive e rischio infettivo elevato. Per prevenire complicanze, vengono adottate misure restrittive in ambito alimentare, sociale e di contatto con gli animali. Tuttavia, queste restrizioni possono influire sulla qualità di vita dei bambini e caregiver. Attualmente, ci sono poche evidenze sull'impatto di tali misure sui bisogni dei pazienti.

Scopo: Questo studio valuta le restrizioni alimentari, sociali e di contatto con gli animali nei centri onco-ematologici e negli hospice, identificando i bisogni trascurati.

Metodi: Da una revisione della letteratura di 71 articoli

tramite PubMed, è stato sviluppato un questionario che approfondisce tre aree tematiche: alimentazione, socialità e contatto con gli animali. Questo è stato somministrato tramite SurveyMonkey a 6 hospice pediatrici e 49 Centri AIEOP in Italia. I risultati sono stati confrontati con le evidenze della letteratura, analizzando le differenze di gestione tra reparti e hospice e tra diverse aree geografiche, considerando anche la fase di malattia del bambino. I dati sono stati analizzati con il test del Chi quadrato.

Risultati: Al questionario hanno risposto 5 hospice (83%) e 29 reparti (59%), per un totale di 34 centri (62%). I desideri più comuni riguardano la socialità e l'incontro con la famiglia. Il 97% dei centri cerca di accogliere le preferenze alimentari senza differenze statisticamente significative tra reparti e hospice. Per quanto riguarda la socialità, gli hospice consentono maggiori visite. Inoltre, il 60% degli hospice permette l'ingresso degli animali domestici contro l'11% dei reparti.

Conclusioni: lo studio evidenzia differenze nella gestione delle restrizioni tra reparti di oncematologia pediatrica e hospice, soprattutto per le visite e le Animal Assisted Therapy. Questi dati richiamano la necessità di una più ampia discussione sull'argomento al fine di garantire una care globale del paziente e della sua famiglia.

CO09

ASSISTENZA DOMICILIARE NELLA RICERCA CLINICA IN ONCOLOGIA

S. Stabile¹, O. Nanni², F. Fabbri², A.M.E. Frazzetto³, F. Zepponi⁴, G. Micallo⁵, R. Bertolotti⁶, C.A. Sangalli⁶, S. Testoni², V. Franchina⁷, F. Mannozi², I. Federici⁸, V. Sinno⁹, C. Cagnazzo¹⁰

¹Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano, ²IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori (IRST) "Dino Amadori", Meldola, ³Policlinico Tor Vergata, Roma, ⁴Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze, ⁵Istituto Nazionale Tumori, Fondazione "G. Pascale", Napoli, ⁶European Institute of Oncology IRCCS, Milano, ⁷AO Papardo, Messina, ⁸AOU Ospedali Riuniti Umberto I, G.M. Lancisi, G. Salesi, Ancona, ⁹Gruppo Italiano Data Manager, Coordinatori di Ricerca Clinica, ¹⁰AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, Presidio Infantile Regina Margherita, Torino, Italy

Razionale: In un'era caratterizzata da una crescente complessità delle sperimentazioni cliniche, industrie e centri sperimentali hanno cercato di modernizzare i modelli tradizionali, per facilitare la partecipazione dei pazienti attraverso flessibilità e ottimizzazione delle risorse. In questo scenario l'assistenza infermieristica domiciliare potrebbe svolgere un ruolo chiave. La supervisione del personale e i problemi logistici, tuttavia, dovrebbero essere attentamente valutati al fine di soddisfare gli standard di qualità necessari.

Metodi: I gruppi di lavoro Coordinatori di ricerca e Infermieri dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica, in collaborazione con il Gruppo Italiano Data Manager, hanno diffuso tra gli operatori sanitari onco-

logici italiani un sondaggio online anonimo, mirato ad indagare la loro percezione rispetto all'assistenza infermieristica domiciliare applicata alla ricerca clinica oncologica.

Risultati: Il questionario è stato completato da 111 professionisti, tra cui 47 CRC (42,3%), 30 clinici (27,0%), 32 infermieri (18,8%), in maggioranza impiegati in ambito oncologico (n=66, 59,5%) o oncoematologico (n=34, 30,6%). Il 73% (n=81) ha dichiarato di non avere precedenti esperienze in ambito di assistenza domiciliare. Su una scala 1-10, l'assistenza infermieristica domiciliare è stata considerata molto utile (punteggio 8-10) per: raccolta di campioni biologici (76,6%) e di segni vitali (73,9%), valutazione della qualità della vita (73,9%), monitoraggio degli eventi avversi (65,8%) esecuzione di elettrocardiogrammi (64%). Gli ostacoli principali sembrano le questioni logistiche in caso di distanze superiori a 40km dal centro (punteggio 8-10 nel 61,3%) e la gestione della turnistica (punteggio 8-10 nel 53,15%). Si rileva la percezione generale di un miglioramento del carico di lavoro dovuto all'assistenza domiciliare applicata agli studi clinici (il 77,5%, n=86, ha attribuito un punteggio da 5 a 10).

Conclusioni: Nonostante l'assistenza domiciliare negli studi clinici non sia ancora ampiamente diffusa in Italia, l'indagine evidenzia una percezione positiva da parte degli operatori sanitari oncologici con ricadute positive sia sulle procedure che sui carichi di lavoro.

CO10

SVILUPPO, FATTIBILITÀ E USABILITÀ DI UN'APP PER LA CORRETTA ALIMENTAZIONE DEI BAMBINI CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA

A. Zibaldo¹, P. Stellato¹, F. Zibaldo², A. Scognamiglio³, V. Sansone⁴

¹Dipartimento di oncologia, ematologia e terapie cellulari, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, ²Università degli Studi di Napoli "Parthenope", Napoli, ³AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, ⁴Dipartimento di medicina sperimentale, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Caserta, Italy

Background e Obiettivi: L'incidenza della malnutrizione durante il trattamento del cancro varia notevolmente per il tipo di malattia e per le modalità terapeutiche, con la malnutrizione per deficit dichiarata tra lo 0% e il 70% e la malnutrizione per eccesso tra il 25% e il 75%. I problemi legati alla nutrizione possono influenzare la qualità della vita dei sopravvissuti e predisporre ad altre malattie croniche. Ciò evidenzia la necessità di migliorare la gestione e il supporto nutrizionale per questa popolazione. L'obiettivo primario dello studio è lo sviluppo di un'App per guidare la corretta alimentazione di bambini e adolescenti con leucemia linfoblastica acuta. Obiettivi: secondari sono: (1) valutare la fattibilità e l'usabilità dell'App, (2) migliorare la compliance dei pazienti e delle famiglie.

Metodi: Una revisione della letteratura è stata condotta sui principali database; l'App è stata poi elaborata e sviluppata dal team di ricerca (2 infermieri, 1 pediatra, 1

dietologo e 1 tecnico informatico). Sarà condotto uno studio pilota osservazionale. Saranno arruolate, con campionamento casuale, 20 famiglie di bambini con leucemia linfoblastica acuta sottoposti a trattamento chemioterapico che hanno uno smartphone o un tablet con accesso a Internet. Setting: AORN Santobono-Pausilipon, Dipartimento di oncologia, ematologia e terapie cellulari. Timing: giugno -settembre 2023.

Risultati attesi: L'App riporterà il tempo di utilizzo, il numero di accessi, le FAQ e le richieste fatte dalle famiglie su nutrizione e alimenti. I dati relativi all'età e al sesso dei caregiver e dei bambini, alla patologia di base e allo stadio del trattamento chemioterapico saranno registrati anonimamente in forma tabellare. Gli utenti valuteranno l'usabilità dell'App assegnando un punteggio da 1 a 5. L'App sarà considerata utilizzabile se otterrà un punteggio medio di almeno 4 al termine del periodo di prova. Conclusioni: Con l'introduzione dell'App, intendiamo fornire una guida alle scelte nutrizionali informate per questa popolazione.

CO11

STUDIO PILOTA DI APPROCCIO ROBOT-ASSISTIVO IN PEDIATRIA ONCO-EMATOLOGICA

C. Ricciardi

Fondazione Casa Sollievo della Sofferenza, Opera di San Pio da Pietrelcina, San Giovanni Rotondo, Italy

Durante la pandemia ci sono stati presentati due "social robot" programmati per migliorare la qualità di vita dei bambini ricoverati nella UOC: Pepper e Nao. Gli eventi intercorsi ci hanno fatto accantonare il progetto, ripreso quest'anno con Pepper. Pepper è in grado di relazionarsi, conversare, muoversi autonomamente, comprendere e reagire alle emozioni delle persone che gli stanno accanto cogliendone sensazioni e stati d'animo. La sua fisionomia umana, la testa relativamente grande rispetto al corpo, le forme arrotondate e i grandi occhioni da "cucciolo" sono caratteristiche che hanno la funzione di favorire sentimenti di simpatia, ma Pepper fa molto di più. Pepper, è teleguidato da un "pilota wireless" che tramite app e tablet, installato sul corpo, gli fa compiere movimenti e interazioni coerenti con le richieste dei piccoli interlocutori. Nella nostra breve conoscenza sfruttando l'effetto sorpresa e prova su tre adolescenti: in due abbiamo notato un beneficio evidenziato nella riduzione dell'ansia, dell'isolamento e dell'utilizzo di cellulari/computer. Mentre in un solo caso il ragazzo si è annoiato, questo dovuto al cattivo funzionamento del wireless e della telecamera mal posizionata sulla testa. Da questa breve esperienza con il GdL dedicato, abbiamo deciso di sperimentare Pepper su una coorte di bambini mentre ad un'altra coorte la sperimentazione comprenderà la sola attività di clown terapia. Il progetto è stato approvato dal nostro comitato etico. Entusiasti dei primi risultati, i nostri clown terapeuti e con la collaborazione dei sistemi e tecnologie informatiche innovative del nostro nosocomio, continuano la conoscenza di Pepper. Pepper è un bambino con cui giocare come con un amico; un ottimo collega: collaborativo, positivo e

non si lamenta mai. Queste creature, così simili a noi, stimolano il nostro senso di meraviglia con il pregio di farci pensare al futuro con ottimismo.

CO12

IL BISOGNO EMOTIVO DEGLI INFERMIERI DELL'ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA: IO CHE CURO MI PRENDO CURA DI ME

C. Cassone¹, C. Rutigliano², T. Anny Tracy¹, G. Milillo¹, N. Santoro¹

¹Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico di Bari, ²Apleti E.t.s, Bari, Italy

Premessa: L'intelligenza emotiva è un'abilità essenziale per gli operatori sanitari. La meditazione mindfulness si dimostra efficace nell'aumentare il benessere di chi la pratica, portando a una migliore salute mentale, cura di sé e soddisfazione sul lavoro. Gli interventi basati sulla mindfulness sono dimostrati utili nel favorire l'equilibrio e consapevolezza emotiva, l'accettazione e il riconoscimento delle emozioni, la riduzione dello stress. L'obiettivo di questo lavoro è di presentare un progetto dedicato agli infermieri dell'UOC Oncoematologia Pediatrica di Bari, finalizzato alla cura di sé, per migliorare la qualità del proprio lavoro.

Metodi: Percorso di 8 incontri di gruppo di mindfulness, rivolto a 10 infermieri, condotto dalla psicologa dott.ssa Chiara Rutigliano. Ogni incontro ha previsto esercizi di mindfulness, e riflessioni su se stessi attraverso laboratori pratici emotivi/psicologici, e la lettura di un albo illustrato. Tra un incontro e l'altro è proseguito il lavoro personale a casa attraverso mandala e attività sullo sviluppo della capacità IKIGAI.

Risultati: Al termine del percorso, gli infermieri hanno compilato un questionario anonimo di gradimento che ha evidenziato apprezzamento unanime dell'attività e una sensazione di benessere. Il gruppo ha riportato di sentirsi più unito avendo avuto modo di conoscersi oltre l'aspetto professionale. Tutti hanno manifestato un sentimento di serenità e gradimento per l'opportunità ricevuta. Nell'esposizione si descriveranno i dettagli del percorso, le tecniche adoperate e i risultati ottenuti, aprendo una riflessione sulla necessità del lavoro personale per migliorare la qualità del lavoro di cura.

CO13

MIGLIORARE LA QUALITÀ DELL'ASSISTENZA NEL BAMBINO CON TUMORE CEREBRALE DURANTE IL RICOVERO ATTRAVERSO LA CONDIVISIONE DELLE CONOSCENZE ALL'INTERNO DI UN'EQUIPE MULTIDISCIPLINARE

M. Chisari¹, C. Pellegrini², E. Balboni³, R. De Stefano³, M. Ferrante³, M. Gaidolfi³, R. Gianni³, S. Macchi³

¹Fisioterapista. Struttura Complessa di Cure Palliative, Terapia del dolore, Riabilitazione. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, ²Terapista della neuropsicomotricità dell'età evolutiva. Struttura Complessa di Cure Palliative, Terapia del dolore,

Riabilitazione. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, ³Infermiere. Struttura Complessa di Pediatria Oncologica. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, Italy

Background: I tumori cerebrali rappresentano le neoplasie solide più frequenti in età pediatrica. La morbilità associata ad essi ed al loro trattamento è significativa e comprende deficit neurologici come emiparesi, paraparesi, atassia, disturbi della comunicazione, deficit cognitivi. Lo scopo dello studio è stato quello di implementare la condivisione all'interno di un'equipe multidisciplinare di alcune indicazioni pratiche-riabilitative utili per la presa in carico del paziente pediatrico affetto da tumore cerebrale durante i ricoveri.

Metodi Creazione di un'equipe multidisciplinare formata da sei infermieri, un fisioterapista ed una terapeuta della neuropsicomotricità. E' stata inoltre effettuata una ricerca bibliografica in Pubmed e CINAHL utilizzando le parole chiave "cancer rehabilitation", "pediatric", "adolescent", "neuro-oncology", "brain neoplasm". Risultati. La ricerca bibliografica in combinazione con l'esperienza clinica del team riabilitativo ha posto in evidenza diverse tematiche fondamentali per accrescere le conoscenze neuromotorie che includono, ad esempio, il porre l'attenzione alle posture antalgiche dei pazienti, l'utilizzo corretto degli ausili e le modalità migliori per eseguire una mobilitazione ottimale. Da un punto di vista neuropsicomotorio invece sono emersi diversi possibili campanelli di allarme meritevoli di attenzione ed eventuale segnalazione fra i quali: scarsa o assente iniziativa ludica e/o investimento motorio, condizioni emotive particolari, competenze comunicative non in linea con l'età cronologica, relazione particolarmente simbiotica con il caregiver, intolleranza del contatto corporeo, autonomie non adeguate.

Implicazioni per la pratica: La collaborazione tra infermieri e team riabilitativo è importante al fine di supportare al meglio i pazienti e le famiglie anche nell'adesione alle raccomandazioni riabilitative durante i ricoveri, implementando una presa in carico globale attenta ai bisogni complessi del bambino con tumore cerebrale.

CO14

COLLABORAZIONE ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA E PRONTO SOCCORSO PEDIATRICO DELL'AZIENDA OSPEDALE-UNIVERSITÀ DI PADOVA: FORMAZIONE SULLA GESTIONE E SOMMINISTRAZIONE DI CHEMIOTERAPICI E SULLA GESTIONE DELL'URGENZA/EMERGENZA

C. Bellucco¹, S. Zamberlan², L. Cosma¹, M. Garola¹, L. Marenzi¹, V. Viviani¹, L. Causin¹, E. Carrossa¹, C. Boscaro¹

¹UOC Clinica di Oncoematologia Pediatrica Azienda Ospedale-Università di Padova, Dipartimento didattico scientifico-assistenziale integrato Salute della Donna e del Bambino, Padova, ²UOC Pronto Soccorso Pediatrico Azienda Ospedale-Università di Padova, Dipartimento didattico scientifico-assistenziale integrato Salute della Donna e del Bambino, Padova, Italy

Dal febbraio 2020 è stata necessaria la riorganizzazione degli accessi presso il polo sanitario Azienda Ospedale-Università di Padova (AUOP), sia a livello strutturale che organizzativo, per la comparsa dei primi pazienti oncologici positivi all'infezione SARS-CoV-2. Tale riorganizzazione ha visto come zona riservata a questi pazienti pediatrici, un'area dell'Unità Operativa Complessa (U.O.C.) di Pediatria d'Urgenza, con supporto dall'U.O.C. Onco-Ematologia Pediatrica attraverso l'allestimento di un'area di emergenza con accesso 24 su 24, dedicata al ricovero breve dei pazienti oncoematologici e trapiantati pediatrici in attesa di esito tampone molecolare. In breve tempo però si è vista la necessità di loro ricoveri prolungati in U.O.C. di Pediatria d'Urgenza per ricevere l'assistenza terapeutica adeguata. Secondo la letteratura, i pazienti positivi non presentavano maggiori effetti collaterali o rischi rispetto ai pazienti senza comorbidità, rendendo così possibile il proseguimento delle cure antitumorali. Questo ha portato il personale dell'U.O.C. di Pediatria d'Urgenza a somministrare, per la prima volta nel gennaio 2022, farmaci citotossici. Programmata formazione sul campo per la gestione tecnico-pratica dei chemioterapici usati maggiormente. Formazione realizzata da un gruppo composto da personale infermieristico esperto, che ha organizzato due incontri con l'obiettivo di educare il personale neofita sulla gestione dei farmaci citotossici, utilizzando materiale bibliografico del portale dell'AUOP unito alle domande del personale. Personale dell'UOC Pediatria d'Urgenza si è dichiarato soddisfatto dalla formazione ottenuta riconoscendola però non sufficiente per una attività assistenziale ai pazienti onco-ematologici prolungata e costante. Nata collaborazione tra le unità operative: formazione U.O.C. Onco-Ematologia *versus* U.O.C. Pediatria d'Urgenza sulla gestione farmaci citotossici e formazione U.O.C. Pediatria d'Urgenza *versus* U.O.C. Onco-Ematologia sulla gestione delle urgenze oncologiche focalizzando l'attenzione sui ruoli dei professionisti.

CO15

BURNOUT E STRESS LAVORO CORRELATO IN ONCOLOGIA PEDIATRICA: UNA SCOPING REVIEW SULLE VARIABILI CHE NE PREDICONO L'INSORGENZA E LO SVILUPPO.

A.M. Viteritti, G. Petruccini, L. Dario, T. Becciu, F. Bianchini, D. Cucculelli, C. Mollaretti, I. Paglialonga, S. Pianezzi, R. Pistilli, C. Stella

Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma, Italy

La sindrome da burnout è risultante dallo stress cronico sul posto di lavoro. La letteratura mostra come gli infermieri che lavorano nei reparti oncologici pediatrici siano particolarmente esposti allo sviluppo di burnout, vivendo a stretto contatto con la sofferenza fisica ed emotiva dei pazienti. L'obiettivo primario di questa scoping review è quello di indagare e sintetizzare variabili che condizionano lo sviluppo della sindrome da burnout. Nel mese di aprile 2023, sono stati consultati i seguenti

database: SCOPUS, PubMed, CINAHL Database e COCHRANE LIBRARY. I 1272 articoli ritrovati erano in lingua inglese, spagnola e/o italiana e sono stati analizzati, senza l'uso di alcun filtro. Dieci gli studi inclusi nella revisione. Le caratteristiche degli studi e i fattori prognostici del burnout sono stati estratti e sintetizzati. La maggior parte degli studi inclusi (70%) è di carattere descrittivo. Variabili psicologiche/personali, trattate in 5 articoli, sono nevroticismo, depressione, ansia, preoccupazione rispetto le condizioni del paziente e la morte, eccessivo coinvolgimento emotivo, processo disfunzionale del coping, inabilità a separare la vita professionale da quella privata. Caratteristiche organizzative, discusse in 4 articoli, includono ridotto personale, scarse condizioni di lavoro percepite anche rispetto la retribuzione economica, scarso supporto manageriale, eccessivo carico di lavoro percepito. Variabili correlate all'assistenza, approfondite in 4 articoli, comprendono procedure che causano dolore nel bambino, diagnosi di tumore, domande formulate dal bambino e dalla sua famiglia riguardo la morte, pazienti aggressivi, abusati od orfani, durata del ricovero. Sarebbe utile che ulteriori studi indagassero l'efficacia di interventi disegnati per correggere e/o rimuovere queste variabili per ridurre il fenomeno negli infermieri.

CO16

ANALISI DELLA QUALITÀ DI VITA (QOL) E DEGLI INTERESSI VERSO LE ATTIVITÀ LUDICO-RECREATIVE NEI PAZIENTI IN ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA: RISULTATI DELLO STUDIO OSSERVAZIONALE MONOCENTRICO

A. Zanarotto, A. Castagna, M. Casagrande, S. Saglimbeni, A. Taylor, F. Zeni, S. Valentina, E. Caruso, E. Pletto, G. Tridello, S. Cesaro

UOC Oncoematologia Pediatrica e TCSE, Ospedale Donna Bambino, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Italy

Background: In ospedale il bambino oncoematologico non ha bisogno solo di cure ed assistenza, ma di poter rimanere bambino e vivere la sua quotidianità nonostante la malattia. In questo contesto, le Attività Ludico-Ricreative (ALR), recentemente, hanno avuto una significativa diffusione: possono migliorare l'esperienza dell'ospedalizzazione, favorendone l'accettazione, riducendo stress, ansia, isolamento e solitudine. Obiettivi: Valutare la QoL del paziente pediatrico oncoematologico e identificare nuove ALR in relazione al suo vissuto in regime di ricovero e Day-Service. Metodi: Studio osservazionale monocentrico che includeva pazienti: età di 4-17 anni, diagnosi oncoematologica, presi in carico da almeno 3 mesi. Per indagare la QoL del bambino ospedalizzato è stato utilizzato il questionario KINDL®, specifico per le diverse fasce di età per le seguenti dimensioni: benessere fisico, emotivo, autostima, famiglia, amici, scuola, malattia. L'analisi dei dati è principalmente descrittiva.

Risultati: Sono stati reclutati 47 pazienti (49% maschi) di tre fasce d'età (4-6 anni, 30%; 7-13, 45%; 14-

17,26%). Il 55% dei pazienti è affetto da LLA, il 47% è stato sottoposto a Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche. Il valore mediano di QoL calcolato per le tre fasce d'età è stato: 4-6 anni, 70.8 (min-max 54.2-87.5); 7-13, 67.7 (36.5 - 90.6); 14-17, 66.7 (44.8 - 72.9). Tra le dimensioni indagate, l'autostima differisce tra le tre classi d'età: 4-6 anni, 75.0 (50.0 - 100.0); 7-13, 56.3 (0.0 - 100.0); 14-17, (25.0 - 62.5), $p=0.001$. Per le altre aree non sono state riscontrate differenze

rilevanti. Si è osservata una QoL più alta nei pazienti di 4-6 anni che hanno fratelli-sorelle (+8.3 punti). Le ALR di maggiore interesse (riscontrate in più dell'80% dei pazienti) sono: caccia al tesoro, cinema, gioco di magia e con gli animali.

Conclusioni: I risultati dello studio dimostrano outcome di QoL soddisfacenti e pongono un'importante riflessione sulla tipologia di ALR da proporre per le diverse fasce d'età.



INFERMIERI - Poster

P-INF1

PAEDIATRIC PALLIATIVE DIGITAL CARE NETWORK

A. Mastria¹, G. Carbonara², L. Cusanno³

¹Azienda Ospedale Università Padova, ²User experience analyst, ³Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico Bari, Italy

L'accessibilità alle cure palliative pediatriche in Italia è notevolmente migliorata negli ultimi 5 anni. Tuttavia vi sono regioni che, ad oggi, non hanno ancora una rete attiva (Benini et al 2021). In Europa, la copertura dei servizi di CPP è molto eterogenea. L'assenza completa di servizi di CPP è stata descritta in Albania e Malta, mentre Olanda, Francia e Danimarca dichiarano una copertura totale dei servizi in tutte le regioni (Wager et al, 2022). È stato dimostrato come l'uso di strumenti digitali uniti all'intelligenza artificiale aumenta la tempestività nell'erogazione delle cure nei pazienti con bisogni complessi e fornisce delle risposte nelle aree sprovviste di servizi (Bird et al 2019, Hoodbhoy et al 2021). Obiettivo principale del progetto è aumentare l'accessibilità alle cure palliative pediatriche nelle aree sprovviste di servizi e potenziare le risposte già esistenti attraverso lo sviluppo di uno strumento digitale. Obiettivi: secondari sono elaborare algoritmi predittivi per la riduzione della spesa sanitaria, prevenire il decadimento clinico per ridurre gli interventi sproporzionati. È stata condotta una revisione sistematica della letteratura e delle metanalisi disponibili utilizzando le parole chiave paediatric palliative care; eHealth; digital tools, network. È stato costituito un gruppo di lavoro eterogeneo con l'obiettivo di sviluppare la bozza dello strumento digitale. Il project work elaborato ha utilizzato i seguenti strumenti di project management: analisi di fattibilità, SWOT analysis, matrice delle responsabilità, GANTT, Individuazione degli stakeholder. La timeline del progetto è di 3 anni: la prima fase, iniziata a gennaio 2023, prevede lo sviluppo del prototipo dello strumento digitale. La seconda fase si concentrerà sulla partici-

zione a manifestazioni, bandi e contest, con l'obiettivo di ricercare investitori e finanziamenti. La terza fase prevede la partecipazione ad un "acceleratore". Il draft dello strumento è in fase di sviluppo, differenti aree sono state completate ed è possibile testarle.

P-INF2

STRATEGIE PER UN'ASSISTENZA E COMUNICAZIONE EFFICACI IN ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA DOPO LE INFLUENZE DELLA PANDEMIA DA COVID-19

C. Carriero, D. Grasso, C. Rossinelli, D. Tufano, F. Giglioli, F. Panconi, F. Paoli, O. Marmureanu
IRCCS Meyer, Firenze, Italy

Introduzione: Gli infermieri di oncologia pediatrica, sono molto spesso al centro dell'assistenza non intesa solamente come valutazione e gestione clinica ma anche psicologico-comportamentale del bambino e dei suoi caregiver, gravati da diagnosi ed esperienza di malattia che provoca una rapida riorganizzazione della struttura familiare, generando sofferenza e angoscia in ciascun membro con possibilità di ripercussioni a lungo termine. La pandemia da covid 19 ha amplificato le compromissioni psicologiche conseguenti la malattia sul paziente e i familiari come evidenziano diversi studi condotti nell'ultimo periodo.

Obiettivi: L'obiettivo che questo lavoro si prefigge è di cercare di definire le strategie di supporto alla comunicazione e all'assistenza in infermieristica pediatrica-oncologica al fine di affrontare e portare avanti una comunicazione e una presa in carico efficace del bambino e della famiglia soprattutto se più vulnerabili e psicologicamente compromessi, specificatamente dopo la pandemia da covid 19.

Materiali e Metodi: Per la conduzione di questo lavoro si è provveduto ad una revisione della letteratura consultando i recenti studi e parallelamente sono state raccolte le esperienze dei professionisti (medici- infermie-

ri- psicologi) presso il centro di Oncoematologia pediatrica del Meyer.

Risultati: E' stato possibile stratificare il rischio di insorgenza di forme di depressione lieve, moderata e complicata da sintomatologia ansiosa in bambini-ragazzi e familiari al sopraggiungere della diagnosi e il conseguente ricovero e trattamento; tali risultati appaiono in maniera significativa incrementati in seguito alla pandemia COVID-19 e alle strategie di prevenzione attuate durante il periodo di massima diffusione virale. Conclusioni: In base alla valutazione precoce della sintomatologia ansioso-depressiva esistente e/o delle variazioni psicologiche significative, risulta utile un lavoro di adeguata formazione degli infermieri pediatrico-oncologici ai fini della gestione e della tempestiva segnalazione a professionisti dell'ambito psicologico nel nome di una gestione multidisciplinare, valutando come outcome l'incremento della compliance del paziente bambino e dell'insight dei familiari.

P-INF3

END OF LIFE CARE IN ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA: LA PERCEZIONE DEI PROFESSIONISTI SANITARI DEI CENTRI AIEOP

V. Viviani, A. Mastria

Azienda Ospedaliera di Padova, Italy

La gestione dell'End of Life in oncoematologia pediatrica è una fase delicata che merita di essere indagata. La Carta di Trieste declina i 10 diritti imprescindibili che fungono da guida per il rispetto dei diritti del bambino morente (Benini F, Lancet, 2014). È dimostrato che l'integrazione tra team di cure palliative e team di oncoematologia pediatrica avviene in notevole ritardo rispetto agli standard in letteratura (Melenkamp H, 2021). Un'indagine condotta nella clinica di Oncoematologia Pediatrica di Padova nel 2021, indica l'importanza di acquisire le competenze specialistiche necessarie per un ottimale gestione di questa fase da parte dei professionisti coinvolti. Obiettivo dello studio è indagare la percezione di medici, infermieri e psicologi di tutti i centri AIEOP rispetto ai diritti sanciti dalla Carta di Trieste e alla loro applicazione durante la fase

di terminalità. Lo studio multicentrico descrittivo osservazionale proposto, prevede il recapito a mezzo mail di un questionario composto da 21 domande con 5 possibilità di risposta su scala Likert, per valutare il grado di accordo/disaccordo dei professionisti coinvolti rispetto all'obiettivo enunciato. Verranno inclusi tutti gli operatori che accetteranno di compilare il questionario. La numerosità campionaria minima è di 400 soggetti. Lo studio sarà condotto tra giugno e settembre 2023 e prevede un primo invio del questionario a cui seguiranno 3 reminder. I dati ottenuti saranno analizzati applicando tecniche di statistica descrittiva utilizzando il Software SPSS versione 28. Si prevede la raccolta di almeno il 60% della numerosità campionaria totale entro settembre 2023, che evidenzierà le criticità e gli aspetti da migliorare su scala nazionale.

P-INF4

IL DISAGIO MORALE DEGLI INFERMIERI NELL'UNITÀ OPERATIVA DI ONCOLOGIA: STUDIO DI REVISIONE

M. Pensa

Università degli Studi del Molise, Campobasso, Italy

Parlando di qualità delle cure in ambito oncologico non si può non prendere in considerazione il disagio morale come condizione presente tra gli infermieri professionisti. Questo studio di revisione mette in luce le difficoltà che gli infermieri incontrano nella pratica clinica nella gestione del disagio morale dei pazienti onco-ematologici, come viene avvertita e affrontata dagli stessi. È stata condotta una ricerca sistematica su PubMed, Scopus, Google Scholar. Dai risultati è emerso che il disagio morale è abbastanza frequente tra gli infermieri, specialmente quando si tratta di dover prendere delle decisioni importanti e rapide. Tuttavia, la gestione del disagio morale è molto soggettiva poiché si è evidenziata l'influenza delle esperienze personali e lavorative. In conclusione, il disagio morale è un fenomeno che può dar maggior comprensione interpersonale e riflessione. Pertanto, è necessario approfondire gli studi per dar modo di creare un ambiente che riduca questo fenomeno e migliorare l'assistenza sanitaria.



INFERMIERI - Relazioni

IL RUOLO DELLA NUTRIZIONE NEL BAMBINO CON CANCRO

D. Leardini

Bologna, Italy

I bambini affetti da cancro sono ad alto rischio di sviluppare problemi nutrizionali a breve e lungo termine correlati alla malattia di base e agli effetti collaterali dei trattamenti multimodali, come chemioterapia, chirurgia e radioterapia. Lo stato nutrizionale può influenzare diversi risultati clinici, come la sopravvivenza, la sopravvivenza libera da malattia, la tolleranza al trattamento, il rischio di infezioni e la qualità di vita. Tuttavia, spesso si sottovaluta l'importanza della nutrizione nei bambini affetti da cancro e mancano approcci sistematici e raccomandazioni per l'assistenza nutrizionale nella popolazione oncologica pediatrica. La malnutrizione è associata a una maggiore mortalità durante il trattamento dei tumori pediatrici; pertanto, un'alimentazione corretta e un adeguato supporto nutrizionale potrebbero migliorare il risultato delle terapie oncologiche. Inoltre, la nutrizione svolge un ruolo determinante sul microbiota intestinale, che si è dimostrato importante per determinare l'*outcome* dei pazienti oncologici. Tuttavia, l'alimentazione può anche rappresentare una fonte di infezioni pericolose per i pazienti. Pertanto, al momento della diagnosi, ogni paziente dovrebbe essere valutato da un team multidisciplinare per quanto riguarda l'aspetto nutrizionale, che possa trattare eventuali alterazioni dello stato nutrizionale. È necessaria una stretta collaborazione e condivisione delle competenze tra oncologi pediatrici, infermieri e specialisti della nutrizione, insieme a una condivisione attenta e partecipata dell'esperienza alimentare con la famiglia e il bambino. Inoltre, sono necessari approcci dietetici personalizzati per ogni paziente e la progettazione di studi mirati per analizzare l'impatto degli elementi nutrizionali sul microbiota intestinale. Sono altresì necessarie linee guida condivise per la pianificazione del supporto nutrizionale nei bambini con patologia oncologica.

GESTIONE DELLA NUTRIZIONE IN ONCO-EMATOLOGIA PEDIATRICA

F. Fabozzi

Roma, Italy

La malnutrizione, intesa sia in eccesso che in difetto, è un problema comune nei bambini affetti da cancro. Incide sia sulla qualità della vita che sulla normale crescita del bambino, ma soprattutto incide anche sulla sopravvivenza stessa dal tumore, rappresentando un fattore prognostico modificabile. Per tale motivo, la nutrizione è da considerare un aspetto basilare nella cura dei bambini affetti da patologia oncologica. Durante questa presentazione verrà fatta una panoramica sulla gestione dei fabbisogni nutrizionali in questi pazienti. Innanzitutto, verrà definita la malnutrizione e verranno illustrati gli strumenti per diagnosticarla, quali l'antropometria, gli esami biochimici, l'esame obiettivo e la valutazione degli apporti nutrizionali. Verranno elencate quali sono le situazioni maggiormente a rischio, in base sia alla patologia stessa che ai trattamenti previsti. Verranno inoltre indicate le modalità con cui supportare la nutrizione in un bambino oncologico, secondo una strategia step-up che va dall'utilizzo di integratori alimentari orali, alla nutrizione enterale e alla nutrizione parenterale. Di queste modalità, verranno spiegati i benefici e i rischi che le accompagnano, oltre alle situazioni in cui sono indicate. Infine, verrà indicato che il rischio malnutrizione persiste anche dopo la guarigione, per cui anche durante il follow-up è necessaria una periodica valutazione dell'assetto nutrizionale.

I SARCOMI NON-RABDOMIOSARCOMA

A. Ferrari

Oncologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, Italy

NRSTS (Non-Rhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcomas) è l'acronimo universalmente utilizzato dagli

oncologi pediatri per definire l'ampio ed eterogeneo gruppo di tumori mesenchimali extrascheletrici del bambino e dell'adolescente diversi dal rabdomiosarcoma. Sotto questa definizione si trovano tumori molto diversi tra loro per biologia, storia clinica e risposte ai trattamenti, tumori rari che in molti casi sono più tipici dell'età adulta e che richiedono un approccio terapeutico complesso e multidisciplinare. Per molti anni questi tumori sono stati neoplasie orfane, trattate secondo i protocolli di cura del rabdomiosarcoma, spesso con un approccio uguale in tumori molto diversi. Nei primi anni del nuovo millennio, però, i due grandi gruppi cooperativi internazionali EpSSG (European paediatric Soft tissue sarcoma Study Group) e COG (Children's Oncology Group) hanno sviluppato due studi prospettici dedicati esclusivamente ai NRSTS. I due studi – EpSSG-NRSTS2005 e COG-ARST0332 – sono molto simili tra loro e rappresentano oggi il riferimento per la definizione di uno standard di cura per questi tumori. Se per i cosiddetti "NRSTS di tipo adulto" è possibile identificare un approccio comune basato sul trattamento locale e sulla chemioterapia ifosfamide-doxorubicina (per i tumori ad alto grado di malignità e ad alto rischio), esistono istotipi per cui sono necessarie raccomandazioni terapeutiche specifiche (es. tumore rabdoide, tumore desmoplastico a piccole cellule rotonde, sarcoma alveolare, sarcoma a cellule chiare). Approcci clinici dedicati sono poi indispensabili anche per alcuni tumori a malignità intermedia che possono essere relativamente frequenti nel bambino e che sono oggi di estremo interesse per la disponibilità di nuovi farmaci target, come il fibrosarcoma infantile, il tumore miofibroblastico infiammatorio e la fibromatosi desmoide. Queste neoplasie sono l'esempio di come le sempre più estese conoscenze della biologia di questi tumori stia cambiando in questi anni i criteri di diagnosi e di stratificazione e stia portando a re-delineare le strategie terapeutiche.

MISURE DI PREVENZIONE NELLA TRASMISSIONE DELLE INFEZIONI OSPEDALIERE

A. Castagna
Verona, Italy

Per la particolare tipologia di pazienti afferenti all'oncoematologia pediatrica e trapianti è fondamentale la messa in atto di misure di prevenzione di trasmissione delle infezioni. Essi sono maggiormente predisposti a sviluppare infezioni a causa di fattori quali: Patologia (Immunodeficienza combinata grave – SCID, malattia Granulomatosa Cronica – CGD, ecc.), Neutropenia (profonda e prolungata), TCSE - CAR-T, Mucosite, Dispositivi invasivi (CVC), Malnutrizione, Alterazione della flora microbica. Come sappiamo le infezioni sono dovute a batteri, funghi virus e alle multiresistenze. Noi come realtà di oncoematologie pediatriche e trapianto mettiamo già in atto tutte le misure standard di prevenzione e protezione: igienizzanizzare delle mani, utilizzo di DPI: guanti, camice in TNT, camice idrorepellente, mascherina (chirurgica, FFP2, FFP3), sovrascarpe, occhiali antischizzo, facciale protettivo, adozione di precauzioni standard, isolamento da contatto, dro-

plets, aree, l'isolamento di cohorting, l'utilizzo di dispositivi dedicati monopaziente, l'esecuzione corretta di procedure di vestizione/svestizione, lo smaltimento di rifiuti e biancheria infetta e la gestione del paziente affetto da Clostridium difficile. Noi come professionisti in quest'area siamo esperti di tutte quelle disposizioni di infection control. Oltre a noi, sono presenti altre figure che vanno a contatto con pazienti che possono essere potenzialmente o infetti, Ad esempio volontari delle associazioni, psicologi, il personale della scuola, i consulenti di altri reparti, il personale delle pulizie e questi pazienti possono utilizzare il materiale messo a disposizione di tutti come i giochi e console per videogiochi. Inoltre, questo personale e materiale possono andare a contatto direttamente o indirettamente con il nostro paziente. Il personale della ditta delle pulizie è addetto all'igienizzazioni dei dispositivi che utilizziamo e dei servizi igienici che utilizzano i nostri pazienti e se non vengono sanificati correttamente possono andare a contatto indirettamente con il nostro paziente. E poi ci sono gli alimenti e l'acqua che, se contaminati, possono sviluppare delle infezioni. Inoltre, ci sono i familiari, amici, fratelli e sorelle del nostro paziente che vogliono incontrarlo e che possono essere un veicolo potenziale di infezione. I nostri pazienti tornano a casa e devono trovare un ambiente sano in cui stare senza muffe, facendo attenzione se vivono a zone in costruzione o ad andare in contatto con persone che possono trasmettere infezioni per Via aerea o per contatto indiretto con superfici che possono essere contaminate. È importante quindi che tutte le procedure che applichiamo vengano messe in atto anche da tutte quelle figure che vanno a contatto con il nostro paziente. Dobbiamo quindi, noi in primis, farci promotori per permettere che questa catena non si interrompa. Per fare questo è necessario partire dall'educazione di pazienti e caregiver. Oltre a applicare interventi di educazione terapeutica finalizzati a aiutare i pazienti e la sua famiglia a capire la malattia e i trattamenti è necessaria un'educazione sanitaria per far acquisire conoscenze, atteggiamenti, abitudini, valori, che contribuiscano a proteggerli da eventuali minacce alla salute. Una strategia che viene in nostro aiuto è l'empowerment che deve essere sviluppato sia nel paziente che nei caregiver. I metodi e le tecniche pedagogiche centrate sull'apprendimento possono essere classificati a seconda che si rivolgono ad adulti, adolescenti o bambini e possono essere collettivi, individuali o di auto apprendimento. Le categorie di età di pazienti sono molto importanti, il bambino apprende più volentieri attraverso il gioco, i racconti, le marionette, le simulazioni. Ogni attività deve essere quindi calibrata in funzione del suo stato di sviluppo Psico intellettuale. L'adolescente vuole ritrovare in questa educazione qualcosa di diverso rispetto all'ambiente e metodi scolastici che giudica generalmente noiosi. Il teatro, la produzione di video, gli spettacoli, le app sembrano ottenere una buona aderenza e conseguire buoni risultati. Gli adulti cercano una risposta concreta loro problema e attribuiscono molta importanza all'esperienza personale. Sono favorevoli a una pedagogia attiva basata sul lavoro in piccoli gruppi, apprezzano lo studio dei casi, le simulazioni, le tavole rotonde, i momenti di scambio

e condivisione di esperienze con altri pazienti e caregiver. Le informazioni principali su cui si deve focalizzare l'educazione sanitaria sono: la corretta igienizzazione di mani bocca cute ed intima, il mantenimento dell'integrità cutanea e la gestione della mucosite e diarrea, mantenere un apporto nutrizionale corretto, applicare norme di igiene alimentare nel momento della preparazione e cottura dei pasti, il riconoscimento e il monitoraggio di segni e sintomi di infezione, sapere quali comportamenti adottare alla dimissione quando si incontrano altri pazienti, amici ed è necessario trattare i temi di educazione sessuale rivolti agli adolescenti e giovani adulti che iniziano o hanno rapporti. Un altro aspetto fondamentale per ridurre il rischio di trasmissione delle infezioni è l'applicazione di protocolli di igienizzazione che siano condivisi e standardizzati in merito alla: Raccolta, lavaggio, disinfezione biancheria, Smaltimento rifiuti, Spandimento liquidi biologici, Distribuzione cibi e bevande, Uso dei corretti disinfettanti, Filtraggio aria, impianti condizionamento, filtri HEPA, Flussaggio o sistemi di filtrazione acqua. Per fare ciò è necessario che il personale delle pulizie, che è il principale attore di questi interventi sia messo nelle condizioni migliori per applicare tali protocolli. Proviamo a pensare a un comodino o un carrello terapia pieno di materiale che il personale delle pulizie non può spostare e di conseguenza non può nemmeno pulire correttamente. Inoltre è necessario prevedere protocolli specifici per i dispositivi che non vengono igienizzati dal personale delle pulizie. Un aspetto importante che non dobbiamo tralasciare è il rischio di portarci a casa, come operatori sanitari, i germi con cui andiamo a contatto al lavoro. È quindi necessario proteggersi igienizzando le mani e utilizzando i DPI, disinfettare i nostri oggetti personali quali smartphone, PC, appunti, badge, chiavi, e separare le divise con gli indumenti che utilizziamo quotidianamente. In merito all'utilizzo degli smartphone in ospedale da parte degli operatori sono stati pubblicati molti studi che hanno testato il livello di carica microbica sugli smartphone di medici infermieri e che hanno riportato che su molti di essi sono stati rilevati anche batteri multiresistenti. Con l'epoca COVID anche i produttori di cellulari hanno iniziato ad affrontare questo tema indicando nel manuale di istruzioni quali disinfettanti si possono utilizzare per l'igienizzazione degli smartphone. Per la riduzione della trasmissione delle infezioni è necessario: creare un team e una cultura delle buone pratiche di prevenzione delle infezioni, realizzare programmi di formazione e controllo continui, un'educazione continua di pazienti e caregiver e la stretta collaborazione con ditte esterne (pulizie, biancheria, ristorazione, associazioni, scuola.

COSA ABBIAMO IMPARATO DALLA PANDEMIA

D. Della Lena

Roma, Italy

Introduzione e Contesto: L'esperienza della pandemia di Covid-19 ha determinato un cambiamento socio-culturale che ha interessato anche l'aspetto clinico-assistenziale delle attività ospedaliere.

A non essere risparmiate da questo cambiamento sono state le unità operative di oncematologia pediatrica di tutta Italia che hanno fin da subito affrontato la necessità di tutelare i propri pazienti, i loro caregiver e il personale sanitario dall'infezione del nuovo coronavirus, ulteriore minaccia alla fragilità dei bambini ricoverati e non durante i loro percorsi di cura.

Metodi: L'obiettivo è stato quello di aggiornare i protocolli di prevenzione e gestione delle infezioni e, parallelamente, adeguare gli spazi e le risorse, al fine di creare un ambiente di cura pronto a prevenire e/o a affrontare l'infezione da Covid-19, continuando a garantire i percorsi di cura dei pazienti anche all'interno delle unità operative di malattie infettive dove inizialmente i pazienti affetti dal virus sono stati ricoverati al fine di contenere l'infezione. La peculiarità della fragilità dei pazienti oncematologici ha successivamente portato alla gestione dei casi all'interno di unità operative dedicate e attivate o meno a seconda del numero di casi di infezione, creando quindi un ambiente più favorevole al percorso di cure specifico degli stessi.

Risultati e Conclusioni: Le misure messe in atto hanno portato a un contenimento dell'infezione in tutte le realtà, permettendo ai pazienti di poter portare avanti i percorsi terapeutici specifici oncematologici. Tali misure hanno comunque determinato un cambiamento nell'affrontare le malattie infettive che ancora oggi sono un importante rischio per i nostri pazienti, rafforzando la consapevolezza del personale sanitario dell'importanza di saper gestire tali misure di prevenzione e gestione delle infezioni.

QUALE ACCESSO VASCOLARE SCEGLIERE NEL PAZIENTE ONCOEMATOLOGICO PEDIATRICO?

A. Bergadano

Torino, Italy

Il bambino che accede ad un PDTA oncematologico ha tutte le indicazioni al posizionamento di un accesso venoso centrale: infusione prolungata di farmaci iperosmolari, vescicanti, urticanti, necessità di prelievi multipli, monitoraggio emodinamico, scarso patrimonio venoso. Attualmente a disposizione si hanno accessi centrali ad inserzione centrale (CICC), ad inserzione femorale (FICC), ad inserzione periferica (PICC), centrali totalmente impiantabili ad inserzione centrale (PORT) o periferica (PICC PORT). Nella scelta del catetere venoso più adatto è fondamentale la collaborazione tra tutti i professionisti dell'equipe (anestesiisti, chirurghi pediatri, oncologi pediatri, infermieri, PICC team) e, per quanto possibile, anche il coinvolgimento del bambino-ragazzo e del suo caregiver valutando capacità e risorse familiari disponibili per il mantenimento dell'accesso. Per l'utilizzo continuo sono indicati soprattutto cateteri esterni, come PICC e CICC, possibilmente tunnellizzati e stabilizzati con dispositivi di ancoraggio sottocutaneo. I FICC sono consigliati soprattutto in bambini che presentano alla diagnosi masse mediastiniche, alterazioni patologiche delle regioni cervico-toraciche, compromissioni del torrente circolatorio che affluisce alla vena cava superiore. Il

consiglio è quello di sostituirlo appena possibile con un accesso in zona di maggior comfort e di maggiore sicurezza igienica. I PORT sono più adatti per un uso discontinuo, solitamente diagnosi di tumori solidi, ed età preadolescenziale. Sebbene non vi siano evidenze sufficienti per raccomandare un dispositivo in senso assoluto è indispensabile tenere presente che alla scelta concorrono anche tutte le valutazioni relative al mantenimento della sua funzionalità nel tempo e alla diminuzione del rischio di complicanze. Lo studio preliminare del letto vascolare è di fondamentale importanza per il rispetto del rapporto calibro vena-calibro catetere nella prevenzione delle trombosi. Per lo stesso motivo è consigliato l'utilizzo del catetere con minor numero di lumi possibile, in base alle necessità terapeutiche previste dallo specifico PDTA. Per la prevenzione delle complicanze infettive è necessario garantire l'exit site del catetere nella "green zone", valutazione che può modificare la tipologia di catetere prescelto.

DOMANDE

1. Qual è la differenza tra PICC e CICC?

- ☐ Non ci sono differenze
 - ☐ Il primo è un catetere a breve permanenza, il secondo a lunga
 - ☐ Differiscono per il posizionamento del punto di inserzione
 - ☐ Uno è il poliuretano e l'altro in silicone
2. Per l'utilizzo continuo con frequenti infusioni di farmaci chemioterapici e prelievi ematici è maggiormente indicato:
- ☐ Un PICC tunnellizzato
 - ☐ Un PORT
 - ☐ Un PICC PORT
 - ☐ Un midline
3. Alla diagnosi è consigliabile il posizionamento di un FICC se vi è presenza di:
- ☐ Trombosi della vena cava inferiore
 - ☐ Massa mediastinica
 - ☐ Frattura patologica degli arti inferiori
 - ☐ Nessuna delle precedenti

LA GESTIONE DEGLI ACCESSI VASCOLARI IN PRONTO SOCCORSO

B. Prodomini

Padova, Italy

L'intervento sulla gestione degli accessi vascolari in pronto soccorso verterà sull'esperienza padovana, nello specifico del pronto soccorso pediatrico dell'Azienda Ospedale Università di Padova, circa l'utilizzo dei cateteri venosi centrali nei pazienti oncologici. L'accesso in pronto soccorso del paziente oncologico richiede in quasi la totalità dei casi l'esecuzione di esami ematologici con successive somministrazioni di farmaci per via endovenosa. I motivi di accesso più frequenti sono: febbre, squilibri elettrolitici, mucosite, dolore addominale. I farmaci somministrati con maggior frequenza sono: paracetamolo, amikacina, soluzione fisiologica. Vi è una differenza tra la gestione del catetere venoso nel territorio, dove si effettua il reperimento di un accesso venoso periferico, e la gestione del catetere venoso nel

nostro centro dove si predilige l'utilizzo del catetere venoso centrale. Quali sono le motivazioni che portano il pronto soccorso pediatrico di Padova alla scelta di utilizzare ed il catetere venoso centrale? Sicuramente, i pazienti oncologici hanno delle peculiarità proprie tali per cui si cerca di evitare ulteriori eventi traumatici sia per il bambino sia per il caregiver, procurare meno dolore possibile, ridurre le incannulazioni e le venipunture (anche in un'ottica di salvaguardare il patrimonio vascolare) e di instaurare un rapporto di fiducia con un aumento della compliance. Per poter gestire il catetere venoso centrale anche in una situazione di emergenza/urgenza (come presso la nostra UOC: pronto soccorso pediatrico) sono necessarie delle skills specifiche acquisite tramite corsi ad hoc per quanto riguarda la conoscenza del presidio e l'utilizzo/gestione dello stesso; protocolli condivisi con il reparto di oncoematologia pediatrica; l'esperienza personale e d'equipe. Tutto ciò porta ad un miglioramento della pratica clinica sia a livello assistenziale sia a livello di tempistiche.

L'INFERMIERE DI RICERCA

M. Piazzalunga, F. Resente, M. Crotti Partel,
A. Bergadano, D. Botta, M. Canesi, M. Amicucci

Monza, Torino, Brescia, Savigliano (CN), Roma, Italy

Gli studi clinici svolti nel contesto della pediatria oncologica sono sempre più numerosi e complessi. Si rende necessaria la presa in carico da parte di un team di ricerca clinica multidisciplinare, che includa la figura dell'Infermiere di Ricerca Clinica (IRC). In Italia il ruolo dell'IRC non è ben definito a livello legislativo e si registra grande eterogeneità nel ruolo svolto da questa figura. Solo la Determina AIFA 809/2015 riguardo agli Studi Clinici di Fase I descrive il profilo dell'IRC, seppur in maniera sommaria. Scopo dello studio è identificare quanti IRC ci sono all'interno rete AIEOP e che ruolo svolgono. È stato condotto uno studio osservazionale multicentrico: a partire da marzo 2023, è stato inviato un questionario ai referenti infermieristici dei 65 Centri della rete AIEOP (Hub e Spoke). I dati ottenuti sono stati analizzati con statistica descrittiva. Sono pervenute 29 risposte da 24 Centri: in 10 è presente almeno un IRC. In 2 centri l'intero organico del reparto di Oncoematologia Pediatrica ricopre anche il ruolo di IRC. 11 IRC sono assunti con profilo definito di IRC. 2 IRC non vengono retribuiti per questo ruolo, che svolgono nel tempo libero. Le attività maggiormente svolte dagli IRC sono: esecuzione di prelievi ematici ed elettrocardiogrammi, rilevazione dei parametri vitali e somministrazione della terapia secondo le indicazioni del protocollo. 10 IRC partecipano alla Visita di Inizio Studio, ma solo 4 sono coinvolti nello studio fin da prima della sua approvazione da parte del Comitato Etico. 4 IRC notificano eventuali non conformità e mettono in atto azioni correttive; 2 compilano il Clinical Research Form dello studio. La figura dell'IRC è ancora poco presente all'interno della rete AIEOP e il ruolo non ancora ben definito. Un prossimo passo potrebbe essere la stesura di una Job Description da proporre a livello nazionale per definire responsabilità, competenze e campo d'azione di questa figura.

FORMAZIONE E PROFILI DI POSTO - L'INFERMIERE IMPIANTATORE

P. Chialvo

CPSI Ped, Torino, Italy

Negli ultimi anni è andato aumentando, anche per i pazienti pediatrici oncoematologici, il posizionamento di cateteri venosi centrali impiantati perifericamente (PICC). Tali devices, impiantabili come nel contesto adulto grazie all'utilizzo della tecnica ecografica, possono essere posizionati anche da personale infermieristico adeguatamente formato. Si è quindi andata a delineare la figura dell'infermiere impiantatore. In un ambito specialistico e differente però da quello adulto, ci si è accorti ben presto che non fosse sufficiente una formazione legata alla sola procedura di posizionamento del PICC, ma come questa figura altamente specializzata dovesse essere invece, in oncoematologia pediatrica, riferimento per tutto il percorso di valutazione, scelta, impianto e gestione dell'accesso vascolare centrale. Dal punto di vista formativo e normativo sono lacunose le indicazioni circa i requisiti, per la copertura di questo ruolo, richiesti dalle singole aziende sanitarie. Ci si rifà alle indicazioni del WoCoWa e del Gruppo Italiano Picc Expert; per cui è prevista una formazione post base teorico/pratica collegata a Master specialistici in impianto e gestione di accessi vascolari e/o a corsi specialistici proposti da società scientifiche autorevoli, seguiti da un periodo di training e dal completamento di un numero di posizionamenti in autonomia. A questa competenza va ad affiancarsi quella della consulenza riguardo il monitoraggio e la corretta gestione del CVC. L'infermiere impiantatore diventa quindi non solo responsabile della procedura di impianto, ma anche della scelta e monitoraggio del dispositivo (anche differente dal PICC, se necessario) in accordo con l'equipe medico-infermieristica, il paziente pediatrico stesso e la famiglia. Tale valutazione, meglio se condivisa all'interno di un Team Accessi Vascolari, diventa cruciale in quanto è ormai noto come la scelta del giusto dispositivo, in base allo specifico PDTA, il posizionamento corretto e una gestione valida garantiscano lunga vita al CVC impiantato, abbattendo di gran lunga il rischio di complicanze infettive, trombotiche e meccaniche.

CONSERVAZIONE DELLA SOCIALITÀ

M. Crotti Partel, G. Göpel

RN, MSN, MSc, Direttore Didattico Corso di Studi in Infermieristica ASST Spedali Civili di Brescia, Università degli Studi di Brescia, Italy

“Sei piombato nella mia vita con tutta la tua prepotenza, senza degnarti di mandarmi un segnale chiaro e inconfondibile, e così un bel giorno di primavera, scopro di avere nel mio corpo delle cellule sbagliate che ce l'hanno a morte con me, una cosa chiamata tumore che ti logora dall'interno. “Ok” ho pensato, “andrò a scuola, farò la chemio il pomeriggio e cercherò di incastrare in qualche modo tutti gli altri impegni”; chissà quante risate ti sarai fatto in quel momento...Pochi giorni dopo ho scoperto cosa comportava davvero doversi sottopor-

re alla chemioterapia, non poter più andare a scuola o a danza, dover annullare il viaggio di maturità (anche perché, per un momento, è sembrata quasi una grazia poterla fare quella maturità) e tutte le altre cose per me meno importanti come la perdita di capelli, nausea, anemia, immunodepressione e chi più ne ha più ne metta. Ero incazzata con tutti, lo ammetto, con il mondo che mi sembrava ingiusto, con il mio corpo che mi aveva tradito, ma soprattutto con te, che ti eri autoproclamato pilota della mia vita. In questi 10 mesi la rabbia è sfumata piano piano e con la stessa lentezza ho iniziato a capire come trarre il meglio da tutto ciò. Ho deciso così di considerarti come il più duro, severo e burbero dei miei insegnanti. Mi hai resa debole e fragile per farmi capire quanta forza ed energia avevo quando mi dicevo di non essere abbastanza, mi hai portato via i capelli e mi hai lasciato cicatrici per insegnarmi che la bellezza va ben oltre il corpo e infine, mi hai fatto sperimentare che ogni tanto capita di fallire e va bene così. Una cosa però l'ho imparata da sola: la felicità è una scelta. Sembra una di quelle frasi fatte ma ti assicuro che è proprio così perché della stessa giornata puoi decidere se concentrarti sulla sveglia alle 7 per il prelievo, sulla nausea costante e l'odore di cibo prorompente oppure se focalizzare la tua attenzione sulla delicatezza delle infermiere che cercano di non svegliarti, sul sorriso stampato in faccia a coloro che portano il vassoio e sul sole che invade la stanza. Ed è così che perfino una stanza d'ospedale può diventare casa. Ora è di nuovo primavera e mi sembra di essere un'altra persona...”

Warner, Echo L *et al.* “Social well-being among adolescents and young adults with cancer: A systematic review.” *Cancer* vol. 122,7 (2016): 1029-37. doi:10.1002/cncr.29866.

Fox RS, Armstrong GE, Gaumond JS, *et al.* Social isolation and social connectedness among young adult cancer survivors: A systematic review. *Cancer*. 2023;129(19):2946-2965. doi:10.1002/cncr.34934.

LONG TERM SIDE EFFECTS

G. Locatelli

Monza, Italy

Introduzione: I bambini, adolescenti e giovani adulti che sopravvivono a una patologia onco-ematologica presentano un alto rischio di morbidità e mortalità tardiva, conseguenza delle terapie alle quali sono esposti. I lungo sopravvissuti sperimentano, infatti, rischi di esiti avversi per la salute nella mezza età maggiori rispetto a quello normalmente osservato con l'invecchiamento. Queste complicanze tardive possono compromettere notevolmente la qualità di vita. E' fondamentale, quindi, facilitare la diagnosi precoce dei problemi e un eventuale intervento tempestivo allo scopo di preservare il più possibile la salute. Il cancro è progressivamente diventato una patologia cronica che richiede coordinazione e coinvolgimento di un'equipe multidisciplinare.

Scopo: Questa revisione della letteratura analizza i principali effetti tardivi che colpiscono i bambini, adolescenti e giovani adulti sopravvissuti a una patologia

onco-ematologica e le linee guida esistenti di pratica clinica per l'assistenza di follow-up a lungo termine.

Metodi: È stata effettuata una revisione della letteratura non sistematica tramite il database PubMed

Risultati: La sorveglianza mirata dei late effects offre opportunità per la diagnosi precoce e l'attuazione di interventi che limitino il più possibile le sequele. A tal proposito, in ambito internazionale sono stati creati gruppi di lavoro col fine di armonizzare le linee guida di follow-up (per esempio l'International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group). Le complicanze tardive possono interessare più organi e sistemi, nel dettaglio questa revisione della letteratura si focalizza sugli effetti in ambito muscolo-scheletrico, neurologico, cardiologico, psicosociale, sulla fatigue e sul rischio di sviluppare neoplasie secondarie.

Conclusioni: La diagnosi e l'intervento precoci dei late effects migliorano gli esiti a lungo termine e la qualità complessiva della vita. E', quindi, fondamentale educare il paziente riguardo i potenziali rischi di effetti tardivi, incoraggiare uno stile di vita sano e la partecipazione ai programmi di screening.

IL CONSENSO INFORMATO NEI BAMBINI ED ADOLESCENTI

F. Resente

Torino, Italy

Il Consenso informato (CI) è la "manifestazione di volontà che il paziente esprime liberamente in ordine ad un accertamento e/o a un trattamento sanitario cui deve essere sottoposto e che deve essere preceduto da adeguata informazione circa le modalità di esecuzione, i benefici, gli effetti collaterali, i rischi ragionevolmente prevedibili e l'esistenza di valide alternative terapeutiche". I principi alla base del CI fanno riferimento a: Codice di Norimberga (1947), Dichiarazione di Helsinki, Convenzione sui diritti dell'uomo di Oviedo. La sperimentazione in età pediatrica è gravata da preoccupazioni di tipo etico che impongono, a tutti i soggetti coinvolti, l'acquisizione di ulteriori garanzie a tutela del minore e della sua integrità psicofisica. Nessuna sperimentazione può essere iniziata in un minore prima di aver ottenuto il CI dei genitori o di chi esercita la potestà genitoriale poiché i piccoli pazienti dipendono dalle decisioni dei loro genitori e spesso non sono in grado di valutare autonomamente e in modo sufficiente le implicazioni che un dato studio comporta, ma è comunque necessario anche il permesso del bambino/adolescente alla partecipazione allo studio. In questo modo si tiene conto del diritto di autodeterminazione, che spetta anche ai bambini/adolescenti. Il soggetto che partecipa alla ricerca deve essere informato nella maniera più ampia e adeguata possibile in modo che comprenda in modo ottimale le caratteristiche dello studio. Il momento del colloquio di comunicazione di una diagnosi, unitamente a quello per ottenere il consenso a partecipare ad uno studio clinico che dia la possibilità al paziente di sottoporsi a terapie innovative rappresenta il momento più delicato di tutto il percorso terapeutico. Il coinvolgimento dei bambini/adolescenti nel CI promuove il loro

empowerment, aiuta il bambino/adolescente a prendere coscienza delle proprie capacità ed avere fiducia in se stesso aumentando la compliance agli studi clinici e ai trattamenti che questi comportano.

QUAL E' LA SCELTA MIGLIORE?

C. Barbisan

Padova, Italy

Il tema della scelta è costitutivo della medicina e tale esigenza è percepita fin dalle sue origini come documentato in un noto aforisma attribuito ad Ippocrate: "La vita è breve, l'arte è lunga, l'esperienza è fallace, l'occasione è fugace, il giudizio è difficile". Da questo perimetro, nonostante l'avanzamento tecnologico e tutte le scoperte che si sono via via accumulate nel tempo, non si è usciti. Pertanto, il tema della scelta continua ad imporsi. Tale necessità deve comunque essere svolta in uno scenario di autenticità. Si devono considerare, affinché sia tale, i temi della qualità/dignità della vita, attori delle decisioni, equilibrio, mezzi-fini. A tal proposito, in modo assolutamente schematico, la scelta migliore si realizzerà nella misura in cui si avrà cura di affrontare questi aspetti: il CHI, il DOVE, il QUANDO, il COME. Rimane, purtroppo uno scenario che non esime dalla difficoltà, l'insuccesso è sempre in agguato. Ciò può dipendere da una molteplicità di fattori, tra i quali: la tipologia della malattia, soprattutto quando colpisce il minore, i desideri genitoriali, le fatiche derivanti dal contesto multietnico-multiculturale, dalle insidie rappresentate dalle cosiddette medicine alternative.

LE DIFFICOLTÀ MOTORIE DEL BAMBINO EMATOLOGICO OSPEDALIZZATO: LE COMPLICANZE SULL'APPARATO MUSCOLO-SCHELETRICO NEL BAMBINO EMATOLOGICO CONSEGUENZA DI LOCALIZZAZIONI DI MALATTIA E TRATTAMENTI TERAPEUTICI

G. Bonalumi

Monza, Italy

Background: Diversi farmaci contenuti nei regimi terapeutici del bambino ematologico ospedalizzato e le localizzazioni di malattia a livello scheletrico possono comportare complicanze dal punto di vista motorio che conducono ad una ipomobilità protratta.

Metodi: Lezione frontale.

Risultati: Come si evidenzia dalla letteratura non solo farmaci chemioterapici, ma anche terapie coadiuvanti possono provocare effetti tossici sull'apparato muscolo-scheletrico. La VINCRISTINA ad esempio provoca dolore mandibolare e neuropatia periferica indotta dalla tossicità sul tessuto nervoso. La NELARABINA invece può indurre parestesie, debolezza motoria e paralisi. L'utilizzo prolungato di TERAPIA STEROIDEA è associata a demineralizzazione delle ossa con maggiore rischio di frattura (OSTEONECROSI), mioalgia soprattutto durante lo scalo del farmaco. Il G-CSF annovera tra

i principali effetti collaterali atalgia e dolori muscolo-scheletrici. Altri aspetti che condizionano l'attività motoria del bambino sono le localizzazioni scheletriche, principalmente a livello vertebrale che provocano difficoltà o impossibilità alla mobilizzazione con necessità di ausili quali corsetti o presidi per la deambulazione. In ultimo i pazienti con ospedalizzazione prolungata come nel caso di infusione di TCSE o complicanze (astenia, anemia, piastrinopenia, ridotto introito alimentare) relative alla malattia presentano un maggior rischio di allettamento con conseguente ipotrofia muscolare.

Conclusioni: Una presa in carico del paziente finalizzata al miglioramento/ risoluzione delle difficoltà motorie, necessita di un team multidisciplinare. Nell' unità operativa di EMATOLOGIA PEDIATRICA/CTMO di Monza all' infermiere, imputato al controllo del dolore con specifici trattamenti antidolorifici e all'educazione del caregiver sulla gestione dei presidi ortopedici, si affiancano altre figure professionali quali: nutrizionisti con programmi alimentari ad personam, medici dello sport ed osteopati. Questi ultimi fanno parte del progetto "SPORT THERAPY", con il quale si garantisce un'attività fisica mirata riducendo il rischio di patologie croniche legate alla sedentarietà.

UN CASO CLINICO DI RIABILITAZIONE MOTORIA IN ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA

C. Meliffi¹, R. Carbonetti², C. Fedele¹, A. Capparella¹, I. Panatta¹, E. Pecilli¹, F. Stocchi¹, L. Antonetti¹, V. Paganelli¹, F. Fassari¹, M.S. Musci¹, P. Dell'Ava¹, A. De Salvo¹, G. Albino¹, F. Frascarelli², A. Mastronuzzi¹, R. Caruso¹, I. Ciaralli¹

¹Area clinica di Onco-ematologia, Terapia Cellulare, Terapie Geniche e Trapianto Emopoietico Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma, ²Area clinica di Neuroriabilitazione Intensiva e Robotica, Unità di Riabilitazione Funzionale Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma, Italy

Introduzione: I Pazienti pediatrici con patologie oncoematologiche possono andare incontro a sequele di sviluppo evolutivo. L'orientamento clinico scientifico nell'ambito dell'oncologia pediatrica sostiene l'importanza della riabilitazione come parte integrante del percorso di cure. [2] Per la complessità clinica e i lunghi periodi di ricovero, possono verificarsi regressioni delle competenze neuro-funzionali e psicomotorie. Questo lavoro racconta l'esperienza di un percorso riabilitativo multidisciplinare di un anno in un paziente affetto da Linfocitocitosi Emofagocitica (HLH). [1]

Materiali e Metodi: Sono stati considerati tre timing valutativi, T0 (presa in carico), T1 (6 mesi) e T2 (1 anno). Le scale di valutazione utilizzate sono: La Griffith Developmental Scales a tempo T0 e T2 e la Gross Motor Function Measure nei tempi T0, T1 e T2. In relazione alle valutazioni iniziali gli obiettivi del trattamento riabilitativo erano volti a favorire la riacquisizione e l'incremento di competenze posturo-cinetiche e psicomotorie attese per l'età di sviluppo. La famiglia e l'equipe sono stati coinvolti attivamente nel progetto riabilitativo.

Risultati e Conclusioni: I risultati evidenziano come una presa in carico riabilitativa precoce e multidisciplinare abbia favorito il recupero delle abilità motorie e cognitive del paziente. Tale esperienza ci ha permesso di osservare come la collaborazione attiva con la famiglia, oltre ad essere elemento importante da considerare nel percorso integrato, ha avuto risvolti positivi sulla qualità di vita del paziente e sulla percezione genitoriale dell'assistenza. Il percorso fatto ci ha permesso di comprendere meglio le fragilità evolutive che questi pazienti possono sviluppare nel loro percorso di cure. La conoscenza neuropsicomotoria delle necessità e il lavoro di equipe risultano fondamentali per un'efficacia riabilitativa a lungo termine.

Bibliografia:

- [1] Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Ponnatt TS, Lilley CM, Mirza KM.
- [2] The effect of exercise and motor interventions on physical activity and motor outcomes during and after medical intervention for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: A systematic review. Alison Coombs, Hannah Schilperoort, Barbara Sargent

IL VISSUTO E L'ESPERIENZA DELL'INATTIVITÀ PROTRATTA NEL PAZIENTE ONCOEMATOLOGICO

P. Colavero

Ambulatorio di Psicologia, UOC Oncoematologia Pediatrica, PO "Vito Fazzi" ASL Lecce, GDL Psicologica Sociale AIEOP, Italy

Sano o malato che sia, il corpo è il luogo nel quale il mondo soggettivo prende forma ogni giorno della vita. Quando gravemente malata, la persona risulta quindi in difficoltà perché vede il proprio mondo modificarsi sensibilmente e si trova quindi in condizione di estrema dipendenza, condizione in cui la cura e l'affidarsi all'altro appare in questi casi il destino ultimo e insieme l'unica soluzione disponibile. Nel caso di inattività protratta nel tempo del paziente oncoematologico, l'esperienza del corpo assume il carattere della pura materia, del peso e della zavorra, con uno stato emotivo e umorale prossimo a quello depressivo o comunque listato da una angoscia spesso intollerabile. In questo scenario, la figura dell'infermiere, così prossima alla manipolazione del corpo e insieme della parola, ricopre un ruolo clinico primario che però deve avere le proprie fondamenta nella consapevolezza piena del vissuto e dell'esperienza soggettiva del paziente. Il fare dell'infermiere si sviluppa attraverso tre mosse. *Handling*, il maneggiare con la sicurezza dell'artigiano il corpo del bimbo, fare concreto che sblocca però il vissuto soggettivo e psicologico della persona in quanto unità psico-fisica di mente e corpo. *Mirroring*, la riformulazione e la ridefinizione del rispecchiamento di cui il bambino e l'adolescente hanno fatto esperienza nei primissimi mesi di vita attraverso gli occhi della madre. Lo sguardo dell'infermiere di fronte al dolore è uno sguardo contenitivo che permette al paziente di avere sia un modello di resilienza rispetto agli eventi traumatici che una primaria elaborazione di quanto accade. *Rêverie*, la possibi-

lità di pensare le crude esperienze: quanto accade e si sente nel corpo può essere così condiviso, trasformato in materiale utile al pensiero e quindi trasformato in pensiero. Lo psicologo può fornire formazione e supervisione agli infermieri che nel loro fare clinico-assistenziale possono contribuire a modificare il vissuto e l'esperienza dei pazienti costretti a lunga inattività, educando allo stesso tempo genitori e familiari ad una modalità psicologicamente avvertita di prendersi cura del pensiero a partire dal corpo dei loro cari.

VALUTAZIONE ED ALLENAMENTO DI PRECISIONE NEL BAMBINO CON EMATOPATIA MALIGNA IN FASE INTENSIVE DI TRATTAMENTO: ANCHE I PIÙ FRAGILI SONO INCLUSI

F. Lanfranconi¹, T. Moriggi¹, W. Zardo^{1,2}, E. Villa¹, L. Pollastri¹, E. Corti¹, G. Radaelli¹, M. Corti¹, L. Peli¹, R. Redaelli^{1,3}, M. Barbieri¹, M. Jankovic¹, V. Conter⁴, A. Biondi^{1,4}, A. Balduzzi^{1,4}

¹Centro Maria Letizia Verga, Fondazione Monza e Brianza per il bambino e la sua mamma, Monza,

²Fondazione IRCSS Istituto Nazionale Tumori, Milano,

³Inter Campus, Milano; ⁴Fondazione IRCSS San Gerardo dei Tintori, Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Monza, Italy

Introduzione e Scopo: Durante le terapie oncologiche in età pediatrica si sommano agli effetti collaterali legati al trattamento anche le conseguenze dovute ad allettamento e alla fatica caratteristica del tumore. L'esercizio di precisione nelle fasi intensive di terapia in bambine,

bambini, adolescenti e giovani adulti è una nuova e promettente terapia per mitigare la ridotta tolleranza all'esercizio, contrastare la fatica e migliorare la qualità di vita. Il progetto di ricerca Sport Therapy, attualmente in corso al Centro Maria Letizia Verga (Monza-Italia), si propone di generare evidenza scientifica per rendere l'esercizio adattato uno standard di cura.

Metodi: Sono stati inclusi bambini di età compresa tra 1,5 e 21 anni, con emopatia maligna anche sottoposti a trapianto di midollo. Ogni bambino è stato preso in carico da un'equipe multidisciplinare composta da pediatra, medico dello sport, infermiere, scienziato motorio e osteopata. Il programma di allenamento è stato personalizzato quotidianamente (tipologia, intensità) tramite consultazione con pediatra e infermiere, a seconda delle condizioni cliniche di ogni bambino. Gli allenamenti sono stati svolti in palestra e outdoor (nel giardino sul tetto del Centro), e nelle camere dei reparti di ematologia, centro trapianti di midollo osseo e *day hospital*. I protocolli di valutazione e di allenamento sono stati selezionati e adattati affinché anche i bambini clinicamente più fragili potessero usufruirne.

Risultati: Da aprile 2017 a giugno 2023 sono stati allenati 624 bambini, di cui 1/3 sottoposti a trapianto di midollo di osseo. Nessun evento avverso maggiore si è presentato durante valutazioni e allenamenti. La soddisfazione dei genitori e dei bambini è stata molto alta (punteggio medio 9,2 su una scala fino a 10).

Conclusioni: L'intervento proposto si è rivelato sicuro ed inclusivo anche per il bambino fragile ed è stato apprezzato dalle famiglie grazie allo sforzo collettivo dell'equipe di cura. L'efficacia dell'intervento è in corso di valutazione.