



haematologica

the hematology journal

**XXXVI Congresso Nazionale
Associazione Italiana Ematologia
Oncologia Pediatrica**

Pisa, 6-8 giugno 2010

Guest Editors: Giorgio Dini, Claudio Favre

ABSTRACT BOOK

ISSN 0390-6078

Journal of the European Hematology Association
Published by the Ferrata-Storti Foundation, Pavia, Italy

www.haematologica.org

Editor-in-Chief

Mario Cazzola (Pavia)

Associate Editors

Clara Camaschella (Milan), Elias Campo (Barcelona), Jan Cools (Leuven), Elihu Estey (Seattle), Randy Gascoyne (Vancouver), Michael Laffan (London), Pieter H. Reitsma (Leiden), Jesus F. San Miguel (Salamanca), Brigitte Schlegelberger (Hannover), Freda K. Stevenson (Southampton), Matthias Theobald (Mainz), Ivo P. Touw (Rotterdam)

Assistant Editors

Luca Malcovati (Deputy Editor), Gaetano Bergamaschi (CME), Anne Freckleton (English Editor), Rosangela Invernizzi (CME), Cristiana Pascutto (Statistical Consultant), Rachel Stenner (English Editor), Vittorio Rosti (CME)

Editorial Board

Walter Ageno (Varese), Maurizio Aricò (Firenze), Paolo Arosio (Brescia), Yesim Aydinok (Izmir), Giuseppe Basso (Padova), Sigbjørn Berentsen (Haugesund), Erik Berntorp (Malmö), Jackie Boulwood (Oxford), David Bowen (Leeds), Monika Bruggemann (Kiel), Oystein Bruserud (Bergen), Michele Cavo (Bologna), Francisco Cervantes (Barcelona), Oliver Cornely (Köln), Javier Corral (Murcia), Francesco Dazzi (London), Marcos De Lima (Houston), Valerio De Stefano (Roma), Ruud Delwel (Rotterdam), Meletios A. Dimopoulos (Athens), Inderjeet Dokal (London), Hervet Dombret (Paris), Johannes Drach (Vienna), Peter Dreger (Hamburg), Martin Dreyling (München), Sabine Eichinger (Vienna), Emmanuel Favaloro (Westmead), Augusto Federici (Milano), Jean Feuillard (Limoges), Letizia Foroni (London), Jonathan W. Friedberg (Rochester), Dave Gailani (Nashville), Renzo Galanello (Cagliari), Carlo Gambacorti-Passerini (Monza), Guillermo Garcia Manero (Houston), Christian Geisler (Copenhagen), James N. George (Oklahoma City), Ulrich Germing (Düsseldorf), Paolo Ghia (Milano), Piero Giordano (Leiden), Corrado Girmenia (Roma), Mark T. Gladwin (Bethesda), Thomas M. Habermann (Rochester), Claudia Haferlach (München), Christine Harrison (Southampton), Claire Harrison (London), Andreas Hochhaus (Mannheim), Ulrich Jaeger (Vienna), Leonid Karawajew (Berlin), Gregory Kato (Bethesda), John Koreth (Boston), Robert Kralovics (Vienna), Nicolaus Kröger (Hamburg), Thomas J. Kunicki (La Jolla), Ralf Küppers (Essen), Marco Ladetto (Torino), David Jacobsohn (Chicago), Ola Landgren (Bethesda), Jean Jacques Lataillade (Clamart), Veronique Leblond (Paris), Roberto Lemoli (Bologna), Per Ljungman (Stockholm), Francesco Lo Coco (Roma), Henk M. Lokhorst (Utrecht), Rita Maccario (Pavia), Guido Marcucci (Columbus), Judith Marsh (London), Giampaolo Merlini (Pavia), Anna Rita Migliaccio (Roma), Constantine S. Mitsiades (Boston), Mohamad Mohty (Nantes), Rosario Notaro (Firenze), Johannes Oldenburg (Bonn), Jan Palmblad (Stockholm), Animesh Pardanani (Rochester), Jakob Passweg (Geneva), Louis Pelus (Indianapolis), Melanie J. Percy (Belfast), Rob Pieters (Rotterdam), Stefano Pileri (Bologna), Miguel Piris (Madrid), Paolo Prandoni (Padova), Jerald P. Radich (Seattle), Andreas Reiter (Mannheim), Mats Remberger (Stockholm), Josep-Maria Ribera (Barcelona), Francesco Rodeghiero (Vicenza), Radek C. Skoda (Basel), Roberto Stasi (Albano Laziale), David P. Steensma (Rochester), Martin H. Steinberg (Boston), David Stroncek (Bethesda), Ronald Taylor (Charlottesville), Evangelos Terpos (Athens), Xavier Thomas (Lyon), Armando Tripodi (Milano), Han-Mou Tsai (New York), Alvaro Urbano-Ispizua (Sevilla), Alessandro M. Vannucchi (Firenze), Edo Vellenga (Groningen), Umberto Vitolo (Torino), Guenter Weiss (Innsbruck), Mervin Yoder (Indianapolis), Alberto Zanella (Milano)

Editorial Office

Michele Moscato (Production Manager), Lorella Ripari (Peer Review Manager), Matteo Giovanni Della Porta (Peer Review), Paola Cariati (Production), Igor Ebuli Poletti (Production), Marta Fossati (Peer Review)

Affiliated Scientific Societies

SIE (Italian Society of Hematology, www.siematologia.it)

AESH (Spanish Association of Hematology and Hemotherapy, www.aehh.org)

SETH (Spanish Society of Thrombosis and Hemostasis, www.seth.es)

SIES (Italian Society of Experimental Hematology, www.sies.ws)

AIEOP (Italian Association of Pediatric Hematology/Oncology, www.aieop.org)

EAHP (European Association for Haematopathology, www.socforheme.org/eahp)

SIDEM (Italian Society of Hemapheresis and Cellular Manipulation, www.emaferesi.it)



European Hematology Association (EHA)

The European Hematology Association (EHA) aims to promote excellence in clinical practice, research and education in European hematology.
EHA was founded in June 1992 and today – with over 3200 members from 100 countries – is a consolidated representative of European hematologists.

Our aim

- To become the official European representative of hematology and hematologists – especially where research, education and regulatory issues are concerned – and to become a conduit for European harmonization;
- To promote the creation of a highly attractive market for practitioners and researchers in Europe thus fostering the mobility of hematologists in and to Europe;
- To reach out and offer a platform to countries that wish to further develop excellence in hematology;
- To promote education, training and scientific research in hematology in Europe;
- To exchange and disseminate knowledge and scientific information in the field of hematology.

Our activities

- Organizing an annual scientific and educational congress in a major European city;
- Dissemination of medical research, both basic and clinic, through the Haematologica/The Hematology Journal;
- Collaborating with other leading organizations in the field of hematology and oncology;
- Providing postgraduate education through the annual congress, tutorials and workshops;
- Supporting junior basic and clinical researchers in the development of their careers through the EHA Fellowship Program.
- Strengthening the quality and professional status of hematology throughout Europe by accrediting scientific meetings and providing CME accounts.

EHA Membership

If you recognize the need for a strong European Hematology Association and would like to take advantage of the various activities of the Association, you may wish to become a member of the EHA and contribute to its objectives.

Benefits of EHA membership:

- Subscription to Haematologica/ The Hematology Journal, including on-line access
- Reduced registration fee for the EHA Annual Congresses
- Eligible to the EHA Fellowship Program
- Eligible to apply for the EHA-ASH Translational Research Training in Hematology (TRTH) Award
- EHA Newsletter
- EHA E-bulletin
- Access to jobposting section
- Access to EHA membership database
- Access to webcast sessions of the EHA Annual Congress

Information for readers, authors and subscribers

Haematologica/The Hematology Journal (print edition, pISSN 0390-6078, eISSN 1592-8721) publishes peer-reviewed papers on all areas of experimental and clinical hematology. The journal is owned by a non-profit organization, the Ferrata Storti Foundation, and serves the scientific community strictly following the World Association of Medical Editors (WAME) recommendations on publication ethics policies for medical journals (www.wame.org/pubethicrecom.htm).

Haematologica/The Hematology Journal publishes editorials, perspectives, research papers, decision making & problem solving papers, review articles, brief reports and scientific letters. Manuscripts should be prepared according to the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, prepared by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) and fully available online (<http://www.icmje.org>). Additional papers may be considered for the purely online journal (Haematologica/The Hematology Journal on Internet, eISSN 1592-8721). Because there are no space constraints online, Haematologica/The Hematology Journal will publish several items deemed by peer review to be scientifically sound and mainly useful as educational papers. These will include case reports, irreplaceable images, educational material from scientific meetings, meeting abstracts, and letters to the Editor.

Papers should be submitted online at <http://www.haematologica.org/>.

Conflict of interests. According to the International Committee of Medical Journal Editors (<http://www.icmje.org/#conflicts>), "Public trust in the peer review process and the credibility of published articles depend in part on how well conflict of interest is handled during writing, peer review, and editorial decision making". The ad hoc journal's policy is reported in detail online (<http://www.haematologica.org/misc/about.dtl>).

Galley Proofs and Reprints. Galley proofs should be corrected and returned by email, fax or express delivery within 48 hours. Minor corrections or reasonable additions are permitted; however, excessive alterations will require editorial re-evaluation and will be possibly charged to the authors. Papers accepted for publication will be printed without cost. The cost of printing color figures will be communicated upon request. Reprints may be ordered at cost by returning the appropriate form sent by the Publisher.

Transfer of Copyright and Permission to Reproduce Parts of Published Papers. Authors will grant copyright of their articles to the Ferrata Storti Foundation. No formal permission will be required to reproduce parts (tables or illustrations) of published papers, provided the source is quoted appropriately and reproduction has no commercial intent. Reproductions with commercial intent will require written permission and payment of royalties.

Haematologica/The Hematology Journal is published in two printed editions: International (worldwide except Italy, Spain, Portugal and Latin America), and Spanish (Spain, Portugal and Latin America). Detailed information about subscriptions is available online at URL <http://www.haematologica.org>. While access to the online journal is free, online access to some additional items available on <http://www.haematologica.org> may require either institutional or personal subscription.

Rates of the International edition for the year 2010 are as following:

| | <i>Institutional</i> | <i>Personal</i> |
|---|----------------------|-----------------|
| <i>Print edition (including full access to the online CME for personal subscribers)</i> | <i>Euro 400</i> | <i>Euro 150</i> |
| <i>Full access to the online CME only</i> | | <i>Euro 75</i> |

To subscribe to the International edition, please visit our web site <http://www.haematologica.org/misc/subscribe.dtl> or contact: Haematologica Office, via Giuseppe Belli 4, 27100 Pavia, Italy (phone +39.0382.27129, fax +39.0382.394705, E-mail: office@haematologica.org).

Advertisements. Contact the Advertising Manager, Haematologica Office, via Giuseppe Belli 4, 27100 Pavia, Italy (phone +39.0382.27129, fax +39.0382.394705, e-mail: info@haematologica.org).

Disclaimer. Whilst every effort is made by the publishers and the editorial board to see that no inaccurate or misleading data, opinion or statement appears in this journal, they wish to make it clear that the data and opinions appearing in the articles or advertisements herein are the responsibility of the contributor or advisor concerned. Accordingly, the publisher, the editorial board and their respective employees, officers and agents accept no liability whatsoever for the consequences of any inaccurate or misleading data, opinion or statement. Whilst all due care is taken to ensure that drug doses and other quantities are presented accurately, readers are advised that new methods and techniques involving drug usage, and described within this journal, should only be followed in conjunction with the drug manufacturer's own published literature.

Direttore responsabile: Prof. Edoardo Ascari; Autorizzazione del Tribunale di Pavia n. 63 del 5 marzo 1955.

Editing: MEDIT snc, via G. Belli 4, Pavia, Italy.

Printing: Tipografia PI-ME, via Vigentina 136, Pavia, Italy. Printed in April 2010.

**XXXVI Congresso Nazionale
Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica**
Pisa, 6-8 giugno 2010
Guest Editors: Giorgio Dini, Claudio Favre

ABSTRACT BOOK

Abstracts | Comunicazioni e Poster

| | |
|--------------------------|----|
| Tumori solidi | 1 |
| Trapianto | 26 |
| Leucemie e Linfomi | 38 |
| Ematologia | 61 |
| Altro | 81 |

Abstracts | Dati per Letti

| | |
|-------|-----|
| | 102 |
|-------|-----|

Indice degli Autori

| | |
|-------|---|
| | a |
|-------|---|

**XXXVI Congresso Nazionale
Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica**

Pisa, 6-8 giugno 2010

Guest Editors: Giorgio Dini, Claudio Favre

PRESIDENTE DEL CONGRESSO

CLAUDIO FAVRE, PISA

COMITATO SCIENTIFICO

CONSIGLIO DIRETTIVO AIEOP

SEGRETERIA A.I.E.O.P

Tiziana Landi
Azienda Ospedaliera di Bologna, Policlinico S. Orsola-Malpighi
Via Massarenti, 11 - 40138 Bologna (Italia)
Tel. +39 051 6364667 - Fax +39 051 345759
email: segreteria@aielop.org – <http://www.aielop.org>

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

Congress Team Project
Via L. Mascheroni 68, 27100 Pavia
Tel. 0382 22650 Fax 0382 33822
Email: aielop08@congressteam.com – <http://www.congressteam.com>

ABSTRACTS

selezionati per la presentazione come:
Comunicazioni (C), Poster (P)

TUMORI SOLIDI

C001

SIGNIFICATIVITÀ PROGNOSTICA DELLA SIGNATURE GENICA DELL'IPOSSIA NELLA STRATIFICAZIONE DI PAZIENTI DI NEUROBLASTOMA

Fardin P,¹ Cornero A,¹ Barla A,² Versteeg R,³ Gambini C,⁴ Sementa A,⁴ Garaventa A,⁵ Varesio L¹

¹Laboratorio di Biologia Molecolare, IRCCS Gaslini, Genova, Italy; ²Dipartimento di Informatica e Scienze dell'Informazione, Università di Genova, Genova, Italy; ³Department of Human Genetics, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands; ⁴U.O. Anatomia Patologica, IRCCS Gaslini, Genova, Italy; ⁵U.O.C. Ematologia e Oncologia Pediatrica, IRCCS Gaslini, Italy

Introduzione ed obiettivi. Il neuroblastoma è il tumore solido extracranico infantile più comune ed è caratterizzato da una vasta eterogeneità sia dal punto di vista istologico che clinico. Lo stato ipossico, ovvero una bassa concentrazione di ossigeno nel tessuto, è un fattore determinante per la progressione tumorale ed induce sia l'angiogenesi che la degradazione della matrice. Inoltre, l'ipossia è in grado di inibire apoptosi e differenziamento cellulare. Lo stato ipossico è quindi correlato con una cattiva prognosi del cancro ed influisce sull'aggressività del neuroblastoma. Il nostro scopo è quello di definire una signature genica dell'ipossia in neuroblastoma (NB-ipo) a partire da un sistema sperimentale *in vitro* e, successivamente, di verificarne la valenza prognostica su profili di espressione genica derivati da pazienti di neuroblastoma.

Metodi. Per definire la NB-ipo abbiamo applicato l'algoritmo 11-12 al profilo di espressione di 11 linee cellulari derivate da neuroblastoma. Successivamente abbiamo applicato una clusterizzazione k-means sui livelli di espressione genica dei 62 probesets facenti parte della NB-ipo per separare 88 pazienti di neuroblastoma in due classi. Le curve di Kaplan-Meier dei due gruppi sono state analizzate sia in riferimento a sopravvivenza totale (OS) che a sopravvivenza libera da eventi (EFS). Inoltre, è stata effettuata un'analisi di Cox per definire la capacità predittiva della signature.

Risultati. La NB-ipo è in grado di classificare i pazienti di neuroblastoma in due gruppi: uno a cattiva prognosi (21 pazienti), caratterizzato da un OS del 25.5% e un EFS del 27.7% e l'altro a buona prognosi (67 pazienti), caratterizzato invece da un OS del 73.2% ed un EFS del 67.7%. L'analisi di Cox ha evidenziato che la NB-ipo è un fattore di rischio significativo per il neuroblastoma ed è indipendente dai fattori di rischio normalmente usati. Se applicata a pazienti privi dell'amplificazione di MYCN, la NB-ipo stratifica i pazienti in un gruppo a cattiva prognosi (OS del 24.2% ed EFS del 27.3%) e uno a buona prognosi (OS del 81.4% ed EFS del 74.8%).

Conclusioni. Abbiamo dimostrato che la NB-ipo è un fattore prognostico significativo ed è in grado di stratificare i pazienti

di neuroblastoma. Inoltre, abbiamo ottenuto la prova che la selezione di geni marcatori fatta partendo da linee cellulari tumorali coltivate in un ambiente controllato è un metodo efficace per caratterizzare l'influenza del microambiente sulla biologia del tumore.

C002

SARCOMI NON-RABDOMIOSARCOMA LOCALMENTE AVANZATI/NON RESECATI ALLA DIAGNOSI: ANALISI COMBINATA DEI GRUPPI COOPERATIVI EUROPEI E AMERICANI

Ferrari A, Miceli R, Casanova M, Meazza C, Mariani L, Cecchetto G, De Salvo GL, Orbach D, Oberlin O, Brennan B, Stevens MC, Devidas M, Pappo AS, Spunt SL, Carli M, Bisogno G

European pediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group and Children Oncology Group

Introduzione. I sarcomi non-rabdomiosarcoma sono considerati tumori caratterizzati da scarsa sensibilità alla chemioterapia. Un particolare sottogruppo a prognosi sfavorevole è rappresentato dai pazienti con malattia localmente avanzata non resecata alla diagnosi (IRS gruppo III), di cui sono state pubblicate poche casistiche, con numeri ridotti di casi. **METODI.** È stato possibile analizzare i dati di 304 pazienti <21 anni con sarcoma sinoviale o sarcoma di tipo adulto, gruppo III, trattati dal 1980 al 2005, provenienti da: Istituto Nazionale Tumori Milano (43 casi), protocolli AIEOP (63), protocolli americani POG8654-9553 (41), St.Jude Hospital Memphis (21), SIOP-MMT (119).

Risultati. Il 35% dei casi erano sarcomi sinoviali, 23% schwannomi maligni; 63% dei casi erano tumori assiali. Chemioterapia primaria è stata effettuata in 295 casi: 41% risposte maggiori (RC o RP>50%), 16% risposte minori (percentuali minori per schwannomi maligni, 27% e 14%). In 146 casi è stata effettuata chirurgia differita, completa in 84 casi. La radioterapia è stata somministrata a 162 pazienti (36-70 Gy, mediana 54 Gy). La sopravvivenza libera da malattia a 5 e 10 anni è stata 48% e 44%, la sopravvivenza globale 60% e 51% (follow-up mediano 110 mesi). Sede, istotipo e dimensioni del tumore sono risultati i fattori prognostici maggiormente significativi. La sopravvivenza a 5 anni è risultata del 72% per i casi con risposta maggiore, 65% con risposta minore, 46% per i casi non responsivi alla chemioterapia. In relazione al trattamento locale, aver ottenuto una chirurgia differita completa e aver ricevuto la radioterapia sono variabili significativamente associate a migliore prognosi (sopravvivenza a 5 anni 85% per chi ha ricevuto chirurgia completa, 75% chirurgia completa+radioterapia, 68% chirurgia incompleta+radioterapia, 35% chirurgia incompleta, 48% sola radioterapia, 31% per i casi che non hanno ricevuto alcun trattamento locale).

Conclusioni. Lo studio unisce le casistiche di diversi gruppi, permettendo così un'analisi significativa delle variabili che influenzano la prognosi di questi pazienti, sottogruppo etero-



geneo con casi non resecabili alla diagnosi, ma anche casi non resecati per scelta medica, allo scopo di effettuare chemioterapia primaria. Il trattamento locale resta momento fondamentale del programma di cura, ma deve essere combinato nel contesto di strategie multimodali intensive comprendenti anche terapie sistemiche potenzialmente efficaci.

C003

RISULTATI FINALI DEL PRIMO PROTOCOLLO COOPERATIVO NAZIONALE PER LO STUDIO ED IL TRATTAMENTO DEI BAMBINI DI ETÀ INFERIORE AI 3 ANNI, AFFETTI DA MEDULLOBLASTOMA

Garrè ML,¹ Casciana ML,¹ Morreale G,² Dallorso S,² Milanaccio C,¹ Pignatelli S,¹ Cama A,³ Prete A,⁴ Basso E,⁵ La Dogana S,⁶ La Spina M,⁷ Perilongo G,⁸ Biassoni V,⁹ Gandola L,¹⁰ Cinalli G,¹¹ Bertolini P,¹² Dirocco C,¹³ Viscardi E,⁸ Pierani P,¹⁴ Fidani P,¹⁵ Bertin D,⁵ Barra S,¹⁶ Migliorati R,¹⁷ Massimino M⁹ per il Gruppo di Neuro-Oncologia Pediatrica Dell'AIEOP

¹Neuro-Oncologia; ²TMO; ³Neurochirurgia, Irccs Giannina Gaslini, Genova; ⁴Oncologia Pediatrica Ospedale Sant'orsola, Bologna; ⁵Emato-Oncologia Pediatrica Ospedale Regina Margherita, Torino; ⁶Oncologia Pediatrica Casa Sollievo Della Sofferenza-Foggia; ⁷Emato-Oncologia Pediatrica Università Di Catania; ⁸Dipartimento Di Pediatria, Università Di Padova; ⁹Oncologia Int Milano; ¹⁰Radioterapia Pediatrica Int, Milano; ¹¹Neurochirurgia Ospedale Santobono, Napoli; ¹²Emato-Oncologia Pediatrica Parma; ¹³Neurochirurgia Policlinico Gemelli, Roma; ¹⁴Pediatria Ospedale Salesi, Ancona; ¹⁵Emato-Oncologia Pediatrica Ospedale Bambin Gesù, Roma; ¹⁶Uo Radioterapia Oncologica Ist Genova; ¹⁷Oncologia Pediatrica Ospedale Pausillipon, Napoli, Italy

Introduzione e obiettivi. Nei bambini molto piccoli con MB, il trattamento ha lo scopo di migliorare la sopravvivenza nei casi con metastasi (M) e di evitare il trattamento radioterapico in pazienti selezionati. Dal 1995 al 2007, nell'ambito del primo studio italiano cooperativo su bambini <3 anni con MB, sono stati utilizzati due protocolli di trattamento: A) protocollo AIEOP SNC9501 con chemioterapia convenzionale (CT) comprendente somministrazione sistemica di methotrexate; B) chemioterapia ad alte dosi sequenziali (HD) e mieloablazione (MAT), consistente in una fase di induzione (VCR 1.5 milligrammi/mq + MTX 8 grammi/mq; HD VP16 2.4 grammi/mq; VCR 1.5 milligrammi/mq + CTX 4 grammi/mq; VCR 1.5 milligrammi/mq + CARBO 800 milligrammi/mq) seguita da due cicli di MAT (CARBO 1.5 grammi/mq + VP16 1.5 grammi/mq e THIOHEPA 900 milligrammi /mq + MPH 120 miligrammi/mq). In entrambi i protocolli, l'irradiazione è stata programmata solo in caso di residuo tumorale (T) o di metastasi.

Metodi. Sono stati inclusi nello studio 65 casi (33 trattati con protocollo A e 32 con protocollo B), di cui 36 maschi e 26 femmine, con età media di 21 mesi e durata media del follow-up di 4.29 anni. Per la presenza di metastasi o residui, i pazienti sono stati così raggruppati: 32% M0/T0; 38% T+/M0; 19% M+/T+ o T-. Dal punto di vista istopatologico: 36 casi presentavano una forma classica di MB (CMB), 14 una forma desmoplastica (DMB), 12 una forma con estensiva nodularità (MBEN) e 3 una forma anaplastica. 3/12 e 12/14 casi rispettivamente nei protocollo A e B, sono stati sottoposti a trattamento radiante alla fine della CT; gli altri casi sono stati irradiati alla ricaduta. Dieci casi del protocollo A e 14 casi del protocollo B non sono stati irradiati e sono lungosopravvissuti.

Risultati. La sopravvivenza complessiva dopo 5 anni, appare significativamente maggiore per il protocollo B rispetto al protocollo A (72.3% vs 44.8% P=0.02). Una istologia favore-

vole (DMB o MBEN) aumenta significativamente la sopravvivenza complessiva e l'intervallo libero da malattia nel protocollo A rispetto al protocollo B.

Conclusioni. L'introduzione della CT ad alte dosi (HD CT) ha portato ad un significativo miglior controllo della malattia ed ha modificato il ruolo dell'istologia come fattore prognostico.

(Parzialmente supportato da Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro e dall'Associazione per la Ricerca sui Tumori Cerebrali del Bambino)

C004

GLIOMI A BASSO GRADO: IDENTIFICAZIONE DI SPECIFICI PROFILI DI ESPRESSIONE GENICA

Mascelli S,¹ Raso A,¹ Nozza P,² Pignatelli S,³ Biassoni R,⁴ Barla A,⁵ Mosci S,⁵ Rosasco L,⁵ Verri A,⁵ Mircean C,⁶ Fasulo D,⁶ Wittenberg G,⁶ Noy K,⁶ Morana G,⁷ Milanaccio C,³ Cama A,¹ Capra V,¹ Garrè ML³

¹U.O. Neurochirurgia, Istituto Giannina Gaslini, Genova; ²U.O. Anatomia Patologica, Istituto Giannina Gaslini, Genova; ³U.O. Neuro-Oncologia, Istituto Giannina Gaslini, Genova; ⁴U.O. Medicina Molecolare, Istituto Giannina Gaslini, Genova; ⁵Disi, Università Di Genova; ⁶Siemens Ag, Usa; ⁷U.O. Neuroradiologia, Istituto Giannina Gaslini, Genova.

Introduzione ed Obiettivi. I Gliomi a basso grado (LGG) rappresentano i tumori intracranici più frequenti dell'età pediatrica (WHO: grado I-II) e sono un gruppo eterogeneo di neoplasie di origine gliale costituito da forme più benigne, a crescita lenta, ed altre più infiltranti con tendenza alla disseminazione. La loro prognosi è prevalentemente favorevole sebbene influenzata dall'istologia e dal sito di insorgenza della lesione. Generalmente la sopravvivenza a 5 anni dei bambini affetti da LGG è maggiore del 85% con resezione chirurgica completa, tuttavia, esistono sporadici esempi, con fenotipo infiltrante e/o recidivante, che presentano più alti tassi di morbilità e mortalità. Nonostante molti studi abbiano fornito conoscenze sulla patogenesi dei LGG, individuando specifici profili molecolari legati sia alla loro origine che all'istotipo, un'effettiva correlazione genotipo-fenotipo non è ancora stata identificata.

Metodi. Al fine di effettuare una caratterizzazione biologica degli LGG ed in particolare del PA, abbiamo eseguito un'analisi di espressione genica utilizzando la tecnologia del microarray (piattaforma Affymetrix) su 60 casi composti da 47 PA includendo tutte le sedi di lesione intracranica e 13 Gangliogliomi, quasi tutti di localizzazione emisferica. Le analisi dei dati di microarray sono state effettuate utilizzando due diversi metodi statistici: una tecnica di filtrazione tradizionale ed una tecnica multivariata basata sulla capacità di auto-apprendimento non influenzabile da errori di selezione. Solamente liste di geni prodotte dall'intersezione dei due metodi sono state prese in considerazione per la validazione tramite q-PCR.

Risultati. Abbiamo identificato uno specifico profilo di espressione genetica correlato sia al sito di lesione che all'istotipo del tumore, in particolare sono emersi geni differenzialmente espressi che codificano per fattori coinvolti nel ciclo cellulare, nell'adesione, nel differenziamento e nello sviluppo.

Conclusioni. I geni identificati come differenzialmente espressi potrebbero rappresentare nuovi possibili marcatori genetici per le diverse istologie di LGG, fornendo nuove possibilità d'interpretazione circa la loro istogenesi. Inoltre, tali risultati aprono diversi scenari di comprensione per quelle forme sporadiche che esulano dai classici comportamenti benigni e che contrariamente mostrano un'evoluzione di malattia più aggressiva e meno favorevole dal punto di vista prognostico.

Progetto è finanziato da Health & Child (HeC) IST-2004-027749 e dall'Associazione Italiana per la Ricerca sui Tumori Cerebrali del Bambino

P001

PROGETTO TREP (TUMORI RARI IN ETÀ PEDIATRICA): 10 ANNI DI ESPERIENZA

Carretto E,¹ Bisogno G,² Cecchetto G,¹ Casanova M,³ Indolfi P,⁴ Insera A,⁵ Rizzo A,⁶ Dall'Igna P,¹ De Salvo GL,⁷ Alaggio R,⁸ Collini P,⁹ Mancini E,¹ Ferrari A³ per il Gruppo di lavoro TREP

¹Clinica Chirurgica Pediatrica, Dipartimento di Pediatria Salus Pueri, Università degli Studi di Padova; ²Clinica di Onco-Ematologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria Salus Pueri, Università degli Studi di Padova; ³S.C. di Pediatria Oncologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano; ⁴Servizio di Oncologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, II° Università degli Studi di Napoli; ⁵UO di Chirurgia Generale e Toracica Pediatrica, Dipartimento Medico Chirurgico di Epato-Gastroenterologia e Nutrizione, Ospedale Bambino Gesù IRCCS, Roma; ⁶Chirurgia Pediatrica, Ospedale Consorziale Policlinico, Bari; ⁷Servizio Sperimentazioni Cliniche e Biostatistica, Istituto Oncologico Veneto IRCCS, Padova; ⁸U.O.C. di Anatomia Patologica, Dipartimento di Scienze Medico-Diagnostiche e Terapie Speciali, Università degli Studi di Padova; ⁹S.C. di Anatomia Patologica, Dipartimento di Patologia Diagnostica e Laboratorio, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano, Italy

Introduzione ed obiettivi. Il Progetto TREP è nato nel 2000 con lo scopo di studiare i tumori solidi rari che mancavano di criteri univoci di inquadramento clinico e terapeutico. Gli obiettivi consistono nel registrare i pazienti affetti da neoplasie con incidenza inferiore ai 2 casi/1.000.000 bambini/anno in ambito nazionale, formulare raccomandazioni diagnostico-terapeutiche, proporre ricerche cliniche e di base, divulgare la conoscenza di questi tumori e promuovere la collaborazione internazionale. Scopo di questa analisi è di proporre un bilancio dei primi 10 anni di attività del Progetto TREP.

Metodi. Allo studio partecipano 28 Centri italiani di Emato-Oncologia, 19 di Chirurgia pediatrica; sono eleggibili i pazienti sotto i 19 anni con diagnosi istologicamente documentata di neoplasia solida rara maligna (o a malignità intermedia). I dati vengono centralizzati, inseriti in un database ed analizzati sotto la supervisione dei Referenti per isotipo.

Risultati. 1) Fino al gennaio 2010 sono stati registrati 528 casi (310 F, età 12 giorni-18.8 anni). Istotipi: ca della tiroide 105, carcinoidi 87, tumori della cute 59, ca nasofaringei 46, tumori gonadici non germinali 50, ca renali 40, tumori adrenocorticali 33, tumori del pancreas esocrino 21, feocromocitomi-paragangliomi 24, pneumoblastomi 18, ca gastrointestinali 8, tumori salivari 13, tumori del timo 7, tumori della mammella 4, altri 13. 2) Sono state preparate e diffuse 13 linee guida per i diversi tumori, aggiornate periodicamente in base ai dati della letteratura. 3) Per ognuno dei tumori inclusi nel progetto sono state avviate delle ricerche clinico-epidemiologiche: sono stati valutati l'inquadramento clinico, l'iter diagnostico-terapeutico (revisione centralizzata dell'istologia nel 56.4% dei casi) e l'outcome. 4) Per alcuni tumori (carcinoma renale e feocromocitoma) sono state avviate analisi di tipo genetico alla ricerca delle possibili sindromi associate. 5) Recentemente è stato lanciato un sito internet www.trepproject.com, dedicato a medici e pazienti, con informazioni sui diversi tumori e sull'attività del gruppo. 6) è stata avviata una collaborazione a livello europeo per 3 istotipi (blastomi pleuro-polmonari, tumori gonadici stromali, tumori del pancreas).

Conclusioni. In questi primi 10 anni di attività il Progetto

TREP ha permesso di registrare un numero di pazienti affetti da tumore raro superiore all'atteso, di avviare un'attività di ricerca dedicata e di promuovere la collaborazione internazionale. Studio parzialmente finanziato da un grant della Cassa di Risparmio di Padova e Rovigo.

P002

CARATTERIZZAZIONE BIO-MOLECOLARE ED ISTO-PATOLOGICA DEL NEURO-BLASTOMA NELL'ADOLESCENZA (>10 ANNI ALLA DIAGNOSI). ESPERIENZA ITALIANA

Mazzocco K,¹ Defferrari R,¹ Gambini C,² Sementa A,² Garaventa A,³ Tonini GP,⁴ Battaglia T,³ Amoroso L,³ Conte M³

¹Laboratorio di Ricerca sul Neuroblastoma, Fondazione Italiana per la Lotta al Neuroblastoma, S.S. Oncologia Traslazionale Pediatrica, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro (IST); ²UO di Anatomia Patologica, Istituto G. Gaslini; ³Dipartimento di Ematologia-Oncologia, Istituto G. Gaslini; ⁴S.S. Oncologia Traslazionale Pediatrica, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro (IST), Genova, Italy

Introduzione/obiettivi. Il neuroblastoma (NB) si manifesta in circa il 3% dei casi nell'adolescenza, a questa età la malattia ha spesso un decorso indolente ma fatale indipendentemente dallo stadio. Le ragioni di tale comportamento non sono note e sottendono probabilmente un diverso profilo genetico ed istologico del tumore ad oggi non ancora adeguatamente indagato.

Metodi. Tra il 1979 ed il 2009, 3.023 casi di NB sono stati arruolati nel Registro Italiano NB, di questi 151 (4.9%) avevano malattia con esordio dopo il decimo anno di età. In base al materiale tumorale disponibile presso la biobanca NB dell'Istituto G. Gaslini 33/151 (22%) sono risultati eleggibili per l'analisi molecolare con Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) e 26 (17%) per revisione istologica secondo la classificazione INPC.

Risultati. L'età media alla diagnosi è risultata di 172 mesi (range 120-214 m), in 20 casi il NB era metastatico (stadio 4) ed in 13 localizzato (stadio 1-3). 23/26 erano veri NB e 3 GNB nodulari secondo la INPC. L'MKI testato in 13 casi è risultato elevato in 3, intermedio in 4 e basso in 6. L'amplificazione di MYCN (MYCNA) era presente in 3 casi, 2 casi presentavano il gain di MYCN e 4 il 2p gain. Alterazioni Cromosomiche Segmentali (SCA) sono state osservate in 27/33 tumori (82%); le più frequenti sono risultate: 17q gain (44%), 1p imbalance (37%), 9p loss (33%), 11q loss (30%), 7q gain (18,5%), 3p loss (11%) e 4p loss (7%). 8/11 tumori testati per il contenuto di DNA sono risultati aneuploidi e 3 diploidi. Al momento 11 pazienti sono vivi in remissione completa, 10 vivi con malattia stabile/progressiva e 12 sono deceduti.

Conclusioni. Lo studio rappresenta il primo approccio multi genomico per identificare il profilo genetico del NB nell'adolescenza. I dati confermano la bassa incidenza di MYCNA a quest'età mentre le SCA più frequentemente osservate riguardano la presenza di 17q gain, 11q e 9p loss. In particolare la delezione di 11q è risultata associata ad un'elevata probabilità di progressione/recidiva del tumore indipendentemente dallo stadio di MYCN. Circa il 20% dei NB studiati presentava inoltre il 7q gain; in questa regione sono localizzati geni coinvolti nei meccanismi di farmaco resistenza e ciò potrebbe in parte spiegare la scarsa chemiosensibilità del NB nell'adolescenza. Questi risultati preliminari necessitano di conferme su serie più numerose di pazienti.

**P003****IL CROSS-TALK TRA LA CHEMOCHINA CXCL13 E IL SUO RECETTORE CXCR5 REGOLA IL RAPPORTO TRA NEUROBLASTI MALIGNI E CELLULE STROMALI SUGGERENDO UN RUOLO NELL'INIBIZIONE DELLA DISSEMINAZIONE DEL NEUROBLASTOMA**

Del Grosso F,¹ Coco S,¹ Scaruffi P,¹ Stigliani S,¹ Valdora F,² Benelli R,³ Salvi S,⁴ Boccardo S,⁴ Truini,⁴ Croce M,⁵ Ferrini S,⁵ Tonini GP¹

¹Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, S.S. Oncologia Traslazionale Pediatrica; ²Università degli Studi di Genova, Dipartimento di Oncologia e Genetica; ³Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Oncologia Molecolare e Angiogenesi; ⁴Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Dipartimento di Tecnologie Diagnostiche; ⁵Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Laboratorio di Terapia Immunologica, Italy

Introduzione e obiettivi. Il neuroblastoma povero in stroma (NB-SP) rappresenta circa il 60% dei tumori neuroblastici (NTs). I processi metastatici coinvolgono soprattutto il midollo osseo (BM). Il NB-SP è composto da neuroblasti maligni (Nbc) e da scarse cellule stromali Schwanniche (Ssc). Al contrario, il ganglioneuroblastoma con abbondante stroma (GNB-SR) generalmente è un tumore localizzato, con abbondante stroma schwannico. È stato ipotizzato che le Ssc controllino la proliferazione, il differenziamento dei neuroblasti e l'angiogenesi nel tumore. È noto che diverse chemochine giocano un ruolo importante nella disseminazione del NB nel BM, ma ad oggi non ci sono evidenze di una loro attività nel rapporto tra Nbc e Ssc del tumore. Recentemente abbiamo osservato nei profili di espressione genica di Ssc e Nbc isolati con microdissezione tissutale da NTs una maggiore espressione di CXCL13 nelle Ssc. Questo dato ci ha suggerito di indagare il ruolo funzionale di CXCL13 nel rapporto tra Nbc e Ssc.

Metodi. È stata misurata con Real-Time RT-qPCR l'espressione di CXCL13 e del recettore CXCR5 in 14 NB-SP, 14 GNB-SR, 11 linee cellulari di NB e in Nbc e Ssc isolati con laser microdissezione. L'espressione proteica nelle linee cellulari e in tessuto di GNB-SR è stata rilevata con immunofluorescenza, FACS e immunohistochimica. Cellule di NB CXCR5+ sono state sottoposte a test di chemiotassi verso rhCXCL13. L'effetto di rhCXCL13 sulla proliferazione cellulare è stato studiato con MTT.

Risultati. CXCR5 mRNA è più espresso nei NB-SP che nei GNB-SR e CXCL13 è più espressa nei GNB-SR. Coerentemente, i Nbc e le Ssc isolati esprimono rispettivamente CXCR5 e CXCL13. Le linee cellulari mostrano vari livelli di espressione genica e proteica di CXCR5 e CXCL13; alcune di esse esprimono entrambe le molecole, suggerendo l'esistenza di un loop autocrino. Nelle sezioni di GNB-SR è rilevabile CXCL13 e non CXCR5. Dal punto di vista funzionale, le cellule di NB CXCR5+ migrano verso la rhCXCL13 e il trattamento con rhCXCL13 inibisce la proliferazione cellulare.

Conclusioni. Si può ipotizzare l'esistenza di un cross-talk tra Nbc e Ssc mediato dall'asse CXCL13-CXCR5 che crea un microambiente in cui la proliferazione e la disseminazione dei Nbc maligni è inibita dall'azione locale di CXCL13 secreta dalle Ssc, che contrasta per gradiente la conosciuta attrazione esercitata da CXCL13 rilasciata dal BM. Ciò potrebbe spiegare perché i GNB-SR normalmente non sono tumori metastatici.

P004**RISULTATI PRELIMINARI DELL'ASSOCIAZIONE TOPOTECAN-VINCRISTINA-DOXORUBICINA IN PAZIENTI AFFETTI DA NEUROBLASTOMA METASTATICO SCARSAMENTE RESPONSIVI ALLA TERAPIA DI PRIMA LINEA (COJEC)**

Amoroso L,¹ Valteau-Couanet D,² Makin G,³ Ladenstein R,⁴ Conte M,¹ Luksch R,⁵ Battaglia T,¹ Viscardi E,⁶ Zanazzo A,⁷ Asaftei S,⁸ D'Angelo P,⁹ Di Cataldo A,¹⁰ Galleni B,¹ Nantron M,¹ Garaventa A¹

¹Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy; ²Istituto Gustave Roussy, Villejuif, Francia; ³Università di Manchester, UK; ⁴Institute Children's Cancer Research, Vienna, Austria; ⁵Istituto Nazionale Tumori, Milano, Italy; ⁶Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Padova, Italy; ⁷Istituto per l'Infanzia "Burlo Garofolo", Trieste, Italy; ⁸O.I.R.M. - S. Anna, Torino, Italy; ⁹Ospedale dei Bambini, Palermo, Italy; ¹⁰Policlinico Universitario, Catania, Italy

Introduzione e Obiettivi. L'obiettivo dello studio è valutare l'efficacia e la tossicità dell'associazione Topotecan-Vincristina-Doxorubicina (TVD) in pazienti affetti da neuroblastoma metastatico scarsamente responsivi alla terapia di induzione (COJEC) secondo il protocollo HR-NBL-1 SIOPEN.

Metodi. Sono stati considerati eleggibili allo studio pazienti con età superiore ad 1 anno, affetti da neuroblastoma metastatico non in remissione completa (RC) delle metastasi dopo terapia di induzione (COJEC). Il Topotecan è stato somministrato alla dose di 1.5 mg/m²/die per 5 giorni, seguito da vincristina, 2 mg/m² e doxorubicina, 45 mg/m² in infusione di 48 ore. Tutti i pazienti sono stati valutati dopo 2 cicli TVD. I pazienti in RC o VGPR a livello del tumore primitivo e in RC a livello delle metastasi, sono stati sottoposti a chemioterapia ad alte dosi con BU-MEL o CEM, seguita da infusione di cellule staminali periferiche (CSP). I pazienti con persistenza di metastasi hanno ricevuto 2 cicli supplementari di TVD e poi rivalutati; se in RC o VGPR con RC delle metastasi hanno continuato il trattamento secondo il protocollo HR-NBL-1 (BU-MEL), braccio standard.

Risultati. Sono stati arruolati nello studio 68 pazienti. Dei 51 pazienti valutabili dopo 2 cicli TVD, 3 erano in RC, 11 in VGPR, 17 in RP, 6 in MR, 12 in NR, 2 in PD (risposta complessiva 60%). Dopo 2 cicli TVD, 23 pazienti erano in RC delle metastasi e sono stati sottoposti a chemioterapia ad alte dosi (randomizzazione BU-MEL vs CEM). La tossicità è stata prevalentemente ematologica. 49 pazienti hanno presentato una neutropenia di grado 4, 44 una trombocitopenia di grado 4 e 11 anemia di grado 4 dopo il primo ciclo. 43 pazienti hanno sviluppato una neutropenia di grado 4, 35 una trombocitopenia di grado 4 e 12 anemia di grado 4 dopo il secondo ciclo. Per 19 pazienti è stata necessaria terapia antibiotica in regime di ricovero dopo il primo ciclo e in 15 pazienti dopo il 2 ciclo. Attualmente dei 68 pazienti arruolati 26 sono vivi.

Conclusioni. L'associazione TVD ha mostrato di essere attiva e ben tollerata in pazienti affetti da neuroblastoma metastatico scarsamente responsivi alla terapia di prima linea.

P005**ESPERIENZA DECENNALE DELL'AIEOP NEL TRATTAMENTO DELL'EPENDIMOMA INTRACRANICO DEI BAMBINI AL DI SOTTO DEI 3 ANNI CON OMISSIONE O DILAZIONE DELLA RADIOTERAPIA**

Massimino M, Gandola L, Barra S, Giangaspero F, Casali C, Potepan P, Di Rocco C, Nozza P, Collini P, Viscardi E, Bertin D, Biassoni V, Cama A, Milanaccio C, Modena P, Balter R, Tamburrini G, Peretta P, Mascarin M, Scarzello G, Fidani P, Milano GM, Sardi I, Genitori L, Garrè ML

Pediatria, Radiotherapia, Radiologia e Anatomia Patologica, Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale Tumori, Milano; Radiotherapia, Istituto Tumori, Neurochirurgia e Patologia, Osp. G. Gaslini, Genova; Neuropathologia, La Sapienza, Roma and Neuromed, Pozzilli; Neurochirurgia 2, Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano; Chirurgia Pediatrica, Università Cattolica, Policlinico Gemelli, Roma; Oncologia Pediatrica, Università, e Radiotherapia, Padova; Oncologia Pediatrica, e Neurochirurgia, OIRM, Università, Torino; Unità 1 di Oncologia Sperimentale e Radiotherapia, CRO, Aviano; Oncologia Pediatrica, Ospedale Borgo Roma, Verona; Oncologia Pediatrica Ospedale Bambino Gesù, Roma; Oncologia Pediatrica, Osp. Silvestrini, Perugia, Oncologia Pediatrica and Neurochirurgia, Ospedale Meyer, Firenze, Italy

Introduzione e obiettivi. I protocolli terapeutici degli anni Novanta, utilizzando estesamente la chemioterapia (CT) adiuvante avevano lo scopo di ritardare/omettere la radioterapia (RT) per risparmiare le sequele nei bambini più piccoli. Abbiamo trattato seguendo questa filosofia 41 bambini inferiori ai 3 anni di età con ependimoma intracranico tra il 1994 e il 2003.

Metodi. Dopo l'intervento chirurgico, la CT è stata: Protocollo 1) 4 blocchi di vincristina, highdose methotrexate 5 gr/m² e ciclofosfamide 1,5 gr/m² alternati con cisplatino 90 mg/m² e VP16 450 mg/m² per 14 mesi; successivamente è stato utilizzato il Protocollo 2) VEC (VCR, VP16 300 mg/m² e ciclofosfamide 3 gr/m²) per 6 mesi. La RT era prevista in caso di residuo tumorale dopo aver completato la CT o di progressione.

Risultati. Abbiamo trattato 23 maschi e 18 femmine, di un'età media di 22 mesi, 14 con il protocollo 1 e 27 con il 2; 22 avevano una resezione completa, 19 avevano residui. L'ependimoma era di grado 2 in 25 casi e di grado 3 in 16; i tumori erano infratentoriali in 37 e supratentoriali in 4. Un bambino aveva metastasi intracraniche; 29 hanno avuto progressione locale dopo una mediana di 9 mesi. L'EFS è stato del 26% a 3/5 anni, 23% a 8 anni. Un bambino è morto di sepsi, un altro ha sviluppato un glioblastoma 72 mesi dopo la RT. La PFS è stata del 27% a 3/5/8 anni; l'OS stata del 48%, 37% e 28% a 3, 5 e 8 anni, rispettivamente. Dei 13 superstiti, 6 non hanno mai ricevuto RT; il loro esito intellettuale non è stato significativamente diverso dai bambini che hanno ricevuto anche la RT.

Conclusioni. I nostri risultati confermano EFS / OS insoddisfacenti per il trattamento con chemioterapia di prima linea nell'ependimoma; non è inoltre possibile affermare che il risultato neurocognitivo sia migliore nei pochi sopravvissuti che non hanno ricevuto la RT.

P006**ESPRESSIONE DELLA CHINASI RECETTORIALE ALK NEL RABDOMIOSARCOMA**

Zin A, Bonvini P, Bisogno G, Alaggio R,¹ De Bortoli M, Garaventa A,² Gambini C,³ De Sio L,⁴ D'Angelo P,⁵ Ladogana S,⁶ D'Onofrio V,⁷ De Vito R,⁴ Di Cataldo A,⁸ Carli M, Rosolen A

¹Clinica di Oncoematologia Pediatrica ed Istituto di Anatomia Patologica; ²Azienda Ospedaliera-Università di Padova; Medicina IV ed ³Anatomia Patologica, IRCCS Gaslini, Genova; ⁴Ospedale Bambino Gesù, Roma; ⁵Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Di Cristina, Palermo; ⁶Istituto Casa Sollievo della Sofferenza, S. Giovanni Rotondo; ⁷Ospedale Pausilipon, Napoli; ⁸Policlinico G. Rodolico, Catania; per il CSS-Sarcomi Parti Molli AIEOP

Introduzione ed obiettivi. ALK è un recettore trans-membrana ad attività tirosin chinasi (TK) originariamente identificato come proteina oncogenica di fusione nel linfoma anaplastico a grandi cellule (ALCL), e più recentemente in alcune neoplasie pediatriche di origine neuroectodermica. Nel rhabdomyosarcoma (RMS) ALK è espresso sia nell'istotipo alveolare (RMSA) che in quello embrionale (RMSE), ma i livelli di espressione e il significato funzionale della stessa non sono ancora noti. Scopo dello studio è la valutazione quantitativa dell'espressione di ALK in biopsie di RMS, sia a livello trascrizionale che post-traduzionale, in relazione ad istologia e stadio di malattia.

Metodi. I livelli di mRNA di ALK sono stati analizzati mediante RT-PCR quantitativa in 18 linee cellulari e in 61 biopsie di RMS. Il gene ALK è stato sequenziato bidirezionalmente in 38 campioni (29 tumori, 6 aspirati midollari e 3 liquidi pleurici). L'espressione proteica nelle linee cellulari e nei campioni biologici di RMS è stata misurata mediante immunoblotting.

Risultati. Le linee cellulari di RMS positive per la traslocazione t(2;13)(q35;q14) o t(1;13)(q36;q14) esprimono livelli di mRNA di ALK e di proteina non fosforilata significativamente superiori rispetto a quelle negative (p value uguale a 0.032) o al muscolo scheletrico fetale (MSF) (p value uguale a 0.036), in assenza di mutazioni puntiformi del gene. Analogamente, l'espressione del trascritto nei tumori, pur variabile (da 1 a 13370 volte più espresso rispetto al MSF), è nettamente superiore nei casi di RMS con traslocazione (mediana uguale a 1217) rispetto ai non traslocati (mediana uguale a 22) (p value inferiore a 0,001), con corrispondente aumentata espressione proteica. L'analisi mutazionale degli esoni 20, 23 e 25 eseguita su 38 campioni biologici non ha rilevato mutazioni puntiformi attivanti, come invece osservato in altri tumori pediatrici, suggerendo un'attività di ALK nel RMS strettamente dipendente dalla presenza di ligando specifico.

Conclusioni. Questo, che è il primo studio sistematico di ALK nel RMS, dimostra che nel RMS alveolare con traslocazione t(2;13)(q35;q14) o t(1;13)(q36;q14) l'espressione di ALK è significativamente superiore rispetto al RMS alveolare negativo per le traslocazioni ed al RMS embrionale, pur in assenza di attività chinasi costitutiva. Studi sul significato funzionale di ALK nel RMS sono attualmente in corso.

**P007****RABDOMIOSARCOMA CON METASTASI MAMMARIE ALL'ESORDIO. ESPERIENZA DEL GRUPPO AIEOP-STS NEGLI ULTIMI 20 ANNI**

D'Angelo P,¹ Carli M,² Ferrari A,³ Alaggio R,² Manzitti C,⁴ Mura R,⁵ Miglionico L,⁶ Scagnellato A,² Di Cataldo A,⁷ Grigoli A,¹ Cecchetto G,² Bisogno G,² per il CSS SPM dell'AIEOP

Centri AIEOP di ¹Palermo, ²Padova, ³Milano INT, ⁴Genova, ⁵Cagliari, ⁶San Giovanni Rotondo, ⁷Catania, Italy

Introduzione. L'infiltrazione metastatica del seno da parte di neoplasie non mammarie è una condizione molto rara in età pediatrica. Linfoma, leucemia, neuroblastoma e sarcomi delle parti molli, specialmente il rhabdomyosarcoma (RMS) hanno maggiore tendenza a metastatizzare sul seno. Scopo dello studio. Valutare le caratteristiche cliniche, le modalità del trattamento ed il successivo follow up dei pazienti con RMS metastatico alle mammelle, arruolati negli ultimi 20 anni nei protocolli AIEOP, allo scopo di ottenere informazioni per ottimizzare sia l'approccio diagnostico iniziale che quello terapeutico.

Pazienti e metodi. Tutti i dati dei pazienti in studio sono stati derivati dal database del Gruppo STS dell'AIEOP (età, sesso, data e tipo di diagnosi, protocollo di terapia ed outcome finale) ed attraverso l'esame della cartella clinica.

Risultati. Dal 1988 al 2008 tra 189 pazienti con RMS metastatico ne abbiamo identificato 7 con coinvolgimento mammario all'esordio (3.7%). Tutti i pazienti, di sesso femminile, avevano età tra 13 e 17 anni (mediana 14), istologia alveolare ed interessamento di 2-5 sedi metastatiche (soprattutto scheletro, linfonodi e midollo osseo). Il tumore primitivo era localizzato alle estremità in 3/7 casi. Nonostante un trattamento aggressivo tutte le pazienti sono decedute per progressione di malattia dopo una sopravvivenza mediana di 20 mesi. In 6 pazienti la causa del fallimento è stata la recidiva a distanza (in 2 casi a livello mammario).

Conclusioni. Considerando soltanto i pazienti con metastasi mammarie all'esordio abbiamo rilevato un'incidenza del 3.7%. Il sesso femminile e l'età 13-17 anni sembrano supportare l'ipotesi che la fase dello sviluppo puberale, influenzando la vascolarizzazione mammaria, possa essere importante nel determinare un maggiore rischio di metastasi ematogene in questa inusuale sede. Tutte le pazienti avevano istologia alveolare ed una malattia ampiamente disseminata con una prognosi infausta a dispetto di un trattamento aggressivo. In conclusione, un'accurata valutazione del seno può essere indicata in tutte le femmine di età 11-17 anni, in fase puberale o post-puberale, con istologia alveolare, specialmente nei casi in cui il tumore primitivo origina dalle estremità. Abbiamo anche la necessità in questi casi di esplorare approcci terapeutici differenti e più promettenti, comprese misure locali per un maggior controllo del coinvolgimento mammario.

P008**INFILTRAZIONE MIDOLLARE NEGLI INFANTS CON NEUROBLASTOMA DISSEMINATO**

Sorrentino S,¹ Parodi S,³ Gigliotti AR,¹ Rosanda C,² Pasino M,² Scuderi F,² Defferrari R⁴ De Bernardi B¹

¹Dipartimento di Ematologia, ²Laboratorio di Ematologia, ³Sezione di Epidemiologia e Biostatistica, Istituto Giannina Gaslini, ⁴Laboratorio dell'Associazione Italiana Neuroblastoma, Istituto Nazionale Tumori, Genova, Italy

Introduzione ed obiettivi. La definizione di neuroblastoma stadio 4S implica un'infiltrazione midollare inferiore al 10%. Tut-

tavia, lo studio dell'infiltrazione midollare è una procedura che richiede tempo ed esperienza, e questo dà ragione dell'assenza di pubblicazioni a tale riguardo. Inoltre, mancano per questi pazienti studi di correlazione tra presenza/entità dell'infiltrazione midollare e decorso clinico/sopravvivenza.

Metodi. Abbiamo rivisto i vetrini della valutazione midollare alla diagnosi di infants con neuroblastoma disseminato inclusi tra Gennaio 1998 e Luglio 2008 nel Registro Italiano Neuroblastoma. L'aspirato era eseguito dalla cresta iliaca e i vetrini erano colorati secondo il metodo di Wright-Giemsa. Gli stessi esaminatori nel corso dello studio (CR, MP, FS) hanno valutato i vetrini indipendentemente, senza conoscere i dati clinici. Dei 141 infants, 66 avevano i vetrini centralizzati e valutabili. L'infiltrazione è stata definita nel seguente modo: "0" [assente], "+" [minima] o "++" [da moderata a massiva].

Risultati. Nei 66 pazienti valutati, l'infiltrazione midollare era "0" in 15, "+" in 43 e "++" in 8. L'infiltrazione "0" era meno frequente nello stadio 4 rispetto al 4S (12% v 33%; P=.076). L'infiltrazione "+" era egualmente rappresentata negli stadi 4 e 4S (64% v 67%). L'infiltrazione "++" era presente nel 24% dei pazienti di solo stadio 4. La sopravvivenza complessiva a 3 anni era 79% per tutti i pazienti e 87% e 76% per quelli senza e con infiltrazione midollare, rispettivamente (P=.356). Tra i pazienti senza infiltrazione, la sopravvivenza dei pazienti di stadio 4 era inferiore rispetto allo stadio 4S (75% v 91%; P=.788). Tra i pazienti con infiltrazione, la sopravvivenza tra stadio 4 e 4S era sovrapponibile (76% vs 77%). Nello stadio 4, l'infiltrazione "+" era associata ad una migliore sopravvivenza rispetto all'infiltrazione "++" (84% vs 56%; P=.086). L'amplificazione del gene MYCN fu documentata in 10/63 pazienti e non correlava con la presenza/assenza e l'entità dell'infiltrazione. I pazienti con amplificazione genica avevano una sopravvivenza peggiore (25% vs 89%, P<.001).

Conclusioni. Le differenze in termini di sopravvivenza in rapporto alla presenza/assenza ed entità dell'infiltrazione midollare non hanno raggiunto livello di significatività. È auspicabile che allo studio cito-morfologico dell'infiltrato midollare vengano affiancate moderne tecniche molecolari.

Tabella. Infiltrazione midollare in relazione allo stadio

| Grado di infiltrazione | N. di pazienti | % | Stadio | | | | p |
|------------------------|----------------|------|----------------|------|----------------|------|-------|
| | | | 4 | | 4S | | |
| | | | N. di pazienti | % | N. di pazienti | % | |
| totale | 66 | 100 | 33 | 100 | 33 | 100 | |
| "0" | 15 | 22.7 | 4 | 12.1 | 11 | 33.3 | 0.076 |
| "+" | 43 | 65.2 | 21 | 63.7 | 22 | 66.7 | |
| "++" | 8 | 12.1 | 8 | 24.2 | 0 | 0 | |

P009**FATTIBILITÀ DELLA 131-MIBG TERAPEUTICA ASSOCIATA A CHEMIOTERAPIA AD ALTE DOSI E TRAPIANTO AUTOLOGO DI CELLULE STAMINALI PERIFERICHE IN PAZIENTI AFFETTI DA NEUROBLASTOMA AD ALTO RISCHIO**

Amoroso L,¹ Nantron M,¹ Hanau G,¹ Dallorso S,¹ Sorrentino S,¹ Conte M,¹ Cabria M,² Bianchi P,² Garaventa A¹

¹Istituto Giannina Gaslini, Genova; ²S.C. Medicina Nucleare, Ospedali Galliera, Genova, Italy

Introduzione e Obiettivi. La meta-iodo-benzil-guanidina (MIBG) è un analogo strutturale della noradrenalina, elettiva-

mente captata dalle cellule dei tessuti di derivazione neuroectodermica. Il composto radiomarcato 131-123-I MIBG è attualmente impiegato nella diagnosi scintigrafica e nella terapia dei tumori derivanti dalla cresta neurale soprattutto feocromocitomi, neuroblastomi, carcinomi midollari della tiroide. Scopo dello studio è valutare la tossicità del trattamento radiometabolico con 131-I MIBG associato a chemioterapia ad alte dosi e autotrapianto di cellule staminali periferiche (HDC-CSP) in pazienti affetti da neuroblastoma con malattia residua dopo trattamento di prima linea o in recidiva.

Metodi. Sono stati valutati 50 pazienti affetti da neuroblastoma refrattario o in recidiva, con lesioni captanti la 131-123-I MIBG, con lo scopo di valutare la tossicità acuta e tardiva della HDC-CSP associata a trattamento radiometabolico. In funzione della diversa sequenza del trattamento chemioterapico e radiometabolico i pazienti sono stati suddivisi in tre differenti gruppi. Il primo gruppo ha ricevuto il trattamento radiometabolico con 131-I MIBG seguito da HDC-CSP, il secondo gruppo HDC-CSP seguito da trattamento radiometabolico con 131-I MIBG e il terzo gruppo ha ricevuto un doppio trattamento radiometabolico con 131-I MIBG associato a una doppia HDC-CSP.

Risultati. Il primo gruppo, costituito da 7 maschi e 7 femmine, ha ricevuto una dose mediana di 131I MIBG pari a 7.30 mCi/kg in media 25 giorni prima della HDC-CSP. Il secondo gruppo, costituito da 9 maschi e 11 femmine, ha ricevuto una dose mediana di 131-I MIBG pari a 7.14 mCi/kg in media 42 giorni dopo HDC-CSP. Il terzo gruppo, costituito da 10 maschi e 6 femmine, ha ricevuto una doppia dose di 131-I MIBG pari a 6 mCi/kg e 5.4 mCi/kg associata ad una doppia HDC-CSP. L'intervallo mediano tra il primo e secondo trattamento radiometabolico è stato di 55 giorni, tra la prima e seconda HDC-CSP di 57.5 giorni. Le tossicità acute di grado 4 o 3 sono state rappresentate da trombocitopenia in tutti i 50 pazienti, neutropenia febbrile in 44, tossicità gastro-intestinale in 30, infezioni documentate in 7. Le tossicità tardive sono state rappresentate da ipotiroidismo in 15 pazienti, LMA in 2 e pneumopatia in 2.

Conclusioni. Questo studio mostra che il trattamento radiometabolico con 131-I MIBG può essere associato a HDC-CSP in pazienti affetti da neuroblastoma ad alto rischio.

P010

RISULTATI PRELIMINARI DELLO STUDIO OSSERVAZIONALE SULLE LESIONI SOPRARENALI IN ETÀ PRE E PERINATALE (0-90 GIORNI DI VITA)

Conte M,¹ Castellano A,² Luksch R,³ Viscardi E,⁴ Tonegatti L,⁵ D'Angelo P,⁶ Arcamone G,⁷ Lisi G,⁸ Battisti L,⁹ Nantron M,¹ Battaglia T,¹ Fagnani A,¹⁰ Gigliotti AR¹⁰

¹Dipartimento Emato-Oncologia Pediatrica Istituto Giannina Gaslini Genova, ²U.O. di Oncologia Pediatrica Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma, ³Divisione di Oncologia Pediatrica Istituto Nazionale Tumori Milano, ⁴Clinica di Onco-Ematologia Pediatrica Azienda Ospedaliera/Università di Padova, ⁵Chirurgia Pediatrica Spedali Civili di Brescia, ⁶Divisione di Emato-Oncologia Pediatrica Ospedale dei Bambini di Palermo, ⁷U.O. di Pediatria "Federico Vecchio" - Azienda Ospedaliera "Policlinico Consorziale" di Bari, ⁸U.O. Clinica di Chirurgia Pediatrica Università G. D'Annunzio di Chieti- Pescara, ⁹Dipartimento di Pediatria di Bolzano, ¹⁰Chirurgia Pediatrica Fondazione IRCCS Cà Granda OMP-Milano, Italy

Introduzione e obiettivi. L'utilizzo capillare di tecniche di screening ecografico ha comportato negli ultimi anni un incremento nel numero delle diagnosi di lesioni surrenali che a que-

st'età sono in genere causate da un'emorragia surrenalica o da un neuroblastoma (NB). La possibilità di regressione spontanea in entrambe le situazioni impone oggi un management più conservativo al fine di evitare rischi per il bambino. Scopo dello studio è descrivere l'incidenza, le caratteristiche d'esordio e l'evoluzione di queste lesioni adottando solo un protocollo di sorveglianza.

Metodi. I bambini entro 90 giorni di vita portatori di lesione surrenalica inferiore a 5 cm di diametro, in assenza di metastasi o sintomi clinici/metabolici significativi sono stati considerati eleggibili per lo studio; ad essi è stato applicato il protocollo osservazionale (Tabella 1) previo consenso dei genitori o tutori legali.

Risultati. Nel periodo 1.2008/12.2009, 33 casi (21M/12F) sono stati arruolati allo studio, 15 con diagnosi prenatale (med. 32 sett. di gestazione). Il diametro medio della lesione era di 2.8 cm (range 0.8-5 cm) e non vi era predominanza di lato. 5 casi avevano malformazioni associate (2 vie urinarie, 2 SNC, 1 atresia esofagea). 7 casi sono stati sottoposti ad esame TC, 9 ad RMN e 6 a MIBG (positiva in 2). 5/24 testati avevano catecolamine patologiche e 3/21 LDH superiore a 1000 UI/L. In 12/33 casi (36%) la lesione è regredita completamente (med.13 sett.), 5 casi con lesione inferiore a 1 cm alla 30esima sett. hanno proseguito il follow up per decisione medica, 7 sono ancora in osservazione e 9 sono stati operati. Di questi 6 sottoposti a chirurgia per progressione locale in 4 casi e metastatica in 2 (comparsa di lesioni epatiche) e 3 per scelta del curante. 7/9 sono risultati NB con istologia e biologia favorevole eccetto un caso che presentava MYCN gain e delezione 1p, 2/9 avevano altra patologia (sequestro polmonare e cisti splenica). 7/7 casi con NB istologicamente documentato sono in remissione completa con una mediana di osservazione di 10 mesi.

Conclusioni. Lo studio dimostra come una politica di 'wait and see' sia giustificata nella gestione di lesioni surrenali del bambino nei primi mesi di vita riducendo così il numero di procedure chirurgiche rischiose. Nella nostra esperienza solo il 20 % circa di tali lesioni tende ad una progressione e pur in presenza di un vero NB questo è suscettibile di cura con ottima prognosi a distanza.

Tabella 1. Programma di follow-up. Il tempo 0 corrisponde al 1° giorno di vita per i bambini con diagnosi prenatale, e al giorno della prima osservazione per i casi con diagnosi perinatali.

| FOLLOW UP (settimane) | | | | | | | | | S U R R E Y |
|-------------------------|---|---|---|---|----|----|----|----|----------------------------|
| WEEKS | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 18 | 24 | 30 | |
| US | + | + | + | + | + | + | + | + | |
| CATECOLAMINE | + | | + | | + | + | | + | |
| MRI O TAC | | | | | ← | → | | | |
| MIBG | | | | | ← | → | | | |

P011

IRRADIAZIONE CRANIOSPINALE CON TOMOTERAPIA

Mascarin M, *Drigo A, Chiovati P*, Gigante M, Dassie A*, Balter R°, Sala F°, Migliorati R^, Cinalli G^, Zanazzo G^, Nocerino D*, Skrap* M, De Zen L., Capra E*, Trovò MG

Dipartimento di Oncologia Radioterapica, Fisica Sanitaria*, IRCCS Centro di Riferimento Oncologico, Aviano (PN). Neurochirurgia Verona°, Napoli^, Udine*. Oncologia Pediatrica Verona°, Napoli^, Trieste^, Udine*, Pordenone", Italy

Introduzione ed Obiettivi. La Tomoterapia elicoidale (Tomo) è una tecnica innovativa che permette la radioterapia (RT) guidata dalle immagini, attraverso un sistema in cui testata, lettino e multileaf si muovono durante il trattamento. Il risultato



porta ad un'alta conformazione di dose. Questa tecnica è stata confrontata con l'irradiazione craniospinale (CSI) standard.

Metodi. nel nostro Istituto dal 2006 al 2009, 15 bambini di età compresa tra i 2-9 anni sono stati sottoposti a Tomo CSI, per tumore cerebrale: 8 medulloblastomi, 2 PNET, 3 gliomi metastatici, 1 germ cell metastatico, 1 ATRT. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una prima fase di Tomo CSI per una dose di 23.4Gy in 13 frazioni. Nella pianificazione reni, polmoni, cuore, tiroide, occhi, lenti e denti sono stati studiati come organi a rischio. Ogni piano di cura è stato confrontato con la CSI standard (2 campi LL encefalici + 1 campo diretto posteriore per il midollo) studiando i seguenti parametri sia per il body e per gli organi a rischio: Dose Media, Dose Massima e Dose Integrale (DI: quantità di energia depositata in un corpo o in un organo a rischio in seguito all'irradiazione) (D'Souza, Med Phys 2003). Tanto minore è la DI tanto migliore è il risultato. Per il Planned Target Volume (PTV) abbiamo analizzato a parità di prescrizione (95% della dose) i seguenti parametri: Conformity Index (CI) (van't Riet A *et al.*, IJRBP 1997) e l'Homogeneity Index (HI) (Wo VWC *et al.*, BJR 2004). Il CI esprime la capacità dell'irradiazione di conformarsi solo al bersaglio e deve tendere a 1. L'HI esprime la capacità di erogare una dose omogenea al PTV e deve tendere a zero.

Risultati. la Dose Media è più bassa nella Tomo rispetto alla CSI standard per occhi, lenti, cuore, tiroide. La Dose Massima è sempre migliore nella Tomo. La DI è a favore della Tomo per occhi, tiroide, cuore, mentre per l'intero body è sfavorevole in media del 10% rispetto alla CSI standard (111 vs 99 Gy x kg). Il CI e l'HI sono entrambi a favore della Tomo (CI 0.77 vs 0.70) (HI 0.05 vs 0.13).

Conclusioni. La Tomo CSI consente un migliore risparmio degli organi a rischio vicini al target, con migliore conformazione ed omogeneità di dose. Questo a scapito di un aumento di circa il 10% della dose integrale al body. Ulteriori studi sono necessari per valutare gli effetti collaterali a lungo termine di questa tecnica, in particolare per quanto riguarda l'irradiazione a basso dose dei volumi periferici.

P012

ATTIVITÀ PRO-APOPTOTICA E ANTI-MIGRATORIA DELL'INIBITORE DELLE PROTEASI SAQUINAVIR SU LINEE DI NEUROBLASTOMA.

Timeus F, Crescenzo N, Lupino E,² Ricotti E,¹ Doria A, Foglia L, Pagliano S, Buccinnà B,² Ramondetti C,² Rinaudo M.T,² Tovo PA,¹ Piccinini M,² Cordero di Montezemolo L

Oncoematologia Pediatrica, Università di Torino, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, ¹Dipartimento di Pediatria, Università di Torino, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino; ²Dipartimento di Medicina e Oncologia Sperimentale, Sezione di Biochimica, Università di Torino, Italy

Introduzione e obiettivi. Abbiamo precedentemente osservato che l'inibitore delle proteasi saquinavir, usualmente utilizzato nel trattamento dei pazienti HIV positivi, esercita attività anti-proliferativa su linee di neuroblastoma. Nel presente lavoro abbiamo indagato l'azione anti-migratoria e pro-apoptotica del saquinavir su due linee di neuroblastoma e i meccanismi molecolari ad essa collegati.

Metodi. Linee di neuroblastoma: SJ-N-KP e IMR5.

Condizioni di coltura. RPMI1640+ FCS 1% o 10% in presenza di varie concentrazioni di saquinavir da solo o associato a imatinib. Test di apoptosi: binding della annessina V. Western blot: Ser Akt, Akt totale, NF-kB p50 e p65, ubiquitinati, p53, BAX e caspasi 3. Migrazione cellulare: scratch test.

Risultati. Mentre in presenza di FCS 10% il saquinavir eser-

citava attività pro-apoptotica a partire dalla concentrazione di 20 microM, in presenza di FCS 1% tale attività era evidente già a 10 microM, concentrazione nel range terapeutico osservato nei pazienti HIV+. Nelle colture di controllo con FCS 1% non vi era aumento della percentuale di cellule apoptotiche rispetto ai controlli in FCS 10%. Nelle colture con FCS 1% dopo esposizione a saquinavir 10 o 15 microM per 24 ore abbiamo osservato una significativa up-regolazione di BAX e caspasi 3, associata ad un accumulo di derivati ubiquitinati. Contrariamente a quanto osservato in altri modelli sperimentali con differenti inibitori delle proteasi, dopo esposizione a saquinavir 20 microM per 24 ore l'espressione di AKT totale e fosforilato in Ser 473 risultava invariata. L'espressione nucleare di NFkB p50 e p65 era ridotta approssimativamente del 20%, 50% e 80% dopo esposizione a saquinavir 1, 5 e 10 microM, rispettivamente. I livelli dell'oncosoppressore p53 risultavano inoltre significativamente aumentati nelle 2 linee dopo esposizione a saquinavir 5 microM per 24 ore. Saquinavir inibiva la migrazione delle 2 linee a partire dalla concentrazione di 5 microM. L'associazione con imatinib a varie concentrazioni (0.01, 0.1, 1, 5 microM) aumentava significativamente tutti i fenomeni sopra descritti.

Conclusioni. Il saquinavir è una molecola largamente utilizzata nel trattamento a lungo termine dei pazienti HIV positivi. La sua attività anti-proliferativa, pro-apoptotica e anti-migratoria su linee di neuroblastoma a concentrazioni terapeutiche la rende potenzialmente interessante nel trattamento di una patologia che presenta tuttora prognosi sfavorevole negli stadi più avanzati.

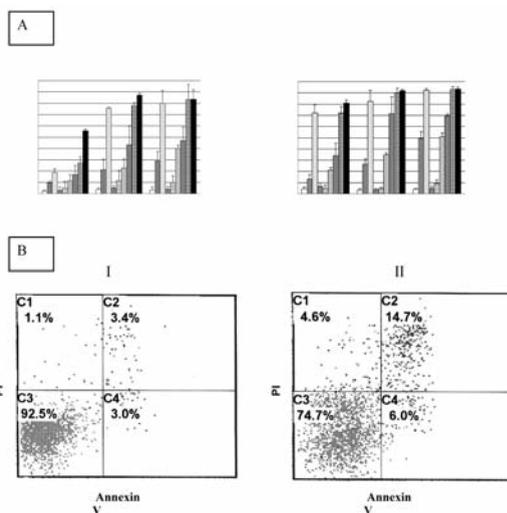


Figura 1. A) percentuale di cellule apoptotiche dopo esposizione per 24, 48, 72 ore a diverse concentrazioni di saquinavir (Saq) da solo o associato ad imatinib (Im) nelle linee di neuroblastoma SJ-N-KP e IMR5. B) analisi citofluorimetrica rappresentativa del binding di Annessina V nella linea IMR5 in condizioni basali (I) e dopo esposizione per 24 ore a saquinavir 10 microM (II). PI : propidio ioduro.

P013**CITOTOSSICITÀ MEDIATA DA CELLULE NK ALLOREATTIVE VERSO COLTURE CELLULARI PRIMARIE DA TUMORI SOLIDI PEDIATRICI AD ALTO RISCHIO: UN MODELLO PER PREVEDERE L'EFFICACIA DEL TRAPIANTO APOLOIDENTICO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE.**

Bosi A,¹ Ruggeri L,⁶ Bolda F,¹ D'Ippolito C,² Schumacher RF,² Notarangelo LD,² Berchich L,³ Lonardi S,³ Carella G,⁴ Gorio C,² Pulcini S,² Tonegatti L,⁵ Velardi A,⁶ Porta F,² Lanfranchi A¹

¹Laboratorio Cellule Staminali Oncoematologia Pediatrica e Trapianto Midollo Osseo Ospedale dei Bambini - A.O. Spedali Civili di Brescia - Brescia; ²Oncoematologia Pediatrica e Trapianto Midollo Osseo, Ospedale dei Bambini - A.O. Spedali Civili di Brescia - Brescia; ³I Anatomia e Istologia Patologica A.O. Spedali Civili di Brescia - Brescia; ⁴Laboratorio Immunologia U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica A.O. Spedali Civili di Brescia - Brescia; ⁵U.O. Chirurgia Pediatrica Ospedale dei Bambini - A.O. Spedali Civili di Brescia - Brescia; ⁶Sezione di Ematologia ed Immunologia Clinica Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Ospedale Santa Maria della Misericordia, Sant'Andrea delle Fratte, Perugia, Italy

Introduzione e Obiettivi. Nell'ambito dei trapianti di cellule staminali emopoietiche (CSE) da donatore aploidentico, è ben dimostrato l'effetto antileucemico esercitato dalle cellule NK, mediato dal mismatch tra recettori KIR del donatore e molecole HLA I del ricevente. Per quanto riguarda i tumori solidi pediatrici l'effetto graft versus tumor rimane da indagare. Il nostro studio ha avuto come obiettivi l'allestimento di colture tumorali da tumore primario e la valutazione *in vitro* della loro suscettibilità a citolisi mediata da cellule NK alloreattive, al fine di prevedere la fattibilità e l'efficacia di un trapianto aploidentico di CSE.

Metodi. Abbiamo studiato 14 casi afferenti al nostro centro, di cui 3 neuroblastomi IV stadio, 2 rhabdomyosarcomi, 3 tumori di Wilms, 2 sarcomi di Ewing, 1 neoplasia mesenchimale delle guaine nervose periferiche, 3 sarcomi di tipo adulto. È stata effettuata la tipizzazione HLA di pazienti e genitori (potenziali donatori) e valutato il genotipo e il fenotipo KIR. In 9 casi dal tumore primario è stato possibile allestire una coltura cellulare *in vitro*, valutarla mediante immunocitochimica e tipizzarla sierologicamente per HLA A e B. L'espressione di CD112, CD155, MIC A/B, ligandi dei recettori attivatori, e di molecole HLA di classe I è stata valutata in citometria a flusso. In 6 casi è stata saggiata l'attività citotossica di cellule NK alloreattive parentali verso i blasti dei pazienti e verso le colture tumorali.

Risultati. La tipizzazione HLA mostra che otto dei nostri pazienti presentano tutti e tre i ligandi KIR (HLA Bw4, HLA C1 e C2) per cui non possono trovare un donatore alloreattivo; un paziente risulta missing C2, come entrambi i genitori, mentre per 5 pazienti almeno un genitore risulta alloreattivo. I risultati dei test di attività NK verso i blasti dei pazienti confermano il modello ligando-ligando. In un caso le cellule da coltura tumorale sono risultate suscettibili a lisi da parte di cloni NK alloreattivi, in un altro si è evidenziata non suscettibilità alla lisi anche in presenza di alloreattività, in un terzo caso si è verificata lisi significativa anche da parte di cloni non alloreattivi. Le analisi mediante citometria a flusso hanno evidenziato scarsa espressione di ligandi attivatori in 2 colture.

Conclusioni. Lo studio dell'alloreattività *in vitro* può predire l'efficacia *in vivo* della citotossicità NK nei confronti del tumore primario ed essere determinante nella scelta del miglior donatore aploidentico.

P014**DOWN-REGOLAZIONE DEI GENI ANTAGONISTI DELLA PATHWAY DI WNT NEL MEDULLOBLASTOMA**

Valdora F,¹ Scaruffi P,² Banelli B,³ Moretti S,⁴ Bonassi S,⁵ Adolfo I,⁶ Zollo M,⁶ Oberthuer M,⁷ Theissen J,⁶ Romani M,³ Cinalli G,⁸ Iolascon A,⁸ Tonini GP,² Coco S²

¹Dipartimento di Oncologia Biologia e Genetica (D.O.Bi.G.), Università degli Studi di Genova; ²Oncologia Traslazionale Pediatrica, 3S.C. Genetica dei tumori; Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro (IST), Genova; ⁴LAMSADE - CNRS, Université Paris Dauphine, Paris, France; ⁵Epidemiologia Clinica e Molecolare IRCCS San Raffaele Pisana, Roma; ⁶CEINGE Napoli; ⁷Paediatric Oncology Centre, University Children's Hospital, Cologne (Germany); ⁸A.O. Santobono Napoli, Italy

Introduzione ed obiettivi. Il medulloblastoma (MB) è il più comune tumore embrionale del sistema nervoso centrale (SNC), origina dal neuroectoderma e si sviluppa nel cervelletto. Tre pathway (Shh-Ptch, Notch e Wnt) sono principalmente implicate nello sviluppo, nella crescita e nell'aggressività del MB. Per meglio caratterizzare le basi molecolari responsabili dello sviluppo e dell'aggressività del MB abbiamo eseguito lo studio del genoma e del trascrittoma in una serie di MB.

Metodi. Le analisi del genoma e del trascrittoma sono state eseguite su 19 casi di MB, con array-CGH e microarray ad alta risoluzione di oligonucleotidi (Agilent Technologies). Il livello di espressione dei geni (Dkk3, SFRP1, SFRP2 e MSX2) la cui espressione era 3 volte superiore o inferiore in almeno 14 campioni, rispetto a un pool di RNA di cervelletti di 10 bambini sani, è stato validato in qPCR con assay specifici (Primer Design) su 34 MB. L'analisi della metilazione dei promotori 1 e 3 di Dkk3 è stata eseguita su 32 MB mediante Pyrosequencing.

Risultati. L'analisi di espressione genica dei 19 MB ha selezionato 1752 geni (517 up- e 1235 down-regolati). Tra i geni differenzialmente espressi, i geni antagonisti della pathway di Wnt :Dkk3, SFRP1, SFRP2 e MSX2, erano significativamente down-regolati nei MB. Il basso livello di espressione di questi geni è stato confermato in qPCR: nel 71% dei casi per Dkk3, nel 76.5% per SFRP1 e nel 84% per MSX2. Il gene SFRP2 era down-regolato solo in un caso su 34. L'analisi del genoma ha evidenziato una bassa frequenza di delezione nei loci di tali geni: 5% per 11p15.3-15.2 (Dkk3), 15% per 8p12-11.1 (SFRP1) e 5% per 5q34-35 (MSX2). L'analisi dello stato di metilazione delle due regioni promotrici di Dkk3 ha mostrato un'ipermetilazione nel 25% (promotore 1) e nel 44% (promotore 3) dei casi. Tuttavia, la quantificazione in pyrosequencing ha evidenziato una percentuale di metilazione inferiore al 14% delle cellule tumorali.

Conclusioni. I dati suggeriscono che Dkk3, SFRP1 e MSX2 siano candidati geni oncosoppressori nello sviluppo del MB. L'analisi genomica ha escluso che la delezione dei loci dei tre geni possa essere responsabile della down-regolazione della loro espressione. La bassa percentuale di cellule tumorali che presentano l'ipermetilazione di Dkk3 esclude il silenziamento epigenetico come principale meccanismo della down-regolazione. È in corso lo studio dello stato di metilazione dei geni SFRP1, SFRP2 e MSX2.

**P015****INFUSIONE PROLUNGATA CONTINUA DI IFOSFAMIDE AD ALTE DOSI CON POMPA PORTATILE ESTERNA: TOSSICITÀ E EFFICACIA NEI SARCOMI PEDIATRICI ALLA RECIDIVA**

Meazza C, Casanova M, Luksch R, Podda, Favini F, Cefalo G, Massimino M, Ferrari A

Oncologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori Milano, Italy

Introduzione. L'ifosfamide (IFO) è un chemioterapico alchilante di comprovata efficacia nei sarcomi pediatrici delle parti molli e dell'osso. L'incremento delle dosi (>12-14 g/m²) è stato associato con incremento dei tassi di risposta e attività anche in casi precedentemente trattati con IFO a dosi standard (6-9 g/m²), ma è usualmente gravato da importante tossicità midollare. Poiché IFO è stabile fino a 9 giorni in soluzione salina, un metodo alternativo di infusione è quella prolungata continua.

Metodi. Chemioterapia con IFO 14 g/m² in infusione continua di 14 giorni (1 g/m²/die) è stata effettuata in pazienti pediatrici con sarcoma recidivato. La terapia è stata somministrata attraverso pompa esterna portatile, con mesna a dose equivalente e senza necessità di iperidratazione. La pompa veniva ricaricata dopo 7 giorni. Il ciclo chemioterapico, effettuato pertanto a domicilio, veniva ripetuto ogni 21 giorni.

Risultati. Dal 2005 al 2009, 14 pazienti (1-16 anni) sono stati inclusi nello studio. In totale, 66 cicli di terapia sono stati effettuati (2-12 per paziente, mediana 4). La terapia con IFO in pompa era una seconda linea chemioterapia per 4 pazienti, terza per 4, quarta per 4 e quinta per 2. Tutti i pazienti avevano precedentemente ricevuto polichemioterapia con IFO. Non è stata osservata nessuna tossicità ematologica G4; 4 pazienti hanno avuto tossicità ematologica G3 (in totale registrata nel 20% dei casi). Non si è registrata nessun tipo di tossicità G3-4 non ematologica. In termini di efficacia, la risposta alla chemioterapia è stata valutata dopo 3 cicli: risposta parziale (RP) nel 35% e stabilizzazione nel 28% dei casi. RP si sono avute in 2 su 4 sarcomi sinoviali, 2/3 sarcomi di Ewing, 1/5 rhabdomyosarcomi, 0/2 osteosarcomi; in 4/8 casi trattati in seconda-terza linea e 1/6 in quarta-quinta linea. Undici pazienti sono recidivati (tempo alla progressione 2-19 mesi), 2 sono in trattamento (7 e 10 cicli), uno è in remissione completa dopo 10 cicli e chirurgia sul residuo, 18 mesi dopo la sospensione del trattamento.

Conclusioni. In attesa dello sviluppo di nuovi farmaci molecolari mirati, la ricerca di schemi alternativi con farmaci citotossici classici può produrre risultati interessanti. La somministrazione prolungata continua attraverso pompa esterna portatile di IFO ad alte dosi è una terapia con un eccellente profilo di tossicità, con costi minimi e potenziale efficacia nei sarcomi recidivati già trattati con IFO a dosi standard.

P016**FUNZIONAMENTO E DISABILITÀ IN BAMBINI E ADOLESCENTI CON TUMORE CEREBRALE: RISULTATI CONCLUSIVI DEL PROGETTO PILOTA C&C**

Ajovalasit D,¹ Biassoni V,² Leonardi M,¹ Massimino M,² Riva D,¹ Vago C,¹ Usilla A,¹ Fidani P,³ Serra A,³ Secco D,³ Gentile S³

¹Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, INN CB, Milano; ²Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei tumori, INT, Milano; ³Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, OPBG, Roma, Italy

Introduzione ed obiettivi. Il progetto C&C consiste in uno studio pilota longitudinale di tipo osservazionale con lo scopo di ottenere un profilo di funzionamento e disabilità nel bambino

e adolescente con tumore cerebrale. Il progetto è stato finanziato dal Ministero della Salute per il 2006/08 e coordinato dalla Fondazione Besta di Milano in collaborazione con unità di neuro-oncologia pediatrica (Neurologia dello Sviluppo, INN CB Milano; Neuro-oncologia pediatrica, INT Milano; Oncologia pediatrica, OPBG Roma). Per la valutazione del gioco ha collaborato l'associazione di volontari Bambino in Ospedale ABIO. Scopo principale del progetto è stato quello di validare strumenti attraverso i quali valutare l'impatto della malattia neuro-oncologica nel paziente e nella famiglia di un bambino/adolescente con neoplasia cerebrale.

Metodi. 29 bambini su 30 attesi (37.9%M, 62.1% F) affetti da neoplasia del sistema nervoso centrale sono stati arruolati presso i centri coinvolti e intervistati mediante la somministrazione di appositi questionari (ICF-CY questionnaire; WHO-DAS II per bambini o proxy; HRQoL KIDSCREEN per bambini o genitori; le Scale VINELAND) previo Consenso informato. Le interviste sono state svolte per ciascun paziente in 3 tempi: dopo la chirurgia (T0), a 3 e 6 mesi (T1 e T2).

Risultati. Gli aspetti inerenti la partecipazione (socializzazione, scuola, attività quotidiane) sono risultati in più del 50% dei casi di forte impatto sulla vita di bambini e adolescenti anche dopo 6 mesi dall'intervento. La presenza di barriere è stata rilevata in meno del 10% dei casi. Emerge dunque il ruolo dell'ambiente quale principale facilitatore per il bambino/famiglia con patologia neuro-oncologica. Dal punto di vista della qualità di vita risulta una discrepanza tra la percezione del paziente e quella dei familiari.

Conclusioni. La fase pilota ha consentito di tracciare un profilo di funzionamento/disabilità dei bambini/adolescenti con patologia neuro-oncologica e di far emergere le aree in cui necessita la loro presa in carico a lungo termine anche in relazione agli effetti iatrogeni dei trattamenti e alle difficoltà psicologiche e psicosociali connesse.

P017**IL RABDOMIOSARCOMA LOCALIZZATO IN ETÀ PEDIATRICA: SONO MIGLIORATI I RISULTATI IN ITALIA? CONFRONTO TRA I PROTOCOLLI NAZIONALI RMS 88 E 96**

Pizzato C, Bisogno G, Ferrari A, Garaventa A, De Sio L, Arcamone G, Pession A, D'Angelo P, Schiavetti A, Ruggiero A, Zanazzo G, Indolfi P, Scarzello G, Cecchetto G, Scagnellato A, Carli M

Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Padova, Italy

Introduzione ed obiettivi. Dal 1979 è attivo in Italia il Gruppo Cooperativo Italiano (GCI) dei Sarcomi delle Parti Molli, ora denominato Soft Tissue Sarcoma Committee (STSC). Obiettivo: confrontare la sopravvivenza totale (ST) e libera da malattia (SLM) ottenuta nei pazienti (pz) arruolati nei protocolli nazionali RMS88 e RMS96.

Metodi. Sono stati analizzati 509 bambini (218 trattati con il protocollo RMS88 [1.1.88-31.12.95] e 291 con il protocollo RMS96 [1.1.96-31.10.2005]) con RMS localizzato con età minore di 19 anni. L'intensità del trattamento è stata modulata in base a: stadio post-chirurgico (IRS,pTNM), istologia (E, A), sede del tumore primitivo (TCnPM, Orbita, GUnVP, TCPM, GUnVP, Arti, Altre sedi) e coinvolgimento linfonodale (N0, N1), fattori che definiscono i gruppi di rischio: basso:RMSE pT1N0; standard:RMSE pT2N0, RMSE pT3a,bN0 Orbita TCnPM GUnVP; alto:RMSE pT3a,bN0 TCPM GUnVP Arti Altre sedi, RMSA, N1.

Risultati. Le caratteristiche dei pz inclusi nei due protocolli sono risultate simili. La mediana di follow-up per i pazienti del

protocollo RMS88 e RMS96 è rispettivamente di 16.8 e 8.5 anni (dati aggiornati al 31.10.09). La ST a 5 anni è stata del 78.5% nel protocollo RMS96 e 73.8% nel protocollo RMS88 (P=0.1), la SLM è risultata rispettivamente del 67.6% e 65.6% (P=0.39). Il miglioramento della SLM è stato più evidente per i pz del gruppo "rischio standard" (RMS88:72.7% vs RMS96:84.7%, P=0.18), in particolare per quelli con RMS dell'orbita (RMS88:56.5% vs RMS96:84.8%, P=0.02), secondario al miglior controllo locale (maggior impiego della radioterapia). All'interno del gruppo "alto" rischio è stato riscontrato un miglioramento della SLM per i pz con RMS degli arti (RMS88:33.3% vs RMS96:53.1%, P=0.03), e per contro un peggioramento per i pz con RMS vescico-prostatico (RMS88:84.6% vs RMS96:64.3%, P=0.06), forse dovuto ad una minore aggressività chirurgica nel tentativo di ridurre gli effetti collaterali del trattamento. Non sono state rilevate differenze in termini di SLM tra i pz del gruppo "basso" rischio.

Conclusioni. Ad oggi le probabilità di sopravvivenza a 5 anni per un pz con RMS localizzato sono del 78%. L'analisi dei dati ha evidenziato la necessità di un maggior controllo locale del RMS per il miglioramento della prognosi di questi pz, aspetto preso in considerazione nel disegno del protocollo in corso.

P018

TOPOTECAN + CARBOPLATINO NEL RABDOMIOSARCOMA RESISTENTE E/O RECIDIVATO

Compostella A, Carli M, Soloni P, Scagnellato A, Cellini M, Riccardi R, Ferrari A, Manzitti C, De Sio L, Bisogno G

Clinica di Oncoematologia, Dipartimento di Pediatria di Padova, Italy

Obiettivi. La prognosi dei pazienti pediatrici affetti da rhabdomiosarcoma (RMS) recidivo o refrattario resta ad oggi severa. Numerosi dati dimostrano l'attività antineoplastica della combinazione Topotecan/Carboplatino (T/C). Tale schema è attualmente proposto come terapia di seconda linea nei pazienti affetti da RMS refrattario e/o recidivo. Presentiamo i dati preliminari sui risultati ottenuti con tale combinazione chemioterapica.

Metodi. Sono stati inclusi nello studio 35 pazienti trattati in prima linea secondo i protocolli cooperativi RMS 96, RMS 4.99 e EpSSG 2005 e in seconda linea con il regime T/C (Topotecan: 2 mg/m² i giorni 1,2,3; Carboplatino: 250 mg/m² il 4° e 5° giorno, ogni 21 giorni). Dopo 2 cicli era prevista una valutazione della risposta secondo i criteri standard: remissione completa (RC); risposta parziale (RP): maggiore del 50%; risposta minore (RM): 25%-50%; non risposta (NR): minore del 25%; progressione di malattia (PM). Di 8 pazienti non sono ancora disponibili dati, sono stati quindi considerati valutabili 27 pazienti.

Risultati. Di 27 pazienti, 7 hanno ricevuto T/C per non risposta alla CT di 1° linea, 20 per recidiva (11 recidive locali, 2 linfonodali, 5 con metastasi, 1 locale+metastasi, di uno manca il dato). 13 pazienti erano affetti da RMS alveolare, 14 da RMS embrionale. All'esordio la malattia era in stadio IRS II in 1 paziente, III in 18, IV in 6, di 2 manca il dato. La malattia era localizzata nelle seguenti sedi: 6 casi sede testa-collo parameningeo, 2 testa-collo non parameningeo, 3 genito-urinario non vescica-prostata, 3 genito-urinario vescica-prostata, 1 orbita, 4 arti, in 8 pazienti erano coinvolte altre sedi. Sono stati somministrati almeno 2 cicli a 23 pazienti; 3 pazienti hanno eseguito un ciclo per progressione precoce. Di uno manca il dato. La tossicità manifestata è stata quasi esclusivamente ematologica e di grado da lieve a moderato. Globalmente hanno ottenuto una risposta (RC+RP) 7 pazienti (26%); 4 pazienti hanno avuto RM, 8 NR, 8 PM (29,6%). I pazienti con istologia embrionale hanno avuto il 14% di risposte, 38% quelli con istologia alveolare.

Conclusioni. In base a dati preliminari, il regime T/C si è rivelato fattibile e scarsamente tossico; il tasso di risposta è pari al 26% quindi non particolarmente soddisfacente. È necessario raccogliere altri dati a conferma di tale risultato, si prospetta comunque la necessità di percorrere altre strade per migliorare le chances di cura di questi pazienti.

P019

IL TRATTAMENTO CON MORFINA CONSENTE IL PASSAGGIO DELLA DOXORUBICINA ATTRAVERSO LA BARRIERA EMATO-ENCEFALICA IN UN MODELLO ANIMALE

Sardi I,¹ la Marca G,^{2,3} Giovannini MG,² Sieni E,¹ Paolicchi O,¹ Malvagia S,³ Genitori L,³ Massimino M,⁴ Aricò M¹

¹Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer, Firenze; ²Dipartimento di Farmacologia, Università di Firenze; ³Dipartimento Neurosensoriale, Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer, Firenze; ⁴Dipartimento di Pediatria, Istituto Nazionale Tumori, Milano, Italy

Introduzione e obiettivi. La barriera emato-encefalica (BEE) monitorizza strettamente il passaggio di molti farmaci nel sistema nervoso centrale (SNC). Questo preclude l'accesso di alcuni chemioterapici come le antracicline, importanti nella cura di molti tumori. Studi recenti hanno dimostrato la capacità della morfina nel facilitare il passaggio reversibile di alcune molecole attraverso la BEE. Il presente lavoro esamina i livelli di doxorubicina nel SNC di ratti dopo trattamento con morfina mediante spettrometria di massa.

Metodi. Abbiamo eseguito un'analisi quantitativa dei livelli di doxorubicina (12 mg/kg, i.p.) attraverso la spettrometria di massa in ratti dopo trattamento con morfina (10 mg/kg, i.p.). Gli esperimenti su animali sono stati effettuati in accordo della direttiva europea (DL 116/92, application of the European Communities Council Directive 86/609/EEC). Abbiamo inoltre valutato la "safety" della co-somministrazione attraverso la determinazione dei livelli di doxorubicina nel rene e nel cuore di ratto e i livelli plasmatici di LDH e di perossidazione lipidica tissutale.

Risultati. Il livello di doxorubicina era significativamente più alto in tutte le aree del SNC (emisferi, tronco e cervelletto) analizzate dei ratti pretrattati con morfina rispetto ai controlli (P<0.001). Livelli di doxorubicina erano più elevati negli emisferi cerebrali rispetto alle strutture infratentoriali. Non abbiamo trovato differenze significative dei livelli di LDH e di perossidazione lipidica rispetto ai controlli.

Conclusioni. La determinazione della presenza di doxorubicina a livelli terapeutici nel tessuto animale dopo trattamento con morfina mediante spettrometria di massa apre nuove speranze nel trattamento di tumori cerebrali "no-responder" e di malattie neurologiche non curabili.

P020

TUMORI PANCREATICI IN ETÀ PEDIATRICA: ANALISI RETROSPETTIVA IN UN SINGOLO CENTRO

Zaccaron A,¹ Marchegiani G,² Pegoraro A,¹ Balter R,¹ Bonetti E,¹ Cugno C,¹ Malleo G,² Revetria C,³ Giacomello L,³ Pederzoli P,² Menestrina F,⁴ Bisogno G,⁵ Cesaro S¹

¹Oncoematologia Pediatrica, Policlinico G.B. Rossi; ²Chirurgia Generale B, Policlinico G.B. Rossi, Verona; ³Chirurgia Pediatrica, Policlinico G.B. Rossi, Verona; ⁴Anatomia e Istologia Patologica, Policlinico G.B. Rossi, Verona; ⁵Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Padova, Italy

Introduzione ed obiettivi. I tumori pancreatici appartengono al



gruppo dei tumori rari in età pediatrica con un'incidenza inferiore a 2 casi/milione/anno. Nel 2000 è stato avviato il progetto TREP, che ha creato un network di pediatri, oncologi e chirurghi, con la finalità di raccogliere dati clinici, sviluppare linee guida e promuovere la ricerca nell'ambito dei tumori rari pediatrici. Un punto chiave per il successo del progetto è il coinvolgimento non solo dei centri specialistici pediatrici ma anche dei centri oncologici dell'adulto che in questi anni hanno curato anche casi pediatrici. Nell'ambito del progetto TREP riportiamo l'esperienza della collaborazione tra l'Oncoematologia Pediatrica di Verona e la Chirurgia Generale B di Verona, un Centro di alta specializzazione per la Chirurgia Pancreatica.

Metodi. analisi retrospettiva dei pazienti di età compresa tra 0 e 18 anni, sottoposti a chirurgia per massa pancreatica dal 1989 al 2009.

Risultati. dei 22 pazienti individuati 20 erano eleggibili, 15 M, 5 F, età mediana di 16 anni, range 7-18, mentre 2 pazienti erano non eleggibili: 1 paraganglioma peripancreatico, 1 pancreatite ricorrente. Due pazienti erano sindromici: 2 MEN1, mentre 1 un paziente era affetto da celiachia. I sintomi all'esordio erano: massa palpabile 3, dolore addominale 6, anoressia 1, calo ponderale 1, stipsi 1, vomito 2, ipoglicemia 1. Tra i marcatori segnaliamo l'aumento dell'amilasi in 2 pazienti, del CA19-9 in altri 2. La sede del tumore era: testa 7, testa-corpo 2, corpo 7, coda 4. 19 pazienti hanno eseguito un intervento chirurgico: duodenocefalopancreasectomia 6, pancreasectomia intermedia 1, pancreasectomia distale 3, splenopancreasectomia 3, enucleazione 3, aspirazione di cisti vascolare 1, mentre 1 paziente ha eseguito un follow-up strumentale dopo laparotomia esplorativa. Il decorso postoperatorio è stato regolare in 13 casi, mentre nei rimanenti 7 si ha avuto un decorso complicato, che in un caso ha richiesto un reintervento precoce. L'istologia è risultata: tumore pseudopapillare solido 11, insulinoma 2, glucagonoma 1, cistoadenoma sieroso 2, cistoadenoma mucoso 1, linfangioma cistico 1, tumore neuroendocrino non specificato 1, carcinoma endocrino scarsamente differenziato.

Conclusioni. la casistica riportata è una delle più numerose per il tipo di tumore raro considerato. La collaborazione con centri specialistici dell'adulto può permettere di migliorare la raccolta dati relativa ai tumori rari in età pediatrica.

P021

GLIOMATOSI LEPTOMENINGEA PRIMITIVA DIFFUSA (PDLG): DESCRIZIONE DI UNA CASISTICA MULTICENTRICA DI QUESTA RARA PATOLOGIA

Milanaccio C,¹ Rossi A,² Nozza P,³ Piatelli G,⁴ Grill J,⁵ Perilongo G,⁶ Viscardi E,⁶ Massimino M,⁷ Biassoni V,⁷ Giangaspero F,⁸ Garrè ML¹

¹MD Neuro-Oncologia e UO Emato-Oncologia, ²Neuroradiologia, ³Anatomia Patologica, ⁴Neurochirurgia, Istituto G. Gaslini, Genova, ⁵Dipartimento di Pediatria, Istituto Gustave-Roussy, Parigi, ⁶Dipartimento di Pediatria, Università di Padova, ⁷Unità di Oncologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano, ⁸Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università La Sapienza, Roma e IRCCS Neuromed, Pozzilli, Roma, Italy

Introduzione ed obiettivi. La PDLG è una rara patologia tumorale caratterizzata da un'infiltrazione diffusa leptomeningea in assenza di un tumore primitivo a carico del Sistema Nervoso Centrale. Dagli anni '80 ad oggi sono stati riportati in letteratura meno di 50 casi: di questi solo un terzo è stato diagnosticato in età pediatrica. Scopo dello studio è descrivere le caratteristiche cliniche, radiologiche, l'iter diagnostico, il trattamento e l'outcome di una casistica multicentrica.

Metodi. Dal 1995 al 2008 sono stati diagnosticati, in 4 centri di oncologia pediatrica, 11 casi di PDLG.

Risultati. L'età alla diagnosi era compresa tra 2 e 15 anni, la durata dei sintomi si è dimostrata altamente variabile (5 giorni-10 anni), come l'intervallo di tempo intercorso tra l'esecuzione della prima RM e la diagnosi istologica (3 giorni-22 mesi). I sintomi neurologici all'esordio erano principalmente ascrivibili ad: ipertensione endocranica (6), disturbi caratteriali (5), dolori alla schiena (4), alterazioni della deambulazione, paralisi di nervi cranici (3), epilessia (1). L'esame del liquor ha dimostrato iperproteino-racchia in tutti i casi, normali livelli di glucosio nella maggior parte dei casi e modesta pleocitosi; solo in 2 casi sono state evidenziate cellule atipiche. La RM encefalo-spinale ha dimostrato infiltrazione leptomeningea diffusa e/o con caratteristiche di nodularità, interessante prevalentemente i solchi cerebellari, il cervelletto, le cisterne della base, il midollo spinale e la cauda. In 8 casi vi era dilatazione ventricolare. In tutti i pazienti è stata posta diagnosi certa solo dopo biopsia meningea (in 6 casi all'esordio, in 5 dopo trattamento antibiotico nell'ipotesi di tubercolosi leptomeningea). Tutti i pazienti sono stati trattati, in prima linea, con chemioterapia, utilizzando differenti protocolli; 8 pazienti hanno presentato progressione di malattia, nessuno ha ottenuto una remissione completa: 3 sono morti per progressione di malattia, 4 sono vivi con malattia in progressione, 4 con malattia stabile.

Conclusioni. La revisione dei dati conferma la difficoltà di una diagnosi precoce a causa della variabilità dei sintomi d'esordio che mimano spesso una patologia di tipo infiammatorio, ed all'assenza di alterazioni specifiche nel liquor o alla RM; la biopsia meningea è il miglior approccio per una corretta diagnosi, fondamentale è la scelta della sede di intervento. è necessaria infine ottimizzare le strategie terapeutiche.

P022

GLIOMA DELLE VIE OTTICHE IN BAMBINI AFFETTI DA NEUROFIBROMATOSI DI TIPO 1: CASISTICA DI UN CENTRO DI RIFERIMENTO

Santoro C, Scuotto A, La Marca A, Pizza R, D'Arco M, Perrotta S, Lama G

Centro di riferimento regionale pediatrico Neurofibromatosi di tipo 1, Dipartimento di Pediatria, Seconda Università degli Studi di Napoli, Italy

Il glioma delle vie ottiche (GO) è il tumore intracranico più frequente (15-20%) nella popolazione pediatrica affetta da neurofibromatosi di tipo 1 (NF1). Classificato dalla WHO come astrocitoma pilocitico di basso grado presenta la medesima istologia della forma sporadica ma, diversamente da essa, è caratterizzato da una migliore prognosi. Il nostro è uno studio osservazionale retrospettivo sulla prevalenza e l'evoluzione del GO in un campione di 340 bambini affetti da NF1 afferenti al Centro di Riferimento Regionale della Seconda Università di Napoli dal 1987 ad oggi. Sono stati diagnosticati 40 GO (11,7%). Abbiamo selezionato 24 bambini (12M, 12F), 17 forme de novo, con un follow-up superiore a 12 mesi (media 7,1 anni; range 1-18anni). L'età media alla diagnosi di NF1 era di 3,8 anni (range 6 mesi-10 anni), quella di GO di 5,6 anni (range 6 mesi-10 anni). Il 54% dei casi esordiva prima dei 7 anni. Tutti i bambini con GO sono stati sottoposti ad esame del fondo oculare, acuità visiva, campimetria, controlli clinici e radiologici ad intervalli variabili in base all'età, sede e dimensioni del tumore ed ai sintomi. Il peggioramento è definito come esordio di sintomi neurologici, endocrinologici, comparsa o peggioramento di deficit visivo. In 11 casi (45%) il quadro clinico è rimasto stabile nel tempo, 4 (16%) sono migliorati. In 8 casi c'è stato un esordio/peggioramento oculistico, in uno pubertà precoce. Radiologicamente 17 GO sono rimasti invariati; 4, dopo un iniziale aumento, si sono stabilizzati; un caso è regredito; uno si è ridotto; uno con interessamento ipotalamico è

peggiore da richiedere intervento chirurgico d'urgenza. Dai nostri dati emerge che il peggioramento clinico/oculistico è correlato ad un aumento radiologico del glioma, non sempre il contrario. I 2 bambini trattati con chemioterapia (vincristina e carboplatino) hanno sviluppato deficit visivo severo, il bimbo trattato con radioterapia gravi esiti malacici. Solo uno dei due trattati chirurgicamente, quello con interessamento ipotalamico, è migliorato. L'andamento del GO nella NF1 è benevolo. I nostri dati confermano l'importanza di uno stretto controllo oculistico e clinico al di là della stabilità radiologica. Il trattamento radioterapico andrebbe proscritto per il rischio di sviluppo di un secondo tumore e di vasculopatia. La chemioterapia sembra avere, confermando i dati della letteratura, scarsa o nessuna efficacia. L'intervento chirurgico va preso in considerazione solo in selezionati casi.

P023

RITRATTAMENTI CON TOMOTERAPIA ELICOIDALE IN PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA EPENDIMOMA

Torielli P,¹ Vallerga F,¹ Giannelli F,¹ Barra S,¹ Agostinelli S,² Garrè ML,³ Milanaccio C³

¹SS Radioterapia infantile e tecniche speciali, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, IST e Università di Genova; ²SC Fisica Sanitaria, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, IST, Genova; ³Unità di Neuro-Oncologia Pediatrica, Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy

Introduzione ed obiettivi. tumori del sistema nervoso centrale sono poco frequentemente ritrattati a causa dei possibili effetti collaterali (tossicità radioindotta) e dei pochi dati disponibili in letteratura sull'efficacia. Valutazione della tossicità a breve-medio termine e fattibilità del ritrattamento con tecnica di tomoterapia elicoidale.

Metodi. Nel 2009 abbiamo sottoposto a ritrattamento radioterapico 3 pazienti con diagnosi di ependimoma anaplastico del IV° ventricolo (protocollo AIEOP EPENDIMOMI); per 2 pazienti mentre il paziente n° 1 escluso per età) con le seguenti caratteristiche: Età esordio (aa): 1 – 3.5 – 3 Età recidiva (aa): 6 – 10 – 6.5. Chirurgia esordio: non radicale. RT esordio (cGy) con tecnica 3DCRT: 5220 5940 6740. RT recidiva (cGy) con tecnica tomoterapia elicoidale: 2550; 1980; 1200 per un paziente è stato utilizzato il sistema di immobilizzazione non invasivo Gill-Thomas-Cosman.

Risultati. Trattamento RT ben tollerato, no segni di tossicità acuta, follow up (range 1-7 mesi): pazienti valutati con RM ENCEFALO che evidenzia stabilità della malattia

Conclusioni. Nella nostra casistica seppur limitata di pazienti con recidiva di ependimoma, precedentemente sottoposti a trattamento RT, l'utilizzo di IMRT con tecnica tomoterapia elicoidale è stato realizzabile nel rispetto dei costraini degli organi a rischio. Inoltre la riproducibilità e l'eventuali modifiche in corso di trattamento, attraverso l'MVCT, permettono di ridurre ulteriormente errori di set-up e tossicità.

Tabella.

| | Eta' esordio (aa) | Eta' recidiva (aa) | Chirurgia esordio | Chirurgia recidiva | RT § esordio (cGy) | RT ¥ recidiva (cGy) |
|----|-------------------|--------------------|-------------------|--------------------|--------------------|---------------------|
| 1° | 1 | 6 | Non radicale | no | 4500 + 720 | 2550 |
| 2° | 3,5 | 10 | radicale* | si | 5940 | 1980 □ |
| 3° | 3 | 6,5 | Non radicale | Si | 5940 + 800 | 1200 |

* dubbio di residuo all'RM; § 3DCRT; ¥ tomoterapia elicoidale; □ sistema di immobilizzazione non invasivo Gill-Thomas-Cosman

P024

RADIOTERAPIA NEL TRATTAMENTO DEL NEUROBLASTOMA: VALUTAZIONE DELLA DOSE RICEVUTA DAGLI ORGANI SANI INTORNO AL TARGET, DISEGNATI PRIMA E DOPO LA CHIRURGIA

Vallerga F,¹ Torielli P,¹ Barra S,¹ Giannelli F,¹ Gusinu M,² Garaventa A,³ Manzitti C³

¹SS Radioterapia infantile e tecniche speciali, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, IST e Università di Genova; ²SC Fisica Sanitaria, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, IST, Genova; ³Dipartimento di Emato-Oncologia Pediatrica, Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy

Introduzione ed obiettivi. Il protocollo HR-NBL-1/ESIOP per i bambini affetti da neuroblastoma prevede la radioterapia dopo la chirurgia per una dose totale di 21 Gy/14 Fx/150 cGy per Fx. Il GTV (gross tumor volume) per il piano di trattamento deve corrispondere al volume residuo post-chemioterapia prima dell'intervento chirurgico. Molto spesso l'asportazione di grosse masse neoplastiche può comportare uno spostamento degli organi vicini alla massa da sottoporre alla radioterapia e la ricostruzione del target pre-chirurgico nella sede operata rischia di includere nel volume di trattamento anche un maggior volume degli organi a rischio di tossicità. Lo studio vuole valutare la dose media (DM) e la V10 (volume in cc che riceve 10 Gy) ricevuta dal rene sx, dal fegato dal polmone dx e sx e dalla tiroide prima e dopo la chirurgia per lesioni surrenaliche sinistre e polmonari.

Metodi. 6 pazienti inseriti nel protocollo NB ad alto rischio sono stati sottoposti alla TAC di centraggio pre chirurgia e dopo all'intervento chirurgico. Per ogni paziente sono state ottenute due TAC: la prima con la massa tumorale presente la seconda senza. Sono stati contornati tutti gli organi a rischio, il tumore residuo nella prima TAC e ricostruito il volume del target pre chirurgia nella TAC post intervento. Per entrambe le TAC sono state calcolate la dose media e la V10 ricevuta dagli organi.

Tabella.

| | Dose media (pre-CH) cGy | Dose media (post-CH) cGy | Variazione della dose media(%) | V10 pre-CH/V10 post-CH |
|---------|-------------------------|--------------------------|--------------------------------|------------------------|
| Rene sx | 113 | 166 | 47 | 1.9/11.6 |
| | 47 | 52 | 28 | 0/0 |
| | 76 | 430 | 465 | 9.31/14.31 |
| | 586 | 750 | 27 | 24.5/14.8 |
| | 179 | 2156 | 1104 | 46.2/84.2 |
| Fegato | 484 | 550 | 13 | 243/273 |
| | 611 | 686 | 12 | 141/161 |
| | 256 | 222 | -14 | 6.9/6.9 |
| | 251 | 249 | -1 | 22.5/56.7 |
| | 499 | 229 | -41 | 284/198 |
| Polmone | 25 | 26.6 | 0.6 | 5.7/2.7 |
| | 10.8 | 9.6 | -12 | 2.3/0.4 |
| | 43 | 54 | 25 | 25.4/21 |
| | 26.6 | 20.5 | -23 | 37/15.4 |
| Tiroide | 916 | 1054 | 15 | 0.7/0.7 |
| | 2040 | 1807 | -12 | 0.27/0.27 |

Risultati. Variazioni della dose media pre e post-CH (%) per paziente. Rene SN:: 47; 28; 465; 27; 1104. Fegato: 13; 12; -14; -1; -41. Polmone: 0.6; -12; 25; -23. Tiroide: 15; -12

Conclusioni. I risultati dimostrano che l'asportazione chirurgica implica uno spostamento d'organo. La TAC pre chirurgia aiuta alla corretta identificazione del GTV, ma la ricostruzione del target dopo la chirurgia può far variare la distribuzione della dose agli organi critici. In particolare nel nostro studio il rene sx appare più suscettibile di variazione della dose media con range molto ampi (179-2156 cGy). Appare quindi



importante rivalutare con molta attenzione il contornamento del target post chirurgico nel rispetto della dose massima accettabile a tutti gli organi sani suscettibili d'importanti effetti collaterali tardivi. Questo appare più importante in funzione della dosi alte di prescrizione.

P025

PROGETTO DI INTERVENTO RELAZIONALE NELLE FAMIGLIE DEI BAMBINI AFFETTI DA NEOPLASIA

De Benedetta G, Di Martino M, Sannino G, Pota E, Paturzo MG, Di Pinto D, Abate V, Oreste M, Fusco C, D'Ovidio S, Indolfi P, Casale F

Servizio di Oncologia Pediatrica Dipartimento di Pediatria Seconda Università di Napoli, Italy

Introduzione e obiettivi. Il Progetto ha il duplice scopo di prevenire l'insorgenza, nei fratelli dei pazienti oncologici, di sintomi psicopatologici attraverso un contenimento emotivo e di potenziare il loro ruolo di risorsa. Il progetto mira a favorire una condivisione emotiva ed esperenziale all'interno del nucleo familiare. Ciò allo scopo di prevenire e contenere tutte le gravi conseguenze del vissuto di esclusione e delle fantasie che tipicamente si sviluppano nei fratelli sani in assenza di adeguata informazione e coinvolgimento.

Metodi. Nella prima fase si sono svolti dei colloqui con la psicologa sia con il nucleo familiare sia con il sottosistema dei figli al fine di conoscere le dinamiche specifiche di ogni famiglia. I colloqui consentono l'espressione delle emozioni in un contesto protetto e di rendere tutti partecipi di quanto sta accadendo nella loro famiglia. In una seconda fase dell'intervento è stato organizzato un incontro di gruppo destinato ai soli fratelli dei pazienti. In tale incontro è stato proiettato un cartoon di Charlie Brown in cui viene presentato il percorso di una bambina che si ammala di leucemia. Nel filmato sono esplicitate con semplicità tutte le emozioni provate dalla bambina che si ammala e dagli altri ragazzi. Si è ritenuto di coinvolgere in questo incontro i soli fratelli dei pazienti allo scopo di consentire loro una libera espressione dei pensieri e delle emozioni senza il timore di ferire i sentimenti del fratello malato o di deludere le aspettative dei genitori. Successivamente sono iniziati i laboratori, nei quali sono stati coinvolti sia i pazienti che i fratelli. Gli interventi messi in atto durante questi incontri favoriscono l'espressione delle emozioni e creano una maggiore condivisione tra i genitori, il bambino malato ed i suoi fratelli.

Risultati. Sono stati inizialmente reclutati nel programma 10 piccoli pazienti con i relativi nuclei familiari, il numero dei fratelli coinvolti è stato 18. Onde evitare vissuti di esclusione all'interno del reparto sono stati coinvolti nel progetto anche i figli unici.

Conclusioni. All'interno del reparto è stato evidente il cambiamento dei pazienti che si sono aperti alla relazione con i loro fratelli e con i coetanei guadagnandone in sostegno e serenità, i loro genitori ci riferiscono che anche a casa l'atmosfera è più serena. Quasi tutti i genitori dei pazienti già in terapia prima dell'inizio del progetto riferiscono un miglioramento nella vita familiare.

P026

CHEMIO-IMMUNOTERAPIA E CHIRURGIA NELL'OSTEOSARCOMA METASTATICO DELL'ETÀ PEDIATRICA: RISULTATI DI UNO STUDIO MONOISTITUZIONALE

Cefalo G, Luksch R, Casanova M, Ferrari A, Terenziani M, Spreafico F, Polastra D, Catania S, Podda M, Meazza C, Schiavello E, Gandola L, Daolio P,¹ Mapelli S,¹ Parafioriti A,¹ Marchianò A, Massimino M

Dipartimento di Medicina Oncologica, S.C. Pediatria; Dipartimento di Radioterapia; Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano; ¹Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano, Italy

Introduzione e obiettivi. Nonostante negli ultimi 30 anni si sia assistito ad un significativo miglioramento della sopravvivenza dei pazienti affetti da osteosarcoma localizzato, la prognosi resta a tutt'oggi severa per i pazienti con malattia metastatica. La modificazione dei regimi chemioterapici in termini di farmaci e/o di modalità di somministrazione non ha mostrato significativi vantaggi sulla prognosi. Pertanto dal 1991 presso la nostra struttura si è deciso di implementare il trattamento con l'introduzione dell'immunoterapia.

Metodi. Dal 1991 al 2009, 29 pazienti (M 16, F 13; età 4-21 anni) affetti da osteosarcoma metastatico alla diagnosi sono stati trattati con immunochimioterapia e chirurgia sul tumore primitivo e quando possibile sulle metastasi. Un ciclo di Interleuchina-2 (rIL2: 9 milioni UI/m²/die per 4 giorni) veniva somministrato prima dell'inizio della chemioterapia. I pazienti successivamente ricevevano chemioterapia neoadiuvante con methotrexate (8 mg/m²) più vincristina seguita da cisplatino (40 mg/m²/die) più ifosfamide (1.5 g/m²/die) per 3 giorni. Due ulteriori cicli di rIL2 venivano ripetuti prima della chirurgia sul tumore primitivo e sulle metastasi. Nella fase post-operatoria venivano somministrati gli stessi farmaci con l'aggiunta di doxorubicina (90 mg/m²) per circa 4 mesi. Due ulteriori cicli di rIL2 concludevano il programma di cura.

Risultati. Non sono stati documentati casi di exitus legati al trattamento. 23/29 pazienti presentavano metastasi solo a livello polmonare (da 2 a più di 20 noduli), 6 metastasi ossee con o senza coinvolgimento polmonare. 25 pazienti sono stati sottoposti a chirurgia sul tumore primitivo (conservativa in 17, demolitiva in 8); in 1 caso è stato effettuato trattamento radiante, in 2 la progressione ha escluso la fattibilità della chirurgia e 1 paziente è in attesa di valutazione. 20/29 pazienti sono stati sottoposti ad exeresi delle metastasi polmonari. Con un follow-up mediano di 10 anni per i lungo-sopravvissuti la progressione libera da malattia e la sopravvivenza globale a 5 anni sono rispettivamente del 40.4 e del 48.4%.

Conclusioni. Un trattamento chirurgico aggressivo sia sul tumore primitivo che sulle metastasi associato a immunochimioterapia sembra migliorare i risultati in termini di sopravvivenza dei pazienti pediatrici con osteosarcoma metastatico.

P027

EWING FAMILY TUMORS (EFT) CON LOCALIZZAZIONI ATIPICHE: STUDIO MULTICENTRICO ITALIANO

Garrone E,¹ Pagano M,¹ Bertolini P,² Cozza R,³ D'Angelo P,⁴ Ferrari S,⁵ Luksch R,⁶ Postini AM,¹ Prete A,⁷ Rabusin M,⁸ Ruggiero A,⁹ Tamburini A,¹⁰ Brach del Prever A¹

¹Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino; ²Ospedale dei Bambini, Parma; ³Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; ⁴Ospedale dei Bambini G. di Cristina, Palermo; ⁵Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna; ⁶Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano; ⁷Ospedale Policlinico S. Orsola, Bologna; ⁸IRCCS Burlo Garofalo, Trieste; ⁹Università Cattolica, Roma; ¹⁰Ospedale Meyer, Firenze, Italy

Introduzione. Vertebre (<10%), ossa di mani-piedi (3-5%) e

testa-collo (1-4%) sono sedi rare di esordio di EFT. Obiettivi. Analizzare retrospettivamente presentazione clinica, trattamento e prognosi in termini di sopravvivenza globale (OS) e libera da eventi (EFS) a 5 anni per queste sedi di malattia.

Materiali e metodi. Partendo dal modello 1.01 AIEOP sono stati arruolati 89 pazienti (66% maschi), di età mediana 12 anni (range 1-39), affetti da EFT in sedi atipiche, trattati dal 1980 al 2009 in Italia. Sono stati distinti 3 gruppi: 46% rachide (RA: vertebre, canale spinale intra ed extra-durale), 26% massiccio cranio-facciale (MCF: ossa, seni paranasali, ghiandole salivari, cuoio capelluto), 28% mano-piede (MP). Venti/89 pazienti (22%), rispettivamente 22% RA, 26% MCF e 20% MP, presentavano metastasi (MTS): 8 a livello polmonare, 3 midollo osseo, 2 scheletro, 7 sedi multiple.

Risultati. L'analisi della distribuzione per sesso, età e MTS non ha evidenziato differenze rispetto ai dati della letteratura per gli EFT tipici. Sintomi sistemici (febbre 21%, calo ponderale 6%, astenia 17%) e alterazioni bioumorali (20%) sono più frequenti negli EFT metastatici rispetto ai localizzati, senza differenze tra i 3 gruppi. Tutti i pazienti (pz) hanno effettuato trattamento secondo i protocolli ISG-AIEOP in atto: chirurgia (CH)±radioterapia (RT) nel 47% di EFT RA, 60% MCF, 76% MP; solo RT nel 49% di EFT RA, 35% MCF e 24% MP; 33/89 pz (16 con MTS, 17 poor responders) hanno ricevuto alte dosi di CT (HDCT). L'83% dei pz ha ottenuto una risposta completa (RC), rispettivamente 73%, 91% e 92% per i 3 gruppi. L'OS a 5 anni è risultata del 77%: 78% in EFT localizzati, 55% in pz con MTS (P=0.16); 75% per RA, 73% MCF, 81% MP (P=0.6). Non emergono differenze significative in base al trattamento locale (86% CH+RT; 82% CH; 66% RT), nè alla terapia con CT standard vs HDCT (P=0.67). Nei pz in RC al termine del trattamento l'OS è risultata dell'86% vs 23% nei non-RC (P<0.001). L'EFS a 5 anni è 54%. è stata osservata recidiva nel 30% dei casi (17% RA, 39% MCF e 32% MP), con pattern differenti: esclusivamente locale per gli EFT MCF, prevalentemente polmonare (9/13) per i MP, uguale distribuzione per i RA.

Conclusioni. I risultati confermano i fattori prognostici noti per gli EFT tipici (malattia localizzata vs MTS, ottenimento RC), con percentuali di sopravvivenza sovrapponibili. Il trattamento locale deve essere diversificato per sede, in funzione dell'aggregabilità chirurgica.

P028

TRATTAMENTO DEL RETINOBLASTOMA UNILATERALE CON BUFTALMIA O INVASIONE DEL NERVO OTTICO ALLA DIAGNOSI: STUDIO RETROSPETTIVO DELL'ESPERIENZA MONOCENTRICA DELL'ISTITUT CURIE

Vinti L,¹ Aerts I,² Lumbroso LeRouic L,² Brisse H,² Doz F²

¹IRCCS San Matteo, Pavia, Italy; ²Institut Curie, Paris, Italy

Introduzione ed obiettivi. Il retinoblastoma è la principale patologia neoplastica oftalmica pediatrica. Obiettivo dello studio è valutare retrospettivamente il trattamento e la sopravvivenza dei bambini con retinoblastoma unilaterale non familiare intraoculare esteso.

Metodi. studio retrospettivo (1997-2006). Criteri d'inclusione: retinoblastoma unilaterale, valutazione radiologica, buftalmia clinica, istologia. Dati raccolti: esame clinico, stadiazione iniziale, tipo di chirurgia, istologia, trattamento chemioterapico/radioterapico, follow up.

Risultati. 294 pazienti trattati all'Istituto Curie per retinoblastoma unilaterale, di cui 13 con buftalmia, 10 con invasione del nervo ottico alla valutazione radiologica (RONI). La chemioterapia neoadiuvante ha mostrato buona riduzione tumorale in 7 pazienti con RONI e 10 con buftalmia. Un paziente non è

stato enucleato per progressione meningea alla ristadiazione pre-intervento, 6 sono stati sottoposti a enucleazione primaria. 22 pazienti sono stati enucleati (per via anteriore oftalmologica in caso di buftalmia o con intervento posteriore in associazione con il neurochirurgo in caso di RONI). La chemioterapia neoadiuvante ha permesso l'enucleazione senza rottura del globo intraoperatoria e con resezione microscopicamente completa. 1 paziente nel gruppo RONI ha presentato fattori di rischio istologici dopo chemioterapia neoadiuvante contro 5/6 enucleati primariamente. In presenza di buftalmia sono state somministrate 4 - 5 cicli di chemioterapia essendo la valutazione istologica difficile per la chemioterapia neoadiuvante e/o la presenza di fattori di rischio se enucleazione primaria. Tutti i pazienti con RONI hanno ricevuto la chemioterapia adiuvante e 5 un ciclo di chemioterapia ad alte dosi (CARBOPEC). 1 paziente ha ricevuto la radioterapia per estensione neoplastica fino al chiasma, 2 la curie-terapia per positività dei margini del nervo ottico. Nel gruppo RONI ci sono stati 3 decessi: 2 per progressione meningea, 1 per recidiva cerebrale.

Conclusioni. La buftalmia ha prognosi eccellente in assenza di rottura intraoperatoria e di fattori di rischio dopo chemioterapia neoadiuvante. In caso di RONI, la documentazione radiologica e l'enucleazione per via posteriore sono indispensabili per una resezione microscopicamente completa. La chemioterapia adiuvante deve essere adattata alla valutazione radiologica iniziale e alla eventuale presenza di fattori di rischio istologico.

P029

TUMORI EPITELIALI DEL TIMO: 10 ANNI DI ESPERIENZA ITALIANA. UN REPORT DAL PROGETTO TREP (TUMORI RARI IN ETÀ PEDIATRICA)

Carretto E,¹ Cozza R,² Ferrari A,³ Migliorati R,⁴ Vallero S,⁵ Tamburini A,⁶ Conte M,⁷ Bisogno G,⁸ Inserra A⁹ per il Gruppo di lavoro TREP

¹Clinica Chirurgica Pediatrica, Dipartimento di Pediatria Salus Pueri, Università degli Studi di Padova; ²UOC Oncologia Pediatrica, Dipartimento di Oncoematologia e Medicina Trasfusionale, Ospedale Bambino Gesù IRCCS, Roma; ³S.C. di Pediatria Oncologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano; ⁴S.C. di Pediatria ad Indirizzo Oncologico, AORN Santobono Pausilipon, Napoli; ⁵Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino; ⁶U.O. Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer, Firenze; ⁷UOC Ematologia e Oncologia Pediatrica, Istituto Giannina Gaslini, Genova; ⁸Clinica di Onco-Ematologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria Salus Pueri, Università degli Studi di Padova; ⁹UO di Chirurgia Generale e Toracica Pediatrica, Dipartimento Medico Chirurgico di Epato-Gastroenterologia e Nutrizione, Ospedale Bambino Gesù IRCCS, Roma, Italy

Introduzione ed obiettivi. I tumori del timo sono molto rari in età pediatrica: principali forme epiteliali sono carcinomi e timomi, i primi sempre maligni, i secondi spesso con caratteristiche di benignità, possono determinare una sintomatologia grave per la sede in cui vengono a svilupparsi (compressione vie aeree e grossi vasi). Abbiamo valutato aspetti clinico-terapeutici e outcome dei tumori epiteliali del timo (TT) in una serie di pazienti pediatrici osservati in centri italiani.

Metodi. Sono stati considerati i pazienti con TT registrati nel Progetto TREP con età alla diagnosi inferiore a 19 anni, trattati tra gennaio 2000 e gennaio 2010.

Risultati. Sono stati registrati 7 casi in 6 Centri italiani di Chirurgia o Oncologia Pediatrica, F/M 5/2, età mediana alla diagnosi di 179 mesi (range 58-198). La sintomatologia all'esordio è stata: dolore toracico+/-tosse e febbre(4), tosse isolata(1),



insufficienza respiratoria acuta(1), incidentale(1). In un caso vi era ipercalcemia paraneoplastica, in nessuno patologie autoimmuni. Il diametro maggiore era superiore a 10 cm², compreso tra 5 e 10 cm², inferiore ai 5 cm² e non valutabile(1). Timomi (4): 3 localizzati, 1 con metastasi a polmone e rene. L'intervento di exeresi radicale è stato eseguito nelle forme localizzate (2 sternotomia mediana, 1 toracotomia sinistra). Questi 3 pazienti sono vivi in 1°RC con un follow-up di 93, 35 e 22 mesi. Il paziente con metastasi è morto per insufficienza respiratoria acuta; la diagnosi di timoma è stata autoptica. Carcinomi del timo (3): tutti avevano metastasi alla diagnosi (2 ossa, 1 fegato), con positività dei linfonodi laterocervicali(2) o mediastinici(1), estesi localmente allo sterno (1) o al polmone (1). Dopo la biopsia iniziale i tre pazienti sono stati sottoposti a diverse combinazioni di chemioterapia basate su derivati del platino, associata a RT in due casi (45Gy in uno, non noto nell'altro), e sono tutti deceduti 2 in progressione a 7, 9 mesi dalla diagnosi, uno a 17 mesi dopo remissione parziale.

Conclusioni. L'esperienza TREP conferma la rarità di queste neoplasie in età pediatrica. I pazienti con timoma presentano ottima prognosi se operati in maniera radicale, ma si è registrato un decesso dovuto alla peculiare sede in cui la neoplasia viene a svilupparsi. Al contrario i carcinomi del timo hanno confermato un andamento aggressivo. Lo sviluppo di una collaborazione internazionale è auspicabile per migliorare le conoscenze e il trattamento di questi pazienti.

Studio parzialmente finanziato da un grant della Cassa di Risparmio di Padova e Rovigo.

P030

FIBROMATOSI AGGRESSIVA: ESPERIENZA DELLA U.O. DI ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA DI PISA

Biondi S, De Marco E, Luti L, Bellocci E, Giaconi E, Coccoli L, Favre C

U.O. Oncematologia Pediatrica. Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa, Italy

Introduzione. La fibromatosi aggressiva è un raro tumore di basso grado ma localmente aggressivo e con forte tendenza alla recidiva. Abbiamo raccolto i casi di FA giunti presso il nostro centro per descriverne le caratteristiche e la risposta alla terapia.

Metodi. Nel periodo compreso tra il 2000 e il 2010 sono stati trattati presso la U.O. di Oncematologia Pediatrica di Pisa 9 casi di Fibromatosi Aggressiva, dei quali 8 con età superiore a 14 anni. 5 erano femmine e 4 erano maschi. L'età mediana della diagnosi era di 20,6 aa (range 14-40 aa). 3 casi avevano localizzazione alle estremità; 2 al tronco; 2 alla regione testicolo e 1 all'addome.

Risultati. 6 pazienti sono stati sottoposti a terapia endovenosa con Vinorelbina (VNL) (20 mg/mq/sett) e Methotrexate (MTX) (30 mg/mq/sett) per 1 anno; 1 paziente, che presentava malattia non evolutiva, non ha ricevuto alcun trattamento; 2 pazienti sono stati trattati con VNL e.v. (25 mg/mq/3vv al mese) e Ciclofosfamide (CPM) per os (25 mg/mq/die) per 6 mesi seguiti dalla sola VNL e.v. per ulteriori 6 mesi. In 3 dei 6 pazienti trattati con VNL + MTX si è evidenziata una lieve riduzione del volume tumorale; nei restanti 2 pazienti, 1 ha presentato malattia stabile e 1 è andato incontro a progressione di malattia. Nei 2 casi trattati con VNL + CPM, 1 è andato incontro a remissione parziale, l'altro a progressione di malattia. Quest'ultimo è stato sottoposto ad intervento chirurgico di tipo demolitivo, seguito da un'ulteriore recidiva di malattia. L'unico paziente che non è stato sottoposto ad alcun trattamento ha mostrato stabilità di malattia. La sopravvivenza globale è stata del 100%.

Conclusioni. La FA rappresenta una entità rara ed ancora non è stato raggiunto un consenso nell'approccio terapeutico, che deve tuttavia tenere conto della chemio sensibilità, della diversa aggressività clinica e delle localizzazioni di malattia. Il trattamento sistemico, e in particolare la chemioterapia a basse dosi, sembrerebbe avere un ruolo importante nell'impedire la progressione di malattia nelle forme più aggressive. L'obiettivo finale del trattamento non è pertanto la guarigione completa ma la stabilizzazione del tumore.

P031

IL TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO IN PAZIENTI DI PESO INFERIORE A 5 KG: ESPERIENZA DELL'OSPEDALE BAMBINO GESÙ

Castellano A, del Bufalo F, De Ioris MA, De Pasquale MD, Serra A, Ilari I, Cozza R, Fidani F, Demelas F, Locatelli F

U.O. Oncologia Pediatrica, Ospedale Bambino Gesù IRCCS, Roma, Italy

Introduzione. Dal 2001 al 2009 639 nuovi casi di tumore solido sono stati diagnosticati nel nostro istituto, di cui 152 (23%) in età neonatale. Di questi, 75 (49%) hanno richiesto trattamento chemioterapico. All'inizio del trattamento, 20/75 (26%) neonati presentavano un peso inferiore-uguale a 5 kg. Scopo di questo studio è valutare la tossicità del trattamento chemioterapico nei bambini al di sotto di 5 kg di peso.

Materiali. 10 maschi e 10 femmine (M/F: 1/1) con età mediana alla diagnosi di 29 giorni (range 0-132) sono stati sottoposti a trattamento polichemioterapico. Le diagnosi erano: neuroblastoma (7), retinoblastoma (5), rhabdomyosarcoma (2), teratoma (2), sarcoma di Ewing (1), tumore a cellule germinali (1), tumore del seno endodermico (1), miofibromatosi (1). La mediana di peso corporeo era 4.25 kg (range 3.2-5.0). Sono stati somministrati un totale di 53 cicli di chemioterapia: 33 JET (carboplatino-etoposide), 5 IVA (Ifosfamide-vincristina-actinomicina-D), 3 CO (ciclofosfamide-vincristina), 4 vincristina, 3 vinorelbina-methotrexate, 2 PEB (cisplatino-etoposide-bleomicina), 2 ICE (ifosfamide-carboplatino-etoposide), 1 CAV (ciclofosfamide-actinomicina-D-vincristina). Le dosi dei farmaci sono state calcolate per kg di peso corporeo. Le tossicità sono state valutate secondo i Common Toxicity Criteria 3.0 (CTC).

Risultati. In 25/53 (47%) cicli è stata osservata una tossicità ematologica di grado III-IV, prevalentemente per la linea leucocitaria, con un episodio di sepsi combinata da Pseudomonas aeruginosa e Escherichia coli in 1 pz, e 2 casi di sepsi isolate, rispettivamente da Staphylococcus epidermidis e Pseudomonas aeruginosa in 2 pz. La necessità trasfusionale complessiva è stata di 26 trasfusioni di emazie filtrate, con una mediana di 1 trasfusione per ciclo (range 0-5), e 16 trasfusioni di piastrine, con una mediana di 0 trasfusioni per ciclo (range 0-9). Tossicità d'organo maggiori sono state osservate in 7/53 (13%) cicli, di cui: 1 episodio di mucosite di grado IV, 1 insufficienza renale acuta (IRA) conseguente a tubulopatia che ha necessitato di trattamento dialitico, 1 IRA di grado II e 4 episodi di diselektrolitemia/disidratazione che hanno necessitato di supporto parenterale (IV).

Conclusioni. La somministrazione della chemioterapia nei pazienti di peso inferiore-uguale a 5 kg non richiede solo un adeguamento di dose dei chemioterapici, ma anche un'attenta sorveglianza ed esperienza nella gestione delle tossicità correlate.

P032**LEUCOCORIA: È SEMPRE SEGNO DI RETINOBLASTOMA AVANZATO?**Hadjistilianou T,¹ de Francesco S,¹ Micheli L,¹ d'Ambrosio A,² Caini M,² Guglielmucci DF²¹Centro di riferimento per il Retinoblastoma dell'AOUS; ²Dipartimento di Pediatria, Ostetricia e Medicina della riproduzione dell'Università degli studi di Siena, Italy

Introduzione ed obiettivi. Il segno più comune del retinoblastoma è la leucocoria, che non è però sempre espressione del retinoblastoma, ma può essere anche legata ad altre patologie dell'occhio in età pediatrica: coloboma irideo, m. di Coats, persistenza del vitreo primario iperplastico (PHPV), displasia retinica, retinoma, pliche retiniche congenite (falciformi), m. di Norrie, infezione da *Toxocara canis*.

Metodi. Sono stati revisionati tutti i casi inviati per leucocoria al Centro di Riferimento per il Retinoblastoma dell'AOUS dal 1980 al 2009.

Risultati. Su 581 casi di leucocoria osservati nel periodo suddetto, 25 erano casi di malattia di Coats, 30 coloboma, 2 infezione da *Toxocara canis*, 5 PHPV, 3 displasia retinica, 5 retinoma, 1 malattia di Norrie, 5 plica falciforme; i restanti 505 erano retinoblastomi.

Conclusioni. Gli autori riportano la loro esperienza nella diagnostica differenziale di leucocoria in età pediatrica, illustrando e commentando le caratteristiche di ciascuna condizione e sottolineando l'importanza di una precoce e corretta diagnosi differenziale ai fini dell'impostazione dell'iter diagnostico/terapeutico e del rispettivo follow-up.

P033**RADIOTERAPIA AD INTENSITÀ MODULATA (IMRT) PER SARCOMA DI EWING (EWS) IN SEDE PELVICA: CONFRONTO DOSIMETRICO CON RADIOTERAPIA CONFORMAZIONALE (3DCRT)**Agresti B,¹ Scocciati S,¹ Compagnucci A,² Talamonti C,² Simontacchi G,¹ Mangoni M,¹ Paiar F,¹ Di Cataldo V,¹ Campanacci DA,³ Biti GP¹¹Unità di Radioterapia, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze, ²Unità di Fisica Medica, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze, ³Unità di Oncologia Ortopedica, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, C.T.O., Firenze, Italy

Introduzione ed obiettivi. La radioterapia (RT) nel trattamento dei sarcomi di Ewing pelvici può essere utilizzata come trattamento locale esclusivo al fine di evitare interventi chirurgici mutilanti. La dose raccomandata è maggiore-uguale a 54 Gy. Il trattamento delle lesioni pelviche può essere complesso per la vicinanza a organi a rischio. L'IMRT può potenzialmente permettere una migliore copertura del target e minimizzare la dose agli organi a rischio. Abbiamo valutato la distribuzione di dose e l'istogramma dose-volume in due casi di sarcoma di Ewing pelvico confrontando il trattamento IMRT con quello 3DCRT.

Metodi. abbiamo creato due piani di trattamento, uno 3DCRT e uno IMRT, in due casi di EWS a localizzazione pelvica (n=1 sacro, n=1 ileo). Il Clinical Target Volume (CTV) è stato ottenuto dando un'espansione di 1.5 cm all'estensione di malattia ossea pre-chemioterapia ed all'estensione di malattia a livello dei tessuti molli post-chemioterapia. Il Planning Target Volume (PTV) è stato ottenuto aggiungendo 5 mm al CTV. La dose prescritta è stata di 54 Gy. I constraints di dose utilizzati sono stati: retto Dmedia minore di 40 Gy, ovaie Dmax 9 Gy, utero Dmedia inferiore a 20 Gy, intestino V35% inferiore a 35 Gy, vescica Dmedia minore di 30 Gy, teste femorali

Dmedia inferiore a 20 Gy. Nella 3DCRT sono stati usati 2 o 3 campi con wedges, nell'IMRT 7 campi coplanari.

Risultati. sia l'IMRT che la 3DCRT determinano una paragonabile copertura del target, ma l'IMRT permette un maggior risparmio degli organi a rischio. Nella lesione sacrale l'IMRT era superiore nel minimizzare la dose alle ovaie (Dmax inferiore a 9,6 Gy rispetto a 18 Gy con la 3DCRT) e all'intestino (Dmax minore di 54 Gy rispetto a 57.45 Gy con la 3DCRT). Nella lesione ileale l'IMRT ha permesso una notevole riduzione delle alte dosi all'intestino (V50=4.4% con l'IMRT vs 24.7% con la 3DCRT) e al retto (Dmax minore di 41.77 Gy con IMRT e 53.2 Gy con la 3DCRT).

Conclusioni. l'uso dell'IMRT nei sarcomi di Ewing pelvici può ridurre la dose agli organi a rischio. Tuttavia, i potenziali svantaggi di tale tecnica nei bambini devono essere considerati attentamente data la limitata esperienza clinica dell'IMRT nei tumori pediatrici. L'aumento di dose al di fuori del target può favorire la comparsa di secondi tumori e la perdita di omogeneità di dose nei piani IMRT può comportare gravi asimmetrie ossee in pazienti in età prepuberale.

P034**L'OSPEDALE BUSSA ALLA PORTA DEL BAMBINO CON TUMORE: IL FUTURO DELL'ASSISTENZA SANITARIA NEL RISPETTO DELLA QUALITÀ DI VITA DEL MALATO**

Demelas F, Vitali F, Bianchini E, Ilaria I, Serra A, Biondi G, De Sio L, Locatelli F

U.O. Oncologia Pediatrica, Ospedale Bambino Gesù IRCCS, Roma, Italy

Introduzione ed obiettivi. L'assistenza domiciliare (AD) comprende una serie integrata di interventi a domicilio, sanitari e sociali, che consentono al bambino, indipendentemente dallo stato di malattia, di rimanere il più possibile nel proprio ambiente. Questa modalità di assistenza inoltre riduce numero e durata dei ricoveri ospedalieri con conseguente riduzione dei costi a carico del SSN. Nell'ambito di un programma integrato volto a migliorare la qualità di vita (QoL) dei pazienti, è stato avviato un anno fa, presso la Divisione di Oncematologia Pediatrica dell'Ospedale Bambino Gesù di Roma, un progetto di assistenza domiciliare con l'intento di portare l'ospedale nelle case dei malati, garantendo loro un'adeguata continuità di cure tra ospedale e domicilio.

Tabella 1

| | |
|--------------------------|-----|
| Accessi medico | 208 |
| Accessi psicologo | 5 |
| Accessi infermieri | 617 |
| Prelievo | 221 |
| Terapie antiinfettive ev | 192 |
| Terapia ev | 38 |
| Trasfusione di emazie | 29 |
| Trasfusione di piastrine | 68 |
| Chemioterapia | 2 |
| Terapia del dolore | 18 |
| Lavaggio CVC | 32 |
| Nutrizione parenterale | 21 |
| Medicazioni | 2 |
| Terapia reidratante | 7 |

Metodi. I criteri di inclusione per l'arruolamento dei pazienti sono stati: pazienti in età pediatrica affetti da neoplasie solide o ematologiche, residenti all'interno dell'anello urbano, con



malattia stabile o avanzata, che possano giovare a domicilio di procedure quali manutenzione e lavaggio del CVC, esami ematochimici, terapie di supporto. Lo staff della AD è composto da un coordinatore medico, un coordinatore infermieristico, un pediatra oncologo, uno psicologo e un'equipe di infermieri del reparto di Onco-ematologia, in grado di assicurare un'assistenza sanitaria 24/24h 7/7 giorni.

Risultati. In un anno di attività sono stati inseriti nel programma 18 pz, di età mediana 112 mesi (range 11-205), affetti da: rhabdomyosarcoma metastatico (2), melanoma meningeo (1), tumori cerebrali (4), osteosarcoma (3), schwannoma addominale (1), tumore renale (1), neuroblastoma (3), LANL (2), sarcoma di Ewing (1). Di questi 8 erano in fase ormai avanzata ed irreversibile di malattia; 4 sono deceduti a domicilio e 2 in ospedale e 2 sono tuttora in AD. La durata mediana di assistenza domiciliare è stata di 9 giorni (range 1-175) per un totale di 719 giorni di assistenza sul territorio. Le prestazioni effettuate a casa dei malati in questi primi 11 mesi sono riassunte nella tabella sottostante.

Conclusioni. L'opportunità di ridurre la frequenza e la durata dell'ospedalizzazione dei bambini è una necessità molto sentita dalle famiglie e soprattutto dai pazienti stessi, che hanno potuto continuare a combattere la loro malattia, a volte purtroppo con esito infausto, nella propria casa, nel proprio ambiente, circondati da amici e familiari e dalle cose più care, piuttosto che in un'asettica stanza d'ospedale.

P035

RABDOMIOSARCOMA (RMS) DELLE VIE BILIARI(VB) : SOSPETTO CLINICO, INDAGINI DIAGNOSTICHE, TRATTAMENTO, PROGNOSI NELLA CASISTICA DEL GRUPPO AIEOP

Provenzi M,¹ Giraldi E,¹ Foglia C,¹ Cavalleri L,¹ Morali L,¹ Conter V,¹ Alberti D,² Colledan M,² Prete A,³ Castello MA,⁵ Ferrari A,⁴ Indolfi P,⁶ Dall'Orso S,⁷ Garaventa A,⁷ Carli M,⁸ Bisogno G⁸

1O.R.Bergamo Pediatria Oncologica, 2Chirurgia dei Trapianti Bergamo, 3Pediatria II Bologna, 4Istituto Tumori Milano, 5La sapienza Roma, 6Napoli 1, 7Gaslini Genova, 8Oncoematologia Pediatrica Padova, Italy

Introduzione. Il RMS è il più comune sarcoma dell'età pediatrica rappresentando circa il 5% delle neoplasie maligne. Può originare da una estrema varietà di siti compreso l'albero biliare. Data la rarità di questa particolare localizzazione (stimata intorno allo 0,5% di tutti i RMS) in letteratura esistono poche casistiche pubblicate e incertezza che riguarda sia l'approccio diagnostico che il trattamento e la prognosi. Abbiamo esaminato la casistica AIEOP dal 1979 al 2008 comprendente 4 protocolli terapeutici (RMS 79-88-96-05) confrontandola con i dati della letteratura.

Metodi. Su 1090 casi di RMS, la localizzazione alle VB è riportata in 7 casi (0,64 %): 4 M/ 3F, con età media 42m (range 17-81 m), età media degli altri RMS di 66m. Due le principali modalità di presentazione: massa epatica ± ittero o tumore di piccole dimensioni localizzato lungo le VB. In 1 caso sono state riscontrate metastasi polmonari. Esami biomorali: oltre l'iperbilirubinemia diretta vi è incremento solo moderato delle transaminasi. Istologia: embrionale 5, botrioide 2. Chirurgia Iniziale: 2 epatectomie, 5 biopsie (4 con laparotomia, 1 percutanea complicata da fistola biliare). Chemioterapia: i paz. sono stati trattati con combinazioni di IFO, VCR, EDX, ETO, ACT-D, e in un caso con CT ad alte dosi. Chirurgia differita 6/7: 2 biopsie al termine della CT, 3 epatectomie, 1 trapianto epatico. Radioterapia in 3/7 pazienti.

Risultati. 5/7 paz. vivi con follow up mediano di 137 mesi (range 18-249): 2 exitus. 1 pz per progressione di malattia dopo recidiva locale a distanza di 6 m da epatectomia differita. In 1 caso con residui vitali dopo CT è stato effettuato trapianto epatico, ma la pz. è deceduta in 7° giornata per rottura dell'a. epatica da micosi.

Conclusioni. La localizzazione alle VB del RMS è rara. La sopravvivenza per questi paz. è in miglioramento: 40% in 10 casi trattati nei protocolli IRSG dal 1972 al 1984, 78% in 25 casi trattati sino al 1988. La casistica AIEOP conferma la buona prognosi: 5/7 paz. (71%) sono vivi. Considerata la chemiosensibilità andrebbero evitati approcci chirurgici iniziali aggressivi limitandosi alla biopsia diagnostica. Le biopsie percutanee hanno un elevato rischio di fistole biliari; un approccio laparotomico è più sicuro e consente di valutare metastasi loco-regionali. Vanno evitati drenaggi biliari esterni per il rischio infettivo.

L'aggiunta della radioterapia va valutata in alternativa a trattamenti chirurgici estremi (trapianto epatico), da considerare in caso di persistenza di malattia o recidiva.

P036

CARCINOMA DELLA LINEA MEDIANA-NUT: NUOVA ENTITÀ NOSOLOGICA, RARA ED A PROGNOSI SEVERA

Giraldi E, Provenzi M, Bisogno G,¹ Foglia C, Morali L, Danesi G,² Pericotti S,³ Gianatti A,³ Rosai J,⁴ Barberis M,³ French CA,⁵ Scarzello G,⁶ Agostinis C,⁷ Bolognini S, Cornelli P., Carli M,¹ Conter V

Divisione di Pediatria, 2ORL, 3A. Patologica, 7Neuroradiologia, Ospedali Riuniti, Bergamo, Italy; 4Divisione di Ematologia/Oncologia Pediatrica, 6Radioterapia, Padova, Italy; 5Centro Consulenze A. Patologica Oncologica, Centro Diagnostico Italiano, Milano, Italy; 6Dipartimento di A. Patologica, Brigham and Women's Hospital, Boston, USA

Introduzione. Negli ultimi anni, grazie all'apporto della biologia molecolare, hanno trovato una più precisa collocazione nosologica alcune neoplasie dei tessuti molli caratterizzate da specifiche alterazioni citogenetico-molecolari. Tra questi, di recente descrizione è il carcinoma della linea mediana-NUT (NMC), in cui la t(15;19)(q13;p13.1), con riarrangiamento del gene NUT (nuclear protein of testis) (cr.15q14) con BRD4 (cr.19), è patognomonica. Il NMC è raro (in letteratura riportati 24 casi); inizialmente ritenuto appannaggio esclusivo della giovane età è stato poi descritto anche in soggetti anziani. Tipicamente interessa le strutture della linea mediana (testa/collo, mediastino/timo). L'istologia mostra cellule basaloidee indifferenziate o scarsamente differenziate con focale differenziazione squamosa che all'immunoistochimica esprimono citocheratine e p63. Non vi è un trattamento consolidato per NMC; spesso è inoperabile all'esordio e varie combinazioni di CHT sono state impiegate in associazione a RT. Il NMC ha un andamento aggressivo: dopo un'iniziale risposta vi è spesso evoluzione verso la progressione o recidiva di malattia. La prognosi è infausta: la sopravvivenza non supera generalmente 1 anno dalla diagnosi.

Caso M, 16 a, cefalea, rinorrea muco-ematica/ostruzione narice destra, deficit periferico VII nervo cranico, esoftalmo, amaurosi ed edema papilla omolaterali. TAC/RMN: voluminosa massa (58x51x50 mm) in fossa nasale, seno mascellare, fossa pterigopalatina, cavità orbitaria dx; osteolisi ed interessamento endocranico. Diagnosi: NMC (Istologia+t(15;19)+NUT/BRD4), stadio II, inoperabile. Dopo 2 cicli di CHT sec. S. di Ewing SSG IX, che include VCR, IFO, DOXO e CDDP,

ottenuta risposta > 75%. Dopo altri 5 cicli CHT + RT (50 Gy+ boost 14,4 Gy) il pz è vivo a 6 m dall'esordio.

Conclusioni. Seppur di recente identificazione e raro riscontro il NMC è ormai entrato a pieno titolo nella classificazione dei carcinomi squamosi della regione testa/collo e si è aggiunto ad altre nuove entità che vanno considerate nella diagnosi differenziale dei tumori pediatrici. La diagnosi di NMC può essere sospettata in caso di carcinoma indifferenziato della linea mediana, a crescita rapida ed aggressiva, e confermata dal riscontro della t(15;19) e del riarrangiamento NUT/BRD4. Con un corretto inquadramento diagnostico e la descrizione dei risultati ottenuti nei singoli casi affetti da NMC sarà possibile disegnare trattamenti specifici con l'obiettivo di migliorarne la prognosi. Tra i farmaci di nuova generazione promettente sembra essere il vorinostat, inibitore delle HDACs (histone deacetylases), introdotto di recente nel trattamento di II linea.

P037

SARCOMA INDIFFERENZIATO DEL FEGATO: È REALMENTE CAMBIATA LA PROGNOSI DI QUESTI PAZIENTI NEL CORSO DEGLI ANNI?

Soloni P, Compostella A, Cecchetto G, Dall'Igna P, Ferrari A, Schiavetti A, Indolfi P, De Sio L, Provenzi M, Ruggiero A, Perilongo G, Carli M, Bisogno G. Gruppo di Lavoro sui Sarcomi delle Parti Molli dell'AIEOP

Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Padova, Italy

Introduzione. Il Sarcoma Indifferenziato del Fegato (SIF) rappresenta una rara neoplasia epatica di origine mesenchimale, considerata aggressiva e con prognosi sfavorevole. Il Gruppo di Lavoro sui Sarcomi delle Parti Molli dell'AIEOP ha esteso al SIF le linee guida definite per il trattamento del Rhabdomyosarcoma. In questo studio abbiamo analizzato i risultati ottenuti con tale strategia.

Materiale e Metodi. Dal 1979 al 2008 sono stati arruolati in protocolli terapeutici consecutivi 21 pazienti (13 maschi) con età mediana 99 mesi (range: 72-298 mesi) così suddivisi: 19 pazienti presentavano una malattia localizzata (protocollo RMS-79: 6 pazienti, RMS-88: 4, RMS-96: 5, RMS2005: 4) e 2 con malattia metastatica (arruolati nel protocollo RMS 4.99). Il trattamento ha previsto un intervento chirurgico iniziale non mutilante (exeresi con intento radicale o semplice biopsia), cicli di chemioterapia (CT) in accordo alle direttive dei singoli protocolli e intervento chirurgico differito nel caso di persistenza di residui di malattia. Radioterapia (RT) è stata utilizzata in 4 casi. Intensificazione terapeutica seguita da infusione di cellule staminali è stata somministrata in 1 caso con malattia metastatica.

Risultati. Complessivamente 14 pazienti hanno ricevuto asportazione radicale del tumore alla diagnosi (6 pazienti) o alla chirurgia differita dopo chemioterapia (8 pazienti). 1 paziente ha presentato residui di malattia a livello microscopico dopo intervento chirurgico iniziale. Dopo CT iniziale si è assistito alla riduzione del volume tumorale in 8 dei 13 pazienti valutabili; 2 dei 5 pazienti senza evidente riduzione volumetrica della neoplasia hanno mostrato modifica qualitativa del segnale radiologico rispetto all'esordio. Con un Follow-Up mediano di 5,5 anni (range: 0.5-20 anni), 17 pazienti sono vivi: 16 in 1° RC e 1 in 3° RC; 2 pazienti sono deceduti per complicanze chirurgiche (1 caso alla diagnosi ed 1 dopo CT) e 2 pazienti sono deceduti per malattia. 3 dei 4 pazienti deceduti erano stati registrati nel protocollo RMS-79.

Conclusioni. la nostra analisi dimostra come la prognosi dei pazienti affetti da SIF sia migliorata nel corso degli anni. L'avanzamento delle tecniche chirurgiche ha permesso di reseca-

re in maniera soddisfacente un maggior numero di tumori, riducendone nel contempo le complicanze. Questo è stato facilitato da un approccio multidisciplinare al paziente e ad un uso sistematico della chemioterapia.

P038

BIOBANCA INTEGRATA TESSUTO-GENOMICA (BIT): IMPORTANTE STRUTTURA PER UNA MEDICINA PERSONALIZZATA A LIVELLO PEDIATRICO

Belli ML,¹ Fardin P,¹ Blengio F,¹ Cornero A,¹ Acquaviva M,¹ Sementa A,² Gambini C,² Pezzolo A,³ Garaventa A,⁴ Varesio L¹

¹Laboratorio Biologia Molecolare, IRCCS Gaslini, Genova; ²U.O. Anatomia Patologica, IRCCS Gaslini, Genova; ³Laboratorio di Oncologia, IRCCS Gaslini, Genova; ⁴U.O.C. Ematologia e Oncologia Pediatrica, IRCCS Gaslini, Genova, Italy

Introduzione ed obiettivi. I nuovi concetti di terapia personalizzata richiedono l'identificazione di biomarcatori per associare prognosi e trattamento al paziente. Grazie agli sviluppi della genomica e proteomica, la pratica clinica ha a disposizione nuovi metodi e strategie per la valutazione simultanea di marcatori "omici" con garanzie di riproducibilità, di validazione e di condivisione tra istituti scientifici ed ospedali. Dal 1996 è operante nell'IRCCS Gaslini la banca di tessuto pediatrico, che dal 2008 è integrata con l'attività di estrazione ed analisi dei derivati genomici. La Biobanca Integrata Tessuto-genomica (BIT) rappresenta un struttura all'avanguardia che contiene sia campioni di tessuto che dati clinici, istopatologici e molecolari integrati in una banca dati accessibile agli utenti.

Metodi. La BIT è fornita di un'attività di centralizzazione e distribuzione di campioni di tessuto e derivati genomici. La sua attività è basata sull'integrazione tra l'unità di Anatomia Patologica e il Laboratorio di Biologia Molecolare. La sua caratteristica è quella di interfacciare l'insieme delle informazioni di ogni campione, risultanti dalle analisi "omiche" eseguite su di esso, alle informazioni dei dati clinici del paziente in una banca dati dedicata che permette un'analisi bioinformatica dall'importante valore diagnostico e prognostico. La BIT gestisce materiale biologico umano in accordo con specifiche operative stabilite e documentate che rispecchiano la delibera dell'Istituto Gaslini e del Comitato Etico dell'Istituto stesso.

Risultati. La centralizzazione dei campioni di tessuto ha fornito importanti risultati. Attraverso i derivati genomici sono stati effettuati analisi di CGH-array, microarray di espressione genica e array di microRNA. Un gruppo di bioinformatici si occupa sia di analizzare i dati sperimentali ottenuti che di integrarli ai dati clinici, attraverso lo sviluppo e la gestione di un database e di strumenti dedicati indispensabili per lo studio di terapie sempre più mirate e personalizzate. La BIT ha inoltre ottenuto il riconoscimento delle Biobanche per Diagnosi e Ricerca in Regione Liguria.

Conclusioni. La BIT rappresenta una risorsa indispensabile per lo studio delle patologie pediatriche tramite l'identificazione di nuovi biomarcatori della malattia e per la scoperta di nuovi bersagli terapeutici.

**P039****RADIOTERAPIA CONFORMAZIONALE (3DCRT) AD INTENTO RADICALE + CHEMIOTERAPIA ± CHIRURGIA NEL TRATTAMENTO DEI SARCOMI DI EWING(EWS) A SEDE PELVICA**

Agresti B,¹ Scoccianti S,¹ Marrazzo L,² Scoccianti G,³ Campanacci DA,³ Tamburini A,⁴ Greto D,¹ Buccoliero AM,⁵ Capanna R,³ Aricò M,⁴ Biti GP¹

¹Unità di Radioterapia, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze; ²Unità di Fisica Medica, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze; ³Unità di Ortopedia Oncologica, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze; ⁴Unità di Pediatria Oncoematologica, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer, Ospedale Pediatrico, Firenze; ⁵Anatomia Patologica, Dipartimento di Biomedicina, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze, Italy

Introduzione. La 3DCRT nel trattamento dei EWS pelvici può essere utilizzata come trattamento locale esclusivo o in associazione alla chirurgia per evitare chirurgie demolitive.

Obiettivi. analisi dell'outcome dei pazienti affetti da sarcoma di Ewing pelvico con RT a dosi radicali+chemioterapia ±chirurgia, trattati presso le Aziende Ospedaliere-Universitarie Careggi(U.O. Radioterapia e Chirurgia Ortopedica) e Meyer (U.O. Oncoematologia)

Metodi. Dal 2006 al 2009 sono stati trattati 7 pazienti (età media 16 anni) con sarcoma di Ewing pelvico (n=3 ileo, n=3 sacro, n=1 ileo-sacrale). 2 pazienti presentavano metastasi alla diagnosi. Il protocollo terapeutico impiegato è stato quello previsto per il braccio non chirurgico ISG/SSG III (n=4) o AIEOP-EW (n=1) per i pazienti con malattia localizzata e ISG/SSG IV per i 2 metastatici. Alla rivalutazione radiologica postchemioterapia tutti i pazienti sono risultati poor responders. Tutti i pazienti hanno eseguito 3DCRT con bifrazione per una dose di 54 Gy (1.5x2x5). Il Clinical Target Volume è stato ottenuto con un'espansione di 1.5 cm all'estensione di malattia ossea pre-chemioterapia e all'estensione di malattia a livello dei tessuti molli post-chemioterapia. Tutti i pazienti sono stati rivalutati con esami radiologici dopo il trattamento radiante per eventuale chirurgia

Tabella.

| Paziente | PTV 54 Gy | | PTV 42 Gy | | Intestino | | Retto | | Vescica | | Testa Femorale destra | | Testa Femorale sinistra | | Ovaio | Testicoli |
|----------|-------------|---------------------|-------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|-------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | Volume (cc) | V ₉₅ (%) | Volume (cc) | V ₉₅ (%) | V ₉₅ (%) | V ₉₅ (%) | D ₉₅ (Gy) | D ₉₅ (Gy) | D ₉₅ (Gy) | D ₉₅ (Gy) | D ₉₅ (Gy) | D ₉₅ (Gy) |
| 1 | 736 | 95.0 | — | — | 34.7 | 4.5 | 53.6 | 3.8 | 52.8 | 5.3 | 2.0 | 0.1 | 2.5 | — | — | — |
| 2 | 105 | 96.0 | — | — | 17.0 | 3.4 | 32.1 | 1.7 | 50.1 | 11.3 | 0.2 | 14.5 | — | 0.3 | — | — |
| 3 | 672 | 96.0 | — | — | 17.0 | 3.4 | 32.1 | 1.7 | 50.1 | 11.3 | 0.2 | 14.5 | — | 0.3 | — | — |
| 4 | 910 | 93.2 | 1477 | 99.7 | 25.4 | 32.4 | 27.1 | 52.4 | 27.2 | 35.9 | 40.2 | 0.5 | 2.4 | — | — | — |
| 5 | 1318 | 93.2 | 2345 | 99.1 | 0.9 | 24.6 | 54.6 | 0.0 | 14.8 | 12.4 | 2.3 | 2.5 | — | — | — | — |
| 6 | 1202 | 96.6 | 1738 | 99.8 | — | 0.0 | 46.1 | 2.0 | 52.2 | 4.9 | — | — | — | — | — | — |
| 7 | 304 | 95.2 | — | — | 28 | 35 | 35.5 | 44 | 57.0 | 35.0 | 0.3 | 56.7 | — | — | — | — |
| 7 | 1985 | 97.0 | — | — | 26 | 22 | 52.4 | 4 | 51.7 | 9.8 | 15.3 | 48.8 | — | — | — | — |

Risultati. Trattamento conformazionale: fotoni 2-4 fasci, energie miste 6-10-25 MV. 3 casi di tossicità cutanea G3. Non altra tossicità acuta rilevante. 2 pazienti sono deceduti a 1 anno dalla fine della RT (n=1 progressione locale; n=1 progressione a distanza) senza aver eseguito chirurgia sul primitivo. 5 pazienti sono vivi. La rivalutazione bioptica ha dato esito negativo in 2 pazienti con localizzazione sacrale che quindi non sono stati operati e sono tuttora senza evidenza di malattia. Tra i pazienti con localizzazione ileale, una è stata operata a 6 mesi dal termine dell'iter terapeutico e 2 hanno in programma intervento chirurgico

Conclusioni. L'attuale tendenza del nostro centro è quella di trattare i EWS pelvici con RT a dosi radicali in associazione a chemioterapia. Nei casi di necessità di intervento invalidante procediamo con agobiopsia e, se negativa, non eseguiamo l'intervento; negli altri casi procediamo con chirurgia. Tale proto-

collo è comunque vantaggioso perché permette di ottenere riduzione della massa in casi di difficile approccio chirurgico e di completare il trattamento chemio radioterapico evitando ritardi per complicanze locali postoperatorie

P040**IRRADIAZIONE DELL'INTERO SISTEMA VENTRICOLARE (WHOLE VENTRICULAR IRRADIATION, WVI) CON RADIOTERAPIA CONFORMAZIONALE (3DCRT) NEL TRATTAMENTO DI PAZIENTI AFFETTI DA GERMINOMI LOCALIZZATI**

Scoccianti S,¹ Agresti B,¹ Pallotta S,² Marrazzo L,² Cipressi S,¹ Sardi I,³ Tamburini A,³ Buccoliero AM,⁴ Mussa F,⁵ Spacca B,⁵ Genitori L,⁵ Aricò M,³ Biti G²

¹Radioterapia, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze; ²Fisica Medica, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze; ³Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer, Firenze; ⁴Anatomia Patologica, Dipartimento di Biomedicina AOU Careggi; ⁵Dipartimento di Neurochirurgia Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer, Firenze, Italy

Introduzione. È stato comprovato che, nel trattamento radioterapico del germinoma localizzato, si può evitare di irradiare l'asse spinale. D'altra parte, è stato dimostrato che limitare il volume di trattamento alla sola lesione primitiva comporta rischi elevati di ripresa di malattia. Al fine di ridurre il volume target senza compromettere il controllo di malattia ed, in considerazione del pattern tipico di diffusione lungo gli strati subependimali, si è pensato di irradiare l'intero sistema ventricolare (WVI) invece di irradiare l'intero parenchima encefalico.

Obiettivi. Analisi della nostra esperienza di WVI.

Metodi. Dal 2006 al 2009 quattro pazienti (età mediana 16.5 anni) affetti da germinoma puro localizzato (n=2 sede pineale; n=2 localizzazione bifocale) sono stati trattati con WVI. Entrambi i pazienti con localizzazione unica avevano evidenza istologica di germinoma. Tutti i pazienti hanno eseguito il trattamento radioterapico dopo essere stati sottoposti a chemioterapia con 2 cicli di carboplatino/etoposide ed ifosfamide/etoposide. Alla rivalutazione radiologica postchemioterapia, 2 pazienti avevano evidenza di malattia macroscopica. Tutti i pazienti hanno eseguito WVI con 3DCRT, in frazioni da 1.8 Gy, per dose totale di 23.4 Gy sull'intero sistema ventricolare +16.2 Gy sulla sede di insorgenza della malattia. In fase di pianificazione del trattamento, al fine di delineare il Clinical Target Volume (CTV 23.4 Gy) si è aggiunto margine di 1 cm alle cavità ventricolari (ventricoli laterali, III ventricolo e IV ventricolo). Il CTV 39.6 Gy è stato definito aggiungendo margine di 1 cm alla malattia macroscopica, stando all'estensione prechemioterapica della malattia stessa. A tale scopo per tutti i pazienti è stata eseguita registrazione con le immagini RM del momento della diagnosi.

Risultati. Durante il trattamento radioterapico non si sono avuti eventi di tossicità severa (G3) secondo scala CTCAEv3.0. Sono stati riportati due eventi di tossicità di grado moderato (G2) [n=1 cefalea e n=1 nausea]. Nessuno dei pazienti ha avuto alopecia permanente. Tutti i pazienti sono vivi e senza evidenza di progressione di malattia con un followup mediano dalla diagnosi di 19.7 mesi (range 10.6-55.3).

Conclusioni. L'irradiazione dell'intero sistema ventricolare è, per quanto valutabile dalla nostra esperienza su soli 4 pazienti, un trattamento efficace e gravato da tossicità non rilevante. 36 Gy (% volume) valore medio 18 Gy (% volume) valore medio 12 Gy (% volume) valore medio. Encefalo- PTVWVI 3,79 61,835 77. Encefalo- PTVboost 9,1625 71,325 82,65. Lobo temporale dx 17,6525 93,755 96,8175. Lobo temporale sx 12,115 93,605 96,7375. Ipfisi 50 90,12 95,2625. Coclea dx 0 75,4375 90,95. Coclea sx 0 75 76,515. Ippocampo dx 69,935

100 100. Ippocampo sx 68,635 100 100. 90% dose (%volume) valore medio 95% dose (%volume) valore medio 105% dose (%volume) valore medio. PTV WVI 23.4 Gy 99,8325 97,8525 2,81. PTV boost 16 Gy 99,065 96,925 0,9925. Valori medi dei parametri dosimetrici dei piani di trattamento

Tabella. Valori medi dei parametri dosimetrici dei piani di trattamento.

| | 8E Gy (% volume) valore medio | 18 Gy (% volume) valore medio | 12 Gy (% volume) valore medio |
|--------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| Encefalo- PTVWVI | 3,79 | 61,835 | 77 |
| Encefalo- PTVboost | 9,1625 | 71,325 | 82,65 |
| Lobo temporale dx | 17,6525 | 93,755 | 96,8175 |
| Lobo temporale sx | 12,115 | 93,609 | 96,775 |
| Ispati | 59 | 90,12 | 95,2625 |
| Coclea dx | 0 | 75,4375 | 90,95 |
| Coclea sx | 0 | 75 | 76,515 |
| Ippocampo dx | 69,935 | 100 | 100 |
| Ippocampo sx | 68,635 | 100 | 100 |
| | 90% dose (%volume) valore medio | 95% dose (%volume) valore medio | 100% dose (%volume) valore medio |
| PTV WVI 23.4 Gy | 99,8325 | 97,8525 | 2,81 |
| PTV boost 16 Gy | 99,065 | 96,925 | 0,9925 |

P041

RECIDIVA DI NEUROBLASTOMA 4S A 9 ANNI DALLA DIAGNOSI

Morsellino V, Gigliotti AR, Polo Perucchin P, Hanau G, De Bernardi B, Garaventa A

Dipartimento di Emato-Oncologia Pediatrica, Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy

Premesse. Il neuroblastoma (NB) stadio 4S è caratterizzato dalla tendenza alla regressione spontanea con possibilità di guarigione superiore al 70%. Una recidiva di malattia oltre il quinto anno dalla diagnosi è eccezionale.

Caso clinico. BM, maschio, viene ricoverato a 27 giorni di vita per epatomegalia, distress respiratorio ed ittero. La TC addome mostra una massa surrenalica sinistra del diametro di 4 cm. Il midollo osseo presenta una infiltrazione di cellule tumorali inferiore al 10%. L'escrezione urinaria di catecolamine è fortemente patologica. La scintigrafia con MIBG è positiva sull'area epatica. La diagnosi istologica di neuroblastoma a stroma povero viene eseguita sulla massa surrenalica asportata radicalmente. Lo studio biomolecolare della cellula tumorale documenta delezione del cromosoma 1p e contenuto di DNA diploide. Viene definito un NB stadio 4S a rischio clinico elevato (Philadelphia score superiore a 2). Viene erogato un ciclo di chemioterapia (associazione di Carboplatino ed Etoposide), in seguito al quale le condizioni cliniche migliorano notevolmente. Nell'arco di un semestre l'epatomegalia si riduce spontaneamente fino a livelli di normalità. Nove anni dopo, in seguito a febbre persistente, viene eseguita un'ecografia addominale, che dimostra una massa epatica tondeggiante ai segmenti VI e VII, del diametro di 8 cm. La biopsia documenta una recidiva di neuroblastoma, in assenza di metastasi in altre sedi. L'escrezione urinaria di catecolamine risulta nella norma. Le indagini scintigrafiche (MIBG e PET-DOPA) dimostrano una captazione solo a livello epatico. Viene instaurata chemioterapia con associazione di Vincristina, Topotecan e Doxorubicina. Dopo 2 cicli la massa epatica presenta una riduzione intorno al 40%.

Conclusioni. A nostra conoscenza, la letteratura riporta solo 3 casi di NB stadio 4S recidivato oltre il quinto anno dalla diagnosi, di cui 2 in forma disseminata ed uno a livello epatico. I 3 casi sono andati incontro a progressione e sono deceduti. La recidiva che si presenta dopo un lungo periodo di remissione suggerisce che cellule tumorali non andate incontro a differenziazione terminale possano sopravvivere in definitivamente, e che un ulteriore evento mutageno possa riavviare il processo proliferativo.

Bibliografia

Hata Y. et al. J Ped Surg, vol 26, no 12, 1991.
Kato K. et al. J Ped Surg, vol 36, no 6, 2001.

P042

SICUREZZA DEL BEVACIZUMAB IN PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA TUMORE SOLIDO

De Pasquale MD, Castellano A, Pessolano R, De Laurentis C, Jenkner A, De Sio L, Serra A, Cozza R, Ilari I, De Ioris MA, Fidani P, Locatelli F

U.O. Oncologia Pediatrica, Ospedale Bambino Gesù IRCCS, Roma, Italy

Introduzione. Il Bevacizumab (BV) è un anticorpo monoclonale diretto contro i recettori di crescita dell'endotelio vascolare che ha mostrato attività antitumorale e buona tollerabilità sia in pazienti adulti che pediatrici. Nel nostro lavoro riportiamo la tollerabilità del BV in pazienti pediatrici affetti da tumori solidi a prognosi sfavorevole.

Metodi. dal giugno '06 al dicembre '09 abbiamo trattato 17 pazienti (pz), affetti da tumore solido a prognosi sfavorevole con BV a 5-10 mg/kg ogni 14-28 giorni. 12 pz erano in recidiva o resistenti a precedenti trattamenti, 5 pz erano all'esordio di malattia. Le diagnosi erano: 7 neuroblastoma metastatico, 4 rhabdomyosarcoma, 3 epatocarcinoma, 1 carcinoma renale metastatico, 1 sarcoma di Ewing, 1 mesotelioma addominale. La tossicità è stata valutata secondo i criteri CTC versione 3.0.

Risultati. 17 pz, M/F 9/8 (età mediana 112 mesi; range 30-222) sono stati trattati con BV per un totale di 156 dosi (mediana 5 dosi/pz; range 2-25). Il BV è stato impiegato in combinazione con chemioterapici in 16 pz, e in monoterapia in un pz. La durata mediana del trattamento è stata di 2 mesi (range 1-26). 9/17 pz hanno presentato progressione di malattia dopo una mediana di 2 mesi (range 1-13). Due pz affetti da epatocarcinoma, sono ancora in terapia a 21 e 26 mesi dalla diagnosi, un pz affetto da rhabdomyosarcoma recidivato ha sospeso il trattamento dopo 6 mesi in remissione completa. Un pz ha rifiutato di proseguire il trattamento dopo un mese dall'inizio delle cure, mentre in 4 pz il BV è stato sospeso per tossicità di grado III-IV; di questi, 3 hanno presentato eventi avversi severi (SAE) dopo una mediana di 5 mesi (range 3-21), uno ha presentato deiscenza della ferita chirurgica (CTC grado III) che ha richiesto la sospensione del trattamento. I 3 SAE osservati sono stati rispettivamente: una sindrome leucoencefalopatica posteriore reversibile con ipertensione di grado IV, una fistola entero-cutanea di grado IV e un'ipertensione arteriosa di grado IV. Abbiamo inoltre osservato linfopenia di grado II-III in 11 pz, proteinuria di grado I ed epistassi di grado I in 2 pz rispettivamente.

Conclusioni. l'incidenza di SAE nella nostra casistica sembra essere maggiore di quella riportata in altre precedentemente pubblicate; ulteriori esperienze sull'utilizzo del BV in monoterapia o in combinazioni omogenee di farmaci, sono necessarie per caratterizzare meglio il profilo di tossicità del farmaco in pazienti pediatrici.

**P043****FUNZIONE GONADICA E FERTILITÀ IN MASCHI ADULTI GUARITI DA LINFOMA DI HODGKIN CONTRATTO IN ETÀ PEDIATRICA: RISULTATI PRELIMINARI**

Indolfi P, Grandone A,¹ Perrone L,¹ Sinisi AA,³ Bellastella G,³ Cioce F,² Pecoraro G, Affinita MC, Savarese R, Gualdiero G, Indolfi C, Bottigliero G, Casale F

Servizio di Oncologia Pediatrica Dipartimento di Pediatria Seconda Università degli Studi di Napoli; ¹Dipartimento di Pediatria Seconda Università degli Studi di Napoli; ²Dipartimento di Attività Integrate di Diagnostica per Immagini e Radioterapia Seconda Università degli Studi di Napoli; ³Dipartimento di Internistica clinica e sperimentale Sezione Endocrinologia Seconda Università degli Studi di Napoli, Italy

Introduzione ed obiettivi. La maggior parte dei pazienti affetti da Linfoma di Hodgkin, in età pediatrica, attualmente sono lungosopravvissuti. Nei maschi però la terapia ricevuta può causare alterazioni della funzione riproduttiva sia per danno diretto sulle gonadi che indirettamente attraverso un'alterazione della funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi. Scopo del nostro studio è stato quello di valutare, in maschi adulti guariti da Linfoma di Hodgkin contratto in età pediatrica, la funzione gonadica, la fertilità e la qualità di vita sessuale.

Metodi. Sono stati arruolati nello studio 11 pazienti maschi (età media 20.5+/-0.7), seguiti con protocolli AIEOP (MH-83-89-96) presso il Servizio di Oncologia Pediatrica della Seconda Università di Napoli, fuori terapia da almeno 5 anni. Lo studio, condotto in collaborazione con l'unità operativa di Endocrinologia dell'adulto e pediatrica della SUN, ha previsto: esame clinico, volume testicolare (orchidometro di Prader), dosaggio di LH, FSH, T, PRL, TSH, INIBINA B, AMH, INSL3, SHBG, esame del liquido seminale con valutazione degli anticorpi anti-spermatozoo, ecografia testicolare e la somministrazione di un questionario sulla vita sessuale e la qualità di vita (Fugl-Meyer K, 2000).

Risultati. Di 9 pazienti sono disponibili i dati dello spermogramma e i primi dati ormonali. L'azoospermia è risultata in 3 su 9 pazienti (33.3%) gli unici cui erano stati somministrati cicli MOPP e, a due di essi, anche irradiazione sottodiaframmatica, senza una significativa correlazione con il valore del FSH. Negli 11 pazienti studiati con l'orchidometro i volumi testicolari sono risultati nella norma in tutti eccetto uno e l'ecografia ha mostrato in un caso varicocele e in 2 casi microcalcificazioni del parenchima come da microfibrosi.

Conclusioni. I nostri dati necessitano di integrazione con gli altri markers studiati (INIBINA B, AMH, INSL3) e l'analisi del questionario per una più approfondita valutazione dei danni alla funzione riproduttiva. I primi risultati sembrano confermare come la gravità del danno gonadico sia legata all'impiego della mecloretamina/procarbazine e/o alla irradiazione sottodiaframmatica. Sicuramente una più ampia casistica ed un prolungato follow-up di sorveglianza, su casistica multicentrica, potrebbe consentirci: a) un quadro più chiaro della fertilità b) stabilire l'affidabilità dei markers di funzione testicolare c) fornire dati sulla qualità di vita sessuale di tali pazienti.

P044**OSTEOMA OSTEOIDE: TRATTAMENTO MEDIANTE TERMOABLAZIONE PERCUTANEA CON RADIOFREQUENZE**

Lucarelli A,¹ Vasta I,¹ Scorrano A,¹ Magrì M,¹ Torsello M,² Portaluri M,³ Tornesello A¹

¹U.O.C. Oncoematologia Pediatrica, P.O. "V. Fazzi" Lecce; ²U.O. Radiologia, P.O. "V. Fazzi" Lecce; ³U.O. Ortopedia P.O. "Card. G. Panico" Tricase (LE), Italy

Introduzione. L'osteoma osteoide è un tumore benigno del-

l'osso, relativamente frequente nella fascia di età tra 5 e 20 anni. Si localizza prevalentemente in sede meta/diafisaria delle ossa lunghe e si associa a dolore notturno ed in genere responsivo ai FANS. Istologicamente è caratterizzato da un nidus di tessuto proliferativo circondato da osteosclerosi reattiva. Il trattamento prevede la rimozione chirurgica completa del nidus. Più recentemente in alternativa è stata proposta la termoablazione laser o con radiofrequenze (a caldo o freddo).

Caso clinico. Bambino di 4 anni e 8/12 giunge alla nostra osservazione per il riscontro di tumefazione della superficie anteriore della gamba sinistra associata a dolore e zoppia intermittente. L'esame Rx dell'arto interessato evidenziava una zona di sclerosi con sospetto piccolo nidus in corrispondenza della tibia sinistra in sede prossimale; l'esame TC confermava ispessimento osteosclerotico della corticale della tibia fra terzo superiore e terzo medio, esteso per 5 cm, con area di rarefazione nella spongiosa (nidus) contenente nodulo di osteosclerosi centrale. La scintigrafia ossea Tc99 mostrava intenso accumulo di radiocomposto in corrispondenza del nidus e la RMN documentava ispessimento della compatta ossea diafisaria da periosiosi con lesione iperintensa endomidollare (nidus) <1 cm a margini definiti. Il dolore è responsivo ai FANS. La lesione è stata trattata con tecnica di termoablazione percutanea TC guidata mediante radiofrequenze con ago freddo (punta esposta da 1 cm) con temperatura dell'ago a 20°C per 6 minuti; è stata erogata una potenza di 30Watt modulata in funzione della impedenza ossea. Durante la procedura il paziente è stato sottoposto ad anestesia generale. La procedura è stata ben tollerata ed il recupero funzionale completo. Il follow-up al momento attuale è di 8 mesi di remissione della sintomatologia.

Conclusioni. La possibilità di un approccio percutaneo mediante radiofrequenze degli osteomi osteoidei in sostituzione della chirurgia tradizionale è ampiamente documentata negli adulti. I vantaggi sono sicuramente di una riduzione significativa dei costi e dei tempi di degenza e di una rapida ripresa clinica. L'indicazione attuale è riferita agli osteomi osteoidei nelle sedi accessibili per via percutanea con una distanza di almeno 1-2 cm da importanti strutture vascolari e nervose. È tuttavia necessario un follow-up più lungo per verificare la reale frequenza di recidiva della malattia.

P045**DUE CASI DI NEOPLASIA IN PAZIENTI CON SINDROME DI KABUKI**

Tumino M, Licciardello M, Scalora L, Cutrupi MC,¹ Amoroso L,² Catania R, D'Amico S, Di Cataldo A

U.O. di Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria - Università di Catania; ¹U.O. di Genetica Pediatrica ed Immunologia - Università di Messina; ²Dipartimento di Ematologia ed Oncologia, Ospedale Gaslini, Genova, Italy

Introduzione e Obiettivi. Alcune sindromi genetiche quali poliposi familiare, Beckwith-Wiedemann e Neurofibromatosi sono associate ad un aumentato rischio di sviluppare una neoplasia. Nella sindrome di Kabuki (SK) invece sono stati finora segnalati pochi casi di associazione con patologie neoplastiche. Riteniamo pertanto utile descrivere due pazienti con neoplasia da noi osservati, affetti da SK.

Metodi e Risultati. Il primo caso riguarda un bambino di 6 anni, ricoverato per la presenza di evidenti tratti dismorfici caratteristici della SK, è stato sottoposto ad ecografia dell'addome come screening per possibili malformazioni degli organi ipocondriaci e dell'apparato genito-urinario. È stata così rilevata una massa epatica che alla successiva TC appariva inoperabile in quanto la porzione di fegato indenne era troppo esi-

gua. La TC torace era negativa per metastasi. Il livello sierico di alfafetoproteina era patologico. Una biopsia con tru cut permetteva di porre diagnosi di epatoblastoma. Si procedeva quindi alla chemioterapia preoperatoria secondo il protocollo SIOPEL-3, seguita dalla resezione del tumore e da due cicli di chemioterapia postoperatoria. Il bambino è vivo in remissione completa a tre anni dalla diagnosi di tumore. Il secondo caso si riferisce ad una bambina di 6 mesi che si era presentata alla nostra osservazione per il reperto di una massa surrenalica destra, durante uno screening eseguito per la presenza di una grave cardiopatia congenita e di alcune aspecifiche note dismorfiche. La TC mostrava anche alcune metastasi epatiche. Venne eseguita resezione completa della massa surrenalica e l'esame istologico confermava il sospetto di neuroblastoma con dati biologici favorevoli. Si trattava di uno stadio 4s e non vi era indicazione a trattamento adiuvante. Ad un anno dall'intervento le note dismorfiche apparivano chiaramente attribuibili ad una sindrome di Kabuki.

Conclusioni. La nostra esperienza, associata ai dati di letteratura, permette di ritenere che i pazienti con SK hanno un certo rischio di sviluppare una neoplasia e pertanto dovrebbero essere sottoposti ad un attento screening ecografico, al fine di favorirne la diagnosi precoce.

P046

STUDIO DEL VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF) CIRCOLANTE IN PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA TUMORI SOLIDI: DATI PRELIMINARI

Schiavetti A, Chiriaco D, Ingresso A, Temperilli F,¹ Roberti M, Conti L¹

Dipartimento di Pediatria, Università "Sapienza", Roma; ¹Servizio di Trombosi ed Emostasi, Istituto "Regina Elena", Roma, Italy

Introduzione e scopo. Le cellule tumorali possono produrre Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), coinvolto nella angiogenesi e di conseguenza nello sviluppo della neoplasia. Scopo del nostro studio è la valutazione del VEGF circolante, sia sierico che plasmatico, in neoplasie solide pediatriche.

Pazienti e Metodi. 42 valutazioni di VEGF (21 su siero e 21 su plasma) sono state effettuate in 17 pazienti affetti da TW (1pz), RMS (5pz), LH (2pz), OS (1pz), NBL (1pz), HCC (1pz), C (1pz), LNH (1pz), SNC (4pz). I pazienti sono stati divisi in: affetti da tumore cerebrale e non (4 versus 13). I 13 pazienti non affetti da tumore cerebrale sono stati studiati secondo l'estensione della malattia: gruppo I con malattia in remissione parziale o completa e gruppo II con malattia all'esordio, in recidiva o in progressione.

Risultati. Nei tumori cerebrali la media del VEGF plasmatico (vn 24.86±11.9 pg/mL) e sierico (vn 198±96.9 pg/mL) è risultata nella norma: 31,7 pg/mL e 200,7 pg/mL rispettivamente. Nel gruppo I la media del VEGF plasmatico è risultata di 60 pg/mL mentre nel gruppo II di 114 ng/mL (P=0.14). Nel Gruppo I la media del VEGF sierico è stata di 600 pg/mL mentre nel gruppo II è stata di 1136 pg/mL (P=0.14).

Conclusioni. Nella nostra casistica, seppur limitata, i pazienti affetti da tumore cerebrale, sia localizzato che metastatico non presentano livelli aumentati di VEGF circolante. I livelli di VEGF circolante, sia plasmatico che sierico, sono aumentati in tutti i pazienti affetti da tumore solido non cerebrale, in maniera più evidente ma non statisticamente significativa nei casi con malattia estesa.

P047

PROCEDURA PER RADIOTERAPIA SULL'ASSE CRANIOSPINALE (CSI) IN TECNICA CONFORMAZIONALE (3DCRT) CON HALFBEAM E SINGOLA GIUNZIONE MOBILE

Scoccianti S,¹ Agresti B,¹ Talamonti C,² Simontacchi G,¹ Mangoni M,¹ Paleari F,¹ Cipressi S,¹ Bucciolini M,² Biti GP¹

¹Unità di Radioterapia, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze; ²Unità di Fisica Medica, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze, Italy

Introduzione ed obiettivi. I punti critici nel planning del volume craniospinale includono la necessità di utilizzare campi multipli adiacenti con adeguate giunzioni, limitare la dose in uscita e evitare eccessive dosi negli strati superficiali. Lo scopo di questo lavoro è di descrivere la procedura di posizionamento, immobilizzazione, contouring e planning nel trattamento CSI in 3DCRT.

Metodi. Posizionamento: prono (vantaggi: visualizzazione dei gaps cutanei in corrispondenza delle giunzioni e buon allineamento dell'asse) o supino (vantaggi: maggior compliance del paziente e facile accesso alle vie respiratorie per trattamenti in sedazione). Massima cura affinché il rachide sia posizionato più orizzontale possibile per maggiore omogeneità di dose. Immobilizzazione: maschera termoplastica per cranio; supporto nucale (posizione supina) o fronte-mento (posizione prona). Cuscino a vuoto per tronco ed arti. Allineamento longitudinale su linea mediana: 2 markers su maschera e 3 markers su cute del tronco. Allineamento assiale: 2 markers laterali su paziente + 2 markers su bodyframe in corrispondenza dei markers longitudinali. In caso di posizione prona, per evitare rotazioni della testa all'interno della maschera, i 2 markers laterali più craniali vengono fatti in cute a livello del trago. Contouring: Clinical Target Volume: intero encefalo (ad includere la lamina cribiforme) + midollo spinale (a includere lateralmente le radici nervose attraverso i forami intervertebrali) + cauda equina (limite inferiore di S2) a comprendere l'intero spazio subaracnoideo intra- ed extracranico. Organi a rischio: cristallino, globi oculari, nervi ottici, chiasma, ipofisi, coclee, tiroide, cuore, polmoni, mammelle, fegato, reni, gonadi. Planning: Porzione craniale del volume: tecnica halfbeam (emicampo superiore: 2 campi contrapposti a comprendere encefalo e midollo cervicale. Emicampo inferiore: campo diretto posteriore su midollo cervicodorsale). Porzione caudale del volume: campo posteriore su midollo dorso lombosacrale. Giunzione unica con gap in cute definito in fase di treatment planning. Trattamento suddiviso in 3 serie in ognuna delle quali la giunzione è in posizione differente. Verifica del corretto posizionamento in corso di RT: 5 immagini portali ripetute 3 volte per ogni serie.

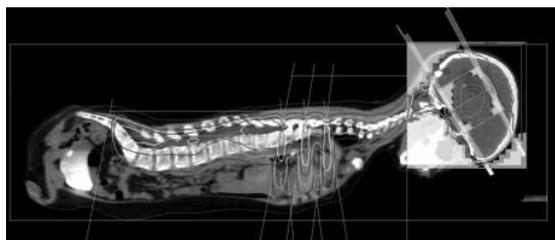


Figura.

Risultati. Con tale tecnica sono stati eseguiti 19 trattamenti pediatrici dal 2007 ad oggi (15 medulloblastomi, 3 germinomi, 1 pinealoblastoma).



Conclusioni. La procedura descritta consente buona riproducibilità e adeguata accuratezza del trattamento.

P048

TUMORE EMBRIONALE CON ABBONDANTE NEUROPILO E ROSETTE VERE - MEDULLOEPITELIOMA-SARCOMA-CARCINOMA. CLINICA, ISTOLOGIA, IMMUNOISTOCHEMICA E BIOLOGIA MOLECOLARE DI UN ECCEZIONALE TUMORE COMPOSITO

Buccoliero AM,¹ Castiglione F,¹ Garbini F,¹ Moncini D,¹ Rossi DegliInnocenti D,¹ Paglierani M,¹ Cetica V,² Giunti L,³ Sardi I,² Giordano F,⁴ Mussa F,⁴ Scoccianti S,⁵ Aricò M,² Genitori L,⁴ Taddei GL¹

¹Anatomia Patologica, AOU Careggi, Firenze; ²Oncoematologia, AOU Meyer, Firenze; ³Genetica Medica, AOU Meyer, Firenze; ⁴Neurochirurgia AOU Meyer, Firenze; ⁵Radioterapia, AOU Careggi, Firenze, Italy

I tumori embrionali del sistema nervoso centrale sono neoplasie maligne che per lo più colpiscono l'età pediatrica. Tra di essi il tumore embrionale con abbondante neuropilo e rosette vere è un isotipo raro recentemente descritto. Sul piano istomorfologico esso è costituito da neurociti e cellule indifferenziate comprese in un ricco neuropilo e organizzate in diversi tipi di rosette oltre che in clusters e cordoni cellulari. Riportiamo i dati clinici, anatomopatologici e molecolari di un tumore embrionale con abbondante neuropilo e rosette vere con aree di medulloepitelioma, sarcoma e carcinoma. La paziente, una bambina di 24 mesi, giunse all'osservazione dell'Unità di Neurochirurgia dell'Ospedale Pediatrico Meyer di Firenze con una storia di deficit brachio-crutale destro e occasionali episodi di vomito e cefalea. La TAC e la RMN documentarono la presenza di una voluminosa massa bi-emisferica. Date le dimensioni, la lesione fu asportata radicalmente in due diversi momenti chirurgici (approccio parieto-occipitale sinistro e parieto-occipitale destro) distanziati da una settimana. Il decorso post operatorio fu regolare. La paziente fu sottoposta a trattamento chemio e radioterapico. Il decesso fu registrato dopo 14 mesi dalla diagnosi per progressione di malattia. Alla microscopia ottica la lesione mostrò le tipiche caratteristiche istologiche del tumore embrionale con abbondante neuropilo e rosette vere nel materiale relativo al primo intervento chirurgico. Sorprendentemente, nel materiale relativo al secondo intervento chirurgico la neoplasia apparve alquanto eterogenea rilevandosi una commistione aree di medulloepitelioma, sarcoma e carcinoma. L'immunoistochimica risultò congruente con la morfologia. Attraverso il sequenziamento genico si rilevò lo stato mutato del gene p53 e l'assenza di alterazioni nel gene INI-1. La FISH evidenziò la polisomia del cromosoma 2 in assenza di amplificazione del gene N-myc. Le espressioni morfologiche, immunoistochimiche e molecolari, nel loro complesso, delinearono la diagnosi di tumore embrionale composito: tumore embrionale con abbondante neuropilo e rosette vere con aree di medulloepitelioma, sarcoma e carcinoma. La neuro oncologia pediatrica è ancora ampiamente inesplorata. Infatti, la gran parte delle così dette 'new entity', sia quelle ancora solo documentate nella letteratura medica internazionale che quelle già codificate nella classificazione dei tumori del sistema nervoso centrale dell'OMS, sono tumori propri dell'età infantile-giovanile. Inoltre, a dispetto dei molti sforzi classificativi, volti all'identificazione di entità e varianti morfologiche eventualmente suscettibili di approcci terapeutici differenziati, talora il singolo tumore presenta straordinarie commistioni morfologiche. In questo contesto ben si inserisce il caso descritto: si tratta infatti di un tumore estremamente raro descritto per la prima volta da Eberhart nel 2000 la cui pecu-

liarità consiste nella presenza di ben definite aree di medulloepitelioma, sarcoma e carcinoma.

P049

CASA DOLCE CASA: L'OSPEDALE A QUATTRO RUOTE

Bianchini E, Gregori M, Agostino S, Iachetti F, Pellegrini L, Ciscato C, Maciocca C, Baronio B, Case S, Demelas F, De Sio L, Locatelli F

U.O. Oncologia Pediatrica, Ospedale Bambino Gesù IRCCS, Roma, Italy

Introduzione ed obiettivi. Tra gli interventi socio-sanitari che l'ospedale ha messo in atto per migliorare la qualità di vita dei malati vi è l'assistenza domiciliare ai bambini affetti da patologie oncoematologiche. I pz sono sottoposti a ripetuti e lunghi ricoveri necessari per la somministrazione delle chemioterapie antiblastiche e per il trattamento delle complicanze ad esse correlate. L'ospedale su quattro ruote nasce per evitare ai bambini lunghi periodi di ospedalizzazione, quando possibile. Nelle mura domestiche è possibile eseguire prelievi ematici, terapie antibiotiche ed infusionali, chemioterapie, terapie del dolore oltre che la manutenzione del CVC, rilevazione dei parametri vitali e nei pz in cui non esistono più prospettive di guarigione miglior gestione della fase della terminalità.

Metodi. L'equipe è formata da un coordinatore medico, un coordinatore infermieristico, da infermiere, da un medico dedicato all'assistenza diretta dei pazienti da una psicologa. Il personale infermieristico coinvolto, che lavora presso il reparto di Oncoematologia dell'Ospedale Bambino Gesù, svolge la propria attività d'assistenza presso il domicilio dei bambini fuori dall'orario di lavoro. Usuiscono di quest'assistenza le seguenti tipologie di pazienti: pz che devono eseguire controlli ematologici ed eventuali trasfusioni di emoderivati; pz post-trapianto; pz che devono eseguire manutenzione e lavaggio del CVC; pz che necessitano del supporto nutrizionale; pz sottoposti ad antibiotico terapia ev; pz terminali. Il programma si articola attraverso un colloquio medico con la famiglia ed il bambino che vengono presi in carico dall'infermiere e dal medico responsabile. Si stabilisce un piano d'intervento, degli accessi programmati e si redige una cartella di assistenza, dove annotare le terapie, i parametri vitali e la valutazione del dolore.

Risultati. In un anno di attività sono stati inseriti nel programma 18 pz, di età mediana 112 mesi (range 11-205); sono stati eseguiti 617 accessi infermieristici, di cui 221 per prelievi ematochimici, 192 per terapie antinfettive ev, 38 per altre terapie ev, 29 trasfusioni di EF, 68 trasfusioni di Plts, 2 per chemioterapia, 18 per terapia del dolore, 32 per manutenzione CVC, 21 per NPT, 2 per medicazioni, 7 per terapie reidratanti. 3 pazienti terminali sono stati assistiti ed accompagnati alla morte a domicilio, vicino ai loro familiari e amici.

Conclusioni. Quanto da noi ottenuto, si può riassumere con queste parole: "da quando ho iniziato la terapia domiciliare, senza dubbio la qualità della mia vita è migliorata. Ora ho più tempo per stare con le persone a cui tengo, come familiari e amici, sono circondato da cose mie, appartenenti alla mia vita e non ad un ambiente asettico e neutrale come l'ospedale." Nicola, 16 anni

P050

SINTOMI OSTEO-ARTICOLARI ALL'ESORDIO IN UNA CASISTICA ONCOLOGICA PEDIATRICA

Civino A, Fracchiolla A, Presta G

Unità operativa di Pediatria Azienda Ospedaliera "Cardinale Giovanni Panico" Tricase, Lecce, Italy

Introduzione ed obiettivi. In età pediatrica la patologia neoplastica può esordire con dolori osteoarticolari e zoppia, sintomi comuni nelle patologie reumatologiche. Obiettivo della presente analisi è valutare la prevalenza di tali sintomi in una casistica monocentrica di oncologia pediatrica ed analizzare altre caratteristiche cliniche e laboratoristiche utili a fini diagnostici.

Metodi. Abbiamo analizzato i dati dei pazienti affetti da neoplasia seguiti presso il Centro di Oncologia Pediatrica dell'Azienda Ospedaliera "Card. G. Panico" di Tricase. Sono stati considerati valutabili ai fini dell'analisi i casi con dettagliata descrizione dei sintomi di esordio. Oltre ai sintomi sono stati valutati emocromo, VES, PCR, ferritina e LDH.

Risultati. Dal 01.01.98 al 31.12.08 sono stati assistiti 94 pazienti affetti da neoplasia di cui 26 non valutabili per incompletezza dei dati all'esordio. La diagnosi dei 68 pazienti valutabili era la seguente: leucemia acuta in 12 di cui 10 linfoblastica, neuroblastoma 10, tumore del sistema nervoso centrale 8, tumore di Wilms 8, malattia di Hodgkin 7, tumore osseo 5 (3 sarcoma di Ewing, 1 osteosarcoma, 1 PNET), linfoma non Hodgkin 4, istiocitosi a cellule di Langerhans 4, rhabdomyosarcoma 3, altri tumori rari 7. Sintomi osteoarticolari erano presenti all'esordio in 16 su 68 pazienti (23,5%). I tipi di diagnosi con la più alta frequenza di sintomi osteoarticolari sono stati: tumore osseo 4 su 5 pazienti, istiocitosi a cellule di Langerhans 2 su 4, leucemia acuta 5 su 12, neuroblastoma 4 su 10. I sintomi erano presenti da una mediana di 30 giorni (range da 10 giorni a 9 mesi) prima della diagnosi ed erano l'unica manifestazione di esordio in 5 su 16 pazienti di cui 2 inviati presso il nostro ambulatorio di reumatologia pediatrica per sospetta patologia autoimmune. Alterazione di almeno una linea cellulare nell'emocromo si rilevava in 8 su 16 pazienti. In 10 pazienti erano valutabili gli altri parametri di laboratorio all'esordio: è stata riscontrata elevazione dell'LDH (valore limite di 500 U/L) in 6, della ferritina (valore limite di 140 ng/mL) in 5, della VES in 7, della PCR in 5 su 10.

Conclusioni. In accordo con quanto segnalato in letteratura circa un quarto dei pazienti pediatrici con neoplasie presenta all'esordio dolore osseo o articolare. Dalla nostra esperienza si confermano la necessità di un'attenta valutazione clinica anche in assenza di alterazione dei parametri di laboratorio e l'importanza della ricerca di altri sintomi di allarme.

Tabella 1. caratteristiche cliniche dei pz affetti da neoplasia con sintomi osteoarticolari all'esordio.

| Pz. | Diagnosi | Clinica osteo-articolare | Altri sintomi |
|-----|----------------------|--|---|
| 1 | CORDOMA del ci vis | dolore e limitaz. cne funzione e rachide cervica e | astenia, inappetenza, paresi/paralisi man |
| 2 | ICL - vertebrale | dolore rachide lombare zoppia | |
| 3 | ICL - vertebrale | dolore rachide dorsale e | |
| 4 | LAL | dolore piede sx - zoppia | inappetenza |
| 5 | LAI | dolore art. inferior anche notturno zoppia | |
| 6 | LAI | artralgie diffuse | astenia, febbritola, pallore, epatosplenomegalia |
| 7 | LAI | dolori arti inferiori | pellecchie |
| 8 | LAM | dolori osteoart. colan. diffus | pallore ed ecchimosi, epatosplenomegalia, ittero, astenia |
| 9 | NBL cor IM | dolore e limitaz. cne funzione e rachide cervica e dolore ginocchio zoppia | febbre |
| 10 | NRI cor IM | dolore art. inferior zoppia | febbre |
| 11 | NBL cor IM | coxa gta sx zoppia | febbre, dolore addominale |
| 12 | NBL cor IM | dolore braccio sx | febbre |
| 13 | neuroblastoma femore | dolore e tumefazione g. nocchio | |
| 14 | PNET femore | dolore prevalentemente notturno e tumefazione coscia sx | |
| 15 | SE bac no | dolore al gluteo - irradiato alla coscia anche notturno | febbre |
| 16 | SE bac no | dolore al gluteo - irradiato alla coscia anche notturno | febbre |

ICL: istiocitosi a cellule di Langerhans; LAL: leucemia acuta linfoblastica; LAM: leucemia acuta mielocitica; NBL: neuroblastoma; IIV: infiltrazione midollare; SE: Sarcoma di Ewing; PNET: tumore neuroectodermico primitivo

P051

RABDOMIOSARCOMA CON LOCALIZZAZIONE PLURIFOCALE LUNGO L'ALBERO BILIARE PROBLEMATICHE DIAGNOSTICHE E TERAPEUTICHE

Provenzi M,¹ Cavalleri L,¹ Morali L,¹ Giraldi E,¹ Foglia C,¹ Bolognini S,¹ Conter V,¹ Indriolo A,³ Fasolini G,⁴ Scarzello G,⁵ Bisogno G,⁶ Alberti D²

¹Pediatria Oncoematologica O.R. Bergamo; ²Chirurgia Pediatrica O.R. Bergamo; ³Gastroenterologia O.R. Bergamo; ⁴Radiologia O.R. Bergamo; ⁵Radioterapia Padova; ⁶Oncoematologia Pediatrica Padova, Italy

Introduzione. I RMS rappresentano circa il 5% delle neoplasie maligne pediatriche. La localizzazione all'albero biliare è rara (0,5% di tutti i RMS) e questo comporta che non sia definito un programma diagnostico terapeutico consolidato. Mentre in passato veniva consigliato un approccio chirurgico aggressivo, negli ultimi anni è stato raggiunto un miglioramento prognostico, analogamente agli altri RMS pediatrici, con un'integrazione multidisciplinare di chirurgia (CH) chemioterapia (CT) e radioterapia (RT).

Caso Clinico. Descriviamo il caso di GMF di 4a, esordita con addominalgia, prurito, ittero, urine ipercromiche e feci acoliche. L'esame obiettivo evidenziava ittero e modesta epatomegalia. Agli esami biochimici: iperbilirubinemia diretta (Tot/Dir 4,7/3,5 mg/dL), aumento moderato di gGT (806 U/L) e di AST e ALT (342/478 U/L). TC e Colangio RMN evidenziavano dilatazione della via biliare principale, dei dotti epatici e del lume del coledoco quasi completamente ostruito da tessuto solido, epatomegalia in assenza di lesioni focali. A scopo diagnostico si procedeva a laparotomia esplorativa. La colangiografia intraoperatoria mostrava la mancata opacizzazione dell'albero biliare intra ed extra epatico con colecisti esclusa. Si eseguiva quindi colecistectomia; attraverso tomia del dotto epatico comune veniva effettuato l'esame biptico e introdotto, a scopo decompressivo, uno stent la cui estremità distale veniva posizionata nel duodeno. L'esame istologico del tessuto biopsiato era di rhabdomyosarcoma botrioide embrionale. La bambina è stata sottoposta ad un piano di cura chemio-radioterapico secondo protocollo RMS EPSSG 2005 (9 cicli con VCR, IFO, ACT-D). Al termine della CT permaneva alla colangiografia minima dilatazione della via biliare principale senza immagini di minus. Il trattamento è stato completato con RT sulle vie biliari (41,4 Gy). Allo stop terapia, per il rischio di creare traggiti fistolosi, sono state omesse biopsie multiple sulle vie biliari per la conferma istologica della remissione completa. La bambina è in remissione di malattia a distanza di 8 mesi dallo stop terapia.

Conclusioni. L'approccio chirurgico non invasivo (biopsia laparotomica + colangiografia intraoperatoria) ha avuto un ruolo fondamentale nella definizione diagnostica e nella fase di stadiazione della malattia. Il posizionamento del drenaggio biliare interno (T-tube) ha portato a una rapida risoluzione dell'ittero prima dell'inizio della CT senza lo sviluppo delle complicanze infettive segnalate in associazione con il posizionamento di drenaggio biliare esterno. La prevalenza nel RMS delle vie biliari del sottotipo istologico embrionale/botrioide, notoriamente chemio e radiosensibile, può consentire di evitare trattamenti chirurgici aggressivi.



TRAPIANTO

C005

FLUDARABINA, CICLOFOSFAMIDE E ATG, CON O SENZA BASSE DOSI DI IRRADIAZIONE CORPOREA TOTALE, NELL'ANEMIA APLASTICA SEVERA DEL BAMBINO SOTTOPOSTA A TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE DA DONATORE VOLONTARIO HLA COMPATIBILE: ESPERIENZA MONOCENTRICA

Gasparini P, Masetti R, Verlicchi L, Libri V, Kleinschmidt K, Martoni A, Biagi C, Rondelli R, Melchionda F, Facchini E, Prete A, Pession A

Oncologia ed Ematologia Pediatrica "Lalla Seràgnoli", Università degli Studi Bologna, Italy

Introduzione e obiettivi. Nella anemia aplastica severa (AAS) sottoposta a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche da donatore non familiare (TCSE-UD) la mortalità correlata al trattamento (TRM) ed il rigetto sono le maggiori cause di fallimento. La tecnica di short tandem repeat (STR), consente un più attento monitoraggio del trapianto e permette maggiore tempestività di intervento nei casi a rischio di rigetto. In questo studio si valuta l'outcome di 9 pazienti (pz), in età pediatrica, affetti da AAS e sottoposti ad TCSE-UD, dopo regime ablativo ad intensità ridotta (RIC).

Metodi. Tra il 1997 ed il 2008, 9 pz (5 M, 4 F), età mediana 10 aa (8-17), affetti da AAS, sono stati sottoposti a TCSE da UD dopo aver fallito almeno 2 cicli di terapia immunosoppressiva. L'intervallo mediano tra diagnosi e trapianto è stato di 24 (12-48) mesi. La fonte di CSE è stata midollo osseo (MO 7) e sangue periferico (PB 2). 6/9 donatori erano full match a livello allelico, mentre 3 erano mis-matched a livello di 1 o più loci. Il RIC era costituito da Fludarabina 120 mg/kg, Ciclofosfamide 1200 mg/kg, ATG 15 mg/mq in 8/9 casi. In 1 caso (17 aa), è stata aggiunta TBI 200 cGy. La profilassi della GVHD acuta (aGVHD) è stata CSA e short-MTX. I pz hanno ricevuto una mediana di $5,7 \times 10^8$ /kg/peso corporeo (4,7-8) cellule midollari o 7×10^6 /kg/peso corporeo CD34⁺ periferiche. Lo studio del chimerismo completo o misto (CC o CM), è stato effettuato su MO intero mediante tecnica di STR-PCR a partire dall'attecchimento e, successivamente, ogni 3 mesi.

Risultati. Tutti i pz hanno avuto un iniziale attecchimento granulocitario e piastrinico dopo un tempo mediano di 14 (12-23) giorni e 23 (15-34) giorni rispettivamente. Si è verificato un solo caso di graft failure secondario che ha successivamente ricostruito in autologo. aGVHD si è verificata in 2 casi (1 di gr. II e 1 di gr. IV) (22%); 3 pz (33%) hanno presentato una cGVHD limitata. Al momento attuale, dopo un FUP mediano di 7 (2-11) anni, 8/9 pz sono vivi e liberi da malattia e 7/8 sono portatori di CC. Il pz che è andato incontro a graft failure secondaria è vivo, con CM a prevalenza autologa e trasfusione indipendente. Un pz è deceduto per aGVHD.

Conclusioni. Il TCSE da UD nelle AAS può essere attualmente considerata una procedura efficace e poco tossica anche nel bambino. La selezione del donatore, un RIC poco tossico ed un elevato numero di CSE reinfuse possono condizionare favorevolmente l'outcome.

C006

CELLULE MESENCHIMALI STROMALI ESPANSE CON LISATO PIASTRINICO NELLA TERAPIA DELLA MALATTIA DA TRAPIANTO VERSO OSPITE SEVERA IN UNA POPOLAZIONE PEDIATRICA

Lucchini G,¹ Introna M,² Dander E,¹ Rovelli A,¹ Balduzzi A,¹ Bonanomi S,¹ Salvadè A,¹ Capelli C,⁶ Belotti D,¹ Gaipa G,¹ Perseghin P,³ Lanino E,⁴ Chiusolo P,⁵ Orofino MG,⁶ Markt S,⁷ Golay J,⁶ Rambaldi A,⁶ Biondi A,¹ D'Amico G,¹ Biagi E¹

¹Clinica Pediatrica, Università Milano Bicocca, Ospedale San Gerardo, Monza; ²Centro Trasfusionale-UOS Aferesi, Ospedale San Gerardo, Monza; ³Dipartimento Ematologia-Oncologia Pediatrica, IRCCS Giannina Gaslini, Genova; ⁴Clinica Pediatrica, Istituto di Ematologia, Università Cattolica S. Cuore Roma; ⁵Clinica Pediatrica, Università di Cagliari, Cagliari; ⁶USC Ematologia, Ospedali Riuniti di Bergamo, Bergamo; ⁷Unità di Immunoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, Istituto Scientifico Ospedale San Raffaele, Milano, Italy

Introduzione. Si stima che la sopravvivenza a 2 anni da trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) in pazienti che presentino malattia da trapianto verso l'ospite (GVHD) steroide-resistente sia del 10%. Tra i recenti approcci terapeutici alla GVHD le cellule mesenchimali stromali (MSC) rappresentano un elemento chiave. Si tratta di cellule multipotenti con proprietà immunomodulatorie, che non elicitano il riconoscimento immunologico e sono perciò utilizzabili indipendentemente dalla compatibilità HLA. **Metodi.** Presentiamo un'esperienza multicentrica di 11 pazienti pediatrici (età 4-15 anni) trattati con MSC generate con metodica GMP dal midollo di donatori HLA non compatibili, espanse con lisato piastrinico. I pazienti hanno ricevuto MSC per via endovenosa per uso compassionevole per GVHD acuta o cronica resistente a multiple linee di immunosoppressione.

Risultati. Sono state eseguite 21 infusioni in 11 pazienti, ciascuna con dose mediana di MSC pari a $1,2 \times 10^6$ /kg (range 0,7-3,7). Non si sono osservati effetti collaterali all'infusione con un follow-up mediano di 8 mesi (range 4-18). Risposta alle MSC è stata ottenuta nel 71,4% dei pazienti, con risposta completa nel 23,8% dei casi. Nessuno dei pazienti ha presentato progressione della GVHD dopo infusione di MSC; in 4 pazienti si è assistito a riaccensione della GVHD 2-5 mesi dopo il trattamento sperimentale. 8 pazienti sono vivi in remissione completa di malattia con una mediana di follow-up di 10 mesi da TCSE (range 6-24). Tre pazienti sono deceduti rispettivamente al giorno +56 da TCSE per infezione polmonare e GvHD, al giorno +126 per sepsi e al giorno +329 per aspergillosi e GVHD. 6 pazienti sono vivi, liberi da GVHD e senza alcuna terapia immunosoppressiva; 2 pazienti hanno sviluppato GVHD cronica limitata, che ha richiesto immunosoppressione topica o per via orale. I livelli plasmatici di TNFalfa and IFN γ di 4 pazienti sono stati monitorati mediante ELISA. Tali livelli, elevati prima dell'infusione di CMS, si sono ridotti solo temporaneamente nei pazienti non responsivi al trattamento, mentre hanno mostrato persistente abbassamento nei pazienti responsivi.

Conclusioni. Il presente studio evidenzia la sicurezza dell'utilizzo di MSC espanse con lisato piastrinico nella popolazione pediatrica. Il loro utilizzo sembra più efficace nella GVHD acuta che in quella cronica, anche in pazienti che hanno fallito la risposta a multiple linee di immunosoppressione.

C007**CHEMIOTERAPIA INTENSIVA E AUTOTRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMPOIETICHE NEL SARCOMA DI EWING: RISULTATI PRELIMINARI DEL PROTOCOLLO ISG/SSG IV PER SARCOMA DI EWING AD ALTO RISCHIO**

Luksch R,¹ Tienghi A,² Abate M,³ Fagioli F,⁴ Prete A,⁵ Tamburini A,⁶ Bisogno G,⁷ Favre C,⁸ Mascarin M,⁹ Brach Del Prever,⁴ Podda M,¹ Dileo P,¹ Barbieri E,⁵ Gandola L,¹ Alvegaard T,¹⁰ Ferrari S⁸

¹Fondazione Irccs Istituto Nazionale Dei Tumori, Milano; ²Ospedale S. Maria Delle Croci, Ravenna; ³Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna; ⁴Oirm S. Anna, Torino; ⁵Ospedale Policlinico S. Orsola, Bologna; ⁶Ospedale Meyer, Firenze; ⁷Clinica Pediatrica, Università Di Padova; ⁸Ospedale S. Chiara, Pisa; ⁹Cro Aviano, Italy. ¹⁰University Hospital, Lund, Sweden

Introduzione e obiettivi. Italian Sarcoma Group e Scandinavian Sarcoma Group hanno condotto uno studio di fase II per sarcoma di Ewing (SE) ad alto rischio (SE con metastasi polmonari/pleuriche o con metastasi scheletrica unica), comprendente chemioterapia intensiva e autotrapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE). Obiettivo principale era migliorare la prognosi per pazienti con questa presentazione di malattia.

Metodi. Criteri di elegibilità: diagnosi istologica di SE non pretrattato, presentazione ad alto rischio, età <40 anni. Periodo di arruolamento: giugno 1999-dicembre 2008. Il trattamento consisteva in: 4 cicli con VCR 2 mg, DOXO 90 mg/m²+ IFO 3 g/m² x 3gg (VAI) in alternanza a CTX 4 g/m²+ VP16 200 mg/m²/die x 3gg (CE); la raccolta di CSE era prevista dopo CE+G-CSF. Successivamente era prevista chirurgia e/o RT sul tumore primitivo, e poi 4 cicli con VCR 2 mg, DOXO 80 mg/m², CTX 1,2 g/m² (VAC) in alternanza a IFO 1,8 g/m²/die x 5 gg + VP16 100 mg/m²/die x 3gg. I pazienti responsivi ricevevano consolidamento con Bu4 mg/kg/dx 4 gg + L-PAM 140 mg/m² e TCSE, e infine RT sui polmoni (15 Gy, o 12Gy se <14 anni).

Risultati. Novanta pazienti (55M, 35F), con età mediana 15 anni (range 2-34) erano elegibili ed arruolati. La sede del tumore primitivo era assiale in 56 e agli arti in 34. Le metastasi erano localizzate a: polmoni+/-pleura-76, pleura-9, M+ossea unica-5. Settantuno pazienti hanno ottenuto una remissione e sono stati sottoposti a TCSE, mentre 19 sono usciti dal protocollo (15 per PM, 4 per altre cause). Vi è stato un decesso per tossicità dopo TCSE (multiorgan failure), mentre un pz ha sviluppato una leucemia secondaria. Il follow-up mediano è 50 mesi (range 12-122). La OS a 4 anni è 54% (95% CI 43-65). Per i pazienti sottoposti a TCSE la sopravvivenza a 4 anni è 65% (95% CI 53-77), mentre per gli altri (tutte le cause) la S a 3 anni risulta 8% (95% CI 0-22). La S a 4 anni per i pazienti con malattia polmonare in RC, RP e MS/PM (valutata radiologicamente dopo i primi 4 cicli) è rispettivamente 77%, 39% e 0%. La S a 4 anni per i pazienti operati sul T con necrosi grado di Picci I, II, III è rispettivamente 27%, 70% e 100%.

Conclusioni. Questo studio ha fornito risultati di outcome incoraggianti e che suggeriscono un potenziale ruolo della chemioterapia mieloablattiva e autotrapianto in questo setting. I pazienti sono sottoposti ad un programma di follow-up prolungato per monitorare eventuali sequele tardive.

C008**GENERAZIONE DI LINFOCITI T CITOTOSSICI DA DONATORE DI CSE SPECIFICI PER PEPTIDI WT1 E CON ATTIVITÀ CITOTOSSICA VERSO I BLASTI LEUCEMICI DEL PAZIENTE, PER IMMUNOTERAPIA ADOTTIVA DOPO TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMPOIETICHE**

Turin I, Lisini D, Montini E, Calio L, Faravelli S, Algeri M, Recupero S, Locatelli F, Zecca M, Maccario R, Montagna D

Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università degli Studi Pavia; Laboratori di Immunologia e Trapianti, Oncoematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Bambin Gesù, Roma, Italy

Introduzione e obiettivi. La molecola WT1 ha un ruolo fondamentale nella proliferazione tumorale in una grande varietà di malattie maligne. La sua alta espressione è stata inoltre dimostrata in molti tipi di leucemie e tumori solidi. Lo scopo di questo studio è valutare la possibilità di generare *in vitro*, dal sangue periferico dei donatori di cellule staminali emopoietiche (CSE), CTL diretti verso peptidi WT1, per approcci di immunoterapia dopo trapianto allogenico di CSE.

Metodi. Sono state generate 6 linee di CTL dal sangue periferico di 3 donatori HLA-A2 positivi a partire sia da linfociti CD8⁺ che da PBMC totali, stimolati con DC pulsate con peptidi WT1 in presenza di IL-7 ed IL-12. Le ristimolazioni successive sono sempre state effettuate in presenza di cellule mononucleate del donatore arricchite in monociti, pulsate con peptidi WT1 e irradiate.

Risultati. Durante le fasi di ristimolazione peptide-specifiche, tutte le linee hanno mostrato un'estensiva espansione rispetto alle cellule piastrate all'inizio delle colture (aumento medio del 70%). Tutte le 6 linee sono in grado di lisare efficacemente i blasti di PHA pulsati con i peptidi WT1 (media: 50%±5% al rapporto effettore/target (E:T) = 25:1). La lisi verso i blasti di PHA non pulsati (o pulsati con peptide irrilevante) è sempre <15% al rapporto 50:1. Le linee di CTL WT1-specifiche derivate da due donatori sono in grado di lisare efficacemente i blasti leucemici (BL) i del paziente, che esprimevano WT1 (media 40±8% al rapporto E:T 25:1).

Conclusioni. I dati finora ottenuti dimostrano la possibilità di generare CTL WT1-specifici, con potenziale attività citotossica nei confronti dei BL del paziente, dal sangue periferico dei donatori di CSE. Ulteriori esperimenti sono in corso per valutare la generazione di CTL WT1-specifici in un più ampio numero di coppie donatore/ricevente, in cui i BL all'esordio della malattia esprimevano WT1, e le caratteristiche fenotipiche e funzionali dei CTL ottenuti. Questi risultati suggeriscono la possibilità di utilizzare CTL WT1-specifici per controllare la ricaduta leucemica nei pazienti i cui BL esprimono WT1. L'infusione di CTL WT1-specifici potrebbe essere utilizzata sia come approccio alternativo in mancanza di BL del paziente, sia in associazione a CTL anti-leucemia diretti verso l'intera cellula tumorale, per potenziarne l'effetto.

**P052****VALUTAZIONE DEI TEST FIBRINOLITICI IN PAZIENTI A RISCHIO DI VOD DOPO TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMPOIETICHE: STUDIO IN UNA POPOLAZIONE PEDIATRICA**

Peruzzo M, Cesaro S, Sartori MT, Saggiorato G, Messina C, Calore E, Pillon M,¹ Fadin M, Spiezia L

Clinica Medica II, Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari; Università di Padova; ¹Clinica Oncoematologica Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Italy

Introduzione e obiettivi. La VOD epatica è una grave complicanza dopo trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE). La diagnosi si fonda su criteri clinici stabiliti, la cui comparsa talora tardiva può ritardare la terapia mirata. L'incremento dei livelli di inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1) è stato suggerito come marcatore di VOD nell'adulto. Il nostro scopo è stato di valutare il ruolo dei parametri fibrinolitici nella diagnosi differenziale della VOD da altre forme di danno epatico in una popolazione pediatrica sottoposta a TCSE.

Metodi. Nei periodi compresi tra 11/2000–12/2002 e 02/2006–05/2009 sono stati eseguiti 195 TCSE in 161 pazienti (96 M, 65 F; età 7,9±5,2 anni). In 105 TCSE sono stati testati prospetticamente prima del trapianto e poi settimanalmente per un mese, i parametri fibrinolitici [PAI-1 antigene (PAI-1:Ag) e attività, attivatore tissutale del plasminogeno, D-dimero], coagulativi (PT, aPTT, antitrombina, fibrinogeno) e di funzionalità epatica (ALT, bilirubina totale). Sono stati studiati nel primo periodo tutti i TCSE, nel secondo solo i TCSE con almeno un fattore di rischio riconosciuto per VOD.

Risultati. La VOD si è verificata in 11/195 TCSE (5.6%), più frequentemente nei pazienti con fattori di rischio (9.7% vs 1.9%; P<0.05); 10/11 pazienti con VOD sono stati seguiti prospetticamente. In tutti i casi di VOD, eccetto uno, i livelli dei parametri fibrinolitici sono risultati elevati anche prima della comparsa dei segni clinici di VOD. L'aumento di PAI-1:Ag era significativo sia rispetto ai pazienti con decorso non complicato (P<0.0001) sia rispetto ai pazienti che avevano sviluppato epatopatia non correlata a VOD (P<0.0001). È stato osservato un trend simile anche nel confronto tra pazienti con VOD e sottogruppi con differenti tipi di epatopatia dopo TCSE. Il riscontro congiunto di valori sopra la norma di bilirubina, PAI-1:Ag e D-dimero ha mostrato sensibilità del 70%, specificità >92% e VPN >94% per VOD nel confronto sia con la popolazione complessiva sia con i pazienti epatopatici.

Conclusioni. Il nostro studio dimostra che il dosaggio dei parametri fibrinolitici nel bambino sottoposto a TCSE consente di migliorare l'approccio diagnostico alla VOD. In particolare, il precoce incremento dei livelli di PAI-1 può suggerire l'insorgenza di VOD ancora prima della comparsa dei segni clinici di malattia e può aiutare nella diagnosi differenziale della VOD da altre complicanze epatiche dopo TCSE.

P053**LA DONAZIONE MULTIETNICA DEL SANGUE DI CORDONE OMBELICALE**

De Zen L, Basso R, Giust R, Verardo M, De Vitt L, Adamo W, Dall'Amico R

Dipartimento Materno-Infantile, Az. Osp. "S.Maria degli Angeli", Pordenone, Italy

Introduzione. L'incremento dei flussi migratori e dei matrimoni misti e l'aumento delle adozioni internazionali stanno determinando una sempre maggior eterogeneità genetica dei pazienti rispetto al passato. Nascono pertanto problematiche nuove nel momento cui vi è necessità di un trapianto di cellu-

le staminali ematopoietiche (CSE), quando non vi sia un familiare compatibile. Le fonti alternative sono rappresentate da donatori volontari adulti oppure sangue di cordone ombelicale (SCO). I registri di donatori e le banche di SCO sono molto rari in Paesi del Sud-America, dell'Africa e dell'Asia. Nel 2008 abbiamo seguito una bambina di origine cinese nata in Italia, per la quale si era reso necessario trovare un donatore e non avendo familiari compatibili, sono state avviate ricerche nei registri internazionali. Prima di riuscire a sottoporre la piccola a trapianto di CSE si è dovuto attendere un anno per la difficoltà a reclutare un donatore compatibile. Considerando che nella Provincia Pordenone l'11% dei nuovi residenti è rappresentato da immigrati, con il 25% di nuovi nati provenienti da 38 paesi diversi, abbiamo pensato di incentivare la donazione di sangue di cordone ombelicale presso le etnie non caucasiche presenti sul territorio.

Metodi. In collaborazione con i rappresentanti delle varie comunità (in particolare africana, rumena, bengalese), i referenti religiosi ortodossi e musulmani e il Comune di Pordenone abbiamo iniziato un percorso di informazione e formazione sul territorio con incontri in tutte le circoscrizioni della città e nei comuni limitrofi. Con il sostegno di varie associazioni di volontariato, tra cui l'Associazione Italiana Leucemie sezione di Pordenone, sono state realizzate locandine e depliant multilingue e prodotto un video in DVD per divulgare in modo semplice il significato e le finalità della donazione del SCO. Nel video, visibile anche su www.youtube.com digitando "il dono di mio figlio", l'audio è stato realizzato in 6 lingue (italiano, inglese, francese, spagnolo, arabo, rumeno) da doppiatori della nostra città e la durata è di circa 5 min. Il DVD è stato prodotto in 10.000 copie, gratuitamente distribuendo a tutte le donne in gravidanza, a ginecologi e ostetriche, a medici di base, a consultori familiari, a farmacisti e viene proiettato a corsi preparato, ad incontri informativi, alle scuole.

Risultati. da gennaio 2009 donne di etnia non caucasica hanno iniziato a donare il SCO presso il nostro centro raccolta, una novità visto che negli anni precedenti non avevamo avuto nessuna disponibilità. Ciò ci ha permesso di incrementare la percentuale delle adesioni dal 15 al 35% del totale delle donne che partoriscono presso la nostra sala parto.

Conclusioni. il nostro lavoro ha permesso di coinvolgere donne donatrici di SCO provenienti da Paesi dove non vi sono registri di donatori o banche di SCO. Il DVD ha permesso di superare in modo semplice le difficoltà linguistiche o di lettura delle donne immigrate. Ci rendiamo conto che prima di ottenere risultati importanti dobbiamo lavorare ancora assieme alle nuove comunità, ma questo rafforza ulteriormente il significato sociale del nostro progetto.

P054**FOLLOW-UP A LUNGO TERMINE DELLA FUNZIONE TIROIDEA IN BAMBINI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMPOIETICHE DOPO REGIME DI CONDIZIONAMENTO CON BUSULFANO**

Masetti R, Rondelli R, Baronio F, Verlicchi L, Marino F, Gasperini P, Kleinschmidt K, Biagi C, Martoni A, Melchionda F, Prete A, Cicognani A, Pession A

Oncologia ed Ematologia Pediatrica Lalla Seràgnoli, Endocrinologia Pediatrica, Università degli Studi Bologna, Italy

Introduzione ed obiettivi. Valutazione dell'incidenza di alterazioni della funzionalità tiroidea ed identificazione dei fattori di rischio associati, in pazienti (pz) pediatrici sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) in seguito a condizionamento con Busulfano (BU).

Metodi. 38 pz di età media 6.3 anni (range 1.4-15) sottopo-

sti a TCSE condizionato con BU tra il 1991 e il 2007 sono stati valutati prospetticamente durante un follow up (FUP) medio di 5 anni (range 3-18), per gli indici di funzionalità tiroidea (TSH, FT3, FT4), la comparsa di autoanticorpi anti tireoglobulina/tireoperossidasi (TPO/TG) e di alterazioni ecografiche della tiroide. Tutti i casi presentavano normale funzione tiroidea ed assenza di anticorpi prima del TCSE. È stata valutata l'associazione tra l'insorgenza di alterazioni tiroidee e le variabili: sesso, età, stato di malattia al TCSE, tipo di trapianto, formulazione del BU, tipo di donatore, *graft versus host disease* (GVHD) acuta e cronica. La regressione logistica è stata utilizzata per valutare, sia in analisi univariata sia multivariata, il ruolo delle suddette variabili nel determinare alterazioni della funzionalità tiroidea.

Risultati. 20/38 (53%) pz a 2 anni in media dal TCSE hanno presentato alterazioni della funzione tiroidea. 3/38 (8%) hanno sviluppato ipotiroidismo conclamato e 17/38 (45%) ipotiroidismo subclinico, risoltosi in 7 pz nell'arco di 1 anno. In 13/38 (34%) si è riscontrata la presenza di autoanticorpi anti TPO/TG, in 8/13 (61%) transitoria, mentre 23/38 (60%) casi (13 con ipotiroidismo) hanno presentato alterazioni ecografiche della tiroide, tra cui noduli e ridotto volume ghiandolare. Nessun pz ha riportato ipertiroidismo. L'insorgenza di GVHD cronica è risultato l'unica variabile associata alla comparsa di ipotiroidismo post TCSE ($P < .005$). In analisi univariata, non confermato dalla multivariata, l'unica variabile in grado di influenzare l'insorgenza di ipotiroidismo ($P < .005$) è risultata essere l'utilizzo di un donatore non familiare compatibile.

Conclusioni. L'incidenza e la tipologia di alterazioni tiroidee post TCSE condizionato con BU in sostituzione della TBI sono in linea con i pochi studi pubblicati su questo argomento. Secondo i dati emersi, da confermare tuttavia con ulteriori studi, i pz sottoposti a TCSE da donatore non familiare che sviluppano GVHD cronica sembrano essere più a rischio di alterazioni tiroidee e meritano dunque un FUP più stretto.

P055

RIGETTO E SECONDO TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMPOIETICHE IN PAZIENTI CON TALASSEMIA MAJOR

Di Bartolomeo E, Santarone S, Bavaro P, Di Carlo P, Oliosio P, Papalinetti G, Di Bartolomeo P

Centro Trapianti Midollo Osseo, Ospedale Civile, Pescara

Introduzione. Nei pazienti sottoposti a TCSE per TM il rigetto comprende mancato attecchimento (rigetto primario), perdita dell'attecchimento (rigetto secondario) e ricostituzione autologa.

Materiali e metodi. Abbiamo valutato 126 pazienti con TM (età mediana 10 anni, range 1-29), sottoposti a TCSE midollari da donatore familiare HLA identico ($n=123$) o da donatore non consanguineo ($n=3$) fra il 1983 e il 2009. Il regime di condizionamento ha incluso Busulfano (BU) e Ciclofosfamide (Cy). La profilassi della GvHD è stata eseguita con Ciclosporina e Metotrexate.

Risultati. L'incidenza cumulativa di rigetto è stata del 9% ± 0.07 a 10 anni dal trapianto (3% rigetto primario, 2% rigetto secondario e 4% ricostituzione autologa). Abbiamo studiato l'impatto sull'incidenza di rigetto di fattori correlati al paziente (età, sesso, numero di trasfusioni, livello di ferritina, splenectomia, transaminasi, epatomegalia, HBV, HCV, fibrosi epatica, CMV), al donatore (età, stato di eterozigosità) e al trapianto (dose di BU, dose di cellule nucleate infuse e profilassi della GvHD). In analisi univariata l'unico fattore che correlava con una più alta incidenza di rigetto era la dose di BU. Abbiamo osservato 11 casi di rigetto: 4 primari (nei primi 90

giorni post-trapianto), 2 secondari (a 6 e 16 mesi post-trapianto, rispettivamente) e 5 ricostituzioni autologhe (esordio mediano a 170 giorni, range 60-360). Tutti i pazienti con rigetto primario e secondario e tre dei cinque pazienti con ricostituzione autologa sono stati sottoposti a secondo trapianto ($n=9$, età mediana 14 anni) dopo regime di condizionamento esclusivamente immunosoppressivo ($n=5$) o mieloablativo ($n=4$). Due pazienti sono deceduti per cause correlate al trapianto (insufficienza cardiaca e GvHD acuta). Sette pazienti sono vivi. Un paziente ha presentato rigetto primario ed è vivo con ricostituzione autologa dopo un terzo trapianto con doppia unità di cellule cordonali. La ricostituzione autologa si è manifestata in un secondo paziente a tre mesi dal secondo trapianto. Cinque pazienti sono guariti dopo un follow-up mediano compreso fra 6 mesi e 21 anni (mediana 3 anni). La probabilità di sopravvivenza globale e quella di sopravvivenza libera da malattia stimata con il metodo di Kaplan-Meier è del 78% e 53% rispettivamente a 3 anni.

Conclusioni. Questo studio mostra che l'incidenza di rigetto primario e secondario per i pazienti con TM è bassa e che il secondo trapianto ha successo in una buona percentuale di pazienti.

P056

PERCORSO DI ASSICURAZIONE QUALITÀ RISPONDENTE ALLA VIGENTE NORMATIVA E A CRITERI DI GMP DI UN LABORATORIO DI MANIPOLAZIONE CELLULARE PER USO IN VIVO

Di Leo K, Franzoni M, Libri V, Mainardi M, Masetti R, Rondelli R, Prete A, Pession A

Laboratorio di Biologia del Trapianto e Terapia Cellulare. Oncologia ed Ematologia Pediatrica "Lalla Seragnoli" Università degli Studi di Bologna, Italy

Introduzione ed obiettivi. Un laboratorio di manipolazione di cellule staminali (CSE), per uso *in vivo* deve aderire alla normativa vigente e garantire livelli di qualità conformi a quanto disposto dalla Direttiva 2004/23/CE e successivo D.lgs n° 191 del 6/11/2007, nonché la Direttiva 2006/86/CE del 24/10/2006. Presso il nostro laboratorio è stato attivato un percorso di qualità che impiega software di gestione delle informazioni relative all'attività di manipolazione crioconservazione e bancaggio di CSE per uso trapiantologico.

Metodi. I due software CryoManagementCM (CrM) e Cell-ManagementCM (CeM), forniti da SOL S.p.A. sono stati sviluppati dal fornitore seguendo le linee guida GAMP (Good Automated Manufacturing Practice) di convalida di sistemi informatici in ambito farmaceutico. Il ciclo di convalida prevede: 1) la definizione delle specifiche richieste dall'utente (URS-User Requirements Specification) su cui personalizzare i sistemi informatici; 2) la collaborazione con l'Unità Trapianto perché i sistemi software rispettino le procedure in uso; 3) esecuzione di test (SATS), che valutino tutte le funzionalità del software, realizzati in presenza dell'utilizzatore finale che ne verifica la rispondenza con le URS. I software sono applicazioni web, accessibili solo attraverso gli indirizzi IP autorizzati mediante specifica password. La definizione di profili specifici di utenza limita l'ambito di intervento e serve a garantire la sicurezza della gestione dei dati secondo D.lgs 196/2003. Il fornitore è responsabile della conservazione dei dati attraverso un proprio server e fornisce un servizio di backup, manutenzione e assistenza tecnica continua.

Risultati. Attraverso i software siamo in grado di tracciare "...omississ....tutti i tessuti e le cellule prelevati, lavorati, stoccati o distribuiti sul territorio nel percorso dal donatore al ricevente e viceversa", nonché il contenuto delle etichette. Ciò



consente di archiviare elettronicamente i dati registrati, all'occorrenza sempre consultabili e stampabili per mantenere l'archivio cartaceo.

Conclusioni. L'utilizzo dei software CrM e CeM, assicura la tracciabilità in conformità con le norme ministeriali vigenti, potendo così rispondere all'esigenza di tutti i Centri trapianto che manipolano e criopreservano cellule "emoderivate", al di fuori di un Centro Trasfusionale. Gli stessi software consentono di gestire in Good Manufacturing Practice i prodotti di Terapia Cellulare dei protocolli attualmente in corso di sviluppo.

P057

TOSSICITÀ POLMONARE IN PAZIENTI PEDIATRICI CON SARCOMA DI EWING METASTATICO, TRATTATI CON ALTE DOSI DI BUSULFANO E RADIOTERAPIA TOTAL LUNG

Martoni A, Cazzato S, Masetti R, Verlicchi L, Biagi C, Gasperini P, Kleinschmidt K, Rondelli R, Melchionda F, Facchini E, Prete A, Bernardi F, Pession A

Oncologia ed Ematologia Pediatrica, Lalla Seràgnoli, Pneumologia Pediatrica. Università degli Studi Bologna, Italy

Introduzione ed obiettivi. La tossicità polmonare (TOXp) da Busulfano (BU) può manifestarsi con quadri clinici che comprendono tosse, dispnea fino alla insufficienza respiratoria fatale. La radioterapia polmonare Total Lung (RTP) può a sua volta provocare TOXp, che può sommarsi agli effetti del BU. L'obiettivo di questo studio è valutare la TOXp in pazienti (pz) pediatrici affetti da Sarcoma di Ewing con metastasi polmonari alla diagnosi (SEmp) e sottoposti a chemioterapia ad alte dosi (CT-AD) contenente BU seguita da trapianto di cellule staminali ematopoietiche autologhe (TCSE) + RTP.

Metodi. È stata valutata la funzionalità polmonare in Semp, trattati con CT-AD contenete BU seguita da RTP (Gr1) o meno (Gr2). In tutti i pz prima della della CT-AD e, successivamente ogni 6 mesi, è stata valutata mediante spirometria il rapporto tra il flusso espiratorio forzato al 1'(FEV1) e la capacità vitale forzata (CVF) (Indice di Tiffenau IT). La funzionalità respiratoria è stata considerata normale (N) per IT >80%, mentre si definiva sindrome restrittiva lieve (SRL) un IT <80 e >70%, sindrome restrittiva moderata (SRM) un IT <70 e >50% e sindrome restrittiva severa (SRS) un IT <50%.

Risultati. Sono stati valutati 26 pz (19 M e 7 F), in età compresa tra 3 e 17 anni, affetti da Semp, trattati con CT-AD e successivo TCSE + RTP in un periodo compreso tra il 1993 e il 2009. Prima del TCSE nel Gr1: 9/14 pz presentavano una ITN, 3 una SRL e 2 una SRM; nel Gr 2: 7/12 pz presentavano una ITN, 3 una SRL e 2 una SRM. La CT-AD prevedeva la somministrazione di BU, Etoposide e Thiotepa (18 pz); BU e Melphalan (8 pz). Dopo un periodo mediano di 100 (45-171) giorni, i 14 pz del Gr 1 hanno ricevuto RTP, per una dose totale di 12 Gy (10 pz) o di 15 Gy (8 pz). Mentre i 12 pz del GR2 non hanno ricevuto RTP per decisione dello staff medico o del pz. Gr1: nessun paziente ha manifestato TOXp correlata alla CT-AD + RTP. Dopo un FUP mediano di 9 (1-14) anni, 3/14 pz sono recidivati a livello polmonare. 7 pz sono vivi ed in remissione completa (RC) con ITN. Gr2: Dopo un FUP mediano di 7 (1-14) anni, 4/12 pz sono recidivati a livello polmonare mentre 8 sono vivi ed in RC di cui 7 con ITN e 1 con SRL.

Conclusioni. Nella nostra casistica la RTP associata a CT-AD contenente BU, somministrata con l'intento di consolidare la remissione ottenuta e ridurre il rischio di recidiva, non comporta un incremento della TOXp e sembra ridurre il rischio di recidiva polmonare.

P058

TERAPIA IPERBARICA NEL TRATTAMENTO DELLA CISTITE EMORRAGICA GRAVE IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMPOIETICHE

Kleinschmidt K, Di Donato F, Masetti R, Morelli A, Verlicchi L, Tonti L, Martoni A, Biagi C, Gasperini P, Rondelli R, Melchionda F, Cantarini E, Prete A, Pession A

Oncologia ed Ematologia Pediatrica "Lalla Seràgnoli", Università degli Studi Bologna. Centro Iperbarico srl, Bologna, Italy

Introduzione. La Cistite Emorragica (HC) di grado II-III secondo Brugieres *et al.*, è caratterizzata da macroematuria, presenza di coaguli e ostruzione ureterale e spesso richiede un intervento di cistotomia. Complica il 10-70% dei trapianti di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) e può essere ad insorgenza precoce (24-48 ore) o tardiva (2-3 mesi) rispetto al TCSE. Pur non essendo una complicanza potenzialmente letale, comporta ospedalizzazioni prolungate e sequele invalidanti. Tra i fattori di rischio più frequenti vi sono il regime ablativo (RA), irradiazione pelvica, tipo di TCSE (allo vs auto), GvHD, acuta o cronica, riattivazioni virali (CMV, Adenovirus, BK-, JC-virus). Obiettivo di questo studio è valutare l'efficacia di un trattamento con Ossigeno Terapia Iperbarica (HBO), nella HC di grado II-III in corso di TCSE nel bambino.

Metodi. Sette pazienti consecutivi (pz), età mediana 9 (5-12) aa, sottoposti a TCSE allogenico (6) o autologo (1), hanno sviluppato HC di grado II-III dopo un periodo mediano di 27 (22-34) giorni da un TCSE (Tabella 1). Al momento della diagnosi di HC le urine erano negative per infezione batterica o virale. In tutti i casi la terapia di prima linea era rappresentata da Ossibutinina associata a diuresi forzata e cateterismo vescicale, iniziata al comparire di stranguria/disuria/pollachiuria. In 6/7 casi, l'indicazione alla HBO è stata posta con la comparsa di macroematuria e coaguli intravesicali. Il trattamento HBO è consistito nella respirazione di O2 100% per 75 minuti totali all'interno della camera iperbarica (3 cicli da 25 min ciascuno con pausa di 3 min fra gli stessi e durata totale della permanenza di 90 minuti) alla pressione assoluta di 2,5 ATA. La risoluzione della HC è definita come la scomparsa di macroematuria entro 7 giorni dallo stop terapia.

Tabella 1.

| | Fatologia | TCSE | RA | rCMV | GvHD | Stranguria Disuria Pollachiuria | Macroematuria | HBO | N° Setole | Out- one |
|---|-----------|------|---------------------|------|--------------|---------------------------------------|---------------|------|--------------|----------------|
| 1 | LAL | Allo | TBI+CY+ THIO | SI | Grado I | G+18 | G+26 | G+28 | 6 | Risol. G+41 |
| 2 | LAM | Allo | BU+CY+L- PAM | SI | NO | G+16 | G+31 | G+32 | 30 | Risol. G+69 |
| 3 | LAM | Auto | BU+CY+L- PAM | NO | NO | G+20 | G+22 | G+22 | 10 | Risol. G+39 |
| 4 | SE | Allo | BU+L-PAM +THIO | NO | NO | G+24 | G+27 | G+28 | 8 | Risol. G+43 |
| 5 | LAL | Allo | BI+CY+L- PAM | SI | NO | G+28 | G+32 | G+32 | 7 | Cistotomia |
| 6 | LAL | Allo | TBI+CY+ THIO+ATG | SI | Grado II | G+14 | G+34 | G+46 | 10 | Risol. G+63 |
| 7 | LAM | Allo | BU+CY+L- PAM+ATG | NO | Grado II-III | G+24 | G+24 | G+24 | 22 | Risol. G+53 |

Legenda: Risol=Risoluzione; TCSE=trapianto di cellule staminali ematopoietiche; RA=Regime Ablativo; rCMV=Riattivazione Citomegalovirus; GvHD=Graft versus Host Disease; HBO=Ossigeno Terapia Iperbarica

Risultati. 6/7 pz (86%), hanno ottenuto la remissione completa dopo una mediana di 17 (13-37) giorni dall'inizio del trattamento con HBO. In un solo caso è stato necessario effettuare una cistotomia. La tolleranza del trattamento è stata ottima in tutti i pz, e nessuna complicanza è stata segnalata.

Conclusioni. Al momento attuale, non sono disponibili linee guida per il trattamento evidence-based dell'HC, ma i risultati da noi ottenuti indicano come l'HBO, precocemente attuata, possa svolgere un ruolo importante nella terapia dell'HC offrendo indubbi vantaggi in termini di prognosi, potenziali sequele e, conseguentemente, riduzione dell'ospedalizzazione.

P059

EFFETTI COLLATERALI A DISTANZA DOPO TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE IN UNA POPOLAZIONE PEDIATRICA

Pillon M,¹ Soligo L,¹ Franceschetto G,¹ Varotto S,¹ Calore E,¹ Buldini B,¹ Cesaro S,² Petris MG,¹ Destro R,¹ Gazzola MV,¹ Bergamo S,¹ Winzler C,¹ Carli M,¹ Messina C¹

¹Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Unità Trapianto di Midollo e Terapia Cellulare, Dipartimento di Pediatria, Università di Padova; ²Oncoematologia Pediatrica, Policlinico GB Rossi, Verona, Italy

Introduzione ed obiettivi. Nell'ultima decade la sopravvivenza dei bambini sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) è migliorata. Conoscere le possibili complicanze tardive è fondamentale per la presa in carico totale del paziente. Scopo del nostro lavoro è stata l'analisi delle complicanze a distanza dei pazienti del nostro Centro sottoposti ad allo-TCSE in età pediatrica per leucemia acuta.

Metodi. sono entrati nello studio ragazzi con pregressa leucemia acuta trapiantati dal 15/06/1983 al 1/01/2008, con un follow-up minimo di 2 anni dal TCSE, seguiti presso l'ambulatorio integrato del Centro. Il monitoraggio prevedeva: valutazione clinica ed auxologia completa, esami ematochimici ed endocrinologici, test di funzionalità respiratoria e cardiaca, visita oculistica, ecografia tiroidea ed addominale, altri esami strumentali se indicati.

Risultati. Sono stati valutati 70 (36 M, 34 F) lungo sopravvivenza, con un follow-up mediano di 6 anni dal TCSE che al momento del trapianto avevano una età mediana di 9 anni. 6/70 (9%) non avevano complicanze; 9/70 (13%) presentavano complicanze endocrinologiche entro 10 anni dal TCSE; 14/70 (20%) sviluppavano complicanze non endocrinologiche ad insorgenza più tardiva (inclusi 2 secondi tumori maligni); 41/70 (59%) avevano entrambe le complicanze. Effetti tardivi più comuni osservati: rallentamento della velocità di crescita (41%); disfunzioni gonadiche (47%); complicanze polmonari (46%), soprattutto di tipo restrittivo e transitorie; disfunzioni tiroidee (47%); cataratta (44%). Più rare le disfunzioni cardiache (12/70 pari al 17%), di cui solo 2 in terapia all'ultimo follow-up. Fattori di rischio evidenziati: 1) TBI per i problemi di accrescimento (OR 14.10, p 0.002) e per la cataratta (OR 6.13, p 0.017); 2) età al trapianto inferiore ai 9 anni (OR 0.15, p 0.00049), sesso M (OR 0.32, p 0.03) e TBI (OR 18.8, p 0.00034) per le complicanze gonadiche.

Conclusioni. La conoscenza delle possibili complicanze tardive dopo TCSE è fondamentale per disegnare un programma di sorveglianza "a vita" finalizzato alla loro diagnosi e cura tempestiva e per garantire una migliore qualità di vita ai pazienti sottoposti a trapianto.

P060

SOMMINISTRAZIONE DELLA CICLOSPORINA A PER VIA ORALE NEL TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO COME PROFILASSI DELLA GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE

Guarisco S,¹ Bertoni E,¹ Bennato V,² Soncini E,² Notarangelo LD,² Schumacher F,² Porta F²

¹Clinica Pediatrica, Ospedale dei Bambini, Brescia; ²U.O. di Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, Ospedale dei Bambini, Brescia, Italy

Introduzione ed obiettivi. La graft-versus-host-disease (GvHD) rappresenta da sempre un limite al successo del Trapianto di Midollo Osseo (TMO). Dall'introduzione della Ciclosporina A (CsA) in formulazione di microemulsione, presso il Centro di Trapianto di Midollo Osseo dell'Ospedale dei Bambini di Bre-

scia, la profilassi della GvHD è stata eseguita somministrando solo CsA per via orale. Scopo dello studio è dimostrare l'efficacia di tale modalità di somministrazione. *Metodi.* Sono stati analizzati 72 TMO HLA-identici o da donatore volontario da banca (MUD) condotti su 68 pazienti (48 M e 20 F), 15 affetti da patologia neoplastica e 53 da malattia genetica, eseguiti dal 1996 al 2003. Tutti i pazienti hanno eseguito il condizionamento secondo protocolli AIEOP e EBMT. Dal giorno precedente al trapianto è stata somministrata loro solo CsA per via orale, con controllo dei valori ematici del farmaco 3-4 volte/settimana nelle prime 4 settimane. Il follow-up è durato 5 anni.

Risultati. è stato possibile mantenere livelli di ciclosporinemia nel range desiderato (100-150 ng/mL) con dosi di CsA di 4-5 mg/kg/die, anche nei 27 casi in cui sono comparsi effetti collaterali da condizionamento potenzialmente inibenti l'assorbimento del farmaco. In 31 pazienti si sono registrati effetti collaterali da CsA, reversibili dopo sospensione. In 66 casi si è avuto attecchimento del trapianto, entro 3 settimane dal TMO. Sono stati osservati 46 casi di GvHD acuta, di cui 43 di grado I-II, e 6 di GvHD cronica. La GvHD acuta non si è manifestata in modo preferenziale in coloro che hanno sviluppato effetti tossici da condizionamento. Nel follow-up si sono registrati inoltre 3 early failure e 4 late failure. La sopravvivenza a 5 anni è stata del 72%; in particolare del 66,6% tra i paziente affetti da patologia neoplastica e del 71,6% tra i pazienti con malattia genetica. Da segnalare che 3 pazienti sono deceduti entro la prima settimana dal TMO. Nella nostra casistica solo in 6 casi (8,3%) si è reso necessario il passaggio alla somministrazione della CsA dalla via orale alla via endovenosa classica (in 4 casi per motivi legati ad effetti collaterali del condizionamento e in 2 casi per GvHD acuta intestinale).

Conclusioni. La CsA somministrata per via orale viene correttamente assorbita anche nel periodo in cui gli effetti tardivi del condizionamento sono massimi. La modalità di somministrazione utilizzata non ha influito negativamente sul decorso post-TMO, nè sulla prognosi a distanza; la sopravvivenza a 5 anni dal trapianto riportata in questo studio è sovrapponibile ai migliori dati di letteratura. Tale modalità di profilassare la GvHD ottiene dunque risultati sovrapponibili a quelli della somministrazione endovenosa.

P061

CTL-JCV SPECIFICHE PER IL TRATTAMENTO DI UNA LEUCOENCEFALOPATIA MULTIPLA PROGRESSIVA IN UN RICEVENTE DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE

Balduzzi A,¹ Lucchini G,¹ Hirsch H,² Basso S,³ Cioni M,³ Rovelli A,¹ Zincone A,⁴ Grimaldi M,⁵ Corti P,¹ Bonanomi S,¹ Biondi A,¹ Locatelli F,³ Biagi E,¹ Comoli P³

¹Clinica Pediatrica Università degli Studi di Milano Bicocca, Ospedale San Gerardo, Monza; ²Transplantation Virology, Institute for Medical Microbiology, Department of Biomedicine, University of Basel, and Infectious Diseases & Hospital Epidemiology, University Hospital Basel, Basilea, Svizzera; ³Emato-Oncologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Università di Pavia, Pavia; ⁴Clinica Neurologica Università degli Studi di Milano Bicocca, Ospedale San Gerardo, Monza; ⁵Dipartimento di Radiologia, Ospedale San Gerardo, Monza, Italy

Introduzione. La leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) da JC poliomavirus (JCV) è una rara malattia demielinizzante del sistema nervoso centrale che colpisce pazienti immunocompromessi. La prognosi della PML risulta quasi sempre fatale nei riceventi di trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE). *Metodi.* Presentiamo il caso di un paziente di 19 anni ricevente di TCSE con diagnosi di PML occorsa



dopo immunosoppressione prolungata per malattia da trapianto verso l'ospite (GVHD) severa. Il paziente si presentava, 5 anni dopo TCSE, con rallentamento psico-motorio, difficoltà di deambulazione, tremore intenzionale, afasia sensitivo-motoria, aprassia, agnosia, e deficit visivo. La risonanza magnetica cerebrale (RM) mostrava lesioni iperintense in T2 bilaterali sottocorticali e il Mini Mental State documentava severo deficit cognitivo. L'analisi del liquido cefalorachidiano indicava la presenza di JCV-DNA (8645 copie/mL). Nessun miglioramento dal punto di vista neurologico era stato ottenuto dopo trattamento con cidofovir e sospensione della terapia immunosoppressiva (imatinib e budesonide). Linfociti T citotossici (CTL) JCV specifici derivati dal donatore sono stati generati *in vitro* dopo stimolazione con un mix di peptidi virali che copriva tutta la gamma antigenica di JCV VP1 e LT. A 60 e 124 giorni dalla diagnosi di PML il paziente riceveva 2 infusioni di CTL, rispettivamente di 0.5×10^6 e 1×10^6 cellule/kg, contenenti 37% CD8⁺, 43% CD4⁺, 10% CD3⁺/TCRgd⁺ and 9% CD56⁺/CD3⁻.

Risultati. Un mese dopo l'infusione di CTL il liquor mostrava assenza di JCV DNA e comparsa di citotossicità virus-specifica cellulo-mediata CD4 e CD8. Le funzioni cognitive del paziente risultavano molto migliorate, con un Mini Mental State incrementato da 14 a 27.59; residuava unicamente un lieve deficit nelle funzioni visuo-spaziali, un'aprassia costruttiva e un deficit alla denominazione su stimolo visivo. La RM documentava diminuzione delle lesioni iperintense con atrofia cerebrale diffusa. 24 mesi dopo la diagnosi di PML il paziente non mostra segni di ulteriore deterioramento cognitivo e non ha presentato riaccensione di GVHD.

Conclusioni. Il presente caso evidenzia che la terapia cellulare adottiva T mediata è stata possibile e non ha presentato effetti collaterali in un paziente ricevente di TCSE affetto da JCV-PML. Questo caso suggerisce che la terapia cellulare adottiva può contribuire alla ricostituzione immune virus-specifica e al controllo di PML.

P062

IL TRAPIANTO APLO-MADRE NEL PAZIENTE TALASSEMICO

Sodani P,¹ Isgro A,¹ Gaziev J,¹ Polchi P,¹ Paciaroni K,¹ Marziali M,¹ Simone MD,¹ Roveda A,¹ Montuoro A,¹ Alfieri C,¹ De Angelis G,¹ Gallucci C,¹ Erer B,¹ Isacchi G,² Zinno F,² Adorno G,³ Lanti A,³ Faulkner L,⁴ Lucarelli G,¹

¹Istituto Mediterraneo di Ematologia, Centro Internazionale Trapianto nella Talassemia e Sickle cell Anemia, Policlinico Tor Vergata, Roma, Italy; ²Università Tor Vergata Università, Sezione di Immunoematologia, Ospedale Bambino Gesù, Roma, Italia; ³Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Policlinico Tor Vergata, Rome, Italy; ⁴Meyer Children's Hospital, Firenze, Italy

L'unica forma di terapia radicale della talassemia è il trapianto di midollo osseo, ovvero la sostituzione del sistema emopoietico omozigote per l'alterazione genica talassemica con un sistema emopoietico normale o eterozigote per il gene talassemico. Fino a qualche anno fa, questa manovra poteva avvenire solo fra ricevente e donatore HLA identici, sia geno che fenotipicamente. Purtroppo solo il 30% dei pazienti eleggibili per il trapianto dispone di un donatore HLA identico nell'ambito della propria fratria, circa l'1% ha un parente fenotipicamente identico ed il 10% un familiare HLA incompatibile per un solo locus dell'aplotipo non in comune con il donatore. La restante quota, circa il 55-60% dei pazienti può accedere a procedure di trapianto da donatore da banca (MUD), quando possibile, o sperare in un trapianto da donatore familiare incompatibile per 2-3 loci. Il problema della individuazione

del "miglior donatore" e rappresenta una tra i maggiori motivi di studio nell'ambito del trapianto HLA incompatibile. Il nostro Gruppo propone l'uso della madre come migliore donatore aploidentico sulla base della tolleranza congenita ereditaria sviluppata durante la gravidanza. In questo lavoro vengono riportati i risultati in 25 pazienti affetti da talassemia Major trapiantati da madre HLA aploidentica "tre loci incompatibile". **Pazienti.** 25 pazienti talassemici, età media di anni 8, sono stati trapiantati da madre incompatibile per un intero aplotipo. **Condizionamento.** Tutti i pazienti hanno ricevuto dal giorno -59 al giorno -11 idrossiurea (OHU) 60 mg/kg e azathioprina 3 mg/kg, fludarabina (FLU) 30 mg/m² dal giorno -17 al giorno -13, busulfano (BU) 14 mg/kg dal giorno -10. Ciclofosfamide (CY) 200 mg/kg dal giorno -5, thiotepa 10 mg/kg ed infuse sia le cellule midollari che le CSF. Gli ultimi 8 pazienti hanno ricevuto, al posto del BU orale, la corrispondente dose di BU endovenoso. **Raccolta cellule staminali (CS).** Il donatore previo consenso informato è stato stimolato con G-CSF (da 12 a 16 µg/kg) s.c. ogni 12 ore. Leucaferesi sono state effettuate dopo 4-7 giorni di stimolazione con G-CSF. I livelli massimi di CD34⁺ e di CFU-Gm sono stati raggiunti in contemporanea dopo 5 giorni di stimolazione. Nessun donatore ha lamentato effetti indesiderati da G-CSF. **Manipolazione e inoculo CS.** 17 pazienti hanno ricevuto cellule staminali periferiche e midollari sottoposte a selezione positiva tramite procedura CliniMacs. 8 pazienti hanno ricevuto cellule staminali periferiche in selezione positiva (CD34⁺) e cellule staminali midollari T deplete con selezione negativa, (anti CD3, anti CD19). La purezza delle CD34⁺ dopo MACS sorting era del 98/99%, il numero medio di CD34⁺ infuse e pari a $15,4 \times 10^6$ /kg e la quota di CD3 midollari $1,8 \times 10^5$ /kg. **Outcome.** Sei pazienti hanno rigettato il trapianto dopo un iniziale attecchimento e sono ritornati talassemici; due pazienti sono deceduti (il primo causa linfoma cerebrale EBV relata, il secondo causa polmonite da CMV). 17 pazienti sono vivi e liberi da malattia con un follow-up medio di 42 mesi. **GVHD.** Nessuno dei pazienti trapiantati ha sviluppato una GVHD >grado 1. In conclusione, si può affermare che il trapianto di cellule emopoietiche HLA incompatibili da madre è proponibile per pazienti talassemici che non dispongano di un donatore identico nell'ambito della propria fratria e che abbiano fallito una preliminare ricerca nei Registri di donatori volontari.

P063

COMPLICANZE NEUROLOGICHE ACUTE IMMUNOMEDIATE POST TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE IN DUE PAZIENTI AFFETTI DA MUCOPOLISACCARIDOSI DI TIPO I (MPS-I)

Giardino S,¹ Lanino E,¹ Uccelli A,² Morreale G,¹ Rossi A,³ Castagnola E,⁴ Cappelli B,¹ Fossati M,¹ Di Rovasenda F,⁵ Dini G,¹ Faraci M¹

¹Dipartimento di Emato-oncologia, Unità di trapianto di cellule staminali emopoietiche-istituto G. Gaslini, Genova; ²Clinica neurologica dell'Università di Genova; ³Servizio di neuroradiologia, Istituto G. Gaslini, Genova; ⁴Malattie infettive, dipartimento di emato-oncologia, Istituto G. Gaslini; ⁵Servizio di rieducazione funzionale e fisioterapia, Istituto G. Gaslini, Genova, Italy

Introduzione ed obiettivi. Il TCSE allogenico (allo-TCSE), se eseguito precocemente, è indicato nel trattamento della MPS-I. Riportiamo i casi di 2 pz con MPS-I che hanno sviluppato gravi complicanze neurologiche immunomediate dopo allo-TCSE non familiare.

Metodi e Risultati. Caso 1. 2° allo-TCSE BM per MPS-I a 30 mesi, dopo rigetto del 1° TCSE CB. Comparsa di GvHD acuta cutanea-intestinale (grado 2) responsiva allo steroide seguita da

febricola e indici di flogosi negativi ed un evento neurologico acuto, con emiparesi sinistra, paralisi del VII° NC e scarsa partecipazione ambientale. La TC cranio ha escluso un evento emorragico acuto o un peggioramento della dilatazione ventricolare; la RMN mostrava la presenza di diffuse aree ischemiche corticali e sottocorticali. Il fundus oculi evidenziava un emoviteo bilaterale. Sono state escluse cause infettive o trombo-emboliche congenite o acquisite o tossiche dell'evento. Tale quadro è stato interpretato come vasculite (GvHD-like) ad espressione ischemica nel comparto cerebrale ed emorragica nel comparto oculare. Il pz è stato trattato, in accordo allo schema terapeutico delle vasculiti cerebrali autoimmuni, con Desametasone (DX; 0,2 mg/Kg/die), ciclofosfamida (CY; 750 mg/m²/mese per 2 dosi) e Ig ev (1600 mg/Kg in 4 die), seguito da evidente miglioramento psicomotorio e del quadro neurologico focale. Tre mesi dopo l'evento, il pz è in ottime condizioni generali, prosegue trattamento riabilitativo per persistente paresi ipertonica dell'ASn e la terapia steroidea è in scalo. Caso 2. MPS-I sottoposto a TCSE CB a 24 mesi. 20 gg post TCSE rigetto primario seguito da ricostituzione autologa con comparsa di febbre in assenza di indagini infettivologiche positive e di sintomatologia neurologica acuta con crisi convulsive generalizzate e allucinazioni visive. La RMN ha dimostrato grave e diffusa demielinizzazione della SB encefalica e midollare, compatibile con encefalomielite acuta disseminata (ADEM). Le indagini condotte su liquor hanno documentato un grave danno della barriera ematoencefalica con esami infettivologici negativi. Nell'ipotesi di una ADEM secondaria ad immunoricostituzione autologa, il pz ha ricevuto DX (0,2 mg/Kg/die) e Ig ev (1600 mg/Kg in 4 die) a cui è seguito un progressivo e duraturo miglioramento clinico.

Conclusioni. L'incidenza delle complicanze neurologiche immunomediate postTCSE è estremamente rara. Ulteriori studi sono necessario per individuare una relazione tra eventi neurologici immunomediati postTCSE e MPS-I.

P064

VALUTAZIONE DELLA MODULAZIONE DELL'IMMUNOSOPPRESSIONE GUIDATA DALLA PCR COME TRATTAMENTO DELLA RIATTIVAZIONE DI EBV NEL TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE DA DONATORE NON FAMILIARE

Pegoraro A, Mengoli C, Tridello G, Varotto S, Calore E, Pillon M, Messina C, Cesaro S

Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Dip. di Pediatria, Università di Padova; Dip. di Istologia, Microbiologia e Biotecnologie Mediche, Università di Padova, Italy

Introduzione e obiettivi. EBV-PTLD (*Epstein-Barr virus post-transplant lymphoproliferative disorder*) rappresenta una delle complicanze più temibili del trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT). Lo scopo del presente studio è di valutare l'efficacia della modulazione della terapia immunosoppressiva (IS) guidata dalla PCR quantitativa come primo trattamento della riattivazione del virus EBV post-HSCT.

Metodi. Sono stati studiati 89 pazienti pediatrici sottoposti a HSCT da donatore non correlato dal 1 gennaio 1998 al 31 dicembre 2007. Le determinazioni della carica virale sono state eseguite prima del condizionamento e, successivamente, con una cadenza settimanale dal giorno +15 al giorno +100 post-TCSE e ogni 2 settimane dal giorno +101 al giorno +180 post-TCSE. Il valore soglia di EBV-PCR per modulare l'IS è stato fissato a 300 copie genomiche virali/10 5PBMCs.

Risultati. La riattivazione di EBV è stata registrata in 56 (63%) degli 89 pazienti ad una distanza mediana di 44 giorni (range 8-98) dopo il trapianto. Le variabili associate alla riattivazione

virale sono risultate la fonte di cellule staminali ematopoietiche (P 0.02) e la sierologia per EBV positiva del donatore (P 0.03). Trentasette pazienti (42%) hanno presentato un aumento delle copie virali maggiore-uguale a 300 copie genomiche/10 5PBMCs. La terapia IS è stata sospesa o ridotta entro 10 giorni dalla prima positività maggiore-uguale a 300 copie genomiche/10 5PBMCs in 18 (49%) e 13 (35%) su 37 pazienti. Sei pazienti (16%) non sono stati modulati, in quanto la singola positività maggiore-uguale a 300 copie non è stata confermata in un secondo prelievo. Una carica virale inferiore a 300 copie genomiche/10 5PBMCs è stata raggiunta da 36 (97%) su 37 pazienti in un tempo mediano di 16 giorni (range 4-179) dopo il primo valore maggiore-uguale a 300 copie. Solo in 1 degli 89 pazienti (1%) è stata posta la diagnosi di probabile PTLD. La modulazione della terapia IS non si è associata ad un peggioramento degli indicatori di efficacia e sicurezza del trapianto (GVHD acuta e cronica, sopravvivenza totale e libera da malattia, mortalità trapianto correlata).

Conclusioni. In conclusione, la modulazione della terapia IS PCR-guidata è efficace come prima linea di intervento nella riattivazione post-HSCT del virus EBV, senza un peggioramento di GVHD e mortalità. Questi dati richiedono conferma mediante uno studio prospettico, randomizzato.

P065

VALUTAZIONE DEL CHIMERISMO QUANTITATIVO IN PAZIENTI IMMUNODEFICIENTI SOTTOPOSTI A TMO

Berta S,¹ Baffelli R,¹ Bolda F,¹ Rigosa C,¹ Soncini E,² Bennato V,² Bertoni E,² Porta F,² Lanfranchi A¹

¹Laboratorio Cellule Staminali, Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, Ospedale dei Bambini, Brescia; ²Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, Ospedale dei Bambini, Brescia, Italy

Introduzione e obiettivi. Il reparto di Oncoematologia Pediatrica degli Spedali Civili di Brescia si occupa sin dal 1992 di trapianto di midollo osseo nei bambini affetti da ID e oncoemopatie. Nell'arco di questi 18 anni di attività sono stati trapiantati circa 250 pazienti affetti da PID (Immunodeficienza Primaria) di cui attualmente monitorati 195. Di questi, 97 hanno ricevuto un trapianto aploidentico e 143 un trapianto HLA-identico.

Metodi. La valutazione del chimerismo post trapianto avviene attraverso un'analisi molecolare quantitativa con l'utilizzo di un sistema STR che prevede l'amplificazione simultanea di 15 loci (CSF1P0, D2S1338, D3S1358, D5S818, D7S820, D8S1179, D13S317, D16S539, D18S51, D19S433, D21S11, FGA, TH01, TPOX, vWA) e del locus Amelogenina per discriminare la presenza del cromosoma X e Y. La sonda con l'informatività maggiore è il D18S51 localizzata sul cromosoma 5q21-31. Sul totale dei pazienti analizzati, ha una frequenza del 32%. L'analisi molecolare può essere eseguita da minima quantità di sangue periferico o midollare, anche dopo isolamento di specifiche sottopopolazioni linfocitarie mediante selezione con biglie magnetiche legate ad anticorpi specifici e separate con un sistema automatico (autoMacs).

Risultati. Sono stati valutati più di 2000 campioni, dimostrando una sensibilità del metodo del 96%. Il sistema consente infatti di identificare la presenza di DNA del donatore nel paziente ricevente, fino ad una percentuale intorno al 4%.

È stato possibile valutare l'attecchimento dei linfociti totali su 250 pazienti a + 15 giorni dal trapianto e sulle sottopopolazioni linfocitarie (CD3⁺, CD19⁺, CD56⁺, CD14⁺, CD15⁺) quando la ripresa post trapianto raggiunge una conta linfocitaria di circa 1500 wbc/μL. È stato possibile ottenere un risultato infor-



mativo nel 100% dei casi.

Conclusioni La sensibilità e l'informatività del metodo hanno permesso di monitorare nel tempo i pazienti trapiantati. Il sistema consente di dare informazioni relative alla singola e specifica sottopopolazione di interesse per la singola patologia, e di essere di grande supporto all'andamento clinico, permettendo di intervenire tempestivamente nel caso in cui vi sia una significativa variazione di chimerismo.

P066

TRAPIANTO APOIDENTICO DI CELLULE STAMINALI EMPOIETICHE (APLO-TCSE) IN DUE PAZIENTI PEDIATRICI, UTILIZZANDO UN CONDIZIONAMENTO AD INTENSITÀ RIDOTTA (RIC) E DEPLEZIONE DI CD3/CD19

Menconi M, Casazza G, Bulleri M, Bernasconi S, De Marco E, Fiori B, Favre C

U.O. Oncoematologia Pediatrica. Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa, Italy

L'Aplo-TCSE dà l'opportunità ai pazienti che non dispongono di un familiare HLA identico di beneficiare del trapianto. In passato la procedura di manipolazione cellulare più utilizzata era la selezione positiva di CD34+. Attualmente un metodo promettente è rappresentato dalla deplezione T e B cellulare.

Caso 1. Bambino di 9aa affetto da LMA(M2) dal 2008, veniva sottoposto a chemioterapia sec.Prot.AIEOP LAM 02 senza raggiungere la RC dopo il 2° ciclo ICE; si decideva di proseguire il trattamento con il Prot. Relapsed AML 02 ottenendo la RC.

Caso 2. Bambina di 12 m affetta da LMA (M4) dal 2008 con malattia al SNC, veniva trattata sec.Prot. AIEOP LAM 02. Dopo 5 m dallo stop terapia sviluppava la 1° recidiva al SNC trattata con successo, utilizzando HD-ARA-C e chemioterapia intratecale. Sfortunatamente 2 m più tardi, la piccola presentava una 1° Rec. Midollare e II° Rec. al SNC e riceveva radioterapia craniale e chemioterapia con un ciclo FLAG, ottenendo la RC midollare e meningea. Per entrambi i pazienti, che non disponevano né di un donatore familiare HLA identico né di un donatore da registro, decidevamo di utilizzare le cellule staminali periferiche(CSP) di un familiare 3-loci mismatched. Il condizionamento ad intensità ridotta (FLU 200 mg/m²), TIO 10 mg/kg, L-PAM 120 mg/m²) veniva associato all'anticorpo monoclonale anti-CD3 (muronomab) senza utilizzare ulteriore immunosoppressione post-TCSE. L'inoculo aploidentico CD3/CD19 depleto conteneva rispettivamente: 7.13/9.26x10⁶ CD34+ cells/kg, 14.4/9.7x10⁴ CD3+ T cells/kg, 5.87/ 1.75 x10⁴/kg CD19+-. L'attecchimento era rapido (PMN +10/+15 gg, PLTs +18/+19 gg rispettivamente) e dopo 2 settimane entrambi i pazienti ottenevano un chimerismo full donor. Non si verificava GvHD acuta né cronica, né infezioni virali letali, attuando un'attenta sorveglianza infettivologica. Il RIC risultava ben tollerato (massimo grado di mucosite II-III). Al giorno +100 i CD3+ erano rispettivamente 1037.48/851.04 cells/uL, i CD19+ 5.92/613.44 cells/uL, le NK(CD16/56+) 417.36/660.96 cells/uL. A 18 m dal trapianto i 2 pazienti stanno bene in RC. La nostra esperienza mostra che l'Aplo-TCSE utilizzando un RIC ed infusione di CSP deplete di B e T linfociti, è associato ad una rapida ricostituzione immunitaria, una ridotta TRM ed un outcome favorevole in pazienti pediatrici ad alto rischio, in RC al momento del TCSE.

P067

ANALISI DEL CHIMERISMO SULLE SOTTOPOPOLAZIONI CELLULARI DOPO TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI (TCSE) IN ETÀ PEDIATRICA

Di Martino D, Di Duca M,¹ Terranova MP, Giardino S, Faraci M, Lanino E, Dini G, Morreale G

¹Laboratorio di Fisiopatologia dell'Uremia, UO di Nefrologia; Modulo Funzionale TCSE, Dipartimento di Ematologia e Oncologia Pediatrica; IRCCS G.Gaslini, Genova, Italy

Introduzione e obiettivi. L'analisi del chimerismo (Ch) è fondamentale per la verifica dell'attecchimento e per la diagnosi di rigetto e recidiva di malattia. Il Ch valutato su sangue periferico in toto può non essere indicativo del reale andamento dell'attecchimento, infatti non sempre le sottopopolazioni cellulari raggiungono in contemporanea un Ch completo (CC). Dai dati della letteratura è chiaro che, nell'ambito di un Ch misto (CM), la verifica di una bassa percentuale di cellule T del donatore correla con aumentata incidenza di rigetto, mentre la situazione opposta ha valore predittivo positivo. Al momento non è ancora ben definito il ruolo del Ch nel predire l'insorgenza di GvHD. Il nostro studio prevede una valutazione precoce del Ch sulle sottopopolazioni cellulari allo scopo di verificare il suo ruolo in una diagnosi anticipata di rigetto, recidiva e insorgenza di GvHD.

Metodi. Presso il nostro Centro lo studio del Ch su sangue periferico viene eseguito all'attecchimento, +30gg, +60gg e +100gg. Se si riscontra CM, viene fatta, con frequenza mono o bi-settimanale la separazione delle popolazioni cellulari per marcatori di membrana specifici T, B, NK e monociti (CD3+, CD19+, CD56+, CD14+), attraverso gradiente di Ficoll e successivo passaggio su colonne MACS. Si estrae il DNA, si amplificano i loci STR in multiplex PCR con primer fluorescenti e quindi dopo acquisizione su sequenziatore automatico, si procede all'analisi del genotipo STR.

Risultati. Nel 2009 sono stati sottoposti a TCSE allogeneico 22 pz. In 10/22 (5 con MN e 5 con MNN) è stata eseguita la separazione delle sottopopolazioni cellulari con successivo studio differenziato dei microsattelliti. Il confronto della situazione sul sangue in toto rispetto alle cellule CD3+ ha evidenziato che in quest'ultima popolazione è più spesso presente un CM, meno evidente con il solo studio su sangue intero. Nei pz con MN è più evidente un Ch misto transitorio (CMT) all'attecchimento e successivamente evoluto in CC. Nei pz con MNN, è più spesso presente un Ch misto progressivo (CMP), con successiva perdita dell'attecchimento.

Conclusioni. Malgrado l'ancora basso numero di soggetti arruolati, i dati preliminari del nostro studio confermano l'importanza della valutazione del Ch nelle sottopopolazioni cellulari. Nelle MNN è risultato che lo stato di CM della popolazione CD3+ correla con una maggiore probabilità di rigetto. È evidente che una precoce diagnosi di tale situazione può permettere un precoce intervento terapeutico.

P068

UTILIZZO DELLO IALURONATO DI SODIO INTRAVESICALE NELLA CISTITE EMORRAGICA REFRATTARIA DOPO TRAPIANTO DI MIDOLLO OSSEO ALLOGENICO

D'Amico MR,¹ De Simone G,¹ Menna G,¹ Petruzzello F,¹ Mariconda S,² Ripaldi M¹

¹Dipartimento di Oncologia Pediatrica-SSD TMO; ²Dipartimento di Urologia AORN Santobono-Pausilipon Napoli, Italy

Introduzione. La Cistite Emorragica (CE) è una complicanza comune dopo il trapianto allogeneico di midollo osseo (HSCT).

La patogenesi della CE è correlata alla tossicità diretta di agenti citotossici come la Ciclofosfamide o alla riattivazione di virus (es. BKV) durante la fase di profonda immunosoppressione.

Metodi. Descriviamo l'efficacia dello Ialuronato di sodio (IA) intravesicale in un ragazzo di 14 anni affetto da AREB-t sottoposto a HSCT da donatore non familiare, 11/12 match (1 differenza nel locus C) dopo condizionamento con BU-EDX-LPAM. Dopo pochi giorni dal trapianto, il paziente ha presentato una cistite chimica e dopo un temporaneo miglioramento, ha sviluppato una CE grado 4 associata ad una riattivazione del BKV, 45 giorni dopo l'HSCT. Il paziente è stato inizialmente trattato con iperidratazione, irrigazioni vescicali con soluzione fisiologica, poi è stato introdotto il Cidofovir 5 mg/kg/w, un trattamento combinato con terapia iperbarica e Palifermin intravesicale, un fattore di crescita ricombinante dei cheratinociti. Nonostante il trattamento, il sanguinamento continuava ed il paziente aveva necessità di trasfusioni di emazie concentrate e piastrine quotidianamente. Inoltre la formazione di coaguli di sangue ha dato insufficienza renale ed è stato necessario sottoporlo ad intervento chirurgico per rimuovere i coaguli ed applicare un catetere sovrapubico. Allora fu deciso di iniziare il trattamento con IA (glicosaminoglicano presente nella mucosa vescicale che ha una importante azione protettiva contro il danno uro epiteliale) instillato in vescica con un Foley: 40 mg in 50 mL di soluzione fisiologica trattenuti in vescica per circa un'ora clampando il catetere. È stata praticata prima un'instillazione settimanale per due dosi e poi altre quattro irrigazioni due volte la settimana.

Risultati. Finalmente, già dalla quarta dose, il sanguinamento si è arrestato nonostante la persistenza della viruria da BK. Attualmente il ragazzo è in remissione senza CE sei mesi dopo il trapianto.

Conclusioni. È stato descritto un caso risolto con successo utilizzando l'instillazione vescicale di IA in un ragazzo con CE severa dopo HSCT dove molte altre terapie hanno fallito. Sebbene l'efficacia dello IA nella CE severa dopo HSCT necessita di ulteriori studi, riteniamo che tale terapia possa essere considerata un importante presidio per trattare la CE e forse potrebbe essere più utile se introdotta in una fase più precoce.

P069

INFUSIONE INTRAOSSEA: UN CASE REPORT DI LENTO ATTECCIMENTO

De Simone G,² D'Amico MR,² Di Pinto D,³ Casale F,³ Penta R,³ Caruso S,³ Borrometi F,¹ Ripaldi M²

AORN Santobono Pausilipon, Dipartimento di *Oncologia Pediatrica* ²SSD TMO; ³BaSCO; *Oncologia Pediatrica SUN, Napoli, Italy*

Introduzione ed obiettivi. Descriviamo il caso di un bambino di otto anni, affetto da sindrome di Nooan che riceve diagnosi di Leucemia Linfoblastica Acuta calla positiva. Inizia terapia secondo protocollo LAL2006 HR nel novembre 2006. Nel gennaio 2009 presenta recidiva ematologica e pertanto viene arruolato nel protocollo REC2003. Al termine del quale va in remissione completa ematologica ed avendo un fratello HLA compatibile, viene avviato a trapianto di midollo osseo allogenico.

Metodi. Il paziente è ricoverato in stanza di degenza a pressione positiva e flusso laminare sul letto, l'area filtrata con filtri HEPA. In data 29 luglio 2009, previo condizionamento con Busulfano 4 mg/Kg/dose per 4 dosi/die in 4 die; Vepeside 40 mg/Kg/die per 1 die, Endoxan 60 mg/Kg/die per due die, viene infuso midollo osseo con una CNT di $5,7 \times 10^9$ /Kg peso corporeo. Il decorso post trapianto è discreto, il paziente in giornata +15, pur con WBC < a 500/mmc sviluppa una GVHD cutanea di II grado, responsiva a terapia cortisonica. In giornata

+51, per il persistere dell'aplasia, si decide di sottoporre il donatore a nuovo espianto midollare, il volume raccolto è 278 mL con una cellularità di $9,2 \times 10^9$ WBC totali e una quota di CD34 pari a $99,2 \times 10^6$. Il campione è stato interamente processato con il separatore Sepax (Biosafe) ottenendo un buffy-coat di 82 mL. Il buffy-coat è stato successivamente sottoposto ad immunoselezione positiva di cellule CD34⁺ mediante il sistema clinMACS (Miltenyi Biotec) per ottenere un popolazione pura di cellule progenitrici ematopoietiche CD34⁺ (CD34 totali $69,3 \times 10^6$) in un volume complessivo di 15 mL. È stata effettuata l'infusione intraossea con tre iniezioni su ogni cresta iliaca posterior-superiore. Tale procedura viene effettuata in sedo analgesia a letto del paziente. Le CD34 infuse sono pari a $3,5 \times 10^6$ /Kg.

Risultati. Il paziente riprende la somministrazione del fattore di crescita ed in giornata +75 presenta un incremento del numero di neutrofili che si attestano progressivamente ad un valore superiore a 500/mmc. Attualmente il paziente presenta una crasi ematica soddisfacente, presentando una quota di neutrofili > 1000/mm³, le piastrine si sono attestate attorno ad un valore di 30.000/mm³, Hb 10 g/dL, reticolociti 104×10^3 /mm³.

Conclusioni. il trapianto intraosseo può essere considerato una valida alternativa alla infusione classica, specialmente nei pazienti *poor responders*.

P070

VALORE PREDITTIVO DELLA RICOSTITUZIONE IMMUNOLOGICA PRECOCE DOPO TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI CORDONALI: ANALISI MONOCENTRICA SU 25 PAZIENTI

Terranova MP, Di Martino D, Di Duca M,¹ Scarso L,² Morreale G, Giardino S, Faraci M, Dini G, Lanino E

IRCCS G. Gaslini, Genova Modulo Funzionale TCSE, Dipartimento di *Ematologia e Oncologia Pediatrica, Italy*

Introduzione ed obiettivi. il trapianto di cellule staminali cordonali (UCBT) non correlato è una consolidata alternativa all'uso di midollo osseo nel trattamento di malattie ematologiche maligne o difetti congeniti del metabolismo. La casistica della nostra U.O.S. Trapianto di Cellule Staminali Ematopoietiche rispecchia tale tendenza con 20, dei 25 trapianti da cordone, eseguiti negli ultimi 5 anni. L'UCBT offre maggiore facilità e sicurezza per il donatore nella raccolta delle cellule, più rapida disponibilità nel caso di un donatore non correlato, minor incidenza di GvHD acuta/cronica. Tuttavia la quantità di cellule per unità cordonale è sensibilmente inferiore a quella disponibile da midollo o staminali periferiche e la ricostituzione immunologica (RI) ed ematopoietica più lente condizionano le relative complicanze infettive e la TRM. Abbiamo considerato, in particolare, i dati riferiti a RI e chimerismo (Ch) all'attecchimento dell'UCBT in relazione al follow-up clinico dei nostri pazienti (pz).

Materiali e metodi. lo studio ha coinvolto 25 pz età 22 mesi (4-88), affetti da patologie neoplastiche (10) o errori congeniti (15), tutti sottoposti a regime di condizionamento mieloablativo e ricevuti $8,6 \times 10^7$ /Kg NCC (5.2-19.5). Per ciascun pz sono stati utilizzati prelievi di sangue periferico all'attecchimento (GB \geq 1000). L'analisi dell'immunofenotipo, in citofluorimetria a 6 colori, è stata svolta con un ampio pannello di anticorpi monoclonali per caratterizzare le popolazioni T, B, NK. La valutazione del Ch (%donatore) è avvenuta mediante amplificazione di loci STR del DNA in multiplex PCR con primer fluorescenti e analisi del genotipo STR dopo acquisizione su sequenziatore automatico.

Risultati. sono stati individuati tre gruppi di pz (Figura 1) in



base ai valori dei linfociti T(CD3+) all'attecchimento+19gg (14-43). A) T>70% (70.8-95.1): 8 pz con Ch misto 87% (2-99); 6/8 casi di rigetto precoce; B) T<70% (33.5-56.8): 8 pz con Ch misto 98% (36-100); 1/8 caso di rigetto a +180gg; C) T<30% (0-29.9): 9 pz con Ch 100% (93-100); 0 rigetti.

Conclusioni. le nostre osservazioni, benchè riferite ad un numero ancora limitato di pazienti, indicano come la comparsa precoce di valori elevati (>70%) di linfociti T (in maggioranza CD8⁺), anche in presenza di un chimerismo misto a prevalenza donatore, correli con un esito negativo del trapianto.

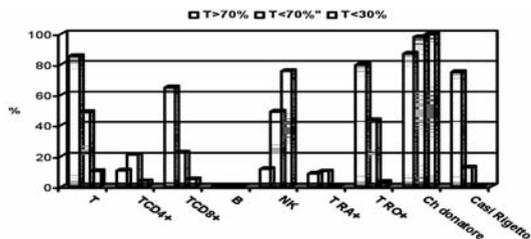


Figura 1.

P071

IMMUNOGLOBULINE UMANE ANTI-CMV (CYTOTECT®, BIOTEST) NELLA PROFILASSI DELLE INFEZIONI VIRALI DOPO TRAPIANTO DI CSE (TCSE) DA DONATORE ALTERNATIVO. RISULTATI DI UNO STUDIO MONOCENTRICO

Lanino E, Morreale G, Giardino S, Cappelli B, Di Marco E, Terranova P, Biral E, Dini G, Castagnola E, Faraci M

Dipartimento di Ematologia-Oncologia, Laboratorio di Virologia - IRCCS G. Gaslini, Genova, Italy

Introduzione. Le infezioni virali sono frequente causa di morbilità e mortalità dopo TCSE allogeneico; i riceventi trapianto da donatore alternativo, sia per l'utilizzo di ATG nel regime di preparazione, sia per l'aumentata incidenza di aGVHD e relativo trattamento, presentano ritardata ricostituzione T-linfocitaria e sono ad elevato rischio di infezione CMV e disordini linfoproliferativi EBV-correlati. Immunoglobuline iperimmuni CMV (IVIG-CMV) profilattiche hanno evidenziato significativa protezione verso EBV-PTLD in riceventi trapianto renale; per gli autori dello studio, l'effetto protettivo era indotto dall'elevato titolo di anticorpi anti-EBV nelle IVIG-CMV. (Opelz G et al, Lancet Oncology 2007). Il dato non è confermato da uno studio randomizzato su un limitato campione di trapiantati epatici (Green M et al., Am J Transplant 2006).

Obiettivi e Metodi. L'effetto profilattico di IVIG-CMV verso patologie CMV ed EBV correlate dopo TCSE è stato valutato prospetticamente in 11 bambini (età 9 aa; range 3-14) affetti da patologia neoplastica (6) o congenita (5) sottoposti a TCSE da donatore alternativo; tutti erano positivi per CMV ed EBV, hanno ricevuto ATG (Thymoglobulin®) preTCSE e sono stati trattati con Cytotect® (Biotest) 1 mL/Kg/ev/settimana x 10 dosi dal TCSE. Nel post trapianto sono stati monitorati 2vv/sett con RT-PCR quantitativa CMV-EBV e per sviluppo di patologie correlate.

Risultati. Replicazione CMV è stata documentata in tutti i pazienti ad una mediana di 47 gg (10-180) da TCSE: 7 paz hanno ricevuto terapia specifica, 5 di essi per ripetute riattivazioni (2-4); nessuno ha sviluppato patologia organo-specifica. EBV-DNA maggiore di 1.000/100.000 PBMC è stato documentato in 7 casi (med 40 gg da TCSE: 19-97); in 5 la carica massima è stata 10.000-20.000 copie ed in uno, trattato con

antiCD20, oltre 40.000. Nessun paziente ha sviluppato PTLD clinica. La probabilità del 9% (1/11), in questa coorte, di sviluppare carica EBV maggiore di 20.000/100.000 PBMC e, secondo il nostro algoritmo di trattamento (Faraci M et al, BMT 2009), di necessitare di terapia con antiCD20 si confronta, con una probabilità del 18% riscontrata in 65 casi confrontabili del periodo 2004-2008.

Conclusioni. Dopo TCSE da donatore alternativo, l'infusione di IG-CMV non è in grado di prevenire la replicazione CMV: l'ipotesi di un effetto protettivo nei confronti di patologie EBV-correlate deve essere ulteriormente indagata con uno studio randomizzato.

P072

TUMORI SOLIDI PEDIATRICI: ESPERIENZA TRAPIANTOLOGICA CAMPANA

De Simone G, D'Amico MR, Capasso M, Zanotta G, Indolfi P, Ripaldi M

Dipartimento di Oncologia Pediatrica SSD-TMO, Ospedale Pausilipon, Napoli, Italy

Introduzione ed obiettivi. analizziamo i dati di 44 autotrapianti effettuati in 35 pazienti affetti da tumori solidi pediatrici, per valutare la sopravvivenza di questi pazienti con tale opzione terapeutica.

Metodi. in 25 bambini sono stati effettuati 44 autotrapianti. Le patologie per le quali si è ricorso a tale procedura sono le seguenti: 17 Neuroblastomi (49%), 6 Medulloblastomi PNET (17%), 2 Germinomi (5,7%), 2 Astrocitomi (5,7%), 1 glioma dei peduncoli cerebrali (2,8%), 1 Rabbdomiosarcoma (2,8%), 1 Pinealoblastoma (2,8%), 1 Carcinoma Embrionale (2,8%). 24 pazienti sono di sesso maschile, 11 di sesso femminile; l'età media è di 5,5 anni (range 1-13). La fonte delle cellule staminali è stata in 32 casi il sangue periferico mentre in 12 casi si è utilizzato il midollo osseo. I regimi di condizionamento utilizzati sono stati i seguenti: in 17 trapianti (38%) Busulfano-LPAM; in 5 trapianti (11%) Thiotepe-Vepeside; in 8 trapianti (18%) Thiotepe, in 12 trapianti (33%) sono stati utilizzati regimi di condizionamento diversi.

Risultati. l'attecchimento dei neutrofilo è stato raggiunto in media in 15 giorni (range: 10-50); mentre per quanto attiene le piastrine in 24 giorni (range: 0-65). Un paziente non ha raggiunto l'attecchimento piastrinico. Rari gli effetti collaterali. In 7 pazienti (20%) si è verificata una mucosite di grado III-IV. In un caso si è avuta una infezione polmonare fungina da Candida glabrata; mentre non abbiamo registrato alcun caso di VOD. La TRM è stata dello 0%. Nessun paziente è morto entro i primi cento giorni dall'infusione di midollo osseo. Attualmente 15 pazienti sono in remissione completa (43%), 14 pazienti sono recidivati (40%), 3 sono in progressione di malattia (8%), 1 paziente presenta una malattia stabile (2,8%), 2 pazienti sono persi al follow-up (6%). L'event free survival, con un follow up mediano di 4 anni è stata del 43% complessivo. Nello specifico risulta una EFS del 47% nel Neuroblastoma e del 66% nel Medulloblastoma. L'overall survival è del 60%.

Conclusioni. i dati ottenuti dal nostro centro sono in accordo con i dati nazionali ed internazionali e

Si conferma che è possibile ottenere questi dati effettuando il trapianto nella migliore condizione possibile, cioè in prima remissione completa. Non è ipotizzabile a breve un miglioramento di questi dati se non introducendo nuovi programmi terapeutici (trapianto di midollo osseo allogeneico, terapia antiangiogenetica o "terapia immunomodulante").

P073

COMPLICANZE NEUROLOGICHE FATALI NEL BAMBINO SOTTOPOSTO A TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE (TCSE-A): ESPERIENZA DEL CENTRO DI CATANIA

Tumino M, Saporito M, D'Amico S, Catania R, D'Ambra A, Samperi P, Marino S, Lo Nigro L

Unità Pediatrica di TCSE - Centro di Ematologia ed Oncologia Pediatrica; Azienda Policlinico, Università di Catania, Catania, Italy

Introduzione. Il TCSE-A rappresenta un trattamento definitivo per specifiche patologie emato-oncologiche pediatriche ed è gravato da mortalità (10%) e complicanze gravi il cui esito è correlato alla rapidità di diagnosi e d'intervento terapeutico. Una di queste è rappresentata dalle complicanze neurologiche. **Obiettivo.** Riportare l'esperienza del Centro di Catania. **Risultati.** Segnaliamo due casi di complicanze neurologiche fatali su 31 TCSE-A (6%) eseguiti nel periodo 2000-2009.

Caso 1. Un bambino (7 anni) affetto da LH trattato secondo protocollo AIEOP-LH2004, alla terza recidiva è stato sottoposto prima a TCSE autologo e poi ad allogeneo familiare dalla sorella HLA-compatibile dopo condizionamento con Fludara-Melphalan e profilassi-GVH con Ciclosporina (CSA). Al giorno +150, ha mostrato ipereosinofilia periferica associata a modeste linfadenopatie e prurito. Nell'ipotesi di una recidiva è stata rapidamente ridotta la CSA. La PET ha escluso la ripresa di malattia. Successivamente si è evidenziata una forma di GVH di grado II (cute-occhi-fegato) inducendo la ripresa del trattamento con CSA e metilprednisone. Sebbene abbia risposto alla terapia, improvvisamente ha presentato una intensa cefalea frontale e convulsioni generalizzate. La RNM ha mostrato una ipodensità nelle regioni corticali e sottocorticali temporo-occipitali, riconducibili a tossicità da CSA. L'EEG ha evidenziato dei foci epilettogeni in regione fronto-temporale nell'emisfero destro. Il bambino mostrava i segni di una microangiopatia trapianto-correlata (TMA) che probabilmente ha causato il peggioramento delle condizioni cliniche, fino all'exitus.

Caso 2. Un bambino (10 anni) con LLA t(9;22) è stato sottoposto a TCSE-A in remissione completa dalla sorella HLA compatibile dopo condizionamento con TBI-Tiotepa-Ciclofosfamide e profilassi-GVH con CSA. Al giorno +30, ha presentato astenia, sonnolenza e disorientamento. L'EEG ha mostrato una marcata e diffusa sofferenza cerebrale, seguita da convulsioni, disartria ed ipotonia. Nel liquor è stato isolato il Criptococco. La TC encefalo ha confermato le infiltrazioni neurologiche. Intrapresa la terapia con voriconazolo/ amfotericina liposomiale, il decesso è sopraggiunto dopo 3 giorni.

Conclusioni. I nostri casi dimostrano che una rapida identificazione della natura degli eventi neurologici può aumentare le possibilità di recupero dei pazienti coinvolti, considerando anche l'impatto di fattori predisponenti come la TMA.

P074

RUOLO DEL TRAPIANTO ALLOGENICO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE (TCSE-A) NEL TRATTAMENTO DELLE MALATTIE EMATO-ONCOLOGICHE PEDIATRICHE: DIECI ANNI DI ESPERIENZA DEL CENTRO DI CATANIA.

Saporito M, Tumino M, Samperi P, Di Cataldo A, Marino S, Lo Nigro L

Unità Pediatrica di TCSE - Azienda Policlinico, Università di Catania, Italy

Introduzione. Il TCSE-A rappresenta una forma definitiva di trattamento per gravi patologie emato-oncologiche pediatriche. Si ottengono risultati se con esperienza e capacità organizzativa si applica ai bambini residenti nel territorio ove è stata eseguita la diagnosi. **Obiettivo.** Descrivere l'esperienza del centro di Catania.

Risultati. Dall'Aprile 2000 al dicembre 2009, sono stati eseguiti 31 TCSE-A su 29 bambini (19 maschi e 10 femmine), di età compresa tra 1 e 13 anni. Undici per LLA, 10 per LAM, 2 per MH, 1 per JMML, rhabdomyosarcoma, talassemia major, talasso-drepanocitosi, anemia aplastica severa ed aplasia midollare congenita. La fonte delle cellule staminali è stata il midollo osseo (22 casi), il cordone ombelicale (3), le cellule periferiche (3), midollo osseo + cordone ombelicale (1). Le terapie di condizionamento: Busulfano e TBI associati a Ciclofosfamide, Etoposide, Melphalan, Tiotepa, Fludarabina, VP16. Il donatore era HLA-compatibile in tutti i TCSE eccetto che in 2. L'età media dei donatori è di 10,8 anni. La quantità media di cellule CD34+ trasfuse è stata di 5×10^6 /kg. L'attecchimento dei polimorfonucleati e piastrine si è avuto dal giorno +10 al giorno +47 e dal giorno +13 al giorno +42, rispettivamente. La tossicità post-TCSE: più frequente al cavo orale ed all'apparato gastro-intestinale, meno al fegato, alla vescica, ai reni ed al cuore. La GVH acuta si è manifestata in 21 pazienti: cute (9), cute-intestino (2), cute-fegato (5), fegato-intestino (2), cute-fegato-intestino (2), cute-fegato-intestino-occhio (1). Terapia immunosoppressiva per la GVH acuta: prednisone e ciclosporina; in un caso è stato associato anche l'ATG, in un altro l'anti-TNF ed in un altro ancora Tacrolimus, l'anti-TNF e il miconefolato mofetil (MFM). La GVH cronica si è manifestata in 5 pazienti (2 extended e 3 limited), localizzata alla cute (1 caso), fegato (1), fegato-intestino (1), cute-fegato-apparato locomotore (1), cute-apparato locomotore-midollo osseo (1). I farmaci utilizzati per la GVH cronica: prednisone, ciclosporina, tacrolimus, MFM, ed la fotoafesi extra-corporea eseguita in altro centro. La recidiva di malattia si è avuta in 7 casi. I pazienti deceduti per cause legate al trapianto (TRM) sono stati 5. I bambini vivi ed in remissione sono 17 (range follow-up: 3 mesi - 9 anni).

Conclusioni. La nostra esperienza seppur limitata dimostra l'efficacia del TCSE-A se inserito in un percorso di continuità terapeutica.



Leucemie e linfomi

C009

RECETTORI CHIMERICI (CAR) COME NUOVA E PROMETTENTE STRATEGIA IMMUNO-TERAPEUTICA ANTI-TUMORALE

Marin V,¹ Attianese GGMP,¹ Pizzitola I,¹ Agostoni V,¹ Rousseau R,² Pule M,³ Dotti GP,⁴ Biondi A,¹ Biagi E¹

¹Centro Ricerche M. Tettamanti, Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Milano-Bicocca; ²CLB, Lione, Francia; ³UCL, Londra, UK; ⁴Center for Cell and Gene Therapy, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA

Introduzione ed obiettivi. i CAR sono molecole artificiali costituite da un dominio extracellulare di riconoscimento antigenico -derivato dalle catene variabili di un anticorpo monoclonale unite insieme come un frammento variabile a singola catena (scFv)- e da un dominio intracellulare di trasduzione del segnale -generalmente la catena zeta del complesso TCR/CD3- che viene attivato in seguito al legame con l'antigene. Recentemente abbiamo sviluppato questa strategia per il trattamento di leucemie per le quali la domanda di miglioramento terapeutico è ancora elevata: la leucemia mieloide acuta (AML) e la leucemia linfocitica cronica (B-CLL). Abbiamo pertanto bersagliato l'antigene CD33 rispettivamente per la AML e l'antigene CD23 per la B-CLL.

Metodi. cellule T derivate da donatori sani o malati attivate *in vitro* sono state trasdotte con i vettori retrovirali codificanti i CAR anti-CD33 e anti-CD23. L'attività citotossica delle cellule trasdotte è stata quindi valutata mediante saggi di rilascio di 51-Cromo e mediante co-cultura di 6 giorni su cellule stromali. In seguito a stimolazione con cellule leucemiche, abbiamo valutato la proliferazione delle cellule trasdotte (mediante saggi di incorporazione di 3H-timidina) e il rilascio di citochine infiammatorie (mediante citofluorimetria).

Risultati. le cellule T efficientemente trasdotte con i CAR anti-CD33 e anti-CD23 (espressione media, 60%), hanno mostrato una potente attività litica contro i rispettivi bersagli (cellule primarie di AML o di B-CLL) con valori medi di lisi a rapporti E:T di 20:1 pari al 70% dopo 4 ore. Analoghi risultati sono stati ottenuti con il saggio di citotossicità a lungo termine. Inoltre le cellule T esprimenti i CAR hanno mostrato una specifica espansione *in vitro* in assenza di citochine esogene e un significativo aumento nel rilascio di citochine infiammatorie IFN- γ , TNF-A, TNF- β e IL-2.

Conclusioni. i nostri risultati indicano che i CAR rappresentano un innovativo strumento per ridirezionare la specificità e l'attività funzionale delle cellule T contro i tumori, rendendole potenti effettori in protocolli di immunoterapia adottiva anti-tumorale. In linea con tali risultati, il nostro gruppo sta attualmente mettendo a punto uno studio clinico di fase I per il trattamento di bambini affetti da leucemia linfoblastica acuta ad alto rischio basato sull'utilizzo di cellule T modificate geneticamente con un CAR specifico per l'antigene CD19.

C010

RIPOSTA UMORALE ANTI-ALK E MALATTIA MINIMA RESIDUA NEL LINFOMA ANAPLASTICO A GRANDI CELLULE (ALCL) PEDIATRICO

Mussolin L, Pillon M, Franceschetto G, Buffardi S,¹ Lombardi A,² Sala A,³ Zanazzo A,⁴ Arcamone G,⁵ Garaventa A,⁶ Aricò M,⁷ Rosolen A

Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera-Università di Padova, Padova; ¹Ospedale Pausilipon, Napoli; ²Ospedale Bambino Gesù, Roma; ³Clinica Pediatrica, Ospedale S. Gerardo, Monza; ⁴Dipartimento di Pediatria, Università di Trieste, Trieste; ⁵Unità di Pediatria, Ospedale di Bari, Bari; ⁶Ematologia Pediatrica, Istituto Gaslini, Genova; ⁷Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Meyer, Firenze, Italy

Introduzione ed obiettivi. Il Linfoma Anaplastico a Grandi Cellule (ALCL) è caratterizzato dalla presenza della proteina di fusione NPM-ALK, un antigene tumore-associato (TAA) capace di indurre un'immunità umorale anti-ALK *in vivo* in pazienti affetti da ALCL. Gli obiettivi della nostra ricerca sono stati la valutazione prospettica della presenza di Malattia Minima Residua (MMR) in una serie di pazienti trattati all'interno del protocollo europeo ALCL-99 e la determinazione della presenza di anticorpi plasmatici anti-ALK alla diagnosi ed allo stop terapia (ST), valutando se esiste una correlazione tra la presenza di anticorpi anti-ALK e la MMR.

Metodi. Per la determinazione di anticorpi anti-ALK, il plasma alla diagnosi ed allo ST è stato testato mediante un saggio immunocitochimico. Il numero di copie di trascritto NPM-ALK presenti nel sangue periferico alla diagnosi è stato valutato mediante RT-PCR e Real-Time PCR.

Risultati. Abbiamo analizzato 47 biopsie di ALCL pediatriche. Tutte sono risultate positive per NPM-ALK in RT-PCR. Il sottotipo morfologico prevalente era la variante classica (26/47). Lo studio di MMR è stato condotto sul sangue periferico dei 47 pazienti; 28 sono risultati positivi (59%) in RT-PCR e 23/47 (49%) in Real-Time PCR. I risultati dell'analisi univariata sulla Sopravvivenza Libera da Recidiva o Progressione (RFS) mostrano, in una proiezione a 3 anni, una sopravvivenza dell'88% ($\pm 6\%$) per i pazienti con un numero di copie di NPM-ALK/10.000 ABL nel sangue periferico all'esordio inferiore a 10 e del 60% ($\pm 11\%$) per i pazienti con un numero di copie uguale o superiore a 10, $P=0.026$. Allo stop terapia 4/47 risultavano ancora positivi. L'89% dei pazienti ha inoltre mostrato una positività anticorpale anti-ALK. Dall'analisi ROC è emerso che il valore soglia del titolo anticorpale più predittivo di recidiva è 1/750. La RFS a 3 anni è risultata del 30% ($\pm 14\%$) per i pazienti con numero di copie di NPM-ALK nel sangue periferico uguale o superiore a 10 e titolo anticorpale uguale o inferiore a 1/750 e dell'88% per tutti gli altri pazienti ($P<0.0001$).

Conclusioni. Dall'analisi multivariata condotta nel nostro studio è emerso che la combinazione di MMR e titolo anticorpale anti-ALK è l'unico parametro in grado di selezionare una sottopopolazione di pazienti con prognosi significativamente peggiore. Tali pazienti potrebbero avvantaggiarsi di un diverso trattamento terapeutico, inclusa la vaccino-terapia.

C011**RUOLO DEI POLIMORFISMI GENETICI NELLA RISPOSTA ALLA TERAPIA NELLA LEUCEMIA LINFOLASTICA ACUTA IN PAZIENTI ARRUOLATI AL PROTOCOLLO AIEOP LLA 2000**

Rabusin M,¹ Franca R,² DeCorti G,² Rebora P,³ Valsecchi MG,³ Paolo Tamaro,¹ Verzegnassi F,¹ Conter V⁴

¹U.O di Emato-oncologia pediatrica IRCCS Burlo Garofolo; ²Unità di Farmacologia, Dipartimento di Scienze della Vita, Università degli studi di Trieste; ³Statistica medica, Università degli studi di Milano-Bicocca; ⁴CSS AIEOP LAL, Italy

Introduzione. Polichemioterapia e stratificazione del rischio rappresentano i punti cardine per il successo nella cura della LLA pediatrica. Tuttavia in circa il 20% dei casi, la terapia fallisce per cause in gran parte sconosciute. Fattori genetici quali i polimorfismi nei geni coinvolti nel trasporto, nel metabolismo e nel meccanismo d'azione dei farmaci impiegati, possono contribuire ad una risposta terapeutica inadeguata. Il presente progetto si configura come uno studio farmacogenomico retrospettivo sui pazienti arruolati nel protocollo AIEOP LLA 2000, con lo scopo di valutare il contributo della genetica nel decorso della malattia e nell'effetto dei chemioterapici.

Metodi. Il DNA della Banca Biologica dell'AIEOP, disponibile su sottoinsieme di pazienti arruolati nel protocollo AIEOP LLA 2000, è stato genotipizzato con la tecnologia TaqMan per i polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) del recettore dei glucocorticoidi (NR3C1), di citochine pro-infiammatorie (TNF- α , IL-15) ed antinfiammatorie (IL-10), di enzimi coinvolti nelle vie metaboliche degli analoghi purinici e del metotressato (ITPA; MTHFR), di proteine anti-apoptiche (Mcl-1) e di trasportatori della membrana cellulare (ABCC1 e ABCG2); le delezioni nei geni degli enzimi farmaco-metabolizzanti GST-M e GST-T implicati nel metabolismo delle antracicline e della ciclofosfamida sono state identificate invece tramite PCR e restrizione enzimatica. È stato disegnato uno studio di tipo caso-coorte e questa analisi preliminare considera i primi 132 pazienti di età 1-6 anni alla diagnosi di LLA di fenotipo B, classificati nelle fasce di rischio standard e medio, di cui 83 ricaduti e 49 non ricaduti. Per valutare l'impatto delle mutazioni genetiche sull'azzardo causa specifico di ricaduta è stato applicato il modello di Cox aggiustato per fascia di rischio e sesso. **Risultati e**

Conclusioni. Tra le mutazioni analizzate, si è evidenziato il ruolo della delezione del gene GST-T sul rischio di ricaduta. Infatti, tra i 16 pazienti con questa delezione, 15 hanno avuto una ricaduta (Hazard Ratio(HR)=2.36, 95% C.I.=1.29-4.33). Questi dati preliminari vanno confermati sull'intera popolazione dei pazienti arruolati al protocollo LAL 2000 e questo sarà l'obiettivo del progetto in corso.

C012**CARATTERISTICHE EPIDEMIOLOGICHE, CLINICHE E BIOLOGICHE DEI BAMBINI AFFETTI DA LEUCEMIA LINFOLASTICA ACUTA (LLA) ED EVENTI TROMBOEMBOLICI VENOSI: ESPERIENZA DEL PROTOCOLLO AIEOP LLA 2000**

Santoro N,¹ Colombini A,² Silvestri D,³ Grassi M,¹ Giordano P,¹ Parasole R,⁴ Barisone E,⁵ Valsecchi MG,² Conter V,² Maserà G,² Rizzari C²

¹U.O. Oncematologia Pediatrica – Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva – Università degli Studi di Bari – Bari; ²Dipartimento di Pediatria – Università di Milano-Bicocca – Ospedale San Gerardo – Monza; ³Unità di Statistica Medica – Dipartimento di Medicina Clinica e Prevenzione – Università di Milano-Bicocca - Monza; ⁴Dipartimento di Oncematologia Pediatrica – Ospedale Santobono-Pausilipon – Napoli; ⁵Dipartimento di Oncematologia Pediatrica – Università degli Studi di Torino – Ospedale Infantile Regina Margherita – Torino, Italy

Introduzione e obiettivi. Gli eventi tromboembolici (ETE) venosi rappresentano una rara complicanza osservata durante il trattamento della LLA dell'età pediatrica. Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare a) le principali caratteristiche cliniche e biologiche riscontrate nei bambini affetti da LLA che hanno presentato un ETE sintomatico b) l'impatto del monitoraggio dei parametri coagulativi e dei polimorfismi genetici trombofilici (Fattore V Leiden, protrombina variante G20210A) su tale fenomeno. **Metodi.** Sono stati studiati i bambini con LLA di età ≥ 1 anno ed < 18 anni, diagnosticati dal 9/2000 al 7/2006 e trattati secondo il protocollo AIEOP LLA 2000. Nel protocollo era previsto uno studio randomizzato in induzione tra desametasone (DXM) e prednisone (PDN). Gli ETE sintomatici sono stati suddivisi in trombosi venosa profonda (TVP) e trombosi venosa cerebrale (TVC). Per valutare l'impatto dello stato coagulativo al momento dell'ETE è stato effettuato uno studio caso-controllo (2 controlli vs 1 caso) sui dati disponibili di ATIII, fibrinogeno e conta piastrinica.

Risultati. 48/2042 bambini (2.4%) hanno presentato un ETE sintomatico (33 TVC e 15 TVP). 33/48 (68%) ETE si sono verificati durante il primo mese di terapia. L'incidenza degli ETE tra braccio PDN vs DXM è stata 1.6% (12/762) vs 2.8% (20/704) (P=0.10). Gli ETE sono occorsi in maniera progressivamente maggiore all'aumentare dell'età dei pazienti (1-5 anni: 1.9%; 6-9 anni: 2.6%; 10-17 anni: 3.3%) e con una incidenza maggiore nei maschi (3.3%) rispetto alle femmine (1.1%) (P=0.001). Dei 33 pazienti con TVC, 3 sono deceduti e 2 hanno manifestato sequele neurologiche. Tutti i casi di TVP si sono risolti. Lo studio caso/controllo non ha mostrato risultati significativamente differenti tra i due gruppi confrontati. L'incidenza dei fattori genetici trombofilici nella popolazione in studio è risultata del 20% (6/30 pz) per il FVL e del 10.7% (3/28 pz) per la variante protrombinica G20210A.

Conclusioni. L'incidenza riscontrata di ETE (2.4%) è risultata nel range atteso. Il rischio di sviluppare un ETE è risultato significativamente superiore nei pazienti maschi mentre non è sembrato essere influenzato significativamente né dal corticosteroide impiegato in induzione né dallo stato coagulativo. L'incidenza della presenza del FVL e della protrombina variante G20210A è risultata notevolmente più elevata nella popolazione con LLA ed ETE rispetto a quanto riportato nella popolazione generale.

**P075****IMPATTO PROGNOSTICO DELLA CITOGENETICA SUI PAZIENTI TRATTATI SECONDO IL PROTOCOLLO AIEOP LAM 2002/01**

Masetti R, Rondelli R, Leszl A, Rizzari C, Putti MC, Casale F, Fagioli F, Lo Nigro L, Luciani M, Micalizzi C, Menna G, Santoro N, Testi AM, Biondi A, Locatelli F, Basso G, Pession A
CSS AIEOP LANL

Obiettivo. Valutare la frequenza e la prognosi di particolari caratteristiche citogenetiche ricorrenti nei pazienti (pz) affetti da Leucemia Acuta Mieloide (LAM) trattati secondo il Protocollo AIEOP LAM 2002/01.

Materiali e Metodi. L'analisi citogenetica è stata condotta su 205 pz arruolati al Protocollo AIEOP LAM 2002/01 dal 01/12/2002 al 31/12/2007. Le anomalie cromosomiche ricorrenti sono state divise nei seguenti gruppi: cariotipo normale, cariotipo complesso (3 o più anomalie cromosomiche), citogenetica favorevole: inv(16)/t(16;16) e t(8;21), 'Myelodisplasia (MDS) Related Changes': -5, del(5q), -7, del(7q), del(11q) e del(9q), anomalie dell'11q23, anomalie dell'11q23 con anomalie cromosomiche aggiuntive e miscellanea. Di questi gruppi è stata calcolata la frequenza e la EFS a 5 anni secondo metodo di Kaplan Mayer.

Risultati. è stato possibile ottenere la citogenetica di 187/205 pz (91%). Di tale popolazione 49 (26%) presentavano cariotipo normale, 22 (12%) cariotipo complesso, 34 (18%) citogenetica favorevole, 7 (4%) 'MDS Related Changes', 10 (6%) anomalie dell'11q23, 14 (8%) anomalie dell'11q23 con anomalie aggiuntive e 51 (27%) miscellanea (Figura 1a). Le EFS a 5 anni (Figura 1b) sono state rispettivamente: 69.2% (SE 6.6), 36.4 (SE 10.3), 78.3 (SE 7.3), 14.3 (SE 13.2), 60.0 (SE 15.5), 50.0% (SE 13.4) e 60.4% (SE 7.2), P(0.005).

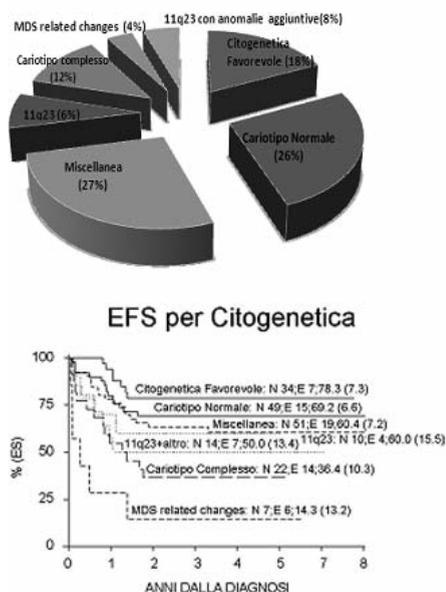


Figure 1.

Conclusioni. Le percentuali di frequenza delle più comuni anomalie citogenetiche dei pz arruolati al Protocollo AIEOP LAM 2002/01 sono in linea con quelle descritte dalla letteratura. Da segnalare l'alta frequenza delle anomalie dell'11q23 associate ad altre anomalie cromosomiche. Relativamente all'outcome si conferma la peggior prognosi dei cariotipi com-

plexi e dei cariotipi con 'MDS Related Changes'. La buona EFS degli 11q23 va interpretata alla luce del fatto che pazienti infant, più frequentemente portatori di questo tipo di anomalie, hanno ricevuto, secondo protocollo, una intensificazione terapeutica con indicazione a trapianto da Matched Unrelated Donor in prima remissione completa e, comunque, la valutazione dell'outcome andrebbe distinta per partner di traslocazione. Tali considerazioni sulla citogenetica associate a note caratteristiche molecolari che influiscono sulla prognosi costituiscono la base della stratificazione dei pz nei futuri protocolli terapeutici.

P076**STUDIO DEL PROFILO FOSFOPROTEOMICO DELLE LEUCEMIE LINFOBLASTICHE ACUTE PEDIATRICHE A IMMUNOFENOTIPO T**

Milani G, Accordi B, Giordan M, Bresolin S, Sciro M, Galla L, te Kronnie G, Basso G

Università degli Studi di Padova, Dipartimento di Pediatria, Laboratorio di Oncematologia Pediatrica, Italy

Introduzione ed obiettivi. Le Leucemie Acute pediatriche T (LAL T) rappresentano il 15% delle LAL pediatriche e, sebbene i trattamenti attuali abbiano migliorato la prognosi, i bambini con LAL T recidivano precocemente. Diventa di importanza fondamentale sviluppare nuove terapie paziente-specifiche più efficaci e meno tossiche, identificando nuove molecole target attivate in modo aberrante nelle cellule leucemiche. Questo studio si propone di analizzare lo stato di attivazione del network proteico nei blasti di pazienti pediatriche affette da LAL T all'esordio attraverso la metodica dei Reverse Phase Protein Arrays (RPPA).

Metodi. Abbiamo studiato 98 pazienti, 27 di Padova e 71 provenienti da altri centri italiani, affetti da LAL T mediante RPPA, una metodologia innovativa che fornisce informazioni sulle modificazioni post-traduzionali, tra cui la fosforilazione, e quindi sullo stato di attivazione del network proteico. Il proteoma dei pazienti è stato immobilizzato su vetrini ricoperti di nitrocellulosa, e ogni vetrino è stato poi marcato con un singolo anticorpo, per un totale di 53 proteine analizzate. Sono state confrontate con analisi statistiche le differenze nell'espressione e nell'attivazione proteica tra i vari sottogruppi considerati, a seconda delle diverse caratteristiche clinico-molecolari.

Risultati. Dall'analisi dei dati di RPPA, i campioni padovani e quelli provenienti da altri centri italiani sono risultati confrontabili. Il trasporto a temperatura ambiente non influenza in modo sistematico il livello di fosforilazione proteica. Questo risultato rende possibile l'utilizzo di campioni prelevati in centri diversi rispetto a quello di conservazione. Il confronto tra pazienti LAL T con e senza delezione 1p32 ha rilevato una minore attivazione di mTOR(S2448) nei pazienti con delezione. È stato comparato lo stato di attivazione proteica tra pazienti ricaduti e non ricaduti. È emersa un'iperattivazione di PKCalfa(S657) nel gruppo dei non ricaduti. Abbiamo eseguito un'analisi di Relapse Free Survival mediante metodo Kaplan-Meier e cercato un valore soglia per PKCalfa(S657) che desse una significativa differenza nella sopravvivenza tra i due gruppi. Pazienti con livelli di PKCalfa(S657) più bassi di 50750 mostrano maggiore probabilità di ricadere.

Conclusioni. Questo studio ha identificato in sottogruppi di pazienti affetti da LAL T alcune proteine attivate in modo differente con rilevanza clinica, da approfondire per lo sviluppo di nuove terapie.

P077

IL GENE DI FUSIONE PAX5/TEL COME MODELLO FUNZIONALE PER LE ALTERAZIONI DEL GENE PAX5 NELLA LAL PEDIATRICA; IDENTIFICAZIONE DI NUOVE LESIONI IN PAZIENTI AIEOP

Fazio G, Cazzaniga V, Palmi C, Impera L, Galbiati M, Lettieri A, Bungaro S, Leszl A, Giordan M, Storlazzi C, Rocchi M, Basso G, Rolink A, te Kronnie G, Biondi A, Cazzaniga G

Centro Ricerca M. Tettamanti, Clinica Pediatrica Università di Milano-Bicocca, Monza, Italy; Dipartimento di Genetica e Microbiologia, Università degli Studi di Bari; Clinica Pediatrica Università Padova, Padova, Italy; University of Basel, Basel, Switzerland

Introduzione ed obiettivi. Il gene PAX5 è un fattore di trascrizione essenziale per il differenziamento dei linfociti B, recentemente descritto come frequente bersaglio di anomalie genetiche, sia delezioni che traslocazioni, in casi pediatrici di LAL-B. La traslocazione più frequente è il gene di fusione PAX5/TEL, che coinvolge due importanti fattori di trascrizione del sistema ematopoietico, con un ruolo chiave nei linfociti B. Nonostante la frequente identificazione di tali traslocazioni, il loro ruolo nella leucemogenesi è poco compreso. Quindi obiettivo del presente lavoro è la caratterizzazione delle funzioni delle aberrazioni genetiche che coinvolgono il gene PAX5.

Materiali e Metodi. Citogenetica: FISH, contigs di fosmidi. Biologia Cellulare: cellule primarie pre-BI murine. Biologia Molecolare: RACE-PCR; Affymetrix cytogenetics whole-genome 2.7M arrays; Affymetrix arrays mouse 430A 2.0.

Risultati. 1) Lesioni genetiche coinvolgenti PAX5: tra i casi pediatrici affetti da LAL arruolati al protocollo AIEOP, abbiamo selezionato i campioni con anomalie nella regione 9p13; tali campioni sono stati sottoposti ad indagini di FISH nel locus di PAX5. Abbiamo identificato 11/15 casi con delezioni e 4/15 con traslocazioni di PAX5 (analizzati anche con SNPs array), di cui 1 caso con un nuovo riarrangiamento. 2) Ruolo delle traslocazioni di PAX5: il gene di fusione PAX5/TEL è studiato come modello per caratterizzare il loro ruolo molecolare e funzionale. PAX5/TEL reprime numerosi geni target di PAX5, indicando che agisce prevalentemente da repressore della trascrizione, con un effetto di dominanza negativa rispetto a PAX5. I geni differenzialmente espressi sono coinvolti in processi fondamentali per i linfociti B, quali differenziamento, adesione e B-Cell Receptor. Saggi di adesione *in vitro* hanno dimostrato funzionalmente la alterazione di tale processo cellulare in presenza di PAX5/TEL.

Conclusioni. 1) Anomalie genetiche di PAX5 sono identificate in pazienti pediatrici affetti da LAL-B nella casistica AIEOP. Si presentano sia come delezioni che come traslocazioni, alcune già descritte oltre ad un nuovo gene partner, mai descritto in precedenza. 2) La presenza della proteina PAX5/TEL porta ad un rimodellamento del profilo di espressione genica di precursori B, con effetto di dominanza negativa su PAX5. In particolare, si ha il coinvolgimento di geni essenziali per differenziamento, adesione e BCR, processi fondamentali per la trasformazione cellulare e la leucemogenesi.

P078

INCIDENZA E SIGNIFICATO PROGNOSTICO DELLE MUTAZIONI DI CEBPA IN BAMBINI AFFETTI DA LAM, TRATTATI SECONDO IL PROTOCOLLO AIEOP-LAM 2002/01

Ferrari G,¹ Masetti R,² Coliva T,³ Rizzari C,³ Rondelli R,² Casale F,⁴ Fagioli F,⁵ Lo Nigro L,⁶ Luciani M,⁷ Micalizzi C,⁸ Menna G,⁹ Putti MC,¹⁰ Santoro N,¹¹ Basso G,¹² Locatelli F,¹³ Biondi A,¹ Cazzaniga G,¹ Pession A²

¹Fondazione M. Tettamanti, Università Milano Bicocca, Monza; ²Dipartimento di Pediatria, Università di Bologna; ³Clinica Pediatrica, Università Milano Bicocca, Monza; ⁴Dipartimento di Onco-Ematologia Pediatrica, Università di Padova; ⁵Università di Napoli Federico II; ⁶Università di Torino; ⁷Centro di Onco-Ematologia Pediatrica, Azienda Policlinico - Università di Catania; ⁸Ospedale Bambin Gesù, Roma; ⁹Ospedale G. Gaslini, Genova; ¹⁰Dipartimento di Pediatria, Ospedale Santobono-Posillipo, Napoli; ¹¹Clinica Pediatrica, Università di Padova; ¹²Azienda Policlinico, Università di Bari; ¹³Oncologia/Ematologia Pediatrica, Università di Pavia Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Italy

C/EBP è un fattore di trascrizione che regola la differenziazione granulocitaria. Mutazioni di CEBPA sono state associate a prognosi favorevole nella LAM della popolazione adulta e pediatrica. Abbiamo analizzato la prevalenza ed il significato prognostico delle mutazioni di CEBPA all'esordio in bambini affetti da LAM non promielocitaria, trattati secondo il protocollo AIEOP-LAM 2002/01. Dei 205 pazienti arruolati tra il dicembre 2002 ed il dicembre 2007, 103 sono stati analizzati con successo per mezzo di amplificazione dei domini TAD e b-Zip del gene mediante PCR e successivo sequenziamento dei casi risultati positivi all'analisi alla DHPLC. Due tipi di mutazioni di CEBPA, mutazioni all'N-terminale con conseguente proteina tronca e mutazioni in-frame nella regione b-Zip, sono state trovate in 13/103 pazienti (12.6%); 8/13 pazienti mutati (61.5%) presentano l'associazione delle due mutazioni. Le mutazioni di CEBPA sono significativamente più comuni nei bambini con età superiore a 10 anni (8/13 vs. 30/90), con forme FAB M1 (7/13 vs. 4/90) e con cariotipo normale (13/13). Non si sono riscontrate mutazioni in associazione a quelle di FLT3 o NPM1. Solamente un paziente presenta la mutazione in associazione alla classe Standard Risk; gli altri 12 rientrano nel gruppo High Risk. I risultati non sono statisticamente significativi, a causa della bassa prevalenza di tali mutazioni e il numero relativamente ridotto di pazienti. Con un follow-up medio di 39 mesi (range 4-86) l'Event Free Survival a 5 anni è del 76.9% vs. 59.6%, rispettivamente per i bambini con o senza mutazioni. I valori di Disease-Free Survival sono 83.3% vs. 65.4% e quelli per l'Overall Survival sono 90.0% vs. 66.4%, rispettivamente. Non si sono infine osservate differenze in termini prognostici tra i pazienti con singola e quelli con doppia mutazione, né tra i pazienti con mutazioni in TAD rispetto a quelli con mutazioni in b-Zip. In conclusione i pazienti arruolati, portatori di mutazioni di CEBPA hanno miglior prognosi ed un ridotto tasso di recidiva di malattia; presentano inoltre un Overall Survival paragonabile a quello dei pazienti della classe Standard Risk (90% vs. 97%). Se tali dati dovessero essere confermati in un maggior numero di pazienti e con follow-up più lungo, l'analisi di CEBPA potrebbe essere introdotta nello screening iniziale delle LAM per l'identificazione di pazienti a basso rischio di fallimento terapeutico e per la stratificazione in classi di rischio.

**P079****LA MALATTIA MINIMA DISSEMINATA È UN FATTORE PROGNOSTICO NEGATIVO INDIPENDENTE NEL LINFOMA DI BURKITT AD ALTO RISCHIO**

Mussolin L, Pillon M, Franceschetto G, Piglione M,¹ Buffardi S,² Sala A,³ Pierani P,⁴ Sperli D,⁵ Rosolen A

Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera-Università di Padova, Padova; ¹OIRM Sant'Anna, Torino; ²Ospedale Pausilipon, Napoli; ³Clinica Pediatrica, Ospedale S. Gerardo, Monza; ⁴Divisione di Pediatria, Ospedale "G. Salesi", Ancona; ⁵Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliera di Cosenza

Introduzione ed obiettivi. La traslocazione t(8;14)(q24;q32) rappresenta un marker caratteristico del linfoma di Burkitt (LB). Questa traslocazione coinvolge l'oncogene Myc sul cromosoma 8 e il locus per la catena pesante delle immunoglobuline (IgH) sul cromosoma 14. Gli obiettivi di questo studio sono l'analisi della Malattia Minima Disseminata (MMD) e il suo impatto sulla sopravvivenza in pazienti affetti da LB trattati secondo il protocollo AIEOP LNH-97.

Metodi. Abbiamo messo a punto una tecnica di Long-Distance PCR (LD-PCR) in grado di rilevare la t(8;14) a livello genomico con sensibilità, valutata con diluizioni limite di cellule di LB in cellule di origine ematopoietica, di 10⁻⁴. I dati di MMD sono stati correlati con la sopravvivenza libera da progressione (PFS). La PFS è stata determinata anche rispetto ad altre variabili cliniche ed è stata condotta una analisi multivariata (regressione logistica di Cox).

Risultati. Lo studio prospettico di 134 pazienti affetti da LB ha rilevato uno specifico prodotto di PCR in 92 di essi (72%). Tra i 92 pazienti positivi, abbiamo potuto testare sia il tumore che il midollo osseo (MO) all'esordio in 84; in 26/84 il MO è risultato positivo mediante LD-PCR (MMD=31%), mentre solo 15 (18%) di questi lo erano anche con l'analisi morfologica standard. La maggior parte dei pazienti con MMD (85%) appartengono al gruppo di rischio R4 (stadio III o IV in base alla classificazione S. Jude e LDH maggiore-uguale a 1000 U/L). La PFS, in una proiezione a 3 anni, è del 93% per i pazienti in gruppo di rischio R4, con MO negativo alla diagnosi in LD-PCR, e del 68% per i pazienti con MO positivo (P=0.03), mentre non c'è alcuna differenza tra i pazienti con coinvolgimento morfologico del MO e quelli negativi (PFS=67% vs PFS=87% rispettivamente, P=0.09). L'analisi multivariata condotta all'interno del gruppo di rischio R4 considerando sesso, stadio III e IV, età, LDH, coinvolgimento del SNC, coinvolgimento morfologico del MO e MMD come fattori prognostici ha mostrato che la MMD è l'unico fattore prognostico negativo con significatività statistica (P=0.04), con un Rischio Relativo di 4.7.

Conclusioni. I nostri dati mostrano che la MMD nel LB rappresenta un fattore prognostico negativo all'interno del gruppo di rischio R4, riuscendo ad identificare un sottogruppo di pazienti che potrebbero beneficiare di modificazioni del trattamento chemioterapico utilizzato nel protocollo LNH-97.

P080**LA PROGNOSI NEI BAMBINI NON-INFANT AFFETTI DA LEUCEMIA LINFOLASTICA ACUTA CON T(4;11) TRATTATI SECONDO I PROTOCOLLI AIEOP LLA-2000 ED R-2006**

Lo Nigro L,¹ Valsecchi MG,² Cazzaniga G,³ Rizzari C,³ Silvestri D,² Luciani M,⁴ Barisone E,⁵ Messina C,⁶ Santoro N,⁷ Masera G,³ Basso G,⁶ Aricò M,⁸ Biondi A,³ Conter V⁹ (Comitato Scientifico AIEOP-LLA)

¹Centro di Riferimento Regionale di Emato-Oncologia Pediatrica, Catania; ²Milano, Università di Milano-Bicocca Monza; ³Ospedale Nuovo San Gerardo, Università di Milano-Bicocca; ⁴Roma, Ospedale Bambini Gesù; ⁵Torino, Ospedale Regina Margherita; ⁶Padova, Dipartimento di Pediatria; ⁷Bari, Policlinico; ⁸Firenze, Ospedale Meyer; ⁹Bergamo, Ospedali Riuniti, Italy

Introduzione e obiettivi. I bambini affetti da LLA vengono curati nell'80% dei casi. Questa percentuale si riduce nell'1-3% dei casi con la t(4;11). Il 60% dei bambini di età inferiore ai 12 mesi (infant) affetti da LLA presentano la traslocazione t(4;11) ed una cattiva prognosi. Di contro, i bambini di età superiore all'anno (non-infant) e con la stessa alterazione citogenetica mostrano una prognosi migliore (Pui 2002). Ancor'oggi però non è ben chiaro il ruolo della chemioterapia e del trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) in questo sottogruppo. **Obiettivi.** Valutare la risposta al protocollo AIEOP LLA 2000-R2006 nei bambini non-infant affetti da LLA con t(4;11).

Materiali e metodi. I bambini arruolati nel protocollo AIEOP LLA 2000 e R-2006 sono stati stratificati in base alla risposta al Prednisone (conta blasti al giorno +8 <1000/mmc), alla resistenza al trattamento (aspirato midollare al giorno +33) ed all'analisi della malattia minima residua (MRD) eseguita ai giorni +33 e +78. I bambini affetti da LLA con t(4;11) sono assegnati alla fascia di rischio Alta (HR) e sono eleggibili al TCSE da donatore familiare (MFD) e da donatore non-correlato (MUD) se hanno presentato una cattiva risposta al prednisone (PPR).

Risultati. Venti bambini non-infant affetti da LLA con t(4;11) sono stati trattati secondo i protocolli AIEOP tra settembre 2000 e dicembre 2007. L'età media era di 8 anni. Undici casi erano maschi. Il sistema nervoso centrale è risultato infiltrato in 2 casi. Un bambino è deceduto prima di iniziare il trattamento ed un altro durante l'induzione per infezione. Sei casi su 19 sono risultati PPR. L'analisi MRD ha definito: 6 casi ad alto rischio (HR); 11 a rischio intermedio (MR), (4 studiati con un singolo marker); un caso senza marker valutabili. La recidiva è stata riscontrata in 8 casi (42%): 4 dopo terapia di prima linea; 4 dopo TCSE familiare. Il decesso è avvenuto in 8 casi: uno durante l'induzione; due relativi al TCSE; 5 per malattia. Dieci casi sono vivi ed in remissione completa: 6 dopo chemio; 2 dopo TCSE MFD; 4 dopo TCSE MUD. L'Event free e l'Overall survival a due anni sono 46.7% e 54.7%.

Conclusioni. Il nostro studio conferma che i bambini non infant affetti da LLA con t(4;11) mostrano una migliore prognosi rispetto agli infants. Tuttavia, la percentuale di recidiva rimane alta sebbene tali pazienti vengano avviati a TCSE in prima remissione. Studi biologici sono indispensabili per identificare nuovi target terapeutici.

P081**PROTOCOLLO AIEOP-BFM LLA 2000 PER LA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA IN ETÀ PEDIATRICA: RISULTATI NEI PAZIENTI AIEOP AD ALTO RISCHIO**

Conter V, Valsecchi MG, Aricò M, Rizzari C, Parasole R, Messina C, De Rossi G, Barisone E, Lo Nigro L, Santoro N, Ziino O, Locatelli F, Pession A, Testi AM, Micalizzi C, Biondi A, Basso G, Silvestri D, Masera G *per il CSS AIEOP LLA*

Introduzione. I pazienti afferenti ai Centri appartenenti all'Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP), diagnosticati nel periodo Settembre 2000-Luglio 2006, sono stati trattati nel contesto del Protocollo AIEOP-BFM LLA 2000. Di seguito è riportata l'esperienza AIEOP relativa ai pazienti ad alto rischio (HR).

Pazienti e Metodi. Globalmente, 1999 pazienti AIEOP affetti da Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA) Ph negativa sono risultati eleggibili allo Studio AIEOP-BFM LLA 2000. I criteri HR erano: traslocazione t(4;11), Prednisone Poor Response (PPR), non remissione completa (CR) al giorno 33, elevati livelli ($\geq 10^{-3}$) di malattia residua minima (MRD) al giorno 78 (HR-MRD). Il trattamento prevedeva un Protocollo I (i pazienti erano randomizzati a ricevere desametasone o prednisone in Induzione), 3 blocchi HR, reinduzione basata sulla somministrazione randomizzata di un protocollo II ripetuto due volte o protocollo III ripetuto tre volte, radioterapia craniale (CRT), terapia di mantenimento per un totale di 2 anni di trattamento.

Risultati. 311 pazienti sono stati classificati ad HR (15.6% del totale) ed hanno presentato a 5 anni una event-free survival (EFS) e Survival del 58.7% (standard error 2.9) e 70.1% (2.7), rispettivamente. Per i 204 pazienti randomizzati a ricevere una differente steroide nel protocollo I, abbiamo osservato una EFS a 5 anni del 62.7% (5.0) e 62.3% (4.8) e una Survival a 5 anni del 72.7% (4.7) e 72.8% (4.3) per il braccio desametasone e prednisone, rispettivamente. La EFS a 5 anni è stata del 44.4% (4.5) nei 132 pazienti HR per MRD, 36.4% (14.5) per gli 11 pazienti HR per t(4;11), 41.2% (11.9) per i 17 pazienti HR per non CR al giorno 33, 74.6% (3.7) per i 151 pazienti HR solo per PPR. I pazienti HR con livelli MRD al giorno 78 $< 10^{-3}$ (44/258) o negativi (82/258) hanno presentato una EFS a 5 anni del 63.4% (7.3) e 79.4% (4.9), rispettivamente. Tra gli 80 pazienti sottoposti ad HSCT allogenico con una mediana di tempo di 6 mesi dalla diagnosi, 68 avevano HR-MRD o t(4;11) o non CR al giorno 33. Dopo aggiustamento per tempo di attesa al trapianto, la loro EFS a 5 anni è stata di 51.7% (6.6) rispetto alla EFS a 5 anni del 44.6% (5.8) nei pazienti con le stesse caratteristiche e trattati con la sola chemioterapia (P=0.72).

Conclusioni. Questi dati mostrano che la terapia per alto rischio nel protocollo AIEOP-BFM ALL 2000 è molto efficace per i pazienti definiti HR solo per PPR. Per questi pazienti pertanto potrebbe essere considerata una riduzione di trattamento, risparmiando elementi di terapia più tossici, come ad esempio CRT. La MRD identifica pazienti HR (8.7% della popolazione analizzata, 42% dei pazienti HR), caratterizzati da prognosi sfavorevole nonostante un trattamento BFM intensivo, incluso HSCT, e pertanto candidabili a terapie innovative.

P082**LINFOMI NON-HODGKIN A CELLULE B: RESULTATI DEL PROTOCOLLO ITALIANO AIEOP LNH 97**

Pillon M,¹ Mussolin L,¹ Garaventa A,² Franceschetto G,¹ Lombardi A,³ Sperli D,⁴ Santoro N,⁵ Sala A,⁶ De Santis R,⁷ Mura R,⁸ Cellini M,⁹ Nardi M,¹⁰ Tamaro P,¹¹ Consarino C,¹² Pession A,¹³ Varotto S,¹ Rosolen A,¹ *per il CSS AIEOP LNH*

¹Dipartimento di Pediatria, Università di Padova, Padova; ²Ospedale Pediatrico G. Gaslini, Genova; ³Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; ⁴Oncematologia Pediatrica, Cosenza; ⁵Dipartimento di Pediatria, Università di Bari, Bari; ⁶Ospedale S. Gerardo, Università Milano-Bicocca, Monza; ⁷Oncematologia Pediatrica, S. G. Rotondo, Foggia; ⁸Oncematologia Pediatrica, Università di Cagliari, Cagliari; ⁹Dipartimento di Pediatria, Università di Modena, Modena; ¹⁰Dipartimento di Pediatria, Università di Pisa, Pisa; ¹¹Ematologia Pediatrica, Università di Trieste, Trieste; ¹²Dipartimento di Pediatria, Università di Catanzaro, Catanzaro; ¹³Dipartimento di Pediatria, Università di Bologna, Bologna, Italy

Introduzione ed obiettivi. I linfomi non Hodgkin a cellule B (LNH-B) rappresentano un sottotipo di LNH molto aggressivi che necessitano di regimi terapeutici ad alta dose-intensità. Il primo protocollo italiano AIEOP LNH92, basato sulla strategia BFM, mostrò buoni risultati rispetto ai concomitanti trials internazionali, a scapito di una rilevante tossicità nelle fasi iniziali della chemioterapia (CT). L'obiettivo del protocollo AIEOP LNH97 per i LNH-B era di migliorare la EFS del precedente protocollo italiano, intensificando la CT negli alti stadi di malattia, e di ridurre la mortalità precoce dovuta a tossicità.

Metodi. pazienti di età inferiore ai 18 anni con una nuova diagnosi di LNH-B venivano trattati con 5 giorni di CT a dosi moderate (prefase) seguiti da 2-6 cicli di CT ad alta dose-intensità. Il trattamento era stratificato in 4 diversi gruppi di rischio, basati sullo stadio, la reseccabilità della massa e il valore della LDH. La profilassi del SNC prevedeva solo CT intratecale. Pazienti con LLA-B (blasti maggiore 25%) erano esclusi dallo studio ed analizzati a parte.

Risultati. dal 1997 al 2009, 392 (309 M, 83 F) su 439 pz. con una nuova diagnosi di LNH-B erano eleggibili per il protocollo; età mediana alla diagnosi 9 anni (0.6-17.8); LDH mediano 591 UI/l; 23 pz. st-1, 114 st-2, 203 st-3 e 52 st-4 (di cui 19 SNC positivi). Gruppo di rischio: 18 R1, 150 R2, 83 R3 and 141 R4. La diagnosi isto-patologica mostrava 306 casi (78%) di Burkitt o Burkitt-lik, 78 LNH- a grandi cellule (inclusi 27 pazienti con sede primitiva del mediastino), e 8 con altra istologia. La CR è stata ottenuta in 356 casi (91%), mentre in 26 c'è stata resistenza/progressione di malattia. 18 pz. sono ricaduti dopo un tempo mediano di 5 mesi dalla diagnosi, 1 pz. ha presentato un secondo tumore. Dopo un tempo mediano di 4 anni, 362 pz. sono vivi, 30 deceduti: 25 per progressione di malattia, 5 per setticemia (1 prima e 4 dopo aver ottenuto la RC); OS 92% (SE 1%), EFS 87% (SE 2%). In analisi multivariata, età e LDH sopra i valori mediani mostrano valore prognostico negativo sulla EFS. Le più frequenti tossicità sono state quella ematologica e gastrointestinale (WHO, grado III e IV).

Conclusioni. i risultati preliminari del protocollo AIEOP LNH97 per LNH-B B mostrano un miglioramento della EFS rispetto al precedente protocollo AIEOP LNH92 (EFS 82%), con una mortalità precoce contenuta.

**P083****MECCANISMI MOLECOLARI COINVOLTI NELLA TRASFORMAZIONE LEUCEMICA IN DISORDINI MIELOPROLIFERATIVI TRANSITORI**

Amendola G,¹ Sessa R,² Catapano F,² Gaudino S,² Cesaro E,² Montano G,² Di Concilio R,¹ D'Urzo G,¹ Amendolara M,¹ Aurino AM,¹ Izzo P,² Costanzo P,² Grosso M²

¹U.O.C. di Pediatria-TIN, Ospedale Umberto I, Nocera Inferiore, Salerno e ²Dipartimento di Biochimica e Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Napoli Federico II, Italy

Disordini mieloproliferativi transitori (TMD) sono riscontrati alla nascita nel 10% di neonati affetti da sindrome di Down (DS). Generalmente, tali condizioni regrediscono spontaneamente dopo il primo mese di vita. Tuttavia, nel 20% circa di questi individui si sviluppa, entro i primi quattro anni, una leucemia megacarioblastica acuta (AMKL-DS).¹ La TMD-DS è generalmente associata a mutazioni somatiche nel gene GATA-1, un fattore trascrizionale coinvolto nel differenziamento eritroide. Nella maggior parte dei casi tali mutazioni cadono nel secondo esone e danno origine ad una proteina tronca che manca del dominio di transattivazione N-terminale (GATA1s). In pazienti TMD-DS si è osservato un aumento dei livelli di espressione della proteina del Tumore di Wilms (WT1) che tendono a normalizzarsi in fase di remissione, per cui è stato ipotizzato che la persistenza di elevati livelli di espressione di WT1 potrebbe favorire la progressione leucemica.² Saggi di espressione genica da noi effettuati in cellule eritroleucemiche umane K562 dimostrano che GATA1s induce un maggior aumento dei livelli di espressione dell'isoforma +KTS di WT1 rispetto a GATA1n, l'isoforma che corrisponde all'intera sequenza codificante (Figure 1A).

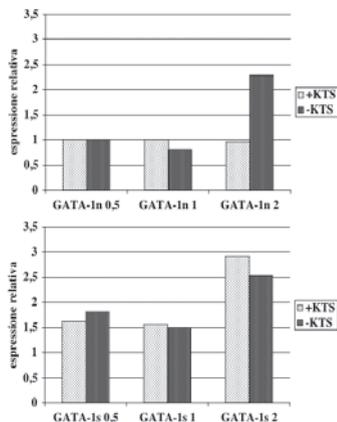


Figura 1A. Effetto dell'iper-espressione di GATA-1n e GATA-1s sui livelli di espressione delle isoforme +/- KTS di WT1. Gli effetti sono stati valutati mediante analisi quantitativa di tipo real-time PCR in cellule K562 trasfettate con quantità crescenti (0,5, 1 e 2 microgrammi di DNA) del vettore di espressione per ciascuna delle due isoforme di GATA-1.

Diverse sequenze consensus per GATA1 sono descritte in regioni di regolazione per WT1, una delle quali posta all'interno di un elemento enhancer presente nel terzo introne e risultato recentemente coinvolto nel determinare il rapporto di espressione tra le due isoforme +KTS e -KTS di WT1.³ Abbiamo verificato la possibile interazione di GATA1n e GATA1s con questa regione mediante saggi di immunoprecipitazione della cromatina di cellule K562 trasfettate con i costrutti iper-esprimenti le due isoforme di GATA1. I campioni di cromatina immunoprecipitati sono stati analizzati mediante real-time PCR per questa regione enhancer di WT1 e per il sito HS2 del-

La Locus Control Region (LCR) nel cluster beta-globinico, in cui è presente un sito di legame per GATA1. I risultati ottenuti hanno mostrato un maggior grado di interazione da parte della forma GATA1s rispetto a GATA1n con l'elemento enhancer di WT1 ma non con la regione HS2 (Figure 1B). Questi risultati contribuiscono a fornire ulteriori elementi di comprensione dei meccanismi molecolari coinvolti nella trasformazione leucemica.

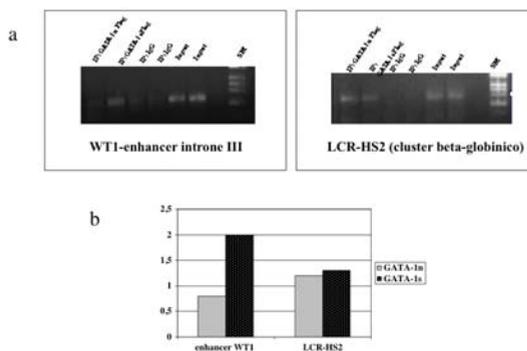


Figure 1B. Saggi di Chromatin Immuno-Precipitation (ChIP) in cellule K562 trasfettate con vettori di espressione per le isoforme GATA-1n e GATA-1s legate all'epitopo FLAG (a: analisi mediante gel-elettroforesi su gel di agarosio dei prodotti di amplificazione ottenuti da cromatina immunoprecipitata (IP) con l'anticorpo anti-FLAG e con anticorpi IgG, quale controllo negativo, b: analisi quantitativa mediante real-time PCR).

Bibliografia

- 1) Gamis AS, Hilden JM. J Pediatr Hematol Oncol, 2002; 24: 2-5
- 2) Hasle H et al. PNAS U.S.A., 2006; 30: 543-546
- 3) Zhang X et al. J Biol Chem, 1997; 272: 29272-29280

P084**MALATTIE LINFOPROLIFERATIVE AGGRESSIVE DOPO TRAPIANTO D'ORGANO SOLIDO: TRATTAMENTO ED OUTCOME A LUNGO TERMINE IN UN CENTRO PEDIATRICO**

Giraldi E, Provenzi M, Colledan M,¹ Fiocchi R,² D'Antiga L,³ Bolognini S, Foglia C, Morali L, Cavalleri L, Gianatti A,⁵ Torre G, Alberti D,⁴ Stroppa P,³ Cornelli P, Bonini G,⁶ Rambaldi A,⁷ Conter V

Divisione di Pediatria, ¹Chirurgia Trapianti, ²Cardiologia, ³Gastroenterologia e Trapianti Pediatrici, ⁴Chirurgia Pediatrica, ⁵A. Patologica, ⁶Radiologia, ⁷Ematologia, Ospedali Riuniti, Bergamo, Italy

Introduzione. I disordini linfoproliferativi post-trapianto aggressivi (aPTLD), solitamente ad insorgenza tardiva, rappresentano una complicanza severa del trapianto (Tx) d'organo solido. Il trattamento ottimale delle aPTLD rimane da definire ma la esclusiva modulazione della immunosoppressione (IS), gold standard delle PTLD benigne, è inefficace per ottenere RC a lungo termine. Varie opzioni terapeutiche aggiuntive (immunoterapia, chemioterapia, chirurgia e RT) sono infatti necessarie. Nel trattamento delle PTLD la chemioterapia (CHT) solitamente impiegata per i linfomi non-Hodgkin (LNH) è gravata da elevata morbilità e mortalità. Risultati incoraggianti sono stati ottenuti con immunoterapia mirata (Rituximab e/o CTL anti-EBV) spesso associata a chirurgia o CHT ad intensità ridotta. Problematica intimamente connessa con il trattamento delle PTLD è il rigetto d'organo. *Pazienti e Meto-*

di. Dal 1997 c/o il Centro Trapianti di Bergamo sono state osservate 16 aPTLD, EBV-correlate, dopo una mediana di 45 m (5-93) dal Tx (5 cuore, 11 fegato), in 7 F e 9 M, di età mediana di 59 m (9-206). Sec. la class. WHO sono suddivise in: a) PTLD early lesions multisistemica (1); b) PTLD polimorfica multisistemica policlonale (1) e monoclonale (1); c) LNH tipo Burkitt (6) ed a grandi cellule B (8). Lo stadio sec. Murphy era II in 2, III in 12 e IV in 2. Nei primi anni la CHT somministrata in concomitanza con IS ha comportato un'eccessiva tossicità con insuccesso terapeutico: 1 exitus in Tx cardiaco per progressione di malattia dopo 17 m. Successivamente il trattamento è stato adattato alla fascia di rischio definita sulla base di isotipo, stadio e performance status e la IS sospesa sempre in corso di CHT: a) modulazione IS+ Rituximab (R)(375 mg/m² X 8) (1 pz); b) stop IS + chirurgia +/- R (x 4 o 7)(3 pz); c) stop IS+CHT+R (x 4) (11 pz); di questi 1 pz ha ricevuto anche RT craniale. **Risultati.** In tutti i 15 pz è stata ottenuta la RC. Il rigetto d'organo è stato osservato in 7 pz dopo il completamento del trattamento per PTLD (mediana 8 m; range 1-25); 1 pz del gruppo b ha necessitato di 2° Tx fegato e 1 pz del gruppo c è deceduto per rigetto cardiaco cronico a 25 m da PTLD. Globalmente 14 pz sono vivi, in RC e buona funzionalità d'organo, con FU mediano di 67 m (3-146).

Conclusioni. Per le aPTLD un programma terapeutico "combinato" e diversificato in base alla gravità di presentazione ha consentito di ottenere RC a lungo termine. La CHT con tempestiva sospensione di IS si è dimostrata efficace, ben tollerata oltre che in grado di preservare la funzione d'organo. Rimane, tuttavia, da stabilire la migliore strategia IS al completamento del trattamento per PTLD per prevenire il rigetto d'organo. La nostra esperienza suggerisce che, soprattutto nei trapianti di cuore, la IS dovrebbe essere prontamente reintrodotta al termine della CHT.

P085

ESPRESSIONE DI ANNESSINA 2 NELLA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA B PEDIATRICA: MARKER DI AGGRESSIVITÀ E POTENZIALE TARGET TERAPEUTICO

Tumino M,¹ Accordi B,² Sciro M,² Milani G,² Tognazzo F,² Giordan M,² te Kronnie G,² Basso G,² Lo Nigro L¹

¹Centro di Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Università di Catania; ²Centro di Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Università di Padova, Italy

Introduzione ed obiettivi. Annessina2 (Anxa2) è espressa in diversi tumori, favorendone la progressione. Scopo dello studio è valutare la sua espressione nella LLA-B pediatrica, per identificare un nuovo marcatore prognostico e target terapeutico.

Metodi. Anxa2 è stata studiata con reverse phase protein array, western blot e real-time PCR in 77 nuove diagnosi di LLA-B pediatrica diagnosticate e trattate nei Centri di Catania e di Padova (protocollo AIEOP LLA2000) e in 3 linee cellulari. Mediante immunofluorescenza (IF) e citofluorimetria (CFM), è stata valutata la sua localizzazione nei blasti leucemici. Analisi multivariata, test di Wilcoxon, t-Test e Kaplan-Mayer sono stati adottati per valutare l'associazione tra la sua espressione e caratteristiche molecolari e prognostiche dei pazienti. La corrispondenza tra i livelli proteici e di mRNA è stata valutata mediante correlazione di Pearson.

Risultati. Anxa2 era statisticamente più espressa nei pazienti con traslocazioni a prognosi sfavorevole [t(9;22), t(4;11)] rispetto ai casi con alterazioni favorevoli [t(12;21)] (P<0,05). Anxa2 era maggiormente espressa in 24 dei 77 pazienti studiati; in questo gruppo 8 (33%) sono recidivati, contro il 15% delle recidive nel gruppo di pazienti con livelli bassi. 5 pazien-

ti (21%) con Anxa2 elevata sono deceduti per progressione di malattia, contro 1 solo caso (2%) osservato nel gruppo con livelli bassi. I livelli di proteina e di mRNA correlavano positivamente (correlazione di Pearson 0,6). Nella nostra popolazione Anxa2 era predittore indipendente di aggressività (analisi multivariata). Nonostante l'esistenza di una forte associazione tra gli elevati livelli di Anxa2 e una peggiore prognosi, a causa delle eterogeneità molecolari, citogenetiche e di risposta al trattamento tra i pazienti studiati, tale correlazione non raggiungeva la significatività statistica (Kaplan-Mayer P>0,05). Anxa2 è stata localizzata sulla membrana cellulare dei blasti leucemici studiati mediante IF e CFM.

Conclusioni. Si tratta del primo studio finora eseguito sull'espressione di Anxa2 nelle LLA pediatriche. I nostri dati suggeriscono che Anxa2 è un marker di aggressività nelle LLA-B infantili. La sua correlazione con la prognosi necessita di ulteriore studio su una popolazione più ampia ed omogenea. La correlazione tra i livelli di proteina e di mRNA suggerisce una sua regolazione a livello trascrizionale, dato utile ai fini di un futuro target terapeutico.

P086

CORRELAZIONE TRA LE VARIANTI C677T E A1298C DI MTHFR, LA TOSSICITÀ DA MTX E L'EVOLUZIONE DELLE LLA IN ETÀ PEDIATRICA

Ramaglia M, D'Angelo V, Iannotta A, Di Martino M, Pecoraro G, Francese M, Russo M, Indolfi P, Pota E, Savarese R, Affinita MC, Gualdiero G, Indolfi C, Casale F

Servizio di Oncologia Pediatrica Dipartimento di Pediatria Seconda Università di Napoli, Italy

Introduzione. Il Methotrexate (MTX) è un farmaco utilizzato ad alte dosi per il trattamento della LLA pediatrica. L'impiego di varianti alleliche di enzimi chiave nel metabolismo di farmaci come determinanti farmacogenetiche può rappresentare uno strumento efficace nella valutazione della tossicità e della risposta ai farmaci. Scopo del nostro studio è stato quello di analizzare il ruolo delle varianti alleliche del gene MTHFR nella tossicità precoce da alte dosi di MTX e nella evoluzione delle LLA.

Materiali e Metodi. Lo studio è stato condotto su 151 bambini affetti da LLA, diagnosticati e trattati con protocolli AIEOP presso il Servizio di Oncologia Pediatrica della SUN di Napoli. Le varianti C677T e A1298C di MTHFR sono state analizzate mediante PCR-RFLP modificata. La tossicità precoce da MTX (2 g o 5 g), è stata valutata in ematologica, non ematologica, combinata e se di grado 3-4 secondo WHO.

Risultati. L'analisi dei dati ha dimostrato una significatività statistica tra tossicità ematologica e varianti eterozigoti 677CT e A1298C del gene MTHFR, più rappresentate (P=0,001 e P=0,0002). In dettaglio, relativamente al dosaggio globale di MTX, si è osservato una maggiore tossicità globale per la variante eterozigote 677CT nel sottogruppo 5 g di MTX (O.R. 52 I.C. 11,9-230,5 P=0,0002) ma un rischio di tossicità globale 7 volte maggiore già nel sottogruppo con MTX 2 g per l'omozigote mutato 677TT (O.R. 7,8 I.C. 1,8-33,2 P=0,001). Relativamente al tipo di tossicità (ematologica, non ematologica e combinata), il genotipo 677TT è significativamente più rappresentato nella tossicità non ematologica (O.R. 13,4 I.C. 2,2-81,7 P=0,0047). Nessuna differenza significativa è stata rilevata tra i dosaggi di MTX (2 g o 5 g). L'analisi della sopravvivenza libera da recidive (RFS) ha permesso di rilevare una minore probabilità di RFS a 5 anni per il genotipo 677TT rispetto alle altre due varianti esaminate (log-rank test P=0,01). Non è stata osservata una differenza significativa, tra la variante A1298C, nei vari genotipi studiati, e la RFS a 5 anni (log-rank



test $P=0.8$).

Conclusioni. La conferma dei nostri dati su più ampia casistica potrebbe far considerare le varianti C677CT e TT del MTHFR come determinanti farmacogenetiche di previsione sulla tossicità ed efficacia del MTX per cui la caratterizzazione del profilo genetico di MTHFR potrebbe selezionare precocemente i pazienti con maggior rischio di tossicità e minore efficacia al MTX.

P087

CORRELAZIONE TRA LIVELLI DI MALATTIA MINIMA DISSEMINATA E PARAMETRI CLINICI NEL LINFOMA DI BURKITT PEDIATRICO

Lovisa F, Mussolin L, Corral L, Pillon M, Franceschetto G, Cazzaniga G, Rosolen A

Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera-Università di Padova; Centro Ricerca M. Tettamanti, Azienda Ospedaliera San Gerardo-Università di Milano-Bicocca, Italy

Introduzione ed obiettivi. Con le terapie attuali il 90% dei pazienti con linfoma di Burkitt (LB) ottiene la remissione completa, ma la prognosi di coloro che recidivano è molto severa. Diversi studi sono in corso per individuare marcatori prognostici che consentano di identificare i pazienti a rischio di recidiva. Abbiamo studiato la malattia minima disseminata (MMD) nel midollo osseo (MO) alla diagnosi, mediante Real-Time PCR quantitativa basata sui riarrangiamenti delle immunoglobuline (Ig), correlando la quantità di MMD con alcune variabili cliniche, tra cui stadio e LDH.

Metodi. Su DNA di biopsie di LB arruolati nel protocollo AIEOP LNH-97 sono stati identificati marcatori di clonalità mediante PCR specifiche per i riarrangiamenti della catena pesante e della catena leggera kappa delle Ig, analisi omo-eteroduplex e sequenziamento. Il marcatore con maggiore specificità e sensibilità è stato utilizzato per determinare la MMD nel MO all'esordio mediante Real-Time PCR quantitativa. Per l'analisi di correlazione sono stati utilizzati il test esatto di Fisher (F) e il test di Kruskal-Wallis (KW).

Risultati. In 90/95 pazienti è stato identificato almeno un marcatore di clonalità. Nel 75% dei casi la sensibilità del saggio quantitativo era 10^{-5} , nel 22% 10^{-4} . La MMD era quantificabile in 74 pazienti: il 41% aveva MMD positiva e solo il 13% era positivo morfologicamente. In 16/90 casi (18%) la MMD era positiva, ma non quantificabile. L'analisi di correlazione è stata condotta sui 74 pazienti con MMD quantificabile (30 positivi, 44 negativi) di cui 5 pazienti erano in stadio I, 16 in stadio II, 41 in stadio III e 12 in stadio IV. È stata evidenziata una correlazione statisticamente significativa tra presenza di MMD e stadio (F, $P<0.0001$): nessuno degli stadi localizzati (I e II) è risultato positivo per MMD. La positività per MMD correlava con valori elevati di LDH (F, $P=0.014$ per LDH maggiore-uguale 500). I valori quantitativi di MMD risultavano significativamente più elevati nei pazienti con LDH maggiore-uguale 500 UI/L (KW, $P=0.006$).

Conclusioni. Mediante saggio quantitativo basato sui riarrangiamenti delle Ig abbiamo potuto studiare la MMD nel 97% dei pazienti. La positività per MMD è stata rilevata solo negli stadi avanzati di malattia e valori elevati di MMD correlano con stadio clinico e LDH. Questo approccio può complementare la valutazione di MMD basata su anomalie genetiche specifiche.

P088

I LINFOMI LINFOBLASTICI IN ETÀ PEDIATRICA: RISULTATI DEL PROTOCOLLO ITALIANO AIEOP LNH97

Pillon M,¹ Garaventa A,² Mussolin L,¹ Sala A,³ Boaro MP,¹ Franceschetto G,¹ Piglione M,⁴ d'Amore ES,⁵ Aricò M,⁶ Lombardi A,⁷ Russo D,⁸ Giraldo E,⁹ Zecca M,¹⁰ Varotto S,¹ Lo Nigro L,¹¹ Burnelli R,¹² Buffardi S,¹³ Casale F,¹⁴ Rosolen A,¹ per il CSS AIEOP LNH

¹Dipartimento di Pediatria, Università di Padova, Padova; ²Ospedale Pediatrico G.Gaslini, Genova; ³Ospedale S.Gerardo, Università Milano-Bicocca, Monza; ⁴Clinica Pediatrica, Ospedale Regina Margherita; ⁵Divisione di Anatomia Patologica, Ospedale S. Bortolo, Vicenza; ⁶Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Meyer, Firenze; ⁷Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; ⁸Oncoematologia Pediatrica, Palermo; ⁹Divisione di Pediatria, Ospedali Riuniti di Bergamo, Bergamo; ¹⁰Clinica Pediatrica, Policlinico S.Matteo, Pavia; ¹¹Oncoematologia Pediatrica, Catania; ¹²Clinica Pediatrica, Università di Ferrara, Ferrara; ¹³Divisione Pediatrica, Ospedale Pausilypon, Napoli; ¹⁴Oncoematologia Pediatrica, Università di Napoli, Napoli, Italy

Introduzione ed obiettivi. I linfomi linfoblastici pediatrici sono prevalentemente rappresentati dai linfomi linfoblastici a cellule T (T-LBL) e da una piccola percentuale di linfomi a cellule pre-B. I LBL rispondono a trattamenti continuativi simili agli schemi utilizzati per le leucemie. Significativi miglioramenti nell'outcome sono stati di recente ottenuti, in particolare per i T-LBL. Il protocollo AIEOP LNH97 per i LBL aveva l'obiettivo di migliorare la sopravvivenza del precedente protocollo AIEOP LNH92, prevenendo le ricadute precoci e riducendo la tossicità precoce.

Metodi. Il nuovo protocollo era un'evoluzione dell'AIEOP LNH92, ispirato allo schema LSA2-L2. Modifiche apportate: uso in prima linea di ciclofosfamide; diverso schema di somministrazione di L-asparaginasi e di antracicline durante l'Induzione; utilizzo della reinduzione negli stadi avanzati di malattia, seguita dal mantenimento. La durata totale era di 12 mesi per gli stadi I-II e di 24 mesi per gli stadi III-IV. Nessuna RT craniale era utilizzata per la profilassi del SNC. **Risultati.** dal 1997 al 2005, 114/138 bambini con una nuova diagnosi di LBL erano eleggibili; 24 sono stati esclusi per età maggiore di 18 anni (1), pre-treatmento (6), blasti nel midollo maggiore 25% (6) o altre cause (11). Di 114 pz, 84 erano M e 30 F; età mediana alla diagnosi 9 anni (1.3-16.6). 88 pz (77%) erano T-LBL; 26 pre-B LBL. Distribuzione dei casi secondo la stadiazione St. Jude: 1 st-1, 10 st-2, 71 st-3 e 32 st-4 (incluso 1 pz SNC positivo). La RC è stata ottenuta in 111/114 pz (97%); 3 pz hanno presentato una PM e, di questi, 2 sono morti per PM ed 1 è vivo in RC. 23 pz hanno presentato una ricaduta dopo un tempo mediano di 16 mesi dalla diagnosi e di questi 18 sono deceduti: 14 per PM e 4 per tossicità dopo TCSE. 2 pz hanno avuto una seconda neoplasia maligna (1 LAM, 1 carcinoma tiroideo) e sono entrambi vivi. Complessivamente, con un tempo mediano di follow-up di 5 anni, 94 pz sono vivi e 20 morti. OS 83% (SE 4%); EFS 75% (SE 4%). In analisi univariata non è stato identificato nessun parametro prognosticamente sfavorevole in termini di EFS. La tossicità maggiormente rappresentata era quella ematologica e gastro-intestinale (W.H.O. grado III-IV); nessuna morte precoce per tossicità.

Conclusioni. Il protocollo AIEOP LNH97 ha mostrato una maggiore sopravvivenza rispetto al protocollo AIOEP LNH92 (OS 72%; EFS 69%) con una tossicità accettabile.

P089

NEOPLASIE MALIGNI SECONDARIE NEI PAZIENTI TRATTATI COL PROTOCOLLO AIEOP-MH'96 PER IL LINFOMA DI HODGKIN IN ETÀ PEDIATRICA

Rinieri S, Rondelli R, Todesco A, Bianchi M, Garaventa A, Locatelli F, Indolfi P, Sala A, D'Amico S, De Santis R, Santoro N, Casini T, Farruggia P, Balter R, Buffardi S, Russo L, Zanazzo G, Cellini M, Nardi M, Porta F, Pierani P, Iaria G, Mascarin M, Bertolini P, La Barba G, Consarino C, Acquaviva A, Fedeli F, Provenzi M, Clerico A, Pericoli R, Felici L, Portaleone D, Sperli D, Nocerino D, Burnelli R.

Associazione Italiana Ematologia e Oncologia Pediatrica, Italy

Introduzione e obiettivi. Con i moderni trattamenti per la cura delle neoplasie dell'età pediatrica l'80 per cento dei bambini affetti saranno lungo-sopravviventi e potranno sperimentare complicanze a distanza di tempo, la più temibile delle quali è la seconda neoplasia maligna (SNM). Presentiamo i dati riguardanti le SNM della popolazione afferente al protocollo AIEOP-MH'96 e li confronteremo con quelli della letteratura.

Metodi. Abbiamo analizzato i 560 pz eleggibili e valutabili con follow-up aggiornato a Dic. 2008.

Risultati. Sono state registrate 16 SNM, di cui una è terza NM, pertanto ne saranno valutate solo 15. Sono stati registrati 10 tumori (t) solidi - 8 ca. della tiroide, 1 osteosarcoma costale, 1 leiomiomasarcoma pelvico - e 5 ematologiche: 2 LAM, 2 LNH, 1 micosi fungoide. I pz, 6 F e 9 M, alla diagnosi di LH avevano età mediana di 10,2 aa, alla diagnosi di SNM 16,6 aa. L'intervallo medio dallo stop terapia alla SNM è pari a 69 mesi (range: 4 mm-8,8 aa). L'intervallo mediano di insorgenza delle SN ematologiche è 4,5 aa e 7,5 aa per i t. solidi. Tutti i pz con SN ematologica hanno ricevuto COPP/ABV, tutti i t. solidi sono comparsi nel campo di RT. L'incidenza cumulativa (IC) delle SNM a 6 e 12 aa è rispettivamente 1,2 e 5,6 per cento. L'IC delle SN ematologiche a 6 e 12 aa è 0,6 e 1,4 per cento; la IC delle SN solide è 0,6 e 4,1 per cento. L'età mediana attuale dei 524 pz vivi al Dic 2008 è di 20,6 aa (range 3,4-29,7 aa).

Conclusioni. I risultati dello studio appaiono sovrapponibili a quelli di studi omogenei per numerosità del campione e tempi di osservazione. La IC delle SN ematologiche è fra le più basse riportate, paragonabili a quelle del gruppo tedesco, in cui similmente si è ridotto il carico di alchilanti. La IC delle SN solide è confrontabile con quelle della letteratura, ma il follow-up è ancora troppo breve, considerato l'incremento di IC dopo i 25-30 aa di follow-up. Tutti i ca. tiroidei sono insorti dopo una dose radioterapica di 20 Gy, mentre il rischio maggiore è segnalato per dosi superiori; in 5/8 pz si registra un'età superiore a 10 anni alla diagnosi di LH, segnalata come classe a minor rischio (rischio maggiore: 1-4 aa poi 5-9 aa). Non si sono registrati ca. della mammella: al momento non si può sapere se il dato si manterrà, testimoniando la minore tossicità del trattamento radiante, oppure se sia presto per osservare questo tumore, che insorge dopo 18 aa in donne con età mediana di 32 aa.

P090

LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA/CRISI BLASTICA LINFOIDE PH+. DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO E NUOVE POSSIBILITÀ TERAPEUTICHE

Ladogana S, Ciliberti A, De Santis R, Maggio A, Maruzzi M, Miglionico L, Romondia A, Spirito A, Minervini M¹

U.O. di Oncoematologia Pediatrica, U.O. di Ematologia; ¹Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, IRCCS, San Giovanni Rotondo, Italy

Introduzione. La leucemia mieloide cronica (LMC) è una sindrome mieloproliferativa rara in età pediatrica rappresentan-

do il 2-3% delle leucemie infantili. Ha una evoluzione multi-step con ben determinate fasi di malattia: la fase cronica (FC), la fase accelerata (FA) e la crisi blastica (CB). La LMC è stata la prima neoplasia trovata associata a una ben definita alterazione citogenetica (t 9;22, cromosoma Philadelphia) con una patogenesi strettamente dipendente da tale anomalia e dal suo trascritto BCR/ABL che genera una proteina di fusione (p190, p210) ad attività tirosin Kinasica (TK), cruciale per la trasformazione leucemica. L'attività TK ha permesso lo sviluppo e l'utilizzazione di farmaci inibitori della TK, come l'Imatinib (IMA), quale pietra miliare per la targeted therapy. L'utilizzazione dell'IMA in questi ultimi 10 anni e i risultati prodotti in termini di risposta clinica, citogenetica e molecolare ha radicalmente cambiato l'approccio medico alla LMC e il ruolo del TMO allogenico in questa grave emopatia. L'IMA è stata con successo utilizzata anche in FA, in CB e in LLA Ph⁺ con importanti e documentate risposte cliniche e biologiche. In studio valutazione dell'attività di nuovi inibitori della TK (Dasatinib, Bosutinib, Nilotinib) in pazienti che sviluppano resistenza all'Imatinib dovuta a varie cause tra cui la comparsa di mutazioni puntiformi nelle sequenze proteiche, l'amplificazione di BCR/ABL, una bassa biodisponibilità di IMA. **Caso clinico.** RV, di sesso maschile e di anni 14, si ricovera presso la nostra UO per astenia e dolori ossei. Obiettivamente era evidente una epatosplenomegalia. Emocromo all'esordio: GB 140700 (N 54%, L 11%, M 7%, PMC 3%, MC 14%, MMC 8%, B 1%, Blasti 2%), Hb 13,2, Piastrine 339000. BOM: LMC in fase cronica. Cariotipo: t(9;22), biologia molecolare: BCR/ABL, p210. Il pz inizia terapia citoriduttrice con idrossiurea prima della pianificata terapia con IMA. Dopo 10 gg l'emocromo evidenzia GB 43000 (N 22%, L 54%, M 14%, E 4%, MC 5%), in 20^o giornata GB 5200 (N 36%, L 37%, M 10%, blasti 15%), Hb 13 gr, plt 159000. Esegue, visto la comparsa di blasti nella valutazione dello striscio di sangue periferico, un aspirato midollare con riscontro di un 50% di linfoblasti CD10⁺, CD19⁺, TDT⁺. Viene posta diagnosi di crisi blastica linfoide calla+. Il pz inizia trattamento con solo Imatinib alla dose fissa di 800mg dopo aver praticato tutti gli opportuni esami biologici. Ben tollerata la terapia con modesta tossicità extraematologica, assenza di complicanze particolari e risalita dei GN >500 in 10^o g. e delle piastrine >50000 in 18^o g. Al controllo del MO del g. +21 e del g. +40 si nota un quadro di RC morfologica (in attesa della valutazione biologica). Visto la buona risposta ematologica il paziente continua IMA al dosaggio di 300 mg/mq ed inizia chemioterapia con Protocollo EsPhALL a partire dalla fase 1b. Non ha nella fratria un donatore HLA compatibile e non ha trovato nella banche di midollo osseo, al momento, un donatore compatibile. Lo studio dell'analisi mutazionale del gene ABL (regione analizzata aa 206-421 della proteina BCR/ABL) evidenzia il riarrangiamento BCR/ABL in assenza di mutazioni puntiformi. La valutazione dopo 40 e 120 giorni (TP 1 e 2) al termine di IMA in monoterapia e di IMA e fase 1b (EsPhALL) evidenzia con analisi molecolare quantitativa una percentuale di riarrangiamento BCR/ABL p210 del 13,53% al g +40 e <0.003% al g +120 mentre l'analisi molecolare della MRM mediante 2 marcatori molecolari (VH3 JH6A e VH4 JH4 con sensibilità >10⁻⁴) evidenzia rispettivamente al g +40 una positività pari a 2,5x10⁻³ e 1x10⁻³ mentre al g +120 l'esame è risultato assolutamente negativo. Il pz continua la chemioterapia e l'IMA con persistenza della RC morfologica e con negativizzazione cariotipica e biologica a ormai un anno dalla diagnosi di LMC.

Conclusioni. Il caso clinico è estremamente particolare sia per la rapidità di comparsa della crisi blastica linfoide dopo l'efficace citoriduzione con l'idrossiurea (utilità di un inserimento all'esordio della LMC dell'IMA insieme alla terapia citoridut-



tiva?) che per l'eccellente risposta all'Imatinib ad alte dosi per il trattamento della CB, terapia ben tollerata. Il pz continua il trattamento in assenza di un donatore per il TMO, visto la risposta citogenetica e molecolare maggiore ottenuta riservandoci una procedura trapiantologica alternativa (aplo TMO) in caso di recidiva citogenetica o morfologica e alla luce della possibile utilizzazione dei nuovi inibitori della TK.

P091

ENDOCRINOPATIE IATROGENE PRECOCI (EIP) IN CORSO DI TERAPIA DELLA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA (LLA): ESPERIENZA DI UN CENTRO AIEOP

Misuraca A, Petruzzello F, Parasole R, Menna G, De Gregorio F, Poggi V

Dipartimento di Onco-Ematologia Pediatrica, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli, Italy

Introduzione ed obiettivi. Le EIP in corso di terapia della LLA rappresentano delle emergenze ematologiche. Vanno quindi tempestivamente individuate e trattate. Il presente studio retrospettivo analizza l'incidenza delle complicanze endocrino-metaboliche in bambini arruolati nei protocolli AIEOP LLA 2000 e LLA 2006 R in un singolo centro AIEOP.

Metodi. 250 pazienti con LLA, di età compresa tra 1-15 anni, sono stati esaminati per le seguenti EIP: Iperglicemia (ipoglicemia inferiore a 50 mg/dL), Iperglicemia (glicemia persistente maggiore di 200 mg/dL, con o senza chetoacidosi), Ipercorticosurrenalismo (iperkaliemia, iponatriemia, ipoglicemia, ipercalcemia, associati a cute fredda e sudata, ipotensione, shock), Ipercorticosurrenalismo (ipernatriemia, ipokaliemia, iperglicemia, irsutismo), SIADH (iponatriemia normovolemica, ipocloremia, iposmolarità plasmatica), Iperensione (valori pressori persistenti maggiori di 2 SD per l'età), Ipertrigliceridemia (maggiore di 150 mg/dL)/Ipercolesterolemia (maggiore di 200 mg/dl) dopo digiuno prolungato. I pazienti sono stati divisi in 3 fasce di età (1-5, 6-10, 11-15 anni) e gli eventi correlati alle fasi del protocollo terapeutico.

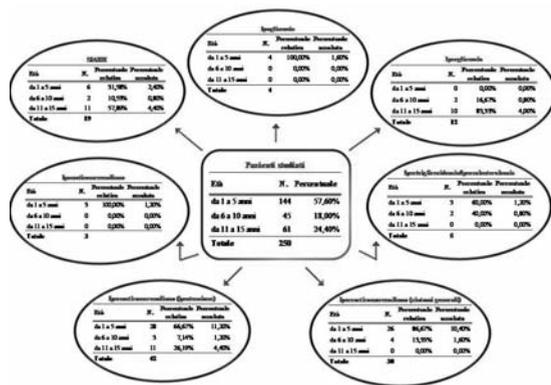


Figura 1. Schema dei risultati relativi alle endocrinopatie iatrogene studiate.

Risultati. Le EIP sono presenti nel 46% dei casi analizzati (115/250); la Figura 1 riassume la distribuzione degli eventi in base alle fasce d'età. L'ipoglicemia (75% post-blocchi, 25% induzione) e l'ipercorticosurrenalismo (100% induzione) prevalgono nei bimbi al di sotto di 5 anni; l'iperglicemia (83% induzione, 17% reinduzione), assente sotto 5 anni, è presente nell'83% dei ragazzi sopra i 10 anni. La SIADH (58% reinduzione, 26% post-blocchi, 16% induzione) è frequente sopra 10 anni (57,8%) e sotto 5 anni (31,5%). Ipercorticosurrenalismo (80% induzione, 20% reinduzione) e Ipertrigliceridemia/Iper-

colesterolemia (80% induzione) prevalgono sotto i 10 anni, soprattutto sotto i 5 (rispettivamente 86,6 e 60%). L'ipertensione (78,5% induzione, 21,5% reinduzione) è frequente sotto 5 anni (66%) e sopra 10 anni (26%). Nessun evento è riportato in mantenimento. La predisposizione familiare per diabete e ipertensione è presente solo nel 6% dei casi.

Conclusioni. Le complicanze endocrino-metaboliche rappresentano eventi frequenti, spesso severi, in corso di terapia della LLA. L'incidenza dei singoli EIP sembra correlata a specifiche fasce d'età e fasi del protocollo. Ulteriori studi su un numero più ampio di pazienti sono necessari per confermare le nostre osservazioni.

P092

CALM-AF10 NON È UN FATTORE PROGNOSTICO SFAVOREVOLE NEI BAMBINI AFFETTI DA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA T-LINEAGE (LLA-T) TRATTATI CON I PROTOCOLLI AIEOP LLA-2000 E LLA-R-2006

Lo Nigro L,¹ Mirabile E,¹ Tumino M,¹ Caserta C,¹ Cazzaniga G,² Rizzari C,² Silvestri D,³ Barisone E,⁴ Casale F,⁵ Luciani M,⁶ Locatelli F,⁷ Messina C,⁵ Micalizzi C,⁹ Pession A,¹⁰ Parasole R,¹¹ Santoro N,¹² Masera G,² Basso G,⁷ Aricò M,¹³ Valsecchi MG,³ Biondi A,² Conter V,¹⁴ Comitato Scientifico AIEOP-LLA

¹Centro di Riferimento Regionale di Emato-Oncologia Pediatrica, Catania; ²Monza, Ospedale Nuovo San Gerardo, Università di Milano-Bicocca; ³Milano, Università di Milano-Bicocca; ⁴Torino, Ospedale Regina Margherita; ⁵Napoli Federico II; ⁶Roma, Ospedale Bambin Gesù; ⁷Pavia, Policlinico San Matteo; ⁸Padova, Dipartimento di Pediatria; ⁹Genova Gaslini; ¹⁰Bologna, Ospedale S. Orsola; ¹¹Napoli Pausilipon; ¹²Bari, Policlinico; ¹³Firenze, Ospedale Meyer; ¹⁴Bergamo, Ospedali Riuniti, Italy

Introduzione e obiettivi. La LLA-T rappresenta il 15% delle LLA pediatriche. Più del 30% presenta una recidiva di malattia che a volte risulta esser fatale. L'identificazione precoce di alterazioni molecolari ad impatto prognostico è utile. CALM-AF10 è il più frequente trascritto di fusione riscontrato nelle LLA-T. La sua presenza è stata associata a cattiva prognosi. Obiettivi: i) definire l'incidenza di CALM-AF10 in una popolazione di bambini con LLA-T omogeneamente trattati; ii) valutare la prognosi di questi pazienti.

Materiali e metodi. Abbiamo studiato 201 pazienti con LLA-T, arruolati tra il 9/2000 ed il 12/2007 nei protocolli AIEOP-BFM (LLA-2000 e LLA-R-2006). I pazienti sono stati stratificati secondo la risposta al prednisone (blasti al giorno + 8) e la valutazione della malattia minima residua (MRD) eseguita ai giorni +33 (TP 1) e +78 (TP 2). Se TP1 e TP2 erano negativi i bambini venivano considerati a rischio standard (SR); se TP1 e/o TP2 era positivo e TP2 ≤10⁻³ erano considerati a rischio intermedio (MR); se TP2 positive ≥10⁻³ a rischio alto (HR). I casi con cattiva risposta al prednisone (PPR) e MRD-HR venivano considerati eleggibili per il trapianto da donatore familiare compatibile. L'Event free survival (EFS) e la overall survival (OS), valutate con 95% di CIs, sono state generate mediante il metodo Kaplan-Meier e comparate con il test log-rank. Risultati. Sui 191 casi di LLA-T valutabili, 14 (7.3%) sono risultati positivi per la presenza di CALM-AF10. Dodici erano maschi. L'età mediana era di 8 anni (2-13). L'immunofenotipo ha mostrato un quadro di LLA-T intermedia (6 casi), matura (5), immatura (1), biconale (1) e sconosciuto (1). Otto casi sono risultati PPR. In base allo studio randomizzato del protocollo LLA-2000 (PDN versus Desametazone (DXM)), 8 bambini sono stati trattati con PDN, mentre 3 con DXM. I rimanenti casi LLA R-2006: 2 trattati con DXM e 1 con PDN. La stratificazione secondo l'analisi MRD ha comportato l'assegnazione di

3, 8 e 3 casi alle fasce SR, MR e HR rispettivamente. Quattro casi hanno mostrato una recidiva (3 al sistema nervoso centrale; 1 midollare). L'EFS a 5 anni dei 14 casi CALM-AF10 positivi vs quello dei 177 negativi, era di 70.1% vs 63.9% (p-value log-rank=0.61). L'OS a 5 anni è dell'80%.

Conclusioni. Questo studio dimostra che CALM-AF10 è presente in circa il 7% dei bambini con LLA-T e che non è correlato ad un prognosi sfavorevole quando una strategia chemio-terapica intensiva è applicata.

P093

IL LINFOMA BURKITT A SEDE MEDIASTINICA: UNA PRESENTAZIONE RARA ALLA DIAGNOSI

Pillon M,¹ Giraldo E,² Provenzi M,² Garaventa A,³ De Santis R,⁴ Lombardi A,⁵ Arcamone GP,⁶ D'Amore ES,⁷ Conter V,² Rosolen A,¹ per il CSS AIEOP LNH

¹Dipartimento di Pediatria, Università di Padova, Padova; ²Divisione di Pediatria, Ospedali Riuniti di Bergamo, Bergamo; ³Ospedale Pediatrico G. Gaslini, Genova; ⁴Oncematologia Pediatrica, S.G. Rotondo, Foggia; ⁵Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; ⁶Dipartimento di Pediatria, Università di Bari, Bari; ⁷Divisione di Anatomia Patologica, Ospedale S. Bortolo, Vicenza, Italy

Introduzione e obiettivi. Il linfoma di Burkitt rappresenta approssimativamente il 50-60% di tutti i linfomi non Hodgkin (LNH) dell'età pediatrica. La sede di presentazione di gran lunga più frequente è quella addominale e la regione testa-collo, mentre la localizzazione mediastinica è rara. L'obiettivo dello studio è quello di analizzare la prevalenza, le caratteristiche isto-patologiche e l'andamento clinico dei pazienti affetti da LNH tipo Burkitt con sede mediastinica, arruolati nel protocollo AIEOP LNH 97.

Metodi. sono stati valutati retrospettivamente i pazienti di età inferiore ai 18 anni con LNH Burkitt *ex-novo* arruolati nel protocollo AIEOP LNH97 dal 1997 al 2009, analizzando in particolare i casi con sede mediastinica alla diagnosi.

Risultati. tra i 306 pazienti eleggibili con diagnosi di Linfoma di Burkitt e Burkitt-like arruolati nel protocollo AIEOP LNH97 nel periodo 1997-2009, sono stati evidenziati 6 pazienti (2%) con localizzazione mediastinica alla diagnosi. Si tratta di 3 M e 3 F con età mediana di 9 anni. In 3/6 la sede mediastinica si associava ad interessamento dei linfonodi laterocervicali, nessuno aveva coinvolgimento midollare o del SNC, tutti erano quindi in stadio III; gruppo di rischio: 1 R2, 1 R3, 4 R4. Valore mediano di LDH 1191 U/L, solo in 2/6 casi inferiore a 1000 U/L. Da un punto di vista isto-patologico tutti i casi esprimevano positività per il CD20, CD10, CD79a e negatività dei marcatori dei Linfomi T. In 3/6 casi si è ottenuta la RC (50%), dopo un tempo mediano dalla diagnosi di 77 giorni; tutti i pazienti sono attualmente vivi in 1 RC. 3/6 casi hanno avuto una PM dopo un tempo mediano di 124 giorni dalla diagnosi, nonostante l'uso di anti-CD20 in associazione alla terapia di prima linea in uno di loro. Di questi ultimi, 2/3 hanno ottenuto la RC dopo una terapia di seconda linea con allo-TCSE in un caso e auto-PBSCT nell'altro (entrambi sono vivi), mentre il terzo paziente è deceduto per PM senza mai ottenere la RC.

Conclusioni. la sede primitiva mediastinica di linfoma di Burkitt è rara (2%); i pazienti con tale presentazione alla diagnosi sembrano ottenere la RC meno frequentemente rispetto ai LNH Burkitt con altra sede primaria (RC 50% vs. 90%). Alcuni pazienti possono essere recuperati con una terapia di seconda linea che preveda l'intensificazione terapeutica con auto o allo-trapianto.

P094

LINFOMA DI HODGKIN IN DUE FRATELLI AFFETTI DA SINDROME DI HERMANSKY PUDLAK DI TIPO 2

Guarisco S,¹ Bolis M,¹ Parissenti I,¹ Cavagnini S,² Lanfranchi A,² Notarangelo LD,² Facchetti F,³ Badolato R,¹ Porta F²

¹Clinica Pediatrica, Ospedale dei Bambini, Brescia; ²U.O. di Oncematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, Ospedale dei Bambini, Brescia; ³1° Servizio di Anatomia Patologica, Spedali Civili, Brescia, Italy

Introduzione ed obiettivi. La sindrome di Hermansky Pudlak di tipo 2 (HPS2) (OMIM 608233) è una rara patologia a trasmissione autosomica recessiva, dovuta a mutazioni a carico del gene AP3B1 coinvolto nei processi di trasporto intracitoplasmatico in alcuni tipi di cellule (melanociti, neutrofili, NK e piastrine). I pazienti affetti presentano albinismo oculocutaneo parziale, diatesi emorragica, neutropenia e deficit di attività NK con suscettibilità ad infezioni di natura virale. In nessuno dei pochi casi descritti finora è stata documentata l'insorgenza di patologia neoplastica. Riportiamo il caso di due fratelli (un maschio e una femmina) affetti da HPS2 in entrambi i quali è stato diagnosticato un linfoma di Hodgkin (LH).

Pazienti. I probandi sono gli unici figli di genitori non consanguinei. Entrambi sono doppi eterozigoti per le mutazioni 1063-1064 delCAinsTATCAATATC e 1789-1790 insA al locus AP-3. La maggiore (pz 1) ha presentato all'età di 10 aa e 7/12 adenomegalia angolo-mandibolare sinistra; al maschio (pz 2), all'età di 8 aa e 7/12, è stata riscontrata ecograficamente un'adenopatia retro peritoneale. La diagnosi istologica deponeva in entrambi i casi per linfoma di Hodgkin a predominanza linfocitica, nodulare. In entrambi i pazienti l'analisi molecolare su pezzo istologico per il gene delle catene pesanti e leggere delle immunoglobuline e per il recettore gamma dei linfociti T non aveva evidenziato riarrangiamenti clonali; non c'era inoltre riscontro di EBV integrato. I pazienti sono stati trattati secondo protocollo AIEOP MH2004 in base alla stadiazione (stadio II A e stadio III A, rispettivamente) con remissione completa.

Conclusioni. I casi da noi riportati rappresentano la prima descrizione di neoplasia in HPS2. Le forme a predominanza linfocitica costituiscono solo il 5 percento di tutte le forme di LH in età pediatrica; pertanto, il riscontro del medesimo istotipo raro in due fratelli affetti da HPS2 suggerisce un possibile ruolo della patologia di base nell'insorgenza della neoplasia stessa. Ciò implica la necessità di considerare l'HPS2 come una patologia ad incrementato rischio neoplastico, come si può ipotizzare sulla base della correlazione tra i difetti della funzionalità NK descritta in questi pazienti, il possibile coinvolgimento delle cellule NK nell'immunosorveglianza tumorale, il loro ruolo nella difesa verso virus e la possibile associazione tra infezioni virali e LH.

P095

POLIMORFISMI DI GENI IMPLICATI NEL METABOLISMO DELLA CITARABINA IN PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA

Del Re M,¹ Menconi M,² Casazza G,² Favre C,² Danesi R¹

¹U.O. Farmacologia Universitaria; ²U.O. Oncematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Italy

Introduzione ed obiettivi. La citarabina (ara-C), farmaco di primaria importanza nel trattamento della AML, penetra all'interno della cellula per mezzo del trasportatore hCNT1 (human



concentrative nucleoside transporter 1). Il farmaco viene fosforilato a livello intracellulare ad ara-C-5'-monofosfato (ara-CMP) dall'enzima deossicitidina chinasi, ed in seguito fosforilata a di- e tri- fosfato ed incorporata in sostituzione della deossicitidina trifosfato nella catena di DNA con conseguente blocco della sua sintesi e morte delle cellule leucemiche. Infine l'enzima citidina deaminasi (CDA) inattiva irreversibilmente l'ara-C ad arabinosil-uracile (ara-U). I trasportatori e gli enzimi di metabolismo dell'ara-C possono presentare polimorfismi che ne modificano l'attività. Lo scopo di questo studio è quello di verificare l'esistenza di una correlazione tra i polimorfismi di hCNT1 e CDA e l'esito clinico del trattamento. *Metodi.* È stato estratto DNA genomico da campioni di sangue periferico di 15 pazienti affetti da AML e sono stati valutati i polimorfismi 1561G>A di hCNT1 e 79A>C di CDA utilizzando il TaqMan SNP Genotyping Assay. Risultati. Le frequenze dei polimorfismi di hCNT1 sono state le seguenti: il 26,7% presentava il genotipo omozigote GG, il 26,7% il genotipo eterozigote GA ed il 46,6% il genotipo omozigote AA. Nel caso di CDA il 33,3% dei pazienti era omozigote AA, il 40% eterozigote AC e il 26,7% omozigote CC. L'analisi di associazione tra genotipo ed eventi avversi ha mostrato che nei pazienti omozigoti hCNT1 GG, genotipo associato a maggior attività del trasportatore, si è manifestata con maggiore frequenza neurotossicità di grado 1-2, mentre i pazienti portatori dell'allele C di CDA, associato a minor attività dell'enzima, presentavano dermatite grado 3. La tossicità midollare di grado elevato non era associata ad alcun allele specifico. Infine, la presenza dell'allele A di CDA mostra una correlazione con una minor risposta al trattamento con ara-C. *Conclusioni.* I polimorfismi dei geni implicati nel metabolismo e nel trasporto cellulare dell'ara-C possono essere associati con l'esito clinico del trattamento in pazienti affetti da AML. I dati ottenuti dovranno essere validati in studi clinici prospettici con un adeguato numero di pazienti.

P096

UNA NUOVA ENTITÀ DI LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA T-LINEAGE (LLA-T) SENSIBILE AGLI INIBITORI DELLE TIROSIN CHINASI: COMPLETA CARATTERIZZAZIONE DI UN CASO PEDIATRICO CON MALATTIA RESISTENTE

Lo Nigro L,¹ Barresi V,² Mirabile E,¹ Musso N,² Capizzi C,² Corbacioglu S,³ Poli A,¹ Tumino M,¹ Condorelli DF²

¹Centro di Riferimento Regionale di Emato-Oncologia Pediatrica, Università di Catania, Italy; ²Scuola Superiore, Università di Catania, Italy; ³University of Ulm, Germany

Introduzione. La LLA-T rappresenta il 15% delle LLA pediatriche. La prognosi è migliorata ma le recidive possono risultare fatali. Recentemente è stato dimostrato che specifici geni con attività tirosin chinasi sono coinvolti nel processo leucemogenico. Obiettivo. Caratterizzare un caso pediatrico che ha mostrato una risposta clinica all'Imatinib Mesylate (IM).

Metodi. Abbiamo eseguito analisi citofluorimetriche, cariotipo convenzionale, FISH, RT-PCR, Sequenze, real-time PCR, western blot, malattia minima residua (MRD), SNPs arrays

Risultati. Un bambino (6 anni) affetto da LLA-T, trattato prima con il FRALLE-2000 poi con AIEOP-BFM 2000, durante il mantenimento ha presentato recidiva isolata midollare mostrando blasti FAB L2 ed aberrante espressione degli antigeni CD10, CD13 e CD117/cKit. Il cariotipo era 47,XY,+8, del(11)(q13q23). FISH, screening molecolare ed analisi SNPs hanno escluso il coinvolgimento di MLL,SIL/TAL1 e NUP214/ABL. Dopo due blocchi di IDA-ARA-C, abbiamo sempre osservato una ripresa con blasti. In base al cKit ed al cariotipo abbiamo disegnato una terapia con IM (300

mg/mq/giorno) seguita da Etoposide e Ciclofosfamide. Dopo pochi giorni di esposizione all'IM, abbiamo osservato una rapida riduzione dei blasti periferici e della splenomegalia. Il piccolo ha raggiunto una remissione parziale e dopo 4 mesi ha presentato un'altra recidiva, morendo per progressione di malattia. La sequenza del cKit non ha mostrato alcuna alterazione. L'analisi MRD ha confermato la persistenza dello stesso clone tra diagnosi e recidiva. Mediante gli SNPs, abbiamo riscontrato due delezioni (1.7 Mb): una nella banda 9p21.3 (geni CDKN2) ed un'altra nella banda 16q22.1 (gene NFATC3). Possibili geni bersaglio dell'IM (FGFR2, cKit, FGFR3, FGFR4, PDGFRB e ABL1) non hanno mostrato anomalie. Di contro abbiamo osservato una delezione nella banda 4q12, che include il gene PDGFRA, recettore ad attività chinasi, coinvolto con il gene FIP1L1, nella ipereosinofilia idiopatica, che risponde all'IM. Abbiamo così riscontrato la presenza di questo trascritto, identificando probabilmente le basi biologiche della risposta all'IM. L'analisi di Western blot ha mostrato una iperespressione del pathway di AKT associata a downregolazione di PTEN.

Conclusioni. Abbiamo qui descritto un caso rappresentativo di una potenziale nuova entità di LLA-T, sensibile alla terapia con inibitori delle tirosin chinasi. Ulteriori studi su popolazioni più numerose sono necessari.

P097

STUDIO DI ASSOCIAZIONE TRA POLIMORFISMI DEL CD14 E INTERLEUCHINA-6 E COMPLICANZE SETTICHE IN PAZIENTI ONCOLOGICI IN ETÀ PEDIATRICA

Loffredo MS,¹ Cardinale F,¹ Santoro N,² Muro S,¹ Brescia LP,² Cappiello A,¹ Tesse R,¹ Piccarreta P,¹ Cecinati V,² Giordano P,² De Mattia D,² Armenio L¹

¹Clinica Pediatrica "S. Maggiore", Dipartimento di Biomedicina dell'Eta Evolutiva, A.O. Policlinico, Università di Bari; ²Clinica Pediatrica "F. Vecchio", Dipartimento di Biomedicina dell'Eta Evolutiva, A.O. Policlinico, Università di Bari, Italy

Introduzione ed obiettivi. Variazioni di singoli oligonucleotidi (SNPs) nelle sequenze geniche regolatorie o codificanti per componenti del sistema immunitario possono modificare il rischio alla sepsi. Alterazioni quantitative e funzionali di molecole quali CD14 o nella produzione di citochine proinfiammatorie, come l'interleuchina 6 (IL-6), possono condizionare la risposta di difesa dell'ospite. Studi precedenti fornirebbero risultati contrastanti sugli effetti sulla sepsi sia del polimorfismo CD14 C-159T che dell'IL-6 G-175C. Alcuni studi hanno dimostrato che il polimorfismo CD14 C-159T determinerebbe aumentati livelli sierici di CD14, maggior rischio di infezioni da Gram-negativi e di mortalità. L'IL-6 sembrerebbe un marker di severità della sepsi. Tale studio caso-controllo ha valutato, in una popolazione di 111 bambini oncologici, afferiti c/o la Divisione di Oncoematologia Pediatrica del Policlinico di Bari dal 2000 al 2008, la prevalenza di due SNPs noti, localizzati nella regione del promotore del gene per il CD14(C>T in posizione -159) e per l'IL-6(G>C in posizione -175)vs una popolazione di 80 individui sani. È stata ricercata la correlazione tra genotipo osservato e rischio di complicanza infettiva(polmonare o extrapolmonare)registrata.

Metodi. Per ciascun paziente è stata compilata una scheda con dati clinici e laboratoristici. L'analisi molecolare è stata condotta su DNA genomico mediante PCR-RFLP e la conferma dei casi dubbi mediante sequenziamento.

Risultati. Nel 55% dei pazienti oncologici sono state registrate complicanze settiche con prevalente coinvolgimento extrapolmonare (82%), rappresentato in prevalenza da FUO, oltre a contaminazione di CVC, ascesso perianale, epatico, spleni-

co e cutaneo. Nessuna differenza statisticamente significativa nella prevalenza del genotipo TT per il polimorfismo CD14 C-159T e del genotipo CC per la variante IL-6 G-175C è stata osservata tra pazienti con o senza complicanze settiche e controlli (SNP CD14: $p=0.572$; SNP IL-6: $p=0.114$). Nei pazienti oncologici nessuna correlazione è stata rilevata tra numero di eventi settici e genotipo TT per CD14 C-159T ($p=0.613$) o genotipo CC per IL-6 G-175C ($p=0.492$). Una subanalisi non ha dimostrato associazione tra SNPs studiati e rischio di complicanze settiche con coinvolgimento polmonare (CD14: $P=0.539$; IL-6: $p=0.427$).

Conclusioni. Ulteriori approfondimenti degli SNPs studiati potrebbero chiarire i reali effetti delle varianti molecolari sulla malattia.

P098

RUOLO DELL'ANALGO-SEDAZIONE PROCEDURALE NEL RIDURRE IL RISCHIO DI PUNTURA LOMBARE TRAUMATICA NEL BAMBINO LEUCEMICO

Cefalo MG, Maurizi P, Attinà G, Russo I, Mastrangelo S, Riccardi R

Divisione di Oncologia Pediatrica, Policlinico A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italy

Introduzione e obiettivi. La puntura lombare (PL) rappresenta una procedura invasiva indispensabile nella diagnosi e terapia della Leucemia Linfatica Acuta (LLA). Viene definita traumatica quando, all'esame citologico del liquor, si documentano più di 10 emazie/l con conseguente possibilità di diffusione iatrogena di malattia al Sistema Nervoso Centrale (SNC). Obiettivo dello studio è determinare l'efficacia dell'analgo-sedazione nel ridurre il rischio di puntura lombare traumatica nei bambini affetti da LLA. **Metodi.** Tra settembre 2006 e novembre 2008 è stato analizzato l'esame chimico e citologico del liquor di 220 rachicentesi (24 alla diagnosi, 96 in corso di trattamento chemioterapico) in 26 pazienti (14 maschi; 12 femmine) affetti da LLA, di età compresa tra 2 mesi e 14 anni. Alla diagnosi 3 pazienti avevano localizzazione extramidollare di malattia (2 al SNC e 1 allo scheletro). Le procedure eseguite in analgo-sedazione sono state 215 (23/24 alla diagnosi, 192/196 in corso di chemioterapia). Per l'analgo-sedazione procedurale sono stati impiegati Sevoflurano (2 mg/kg) e Ketamina (1 mg/kg). **Risultati.** Tra le PL eseguite alla diagnosi con analgo-sedazione, nessuna è risultata traumatica; 3/196 (1,5%) eseguite in corso di chemioterapia con analgo-sedazione sono risultate traumatiche; tra le rachicentesi eseguite senza analgo-sedazione 1/4 (25%) è risultata traumatica. Nel corso della procedura in sedazione i pazienti sono stati monitorati, oltre che per i parametri vitali, anche per il grado di analgesia e sedazione raggiunto (scala di Ramsay e CHEOPS). L'efficacia della analgo-sedazione non si è associata ad alterazione o instabilità dei parametri emodinamici né comportamentali.

Conclusioni. Nella nostra casistica l'analgo-sedazione procedurale azzerava il numero di punture lombari traumatiche al momento della diagnosi, quando la quota totale di blasti leucemici in circolo è elevata, riducendo il rischio di diffusione iatrogena di malattia al SNC. L'utilizzo di Sevoflurano e Ketamina risulta sicuro ed efficace, aumentando il grado di accettazione di una procedura dolorosa, ripetitiva e non differibile e contribuendo a migliorare concretamente la qualità di vita dei bambini affetti da LLA.

P099

TRATTAMENTO CON PLASMAFERESI PER SEVERA IPERTRIGLICERIDEMIA DA

L-ASPARAGINASI IN PAZIENTE CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA

Di Marco F, Grigoli A, Tropia S,¹ Nuara G,¹ Mazzola A,¹ Agliastro R, Ziino O, D'Angelo P

U.O. di Oncoematologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini "G. Di Cristina, ARNAS Civico G. Di Cristina Palermo; Medicina Trasfusionale, Ospedale Civico, ARNAS Civico G. Di Cristina Palermo, Italy

Introduzione. L'asparaginasi (L-ASP) è un chemioterapico utilizzato nel trattamento della leucemia linfoblastica acuta (LLA), che idrolizzando l'asparagina plasmatica, inibisce la sintesi proteica delle cellule leucemiche, che non sono in grado di sintetizzare questo aminoacido. Gli effetti collaterali della L-ASP, riportati nelle diverse reazioni casistiche sono: reazioni allergiche (20%), alterazioni dell'emostasi (11%), pancreatite (7%) e iperglicemia (4-20%). Frequenti sono pure le alterazioni del metabolismo lipidico ed in particolare l'ipertrigliceridemia (fino al 67%) che, quando grave, comporta un aumento del rischio di pancreatite e di incidenti tromboembolici.

Caso clinico. Descriviamo il caso di una bambina di 12 anni con LLA pro-B, in trattamento secondo protocollo AIEOP LLA 2006R, che in fase di induzione al giorno +30 dell'induzione in assoluto benessere ha presentato grave iperlipemia (10.550 mg/dL) con ipercolesterolemia (432 mg/dL) e ipertrigliceridemia (5.500 mg/dL), in assenza di segni di epatopatia o pancreatite. Le prove emogeniche erano alterate per ipofibrinogenemia e allungamento di PT e PTT senza manifestazioni cliniche di eventi tromboembolici o emorragici. La terapia steroidea è stata interrotta e la bambina reidratata per 24 ore. In assenza di miglioramento sono state eseguite due procedure di plasmaferesi, avvenute senza il riscontro di complicanze. In ogni seduta è stato scambiato un volume pari a 50 mL/Kg con albumina umana al 5% e plasma fresco congelato. Abbiamo osservato una netta riduzione dei valori di trigliceridemia già dopo la prima seduta (1.115 mg/dL) e un ulteriore dimezzamento dopo la seconda (486 mg/dL). La normalizzazione del profilo lipidico è stata ottenuta in pochi giorni, prima della dimissione. In seguito la paziente ha ripreso regolarmente il trattamento chemioterapico precedentemente interrotto, senza alcun problema.

Conclusioni. L'ipertrigliceridemia isolata, indotta da asparaginasi, non impone una modifica del protocollo terapeutico. Quando supera i 2.000 mg/dL, il rischio di pancreatite diventa significativo. Il dolore addominale può rappresentare l'unico segno di esordio ed i soggetti sottoposti a tale trattamento meritano un attento monitoraggio clinico-laboratoristico. Nei casi di ipertrigliceridemia lieve è opportuna una interruzione momentanea del farmaco, mentre in quelli più gravi la plasmaferesi rappresenta una procedura terapeutica efficace e sicura, anche in età pediatrica.

P100

RUOLO DELL'OCCUPAZIONE DEI GENITORI, ESPOSIZIONE A PESTICIDI E POLIMORFISMI GENETICI NELL'INSORGENZA DI NEOPLASIE INFANTILI DELL'APPARATO EMOLINFOPOETICO

Cecinati V,¹ Ferri GM,² Guastadisegno C,¹ Dipasquale N,² Ciciriello M,² Cavone D,² Pappalardi B,² Corsi P,² Lorusso L,² Ribatti A,² Sinisi E,² De Mattia D,¹ Musti M,² Santoro N¹

¹Clinica Pediatrica "F. Vecchio", Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva, A.O. Policlinico, Università di Bari, ²Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Pubblica, A.O. Policlinico, Università degli Studi di Bari, Italy

Introduzione ed obiettivi. Il ruolo dell'esposizione ad inquinanti ambientali e quello dei polimorfismi genetici come fattori di rischio nell'insorgenza di neoplasie dell'apparato emolinfopoietico in età pediatrica è stato dimostrato con risultati con-



trastanti. Questo studio retrospettivo ha cercato di dimostrare l'associazione tra insorgenza di leucemie e linfomi in età pediatrica e l'esposizione dei genitori e dei pazienti agli inquinanti ambientali (in particolare pesticidi). Tale associazione è stata correlata con la presenza nei pazienti esposti di determinati polimorfismi genetici.

Metodi. Sono stati arruolati 133 pazienti con diagnosi di neoplasie dell'apparato emolinfopoietico prima dei 16 anni di età. Il gruppo controllo era costituito da 162 bambini sani. Il gruppo dei casi era costituito da 101 pazienti con LLA, 14 con LMA, 11 affetti da LnH e 7 da LH. Dopo consenso informato, le informazioni riguardanti l'esposizione ad inquinanti ambientali sono state ottenute nei due gruppi mediante somministrazione di un questionario ai genitori dei pazienti. I pazienti inoltre sono stati sottoposti a valutazione di alcuni polimorfismi genetici (CYP1A1m1, CYP1A1m2, CYP1A1m3, CYP2D6*3, CYP2D6*4).

Risultati. Un aumento del rischio di insorgenza di neoplasie dell'apparato emolinfopoietico è stato osservato in bambini le cui madri hanno utilizzato insetticidi durante la gravidanza (OR uguale 1.57; 95% CI, 1.02-2.56). L'esposizione prenatale è risultata essere più rischiosa rispetto a quella postnatale. Un aumento significativo del rischio si è evidenziato quando la gravidanza è stata condotta a meno di 100 metri da campi coltivati con pesticidi (OR uguale 2,96; 95% CI, 1.23-7.73). L'impiego di un genitore nelle forze armate è associato ad un aumentato rischio di sviluppo delle suddette neoplasie nei figli (OR uguale 2.66; 95% CI, 1.07-6.6). Una forte associazione è stata evidenziata tra polimorfismi della CYP2D6*4 sia nelle forme eterozigoti che in quelle omozigoti (wt/mt: OR uguale 1.27; 95% CI, 0,62-2,63; mt/mt: OR uguale 10,91; 95% CI 1.24-96.07) ed insorgenza di leucemie e linfomi dell'infanzia.

Conclusioni. Il nostro studio suggerisce l'esistenza di una relazione tra esposizione materna prenatale a pesticidi e tumori dell'apparato emolinfopoietico nei figli. L'evidenza di una relazione tra il polimorfismo CYP2D6*4 e tali neoplasie infantili da un importante contributo al dibattito ruolo di questo enzima nella cancerogenesi.

P101

PANORAMA EPIDEMIOLOGICO DELLE LEUCEMIE ACUTE IN ETÀ PEDIATRICA IN ALBANIA DURANTE GLI ULTIMI 30 ANNI

Bali D, Godo A, Kora Q, Anastasi E, Xhafa M, Favre C¹

Servizio di Oncoematologia Pediatrica CHU "Mother Teresa", Tirana, Albania; ¹U.O Oncoematologia Pediatrica Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana Pisa, Italy

Varie sono le problematiche ancora aperte nell'ambito dell'oncoematologia pediatrica. Tra queste, l'identificazione di fattori di predisposizione, e la valutazione della loro relazione con la prognosi, così da applicare protocolli terapeutici ottimali. Presentiamo i dati, raccolti in un trentennio, relativi alla epidemiologia delle leucemie acute del bambino in Albania.

Materiali e metodi. Abbiamo registrato 692 bambini albanesi (0-14 anni) affetti da leucemia acuta (LA), diagnosticati e trattati presso il CHU "Mother Teresa" di Tirana e in altri centri europei nel periodo 1974-2004. Essendo l'unico centro di oncoematologia pediatrica in Albania, i dati del CHU di Tirana sono da considerare dati di riferimento nazionale. Abbiamo studiato il peso specifico della LA sia nel complesso delle cause di morbidità pediatrica, sia nell'ambito delle neoplasie; la dinamica della incidenza annuale/1000 bambini nati vivi; la incidenza/10⁵ abitanti (complessivamente e relativamente alla popolazione pediatrica); la distribuzione nella dinamica dei casi secondo il tipo di leucemia, l'età del gruppo, il sesso, la prove-

nienza (zone rurali vs zone urbane); la distribuzione su 36 regioni dell'Albania.

Risultati. la LA costituisce circa il 42% delle neoplasie e il 13% della morbidità pediatrica complessiva. L'incidenza annuale media/1000 bambini nati vivi risulta 0.58, con una crescita modesta nel 2000-2002 (0.80). L'incidenza più alta si incontra nel gruppo di età tra 5-9 anni (2.4); nei maschi (2.4 vs. 1.6); nelle zone urbane (0.4 vs. 0.2); in alcune città (0.3) in confronto ad altre (0.03); nella LLA (1.79) vs. LMA (0.23). Questi dati ci sembrano interessanti, soprattutto considerando che essi costituiscono il primo tentativo di valutazione epidemiologica della LA pediatrica in Albania. La loro valutazione potrà contribuire ad una migliore definizione del problema, attraverso una eventuale identificazione di fattori predisponenti e del loro significato prognostico, nell'ambito di una patologia per la quale, in Albania, l'accesso ai trials clinici è fortemente carente e la mortalità è tuttora molto elevata.

P102

EFFETTI COLLATERALI TARDIVI DOPO TERAPIA CON RITUXIMAB IN PAZIENTI IN ETÀ PEDIATRICA AFFETTI DA NEOPLASIE A CELLULE B

Corongiu F, Mura R, Pillon M, Rosolen A

Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera, Università di Padova, Italy

Introduzione e obiettivi. Il Rituximab è un anticorpo monoclonale chimerico umano-murino che si lega all'antigene CD20 presente sulla superficie dei Linfociti B normali e neoplastici. Negli ultimi anni è stato introdotto come efficace terapia per alcune neoplasie a cellule B: Linfomi non-Hodgkin CD20 positivi, Leucemie Linfoblastiche acute a cellule B mature (LLA-B), condizionamento nel trapianto di cellule staminali ematopoietiche. È stato anche utilizzato per il trattamento di patologie non neoplastiche: Artrite reumatoide; Lupus eritematoso sistemico; malattie ematologiche autoimmuni. I più frequenti e documentati effetti avversi sono le reazioni acute all'infusione del farmaco. Con l'incremento del numero di pazienti trattati gli eventi avversi a lungo termine, registrati diverse settimane o mesi dopo la somministrazione del farmaco, sono stati riportati sempre più frequentemente. La maggior parte degli studi pubblicati che descrivono tali eventi riguarda l'età adulta. Il nostro studio si propone come analisi descrittiva della comparsa di reazioni avverse tardive in età pediatrica dopo terapia con Rituximab.

Metodi. Sono state esaminate retrospettivamente le casistiche del Servizio di Oncoematologia Pediatrica di Cagliari e della Clinica di Oncoematologia Pediatrica di Padova e sono stati considerati tutti i pazienti affetti da patologie oncologiche che nel periodo compreso tra il 2000 e il 2008 hanno effettuato terapia con Rituximab. Il campione era costituito da 12 bambini (4 bambini di Cagliari e 8 di Padova), 9 maschi e 3 femmine, età mediana 12,08 anni (range 3,58-15,58 a). 6 affetti da Linfoma di Burkitt, 4 da Linfoma a grandi cellule B e 2 da LLA-B. 5 pazienti erano stati sottoposti a chemioterapia e Rituximab nel trattamento di prima linea mentre per i rimanenti 7 il Rituximab era stato somministrato in seconda linea. La dose utilizzata era stata per tutti 375 mg/mq e.v., mediana somministrazioni 4,5 per paziente (range 2-8) e mediana di dose complessiva assunta 2450 mg e.v. (range 200-4200). Al momento dello studio tre pazienti risultavano deceduti e tutti avevano un follow-up di almeno 1 anno dallo stop terapia. È stata valutata per ciascun paziente la comparsa tardiva (1 mese dalla sospensione della terapia) delle complicanze segnalate in letteratura, ematologiche (neutropenia di grado 3° e 4°, anemia e trombocitopenia; immunologiche (riduzione del numero di

linfociti B e dei livelli sierici di IG); complicanze infettive; complicanze gastrointestinali e polmonari.

Risultati. Per quanto riguarda le complicanze ematologiche non sono state riscontrate anemia né trombocitopenia mentre 3 dei 12 pazienti esaminati hanno mostrato neutropenia tardiva. Nel primo di questi pazienti la neutropenia, di IV grado, è comparsa due mesi dopo la somministrazione dell'ultima dose di Rituximab e si è risolta in circa 10 giorni, nel secondo, di III grado, è comparsa 4 mesi dopo la fine del trattamento e si è risolta in un mese circa, nel terzo, sempre di III grado, la neutropenia è comparsa dopo tre mesi dalla sospensione dell'anticorpo monoclonale e si è protratta per circa due mesi. Solamente nel primo caso si è ricorso all'uso del G-CSF e l'esame del midollo osseo ha evidenziato ipocellularità e arresto maturativo della serie mieloide. In nessuno dei tre casi sono stati segnalati episodi infettivi correlati. Per quanto riguarda le complicanze immunologiche deficit delle sottopopolazioni linfocitarie è stato riscontrato in 7 pazienti, rilevati a un mese dallo stop e protrattosi per circa 6 mesi (range: 4-12). In 9 pazienti, 7 dei quali presentavano anche deficit delle sottopopolazioni linfocitarie, si osservava riduzione dei livelli sierici di IG ad un mese dallo stop dell'infusione di Rituximab e che si sono mantenuti per 9 mesi (range: 4-24 mesi). Non sono stati osservati sintomi simil-reumatici, vasculiti leucocitoclastiche, manifestazioni psoriasi che o altro. Tra le complicanze infettive riscontrate si segnalano due casi di riattivazione da Herpes Zoster, uno dei quali comparso 6 mesi dopo l'ultima dose di Rituximab in associazione a deficit di Linfociti B e di IG e l'altro comparso dopo 10 mesi dalla sospensione della immunoterapia. Vengono inoltre segnalati: sepsi da *Stafilococcus Epidermidis* dopo la quarta somministrazione e, nello stesso paziente ulteriore sepsi da *E. Coli* dopo la sesta e ultima dose di Rituximab; in un altro paziente sepsi da *Stafilococcus Epidermidis* dopo la prima somministrazione di Rituximab seguita, da quadro di piomiosite dopo un mese dalla sesta e ultima dose; tre sepsi nello stesso paziente, una da *Stafilococcus Aureus* dopo la terza somministrazione di Rituximab, una dopo la quarta provocata da *Stafilococcus Wernery* e uno shock settico da *Pseudomonas Aeruginosa* comparso 40 giorni dopo l'ultima dose. Un paziente, HbsAg positivo prima di iniziare il trattamento chemioterapico, ha presentato un quadro clinico di riattivazione da epatite B con forte compromissione della funzionalità epatica prima della somministrazione del Rituximab. Trattato con Lamivudina ha risposto bene e proseguendo il farmaco durante il trattamento con l'anti-CD20 e poi per altri due anni non ha presentato ulteriori episodi di riattivazione. Nella nostra casistica non sono state segnalate complicanze gastrointestinali. In un paziente, a due mesi dallo stop terapia, è stato osservato un quadro di addome acuto, ma è stata esclusa la diagnosi di ostruzione e perforazione intestinale. Tra le complicanze polmonari si segnala un episodio isolato di moderato broncospasmo, e versamento pleurico in concomitanza dell'episodio di piomiosite. Non sono state osservate altre complicanze precoci, quali comparsa di infiltrati polmonari o sindrome da distress respiratorio, né tardive, quali polmoniti interstiziali, bronchioliti obliteranti, emorragie alveolari, cisti e ipertensione polmonare.

Conclusioni. I pazienti esaminati in trattamento di prima linea costituiscono una casistica omogenea. Le differenze riguardano i pazienti in trattamento di seconda linea, alcuni sottoposti a TMO autologo o a un numero più elevato di somministrazioni di Rituximab. La neutropenia ad insorgenza tardiva riscontrata in 3 pazienti (25%) ha incidenza sovrapponibile a quella nota e soltanto in un caso potrebbe essere stata influenzata dall'infusione delle cellule staminali ematopoietiche autologhe. Di più difficile interpretazione invece la riduzione delle sottopopolazioni linfocitarie riscontrata in 7 pazienti (58%

dei casi), tale dato potrebbe risentire del trapianto a cui sono stati sottoposti 4 di questi pazienti in associazione all'ultima dose di Rituximab. Un discorso sovrapponibile può essere attuato anche per il deficit IG riscontrato in 9 pazienti (75%), 4 dei quali avevano effettuato l'infusione delle cellule staminali autologhe ematopoietiche. Di non univoca interpretazione appare anche l'incidenza delle complicanze infettive registrate. I 3 pazienti (25%) con complicanze settiche presentavano un quadro di immunodepressione generalizzato provocato dalle concomitanti chemioterapie ma non erano stati sottoposti a TMO autologo mentre le 2 riattivazioni da Herpes Zoster comparso rispettivamente dopo 6 e 10 mesi dall'ultima dose di Rituximab, o i casi della piomiosite e della sepsi da *Pseudomonas Aeruginosa*, comparsi in pazienti diversi a distanza di un mese dallo stop potrebbero essere meglio interpretabili alla luce di risultati ottenuti da casistiche più ampie. Il numero di pazienti considerato non ha consentito di effettuare valutazioni di tipo statistico sulla significatività dei risultati osservati. Tale analisi descrittiva costituisce comunque un momento di riflessione per la programmazione di un follow-up adeguato, nel contesto di uno studio prospettico multicentrico, che permetterebbe di chiarire i reali effetti avversi tardivi provocati dall'utilizzo del Rituximab.

P103

LA PRES E LE COMPLICANZE NEUROPSICHIATRICHE IN CORSO DI TRATTAMENTO FARMACOLOGICO NEI PAZIENTI PEDIATRICI CON LEUCEMIA LINFOLASTICA ACUTA - UNO STUDIO RETROSPETTIVO MONOCENTRICO

Galletto C, Giuliani E, Manicone R, Bertorello N, Boffi P, Asaftei S, Barisone E, Fagioli F

S.C. Oncoematologia, Centro Trapianti, Azienda Ospedaliera OIRM, S. Anna, Ospedale Regina Margherita, Torino; S.C. Neuropsichiatria, Azienda Ospedaliera OIRM, S. Anna, Ospedale Regina Margherita, Torino, Italy

Introduzione e obiettivi. Identificare le caratteristiche (fattori predisponenti, outcome clinico e radiologico) dei pazienti pediatrici affetti da Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA) che sviluppano severi eventi avversi neurologici in corso di chemioterapia, con particolare riferimento alla PRES (Sindrome da Encefalopatia Posteriore Reversibile), entità clinico-radiologica tradizionalmente associata a encefalopatia ipertensiva, patologie renali, eclampsia, trattamenti immunosoppressivi. **Metodi.** Sono stati inclusi i pazienti con diagnosi di LLA tra novembre 2000 e aprile 2008, con età alla diagnosi compresa tra 1 e 18 anni, trattati presso l'Ospedale Infantile Regina Margherita (Torino) secondo il protocollo AIEOP-BFM-ALL 2000. 168 pazienti (89 maschi, 79 femmine) sono risultati arruolabili.

Risultati. 16 pazienti su 168 (9.5%) hanno presentato severi eventi avversi neurologici: per 7 bambini (4.2%) che hanno manifestato prevalentemente crisi convulsive generalizzate, soprattutto in fase di Induzione, è stata posta diagnosi di PRES: ipertensione (in 4 pazienti), iponatremia (in 5 pazienti) e ipocalcemia (in 3 pazienti) sono i fattori di rischio risultati associati ($P < 0.001$). Negli altri 9 pazienti (5.4%) si sono verificati: crisi convulsive isolate (4 casi), trombosi venosa cerebrale (3 casi), alterazione della coscienza su base metabolica (1 caso), attacco ischemico transitorio (1 caso); la frequenza di tali eventi è risultata sovrapponibile per ciascuna fase del protocollo; non è stata individuata alcuna relazione statisticamente significativa tra l'insorgenza di tali eventi e i fattori di rischio analizzati. L'evento avverso neurologico si è risolto clinicamente e neuroradiologicamente nel 100% dei casi, solo 1 dei 7 pazienti con PRES ha sviluppato una epilessia secondaria e comportamento ipomaniacale. Ad oggi, il follow-up cui è stata sottoposta la



maggior parte di questi pazienti è risultato nella norma.

Conclusioni. Il monitoraggio pressorio e l'eventuale terapia volta ad evitare repentini incrementi dei valori pressori ed un'attenta valutazione dei livelli plasmatici degli elettroliti (soprattutto sodio e calcio) possano risultare strumenti utili ai fini di prevenire l'occorrenza della PRES in corso di chemioterapia. L'immediato riconoscimento dei primi sintomi attribuibili a tale sindrome e la somministrazione di farmaci antiedemigeni si sono rivelati indispensabili per evitare l'aggravarsi delle sue manifestazioni cliniche e consentire una rapida risoluzione del quadro acuto.

P104

IDENTIFICAZIONE DI UNA NUOVA TRASLOCAZIONE COINVOLGENTE IL GENE MYC IN LEUCEMIA LINFOLASTICA ACUTA PEDIATRICA

Tassano E, Tavella E, Micalizzi C, Panarello C, Morerio C

Dipartimento di Ematologia ed Oncologia Pediatrica, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova, Italy

Introduzione. L'oncogene MYC risulta attivato in numerosi tumori come risultato di traslocazioni cromosomiche, amplificazione genica e mutagenesi per inserzione di provirus. Sebbene le traslocazioni cromosomiche coinvolgenti MYC ed i geni delle immunoglobuline (IG) siano ben note nel linfoma di Burkitt e nella leucemia linfoblastica acuta (LLA) B matura, gli studi relativi a riarrangiamenti di MYC con partner non-IG sono pochi. Descriviamo una nuova traslocazione coinvolgente MYC in un caso di LLA pediatrica.

Caso clinico. Una bambina di 11 anni giunse alla nostra osservazione con una massa addominale e noduli sottocutanei. L'analisi del puntato midollare mostrava la presenza del 91% di linfoblasti con morfologia FAB L1. L'immunofenotipo era positivo per CD19, CD20, CD22, CD24, CyIg, DR, and negativo per CD10 e TdT. L'istologia dei noduli sottocutanei mostrava infiltrazione neoplastica riferibile a linfoma non-Hodgkin. L'immunofenotipo, positivo per CD19, DR, catene leggere e negativo per CD10, CD20, TdT, definiva la localizzazione cutanea come linfoma non-Hodgkin diffuso di derivazione dei linfociti B, tipo Burkitt-like. L'analisi LD-PCR per la traslocazione t(8;14)(q24;q32) era negativa. La bambina presentava anche infiltrazione ovarica e del sistema nervoso centrale. È stata trattata secondo il protocollo AIEOP LNH 97 per leucemia matura B e linfoma stadio IV ottenendo la remissione completa (RC). Sei mesi dopo il termine della chemioterapia la paziente è ricaduta. La popolazione cellulare risultava essere più immatura con immunofenotipo pre-B e basso indice proliferativo. L'analisi citogenetica dell'aspirato midollare mostrava il cariotipo 46,XX,t(1;8)(q32;q24). La FISH eseguita con sonda dual-color break-apart per il gene MYC ne confermava il riarrangiamento. Il protocollo REC 98 HR per leucemia pre-B induceva una seconda RC e attualmente, a 8 anni dalla ricaduta, la bambina è in buona salute.

Conclusioni. L'attivazione di MYC come risultato di traslocazione cromosomica è un evento comune nelle neoplasie ematologiche. Anomalie cromosomiche coinvolgenti la regione 1q sono comuni a tutte le forme di neoplasia maligna a cellule B, nella maggior parte dei casi come duplicazioni parziali: indagini con FISH hanno evidenziato la complessità di alcuni di questi riarrangiamenti. Sono in corso ulteriori studi citogenetici e molecolari per clonare la regione di breakpoint sul cromosoma 1q e identificare il possibile nuovo gene partner non-IG di MYC.

P105

LINFOMA DI HODGKIN FAMILIARE IN ETÀ PEDIATRICA

Farruggia P,¹ d'Amore ESG,² Burnelli R,³ Tropia S,¹ Di Marco F,¹ D'Angelo P¹

¹U.O. di Oncoematologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini "G. Di Cristina", A.R.N.A.S., Palermo; ²Sezione di Anatomia Patologica, Ospedali Civili, Vicenza; ³UO Pediatria Universitaria-Az. Ospedaliero-Universitaria di Ferrara, Italy

Introduzione. Il Linfoma di Hodgkin (LH) familiare è estremamente raro. Descriviamo due sorelle che hanno presentato un LH isotipo Sclerosi Nodulare (SN), prima segnalazione nella popolazione pediatrica italiana.

Pazienti e Metodi. Dal gennaio 2002 al dicembre 2009 presso la nostra U.O. sono stati diagnosticati e sottoposti a trattamento 32 pazienti (pz) affetti da LH (16 con Prot. MH 96 e 16 con Prot. LH 2004): 35 sono vivi in I o II remissione completa (RC); 1 sola paziente, non responsiva, è deceduta per progressione di malattia. **Caso 1.** S.M., a 13 anni comparsa di linfadenopatia laterocervicale e sovraclaveare dx. Alla TC linfadenopatia mediastinica. Alla biopsia del linfonodo sovraclaveare dx diagnosi di LH, varietà SN. La pz, stadio IIb, assegnata al gruppo terapeutico (GT) III del protocollo MH 96, ha ricevuto 6 cicli COPP/ABV + RT sulle sedi di malattia (20 Gy). Dopo 6 mesi dallo stop recidiva mediastinica e polmonare. La pz è stata trattata secondo lo schema: IEP mobilitazione/raccolta di CSE OPPA IEP OPPA TCSE autologo. La pz sta bene in RC, dopo più di 5 anni dal 2° stop terapia. **Caso 2.** S.C., a 15 anni e 5 mesi comparsa di linfadenopatia sovraclaveare sx. Alla biopsia diagnosi di LH, varietà SN. La ragazza (positività TC e PET anche per 2 linfonodi mediastinici) è stata classificata come stadio IIa ed assegnata al GT I del protocollo LH 2004. Dopo 2 cicli ABVD la pz era già in remissione e pertanto non ha ricevuto RT locale. La pz è in RC a 3 mesi dallo stop terapia. **Conclusioni.** Il LH si manifesta in età pediatrica in circa il 10% dei casi e la forma familiare incide per l'1-4%. Una review di Ferraris, che ha raccolto tutti i casi di LH familiare pubblicati fra il 1972 e il 1995, ha rilevato solo 22 casi su 328 in età pediatrica. 1 Fra le cause ipotizzate dell'LH familiare vi sono l'EBV, eventuali altri virus non ancora identificati o un comune substrato genetico. Le IgM anti-EBV erano negative nelle nostre pazienti; sono risultate wild type anche per eventuali mutazioni di Perforina e Munc3-4 (noti FdR per i LNH). È in corso la ricerca di un eventuale deficit dell'apoptosi Fas mediata (fattore di rischio noto per il LH) e la tipizzazione HLA allo scopo di verificare una possibile concordanza o la presenza di aplotipi già segnalati come più frequenti fra i pazienti con LH (per es. DPB1*0301, DPB1*0201, DRB1*1501).2

Bibliografia

1. Ferraris AM et al, Ann Hematol 1997;74:131.
2. Taylor GM et al, Br J Cancer 1998;80:1405.

P106

LINFOMA NON HODGKIN BIFENOTIPICO ISOLATO DEL CAVO POPLITEO: UN CASO PIÙ UNICO CHE RARO

Di Marco F,¹ Farruggia P,¹ d'Amore ESG,² Russo D,¹ Buldini B,³ D'Angelo P¹

¹U.O. di Oncoematologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini "G. Di Cristina", A.R.N.A.S., Palermo; ²Sezione di Anatomia Patologica, Ospedali Civili, Vicenza; ³Laboratorio di Oncoematologia Pediatrica, Università di Padova, Italy

Introduzione. I linfomi non Hodgkin (LNH) comprendono un gruppo eterogeneo di neoplasie che prendono origine da precursori linfoidi. Fra questi il linfoma linfoblastico rappresenta circa il 35% dei LNH pediatrici. Le cellule coinvolte nell'80%

dei casi derivano da precursori T, mentre nella restante parte sono interessati i precursori B; rarissimi sono i LNH bifenotipici in età pediatrica. Descriviamo il caso di un bambino con LNH bilineage (B/Mielo) localizzato al cavo popliteo, entità mai descritta in letteratura. *Caso clinico.* Maschio, 11 anni, comparsa di tumefazione isolata a carico del cavo popliteo destro. Alla RM presenza di grossa massa di 5x4x10 cm. La biopsia permette di porre diagnosi di LNH caratterizzato da una popolazione blastica che coesprime antigeni linfoidi-B e mieloidi: TdT+, CD19+, CD22+, CD79a+, Pax5+, CD10+, MPO+, CD13+, CD15+, CD33+, CD117+. L'esame molecolare evidenzia clonalità dei geni delle catene pesanti delle immunoglobuline e policlonalità per il riarrangiamento del TCR-gamma. Gli esami di staging (TC encefalo-torace-addome, PET, scintigrafia ossea con 99Tc-MDP, BM e BOM bilaterali) permettono di escludere altre sedi di malattia. Gli esami ematochimici non mostrano alterazioni degne di nota. Posta la diagnosi di LNH bifenotipico, è stata intrapresa chemioterapia secondo protocollo AIEOP LLA REC 2003 (gruppo S2 braccio B). La prima rivalutazione RM eseguita ad un mese, dopo la fine dell'induzione IA-IDA, ha documentato già una remissione completa (RC). Anche la PET total body a tre mesi (dopo i primi 2 blocchi R2-R1) è risultata negativa. Attualmente il paziente è in terapia, in attesa di ricevere il 3° blocco R1, in RC, a sei mesi dalla diagnosi.

Conclusioni. Il linfoma linfoblastico è un sottotipo di LNH con caratteristiche biologiche simili alla LLA (la diagnosi di LLA deriva dalla presenza di infiltrazione midollare superiore al 25%). Le forme di LA bifenotipiche descritte in letteratura sono meno del 5% delle LLA totali, e l'immunofenotipo prevalente è il bilineage B/Mielo seguito dal T/Mielo. Estremamente rari sono invece i LNH bifenotipici T/mielo o B/Mielo, soprattutto in età pediatrica. Difficile è la scelta del trattamento. Nel nostro bambino abbiamo optato per il protocollo per le recidive di LLA (LLA REC 2003), basato su un'induzione classica con idarubicina e successiva terapia a blocchi (con presenza di farmaci attivi sulla componenti linfoide e mieloide): al momento tale scelta sembra vincente.

P107

NEUTROPENIA IN CORSO DI CHEMIOTERAPIA, SESSO ED ALTRI PREDITTORI DI OUTCOME NEI LINFOMI DI HODGKIN TRATTATI SECONDO IL PROTOCOLLO AIEOP-LH2004

Bulian P,¹ Mascarin M,² Rinieri S, Todesco A, Locatelli F, Sala A, Buffardi S, Garaventa A, D'Amico S, Russo L, Bianchi M, Farruggia P, Favre C, Santoro N, Indolfi P, Porta F, Provenzi M, Iaria G, Aricò M, Zanazzo G, De Santis R, Bertolini P, Pericoli R, D'Ambrosio A, Aversa F, Clerico A, Riccardi R, Fedeli F, Consarino C, La Barba G, Pierani P, Cellini M, Sperli D, Portaleone D, Aru B, Cosmi C, Nocerino D, Civino A, Zanforlin N, Guerrini G, Fabbri E, Rondelli R, Burnelli R

¹Onco-Ematologia Clinico-Sperimentale; ²Radioterapia, IRCSS CRO, Aviano, Associazione Italiana Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Italy

Introduzione ed Obiettivi. Nei linfomi di Hodgkin (HL) dell'adulto, l'analisi collettiva di più di 4000 pazienti arruolati dal German Hodgkin Study Group (GHSG) ha mostrato che la tossicità ematologica (leuco o neutropenia G3-G4) era un forte predittore di più lungo periodo libero da fallimento della terapia (FFTF). Inoltre le donne mostravano una FFTF superiore, ed una maggior incidenza di tossicità ematologica. La predittività favorevole associata alla leucopenia severa veniva confermata in analisi multivariata. Nell'ambito di HL pediatrici

avanzati anche il Pediatric Oncology Group ha riportato un event free survival (EFS) superiore nelle femmine, ma non altri studi condotti su casistiche pediatriche. Obiettivo del presente lavoro è analizzare fattori predittivi di risposta al trattamento, in particolare l'associazione con il sesso e la leucopenia, nell'ambito del protocollo LH2004.

Metodi. La sopravvivenza libera dagli eventi (EFS) è misurata dalla diagnosi fino al follow-up o alla recidiva, progressione, secondo tumore o morte. Per lo studio della predittività sono stati utilizzati test di associazione, curve di Kaplan-Meier con log rank test e modelli di Cox univariati o con aggiustamento per il gruppo di rischio. Il livello di significatività è stato fissato a 0.05.

Risultati. 352 pazienti sono stati arruolati, all'ultimo follow-up sono registrati 49 eventi, con 79.4% EFS a 4 anni ed un follow-up mediano di 26 mesi; disaggregando per gruppo di rischio (I, II e III) i valori sono rispettivamente 89.6%, 85.8%, 74.2%. Il sesso (55% maschi) non risulta predittore (EFS nei maschi 79.6%, nelle femmine 79.3, P 0.79). Neutropenie gravi sono risultate più frequenti nelle femmine (31.9%) che nei maschi (22.9%), ma la differenza non è significativa (p 0.078). I casi con neutropenia severa avevano EFS più lunghi (81.9% vs 73.7%), ma con differenza non significativa. Predittori significativi, con aggiustamento per gruppo terapeutico, risultano solamente ferritina superiore a 200 e febbre. Non risultano significativi l'età maggiore di 14 anni, lo stadio, l'interessamento dell'ilo polmonare, il nr. di sedi linfonodali, il bulky mediastinico, la malattia extranodale, la VES, l'anemia (Hb minore di 10.5).

Conclusioni. Non si rileva una associazione significativa tra sesso, neutropenia grave ed EFS. Esiste una tendenza in questo senso per la neutropenia, che necessita di più lungo follow-up per emergere, mentre il sesso sembra realmente indifferente.

P108

LEUCEMIA PROMIELOCITICA ACUTA (LAP) IN PAZIENTE AFFETTO DA CARCINOMA PAPILLIFERO TIROIDEO: DESCRIZIONE DI UN CASO

Oreste M, Greco N,¹ Imperatore A,¹ Iannaccone VL,¹ Di Martino M, Fusco C, Savarese R, D'Angelo V, Crisci S,² Nobili B,¹ Matarese SMR,¹ Indolfi P, Casale F

Servizio Oncologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, SUN, Napoli; ¹Pediatria, Dipartimento di Pediatria, SUN, Napoli; ²U.O. Ematologia, Istituto Pascale, Napoli, Italy

Riportiamo il caso di M.D., maschio, 12 anni, a cui in seguito alla comparsa di disfonia e asimmetria del collo, nel 2008 è stata posta diagnosi di carcinoma papillifero della tiroide (variante classica) con metastasi linfonodali e polmonari. Per tale motivo è stata effettuata tiroidectomia totale e radioiodioterapia con I-131 (2 cicli per una dose totale di 5698 MBq; 154 mCi). Nel gentilizio materno familiarità per patologie tiroidee (2 casi di carcinoma capillifero, 2 casi di noduli tiroidei ed un caso di tiroidite). Il follow-up non ha evidenziato alterazioni dei parametri clinici ed ematochimici fino al gennaio 2010, quando, per la comparsa di anemia, leucopenia e piastrinopenia, il paziente ha effettuato, presso altra struttura, terapia con rhu-EPO e lenograstim. Per il persistere di anemia e piastrinopenia il paziente è giunto alla nostra osservazione. Un agoaspirato midollare ha consentito di porre diagnosi di LAP confermata dalla presenza di traslocazione t(15;17) e dal relativo trascritto di fusione PML/RAR alfa. Pertanto il paziente è stato arruolato nel protocollo ICC APL-01. *Discussione.* Raro è il riscontro di leucemie mieloidi acute secondarie all'impiego di I-131 e di solito si verificano per dosi superiori a 800 mCi e con una latenza di



almeno 2 anni. Ancora più rare sono le segnalazioni di LAP insorte come seconda neoplasia. È nota l'associazione nell'adulto tra il trascritto di fusione PML/RAR alfa ed alcune neoplasie tra cui il carcinoma capillifero della tiroide. È pertanto ipotizzabile che la traslocazione t(15;17) possa aver condizionato, nel nostro paziente, oltre allo sviluppo di un carcinoma capillifero della tiroide, anche l'insorgenza della LAP. Incerto, infatti, appare il ruolo svolto dall'impiego del G-CSF o della radioterapia con I-131 per le bassi dosi erogate. L'interesse della segnalazione scaturisce dal fatto che, a nostra conoscenza, l'associazione carcinoma della tiroide e LAP rappresenta la prima descrizione di tale correlazione in età pediatrica.

P109

ANALISI LONGITUDINALE DELLA SALUTE PSICOLOGICA IN 84 GENITORI DI BAMBINI MALATI DI LEUCEMIA DALLA DIAGNOSI ALLO STOP TERAPIA

Tremolada M,¹ Bonichini S,¹ Pillon M,² Carli M²

¹Dipartimento di Psicologia dello Sviluppo e della Socializzazione, Università di Padova; ²Clinica di Oncematologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Università di Padova, Italy

Introduzione e obiettivi. I genitori dei bambini affetti da leucemia sono esposti a diverse e continue fonti di stress che possono portarli a manifestare dei sintomi psicologici lungo tutto l'iter terapeutico (Kazak *et al.*, 2004; Stoppenbein & Grenning, 2007). Gli studi in letteratura che adottano un disegno longitudinale presentano risultati spesso non univoci. Alcuni studi sottolineano come con il passare del tempo i sintomi d'ansia (Dalquist *et al.*, 1996), di depressione (Dolgin *et al.*, 2007) e i livelli di distress (Steele *et al.*, 2003) tendano a diminuire in modo significativo, mentre altri studi (Sloper, 2000; Frank *et al.*, 2003) individuano una stabilità della sintomatologia nel corso del tempo. L'obiettivo di tale studio è quello di valutare l'intensità della sintomatologia del genitore in alcune fasi cruciali dell'iter terapeutico e capirne la traiettoria nel tempo, per pianificare un intervento efficace.

Metodi. I partecipanti allo studio sono 84 genitori di bambini con leucemia (età media = 37.26; DS = 5.94), di cui 74 madri e 10 padri, con 12.02 anni di scolarità media (DS = 3.3). L'assessment psicologico è stato effettuato, previo consenso informato, tramite la compilazione del questionario self-report BSI-18 (Derogatis & Spencer, 1982) per valutare l'intensità (range 1-5) della sintomatologia depressiva, d'ansia e fisica del genitore in 4 momenti successivi alla comunicazione della diagnosi: nella seconda settimana (T1), a 6 mesi (T2), a 1 anno (T3) e a 2 anni (T4).

Risultati. I genitori riportano di soffrire maggiormente, seppure non in modo clinico, di sintomi di ansia e di depressione rispetto a quelli fisici. Per approfondire la traiettoria della sintomatologia del genitore, è stata effettuata un'ANOVA a misure ripetute avente come fattore *within subject* il punteggio totale delle tre tipologie di sintomi misurati nei 4 diversi assessment. Tale analisi ha individuato una differenza significativa tra le medie ($F(5; 2.55) = 205.39; P = 0.0001$), identificando una curva con un'elevata presenza sintomatologica nel primo anno di terapia (media al T1 = 2.02; media al T2 = 1.95) e un decremento di tale punteggio nel secondo anno di terapia (media al T3 = 0.71; media al T4 = 0.63). **Conclusioni.** Il primo anno di terapia per i genitori di bambini affetti da leucemia risulta essere il più critico per la loro salute psicologica. È necessario costruire dei programmi di sostegno specifico per i genitori più a rischio già nel momento iniziale del post-diagnosi.

P110

ALTA EFFICACIA DI UNA RAPIDA CITORIDUZIONE IN UN CASO DI INFANT LLA CON IPERLEUCOCITOSI SINTOMATICA

Spirito A, Ciliberti A, De Santis R, Maggio A, Maruzzi M, Miglionico L, Romondia A, Ladogana S

U.O. di Oncematologia Pediatrica-Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza. IRCCS. San Giovanni Rotondo, Italy

Introduzione. Le leucemie linfoblastiche acute del bambino rappresentano uno dei settori dell'ematooncologia pediatrica in cui le conoscenze biologiche e i trattamenti hanno radicalmente cambiato la prognosi, al punto che l'80% dei bambini oggi ottiene la guarigione. La percentuale di bambini guariti varia in relazione ai fattori prognostici iniziali in particolare l'età e la leucocitosi che ancora oggi rappresentano fattori prognostici importanti, soprattutto nelle LLA insorte nel primo anno di vita. Negli *infants* l'età ≤ 6 mesi, la leucocitosi (GB > 300.000) e il riarrangiamento di MLL rappresentano i fattori prognostici negativi più importanti. L'iperleucocitosi, definita da una conta periferica di GB > 100.000/l, si associa ad un aumentato rischio di morte precoce legata alle complicanze metaboliche da lisi tumorale o alla comparsa di leucostasi polmonare o cerebrale. Adeguate misure di supporto per il trattamento di questa emergenza clinica includono l'iperidratazione e l'eventuale citoriduzione che sono cruciali per il buon outcome della grave emopatia.

Caso clinico. GB di 5 mesi e 10 gg giunta alla nostra osservazione una domenica mattina in stato soporoso e distress respiratorio; l'emocromo all'esordio evidenziava 535.000/L GB, Hb 6.6 g/dL, PLT 16.0007 mm³. All'ingresso in reparto la bambina presentava vomito ed iperpiressia, appariva ipotonica e soporosa, presentava petecchie cutanee ed epatosplenomegalia. TC cranio negativa. Allo striscio periferico tappeto di blasti linfoidi. È stata iniziata immediatamente l'iperidratazione, l'alcalinizzazione e l'uratoossidasi, unitamente alla terapia steroidea, ciò nonostante a distanza di circa 8-9 ore si è registrato un ulteriore lieve incremento dei GB (585.000/L), con peggioramento delle condizioni generali (stato comatoso), per cui in regime d'urgenza è stata praticata citoriduzione tramite procedura tipo exanguinotrasfusione. Posizionato catetere venoso femorale a due vie si è proceduto da una via a sottrarre aliquote di 20 mL di sangue e dall'altra a reinfondere emazie omogruppo. La procedura, da noi praticata nel reparto di degenza ordinaria, è stata ripetuta quattro volte, fino al miglioramento evidente delle condizioni generali della pz che riprendeva in stato vigile e reattivo. A distanza di circa otto ore dalla procedura l'emocromo evidenziava 350.000/L GB. La paziente veniva quindi sottoposta ad aspirato midollare e studi biologici che concludevano per una LLA pro-B con t(4;11). Veniva avviato, con il consenso dei genitori, trattamento secondo Protocollo Interfant 2006. La piccola ha risposto al PDN (conta di blasti inferiore a 10007 mm³ al giorno +8 pur con il bias della citoriduzione tipo plasma-exchange), conseguendo la remissione completa al termine dell'induzione. Ha proseguito la terapia dopo randomizzazione secondo braccio ADE-MAE complicato da prolungata pancitopenia associata a FUO e quadro di VOD risoltasi con terapia medica. È stata avviata a TMO allogenico da donatore familiare compatibile, che ha eseguito nel quinto mese della RC. Attualmente la piccola è in ottime condizioni generali e in RC dopo il TMO.

Conclusioni. La procedura di citoriduzione mediante exanguinotrasfusione iniziata all'esordio nella nostra paziente infant con gravi sintomi da leucostasi ha permesso di evitare la morte immediata da disordini metabolici legati alla lisi cellulare e all'insorgenza di emorragie cerebrali per la precoce sottrazione di blasti dal circolo cerebrale e non ha posticipato l'inizio della terapia. Inoltre la procedura non ha richiesto apparecchiature particolari, può essere eseguita in urgenza dal medico di reparto, ha ridotto rapidamente la conta dei GB e

corretto l'anemia. Pertanto nei pazienti nei quali non è indicata la leucoferesi, per età e peso <15 kg, la procedura tipo exanguinotrasfusione rappresenta una valida e decisiva opzione terapeutica.

P111

POSIZIONAMENTO PRECOCE DEL CATETERE VENOSO CENTRALE E COMPLICANZE INFETTIVE IN BAMBINI IN CHEMIOTERAPIA PER LLA DURANTE LA FASE DI INDUZIONE. RISULTATI PRELIMINARI

De Leonardis F, Grassi M, Del Vecchio GC, Rizzo A,¹ Amato D, Brescia LP, Arcamone G, Muggeo P, Fini G, De Mattia D, Santoro N

U.O. "F. Vecchio" Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria "Policlinico Consorziale", Bari; ¹U.O. Chirurgia Pediatrica - Policlinico "Consorziale", Università di Bari, Italy

Introduzione ed obiettivi. L'impiego del CVC ha migliorato la modalità e possibilità di somministrare chemioterapie e terapie di supporto ai bambini con patologie oncologiche pur rappresentando un fattore di rischio per complicanze infettive oltre che trombotiche. Non è chiaro quale sia il timing ottimale per il posizionamento del CVC nei bambini affetti da LLA né se il posizionamento molto precoce comporti un incremento del rischio infettivo. In questo studio è stata confrontata la frequenza di episodi febbrili (con o senza isolamento microbico), osservati nella fase di induzione della chemioterapia, in due gruppi di bambini affetti da LLA che differivano per il timing di posizionamento del CVC. **Metodi.** Studio retrospettivo caso-controllo in pazienti affetti da LLA tra il Luglio 2000 ed il Novembre 2009, arruolati nei protocolli AIEOP LLA 2000 e AIEOP LLA R2006. **Casi:** pazienti con posizionamento molto precoce del CVC (< o = 8 giorni dalla diagnosi); **controlli:** pazienti con posizionamento più tardivo del CVC (> 8 e ≤40 giorni dalla diagnosi). **Casi e controlli matched per corticosteroide somministrato in induzione (desametasone) (Tabella).** **Risultati.** Sono stati arruolati 42 pazienti (16 M; 26 F; età mediana: 4 aa; min 1 max 13) (Tabella).

Tabella. Caratteristiche della popolazione in studio.

| | Casi | Controlli | p |
|--|----------------|----------------|-------|
| Numero pazienti | 24 | 18 | |
| Sesso (M,F) | 9 M, 15 F | 7 M, 11 F | NS |
| Età | 4 (1, 10) | 4 (1, 13) | NS |
| Giorni di osservazione | 95.5 (63, 109) | 88 (22, 109) | NS |
| Totale giorni CVC | 89 (55, 103) | 67 (10, 100) | <0.05 |
| Conta neutrofili al posizionamento CVC | 712 (44, 3813) | 603 (11, 2898) | NS |
| | /mmc | /mmc | |
| Giorni di neutropenia | 39 (7, 63) | 39 (12, 54) | NS |

(Espressi in mediana; min, max)

Sono stati osservati 13 episodi febbrili nei casi e 27 nei controlli (casi 0.54 ± 0.72 ; controlli 1.5 ± 1.15 ; $P < 0.05$) con un totale di giorni di febbre pari a 56 nei casi e 78 nei controlli (casi 2.33 ± 4.63 ; controlli 4.33 ± 4.02 ; $P < 0.05$). Il numero degli episodi di febbre con isolamento microbico non ha mostrato differenze significative tra i due gruppi sebbene sia stata osservata nei casi una tendenza verso un maggior numero di episodi di febbre con isolamento microbico. Il numero di episodi di febbre con isolamento microbico è risultato direttamente correlato al numero di giorni di CVC ($P < 0.05$). La frequenza di episodi febbrili in entrambi i gruppi non è risultata correlata né con la presenza di neutropenia severa ($N < 500/\text{mmc}$) al posi-

zionamento del CVC, né con l'età alla diagnosi. In nessun caso è stato rimosso il CVC per cause infettive; è stato registrato un decesso per sepsi/MOFS nel gruppo di controllo. **Conclusioni.** Il posizionamento precocissimo del CVC sembra non essere associato ad un aumento degli episodi febbrili ma potrebbe essere un fattore di rischio per una maggiore frequenza di episodi di febbre con isolamento microbico. Una casistica più ampia è necessaria per confermare tali risultati.

P112

RILEVAMENTO DEL TRASCRITTO CALM-AF10 NELLA LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA (LAM) DEL BAMBINO: ESPERIENZA DEL CENTRO DI CATANIA E PROSPETTIVE FUTURE

Bonaccorso P, Mirabile E, D'Ambra A, Tumino M, Lo Nigro L

Laboratorio di Citogenetica e Biologia Molecolare per le Malattie EmatoOncologiche - Centro di Catania - Azienda Policlinico, Catania, Italy

Introduzione. L'organizzazione mondiale della sanità (WHO) ha definito i criteri di classificazione delle LAM, definendo specifici sottogruppi, in base alle alterazioni citogenetiche e molecolari presenti alla diagnosi. In più, l'identificazione di specifiche alterazioni molecolari nelle LAM ci permette di caratterizzare il processo leucemico e di monitorizzare la risposta al trattamento, valutandone così l'impatto prognostico. Il trascritto di fusione CALM-AF10, generato dalla traslocazione $t(10;11)(p13;q21)$, è stato riscontrato nelle LAM dell'adulto ed è stato associato a forme più immature (staminali) distribuite su tutti i sottogruppi FAB. Non esistono dati d'incidenza né di correlazione alla prognosi nella popolazione pediatrica con LAM.

Obiettivo. Caratterizzare l'incidenza di CALM-AF10 nella LAM pediatrica del Centro di Catania.

Materiali e metodi. Sono stati inseriti nello studio i bambini affetti da LAM diagnosticati e trattati presso il Centro di Catania dal Gennaio 1999 al Dicembre 2009. Sono stati esclusi dallo screening i casi di LAM FAB M3 e quelli per i quali era noto il cariotipo o la presenza di una alterazione molecolare coinvolgente il gene MLL, $t(8;21)$, o $inv(16)$. Per l'analisi dei campioni in RT-PCR abbiamo utilizzato il protocollo pubblicato da Asnafi V et al (Blood 2003).

Risultati. Su una popolazione di 57 bambini affetti da LAM diagnosticati presso il Centro di Catania, sono stati esclusi dall'analisi 10 LAM-M3 e 24 casi con alterazioni citogenetiche e molecolari già note e mutuamente escludenti la presenza di CALM-AF10. Pertanto sono stati inseriti nello studio 23 soggetti con differenti FAB: 13 M1-M2; 5 M4-M5; e 5 M7. Di questi, solo 20 presentavano un adeguato materiale diagnostico per l'analisi. Sui 20 casi studiati è stata riscontrata la presenza di CALM-AF10 in un caso di LAM-M7. Pertanto l'incidenza di CALM-AF10 è risultata del 5% (1 caso su 20).

Conclusioni. Sebbene sia stata studiata una piccola popolazione di bambini affetti da LAM, escludendo i casi con $t(15;17)$, con $t(8;21)$, $inv(16)$ e riarrangiamenti della banda 11q23, l'incidenza di CALM-AF10 non sembra esser così trascurabile e lo studio di una popolazione più ampia può definire un nuovo sottogruppo biologico.

P113

LINFOMA NON HODGKIN PLASMACELLULARE IN UN PAZIENTE AFFETTO DA AUTOIMMUNE LYMPHOPROLIFERATIVE SYNDROME (ALPS)



Amendola G,¹ Di Concilio R,¹ Amendolara M,¹
Aurino AM,¹ d'Urzo G,¹ Locatelli F²

¹U.O.C. Pediatria-Tin, Ospedale "Umberto 1", Nocera Inferiore, Salerno; ²Dipartimento di Ematologia- Oncologia Pediatrica, Ospedale Bambin Gesù, Roma, Italy

Introduzione ed obiettivi. L'ALPS è un raro disordine immunitario congenito, causato da una difettosa apoptosi linfocitaria Fas-mediata. Gli autori riportano un paziente con ALPS, che ha sviluppato un linfoma non Hodgkin.

Metodi. G.J., età attuale 18 anni; nell'anamnesi episodio di anemia emolitica autoimmune, a 5 anni. A 13 anni si presentò alla nostra osservazione con porpora cutanea e mucosa, piastrinopenia (conta piastrinica o PLT uguale a 3000) e modica splenomegalia. Fu posta diagnosi di Porpora trombocitopenica idiopatica e trattato con immunoglobuline endovena con risalita della conta piastrinica; dopo qualche giorno il paziente manifestò un quadro di anemia emolitica autoimmune con ittero, anemia, reticolocitosi e test di Coombs diretto (TCD) positivo. Fu trattato con successo con cortisone ad alte dosi. Controlli successivi mostrarono sempre: lieve piastrinopenia (PLT uguale a 120-130.000), lieve splenomegalia e saltuari rash cutanei orticarioidi. A 17 anni il paziente ritornava alla nostra osservazione per febbre persistente, pancitopenia severa e TCD positivo. Le indagini mostravano: ipergammaglobulinemia marcata, aumentato numero nel sangue periferico di linfociti T "doppio negativi" (CD4-/CD8-CD3+, TCR alfa beta⁻), pari al 5% (v.n. inferiori a 1%) e una difettosa apoptosi *in vitro* Fas-mediata dei linfociti T. Venne praticata terapia con metilprednisolone endovena ad alte dosi, seguita da prednisone per os con remissione della sintomatologia. Nel marzo 2009 il paziente si ripresentò alla nostra osservazione per linfadenopatia superficiale e profonda e anemia reticolocitopenica severa. Veniva esciso un linfonodo sopraclavareo.

Risultati. L'analisi istologica mostrò un completo sovvertimento della struttura linfonodale e la presenza di una popolazione clonale linfocitaria B-secernente. Veniva posta diagnosi di linfoma non Hodgkin plasmacellulare. Il paziente è stato trattato con 6 cicli di R-CHOP con remissione completa della malattia; è attualmente in terapia di mantenimento con rituximab.

Conclusioni. Nei pazienti affetti da ALPS le più comuni manifestazioni cliniche sono rappresentate da i segni e sintomi della linfoproliferazione, soprattutto linfomegalie e splenomegalia, da patologie autoimmuni, soprattutto citopenie autoimmuni, e da un aumentato rischio (ipotizzato essere del 10-20%) di sviluppo di neoplasie, soprattutto linfomi, come il caso descritto dagli autori.

P114

ATTIVITÀ SPORTIVA ED EFFETTI TARDIVI NEI BAMBINI GUARITI DA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA

Manicone R, Bertorello N, Galletto C, Barisone E, Fagioli F
S.C. Oncoematologia, Centro Trapianti, Azienda Ospedaliera OIRM - S. Anna - Ospedale Regina Margherita, Torino, Italy

Introduzione ed obiettivi. Valutare gli effetti tardivi correlati alla terapia e la pratica sportiva in soggetti guariti da Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA) diagnosticata in età infantile.

Pazienti e metodi. Sono stati inclusi i pazienti con diagnosi di LLA tra marzo 1991 e agosto 2000 con età alla diagnosi compresa tra 1 e 18 anni, trattati presso il nostro Centro (Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino, Italy) secondo i Protocolli AIEOP LLA 91 e 95, esclusi i casi sottoposti a trapianto di

cellule staminali, e fuori terapia da più di 5 anni. Durante il follow-up presso l'ambulatorio dedicato a questi soggetti, sono state analizzate le possibili sequele del trattamento nei principali apparati, ed è stato somministrato un questionario riguardante la pratica di attività sportiva.

Risultati. Settanta pazienti su 102 (68.5%) non hanno avuto alcun effetto tardivo, dieci (10%) hanno presentato solo anomalie subcliniche agli esami strumentali e ventidue (21.5%) hanno riportato una o più sequele. Nessuno degli effetti tardivi evidenziati ha rappresentato una controindicazione allo svolgimento di attività fisica. Novantacinque soggetti hanno risposto al questionario: il 61% (58 ragazzi, 31 maschi e 27 femmine) svolge attività fisica, nella maggior parte dei casi con regolarità (il 22% più di tre volte a settimana, il 67% da una a tre volte). Gli sport più praticati risultano essere il calcio (42%) ed il nuoto (19%) fra i maschi, la danza (33%) ed il nuoto (30%) fra le femmine. Il 38% (61% dei maschi e 18,5% delle femmine, $P < 0.005$) pratica attività sportiva agonistica; tale percentuale risulta simile a quella della popolazione generale di pari età (33%). Quasi tutti i soggetti hanno scelto di fare sport spontaneamente e pensano che la pratica sportiva sia un'importante risorsa per la loro salute. Trentasette soggetti su 95 (39%) non praticano attività sportiva (17 maschi e 20 femmine); 16 (44%) non lo praticano per mancanza di tempo, 21 (56%) per altri motivi (pigrizia o scarso interesse).

Conclusioni. I più recenti regimi terapeutici per il trattamento della leucemia linfoblastica acuta in età pediatrica (escluso il trapianto) non sembrano causare effetti tardivi tali da impedire la pratica sportiva. L'attività fisica, pertanto, non solo non è controindicata, ma deve essere promossa il più possibile nella presa in carico del bambino fuori terapia dopo tumore in età infantile.

P115

PUBERTÀ PRECOCE E SINDROME DELLA SELLA VUOTA IN UNA PAZIENTE GUARITA DA LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA

Motta S,¹ Decimi V,¹ Fraschini D,¹ Grimaldi M,² Jankovic M,¹ Masera N¹

¹Clinica pediatrica, ²Unità operativa di radiodiagnostica, Università degli studi di Milano-Bicocca, Ospedale San Gerardo, Monza, Italy

Introduzione. Riportiamo un caso di pubertà precoce in una paziente trattata con chemioterapia e radioterapia secondo il Protocollo AIEOP LLA 9503 per leucemia linfoblastica acuta. Presentazione del caso (metodi e risultati). La bambina è stata trattata con chemioterapia associata a radioterapia craniale (18 Gy in 12 frazioni) dall'età di 15 mesi all'età di 3 anni e 4 mesi. A 7 anni, durante un ciclo di terapia estrogenica topica per sinechie congenite delle piccole labbra, ha sviluppato un telarca, evoluto successivamente in pubertà precoce centrale. La risonanza magnetica cerebrale eseguita ha documentato un quadro di "sella vuota". Possiamo presumere che l'eziologia della sella vuota e della conseguente pubertà precoce sia iatrogena.

Conclusioni. I pazienti pediatrici che hanno effettuato radioterapia craniale dovrebbero essere sottoposti a valutazioni periodiche ed accurate allo scopo di individuare segni di pubertà precoce. La somministrazione di estrogeni esogeni dovrebbe essere, ove possibile, evitata, dal momento che essi potrebbero agire come trigger factor in una popolazione che è noto essere ad aumentato rischio di sviluppare pubertà precoce.

P116

LE LESIONI OSTEOARTICOLARI NELLE LEUCEMIE ACUTE (LA) IN ETÀ PEDIATRICA: CASISTICA MONOISTITUZIONALE

Indolfi P, Riccio V,¹ Fusco C, Riccardi G,¹ Pecoraro G, Marcarelli M,¹ Oreste M, Pota E, Di Pinto D, Affinità MC, Indolfi C, Del Regno N,¹ Casale F

Servizio Oncologia Pediatrica Dipartimento Pediatria Seconda Università di Napoli; * Dipartimento Scienze ortopediche, traumatologiche, riabilitative e plastico-ricostruttive Seconda Università di Napoli, Italy

Introduzione. La leucemia è un disordine mieloproliferativo generalizzato che talvolta può, alla diagnosi, interessare l'apparato locomotore. Anche la terapia antileucemica ed in particolare il cortisone possono essere responsabili di patologie ossee. Obiettivi del nostro studio, condotto su una popolazione di pazienti pediatrici con LA, sono stati quelli di valutare: -incidenza e tipo di manifestazioni muscolo-scheletriche presenti alla diagnosi; incidenza di eventuali complicanze osteoarticolari da chemioterapici e/o corticosteroidi.

Materiali e Metodi. Sono stati studiati 328 pazienti di età pediatrica (204 maschi=62%), età media 7.2 anni, trattati presso il Servizio di Oncologia Pediatrica della SUN di Napoli tra il 1982 ed il 2003. Di essi 279 (85%) erano affetti da Leucemia Linfoblastica Acuta e 49 (15%) da Leucemia Mieloide Acuta. La casistica è stata suddivisa in 2 gruppi: Gruppo 1: 255 pazienti (78%), 163 maschi, senza segni/sintomi osteo-muscolari Gruppo 2: 73 pazienti (22%), 41 maschi, con sintomi/segni muscolo-scheletrici alla diagnosi, ulteriormente suddiviso in Gruppo 2A, 56 pazienti (scheletro appendicolare) e Gruppo 2B, 17 pazienti (scheletro assiale).

Risultati. Gruppo 2A: il dolore articolare interessava generalmente le grosse articolazioni: 44 solo dolore, 7 sintomi di artrite settica, 5 sintomi da osteomielite. Nella maggior parte dei casi la compromissione era monoarticolare e migrante: articolazione tibio-tarsica (21 pazienti); ginocchio (16); coxo-femorale (12); gomito (7). Zoppia in 24 casi (42%). Gruppo 2B: crollo vertebrale in 11 pazienti e solo dolore negli altri 6 pazienti. In 55/73 pazienti erano presenti lesioni ossee alla radiografia: osteopenia (22 pazienti); fratture patologiche (11); lesioni litiche (10); osteosclerosi (5); reazione periostale (4); bande radiolucidi metafisarie (3). In 4 casi (1.2% della casistica globale) era presente necrosi ossea (4.3% se solo pazienti ad alto rischio).

Conclusioni. Il nostro studio conferma l'importanza delle lesioni muscolo-scheletriche nelle LA del bambino. In particolare il rilievo di 11 casi di fratture vertebrali indica che la LA nel bambino deve essere considerata, dall'ortopedico, tra le possibili diagnosi eziologiche. Infine il rilievo di 4 casi di necrosi ossea avascolare ci conferma l'importanza dei controlli periodici, anche sotto il profilo ortopedico, di questa popolazione di pazienti, particolarmente se soggetti adolescenti e di sesso femminile per evitare un'invalidità permanente.

P117

LINFOMA DI HODGKIN IN ETÀ PEDIATRICA E LOCALIZZAZIONI NEUROLOGICHE ALL'ESORDIO NELLO STUDIO AIEOP-LH 2004

Sperli D,¹ D'Ambrosio A,² Fabbri E,³ Guerrini G,³ Carpio L,¹ Lobello C,¹ Rossi C,¹ Caini M,² Burnelli R³

¹UO Pediatria Az. Ospedaliera Annunziata, Cosenza; ²Dip. Pediatria, Università di Siena; ³Clinica Pediatrica, Università di Ferrara, Italy

Introduzione e obiettivi. Un quadro clinico neurologico dovuto ad interessamento intracranico o midollare è una complicanza rara ma possibile del LH. Localizzazioni intracraniche secondarie si hanno nello 0.2-0.5 per cento dei pz; la forma primitiva è ancor più rara. Una sintomatologia da compressione midollare è descritta nel 5 per cento, prevalentemente in sta-

dio avanzato di malattia o forme progressive. La bassa prevalenza ne ritarda spesso il riconoscimento. Riportiamo 2 casi di LH con manifestazione d'esordio di tipo neurologico

Metodi. I caso: quindicenne con cefalea e febbre, associate a ptosi palpebrale bilaterale ingravescente e linfadenopatia sopraclavare bilaterale. All'imaging slargamento mediastinico e alla RMN impregnazione leptomeningeale biemisferica. La biopsia linfonodale e la positività della rachicentesi pongono diagnosi di LH, varietà sclerosi nodulare, con localizzazione SNC. Il caso: pz di 11 anni con algie nucaali e in sede interscapolare da 2 mesi, calo ponderale e sudorazioni notturne, in assenza di febbre. All'obiettività tumefazione sopraclavare sx, ipostenia degli arti superiori, marcia a base allargata e atassica. Alla RMN del rachide tessuto patologico prevertebrale con estensione D1-D4 ed estrinsecazione intracanalare che comprime la corda midollare dislocandola a destra. Alla scintigrafia distribuzione disomogenea del tracciante nei metastasi D3-D4. Dopo prelievo bioptico linfonodale si pone diagnosi di LH, varietà sclerosi nodulare. Entrambe arruolate nel prot. LH2004, gruppo ter.3 (6 COPP/ABV e RT). Nella prima pz, dopo 2 cicli di CT i sintomi neurologici sono regrediti, ma l'interessamento leptomeningeo appare invariato; si opta per un regime personalizzato (HD-DHAP) con farmaci che superino la barriera ematoencefalica. La seconda pz completa il trattamento previsto con buona risposta.

Risultati. La diffusione al SNC può avvenire per via ematogena o per contiguità con la sede primaria. I più comuni sottotipi istologici sono la sclerosi nodulare e la cellularità mista. Cefalea, papilledema convulsioni, deficit sensitivo-motori dei nervi cranici e periferici sono i sintomi più frequenti.

Conclusioni. L'interessamento del SNC è poco descritto in ambito pediatrico, ma rappresenta un fattore di rischio di morbilità e mortalità breve e lungo termine. Seppur nella sua rarità, data la sintomatologia aspecifica, è importante includere sempre nella diagnosi differenziale una possibile localizzazione nervosa di LH.

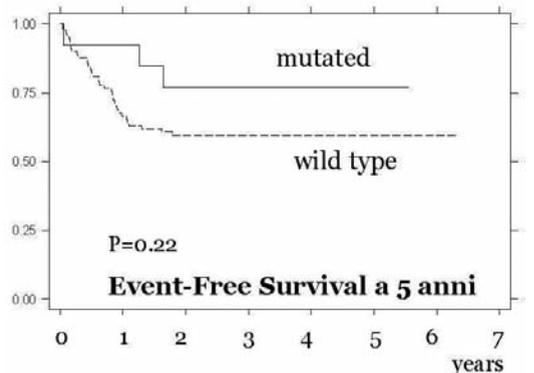


Figure.

P118

RISCHIO METABOLICO IN PAZIENTI PEDIATRICI DOPO CHEMIOTERAPIA PER LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA



Cecinati V,¹ Del Vecchio M,² Santoro N,¹ Santoro C,¹ Perillo T,¹ Dell'Acqua A,¹ Faienza M.F,² Cavallo L,² De Mattia D¹

¹Clinica Pediatrica "F. Vecchio", Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva, A.O. Policlinico, Università di Bari; ²Clinica Pediatrica "B. Trambusti", Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva, A.O. Policlinico, Università di Bari, Italy

Introduzione ed obiettivi. Anomalie reversibili del metabolismo glucidico in pazienti pediatrici dopo chemioterapia per LLA sono state descritte. Abbiamo voluto indagare se tali anomalie si associno o meno anche ai fattori di rischio per patologie endocrino-metaboliche descritti dalla Consensus sull'Obesità della Società Italiana di Pediatria.

Metodi. Sono stati arruolati pazienti che avevano terminato chemioterapia per LLA da almeno 2 anni e sono stati sottoposti a misurazione di circonferenza vita, pressione arteriosa (PA), glicemia, colesterolo HDL, trigliceridi ed insulinemia. È stata indagata, inoltre, la familiarità per diabete mellito tipo 2 (T2DM), cardiopatia ischemica, ipertensione e obesità.

Risultati. Campione: 37 pazienti (15 prepuberi; 13 femmine, età alla diagnosi 5.8 ± 3.7 anni, al reclutamento 11.8 ± 3.9 anni; fuori terapia da 4.1 ± 2.3 anni). La circonferenza vita è risultata nel range dell'obesità in 24 soggetti (nessuna differenza in base alla familiarità per T2DM, obesità, ipertensione e cardiopatia ischemica). Due pazienti presentavano ipertrigliceridemia (1 aveva circonferenza vita patologica); PA, glicemia e colesterolo HDL sono risultati nella norma in tutti i soggetti. In nessun paziente abbiamo riscontrato almeno 3 fattori di rischio. Il rapporto glicemia (mg/dL) / insulinemia (microU/ml) è risultato patologico (inferiore 7) in 15 pazienti, inferiore negli obesi rispetto ai normopeso (8.3 ± 5.4 vs 12.4 ± 5.9 , p uguale 0.04) e nei pazienti con 1) familiarità per obesità rispetto a quelli senza (4.1 ± 2.4 vs 10.7 ± 5.7 , $P=0.017$), 2) familiarità ipertensiva rispetto a quelli senza (7.4 ± 4.4 vs 11.8 ± 6.2 , $P=0.021$).

Conclusioni. I dati già esistenti in letteratura sul profilo metabolico in bambini dopo chemioterapia per LLA dimostrano anomalie transitorie e reversibili del metabolismo glucidico. Il nostro lavoro, sebbene carente di un gruppo di controllo, conferma l'esistenza di anomalie del metabolismo glucidico (insulino-resistenza nel 40%) senza associazione con altri fattori di rischio per complicanze metaboliche. Riteniamo che lo screening per eventuali alterazioni metaboliche, durante il follow-up dei pazienti che hanno terminato terapia per LLA, non sia necessario in quanto sembra che la chemioterapia da sola non determini anomalie della funzionalità pancreatiche persistenti.

P119

RECIDIVE OCULARI MULTIPLE DI LLA IN REMISSIONE EMATOLOGICA COMPLETA

Onofrillo D, Sau A, La Barba G, D'Arcangelo L, Melatti G, Salutari P, Fioritoni G

Struttura di Oncoematologia Pediatrica, U.O. Ematologia Clinica, O.C. "Spirito Santo", Pescara, Italy

Introduzione. Nei pazienti pediatrici, l'uveite può essere il primo segno di recidiva di LLA, precedendo, a volte anche di mesi, la ripresa sistemica. La diagnosi precoce ed un trattamento locale aggressivo sono fondamentali per l'eradicazione della malattia.

Metodi e Risultati. D.E. è una bimba di 13 anni, seguita nel nostro centro dall'ottobre 2006 per LLA B Common con localizzazione al sistema nervoso centrale (SNC); diagnosi posta nel 2005 in Romania, dove era stata trattata secondo FRALLE2000 ottenendo la remissione completa (RC). Nel giugno 2008, in corso di mantenimento, la paziente ha presentato uveite bilaterale non responsiva a terapia steroidea topica e nell'agosto 2008 recidiva di malattia a carico del SNC e della camera anteriore (CA) dell'occhio sinistro (OS), provata con esame citofluorimetrico su umor acqueo. È stata eseguita terapia secondo AIEOP REC2003 e, nel gennaio 2009, TMO da donatore familiare HLA-identico previo condizionamento con TBI e Ciclofosfamide. A distanza di 5 mesi dal TMO D.E. ha presentato iridociclite bilaterale ed è stata documentata la recidiva isolata oculare OS. In considerazione del breve periodo intercorso tra TMO e recidiva non è stata praticata chemioterapia (CHT) sistemica ma RT su OS (23.4 Gy) ed intratecali (IT) mensili con MTX. Nel novembre 2009, a seguito di disturbi del visus ed iperemia congiuntivale è stata diagnosticata nuova recidiva isolata, questa volta a carico dell'occhio destro (OD), anch'essa trattata con RT locale 23.4 Gy, IT settimanali per 4 settimane seguite da mantenimento con IT mensili, MTX e purinethol per OS. La paziente attualmente è in RC, non presenta segni di interessamento oculare e, dopo intervento di cataratta su OS, conserva un'acuità visiva di 5/10 OD e 7/10 OS.

Conclusioni. Le recidive extramidollari isolate di LLA a carico dell'occhio costituiscono un evento molto raro. La localizzazione uveale risulta difficile da eradicare con elevato rischio di recidiva locale e di coinvolgimento simultaneo e/o consecutivo di entrambi gli occhi. Un trattamento intensivo con RT a dosi maggiori di 20 Gy e CHT sistemica può consentirne la cura. Nel nostro caso alle recidive, il trattamento è stato potenziato con IT medicate in considerazione del precedente interessamento SNC, mentre non è stata avviata CHT sistemica visto il pregresso carico terapeutico. Rimane aperto il quesito sul reale vantaggio di un'ulteriore trattamento sistemico considerata l'assenza di recidive midollari.

EMATOLOGIA

C013

ETEROGENITÀ GENETICA DELLA LINFOISTIOCITOSI EMOFAGOCITICA FAMILIARE

Sieni E,¹ Cetica V,¹ Pende D,² Griffiths GM,³ Santoro A,⁴ Ciambotti B,¹ De Fusco C,⁵ Micalizzi C,⁶ Moretta L,⁶ Aricò M¹

¹Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer, Firenze, Italy; ²Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova, Italy; ³Cambridge Institute for Medical Research, Addenbrookes Hospital, Cambridge, UK; ⁴U.O. Ematologia I, A.O. Ospedali Riuniti Villa Sofia - Cervello, Palermo, Italy; ⁵Oncoematologia Pediatrica, Ospedale Pausillipon, Napoli, Italy; ⁶Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italy

La linfoistocitosi emofagocitica familiare (FHL) è una rara immunodeficienza con infiammazione incontrollata, caratterizzata da febbre, epatosplenomegalia, citopenia ed emofagocitosi. Alla base della malattia ci sono mutazioni genetiche eterogenee che risultano in un difetto di citotossicità cellulare. Sono stati identificati 3 geni autosomici responsabili della malattia: PRF1 (FHL2, OMIM 603553), UNC13D (FHL3, OMIM 608898) e STX11 (FHL4, OMIM 603552). Un quarto gene, STXBP2, è stato recentemente identificato come responsabile per il difetto di Munc 18-2 in FHL5 (OMIM 613101). Sindromi correlate alla FHL comprendono: la Malattia linfo-proliferativa X-linked tipo 1 (XLP1, OMIM 308240) da mutazione del gene SAP, XLP2 (OMIM 300635) da mutazione del gene XIAP, la Sindrome di Griscelli (SG, OMIM 607624) da mutazione del gene RAB27A, la Sindrome di Chédiak-Higashi (CHS, OMIM 214500) da mutazione del gene LYST, la Sindrome CATCH22 (OMIM 188400) da delezione nella regione cromosomica 22q11.2 e l'intolleranza alle proteine con lisinuria (LPI, OMIM 222700) da mutazione del gene SLC7A7. Riportiamo i risultati dello studio genetico dei pazienti riferiti al Registro Internazionale per la FHL. Un totale di 532 pazienti sono stati riportati al Registro con sospetta FHL in accordo con i criteri stabiliti dalla Histiocyte Society. Lo studio genetico è stato eseguito in 252 casi mediante sequenziamento diretto dei geni coinvolti. Un marker genetico è stato identificato in 143 pazienti provenienti da: Italia, n=113; Inghilterra, n=14; Uruguay, n=4; USA, n=4; Spagna, n=3; Germania, n=2; Francia, n=1; Belgio, n=1; Colombia, n=1. Le diagnosi genetiche erano le seguenti: FHL3 n=62 (43%), FHL2 n=58 (41%), XLP n=8 (6%), FHL5 n=7 (5%), SG n=3, CHS n=2, LPI n=2, CATCH22 n=1. Nonostante la somiglianza del quadro clinico l'età media alla diagnosi era minore in FHL2 (mediana 2,3 mesi) che in FHL3 (mediana 5,3 mesi). Un quarto dei pazienti è stato diagnosticato ad una età superiore a 4,5 anni, il più anziano a 27 anni. La prevalenza di FHL3 sembra comparabile a quella di FHL2; FHL5 rende conto di una minoranza di casi mentre FHL4 non è mai stata diagnosticata nel nostro studio. Sulla base delle conoscenze attuali, un difetto genetico può essere assegnato a circa 80% dei casi familiari, supportando l'indicazione al trapianto di cellule staminali ematopoietiche e permettendo la selezione di donatori familiari, il counselling e la diagnosi prenatale.

C014

MUTAZIONI IN PROTEINE RIBOSOMIALI IN PAZIENTI ITALIANI CON ANEMIA DI BLACKFAN DIAMOND

Quarello P,¹ Garelli E,¹ Carando A,¹ Lorenzati A,¹ Rivetti E,¹ Ansaldi G,¹ Davitto M,¹ Boria I,² Aspesi A,² Dianzani I,² Ramenghi U¹

¹Ematologia, Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università di Torino; ²Dipartimento di Scienze Mediche, Università del Piemonte Orientale, Novara, Italy

Introduzione. L'anemia di Blackfan-Diamond (DBA; MIM 205900) è una rara insufficienza midollare con esordio in età pediatrica, dovuta a un difetto intrinseco dei progenitori eritropoietici. Malformazioni somatiche sono presenti nel 40% dei pazienti. Per circa 10 anni la mutazione del gene RPS19 è stata la sola riscontrata; essa rappresenta il 25% dei casi mutati. Negli ultimi 4 anni sono state segnalate mutazioni a carico di altri geni (RPS24, RPS17, RPL35A, RPL5, RPL11, RPS7) codificanti per proteine sia della subunità ribosomiale maggiore che di quella minore. Recentemente, Doherty *et al.* (Am J Hum Genet, 2010), hanno descritto il coinvolgimento di altri due geni, RPS10 e RPS26, in circa il 10% dei pazienti DBA. Riportiamo la ricerca di mutazioni eseguita sui pazienti italiani.

Metodi. Abbiamo sequenziato gli esoni e la regione di confine esone-introne di RPS19 in 135 pazienti DBA italiani e i geni RPS24, RPL35A, RPL5, RPL11 in 96 pazienti non mutati in RPS19. Ad oggi abbiamo sequenziato i geni RPS26 e RPS10 in 23/68 pazienti non mutati negli altri geni; il sequenziamento di questi due geni nei rimanenti 45 è in corso. Cento cromosomi normali sono stati studiati per ogni mutazione identificata per escludere polimorfismi.

Risultati. Nell'analisi della coorte dei 135 pazienti Italiani, sono risultate 39 mutazioni nel gene RPS19 (29%), 14 (10%) nel gene RPL5 e 12 (9%) in RPL11. Solo 2 (1.5%) pazienti riportavano mutazioni in RPS24. Nessuna mutazione è stata riscontrata in RPL35A. Relativamente agli ultimi due geni identificati, abbiamo trovato 3 mutazioni eterozigoti in RPS26 e 1 in RPS10. Le mutazioni in RPS26 sono una mutazione missense (c.3G>A) che coinvolge il primo codone ATG, una delezione di 4bp nell'esone 3 che determina uno stop codon prematuro e una mutazione nel sito di splicing donatore dell'introne 1. Nel gene RPS10 è stata riscontrata una mutazione missense con la sostituzione di una Treonina con un'Isoleucina al codone 138. Tre delle quattro mutazioni sono nuove (mai descritte in letteratura). Tutte le mutazioni di RPS 26 e la mutazione di RPS10 sono de novo. I pazienti non presentavano nessuna malformazione. Tutti i pazienti mutati in RPS26 non erano rispondenti al trattamento steroideo e quindi trasfusione dipendenti.

Conclusioni. L'analisi di mutazione in 5 geni di proteine ribosomali (RPS19, RPL5, RPL11, RPS10 and RPS26) consente la diagnosi molecolare in oltre il 50% di tutti i casi DBA. Mutazioni in RPL5 e RPL11 sono associate con malformazioni della mano e del palato. Mutazioni in RPS26 non presentano correlazione con malformazioni, ma si associano a un fenotipo grave in termini di trasfusione dipendenza.

C015

COMPLICANZE NELLA TALASSEMIA INTERMEDIA

Barella S,¹ Giagu N,¹ Coni E,² Galanello R^{1,2}

¹2a Clinica Pediatrica - Università degli Studi di Cagliari- Ospedale Regionale per le Microcitemie ASL8-Cagliari; ²Scuola di Specializzazione in Pediatria- Università degli Studi di Cagliari- Ospedale Regionale per le Microcitemie ASL8, Cagliari, Italy

Introduzione ed obiettivi. Il termine talassemia intermedia



include un ampio spettro di fenotipi di gravità variabile, che hanno in comune la non dipendenza dalle trasfusioni. Nel decorso della malattia possono insorgere complicanze a carico di vari organi e apparati. È in genere presente un sovraccarico marziale secondario ad aumentato assorbimento intestinale, legato all'anemia cronica. *Materiali e*

Metodi. Abbiamo studiato 62 pazienti (34 maschi; 28 femmine) con talassemia intermedia (età media 37anni; range 14-70). 41 pazienti sono omozigoti per mutazioni beta 0, gli altri sono interazioni beta0/beta+ e fenotipi più rari. Un'interazione con l'alfa talassemia è presente in 25 pazienti (40%). L'Hb media è di 8.6 grammi/decilitro (range 6.0-13.3); in 12 pazienti è stato necessario somministrare una terapia con Idrossiurea per la progressiva riduzione dei livelli di Hb. 26 pazienti non sono mai stati trasfusi, gli altri hanno ricevuto sporadiche trasfusioni (non più di 12), soprattutto in corso di infezioni o in occasione di interventi chirurgici. 44 pazienti sono splenectomizzati. La ferritina media è di 488 nanogrammi/millilitro (range 40-3990); la concentrazione di ferro epatico è risultata in genere aumentata (maggiore di 2 microgrammi/grammo di peso secco) in rapporto all'età. La RMN cardiaca, effettuata in 23 pazienti, ha presentato valori di T2* normali, compresi tra 34 e 61 ms.

Risultati. I risultati sono riassunti nella Tabella 1. Dei 4 pazienti con insufficienza renale, 2 sono stati sottoposti a dialisi e 1 ha effettuato il trapianto di rene. 9 pazienti sono deceduti: 5 per scompenso cardiaco destro, 1 per sepsi (14 anni dopo la splenectomia), 1 per complicanze post-TMO, 1 per epatocarcinoma (cirrosi secondaria ad epatite cronica C positiva e marcato sovraccarico marziale epatico), e 1 per anemizzazione grave.

Tabella 1. Complicanze nei pazienti con talassemia intermedia

| | N° Pazienti | % | Cardiovascolari | N° Pazienti | % |
|--------------------------|-------------|----|------------------------------|-------------|----|
| Osteoporosi | 41 | 66 | | | |
| Colelitiasi | 42 | 68 | Aritmie | 16 | 25 |
| Eritroidesi Extramid | 25 | 40 | Ipertensione polm | 13 | 21 |
| Ulcere Arti Inferiori | 15 | 24 | Tromboflebiti | 12 | 19 |
| Pseudoxanthoma Elasticum | 18 | 29 | Frazione di eiezione ridotta | 10 | 16 |
| Endocrine | | | Scompenso cardiaco dx | 7 | 11 |
| Diabete | 8 | 13 | Miocardipatia dilatativa | 6 | 10 |
| Ipotiroidismo | 7 | 11 | Renali | | |
| Ipoparatiroidismo | 2 | 3 | Proteinuria | 32/38 | 84 |
| Ipgonadismo | 2 | 3 | Insufficienza Renale | 4 | 6 |

Conclusioni. Nonostante la definizione di talassemia intermedia questa patologia presenta spesso un fenotipo grave, con un'alta incidenza di complicanze legate soprattutto all'anemia cronica, spesso severa. Meno evidenti sono le complicanze legate al sovraccarico di ferro e in particolare va evidenziata in questo gruppo di pazienti non o poco trasfusi, l'assenza di sovraccarico marziale cardiaco. L'elevata incidenza di complicanze renali conferma la necessità di ulteriori studi sul rene nella talassemia intermedia. L'epatocarcinoma rappresenta una complicanza temibile nei pazienti con epatite C e sovraccarico marziale.

C016

SINDROME DI WISKOTT-ALDRICH E PIASTRINOPENIA X-RECESSIVA: CARATTERISTICHE CLINICHE, IMMUNOLOGICHE E STORIA NATURALE DI 74 PAZIENTI CON WAS/XLT

Soresina A, Notarangelo LD, Sorlini A, Ventura A, Locatelli F, Dufour C, Galanello R, Zanesco L, Izzi G, De Mattia D, Azzari C, Cornelli PE, Ricci A, Rossi P, Porta F, Mazza C, Moratto D, Giliani S, Rondelli R, Pession A, Ugazio AG, Plebani A, Porta F, Notarangelo LD

Per il Gruppo di Lavoro Immunodeficienze AIEOP

Dopo la condivisione e l'approvazione delle Raccomandazioni per sindrome di Wiskott Aldrich (WAS) e Piastrinopenia X-recessiva (XLT), nel 2004 è iniziato l'arruolamento dei pazienti con WAS-XLT, centralizzando i dati nella Banca Dati specifica web-based. A dicembre 2009 sono 74 i pazienti arruolati, ai quali è stata eseguita l'analisi di mutazione del gene WASP e l'espressione della proteina WASp nel Laboratorio centralizzato di Brescia. I criteri di inclusione previsti (numero piastrine inferiore a 100.000/mm³ e volume piastrinico inferiore a 6fL) sono risultati avere una sensibilità del 99%: la mediana del numero di piastrine è 28.000/mm³ e la mediana del volume piastrinico è 5,1 fL. Sulla base del tipo di mutazione, dell'espressione della proteina WASp e del fenotipo clinico abbiamo distinto 52 pazienti WAS e 22 XLT. L'espressione della proteina è risultata assente o molto ridotta in tutti i pazienti WAS, mentre molto ridotta o solo ridotta nei pazienti XLT. L'età mediana alla diagnosi è 8 mesi per i soggetti WAS e 5,9 anni per i soggetti XLT. Gli esami immunologici hanno mostrato valori di linfociti B e T periferici alla diagnosi sovrapponibili nei pazienti WAS e XLT. Al follow-up tutti i pazienti mostrano progressiva linfocitopenia correlata con l'età, indipendentemente dal grado di espressione della proteina WASp. Riguardo ai livelli di immunoglobuline sieriche non abbiamo osservato differenze significative tra i pazienti WAS ed XLT sia alla diagnosi che al follow-up; tutti presentano bassi livelli di IgM. Ad oggi il Trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) costituisce l'unica strategia "curativa". L'età mediana al TCSE è di 20,4 mesi e la sopravvivenza post-trapianto è dell'87% per il MUD, del 83% per il MFD, mentre per il PMUD e per il PMFD è rispettivamente del 60% e del 33%. Complessivamente, a Dicembre 2009 la sopravvivenza a 25 anni dalla diagnosi è del 93% per gli XLT e del 76% per gli WAS. Per i pazienti WAS non trapiantati e per i soggetti XLT le strategie terapeutiche si basano sulla profilassi con cotrimoxazolo, la terapia sostitutiva con Immunoglobuline e le vaccinazioni contro patogeni capsulati. Tuttavia gli schemi applicati sono ancora molto eterogenei. Le conoscenze acquisite da una casistica così numerosa, gli ulteriori sviluppi nella comprensione della patogenesi e i nuovi trials nel campo della terapia genica ci permetteranno di meglio definire le raccomandazioni terapeutiche migliori sia per i pazienti WAS che XLT.

P120

RUOLO DI AKT E DELLA SUA FUNZIONE COOPERATIVA CON BCL-XL NELLA EVOLUZIONE DELLE LEUCEMIE LINFOBLASTICHE ACUTE IN ETÀ PEDIATRICA

Iannotta A, D'Angelo V, Indolfi P, Barone D, Ramaglia M, Di Martino M, Pecoraro G, Fusco C, Di Pinto D, Oreste M, Gualdiero G, Indolfi C, Casale F

Servizio Oncologia Pediatrica Dipartimento di Pediatria Seconda Università degli Studi di Napoli, Italy

Introduzione. Il pathway PI3K/AKT è attivato da numerosi stimoli cellulari e regola fondamentali funzioni come trascr-

zione, proliferazione, crescita e sopravvivenza ed il suo coinvolgimento nello sviluppo di neoplasie. Numerosi studi mostrano un forte legame tra l'up-regolazione della forma fosforilata di AKT (pAKT) e lo sviluppo di chemioresistenza. Scopo del nostro studio è stato quello di valutare lo stato di fosforilazione di AKT ed i livelli di espressione dell'anti-apoptotico Bcl-xL alla diagnosi e alla eventuale recidiva per dimostrare una loro possibile funzione cooperativa nell'evoluzione delle Leucemie Linfoblastiche Acute (LLA) in età pediatrica.

Materiali e Metodi. Sono stati studiati 82 bambini affetti da LLA, diagnosticati e trattati presso il Servizio di Oncologia Pediatrica della Seconda Università di Napoli. È stata effettuata un'analisi quantitativa mediante Western Blotting utilizzando anticorpi contro la regione C-terminale di Bcl-xL, di AKT basale e verso la Ser-473 di pAKT.

Risultati. È stata evidenziata una fosforilazione costitutiva di AKT in 52/82 (63%) campioni ed una espressione di Bcl-xL in 48/82 (58%) campioni con una up-regolazione di una singola proteina in 35/82 (43%) (19 pAKT e 16 Bcl-xL) e di entrambe le proteine in 33/82 (40%) campioni. In 14/82 (17%) casi invece entrambe le proteine sono risultate negative. In rapporto alla risposta alla chemioterapia, tra i 33 casi, positivi ad entrambe le proteine 17 hanno sviluppato chemioresistenza o recidiva di malattia mentre dei 14 campioni negativi solo un caso ha sviluppato recidiva (P=0.04). Nessuna differenza statisticamente significativa invece è stata rilevata negli altri due sottogruppi. L'analisi proteica alla recidiva ha rilevato una incrementata up-regolazione di pAKT (27/35=77%) e di Bcl-xL (24/35=69%) confermando il ruolo dell'attivazione costitutiva di pAKT nella progressione di malattia e la sua funzione cooperativa con Bcl-xL.

Conclusioni. Questo studio ha per la prima volta dimostrato, *in vivo*, l'attivazione costitutiva di AKT nelle LLA pediatriche e la sua funzione cooperativa con Bcl-xL nella evoluzione della malattia anche se i risultati ottenuti necessitano di conferme su più ampia casistica. La conferma del coinvolgimento di pAKT nelle LLA pediatriche potrebbe dare un ulteriore impulso per l'utilizzo di inibitori di pAKT nel trattamento delle leucemie infantili, come già sottolineato in studi effettuati su linee cellulari.

P121

STUDIO GENOTIPO-FENOTIPO DELLA LINFOISTOCITOSI EMOFAGOCITICA FAMILIARE DA DEFICIT DI MUNC 13-4

Sieni E,¹ Cetica V,¹ Beutel K,² Santoro A,³ Mastrodicasa E,⁴ Meeths M,⁵ Entesarian M,⁵ zur Stadt U,² Pende D,⁶ Griffiths GM,⁷ Henter J-I,⁵ Janka G,² Aricò M¹

¹Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica, A.O.U. A. Meyer, Firenze, Italy; ²Department of Pediatric Hematology and Oncology, U.M.C. Hamburg Eppendorf, Hamburg, Germany; ³U.O. Ematologia I, A.O. Ospedali Riuniti Villa Sofia - Cervello, Palermo, Italy; ⁴Unità di Oncoematologia Pediatrica, A.O. S.M. Misericordia, Perugia, Italy; ⁵Childhood Cancer Research Unit, Karolinska institutet, Stockholm, Sweden; ⁶Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova, Italy; ⁷Cambridge Institute for Medical Research, Addenbrookes Hospital, Cambridge, UK

La linfoistocitosi emofagocitica familiare (FHL) è un disordine geneticamente eterogeneo, caratterizzato da febbre, epatosplenomegalia, citopenia e talvolta interessamento del SNC. La mutazione del gene UNC13D che codifica per la proteina MUNC 13-4, essenziale per l'esocitosi dei granuli citolitici, è responsabile della FHL3. Ad oggi non esistono studi genotipo-fenotipo su ampie casistiche ad eccezione di un recente lavoro eseguito su pazienti affetti da FHL2. Scopo del presente stu-

dio è quello di analizzare le correlazioni genotipo-fenotipo in un'ampia coorte di pazienti affetti da FHL3. Il consorzio formato da Italia, Germania e Svezia ha concordato di raccogliere in un data-base congiunto i dati clinici e genetici di tutti i pazienti noti con FHL3 diagnosticata sulla base di mutazioni bialleliche di UNC13-4. Sono stati analizzati 83 pazienti (46 M, 37 F; età mediana: 4,4 mesi) con diagnosi di FHL3 posta tra il 1981 e il 2009, provenienti dai centri di Firenze (n=54), Amburgo (n=16) e Stoccolma (n=13). Origine etnica: caucasica n=57, turca n=8, asiatica n=7, ispanica n=4 (non riportata n=4). I criteri diagnostici riscontrati: piastrinopenia (96%), splenomegalia (95%), febbre (89%), anemia (86%). Il coinvolgimento SNC era presente in 50/80 (62%), dato significativamente superiore a quello riportato in letteratura per la FHL2 (n=31/86; 36%) (P=0.001). Sono state osservate 53 diverse mutazioni: missense (17), distruttive (14 frameshift, 12 nonsense) e 10 splice errors. Di esse 15 non erano note. Nessuna mutazione era ristretta a singole etnie. Nella ipotesi che un difetto completo della proteina si associ ad un difetto funzionale maggiore e quindi a manifestazioni anche cliniche più evidenti, abbiamo suddiviso i pazienti in sottogruppi per tipo di mutazione. Mutazioni distruttive erano significativamente associate con età d'esordio più precoce (P=0.001). La espressione di CD107a, l'attività NK e l'espressione della proteina Munc 13-4 sono risultate ridotte o assenti in tutti i pazienti studiati tranne uno. Le mutazioni di UNC13-4 sono distribuite in tutto il gene e sono responsabili di un difetto funzionale di grado variabile che causa FHL3 in diverse parti del mondo. Non sono note mutazioni ristrette ad etnie specifiche. Il quadro clinico di FHL3 è indistinguibile da FHL2, ma ha più spesso un interessamento SNC. Il difetto di degranolazione rilevato con CD107 è un marcatore sensibile per la diagnosi.

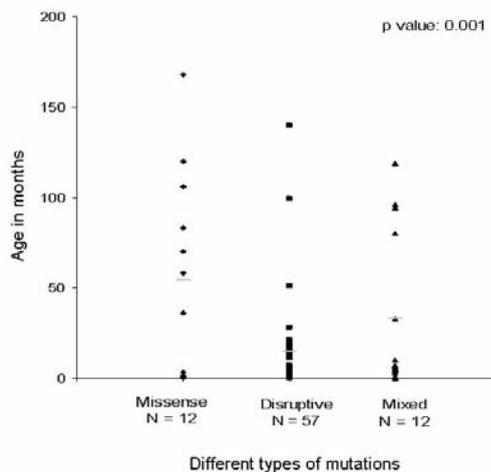


Figura.

P122

LA SINDROME DA ANTICORPI ANTI-FOSFOLIPIDI NEL BAMBINO

Lassandro G, Del Vecchio GC, Ranieri P, Fracchiolla D, Tesse R, Cardinale F, Santoro N, De Mattia D, Giordano P

Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva, Università di Bari, Italy

Introduzione ed obiettivi. L'associazione di eventi trombotici o aborti ricorrenti e la presenza in circolo di anticorpi anti-fosfolipidi (aPL) definisce la Sindrome da Anticorpi anti-Fosfolipidi



(SAF). La SAF può presentarsi come SAF non associata (SAF I), o in associazione a: malattie reumatologiche, neoplasie, processi infettivi, reazioni a farmaci (SAF II). I markers sierologici della SAF, un gruppo eterogeneo di anticorpi, sono gli aPL: lupus anticoagulant (LAC), anticardiolipina (aCL), antibeta2-glicoproteina (antibeta2-GPI), falsa positività ai test per la sifilide (VDRL). La SAF in età pediatrica è stata per diverso tempo argomento di singoli case report, solo recentemente è stato istituito il primo registro mondiale.

Metodi. Abbiamo scelto di confrontare la nostra esperienza sulla SAF con la letteratura conducendo uno studio retrospettivo e studiato le caratteristiche dei soggetti positivi per aPL.

Risultati. Abbiamo arruolato un campione di 44 pazienti (21 F e 23 M) in età pediatrica (mediana 142 mesi di vita; minimo 9 mesi massimo 293 mesi) screenati per aPL negli ultimi 10 anni presso il laboratorio di coagulazione del Policlinico di Bari. 35 pazienti [Gruppo 1] avevano esclusivamente una positività per aPL negativizzatasi entro dodici settimane, gli altri 9 pazienti (5 F e 4 M) [Gruppo 2] erano così distinti: 2 SAF II caratterizzate da trombosi cerebrali e 7 con persistenza degli aPL, oltre le dodici settimane, riscontro di malattia sistemica (3 LES, 2 artrite reumatoide, 1 asma, 1 emangioma dell'arto inferiore destro) ma assenza di eventi trombotici. Nel Gruppo 1 si sono rilevate diverse forme post infettive.

Conclusioni. Dai dati a nostra disposizione emerge che non c'è differenza statisticamente significativa tra il gruppo 1 ed il gruppo 2 per quel che concerne l'aPTT, l'aPTT mixing, l'aPTT LA, l'aPTT LA mixing, il KCT, il KCT mixing, il DRVVT, il DRVVT mixing, gli antibeta2-GPI IgM, gli antibeta2-GPI IgG, gli ACA IgM; mentre gli ACA IgG risultano presenti ad alto titolo nel gruppo 2 ($P < 0.05$). Si evince, inoltre, la frequente transitoria positività degli aPL e, qualora gli stessi persistano, la scarsa evenienza di incidenti vascolari. Resta da stabilire se alcune delle manifestazioni non trombotiche da noi riscontrate in associazione alla positività degli anticorpi [Gruppo 2] possano rientrare nei criteri classificativi della SAF pediatrica.

P123

VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI ICTUS MEDIANTE DOPPLER TRANSCRANICO, ECODOPPLER TRANSCRANICO E ANGIORM NEI BAMBINI CON MALATTIA DREPANOCITICA

Colombatti R,¹ Rampazzo P,² Manara R,³ Farina FM,²
Onofri A,² Baracchini C,² Ermani M,² Donà L,²
Meneghetti G,² Carli M,¹ Sainati L¹

¹Clinica di Emato-Oncologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Università di Padova; ²Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Padova; ³Servizio di Neuroradiologia, Università di Padova, Italy

Introduzione ed obiettivi. Nella Malattia Drepanocitica (MD) l'11% dei bambini presenta un ictus prima dei 20 anni. Il Doppler (TCD) e l'EcoDoppler transcranico (TCCD) permettono di individuare i pazienti a rischio di ictus in base alle velocità di flusso delle arterie intracraniche. Pazienti con velocità anormali (maggiori di 200 cm/sec al TCD) devono iniziare regime trasfusionale cronico. L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare l'efficacia delle indagini ultrasonografiche transcraniche nel rilevare le stenosi delle arterie della base cranica confrontando i quadri emodinamici rilevati dal TCD e dal TCCD tra di loro e con l'AngioRM.

Metodi. Nel 2009 TCD e TCCD sono stati eseguiti ai pazienti di età maggiore di 2 anni afferenti alla Clinica di Emato-oncologia Pediatrica. Per il TCD sono stati applicati i criteri dello STOP (Stroke Prevention) trial per definire le velocità "Normali" (inferiori a 170), "Condizionali" (tra 170 e 200), "Alte-

rate" (oltre i 200) a livello dell'Arteria Cerebrale Media e della Carotide interna distale. Nei casi con velocità Condizionali o Alterate è stata eseguita la AngioRM.

Risultati. 49 bambini (età 2-14 anni), affetti da HbS/HbS (44), HbS/HbC (4) e HbS/Betathalassemia (1), senza precedenti ictus, sono stati sottoposti a TCD e TCCD. In 24 casi il TCD e il TCCD erano entrambi normali. In 17 casi le velocità erano "Condizionali" mentre in 8 casi erano "Anormali". 15/25 bambini con velocità alterate hanno eseguito AngioRM: in 8 era normale, in 5 evidenziava stenosi multiple con aspetto di Moya-Moya, in 2 non era valutabile per scarsa compliance. Le stenosi multiple rilevate dall'AngioRM erano state tutte evidenziate dal TCCD mentre solo in 3/5 casi dal TCD. Il TCCD ha mostrato una sensibilità del 100% e una specificità del 75% mentre il TCD ha mostrato una sensibilità del 60% e una specificità del 75%, considerando l'AngioRM come gold standard. La percentuale di concordanza rispetto all'AngioRM è stata rispettivamente dell'85% per il TCCD e del 69% per il TCD.

Conclusioni. Il TCD e il TCCD sembrano avere analoghe specificità, mentre il TCCD appare più sensibile nel rilevare le stenosi delle arterie intracraniche, soprattutto se interessano assi vascolari multipli, che nei pazienti affetti da MD hanno aspetti simili alla malattia di Moya-Moya. La profonda e complessa compromissione degli assi vascolari intracranici nella MD richiede un accurato approccio diagnostico con avanzate tecniche strumentali interdisciplinari.

| Correlazione AngioRM e TCCD | | TCCD | | |
|-----------------------------|----------|---------|----------|--------|
| | | Normale | Alterato | Totale |
| AngioRM | Normale | 6 | 2 | 8 |
| | Alterato | 0 | 5 | 5 |
| | Totale | 6 | 7 | 13 |

| Correlazione AngioRM e TCD | | TCD | | |
|----------------------------|----------|---------|----------|--------|
| | | Normale | Alterato | Totale |
| AngioRM | Normale | 6 | 2 | 8 |
| | Alterato | 2 | 3 | 5 |
| | Totale | 8 | 5 | 13 |

Figura.

P124

STRESS OSSIDATIVO CRONICO NEI PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA ANEMIA FALCIFORME

Marino F, Cantarini M.E, Masetti R, Lega S, Fernicola P, Astolfi A, Libri V, Rondelli R, Facchini E, Pession A

Oncologia ed Ematologia Pediatrica "Lalla Seràgnoli", Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, università di Bologna, Bologna, Italy

Introduzione ed obiettivi. i pz affetti da anemia falciforme hanno un alto potenziale di stress ossidativo (SO) che risulta essere strettamente connesso con la severità dell'emolisi, con il danno endoteliale e con i ricorrenti episodi vaso-occlusivi. Numerosi studi in letteratura hanno evidenziato che i livelli plasmatici di diverse vitamine tra le quali la vitamina E, sono

più bassi in pz affetti da anemia falciforme rispetto ai controlli sani. L'obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare *in vivo* se la supplementazione di vitamina E al dosaggio di 100 mg/die per un periodo di 6 mesi ha il potere di ridurre lo SO e quindi limitare i danni da esso indotti.

Materiali e Metodi. 13 pz (7 F, 6 M) di età compresa tra 4 e 19 anni, 11 affetti da Drepanocitosi (HbSS) e 2 da Microdrepanocitosi (HbS/beta0-talassemia) sono stati sottoposti a monitoraggio seriato dello SO la cui valutazione è stata eseguita mediante 2 metodiche diverse: determinazione sierica della concentrazione di idroperossidi (ROMS) e valutazione mediante qPCR, dell'espressione di HMOX1 e CDKN1A, geni coinvolti nel pathway del catabolismo dell'eme la cui iperespressione è associata all'attivazione dei meccanismi di risposta compensatoria al danno ossidativo.

Risultati. Il 91% dei casi (11/12 pz) ha presentato uno SO superiore rispetto ai valori di normalità associato nel 91% dei casi, a una riduzione della concentrazione plasmatica di Vitamina E. Tuttavia, a 6 mesi dall'introduzione di terapia con Vitamina E si è osservato un incremento dello SO. In particolare modo è risultata aumentata, sia la concentrazione sierica dei ROMS (p 0.01), sia l'espressione genica di HMOX1 (P 0.04). (Figura 1A) è stato inoltre evidenziato che esiste una correlazione statisticamente significativa tra SO e dosaggio di vitamina E, nel senso opposto rispetto a quello atteso. Un aumento della concentrazione di Vitamina E, sembra infatti comportare un aumento dell'entità dello SO (P 0.04) (Figura 1B)

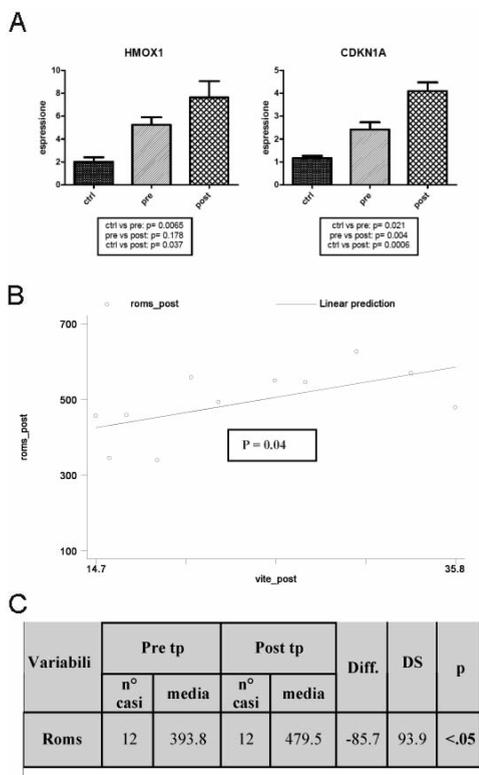


Figure 1. (A) Espressione genica di CDKN1A e HMOX1 e concentrazione sierica di ROMS (analisi mediante t-test) prima e dopo terapia con Vitamina E. (B) Analisi di regressione tra stress ossidativo e Vitamina E pre e post trattamento.

Conclusioni. Il nostro studio pilota, pur con i considerevoli limiti legati alla esiguità della casistica studiata, controindica la

supplementazione di Vitamina E al dosaggio di 100 mg/die nei pz pediatrici affetti da anemia falciforme. Ulteriori studi clinici si rendono pertanto necessari al fine di definire di ciascuna sostanza ad azione antiossidante di cui siano stati evidenziati effetti positivi in studi *in vitro*, efficacia e relativo dosaggio *in vivo*.

P125
EFFICACIA DELL'IMATINIB IN BAMBINI ED ADOLESCENTI CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA PH+ TRATTATI IN FASE CRONICA

Giona F,¹ Putti MC,² Santoro N,³ Gottardi E,⁴ Ladogana S,⁵ Micalizzi C,⁶ Iaria C,⁷ Consarino C,⁸ Burnelli R,⁹ Rea M,¹ Moleti ML,¹ Testi AM,¹ Cavillo M,⁶ Cecinati V,³ Nanni M,¹ Messina C,² Diverio D,¹ Varotto S,² Biondi A,¹⁰ Pession A,¹¹ Saglio G,⁴ Foà R¹

¹Dipartimento di Biotecnologie Cellulari ed Ematologia, Università "La Sapienza", Roma; ²Unità di Emato-Oncologia, Dipartimento di Pediatria, Università di Padova; ³Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva, Unità di Pediatria "F. Vecchio", Università di Bari; ⁴Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino a Orbassano, Torino; ⁵Unità di Emato-Oncologia, Dipartimento di Pediatria, Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo; ⁶Dipartimento di Ematologia e Oncologia Pediatrica, Istituto Gaslini, Genova; ⁷Divisione di Ematologia, Azienda Ospedaliera "Bianchi-Melacrino-Morelli", Reggio Calabria; ⁸Unità di Emato-Oncologia, Azienda Ospedaliera "Pugliese-Ciaccio", Catanzaro; ⁹Sezione di Pediatria, Università di Ferrara; ¹⁰Dipartimento di Pediatria, Università di Milano-Bicocca, Ospedale S. Gerardo, Monza; ¹¹Unità di Emato-Oncologia, Dipartimento di Pediatria, Università di Bologna, Italy

Introduzione e obiettivi. L'imatinib (IM) è utilizzato nella terapia dei bambini con LMC Ph⁺, tuttavia i dati disponibili sono scarsi. Obiettivo dello studio è stato valutare l'efficacia dell'IM in pazienti di età inferiore a 18 anni con LMC Ph⁺ in fase cronica (FC). **METODI** Sulla base di linee guida, i pazienti con LMC Ph⁺ in FC sono stati trattati con IM al dosaggio di 340 mg/m²/die. Il consenso informato è stato ottenuto in tutti i casi. Studi di citogenetica e di biologia molecolare per la determinazione quantitativa del trascritto BCR-ABL sono stati effettuati ogni 3 mesi su SVP e MO. **RISULTATI** Da marzo 2001 a maggio 2009, sono stati reclutati, da 8 centri, 29 pazienti (12 F, 17 M con età mediana di 11,10 anni, range:3,6-17,10) con LMC Ph⁺ in FC. 25 pazienti erano stati pretrattati con idrossiurea e 5 con Interferon. Tutti i pazienti, compresi 7 con fratello HLA compatibile, hanno ricevuto IM ad una dose mediana di 318 mg/m²/die. è stata osservata tossicità ematologica (grado 2-3) in 7 pazienti ed extraematologica (grado 3-4) in 11: gastrointestinale (4), dolori muscolari (4), alterazioni nel metabolismo osseo (4), riduzione della crescita (3). Tre pazienti hanno interrotto l'IM per tossicità grave (1 trattato con dasatinib, 1 sottoposto a TCS ed 1, in remissione completa molecolare, ha sospeso ogni trattamento). 24/25 pazienti hanno ottenuto remissione citogenetica completa (RCC) dopo una mediana di 6 mesi (range 3-12); di questi, 1 ha presentato recidiva citogenetica dopo 33 mesi e 1 è stato perso al follow-up in RCC. Dopo 12 mesi di IM, tutti i pazienti valutabili erano in RCC e 10/11 (91%) presentavano risposta molecolare maggiore (RMM, definita come BCR-ABL inferiore a 0.1%). Per ridurre le alterazioni del metabolismo osseo e favorire la crescita, 8 pazienti in RMM assumono IM allo stessa dose per 3 settimane/mese. Complessivamente, 8 pazienti sono stati trapiantati (6 da fratello identico, 2 dei quali in RCC, e 2 da donatore volontario) dopo una mediana di 6 mesi (range 3-51). Tutti i pazienti valutabili sono vivi in RCC e/o RMM (8 dopo TSC, 18 in trattamento con IM, 1 con dasatinib, 1 senza terapia),



dopo una mediana di 40 mesi. CONCLUSIONI IM si è dimostrato efficace in bambini ed adolescenti con LMC inducendo un'elevata percentuale di RCC e RMM. Solo il 10% dei pazienti ha sospeso l'IM per tossicità. La terapia ad intermittenza sembra migliorare il metabolismo osseo e la crescita nei pazienti prepuberi senza ripercussioni sulla malattia.

P126**TROMBOCITEMIE IN ETÀ PEDIATRICA: CARATTERISTICHE CLINICHE E BIOLOGICHE, APPROCCIO TERAPEUTICO E FOLLOW-UP DI 50 PAZIENTI**

Giona F,¹ Teofili T,² Cecinati V,³ Palumbo G,¹ Moleti ML,¹ Rea M,¹ Testi AM,¹ Orlando SM,⁴ Piedimonte M,¹ Nunes V,¹ Capodimonte S,² Nanni M,¹ Larocca LM⁵ Foà R¹

¹Dipartimento di Biotecnologie Cellulari ed Ematologia, Università "La Sapienza", Roma; ²Dipartimento di Ematologia, Università Cattolica, Roma; ³Dipartimento Biomedicina Età Evolutiva, Università di Bari; ⁴Fondazione GIMEMA, Roma; ⁵Dipartimento di Patologia, Università Cattolica, Roma, Italy

Introduzione e obiettivi. La diagnosi e la gestione clinica dei bambini con trombocitemia, patologia rara in età pediatrica, sono mutate dall'esperienza negli adulti. Anche se le caratteristiche cliniche sono simili, recenti studi hanno evidenziato peculiarità biologiche ed andamento clinico differente nei bambini. Gli obiettivi di questo studio retrospettivo sono stati: 1) caratterizzare le diverse forme di trombocitemia nell'infanzia; 2) analizzare i diversi farmaci utilizzati; 3) valutare l'evoluzione clinica.

Tabella 1. Caratteristiche cliniche, biologiche e follow-up a lungo termine nei 50 pazienti con trombocitemia.

| | TE (34 pz) | TF (16 pz) | P |
|---|--------------------|---------------------|---------|
| M/F | 10/24 | 7/9 | .35 |
| Età (anni): Mediana (range) | 15.53 (5.24-19.75) | 11.91 (0.22-17.45) | .048 |
| Globuli Bianchi (x10 ⁹ /L): | 9.88 | 8.43 | .215 |
| Mediana (range) | (5.62-22.22) | (5.17-16.06) | |
| Ht (%): Mediana (range) | 41.65 (29-53) | 36.15 (32.30-42.00) | .0047 |
| Piastrine (x10 ⁹ /L): | 1.109 | 990.5 | |
| Mediana (range) | (633-2.800) | (611-2.950) | .303 |
| Spleno ± Epatomegalia: | 8/32 (25%) | 2/15 (13%) | .702 |
| N° pazienti (%) | | | |
| Fibrosi midollare, n. di pz (%) | 29/34(85%) | 4/5(80%) | |
| Assente | 5 | 1/5 | 1.000 |
| 0-1→1 | 0 | 0 | |
| JAK2 ⁶¹⁷ mutato: N° pazienti (%) | 10/21 (48%) | 0/13 | .0049 |
| EECs positivo: N° pazienti (%) | 11/19 (58%) | 5/12 (42%) | .472 |
| PRV-1 positivo: N° pazienti (%) | 14/19 (74%) | 6/12 (50%) | .255 |
| Clonalità: N° pazienti (%) | 7/11 (64%) | 0/7 | .0128 |
| Mutazione MPLS505A: | 0/15 | 15/16 (94%) | <.00001 |
| N° pazienti (%) | | | |
| Farmaci citoreducenti: | 23/34 (68%) | 2/16 (12,5%) | .0006 |
| N° pazienti (%) | | | |
| Farmaci citoreducenti all'ultimo follow-up: N° pazienti (%) | 19/34(56%) | 1/16 (6%) | .007 |
| Evoluzione: fibrosi midollare | 3/34 (9%) | 0/16 | .542 |
| >2 + splenomegalia: N° pazienti (%) | | | |
| Eventi trombotici: N° pazienti (%) | 1/34 (3%) | 2/16 (12,5%) | .236 |
| N°Gravidanze/N° pazienti | 9/6 | 2/2 | .678 |
| aborti | 2 | - | |
| IVG | 2 | - | |
| Nati vivi | 5 | 2 | |
| Follow-up mediano (anni) (range) | 10.2 (0.37-27.28) | 11.02 (0.86-26.96) | |

Metodi. Sono stati valutati 50 pazienti con Trombocitemia Essenziale (TE) di età inferiore a 20 anni, osservati tra Dicem-

bre 1981 e Marzo 2009. La diagnosi era stata posta secondo i criteri del PVSG e, successivamente, del WHO. Dal 2002,37/50 pazienti sono stati studiati per: mutazione del JAK2V617F, crescita delle colonie endogene eritroidi (EECs), overespressione del PRV-1, trombopoietina (TPO) e suo recettore (c-MPL), la clonalità dell'emopoiesi nelle femmine.

Risultati. In considerazione dell'anamnesi familiare, in 31 pazienti abbiamo approfondito la caratterizzazione biologica per cui abbiamo identificato 16 (24,5%) con trombocitosi familiare (TF). Le caratteristiche cliniche, biologiche, la terapia ed il follow-up sono riportati nella Tabella 1. I pazienti con TF sono più giovani (P=.048) ed hanno un valore di Ht più basso (P<.004)rispetto a quelli con TE. Nessun paziente con TF presenta mutazione del JAK2V617F o clonalità. La mutazione del MPLS505A è stata riscontrata in 15/16 pazienti con TF e in 0/15 con TE (P inferiore a.00001). L'incidenza della mutazione JAK2V617F nelle forme sporadiche è simile a quella degli adulti. La terapia antiaggregante è stata utilizzata in 33 pazienti, quella citoreducentiva (prevalentemente idrossiurea, interferon e anagrelide) in 25, soprattutto TE (23/34 vs 2/16 TF, P=0006), per persistente e più elevata piastrinosi; 10 bambini, soprattutto con TF (7/16) non hanno ricevuto trattamento. Tre pazienti hanno sviluppato trombosi e 3 splenomegalia e/o fibrosi midollare. Non sono stati segnalati eventi emorragici. 8 donne hanno avuto 11 gravidanze. 2 pazienti non trattati hanno sviluppato una neoplasia. Tutti i pazienti sono vivi dopo un follow-up mediano di 11 anni.

Conclusioni. Nei bambini e negli adolescenti con trombocitosi è importante un'anamnesi familiare e una caratterizzazione biologica accurate per identificare le forme familiari che sembrano avere un andamento clinico differente.

P127**STUDIO RANDOMIZZATO CON IMMUNOGLOBULINE ANTI D, IMMUNOGLOBULINE G E METILPREDNISOLONE IN PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA PORPORA TROMBOCITOPENICA IDIOPATICA CRONICA**

Schiavetti A, Antonetti L, Duse M, Smacchia MP, Chiriaco D, Iacobini M

Dipartimento di Pediatria, Oncoematologia Pediatrica, Policlinico Umberto I, "Sapienza" Università di Roma, Italy

Introduzione ed obiettivi. La terapia ottimale della Porpora Trombocitopenia Idiopatica (PTI) cronica non è ancora perfettamente stabilita. Scopo dello studio è valutare il ruolo del trattamento con immunoglobuline anti-D (Ig anti-D) per via endovenosa (ev) a confronto con metilprednisolone ev e con immunoglobuline G ev (IVIG).

Metodi. Pazienti affetti da PTI cronica diagnosticata secondo le linee guida AIEOP, Rh positivi e non splenectomizzati, con conta piastrinica inferiore a 20.000/mg/L sono stati consecutivamente inseriti in uno studio randomizzato, previo consenso informato. I pazienti sono stati divisi in tre gruppi terapeutici: il primo gruppo riceveva trattamento con metilprednisolone alla dose di 15 milligrammi pro chilo ev per 3 giorni consecutivi, il secondo IVIG alla dose di 0,4 grammi pro chilo per tre giorni consecutivi ed il terzo Ig anti-D ev alla dose di 50 milligrammi pro chilo in unica somministrazione. La conta piastrinica veniva valutata al tempo 0, a 2, a 7, a 30 e a 60 giorni. Eventuale emolisi veniva inoltre valutata nel gruppo III, 1 ora dopo l'infusione.

Risultati. 18 bambini di età tra 3 e 13 anni, (16 maschi e 2 femmine) sono stati trattati: 6 pazienti nel I gruppo, 7 nel II gruppo e 5 nel III gruppo, rispettivamente. La conta piastrinica valutata a 2 e a 7 giorni post infusione è risultata aumentata in tutti e 3 i gruppi, ma le differenze non sono risultate sta-

tisticamente significative ($P=0.9$). Al controllo piastrinico ripetuto dopo 2 mesi, abbiamo riscontrato che i pazienti trattati con Ig anti-D avevano valori piastrinici superiori a 100.000/mg/L, mentre negli altri due gruppi le piastrine erano scese a valori inferiori a 20.000/mg/L ($P<0.05$). Effetti collaterali riscontrati: piccolo ipertensivo risolto spontaneamente in 1 paziente nel I gruppo, edema della glottide trattata con idrocortisone e antiistaminici in 1 paziente nel II gruppo, cianosi e tremore trattati con idrocortisone in 1 paziente nel III gruppo. Emolisi di grado lieve con test di Coombs positivo ed aumento della bilirubina indiretta si sono riscontrate in tutti i pazienti trattati con Ig anti-D.

Conclusioni. Dai nostri dati risulta che le Ig anti-D hanno durata d'azione più lunga rispetto a IVIG e cortisone, pertanto sarebbe importante averle di nuovo a disposizione, nelle forme croniche di PTI, in pazienti RH positivi e non splenectomizzati.

P128

RICOSTITUZIONE IMMUNOLOGICA DOPO TERAPIA CON RITUXIMAB DELLE CITOPENIE AUTOIMMUNI REFRATTARIE IN ETÀ PEDIATRICA: ANALISI DI UNO STUDIO PROSPETTICO MONOCENTRICO

Amendola G, Di Concilio R, Romano C, Amendolara M, Attianese G, Aurino AM, Di Filippo C, d'Urzo G

U.O.C. Pediatria-Tin, Ospedale "Umberto 1", Nocera Inferiore, Salerno, Italy

Introduzione ed obiettivi. Gli Autori riportano i risultati di uno studio prospettico sulla ricostituzione immune dei pazienti affetti da citopenie autoimmuni trattati con Rituximab.

Metodi. dal 2002 al 2009 sono entrati nello studio 24 pazienti, 19 con porpora trombocitopenica cronica (PTI), 3 con sindrome di Evans e 2 con anemia emolitica autoimmune: età media alla diagnosi 8 anni (range 1-15), età media alla terapia con Rituximab 11 anni (range 2-18). Tutti avevano fallito precedenti terapie (minimo 3); nessuno splenectomizzato. Tutti hanno ricevuto 4 infusioni del farmaco (375 mg/mq) e poi immunoglobuline endovena (IVIg) (400 mg/kg) ogni 3 settimane, per 6-8 mesi. I pazienti sono stati valutati secondo un protocollo, approvato dal Comitato etico locale e con il consenso informato dei genitori, che prevedeva una analisi completa immunologica (immunoglobuline sieriche, sottopopolazioni linfocitarie, markers autoanticorpali), prima della terapia, a 1 settimana, 3, 6, e 12 mesi dopo (oltre, se necessario).

Risultati. 13 pazienti hanno avuto una risposta completa (RC per conte piastriniche o PLT superiori a 150.000) o parziale (RP per PLT superiori a 50.000 e inferiori a 150.000), stabile ad un follow-up medio di 3 anni (range 1-7); 11, con PTI cronica, non hanno risposto e sono stati avviati ad altre terapie. La ricostituzione B linfocitaria si è avuta in genere tra 6-8 mesi con livelli di immunoglobuline stabili, tranne 3 casi. Caso 1: 16 anni, PTI cronica, in RC, a distanza di 32 mesi mostra livelli di B linfociti e di immunoglobuline sieriche indosabili; riceve IVIg ogni 3 settimane; nessuno episodio infettivo di rilievo. Caso 2: 17 anni, PTI cronica, in RP, a distanza di 15 mesi mostra livelli di B linfociti e IgM al di sotto dei valori normali; non pratica alcuna terapia; nessun episodio infettivo di rilievo. Caso 3: 18 anni, sindrome di Evans, 4 recidive di PTI, trattate con successo con Rituximab; attualmente in RP; a distanza di 12 mesi presenta livelli di B linfociti e immunoglobuline sieriche indosabili; pratica terapia con IVIg ogni 3 settimane; nessun episodio infettivo di rilievo.

Conclusioni. lo studio analizza in maniera sistematica e prospettica la ricostituzione immunologica, dopo terapia con Rituximab delle citopenie autoimmuni refrattarie su un'ampia

casistica pediatrica, mostrando che in un numero piccolo ma significativo di pazienti (3 su 24, circa il 12%) si verifica una alterata o comunque ritardata ricostituzione immunologica.

P129

EMANGIOMI INFANTILI LIFE-THREATENING: EFFICACIA DEL TRATTAMENTO CON PROPRANOLOLO

Vergine G,¹ Brachi S,¹ Marsciani A,¹ Pericoli R,¹ Pierleoni M,² Federici S,³ Vecchi V¹

¹Dipartimento Materno-Infantile, UO Pediatria; ²UO Dermatologia; ³Dipartimento Materno-Infantile, UO Chirurgia Pediatrica, Ospedale Infermi Rimini, Italy

Introduzione. L'emangioma infantile è la neoplasia più frequente dell'età pediatrica, interessando il 4-12% dei bambini, con una evidente prevalenza nel sesso femminile (F:M = 2,5-4:1) e nel pretermine. Gli emangiomi possono essere presenti alla nascita o più comunemente si manifestano nel primo mese di vita; si localizzano, nel 60% dei casi a livello di testa e collo, nel 25% dei casi a livello del tronco e nel 15% alle estremità. La storia naturale è caratterizzata da una fase proliferativa seguita da una fase auto-involutiva, durante la quale il tessuto angiomatico è sostituito da tessuto fibroadiposo. Infatti nelle prime settimane di vita si assiste ad una fase di rapido e progressivo sviluppo della neoformazione, della durata di 3-6 mesi, che talvolta si può prolungare fino a 24 mesi. Segue poi un periodo di stabilizzazione di pochi mesi, cui fa seguito l'involuzione spontanea. La regressione è completa nel 60% dei bambini a 4 anni e nel 76% dei bambini a 7 anni. Nella maggior parte dei casi, l'emangioma infantile si comporta come una neoformazione benigna, ma esistono alcune forme più aggressive ed invasive per dimensioni e/o localizzazione che possono rappresentare un problema clinico importante per il bambino. Tali forme sono definite "function-threatening" e "life-threatening". In particolare, l'emangioma epatico infantile diffuso può essere complicato da insufficienza cardiaca congestizia, ipotiroidismo secondario alla produzione da parte del tessuto emangiomatico di 3-iodo-tironina deiodinasi, insufficienza epatica fulminante e sindrome compartimentale addominale. L'approccio convenzionale nei casi complicati prevede l'uso sistemico di corticosteroidi, come trattamento di prima scelta e poi di interferon e vincristina come scelte terapeutiche successive. Una risposta favorevole ai suddetti farmaci è stata documentata nel 30-60% dei casi, gravata tuttavia dai numerosi effetti collaterali. Recentemente è stata segnalata la sorprendente efficacia terapeutica di un antiaritmico beta-bloccante: il propranololo. Descriviamo due casi di emangioma infantile "life-threatening" che hanno risposto in maniera spettacolare al propranololo. Nel primo caso si trattava di un emangioma epatico infantile diffuso, nel secondo caso l'emangioma si localizzava alla base del collo e prendeva contatto con la trachea senza peraltro comprimerla.

Caso clinico 1. La paziente giungeva alla nostra osservazione all'età di 2 mesi per la comparsa improvvisa di epatomegalia massiva associata a noduli sottocutanei e piccoli angiomi cutanei. L'indagine ecografica e la RMN addominale evidenziavano la completa sostituzione del parenchima epatico da parte di lesioni rotondeggianti multiple riccamente vascolarizzate. La biopsia epatica confermava il sospetto di emangioma epatico infantile. Per la possibile alterazione della funzionalità tiroidea secondaria ad aumentati livelli di attività della iodotironina deiodinasi tipo 3 nel tessuto angiomatico, con aumentata degradazione rispettivamente della tiroxina in rT3 e della triiodotironina in 3,3-diiodotironina, venivano dosati gli ormoni tiroidei con riscontro di TSH elevato (33.8 mU/L, v.n. 0.62-



8,05), lieve aumento del FT4 (17.5 ng/L, v.n. 8-17) e normalità del FT3 (3.6 ng/L, v.n. 1.8-4.6). All'età di 2 mesi, secondo protocollo GICOP veniva iniziata terapia con prednisone ad alte dosi (4 mg/kg/die) e con levotiroxina (1 mcg/kg/die). Nonostante la terapia, all'età di 4 mesi si assisteva ad un importante aumento delle lesioni epatiche, della circonferenza addominale e del valore di TSH (39.9 mU/L). Si assisteva inoltre ad un peggioramento clinico con comparsa di polidispnea, tachicardia ed un sovraccarico atriale destro con circolo ipercinetico. Veniva pertanto deciso di iniziare trattamento chemioterapico con vincristina (1.5 mg/m²/settimana per 45 giorni), seguita da un breve ciclo di ciclofosfamide senza un significativo miglioramento del quadro clinico, tanto che è stata presa in considerazione l'ipotesi di un trapianto di fegato vista la rapidità di progressione della malattia. All'età di 5 mesi veniva iniziato il trattamento con propranololo (1 mg/kg/die) che è stato ben tollerato: dopo circa una settimana di terapia era già evidente l'iniziale riduzione delle lesioni epatiche e dei livelli di TSH (9 mU/L). Nei mesi successivi l'emangioma epatico si riduceva ulteriormente ed all'età di 10 mesi, pur con la diminuzione del dosaggio di levotiroxina (1.5 mcg/kg/die), la funzionalità tiroidea era completamente normalizzata (TSH 5.8 mU/L, FT4 21.3 ng/L, FT3 2.38 ng/L).

Caso clinico 2. Lattante di 3 mesi, giunta alla nostra osservazione per la recente comparsa di un voluminoso emangioma alla base del collo. La formazione angiomatosa si era resa evidente nel primo mese di vita, con successiva rapida crescita. Per definire i rapporti anatomici con le altre strutture del collo e per escludere una compressione laringotracheale, è stata eseguita RM del collo con mdc. L'indagine documentava la presenza di una formazione espansiva nettamente vascolarizzata a partenza dalla regione parotidea sinistra, estendentesi fino al giugulo ed anteriormente fino ai vasi epiaortici di sinistra, collegata attraverso peduncolo con analogo formazione nel mediastino antero-superiore. Le dimensioni longitudinali erano superiori ai 7 cm e lo spessore massimo di 4,5 cm. L'angioma prendeva contatto con il laringe e la trachea senza peraltro comprimerle. A completamento diagnostico venivano eseguiti accertamenti biomorali e strumentali (ECG, ecocardio, ecoaddome) risultati nella norma, in particolare sono state escluse altre formazioni angiomatose a carico di fegato, reni e milza. Considerata la rapida crescita dell'emangioma e lo stretto contatto dello stesso con strutture vitali, è stata intrapresa in prima battuta terapia con propranololo per os. Il dosaggio iniziale di 1 mg/kg è stato progressivamente aumentato fino alla dose massima di 3 mg/kg nell'arco di 3 giorni, in quanto l'assunzione è stata ben tollerata. Infatti il monitoraggio di pressione arteriosa, frequenza cardiaca e glicemia sono sempre risultati nella norma. Già dopo quattro giorni di terapia si è assistito ad un visibile miglioramento della formazione, che appariva ridotta di dimensioni, meno tesa e più chiara rispetto all'ingresso. Ai controlli clinici successivi la lesione angiomatosa si è ulteriormente ridotta di dimensioni ed il controllo RM, eseguito a distanza di 1 mese dall'inizio del trattamento ha confermato la riduzione dimensionale della formazione angiomatosa.

Conclusioni. Recenti dati della letteratura evidenziano che la crescita tumultuosa degli emangiomi può essere efficacemente controllata con il propranololo. Il meccanismo d'azione sembra dipendere dall'effetto vasoconstrictore, dalla inibizione dei fattori di crescita endoteliali e dei fibroblasti, oltre che dall'aumento dell'apoptosi delle cellule dell'endotelio capillare. Risultata cruciale l'epoca di inizio del trattamento che deve essere precoce, durante la fase proliferativa dell'emangioma. In alcuni studi vengono riportate percentuali di efficacia vicine al 100%, con i primi effetti entro poche ore dall'inizio del trattamento. Dal confronto dei risultati ottenuti con il propranololo

lo e con i corticosteroidi sono emersi dati sovrapponibili. Il vantaggio del propranololo è legato in particolare alla scarsità degli effetti collaterali rispetto ai noti effetti indesiderati degli steroidi soprattutto se si considera l'elevato dosaggio utilizzato e l'età di questi pazienti. I due casi descritti, assieme alle recenti segnalazioni della letteratura, suggeriscono che il propranololo possa essere considerato il farmaco di prima scelta negli emangiomi infantili "life-threatening".

P130

MIGLIORARE LA SALUTE DEI BAMBINI IMMIGRATI AFFETTI DA MALATTIA DREPANOCITICA MEDIANTE L'UTILIZZO DI UN LIBRO INFORMATIVO-EDUCATIVO IN TRE LINGUE, RICCO DI IMMAGINI

Colombatti R, Pierobon M, Rossetto A, Marin C, Bodon C, Carli M, Sainati L

Clinica di Emato-Oncologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Università di Padova, Italy

Introduzione ed obiettivi. La Malattia Drepanocitica (MD) costituisce il prototipo dell'ematologia da immigrazione in Europa. L'86% dei bambini seguiti presso il nostro Centro proviene dall'Africa. Gli immigrati presentano barriere culturali, finanziarie e sociali che spesso limitano l'accesso ai servizi sanitari e condizionano la gestione di patologie croniche. La MD è una malattia cronica in cui la ricorrenza e l'imprevedibilità delle crisi dolorose e di altre manifestazioni acute richiede un'adeguata educazione sanitaria per poterle prevenire, gestire a domicilio o sapersi recare alle strutture sanitarie quando necessario. In altri paesi l'educazione sanitaria si è dimostrata altamente efficace nel favorire l'aderenza alle cure e lo stato di salute nella MD.



Obiettivi. Aumentare la conoscenza della MD da parte dei genitori, la loro capacità di gestire la sintomatologia, prevalentemente il dolore, e prevenire l'insorgenza di complicanze riducendo le disparità sanitarie tra immigrati ed italiani.

Metodi. Un libro educativo in inglese, francese, italiano è stato prodotto per bambini con MD e per i genitori. Disegni e fumetti raffiguranti bambini di diverse etnie sono stati utilizzati per illustrare le modalità di trasmissione della MD, le manifestazioni acute e coniche ed alcuni consigli per la gestione della malattia. I disegni ed il testo sono stati discussi con genitori e bambini in incontri comuni e durante le visite per 6 mesi.

Risultati. 36 famiglie (e 60 bambini) provenienti da 10 paesi hanno partecipato agli incontri di presentazione del libro, hanno posto domande nella propria lingua, hanno suggerito modifiche e precisazioni (istruzioni per misurare la TC e gestire la febbre, per somministrare la profilassi antibiotica e gestire il dolore a domicilio) ed i loro suggerimenti sono stati inseriti nel libro. L'utilizzo del libro sin dal colloquio iniziale ha permesso di migliorare la compliance agli appuntamenti (dall'80 al 99%), l'assunzione della profilassi antibiotica (dal 28 al 92%) e la capacità di gestione domiciliare del dolore, riducendo gli accessi in Pronto Soccorso.

Conclusioni. Nella nostra realtà il coinvolgimento delle famiglie immigrate e dei bambini nell'educazione sanitaria e nella produzione di uno strumento multi-lingue adeguato si è rivelato possibile. Dati preliminari mostrano come un coinvolgimento attivo di famiglie immigrate nella gestione di una malattia cronica come la MD migliori l'aderenza alle cure e lo stato di salute.

P131

ANEMIE MICROCITICHE IN ETA' PEDIATRICA: QUANTE SONO DI ORIGINE GENETICA? UNA METODICA RAPIDA PER LA DIAGNOSI MOLECOLARE

Cecere F,¹ Pollio G,¹ Cancellario S,² Colella Bisogno R,² Mangione A,¹ De Anseris AG,¹ Perna C,¹ Albano R,¹ Menna G³

¹Dipartimento di Pediatria AORN "S. Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno; ²Servizio immunotrasfusione AORN S. Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno; ³Dipartimento di oncematologia pediatrica ospedale pausilipon, Napoli, Italy

Introduzione ed obiettivi. Le anemie microcitiche in età pediatrica sono estremamente frequenti. La causa più frequente è la carenza marziale. L'incidenza stimata delle talassemie in Campania è fra il 6 e il 10% della popolazione totale. Scopo del nostro studio è quello di dimostrare che le microcitemie sono spesso legate a concomitanti o isolati difetti genetici (alfa, beta-delta-beta talassemia/thal).

Metodi. Nel 2009 sono stati analizzati 20 bambini (14F 11M, range 6mesi-16anni, età media 6.5 anni) con anemia microcitica e/o solo microcitemie. Escluse le cause comuni di microcitemia (anemia ferrocarenziale primitiva o secondaria) e/o in caso di mancata risposta alla terapia marziale, i pazienti venivano sottoposti ad Hb foresi. In presenza di Hb foresi patologica (studiata con BIO-RAD VARIANT I KIT) veniva effettuata biologia molecolare per beta e/o delta beta thal (Bio-Rad mDx@BeTha Gene 1), mentre in assenza di Hb patologiche, veniva effettuata biologia molecolare per alfa thal (Kit Bio-Rad mDx@ Alpha Gene 2).

Risultati. Dei 20 bambini studiati, 10 sono risultati affetti da anemie di varia natura, mentre 10 (1:5) sono stati avviati a screening di biologia molecolare. Di questi 3/10 sono risultati portatori di beta thal; 2/10 di delta beta thal; 3/10 portatori di alfa thal; 2/10 erano non portatori di alcun tratto talassemico

(Tabella 1). In 1 pz portatore di beta thal non è stato possibile identificare la mutazione verosimilmente perché non presente nel pannello a nostra disposizione (mutazione rara?).

Conclusioni. Il nostro studio non può ovviamente, considerando il numero ridotto di pazienti, considerarsi uno studio epidemiologico a pieno titolo. Tuttavia, con una metodica rapida e basso costo (il tempo medio per una risposta completa è di circa 72 ore, compresa la manutenzione delle apparecchiature) ci ha permesso di identificare un difetto genetico in circa il 40% dei pazienti da noi analizzati, frequenza nettamente superiore all'incidenza riportata da precedenti studi epidemiologici nella popolazione campana. L'alta incidenza di trait alfa thal dimostra la necessità di screenare i pz con anemia microcitica o con microcitemia isolata, anche in presenza di Hb foresi normale. Ulteriori studi sono necessari su numeri più ampi, avviando ad esempio screening epidemiologici nelle scuole primarie e secondarie della Regione Campania.

Tabella 1.

| AGE | RBC | Hb | HTC | MCV | RDW | Hb A ₂ | Hb F | Hb A ₁ | Molecular Range |
|--------|------|------|------|------|------|-------------------|------|-------------------|--------------------|
| 2 yrs | 5.91 | 11.3 | 43.4 | 66.4 | 18.1 | 88.6 | 8.6 | 2.8 | βp ? |
| 1 yrs | 5.41 | 12.2 | 38.2 | 68.5 | 18.8 | 78.5 | 19.2 | 2.3 | ββ |
| 3 yrs | 6.11 | 11.1 | 33.0 | 54.0 | 18.6 | 92.4 | 2.3 | 5.3 | β (CD39) |
| 4 yrs | 5.18 | 13.0 | 40.8 | 78.8 | 15.3 | 96.0 | # | 4.0 | β (CD39) |
| 8 yrs | 4.38 | 12.7 | 39.6 | 77.6 | 15.7 | 97.0 | # | 3.0 | # |
| 4 yrs | 5.18 | 13.5 | 38.2 | 72.9 | 18.3 | 97.4 | # | 2.6 | # |
| 7 yrs | 5.36 | 11.1 | 33.2 | 61.9 | 18.2 | 94.3 | # | 5.7 | ????? |
| 2 yrs | 5.32 | 11.6 | 33.8 | 63.8 | 20.0 | 96.8 | # | 3.2 | α (4,200,5) |
| 16 yrs | 5.06 | 8.30 | 27.3 | 54.0 | 19.2 | 94.9 | 3.0 | 2.1 | α (3,700,5) |
| 3 yrs | 5.09 | 10.3 | 20.2 | 59.0 | 18.8 | 97.3 | # | 2.7 | α,3,7/ins |

P132

RUOLO DELLA MILZA NEL METABOLISMO LIPIDICO: STUDIO SU UNA POPOLAZIONE PEDIATRICA

Imperatore A, Greco N, Scotto di Santolo S, Rossi F, Caputo OO, Gallicola F, Schiavone I, Porcaro U, Rispoli G, Nobili B, Perrotta S

I Pediatria, Dipartimento di Pediatria, SUN, Napoli, Italy

Studi *in vitro* e su popolazione adulta affetta da emopatie mostrano il ruolo della milza nel metabolismo lipidico legato all'attività del sistema reticolo endoteliale (SRE). Il nostro studio retrospettivo analizza 100 pazienti affetti da sferocitosi ereditaria (HS) e 14 da Anemia Congenita Diseritropoietica tipo 2 (CDA2), suddivisi in 2 sottogruppi: splenectomizzati (42 HS età media 7.4±3 anni; 10 CDA2 età media 12.8±6.5 anni) e non splenectomizzati (58 HS età media 10±13 anni; 4 CDA2 età media 17±6 anni). Tutti i pazienti in follow-up clinico hanno eseguito lipidogramma (Colesterolo totale, HDL-Col, LDL-Col e trigliceridi) ed ecografia splenica con valutazione del diametro longitudinale (DL). Nel gruppo di soggetti splenectomizzati l'assetto lipidico basale è stato effettuato 1 mese prima e 3 mesi dopo la splenectomia. I due sottogruppi sono paragonabili per età e sesso. Il colesterolo totale basale negli sferocitosici candidati alla splenectomia è risultato significativamente inferiore rispetto al valore nei non splenectomizzati (97±21 vs 119±24 mg/dL, P=0.0001); non si sono osservate alterazioni del rapporto LDL/HDL né differenze significative dei trigliceridi in entrambi i gruppi (splenectomizzati: 82.±36 mg/dL vs non splenectomizzati 78±48 mg/dL, p=NS).



Non significative, per esiguità del campione, i risultati nel gruppo CDA2. La milza dei pazienti HS splenectomizzati era significativamente più grande rispetto ai non splenectomizzati. (DL 138.6 ± 15 mm vs 116.3 ± 26.7 mm; $P=0.0001$). L'analisi di regressione non ha mostrato una correlazione inversa tra le dimensioni della milza ed i valori di colesterolo. Dopo splenectomia si è evidenziato un incremento medio del $52 \pm 26\%$ dei valori di colesterolo, statisticamente significativo ($P=0.0001$). Al contrario, si è osservato una riduzione dei trigliceridi ($-10 \pm 32\%$), al limite della significatività statistica ($P=0.057$). Nessun paziente ha presentato complicanze cliniche correlate all'incremento dei valori di colesterolo.

Conclusioni. Lo studio conferma anche *in vivo* ed in età pediatrica il ruolo attivo della milza nel metabolismo lipidico; bassi livelli di colesterolo dipendono dall'aumentata attività del SRE; pertanto occorre cautela nel valutare l'opportunità della splenectomia in soggetti affetti da ipercolesterolemia. Sono necessari ulteriori studi per valutare l'impatto clinico degli aumentati livelli di colesterolo nel determinismo del rischio trombotico post-splenectomia

P133

SCREENING MOLECOLARE PER IL GENE DAXX IN UN GRUPPO DI PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME LINFOPROLIFERATIVA AUTOIMMUNE DI TIPO II

Loffredo MS,^{1,3} Cardinale F,¹ Santoro N,² Muro S,¹ Brescia LP,² Chinellato I,¹ Giordano P,² De Mattia D,² Armenio L¹

¹Clinica Pediatrica "S. Maggiore", Dipartimento di Biomedicina dell'Eta Evolutiva, A.O. Policlinico, Università di Bari, Italy; ²Clinica Pediatrica "F. Vecchio", Dipartimento di Biomedicina dell'Eta Evolutiva, A.O. Policlinico, Università di Bari, Italy; ³INSERM Unité 768, Hôpital Necker "Enfantes-Malades", Parigi, Francia

Introduzione ed obiettivi. La Sindrome Linfoproliferativa Autoimmune (ALPS) rappresenta un'immunodeficienza primaria caratterizzata da linfoproliferazione, citopenia autoimmune ed aumentata suscettibilità alle neoplasie. L'eziopatogenesi risiede nel deficit dell'apoptosi, responsabile di una complessa patologia da sregolazione dell'omeostasi linfocitaria. Sebbene sia riconosciuto il ruolo del recettore FAS nella genesi della malattia, l'ALPS rappresenta una condizione geneticamente eterogenea (classificazione in 5 sottotipi: ALPS 0, Ia, Ib, II, III), alla cui patogenesi concorrono anche altre molecole coinvolte nella via del segnale dell'apoptosi. Con tale studio è stata esplorata una via alternativa dell'apoptosi attivata da FAS con modalità caspasi-indipendente attraverso l'analisi del potenziale ruolo del gene DAXX nella genesi dell'ALPS tipo II.

Metodi. Oggetto di studio sono stati 24 bambini affetti da ALPS II (16 M, 8 F; età media 13 anni, range 3-16 anni) afferiti al Dipartimento di Immunologia Pediatrica dell'Hôpital Necker Enfants-Malades di Parigi. I pazienti sono stati classificati come ALPS II sulla base del riscontro di un deficit dell'apoptosi linfocitaria (valore medio 58%) al test *in vitro* eseguito su colture di linfociti attivati, analisi molecolare negativa per FAS e altri geni notoriamente coinvolti nella via del segnale classica caspasi-dipendente attivata da FAS (es. FADD, Caspasi 8 and 10). L'analisi di mutazione per DAXX è stata eseguita su DNA genomico e, per conferma, su DNA complementare (cDNA). Il cDNA è stato ottenuto previa estrazione dell'RNA da linfociti di sangue periferico mediante "RNeasy Mini Kit (Qiagen)" e successiva retrotrascrizione eseguita mediante kit "High-Capacity cDNA Reverse Transcription (Applied Biosystems)".

Risultati. Nessuna mutazione è stata rinvenuta nei pazienti affetti da ALPS II per il gene DAXX. L'analisi molecolare eseguita su DNA genomico e su cDNA ha evidenziato le seguen-

ti varianti polimorfiche note: g.2434T>C nell'esone 4 di 8/24 pazienti, g.3522A>G nell'esone 6 di 3/24 pazienti, g.3880C>T nell'esone 7 di un unico paziente.

Conclusioni. Il nostro studio sembrerebbe escludere il ruolo di DAXX nell'eziopatogenesi dell'ALPS II; ulteriori studi sono necessari per identificare nuove proteine coinvolte nel signaling pathway dell'apoptosi, potenzialmente implicate nell'origine della malattia.

P134

STUDIO DI ESPRESSIONE DELLA PROTEINA RECETTORIALE FAS IN UN PAZIENTE AFFETTO DA SINDROME LINFOPROLIFERATIVA AUTOIMMUNE (ALPS) DI TIPO 0

Loffredo MS,^{1,3} Cardinale F,¹ Santoro N,² Muro S,¹ Brescia LP,² Chinellato I,¹ Giordano P,² De Mattia D,² Armenio L¹

¹Clinica Pediatrica "S. Maggiore", Dipartimento di Biomedicina dell'Eta Evolutiva, A.O. Policlinico, Università di Bari; ²Clinica Pediatrica "F. Vecchio", Dipartimento di Biomedicina dell'Eta Evolutiva, A.O. Policlinico, Università di Bari; ³INSERM Unité 768, Hôpital Necker "Enfantes-Malades", Parigi, France

Introduzione ed obiettivi. La Sindrome Linfoproliferativa Autoimmune (ALPS) rappresenta la prima malattia descritta nell'uomo dovuta ad un deficit dell'apoptosi linfocitaria. Si caratterizza per la eterogeneità genetica (5 sottotipi: ALPS 0, Ia, Ib, II, III) e la variabile espressività clinica. I pazienti ALPS 0 (mutazioni omozigoti di FAS) presentano precocemente un quadro clinico severo (epatoplenomegalia massiva, citopenia autoimmune, elevato rischio di neoplasie) e vanno incontro ad exitus, se non sottoposti a TMO. Studi di biologia molecolare e cellulare hanno evidenziato nei pazienti ALPS 0 un severo deficit funzionale e di espressione del recettore FAS sulla membrana cellulare, senza aver tuttavia identificato il meccanismo responsabile. Tale studio ha cercato di definire l'origine del deficit di espressione del recettore FAS rinvenuto nei pazienti ALPS 0.

Metodi. Oggetto di studio è stato un paziente ALPS 0 portatore in omozigosi di una delezione di 290 bp nella regione del death domain di FAS. Le possibili ipotesi esplicative del deficit di espressione del recettore sono state: 1) Mancata trascrizione dell'mRNA e/o sintesi della proteina; 2) Destabilizzazione della proteina mutata; 3) Ritenzione della proteina nel reticolo endoplasmatico con degradazione nel citosol. Per dimostrare la prima ipotesi è stata effettuata RT-PCR specifica per FAS su cDNA. Allo scopo di studiare il comportamento della proteina nella cellula, fibroblasti controllo sono stati transfettati con un plasmide (pEGFP N.1-mutant FAS) contenente il frammento mutato di cDNA del paziente e successivamente sono osservati al microscopio confocale.

Risultati. L'RT-PCR ha dimostrato che la trascrizione dell'mRNA della proteina FAS si realizzava normalmente. L'osservazione post-transfezione al microscopio confocale ha dimostrato che la proteina FAS mutata, a causa probabilmente dell'effetto destabilizzante della mutazione, non veniva espressa stabilmente sulla membrana, bensì subiva un rapido processo di internalizzazione, distribuendosi nel nucleo e nel citoplasma.

Conclusioni. Il nostro studio dimostra che la mutazione identificata nel paziente ALPS 0 rende il recettore FAS instabile; esso, pertanto, non essendo espresso sulla membrana cellulare abbastanza a lungo per interagire con il ligando, sarebbe rapidamente internalizzato e degradato all'interno del citosol.

P135

UN DATABASE PER L'ANEMIA DI DIAMOND-BLACKFAN

Boria I,¹ Garelli E,² Quarello P,² Aspesi A,¹ Carando A,² Lorenzati A,² Ansaldo G,² Davitto M,² Dianzani I,¹ Ramenghi U²

¹Dipartimento di Scienze Mediche, Università del Piemonte Orientale, Novara; ²Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università di Torino, Torino, Italy

L'anemia di Diamond-Blackfan (DBA) è una malattia ereditaria autosomica dominante, caratterizzata dal difetto di proliferazione e maturazione dei progenitori eritroidi e, clinicamente, da anemia e malformazioni. Ha un'incidenza di 6 su 1.000.000 di nati vivi. Sono stati identificati finora nove geni DBA codificanti per proteine ribosomali (RP) strutturali. Il legame tra il difetto di RP e l'anomala eritropoiesi non è chiaro, ma si ritiene che un difetto della biogenesi ribosomale e della sintesi proteica siano alla base della DBA. Ad oggi sono state identificate 227 differenti mutazioni a carico dei nove geni; tutte le mutazioni causano perdita di funzione e sono caratterizzate da penetranza incompleta. Una chiara correlazione genotipo-fenotipo è dimostrata tra le mutazioni in RPL5 e RPL11 e lo stato malformativo: i pazienti con mutazioni in questi geni presentano spesso malformazioni della mano e del palato. Non è stata rilevata alcuna correlazione tra il tipo di gene mutato e i parametri ematologici. Il DBA Gene Database (<http://www.dbagenes.unito.it>), da noi creato nel 2008 per tre geni, ora include nove geni DBA (RPS19, RPS24, RPS17, RPS7, RPL5, RPL11, RPL35A, RPS26, RPS10) con relative mutazioni: 139 mutazioni in RPS19; 7 mutazioni in RPS24; 3 mutazioni in RPS17; 1 mutazione in RPS7, 35 mutazioni in RPL5; 26 mutazioni in RPL11; 4 mutazioni in RPL35A; 9 mutazioni in RPS26; 3 mutazioni in RPS10. Il database contiene i dati funzionali, i dati clinici dei pazienti, la struttura tridimensionale delle proteine, gli pseudogeni, gli SNPs e i link ai database genomici. Il database è liberamente accessibile ai genetisti e ai clinici coinvolti nella gestione di pazienti DBA e può essere integrato con nuove mutazioni dagli utenti, previa registrazione.

P136

TI PRESENTO L'EMOFILIA: PROGETTO DI COMUNICAZIONE MULTIMEDIALE PER BAMBINI E GENITORI

Cavagna E, Dotti M

Reparto di Oncoematologia Pediatrica, Spedali Civili di Brescia, Italy

Introduzione e obiettivi. L'emofilia è una malattia del sangue che accompagna chi ne è colpito per tutta la vita e per questo ha profondi risvolti psicologici. *Obiettivi del progetto.* 1) Al momento della diagnosi si cerca di chiarire il significato e la natura della malattia ai genitori fornendo sin dall'inizio una visione realistica della situazione e delle prospettive del bambino. 2) Nel corso dei successivi interventi terapeutici verrà realizzata una vera presa in carico della famiglia e del paziente. *Metodi.* Attraverso interviste semi-strutturate mirate, è emerso che i bisogni maggiormente espressi riguardano la necessità di avere informazioni complete sulla malattia e sulla profilassi, ma soprattutto sulle strategie di convivenza con la patologia. Numerose domande da parte dei genitori riguardano una richiesta esplicita di aiuto circa lo stile educativo da adottare al fine di evitare ansie, la sovrastima dei rischi connessi alla patologia e le limitazioni fisiche e di esplorazione che possono essere, a lungo andare, causa di emarginazione sociale. Nella prima fase del progetto sono stati realizzati strumenti di comunicazione innovativi con lo scopo di informare

le famiglie: DVD 1, racconta (case history) racconta la storia e la quotidianità di un ragazzino emofilico che, grazie alla profilassi, ha imparato a convivere serenamente con la patologia; DVD 2, viene ripresa e spiegata nel dettaglio l'infusione del farmaco, in modo che i genitori possano rivedere come deve essere svolta la procedura ogni volta che sorge un dubbio; libretto multilingua (italiano, arabo, inglese, albanese) che traduce su carta alcuni aspetti del DVD 1. Lo scopo dell'intervento psicologico è anche quello di creare un network con il territorio (servizi sociali, scuola), realizzare interventi psicoeducativi e di confronto con i genitori, incontri di gruppo per bambini ed adolescenti ed incontri di tipo ricreativo.

Risultati. Verrà monitorato il livello di soddisfazione dei pazienti e dei genitori durante i colloqui psicologici che seguiranno la distribuzione del materiale.

Conclusioni. Il progetto è innovativo e rispondente ai bisogni emersi dai colloqui con i pazienti ed i loro genitori e, secondo l'ipotesi iniziale, permette di acquisire, dopo una prima fase di diagnosi e conoscenza della malattia, sicurezza nella vita futura, favorisce la compliance alle terapie e un atteggiamento di responsabilizzazione sia dei pazienti che dei loro genitori.

P137

APPLICAZIONE DELL'ERITROEXCHANGE NEL TRATTAMENTO DELLA DREPANOCITOSI IN ETÀ PEDIATRICA

Leoni L,¹ Vitale R,¹ Barone A,¹ Sassi M,² Franchini M,² Izzi GC¹

¹U.O.C. Pediatria e Oncoematologia, Az. Ospedaliero-Universitaria di Parma; ²U.O. Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, Az. Ospedaliero-Universitaria di Parma, Italy

Introduzione e obiettivi. L'eritroexchange (EEX) è una procedura applicabile nel trattamento acuto e cronico della drepanocitosi; non esistono tuttavia specifiche linee guida in età pediatrica. Abbiamo analizzato l'efficacia della metodica quale trattamento preventivo delle manifestazioni cliniche acute nelle drepanocitosi in età pediatrica.

Metodi. Quattro pazienti (età media 14,1 anni, range: 8.6-19.5) affetti da drepanocitosi omozigote o da micro-drepanocitosi grave sono stati sottoposti periodicamente a EEX (quantità media di emazie scambiate: 25 mL/kg) con i seguenti obiettivi laboratoristici post-aferefici: HbS inferiore al 30%, Ht inferiore-uguale al 30%. I pazienti sono stati monitorati analizzando indicatori clinici di gravità (crisi dolorose gravi, episodi infettivi gravi e necessità di trasfusioni di emazie), parametri laboratoristici (Hb totale, HPLC delle Hb, indici di emolisi, bilancio marziale) e l'eventuale insorgenza di complicanze acute legate all'EEX (crisi ipotensive, reazioni avverse trasfusionali, ipocalcemia, sviluppo di alloanticorpi). I dati clinici durante il periodo di trattamento sono stati confrontati con quelli dei 12 mesi precedenti l'inizio dell'EEX.

Risultati. Tra gennaio 2005 e aprile 2009 sono state eseguite complessivamente 42 EEX, per un numero medio di 27 mesi terapia/paziente (range: 12-51). L'intervallo medio tra 2 EEX successive è stato di 92 giorni (range: 81-98). Abbiamo riscontrato una marcata riduzione del numero di crisi dolorose/anno (-64,4%) (media 0.8 episodi/anno verso 2.25), di episodi infettivi/anno (-63.1%) (media 1.2 episodi/anno verso 3.25) e di trasfusioni/anno (-80%) (media 1.2 trasfusioni/anno verso 6). I dati di laboratorio hanno mostrato in occasione delle procedure di EEX un aumento del 18.4% dell'Hb totale (media pre-EEX: 8.7 g/dL; media post-EEX: 10.3 g/dL) e una riduzione del 54.1% dell'HbS (media pre-EEX: 60.6%; media post-EEX: 27.6%) con stabilità degli indici di emolisi e della ferritinemia. Non si è verificata alcuna complicanza acuta.



Conclusioni. In questa esperienza, l'EEX ha mostrato di prevenire efficacemente le manifestazioni cliniche acute nella drepanocitosi, offrendo la possibilità di un maggior intervallo di tempo libero da terapia, con risultante miglioramento della qualità di vita, in assenza di complicanze. Saranno necessari studi su casistiche più ampie per validare tali risultati preliminari nei pazienti pediatrici.

Tabella. Risultati: valori medi complessivi dei 4 pazienti.

| | Indicatori clinici di gravità N. episodi/anno (*) | | | Dati di laboratorio (**) | | | | | | |
|----------|--|----------------------|-------------|--------------------------|------------|----------------|-----------------------|----------------|----------------------|------|
| | Crisi dolorose | Episodi infettivi | Trasfusioni | Hb (g/dL) | HbS (%) | HbS (mg/dL) | Bilirubina (mg/dL) | LDH (ng/mL) | Ferritina (mg/dL) | Ca++ |
| Pre-EEX | 2.25 | 3.25 | 6 | 8.7 | 60.6 | 2.6 | 699 | 785.2 | 9.5 | |
| Post-EEX | 0.8 | 1.2 | 1.2 | 10.3 | 27.6 | 2.8 | 618 | 790.2 | 9.4 | |
| Delta % | -64.4% | -63.1% | -80.0% | +18.4% | -54.1% | +7.7% | -11.6% | +0.6% | -1.1% | |

*I dati pre-EEX sono calcolati sui 12 mesi precedenti la prima EEX, i dati post-EEX rappresentano la media dei valori ottenuti lungo l'intero periodo di trattamento. **I dati sono immediatamente precedenti e successivi ad ogni procedura aferetica

P138

PREVENZIONE DEGLI EVENTI CEREBROVASCOLARI NEI PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA ANEMIA FALCIFORME

Marino F, Masetti R, Cantarini M.E, Lega S, Fernicola P, Balducci A, Facchini E, Rondelli R, Pession A

Oncologia ed Ematologia Pediatrica "Lalla Seràgnoli" Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, Università di Bologna, Bologna; Cardiologia Pediatrica e dell'Età Evolutiva, Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, Università di Bologna, Bologna, Italy

Introduzione ed obiettivi. L'ischemia cerebrale rappresenta una delle complicanze più severe dell'anemia falciforme in età pediatrica. La sua genesi è complessa, intervengono diversi fattori tra cui l'elevata velocità del flusso sanguigno (VF) attraverso le arterie intracraniche, lo stress ossidativo, l'aumentata adesività e la disregolazione del metabolismo dell'ossido nitrico. L'obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare mediante Doppler Transcranico (TCD) il profilo di rischio per evento ischemico cerebrale dei nostri pz pediatrici affetti da anemia falciforme e di confermare, nei pz identificati ad alto rischio, l'efficacia del regime trasfusionale regolare nella riduzione delle VF attraverso le arterie intracraniche.

Materiali e Metodi. 13 pz (7 F, 6 M) di età compresa tra 4 e 19 anni, 11 affetti da Drepanocitosi (HbSS) e 2 da Microdrepanocitosi (HbS/beta0-talassemia) sono stati analizzati mediante TCD. È stata valutata la VF attraverso la carotide interna e la cerebrale media (picco sistolico e diastolico) e i pz con VF superiori a 200 cm/s in almeno 2 valutazioni successive sono stati inseriti in un programma di trasfusioni periodiche con l'obiettivo di mantenere i livelli di Hb S al di sotto del 30% dell'Hb totale senza superare il livello di Hb di 12 g/dl e il livello di Htc del 36%. La risposta al trattamento dopo 6 mesi è stata valutata mediante monitoraggio della VF attraverso le arterie intracraniche.

Risultati. Il 38% dei casi (5/13 pz) è risultato avere una VF inferiore a 170 cm/s (basso rischio di evento ischemico), il 31% (4/13 pz) ha mostrato VF comprese tra 170-200 cm/s (rischio intermedio) e il restante 31% (4/13 pz), VF superiori a 200 cm/s (alto rischio). L'introduzione di un regime trasfusionale regolare nei 4 pz ad alto rischio ha determinato una riduzione complessiva della VF attraverso le arterie intracraniche che è risultata statisticamente significativa (P 0.016) a livello dell'arteria cerebrale media. (Figura 1).

Conclusioni. Il TCD è risultato essere, anche nella nostra esperienza, una metodica non invasiva e del tutto affidabile nell'individuazione del profilo di rischio per evento ischemico cerebrale dei bambini affetti da anemia falciforme. Inoltre, in accordo con i dati della letteratura, l'inserimento dei pz definiti ad alto rischio in un regime trasfusionale regolare, ha consentito in breve tempo, una rapida riduzione delle VF attraverso le arterie intracraniche, condizione essenziale nella prevenzione primaria della cerebropatia vascolare.

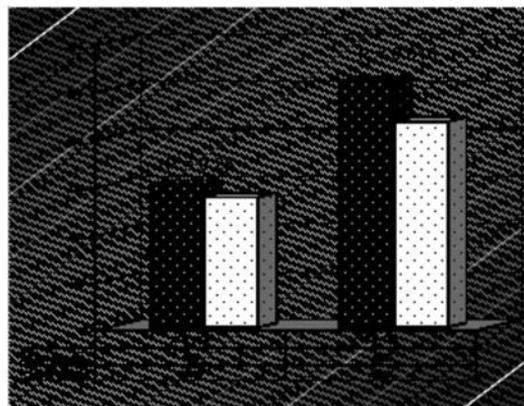


Figura 1. Analisi mediante t-test dei valori di VF a livello della carotide interna (TCD car) e della cerebrale media (TCD cer) prima e dopo trattamento.

139

IMPIEGO DEL RITUXIMAB NELLE CITOPENIE AUTOIMMUNI REFRATTARIE. ESPERIENZA MONOCENTRICA

Sau A, La Barba G, Onofrillo D, D'Arcangelo L, Melatti G, Salutari P, Fioritoni G

Struttura di Oncoematologia Pediatrica, U.O. Ematologia Clinica, O.C. "Spirito Santo", Pescara, Italy

Introduzione ed obiettivi. Il trattamento convenzionale delle citopenie autoimmuni (CA) è rappresentato dall'immunosoppressione con steroidi o agenti immunomodulanti e/o dalla splenectomia. Nonostante la mancanza di consenso unanime sulla gestione delle CA refrattarie, l'impiego del Rituximab è sempre più riportato in Letteratura.

Metodi. Abbiamo analizzato l'outcome, con follow-up medio di 37 mesi (range 12-50), in 6 pazienti con CA (PTI, AEA o Sindrome di Evans) e trattati con Rituximab alla dose di 375 mg/m² settimanale per 4 dosi. Le caratteristiche dei pazienti prima della terapia con Rituximab sono riportate in Tabella. Abbiamo definito remissione completa e parziale rispettivamente: nell'AEA livelli di Hb maggiori di 11 g/dL con conta reticolocitaria minore di 120x10⁹/L e Hb tra 7 e 11 g/dL o maggiori di 11 g/dL con conta reticolocitaria maggiore di 120x10⁹/L, nella PTI conta piastrinica maggiore di 150x10⁹/L e tra 50 e 150x10⁹/L, mantenuta per 4 settimane consecutive.

Risultati. In tutti i pazienti la terapia con Rituximab è stata avviata dopo la perdita o l'assenza di risposta a precedenti trattamenti (Tabella); solo il paziente 6 era stato sottoposto a splenectomia prima dell'Ac monoclonale. Tutti i pazienti, tranne il n. 1 e 2, hanno proseguito lo steroide, a diversi dosaggi,

durante il trattamento con Rituximab. Il paziente 6 ha effettuato un secondo ciclo a distanza di un anno dal precedente. La terapia con Rituximab è stata ben tollerata, in assenza di complicanze severe durante il follow-up. Il paziente con AEA (n.4) ha mostrato una risposta completa con follow-up di 27 mesi, il paziente 1 ha manifestato una risposta completa tardiva (a distanza di più di 24 mesi dal trattamento), mentre gli altri non hanno ottenuto beneficio dal trattamento necessitando di terapie alternative già immediatamente dopo la fine della quarta dose di Rituximab.

Conclusioni. L'impiego del Rituximab nelle CA è ben tollerata anche se i suoi effetti a lungo termine nei pazienti pediatrici è ancora oggetto di studio. Nella nostra esperienza, con i limiti dovuti all'esiguità e disomogeneità della casistica, la terapia con Rituximab non ha mostrato l'efficacia sperata confermando la complessità e l'eterogeneità di queste patologie. Studi futuri prospettici su larga scala sono necessari per valutare la reale efficacia e gli effetti a lungo termine di questo trattamento e per identificare i fattori predittivi di una risposta al Rituximab.

Tabella.

| Paziente etnia/sex | Diagnosi | Patologie comcomitanti | Trasfusione dipendenza | Precedenti trattamenti | DAT | Età comparsa PTI/AEA (aa) |
|-----------------------|----------|---------------------------|---------------------------|------------------------------------|---------------------|---------------------------------|
| 1) Af/M | PTI | / | NO | PRED/IVIg | NEG | 7,5 |
| 2) Ca/F | PTI | / | NO | PRED/IVIg | NEG | 10 |
| 3) Ca/F | PTI | / | NO | PRED/IVIg | NEG | 17,4 |
| 4) Ca/M | AEA | / | SI | PRED | IgG | 0,5 |
| 5) Ca/M | EVANS | / | SI | PRED/IVIg | IgG C, IgM, IgA, | 10,5/10,8 |
| 6) Ca/M | EVANS | difetto cardiaco | SI | PRED/IVIg/ splenectomia /CSA | IgG | 4,8/13,9 |

P140

INTERESSAMENTO EMATOLOGICO NELLE MALATTIE MITOCONDRIALI

Tumino M, Meli C,¹ Farruggia P,² Cuzzubbo D,³
La Spina M, Di Raimondo V, Adamo M, Russo G,
Di Cataldo A

U.O. di Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Università di Catania, ¹U.O. di Malattie Metaboliche, Dipartimento di Pediatria, Università di Catania; ²U.O. di Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini - Palermo; ³U.O. di Ematologia ed Oncologia Pediatrica, Ospedale Meyer, Firenze, Italy

Introduzione e obiettivi. Le malattie mitocondriali sono patologie multisistemiche, di gravità correlata ad entità e distribuzione delle alterazioni del DNA mitocondriale (mtDNA), per le quali non esiste un trattamento risolutivo. La diagnosi si pone di solito durante la prima infanzia e in alcuni casi le alterazioni sono prevalentemente ematologiche.

Metodi. Riportiamo 4 casi di pazienti giunti presso il nostro Centro per anemia grave. In due di essi il valore di Hb alla nascita era di 1,8 e 2,9 g/dL; gli altri due, di 4 e 11 mesi rispettivamente, avevano un livello di Hb di 6,9 e 5,7 g/dL. Nessuno di essi presentava familiarità per patologie degne di nota e per tutti il percorso diagnostico ha preso in considerazione le principali cause di anemia: infettive, costituzionali, metaboliche, carenziali, emolitiche ed oncologiche.

Risultati. In tutti i pazienti la clinica, il reperto midollare di precursori mieloidi vacuolati e la presenza di aumentati livelli

di urinari di acido lattico ponevano il sospetto di malattia mitocondriale, confermato dal riscontro del riarrangiamento dell'mtDNA mediante Southern Blot. Il trattamento ha previsto per tutti i pazienti terapia trasfusionale e correzione degli squilibri metabolici. Due di essi sono rapidamente deceduti per complicanze metaboliche. Un paziente è deceduto a 8 anni per insufficienza surrenalica acuta, dopo una serie di problemi clinici gravi che hanno coinvolto diversi organi ed apparati. Una paziente che presentava pancitopenia è stata sottoposta a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (allo-TCSE) midollari, ottenendo la completa risoluzione del quadro ematologico con scomparsa delle alterazioni dell'mtDNA sulle cellule midollari. La bambina è deceduta un anno dopo per LMA secondaria.

Conclusioni. La nostra esperienza conferma l'andamento infasto delle malattie mitocondriali, anche quando si manifestano principalmente con alterazioni ematologiche. Nel caso trattato con allo-TCSE si è ottenuta la remissione ematologica e delle alterazioni del mtDNA. In un caso di allo-TCSE da cellule cordonali segnalato in letteratura si è ottenuta la normalizzazione delle alterazioni mitocondriali sia midollari che epatiche (Hoyoux et al. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:566). La precocità del TCSE e l'uso delle cellule cordonali potrebbero costituire una valida strategia terapeutica in queste patologie, da verificare su una popolazione più ampia.

P141

È UTILE PROLUNGARE IL FOLLOW UP DELLA PORPORA TROMBOCITOPENICA IDIOPATICA ACUTA IN REMISSIONE COMPLETA IN ETÀ PEDIATRICA?

Cecere F,¹ Pollio G,¹ Pisano P,¹ Pacifico R,¹ Maio A,¹
Iannicelli G,¹ Pepe N,¹ Albano R,¹ Menna G²

¹Dipartimento di Pediatria AORN S. Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno; ²Dipartimento di onco-ematologia pediatrica ospedale Pausilipon Napoli, Italy

Introduzione ed obiettivi. È da tempo noto in letteratura che la porpora trombocitopenica idiopatica cronica (ITP) si associa a seconde patologie autoimmuni. Meno nota e spesso riportata come esperienza sporadica è l'associazione fra ITP acuta in remissione completa (CR) e altre manifestazioni autoimmuni. Scopo del nostro studio è valutare l'incidenza di patologie e/o manifestazioni autoimmuni in una coorte di pazienti pediatrici con ITP acuta e cronica.

Metodi. dal dicembre 2007 al dicembre 2009 sono stati arruolati 16 pazienti (8 maschi e 8 femmine di età variabile fra 8 mesi e 15 anni, età media 6anni) di cui 8 con ITP acuta e 8 con ITP cronica con almeno due anni di follow up. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a periodici screening per malattia celiaca (CD) mediante valutazione di anticorpi anti-endomisio (EMA) e anti-transglutaminasi (TTG), per tiroidite mediante studio della funzione tiroidea e anticorpi anti tireoperossidasi (TPO) e anti tireoglobulina (TGA), diabete e per altre condizioni autoimmuni mediante valutazione periodica di anticorpi anti nucleo (ANA), anti muscolo liscio (ASMA), anti mitocondriali (AMA), anti parete gastrica (APCA) test di Coombs diretto anti DNA, e complementemia.

Risultati. negli 8 pazienti affetti da Itp cronica, 2 su 8 hanno sviluppato una tiroidite, 2 su 8 celiachia, 1 su 8 psoriasi, 1 su 8 nessuna manifestazione clinica ma positività per il test di Coombs diretto e per APCA, 2 su 8 nessuna manifestazione clinica. Nel gruppo di 8 pazienti acuti 2 su 8 hanno sviluppato nel corso del follow up una positività del test di Coombs diretto, e 1 su 8 ab anti DNA positivi in assenza di manifestazioni cliniche. I risultati sono riassunti nella Figura 1. Tutti e tre i pazienti hanno sviluppato tale positività nel corso del follow



up a più di un anno dalla remissione completa (CR). Da segnalare che nessuno dei tre pazienti con ITP acuta e autoimmunità aveva mai avuto necessità di praticare terapia steroidea per la piastrinopenia

Conclusioni. Dal nostro studio, se da un lato viene confermata l'alta incidenza di concomitanti patologie autoimmuni nelle ITP croniche, è rilevante la comparsa di segni di autoimmunità in ben 3 degli 8 pazienti in CR da oltre un anno per ITP acuta. Questi dati, a nostro avviso, potrebbero suggerire l'utilità di prolungare la sorveglianza per l'autoimmunità nei pazienti con ITP acuta ben oltre i due anni la CR come invece viene suggerito dalle linee guida. Sono tuttavia necessari ulteriori studi, possibilmente multicentrici, per confermare e migliorare i dati a nostra disposizione

| ITP ACUTA | ITP CRONICA |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> -2/8 TEST DI COOMBS DIRETTO POSITIVO -4/8 ANTI-DNA POSITIVO | <ul style="list-style-type: none"> -2/8 TIROIDITE -2/8 MALAZIA CELIACA -4/8 PSORIASI -4/8 POSITIVITA' PER TEST DI COOMBS DIRETTO ED APC IN ASSENZA DI MANIFESTAZIONI CLINICHE -2/8 NESSUNA MANIFESTAZIONE |

Figura 1.

P142

RISULTATI DI UNO STUDIO RANDOMIZZATO CON PREDNISONE A BASSE O ALTE DOSI IN BAMBINI E ADOLESCENTI CON PORPORA TROMBOCITOPENICA IDIOPATICA

Giona F,¹ Barone A,² Palumbo G,¹ Moleti ML,¹ Testi AM,¹ Picocchi A,³ Brugnoletti F,¹ Santoro C,¹ Amendola A,⁴ Ceglie T,¹ Mazzucconi MG,¹ Vignetti M,¹ Foà R,¹ Mandelli F³
¹Ematologia, Dipartimento di Biotecnologie Cellulari ed Ematologia, Università "Sapienza", Roma; ²Divisione di Pediatria, Ospedale di Parma; ³Fondazione GIMEMA, Roma; ⁴Divisione di Ematologia, Ospedale S. Carlo, Potenza, Italy

Introduzione e obiettivi. La terapia ottimale della porpora trombocitopenica idiopatica (PTI) in età pediatrica non è ancora ben definita, così come il dosaggio dei corticosteroidi nei pazienti sintomatici. Obiettivo di questo studio randomizzato è stato valutare l'efficacia di due diversi dosaggi di PDN in bambini con grave PTI. METODI Pazienti con PTI non pretrattati, di età 1-20 anni, piastrine (PLT) inferiori a 20000/mmc o superiori a 20000/mmc e sintomatologia emorragica, sono stati randomizzati a ricevere PDN 0.25 mg/kg/die (Braccio A) o 2 mg/kg/die (Braccio B) per 3 settimane. Il consenso informato è stato ottenuto in tutti i casi. La valutazione è stata effettuata alla 3°, 4°, 8° settimana (breve termine), al 6° e 12° mese (medio termine), a 5 anni (lungo termine). I criteri di risposta sono presenti nella Tabella 1; la recidiva è stata considerata nei rispondenti la riduzione delle PLT inferiore a 50.000/mmc. RISULTATI Da Marzo 1987 a Febbraio 1999, 91 pazienti (40 M, 51 F; età mediana: 9,6 anni, range: 16 mesi-19,11 anni) sono stati randomizzati: 47 Braccio A, 44 Braccio B. 73 pazienti (80%) avevano PLT inferiori a 20000/mmc, 85 (93%) presentavano sintomi emorragici. La valutazione a breve termine ha mostrato una risposta in 37/44 pazienti (84%) del Braccio B e in 12/43 pazienti (28%) del Braccio A (p inferiore 0.01) alla 3° settimana; all'8° settimana, la risposta aumentava al 56% nel Braccio A mentre rimaneva stabile nel braccio B (79%), (p uguale 0.06). Non è emersa alcuna differenza nella risposta al 6° e 12° mese tra Braccio A e B. Il tempo di risposta variava da 5 giorni a 18 mesi nel Braccio A, da 5 giorni a 5 mesi nel Braccio B (p inferiore a 0.01). Cinque pazienti (Braccio A) sono sta-

ti persi al follow-up; 25/81 (31%) (Braccio A:14; Braccio B:11) sono recidivati dopo una mediana di 11 mesi (range: 2-88); 13 sono stati splenectomizzati dopo un periodo variabile da 9 mesi a 10 anni (Braccio A:9; Braccio B:4); 14/86 (16%) (Braccio A:8; Braccio B:6) hanno sviluppato una patologia autoimmune. Al 5° anno, la risposta complessiva è stata 39/46 (85%) nel Braccio A e 42/43 (98%) nel Braccio B (P uguale 0.01). Non sono stati riferiti effetti indesiderati a lungo termine.

Conclusioni. Nel nostro studio, le alte dosi di corticosteroidi sembrano indurre una risposta più rapida e duratura nei bambini con PTI. Le differenti dosi di PDN non sembrano influenzare la risposta a medio termine, l'incidenza di recidive, il ricorso alla splenectomia e lo sviluppo di patologie autoimmuni.

Tabella 1. Risposta al trattamento.

| Tempo di valutazione | N° di Rispondenti (RC *+ RP)** pazienti valutabili (%) | | N° di non rispondenti (NR) [§] (%) | | P |
|----------------------|---|------------------------|---|----------------|--------|
| | Braccio A | Braccio B | Braccio A | Braccio B | |
| 3a settimana | 12 (7+5)/43 (28%) | 37 (25+12)/44 (84%) | 31/43 (72%) | 7/44 (16%) | <0.01 |
| 4a settimana | 16 (+9)/43 (37%) | 35 (21+14)/43 (81%) | 27/43 (63%) | 8/43 (19%) | < 0.01 |
| 8a settimana | 24 (12+12)/43 (56%) | 33 (21+12)/42 (79%) | 19/43 (44%) | 9/42 (18%) | 0.06 |
| 6° mese | 26 (19+7)/42 (62%) | 30 (22+8)/42 (71%) | 16/42 (38%) | 12/42 (29%) | N.S. |
| 12° mese | 33 (22+11)/40 (83%) | 34 (25+9)/41 (83%) | 7/40 (17%) | 7/41 (17%) | N.S. |
| 5° anno | 39/46 (85%) | 42/43 (98%) | 7/46 (15%) | 1/43 (2%) | 0.01 |

*RC (Risposta completa): PLT uguali-superiori a 150.000/mmc; **RP (Risposta Parziale): PLT 50.000-149.000; §NR: PLT inferiori a 50.000/mmc.

P143

SCAMBIO ERITROCITARIO (ERITRO-EXCHANGE, EEX) NEL PAZIENTE PEDIATRICO CON ANEMIA DREPANOCITICA: ESPERIENZA DEL CENTRO DI VERONA

Bonetti E,¹ Cugno C,¹ Zaccaron A,¹ Balter R,¹ Vassanelli A,² Cantini M,² Chizzoni A,³ Cesaro S¹

¹Oncoematologia Pediatrica, Policlinico G.B. Rossi; ²Servizio Trasfusionale, Policlinico G.B. Rossi, Verona; ³Anestesia e Rianimazione, Policlinico G.B. Rossi, Verona, Italy

Introduzione ed obiettivi. L'EEX è una procedura di scambio eritrocitario impiegata nel trattamento delle complicanze della drepanocitosi, che presenta il vantaggio di ridurre rapidamente la concentrazione di HbS senza aumentare la viscosità o espandere il volume ematico, evitando il sovraccarico marziale secondario alla trasfusione. Negli ultimi anni si è proposto il suo utilizzo profilattico in pazienti con episodi ricorrenti di chest syndrome e crisi vasocclusive non responsivi alle terapie di I linea. Nel seguente studio abbiamo valutato efficacia, sicurezza e fattibilità di tale procedura nella popolazione pediatrica.

Metodi. Dal 2001 al dicembre 2009 presso il SIT di Verona sono stati trattati complessivamente 12 pazienti pediatrici su 33 seguiti presso la nostra U.O. per HbSS, HbS/C o HbS/beta, di età media 11 anni (range 4-17). Le procedure sono state effettuate con separatore automatico di III generazione.

Risultati. Sono state effettuate complessivamente 46 EEX per il trattamento di 26 eventi acuti (13 per chest syndrome, di cui 1 post-chirurgia, e 13 per crisi vasocclusiva), con una media di procedure per evento e per paziente rispettivamente di 1,6 e 3,8. Inoltre 3 procedure sono state eseguite a scopo profilattico. In tutti i pazienti sono stati utilizzati accessi vascolari cen-

trali, senza complicanze. In tutti i casi si è assistito al rapido miglioramento delle condizioni cliniche dopo la I procedura, consolidata da una II procedura (in 17/26 eventi acuti) per ridurre ulteriormente il valore di HbS e aumentare l'intervallo libero da eventi acuti. Il valore medio di HbS pre- e post-procedura era rispettivamente di 69.8% e 30.4%. Dei 12 pazienti trattati 3 sono stati sottoposti, nei mesi successivi, a trapianto di midollo allogenico e un paziente, scarsamente compliant alla terapia, è deceduto per shock settico tre mesi dopo l'ultima procedura.

Conclusioni. Le procedure di EEX sono efficaci e sicure anche nel paziente pediatrico nel trattamento degli eventi acuti. Nei pazienti con crisi ricorrenti, l'EEX è proponibile anche nel paziente pediatrico come prevenzione delle complicanze maggiori. Nel nostro Centro, grazie alla collaborazione tra trasfuzionisti, pediatri e rianimatori, tale procedura si è dimostrata efficace e ben tollerata anche nei bambini, a fronte delle difficoltà connesse all'età del paziente, all'esigenza di adeguare la procedura a peso e volemia del paziente e alla necessità di accessi vascolari centrali in situazioni acute.

P144

SICKLE CELL DISEASE DATABASE: UNO STRUMENTO UTILE NELLA GESTIONE DEI PAZIENTI CON MALATTIA DREPANOCITICA

Colombatti R, Conte F, Marin C, Carli M, Sainati L

Clinica di Emato-Oncologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Università di Padova, Italy

Introduzione. La Malattia Drepanocitica (MD) è una patologia cronica complessa in cui si assiste ad un danno progressivo dei vari organi e ad eventi acuti anche gravi. Gli accessi alle strutture sanitarie sono numerosi sia per le visite e gli esami eseguiti periodicamente, che per gli eventi acuti. Come per tutti i pazienti affetti da patologie croniche, i bambini con MD possono avere delle cartelle cliniche voluminose e complesse. **Obiettivi:** Sviluppare un sistema gestionale specifico per accedere con facilità alla grande quantità di dati clinici dei pazienti con MD, per tenere traccia delle complicanze cliniche maggiori e mantenere l'esatto timing degli esami strumentali ed ematochimici. Consentire la raccolta standardizzata di dati clinici, definire le caratteristiche della MD nella nostra popolazione, elaborare statistiche aggiornate.

Metodi. Un database relazionale specifico per la MD è stato sviluppato per rispondere alle esigenze sopra definite.

Risultati. Il Sickle Cell Database è sviluppato in MsAccess (con previsione di migrazione su MySQL), protetto da password, con LOG criptato e back-up automatici. Schede specifiche consentono la registrazione ordinata dei dati anagrafici, sociali e familiari (inclusa nazionalità, paese di origine, lingua parlata), dei dati di riferimento del pediatra o del centro ospedaliero più vicino cui rivolgersi in caso di necessità, degli esami di laboratorio (compresa percentuale di HbF e HbS, indici di emolisi e di accumulo di ferro) e strumentali (Doppler Transcranico, RM-AngioRM cerebrale, ecocardiogramma, etc), degli eventi acuti specifici (Sepsi, Acute Chest Syndrome, Crisi vaso-occlusive, ictus, ricoveri etc) e cronici (ipertensione polmonare, danno renale, etc) e del trattamento (profilassi antibiotica, idrossiurea, eritrocitaferesi, unità di emazie trasfuse, etc). Funzioni specifiche allertano sugli esami in scadenza, favorendo l'aderenza al protocollo. Grafici e report (anche con dati incrociati) sono sempre aggiornati e vengono generati automaticamente. È strategico per studi ed analisi statistiche.

Conclusioni. Il Sickle Cell Database è strumento utile per facilitare la gestione quotidiana dei numerosi e complessi dati clinici dei bambini con MD. Consente di risalire rapidamente

agli eventi acuti presentati dal singolo paziente e di seguire nel tempo gli esami che quantificano la compromissione d'organo. Produce statistiche generali e report chiari sulla popolazione di bambini con MD seguita in ogni centro.



Figure.

P145

ANEMIE FALCIFORMI IN EMILIA ROMAGNA

Lega S,¹ Facchini E,¹ Marino F,¹ Sottili S,² Pession A¹

¹Oncologia ed Ematologia Pediatrica "Lalla Seragnoli", Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, Bologna; ²Dipartimento Ricerca e Innovazione, Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, Bologna, Italy

Introduzione e obiettivi. In Italia, nelle ultime due decadi, l'immigrazione massiva per lo più da Africa ed Est Europa ha determinato un significativo aumento dei casi di sindrome falciforme (SCD) nelle regioni del Nord e del Centro. L'Emilia-Romagna (ER) è una delle regioni con il tasso di immigrazione più elevato (nel 2008 la popolazione straniera era l'8.6% del totale dei residenti) e con il maggior numero di nati stranieri (20 ogni 100 nati). **Obiettivo dello studio** è valutare il numero di casi, definire le caratteristiche cliniche e le necessità assistenziali dei pazienti in età pediatrica (0-18) affetti da SCD in ER.

Metodi. Per il periodo 2003-2008 abbiamo analizzato retrospettivamente i dati contenuti nelle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) individuando i ricoveri effettuati da soggetti 0-18 in cui erano riportati i codici ICD-9-CM (282.6; 282.60/1/2/3/9) identificativi di SCD. Tali ricoveri sono stati ricondotti a 183 pazienti dei quali è stato possibile definire, in base ai dati SDO, aspetti demografici, utilizzo dei servizi ospedalieri e profilo clinico.

Risultati. I pazienti identificati sono 183. Il numero di casi e la richiesta di assistenza sono andati progressivamente aumentando (Figura 1A, Figura 1B). Il 68% dei pazienti è di origine straniera; la maggior parte risiede nelle province di Modena, Reggio Emilia e Bologna (Figura 1C). L'età media del primo accesso con diagnosi di SCD è 5 anni e ogni paziente ha effettuato accessi per un periodo di circa due anni. L'84% delle ammissioni è in urgenza (Figura 1D), la causa più frequente è una crisi dolorosa vaso-occlusiva. **Conclusioni.** L'ampio utilizzo dei servizi per acuti, l'età avanzata del primo accesso con diagnosi di malattia e il breve periodo in cui ogni paziente effettua accessi potrebbero riflettere un'inadeguata gestione dei casi, probabilmente legata alla scarsa conoscenza del problema da parte del personale medico e della popolazione. Sembrano quindi prioritari la formazione del personale sanitario in ambito pediatrico in particolare per quanto riguarda la gestione delle complicanze acute più frequenti (crisi dolorose e crisi toraciche acute) e dei rialzi febbrili e la prevenzione delle com-



plicanze croniche mediante diagnosi precoce, follow-up clinico costante, doppler trans-cranico, monitoraggio della funzione cardiaca e renale. Si raccomanda infine l'istituzione di un registro di patologia inter regionale per la raccolta di informazioni epidemiologiche e cliniche più accurate, adeguate ad un più efficace follow-up dei pazienti pediatrici con SCD.

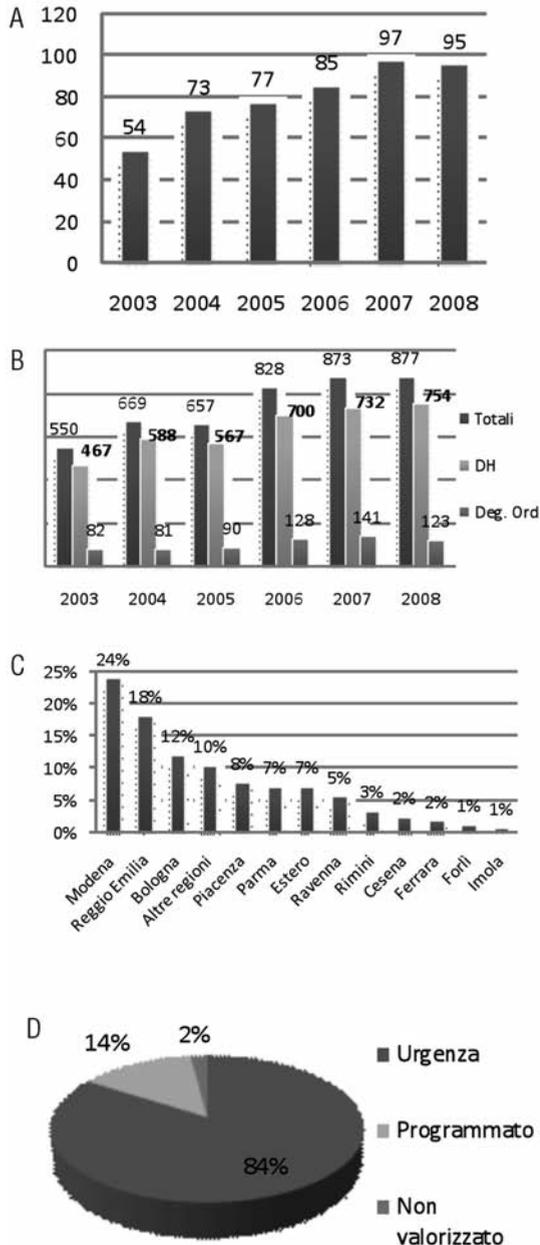


Figure 1. A) Distribuzione dei pazienti per anno; B) Distribuzione degli accessi per anno; C) Distribuzione dei pazienti per AUSL di residenza; D) Percentuali di distribuzione del tipo di ricovero in degenza ordinaria.

P146

EFFICACIA DEL RITUXIMAB NEL TRATTAMENTO DELLA PORPORA TROMBOTICA TROMBOCITOPENICA IDIOPATICA

Giraldi E, Provenzi M, Falanga A,¹ Bellavita P,¹ Bolognini S, Foglia C, Poma R,¹ Cavalleri L, Morali L, Cornelli P, Russo L,¹ Marchetti M,¹ Rambaldi A,² Conter V

Divisione di Pediatria, ¹Immunoematologia e Medicina Trasmfusionale, ²Ematologia, Ospedali Riuniti, Bergamo, Italy

Introduzione. L'incidenza della porpora trombotica trombo-citopenia (TTP), caratterizzata da anemia emolitica microangiopatica, trombocitopenia, anomalie neurologiche e renali, è circa di 10 casi/10%/anno; in età pediatrica è un evento rarissimo. Nella maggior parte delle TTP idiopatiche acquisite vi è un deficit severo (<5%) dell'attività plasmatica di ADAMTS-13, metalloproteasi del fattore di von Willebrand, secondario ad autoanticorpi circolanti. Nonostante la prognosi sia drasticamente migliorata grazie all'impiego di plasmaexchange (PEX), circa 1/3 dei pazienti sviluppa forme refrattarie al trattamento convenzionale o croniche, con tendenza a ripetute recidive nel primo anno dalla diagnosi, per le quali diverse terapie immunosoppressive (steroidi, VCR, EDX, Ciclosporina-A, Ig ad alte dosi, splenectomia) sono state impiegate. Negli ultimi anni è stato introdotto con successo il Rituximab (R) nel trattamento delle TTP refrattarie/croniche; la sua efficacia è stata descritta in soli 3 casi in età pediatrica. **Caso.** In un bambino di 11 anni esordio di TTP con afasia, agitazione psicomotoria e stato confusionale, anemia emolitica microangiopatica (Hb 6 gr/dL) associata a piastrinopenia (11.000/mm³); ADAMTS-13 assente ed attività anti ADAMTS-13 pari a 100%. Terapia: 20 PEX + metilprednisolone (2 mg/kg/die) a cui sono state aggiunte, per refrattarietà della malattia, prima VCR (1.5 mg/m²/settimana x 4) poi Ig ad alte dosi. Raggiunta la RC, con normalizzazione di ADAMTS-13, si sono osservate successivamente 3 recidive, rispettivamente ad 1, 5 e 10 mesi dall'esordio. In considerazione dei brevi periodi di RC, dopo la III recidiva alla PEX+PDN è stato aggiunto R (375 mg/m²/dosex4): RC con risalita di ADAMTS-13 già dopo la 1° somministrazione. Terapia sostitutiva con Ig eseguita fino a recupero dei linfociti B (5 m dal 4° R). Il trattamento è stato ben tollerato senza complicanze infettive. A 4 anni dalla diagnosi una IV ricaduta è stata prontamente controllata da breve ciclo di PEX+PDN. Le recidive sono state sempre precedute da riduzione di ADAMTS-13. Il ragazzo è in persistente RC a 74 m dalla diagnosi. **Conclusioni.** Anche in età pediatrica la TTP acquisita può presentare un andamento cronico recidivante che ne rende difficile il trattamento. Il R rappresenta una terapia mirata, ben tollerata ed efficace nell'ottenere RC a lungo termine. In considerazione della stretta correlazione tra il decorso della malattia e l'andamento di ADAMTS-13, un regolare monitoraggio di quest'ultimo potrebbe essere utile per un'eventuale preemptive therapy con Rituximab.

P147

ESPERIENZA DI ASSISTENZA DOMICILIARE NELLA PROFILASSI DELL'EMOFILIA A GRAVE

Puma N,¹ Lazzareschi I,¹ Landolfi R,² Pierri F,¹ Russo I,¹ Cerchiara G,¹ Ridola V,¹ Riccardi R¹

¹Divisione di Oncologia Pediatrica, Policlinico A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ²Istituto di Medicina Interna, Policlinico A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italy

Introduzione ed obiettivi. La profilassi con fattore VIII somministrato per via endovenosa rappresenta il gold standard nella

prevenzione delle emorragie e dell'insorgenza dell'artropatia nell'emofilia A grave. La compliance del bambino all'infusione del fattore è una delle principali limitazioni all'esecuzione di un'adeguata terapia profilattica. L'introduzione della terapia domiciliare ha migliorato la qualità della vita del bambino emofilico e della sua famiglia. Nel nostro Centro in passato abbiamo eseguito in ospedale il training dei genitori al fine di renderli indipendenti nella gestione delle infusioni domiciliari. Vi presentiamo 3 casi in cui il training è stato eseguito direttamente a domicilio da infermiere professionali.

Metodi. Due infermiere professionali hanno seguito per 3 mesi a domicilio le famiglie di 3 bambini emofilici non portatori di catetere venoso centrale (CVC) insegnando loro le tecniche di asepsi, la ricostituzione del fattore, il reperimento dell'accesso venoso, la modalità di infusione, il riconoscimento di eventuale extravaso del farmaco e della comparsa di reazioni allergiche. I bambini sono stati coinvolti nell'esecuzione dell'infusione partecipando attivamente alla preparazione dell'occorrente, al posizionamento del laccio emostatico, alla disinfezione della cute.

Risultati. Presso il nostro Centro sono seguiti 20 bambini emofilici (età media 11.3 anni, range 1.5-25 anni). Tre di loro (età media 2 anni), affetti da emofilia A grave, hanno beneficiato dell'assistenza domiciliare durante la quale i genitori, dopo 3 mesi, sono diventati autonomi nella gestione delle infusioni. Tale procedura ha permesso di anticipare l'inizio della terapia domiciliare, ridurre l'ansia dei genitori, aumentare la fiducia in loro stessi e creare un rapporto di continuità con il Centro di riferimento. Inoltre si è ridotto il numero dei giorni di assenza dal lavoro dei genitori e il numero degli accessi in ospedale con notevole miglioramento della qualità della vita di tutta la famiglia.

Conclusioni. L'assistenza domiciliare permette di vivere senza traumi l'infusione del farmaco, la cui somministrazione è indispensabile e indifferibile; crea un rapporto di fiducia personale con l'equipe sanitaria, mantiene i ritmi di vita della famiglia, evita la necessità di posizionare CVC, permettendo di iniziare precocemente la profilassi primaria (prima della comparsa del primo episodio di emartro) e garantendo una maggiore efficacia del trattamento.

P148

DIVERSI FATTORI CONTRIBUISCONO ALLA IPOFIBRINOLISI NEI BAMBINI OBESI

Giordano P, Faienza MF, Cecinati V, Lassandro G,¹ Semeraro F, Colucci M²

¹Dipartimento di biomedicina dell'età evolutiva, Università degli Studi di Bari; ²Dipartimento di Scienze Biomediche ed Oncologia, Sezione di Patologia Generale, Università degli Studi di Bari, Italy

Introduzione ed obiettivi. Nell'adulto l'obesità è associata a ipofibrinolisi, una condizione generalmente attribuita alla presenza di elevati livelli di PAI-1. La relazione tra obesità e alterazioni fibrinolitiche in età pediatrica è ancora poco chiara. Nel nostro studio abbiamo valutato la capacità fibrinolitica plasmatica di bambini obesi ed il possibile ruolo del TAFI (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor).

Metodi. Sono stati studiati 59 bambini obesi (indice di massa corporea >95° centile) e 40 controlli. La capacità fibrinolitica plasmatica è stata valutata misurando il tempo di lisi di coaguli di plasma in risposta a concentrazioni fisiologiche di t-PA. Il test è stato eseguito in assenza ed in presenza di PTCl (inibitore del TAFIa, 25 µg/mL) o APC (1 µg/mL). I livelli plasmatici di PAI-1, TAFI, TAFIa, TAT e D-dimeri sono stati dosati con metodo ELISA.

Risultati. negli obesi il tempo di lisi era significativamente prolungato ed i livelli di TAFI significativamente più alti che nei controlli. Sebbene l'aggiunta di PTCl provocasse un maggiore accorciamento del tempo di lisi nel plasma degli obesi (P<0.01), la differenza tra i due gruppi restava significativa, indicando che altri fattori oltre il TAFI contribuiscono alla ipofibrinolisi associata ad obesità. Questo è confermato dal fatto che sia il PAI-1 che il fibrinogeno erano aumentati nei bambini obesi e che i livelli di questi fattori correlavano significativamente con il tempo di lisi (P<0.01). Il plasma degli obesi mostrava una spiccata APC resistenza se confrontato ai controlli (APC sensitivity ratio: 1.48 vs 1.62, P=0.028). Ciò nonostante, l'aggiunta di APC determinava un accorciamento del tempo di lisi maggiore (24% vs 15%, P=0.0002), suggerendo che il meccanismo alla base dell'attività profibrinolitica ed anticoagulante della APC non è lo stesso. I livelli circolanti di TAFI attivato erano più elevati negli obesi, anche dopo la correzione per il TAFI totale, suggerendo un incremento dell'attivazione *in vivo*, verosimilmente legato alla aumentata generazione di trombina, come documentato dagli elevati livelli di TAT e D-Dimeri.

Conclusioni. i risultati indicano che nei bambini obesi l'alterazione della fibrinolisi è causata da un aumento dei livelli di PAI-1, TAFI e fibrinogeno. Inoltre, l'ipercoagulabilità può ulteriormente deprimere la fibrinolisi attraverso una maggiore attivazione del TAFI. Queste alterazioni possono rappresentare ulteriori fattori di rischio per lo sviluppo di malattie cardiovascolari.

P149

SCREENING NEONATALE PER LE EMOGLOBINOPATIE SU "DRIED SPOT"

De Zen L,¹ Dall'Amico R,¹ Sainati L,² Colombatti R,² Testa ER,³ Catapano R,³ Zanolli F¹

¹U.O. Pediatria, Az. Osp. Pordenone, ²Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Padova, ³S.C. Servizio Immunotrasfusionale Az. Osp. Pordenone, Italy

Introduzione ed obiettivi. Negli ultimi anni si è assistito in Italia a un incremento dell'immigrazione, dei matrimoni misti e delle adozioni internazionali. A Pordenone, in particolare, la popolazione straniera rappresenta il 12% circa degli abitanti, i nuovi nati nel 25% dei casi provengono da 38 Paesi diversi, soprattutto sub-sahariani e asiatici. Tutti questo ha determinato in pochi anni un notevole aumento dell'incidenza di emoglobinopatie, in particolar modo della drepanocitosi. Considerando che gli standards internazionali per la cura dell'anemia falciforme raccomandano l'attuazione di screening neonatali per ridurre la mortalità e la morbilità nei primi anni di vita e che in Italia, a differenza di molti altri Paesi europei, non vi sono programmi già avviati, abbiamo pensato di organizzare uno screening neonatale per emoglobinopatie su dried-spot.

Metodi. Lo screening è esteso a tutti i nuovi nati con uno o entrambi i genitori provenienti da città o Paesi non friulani (Centro-Sud Italia, tutti i Paesi stranieri). Al momento dell'esecuzione dei test metabolici previsti per legge, viene effettuato anche lo screening per emoglobinopatie, previo consenso informato, su carta bibula (dried-spot). Viene compilata un'apposita scheda che raccoglie informazioni relative a genitori e al neonato, successivamente inserita in un database. La tecnica utilizzata per l'analisi presso il nostro laboratorio è la cromatografia liquida ad alta risoluzione (HPLC). Tale metodica è in grado di identificare oltre a HbS altre emoglobinopatie. I casi sospetti vengono segnalati al Servizio di Emato-oncologia pediatrica che ne cura il follow-up presso un ambulatorio ad essi dedicato. Lo screening è esteso anche ad altri punti nascita friulani che hanno aderito alla nostra proposta e che ci



inviano i campioni per l'analisi.

Risultati. Lo screening è iniziato a novembre 2009. Fino al 31 gennaio 2010 sono state eseguite 150 analisi che hanno portato ad identificare 1 soggetto omozigote e 4 eterozigoti per HbS, 1 per HbD e una doppia eterozigosi per HbS/HbC. In 3 casi è stata evidenziata la presenza di Hb Bart's con conseguente ricontrollo a 6-9 mesi.

Conclusioni. Lo screening neonatale su goccia secca fornisce informazioni utili per una diagnosi di emoglobinopatia. La non-invasività del test, l'aumento dei nuovi casi di drepanocitosi, la possibilità di ridurre le complicanze attraverso la profilassi con penicillina e le vaccinazioni, l'indicazione ad adeguarsi agli standards internazionali, rendono imprescindibile l'attuazione di un programma di screening.

P150

ANALISI DI PARAMETRI DI COAGULAZIONE E FIBRINOLISI IN BAMBINI ED ADOLESCENTI OBESI

Giordano P, Cecinati V, De Palma F, Altomare M, Piacente L, Del Vecchio GC, De Mattia D, Cavallo L, Faienza MF

Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva, Università degli Studi di Bari, Bari, Italy

Introduzione e obiettivi. L'obesità infantile e le complicanze ad essa correlate, quali l'ipertensione, la dislipidemia e l'alterata tolleranza glucidica, sono in notevole aumento in ogni parte del mondo. Pertanto i bambini obesi presentano un rischio maggiore di sviluppare precocemente complicanze cardiovascolari. Lo scopo dello studio è stato di analizzare alcuni parametri di coagulazione e fibrinolisi in un gruppo di bambini ed adolescenti obesi e di valutarne la correlazione con lo stato infiammatorio, la dislipidemia e l'insulino resistenza.

Metodi. Sono stati arruolati 59 soggetti obesi (indice di massa corporea >95°) senza patologie associate e 40 controlli di pari età e sesso. Sono stati misurati i livelli sierici di colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL, trigliceridi, glicemia ed insulina. Con metodiche ELISA sono stati valutati i livelli di TAT, D-Dimeri, fibrinogeno, PAI-1 e fattore di von Willebrand (vWF). Inoltre sono stati dosati i livelli sierici di proteina C reattiva (PCR), TNF- ed adiponectina.

Risultati. I soggetti obesi presentavano una maggiore insulino resistenza rispetto al gruppo controllo, dimostrata dall'aumento dell'HOMAIR ($P < 0.0001$). I livelli di colesterolo totale, colesterolo LDL e trigliceridi sono risultati più elevati negli obesi rispetto ai controlli ($P < 0.0001$). Al contrario, i livelli di colesterolo HDL risultavano ridotti negli obesi rispetto ai controlli ($P < 0.0001$). I livelli circolanti di TNF- e di PCR sono risultati significativamente più elevati negli obesi che nei controlli, mentre i livelli di adiponectina erano ridotti nei primi rispetto ai secondi ($P = 0.031$, $P < 0.001$, $P < 0.0001$, rispettivamente). I livelli di TAT, D-Dimeri e fibrinogeno sono risultati più elevati nel gruppo degli obesi rispetto ai controlli ($P < 0.0001$, $P = 0.0037$, $P < 0.0001$). Anche i livelli di PAI-1 e vWF sono risultati significativamente aumentati negli obesi rispetto al gruppo controllo ($P = 0.017$ e $P = 0.02$, rispettivamente). Una correlazione diretta è stata riscontrata tra D-dimeri e vWF ($Rho = 0.41$, $P < 0.05$). Nei soggetti obesi non è stata riscontrata nessuna correlazione statisticamente significativa tra i parametri di coagulazione e di fibrinolisi ed il profilo metabolico ed infiammatorio. **Conclusioni.** I nostri risultati confermano che l'obesità infantile è associata ad una condizione di attivazione della coagulazione e di ipofibrinolisi.

P151

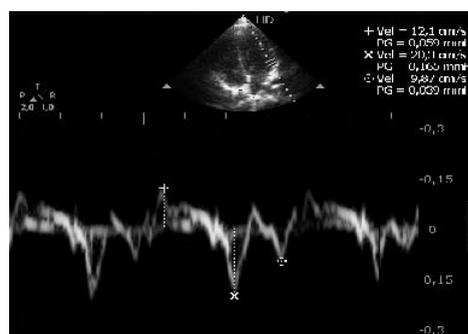
SINDROME TAR: UN'ESPERIENZA MONO-ISTITUZIONALE

Coccia P, Ruggiero A, Attinà G, Scalzone M, Pierri F, Mastrangelo S, Riccardi R

Divisione di Oncologia Pediatrica, Policlinico A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italy

Introduzione e obiettivi. La Sindrome TAR è caratterizzata da assenza bilaterale del radio con pollici presenti e trombocitopenia ipomegacariocitica. La nostra esperienza suggerisce l'utilizzo di presidi medico-chirurgici per superare le difficoltà anatomiche e le problematiche associate alla pratica trasfusionale, come il posizionamento di una catetere venoso centrale (CVC) a medio-lungo termine.

Metodi. Dal 2002 al 2008 sono stati registrati 3 pazienti con diagnosi accertata di Sindrome TAR. Tutti sono stati sottoposti ad esami laboratoristici, rx dello scheletro, ecocardiogramma ed ecografia addominale, volti a ricercare le anomalie associate.



Abnormal regional LV free wall motion pattern between early and late diastole (indicated by arrow).

| | Pazienti | | Controlli | | p-value |
|------------------------|----------|------|-----------|------|---------|
| | Media | (DS) | Media | (DS) | |
| Setto | | | | | |
| S (cm/s) | 8.07 | 1.66 | 8.96 | 1.24 | 0.12 |
| E (cm/s) | 11.97 | 3.67 | 16.19 | 2.69 | 0.27 |
| A (cm/s) | 7.06 | 4.72 | 7.11 | 1.84 | 0.09 |
| E/A | 1.49 | 0.80 | 2.43 | 0.75 | 0.004 |
| Parete Laterale | | | | | |
| S (cm/s) | 11.40 | 3.53 | 11.5 | 2.31 | 0.93 |
| E (cm/s) | 17.77 | 5.22 | 20.41 | 2.78 | 0.10 |
| A (cm/s) | 7.11 | 6.02 | 10.59 | 1.34 | 0.09 |
| E/A | 2.13 | 1.23 | 2.92 | 0.44 | 0.045 |

S: picco di velocità sistolica, E: picco di velocità diastolica precoce, A: picco di velocità diastolica tardiva, DS: deviazione standard.

Figura 1. Catetere venoso centrale a lungo-medio termine in un paziente affetto da Sindrome di TAR con focomelia.

Risultati. Per ciascun paziente è stata necessaria in media una trasfusione di piastrine ogni due tre settimane nei primi sei mesi di vita. Un progressivo recupero, fino a normalizzazione, della conta piastrinica è stata osservata in due pazienti (n1-n2). Nel paziente n3 è stato necessario il supporto trasfusionale di piastrine fino all'età di due anni. Il paziente n2 ha necessitato di una trasfusione di emazie concentrate per riscontro di anemia severa. L'assenza bilaterale del radio e la presenza dei pollici è stata confermata in tutti i pazienti con esame radiologico; nel paziente n3 è stata documentata anche ipoplasia bilaterale degli

omeri. In un caso (n2) è stata riscontrata assenza della patella. Dispositivi ortopedici sono stati utilizzati nei pazienti n1-n2 per correggere la deviazione radiale del polso in associazione alla fisioterapia, prima del trattamento definitivo. Nel paziente n3 è stata riscontrata destrocardia e rene a ferro di cavallo. Il paziente n2 ha presentato diarrea emorragica e ha necessitato di nutrizione parenterale per 2 settimane. Per un'allergia alle proteine del latte vaccino è stata utilizzata un'idrolizzato spinto con risoluzione della diarrea e recupero della crescita. Nel paziente n3, considerata la difficoltà nel reperire un accesso venoso per garantire il supporto trasfusionale o per il monitoraggio dell'emocromo, è stato posizionato un CVC (tipo Groshong) che ha permesso di condurre una buona pratica trasfusionale e di eseguire prelievi venosi senza traumatismi per il bambino, in assenza di complicanze infettive o meccaniche.

Conclusioni. I bambini con Sindrome TAR hanno una buona prognosi a lungo termine ed è pertanto importante utilizzare tutti gli interventi terapeutici e di supporto, allo scopo di migliorarne la qualità di vita.

P152

DELEZIONE ISOLATA DEL BRACCIO LUNGO DEL CROMOSOMA 20 IN UN PAZIENTE CON DIAGNOSI DI PIASTRINOPENIA IDIOPATICA

Scorrano A,¹ Vasta I,¹ Lucarelli A,¹ Accadia M,² Pisanò M,³ Tomesello A¹

¹U.O. Oncoematologia Pediatrica, P.O. V. Fazzi Lecce; ²U.O. Genetica Medica, P.O. V. Fazzi Lecce; ³Laboratorio di Biologia Molecolare e Oncologia Sperimentale, P.O. V. Fazzi Lecce, Italy

Introduzione. La delezione del braccio lungo del cromosoma 20 rappresenta un'alterazione citogenetica riportata nelle MDS e nelle MPD cromosoma-Philadelphia-negative. Si associa ad una prognosi relativamente favorevole, soprattutto se presente come alterazione citogenetica unica al momento della diagnosi, ed il quadro di esordio è spesso rappresentato da una piastrinopenia isolata. Studi condotti su adulti con diagnosi iniziale di PTI hanno documentato, mediante tecnica FISH, la presenza di del(20q) in un sottogruppo di pazienti, evidenziando come forme lievi di MDS possono essere misconosciute ed interpretate come malattie su base autoimmune. **Caso clinico.** Bambino di 9 anni con storia clinica di PTI, esordita in pieno benessere con la comparsa di ecchimosi e petecchie (plt 15000/mmc con emoglobina, globuli bianchi e formula leucocitaria nella norma) e trattata con 2 cicli di Ig e.v. (1 g/kg/die per 2 giorni) a distanza di circa 5 mesi. Dopo circa 4 mesi dal secondo ciclo, per il persistere della piastrinopenia è stato eseguito agoaspirato midollare che ha documentato tutte e tre le serie cellulari emopoietiche normorappresentate, megacariociti in numero aumentato con assenza di displasie morfologiche. Il cariotipo è risultato nella norma, mentre lo studio FISH per le MDS ha documentato la presenza di del(20q) nel 6% dei nuclei esaminati.

Conclusioni. La presenza di del(20q) come unica alterazione citologica in pazienti adulti con piastrinopenia isolata è indicativa di forme lievi di MDS che si caratterizzano per l'assenza di displasie morfologiche allo studio del midollo osseo. Il riscontro della sola del(20q) come anomalia citogenetica isolata, in assenza di displasie morfologiche a carico dei megacariociti, sembra associarsi ad una prognosi più favorevole rispetto alle altre forme di MDS. Non esistono dati in letteratura per l'età pediatrica. Il caso esaminato riporta l'attenzione sulla necessità di eseguire l'esame del midollo osseo, non solo morfologico ma anche citogenetico con tecnica convenzionale e FISH, almeno nei casi non responsivi al trattamento standard per escludere forme di MDS.

P153

MALATTIA DI GAUCHER: UNA DIAGNOSI DA NON DIMENTICARE

Nardi M, Casazza G, Luti L, Bernasconi S, De Marco E, Najajreh M, Favre C

U.O. Oncoematologia Pediatrica Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa, Italy

La malattia di Gaucher è la più frequente patologia da accumulo lisosomiale, ad ereditarietà autosomica recessiva. Il tipo I, in cui manca la compromissione neurologica, è il più frequente (1:20000-1:200.000 nella popolazione generale). La diagnosi è raramente posta in età pediatrica, per la scarsa evidenza clinica, che va accentuandosi progressivamente nell'adulto (epato-splenomegalia, citopenia, dolori ossei, osteonecrosi, deformità scheletriche, alta incidenza di mieloma multiplo).

Caso clinico. AL, 9 anni, F, esegue accertamenti in merito a una moderata piastrinopenia (PLT 70000/mm³) isolata (GB 5390/mm³, PMN 48%, L 39.5%, M7.3%, E 3.7%; Hb 12.3 g/dL MCV 83.3 fL); reticolociti 1.24% (=56.000/mm³). Ferritina 293 ng/mL. Profilo coagulativo nella norma. DEB test neg. Si associava splenomegalia (2-3 cm oltre l'AC, di consistenza aumentata, con diam. bipolare ecografico 15 cm). L'aspirato midollare e la biopsia osteo-midollare eseguiti evidenziavano la presenza di una quota elevata di cellule "da accumulo" tipo Gaucher. Sono stati pertanto eseguiti: dosaggio Beta-glucosidasi leucocitaria: 1.9 nM/mg/h (vn 4.80-14.00); Chitotriosidasi plasmatica: 6703 nM/ml/h (vn 4-80); Analisi genetica su coltura di fibroblasti (Ist. Gaslini): presenza mutazione p [L444P]. In corso la caratterizzazione del secondo allele. La valutazione eseguita nella famiglia ha mostrato positività analoga in 1 delle 2 sorelle, di 6 anni, che non presenta al momento epatosplenomegalia ma soltanto riduzione della conta piastrinica (PLT 130.000/mmc).

Conclusioni. La diagnosi di malattia di Gaucher, spesso trascurata nel bambino, deve essere considerata nella diagnosi differenziale nel caso di una PTI, specie in presenza di una epatosplenomegalia. L'assenza di una evidente insufficienza midollare o dei segni di compromissione scheletrica non deve fuorviare, in quanto tali reperti possono rendersi evidenti solo in età adulta. La terapia enzimatica sostitutiva, se iniziata precocemente, è in grado di indurre una regressione delle alterazioni ematologiche e della organomegalia, oltre che di evitare la progressione della compromissione ossea. L'efficacia del trattamento è al contrario tanto minore quanto più avanzate sono le manifestazioni cliniche. È pertanto fondamentale una diagnosi tempestiva, dal momento che il decorso naturale della malattia è progressivo e gravato da un'alta morbilità e mortalità.

P154

PORPORA TROMBOTICA TROMBOCITOPENICA (EMERGENZA EMATOLOGICA): DESCRIZIONE DI UN CASO E NECESSITÀ DI UN TRATTAMENTO ADEGUATO E PROLUNGATO

Ladogana S, Ciliberti A, De Santis R, Maggio A, Miglionico L, Maruzzi M, Romondia A, Spirito A, Dello Iacono N,¹ Fania G,¹ Di Mauro L¹

¹Unità Operativa di Oncoematologia Pediatrica; Servizio Trasfusionale; Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza IRCCS, San Giovanni Rotondo, Italy

Introduzione. La porpora trombotica trombocitopenica (PTT), malattia di Moschowitz) è una sindrome clinica ad esordio acuto, spesso grave/gravissimo con comparsa di sindrome emorragica cutanea e/o mucosa, malessere generale con pos-



sibilità di segni neurologici anche gravi (cefalea, deficit sensitivi e motori transitori, convulsioni, coma) e di insufficienza renale. È una sindrome rara in assoluto, molto rara in età pediatrica, più frequente tra i 10 e i 50 anni, scatenata per lo più da infezioni, farmaci, neoplasie, gravidanza. Importante sembra avere, come ruolo patogenetico, il fattore Von Willebrand (FVW), una proteina multimerica che media l'adesione piastrinica alla parete vasale; dopo liberazione nel sangue i multimeri del FVW subiscono fisiologicamente una degradazione proteolitica da parte di una metalloproteasi (Adams 13) ed una carenza di Adams 13 è stata associata con la PTT. La rapidità della diagnosi ed un trattamento adeguato ed immediato sono senza dubbio i fattori prognostici principali di questa grave sindrome. La sopravvivenza oggi, nella PTT, supera l'80% dei casi. *Caso clinico.* DS, di sesso femminile e di anni 15, si è ricoverata in urgenza trasferita da un altro Ospedale per ulteriore inquadramento diagnostico e per il trattamento di una grave anemia e piastrinopenia in paziente con astenia profonda, cefalea, vomito, obnubilamento del sensorio, febbre, ematuria macroscopica, metrorragia, sindrome emorragica cutanea e mucosa. L'emocromo eseguito evidenziava Hb 4,4 gr, GB 12700, piastrine 10000, bilirubina 3,4 mg (D-Bil 0,7), LDH 1337, Coombs negativo, dati coagulativi normali. All'ingresso in Reparto (ore 11,30) le condizioni generali della paziente erano gravi. Gli esami ematochimici evidenziavano creatinina 1mg, uricemia 8,8mg, LDH >2494, reticolociti 429900, aptoglobine <8. Valutazione morfologica dello striscio di sangue periferico: N 50%, L 40%, mielociti 1%, M 9%, eritroblasti ortocromatici 15/100 GB. Serie rossa: anisocitosi +++, policromasia +++, schistociti +++. Esegue un aspirato midollare con riscontro di una ricca cellularità rappresentata dall'espressione della normale emopoiesi con prevalenza della serie eritroide (rapporte L/E=1/5). Esami infettivologici e dell'autoimmunità tutti negativi, esami strumentali (Rx torace, TAC encefalo, ETG addome e cuore) nella norma. Viene posta diagnosi di PTT e inizia subito (ore 17) sedute di plasma exchange (PE) unitamente a terapia steroidea a dosaggi convenzionali e trasfusioni di plasma fresco congelato (PFC). La PTT si dimostra piuttosto resistente alle sedute iniziali di PE (persistenza di

emolisi e piastrinopenia), si nota però un miglioramento importante della sintomatologia neurologica e dei segni renali. Dopo 8 sedute quotidiane di PE e iniziale miglioramento si evidenzia un rebound clinico (nuova sindrome emorragica e peggioramento delle condizioni generali) e laboratoristico (risalita di LDH e ulteriore riduzione delle piastrine). Continua le sedute di PE, aggiunge terapia con alte dosi di Immunoglobuline, aumenta il dosaggio degli steroidi e inizia somministrazione di Vincristina ai giorni +1, +5, +9, +13. A partire dal g. +12 si osserva finalmente un evidente miglioramento delle condizioni generali con scomparsa dell'ematuria e della proteinuria, una risalita delle piastrine >50000 pur persistendo i segni della microangiopatia (aumento di LDH, presenza di schistociti). Dal giorno +13, con la risalita delle piastrine inizia terapia antiaggregante piastrinica con salicilato ev e continua sedute di PE per 5 giorni la settimana. Al giorno +15: Hb 9 gr, GB 18200, piastrine 239000, LDH 732, schistociti ++. La paziente continua trattamento per un totale di 24 sedute complessive di PE. Al g. +30: Hb 10,1, GB 8700, piastrine 202000, LDH 499, bilirubina 0,3mg, aptoglobine 14, schistociti ++. La valutazione di Adams13 è risultata negativa. La paziente viene dimessa praticando stretti controlli ematologici, continuando la terapia steroidea per un totale di 60 giorni e terapia con antiaggreganti piastrinici per circa 1 anno. Attualmente è in ottime condizioni generali, senza segni clinici o laboratoristici di malattia a 3 anni dall'esordio della emopatia. *Conclusioni.* La PTT è certamente una emergenza ematologica e la tempestività della diagnosi e del trattamento è cruciale. Pietra miliare del trattamento l'esteso uso del PE (nella nostra esperienza la riduzione/dilazione/sospensione precoce del PE è stata seguita da insuccesso con recidiva della emopatia e necessità di una ripresa delle sedute di PE) e l'utilizzazione di terapie collaterali (PFC, steroidi, antiaggreganti piastrinici) e dei bisogni oltre che di uno stretto follow up visto la possibilità di recidiva della forma morbosa.

ALTRO

C017

PREVALENZA E FATTORI DI RISCHIO PER EFFETTI TARDIVI IN UN GRUPPO DI PAZIENTI FUORI TERAPIA DA TUMORE PEDIATRICO

Polo Perucchin P, Valenti G, Bagnasco F,¹ Hanau G, Faraci M, Fioredda F, Caruso S,¹ Tambroni B, Dini G, Haupt R¹
 Dipartimento di Ematologia ed Oncologia Pediatrica, IRCCS G. Gaslini ⁴Servizio di Epidemiologia e Biostatistica, IRCCS G. Gaslini, Genova, Italy

Introduzione e obiettivi. I trattamenti per la cura dei tumori pediatrici possono determinare effetti a distanza (EaD) che influenzano negativamente la qualità di vita dei soggetti fuori terapia (FT) da tumore pediatrico. È stata valutata la prevalenza di tali effetti tardivi ed eventuali fattori di rischio per EaD in una popolazione di FT seguiti all'Istituto Gaslini.

Metodi. Dal 2001 è attivo presso il nostro centro un ambulatorio dedicato ai soggetti FT. In base ai trattamenti ricevuti, i soggetti effettuano periodici controlli secondo un programma di follow-up personalizzato (*Person Prevention Oriented Approach* - PPOA) per monitorare eventuali riprese della malattia e/o EaD a carico di vari organi o apparati. Erano eleggibili per questo studio i pazienti FT da almeno 2 anni che avevano effettuato almeno un controllo clinico secondo PPOA tra il 2001 e il 2007. Gli EaD e la loro gravità sono stati definiti secondo i *common toxicity criteria for adverse events* (CTCAE v 3.0) con una gradazione da 1 (effetto lieve) fino a 4 (invalidità permanente). È stato utilizzato un modello di regressione logistica per valutare l'associazione tra i fattori di rischio e EaD.

Risultati. Sono stati valutati 769 soggetti; 320 con leucemia o linfoma non Hodgkin, 449 con tumore solido. L'età mediana di questi soggetti FT era 16 anni (range 2-42) e la mediana del loro follow-up era 8 anni (range 2-29). Tra questi FT, 598 (78%) avevano almeno un EaD, in base alla gravità dell'effetto tardivo: 238 (31%) avevano grado 2, 113 (15%) avevano grado 3 e 60 (8%) grado 4. In totale sono stati documentati 1661 EaD. Gli organi o apparati con più frequenti EaD di grado 3 o 4 erano: metabolico (44), neoplasie secondarie (41), muscolo-scheletrico (37), neurologico (29) ed endocrino (29). L'incremento annuale del follow-up (OR 1.08; 95% IC 1.05-1.12), il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) autologo (OR 2.84; 95% IC 1.67-4.83), o allogenico (OR 4.64; 95% IC 2.26-9.51), e la radioterapia (RT) in sede toracica o addominale associata a RT alla testa/collo o TBI (OR 3.71; 95% IC 1.59-8.62) sono risultati significativamente associati al rischio di EaD di grado 2-4.

Conclusioni. Il 54% dei pazienti sopravvissuti dopo tumore in età pediatrica ha almeno un EaD di grado 2-4. Alcuni sottogruppi presentano un rischio maggiore e devono essere strettamente monitorati nel tempo.

C018

CORRELAZIONE TRA CORREZIONE METABOLICA E RICOSTITUZIONE IMMUNOLOGICA IN 14 PAZIENTI AFFETTI DA SCID DA DEFICIT DI ADA

Baffelli R,¹ Notarangelo LD,² Bolda F,¹ Bosi A,¹ Porta F,² Lanfranchi A¹

¹Laboratorio Cellule Staminali, Oncematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, Ospedale dei Bambini, Brescia; ²Oncematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, Ospedale dei Bambini, Brescia, Italy

Introduzione e obiettivi. Il deficit di ADA è un'immunodeficienza ereditata con modalità autosomica recessiva che si presenta con quadri di diversa severità a seconda del tipo di mutazione e del grado di compromissione enzimatica. Rappresenta il 10-15% di tutti i casi di SCID. ADA è un enzima ubiquitario; sono stati riportati alti livelli di espressione di ADA in tutti i tessuti e quindi un accumulo di adenosina (Ado) e desossiadenosina (dAdo) provoca danni a livello sistemico. La diagnosi precoce è essenziale per prevenire complicazioni croniche dovute all'accumulo di metaboliti tossici.

Metodi. Nel nostro centro abbiamo monitorato i livelli di Ado e dAdo di 14 pz affetti da deficit di ADA. 5 sono stati sottoposti a trapianto di midollo osseo (follow up medio 84 mesi; range 29-157), 9 sono in terapia enzimatica sostitutiva con Peg-ADA (follow up medio 97 mesi; range 7-160).

Risultati. Tutti i pz hanno presentato un progressivo e costante miglioramento delle condizioni cliniche con una risalita del numero dei linfociti totali circolanti e una normalizzazione della risposta ai mitogeni *in vitro*. I 9 pz trattati con peg-ADA, mostrano normali livelli di metaboliti: Ado 1.330 micromol/mL RBC (range normale 1.179±0.360), dAdo 0.008 micromol/mL RBC (0.004±0.001). I pz trapiantati mostrano normali livelli di Ado (1.280 micromol/mL RBC) e livelli leggermente elevati di dAdo (0.033 micromol/mL RBC). Valutando un follow up a lungo termine i pz trattati con peg-ADA sono più detossificati rispetto a quelli trapiantati, ma il numero medio di linfociti T è di 360/mm³ (range 34-1570/mm³) contro i 1780/mm³ dei pz trapiantati (range 700-4300/mm³). Anche la funzione dei linfociti T testata attraverso la risposta alla PHA dei pz in trattamento Peg-ADA è inferiore con risultati che variano tra 2.000 e 28.000 cpm (media 20.000) rispetto ai pz trapiantati con risultati tra 24.000 e 134.000 cpm (media 55.000 cpm).

Conclusioni. La rapida detossificazione metabolica offerta dal trattamento con Peg-ADA consente la stabilizzazione clinica dei pz e fornisce opzioni di trattamento a lungo termine quando non è disponibile un donatore idoneo. La correzione metabolica si attua normalmente nel giro di 2-4 mesi, periodo durante il quale si rileva una diminuzione degli effetti tossici dovuti alla dAdo ma il recupero della competenza immunitaria è variabile; il trapianto di midollo osseo rimane il trattamento terapeutico più risolutivo.

C019

INDICAZIONI ALLA TOMOTERAPIA IN RADIOTERAPIA PEDIATRICA

Mascarin M, Drigo A,¹ Gigante M, Trovo M, Chiovati P,¹ Dassiè A,¹ Sartor G,¹ Balter R,² Migliorati R,³ Zanazzo G,⁴ Pusiol A,⁵ Burnelli R,⁶ De Zen L,⁷ Minatel E, Franchin G

¹Dipartimento di Oncologia Radioterapica, Fisica Sanitaria, IRCCS Centro di Riferimento Oncologico, Aviano (PN); ²Oncologia Pediatrica Verona, Napoli, ³Trieste, ⁴Udine, ⁵Ferrara, ⁶Pordenone, ⁷Italy

Introduzione ed obiettivi. La Tomoterapia elicoidale (Tomo) è



una tecnica innovativa ad alta conformazione di dose che permette la radioterapia (RT) guidata dalle immagini, attraverso un sistema in cui testata, lettino e multileaf si muovono simultaneamente durante il trattamento. Con il presente lavoro abbiamo cercato di analizzare i potenziali vantaggi della Tomo rispetto alla RT convenzionale con acceleratore lineare.

Metodi. nel nostro Istituto dal maggio 2006 al dicembre 2009, la Tomo è stata utilizzata in 104 trattamenti RT per 78 pazienti di età compresa fra 1-21 anni (età mediana, 9 anni). Sedi RT: 61 cerebrali (19 cranio-spinali), 24 sarcomi, 4 ORL, 2 neuroblastomi, 8 linfomi, 5 altro. 28 trattamenti sono stati eseguiti in sedazione. Hanno fatto parte integrante della decisione di utilizzare la Tomo le valutazioni: A) della conformazione di dose al target; B) della dose agli organi critici adiacenti al target; C) delle basse dosi periferiche; E) dei tempi per la pianificazione del trattamento; F) dei tempi necessari per l'erogazione del trattamento.

Risultati. L'analisi della copertura del target, degli istogrammi dose-volume per gli organi a rischio e di altri parametri quali la Dose Integrale (energia depositata in un corpo durante l'irradiazione), il Conformity Index (capacità di conformare la dose) e l'Homogeneity Index (capacità di erogare una dose omogenea) sono sufficienti per supportare l'utilizzo della Tomo in RT pediatrica in base ai seguenti criteri: A) necessità di avere un'alta conformazione di dose al bersaglio con margine di sicurezza stretto (ad es. tumori paraspinali, necessità di set-up accurato); B) organi adiacenti ad alto rischio di danni da RT con bassa soglia per i danni (ad es. tumori in prossimità dell'occhio o tumori del cavo pleurico); C) il fenomeno delle basse dosi diffuse (rischio di oncogenesi tardiva) non è sufficientemente sfavorevole rispetto ad un trattamento conformazionale convenzionale che eroga dosi integrali maggiori ma su corridoi più stretti; D) reirradiazione; E) necessità di modulare simultaneamente dosi diverse in area diverse durante la RT (ad es. tumori rinofaringei); F) volumi grandi e di forma irregolare.

Conclusioni. La Tomo consente un migliore risparmio degli organi a rischio vicini al target, con migliore conformazione ed omogeneità di dose a scapito di un aumento dei tempi di pianificazione, dei tempi macchina necessari per la RT e delle basse dosi periferiche al corpo.

P155

ONCOLOGIA DELL'ADOLESCENTE E DEL GIOVANE ADULTO: L'AREA GIOVANI DEL CENTRO DI RIFERIMENTO ONCOLOGICO DI AVIANO

Mascarin M, Annunziata A, Bianchet K, Bomben F, Bulian P, Capone D, Carlet M, Chimienti E, Cirillo TR, De Paoli A, De Zen L, Frustaci S, Gigante M, Giovannini L, Franchin G, Michieli MG, Minatel E, Rupolo M, Scalone S, Spina M, Sutter N, Trovò M, Truccolo I

Area Giovani, C.R.O. Centro di Riferimento Oncologico Aviano (PN), Italy

Introduzione ed obiettivi. Dal gennaio 2007 è stato sviluppato uno spazio di ricovero e cura multi-disciplinare, denominato Area-Giovani (AG), destinato a pazienti di 14-24 anni con patologia oncologica. Lo scopo è di illustrare, attraverso questa prima esperienza in Italia, il progetto, le problematiche, la soddisfazione dei pazienti-familiari e verificare la distribuzione dell'ospedalizzazione in questa fascia di età nella regione Friuli Venezia Giulia (FVG).

Metodi. Le azioni intraprese hanno coinvolto 4 aree: TEAM: A) condivisione multidisciplinare delle scelte clinico-terapeutiche tra oncologo pediatra e dell'adulto; B) inserimento di nuove figure professionali come: specialista della fertilità, terapeuta del dolore, Information Technology, Biblioteca Pazien-

ti; C) analisi delle competenze del team e formazione continua per favorire lo sviluppo organizzativo. **Paziente.** A) progettazione partecipata; B) implementazione modalità comunicative quali mail, sms, blog, facebook, diari; D) promozione della cultura del consenso informato. **Società.** A) coinvolgimento associazioni volontariato; B) attivazione della scuola in ospedale; C) promozione dell'AG per la ricerca del supporto tra pari. **Monitoraggio.** A) distribuzione di questionari a pazienti e care-givers dell'AG per valutare assistenza e servizi offerti; B) analisi ricoveri in FVG degli adolescenti con neoplasia e confronto con gli anni precedenti.

Risultati. è stata favorita la multi-disciplinarietà integrando i diversi medici specialisti; esistono però ancora difficoltà nella condivisione di protocolli terapeutici univoci tra adolescenti e giovani adulti. Il nursing modulare ha permesso la continuità assistenziale e la personalizzazione dell'assistenza. Quest'ultima è stata giudicata buona o eccellente nei questionari. I ragazzi dell'AG sono stati autori del libro: "Non chiedermi come sto ma dimmi cosa c'è fuori" Ed. Mondadori. In AG sono stati effettuati nel 2007, 2008, 2009 rispettivamente 119, 121 e 146 ricoveri con diagnosi principale di neoplasia o chemio-radioterapia. L'AG, con il 27%, è stata la principale sede di ricovero in FVG per questi pazienti, con un netto calo, rispetto al triennio precedente, dei ricoveri in reparti per adulti (dal 33% al 6%).

Conclusioni. Il nostro progetto, attraverso la condivisione delle scelte con i ragazzi e cercando di interfacciare meglio l'oncologia pediatrica e dell'adulto, sembra aver positivamente proposto una nuova modalità di assistenza a questi pazienti.

P156

FOLLOW-UP ONCOLOGICO A LUNGO TERMINE DOPO LA SOSPENSIONE DELLE CURE. L'ESPERIENZA DELL'ISTITUTO G. GASLINI

Morsellino V, Polo Perucchin P, Valenti G, Hanau G, Faraci M, Tambroni B, Rebolino M, Bagnasco F,¹ Caruso S,¹ Fioredda F, Dini G, Haupt R¹

Dipartimento di Ematologia ed Oncologia Pediatrica-IRCCS-G. Gaslini; ¹Servizio di Epidemiologia e Biostatistica-IRCCS-G. Gaslini, Italy

Introduzione ed obiettivi. Dopo la sospensione elettiva delle cure per un tumore contratto in età pediatrica, il follow-up deve valutare eventuali recidive di malattia o comparsa di secondi tumori (follow-up oncologico), ed eventuali effetti a distanza (follow-up d'organo). Con questo studio è stata valutata l'efficacia del follow-up oncologico in una popolazione di soggetti fuori terapia (FT) seguita presso l'ambulatorio dei FT dell'Istituto Gaslini in 7 anni di attività.

Metodi. Dal 2001 è operativo, presso il nostro centro, l'ambulatorio dei pazienti FT, al quale accedono soggetti che da almeno 2 anni hanno sospeso le cure o la terapia immunosoppressiva in caso di TMO allogeneico. Il follow-up oncologico è personalizzato (Person Prevention Oriented Approach - PPOA) sulla base del tipo e stadio del tumore primitivo e delle terapie ricevute. Per questo studio sono stati valutati i pazienti che tra il 2001 e il 2007 avevano effettuato almeno un controllo clinico presso il nostro ambulatorio.

Risultati. Nel periodo in studio sono stati valutati 769 soggetti FT; di questi, 449 avevano avuto un tumore solido (esclusi K cerebrali), 320 una leucemia o linfoma non HD. All'ultimo controllo avevano mediamente 16 anni di età (range 2-42) e un intervallo mediano dalla fine delle terapie di 8 anni (range 2-29). Di questi, 14 avevano già sviluppato un secondo tumore prima del 2001 (4 K tiroidei, 3 sarcomi, 2 leucemie mieloidi, 2 linfomi non HD, 1 malattia di HD, 1 K mammario e 1 mela-

noma). Sono state diagnosticate 18 recidive di malattia (13 dopo tumore solido, 5 dopo leucemia/linfoma non HD) ad un intervallo mediano di 6 anni dalla diagnosi (range 3-21) e di 5 dalla fine delle cure (range 2-18). Nello stesso periodo, sono stati diagnosticati ulteriori 27 secondi tumori (14 K tiroidei, 6 sarcomi, 2 tumori SNC, ed 1 ciascuno di LnLA, K mammario, K uterino, K gastro intestinale, e basalioma). Questi sono comparsi mediamente a 17 anni dalla diagnosi (range 5-32) e a 16 anni dalla fine cure (range 5-29). Quattro pazienti sono deceduti per il secondo tumore.

Conclusioni. Le recidive di malattia, più frequenti nei primi 2 anni dalla fine delle terapie, si riducono successivamente mentre il numero di secondi tumori aumenta nel tempo. Pertanto il follow-up oncologico, dopo oltre 2 anni dalla fine delle cure, deve focalizzarsi in particolare sulla diagnosi di secondo tumore piuttosto che sulla ripresa di malattia.

P157

INFEZIONE DA PSEUDOMONAS AERUGINOSA MULTIRESISTENTE IN PAZIENTI PEDIATRICI IN CHEMIOTERAPIA O SOTTOPOSTI A HSCT

Caselli D,¹ Cesaro S,² Ziino O,³ Zanazzo G,⁴ Manicone R,⁵ Livadiotti S,⁶ Cellini M,⁷ Frenos S,¹ Milano GM,⁸ Capelli B,⁹ Licciardello M,¹⁰ Beretta C,¹¹ Aricò M,¹ Castagnola E¹² per il CSD Infezioni

¹Dipartimento Oncoematologia Pediatrica e Cure Domiciliari, Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer, Firenze; ²Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Padova; ³U.O. di Oncoematologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini "G. Di Cristina" ARNAS Ospedale Civico, G. Di Cristina e Benfratelli, Palermo; ⁴U.O. Emato oncologia Istituto per l'Infanzia, Trieste; ⁵SC Oncoematologia pediatrica, Az. Ospedaliera OIRM S. Anna, Torino; ⁶UO Immunoinfeziologia – DMP Ospedale Pediatrico Bambino Gesù Roma; ⁷Dipartimento Materno-Infantile, U.O. Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico, Modena; ⁸Unità di Oncoematologia Pediatrica, Ospedale "S. Maria della Misericordia", A.O. di Perugia; ⁹Unità di Immunoeematologia e trapianto di midollo, IRCCS San Raffaele Milano; ¹⁰Centro di Riferimento Regionale di Emato-Oncologia Pediatrica AOU Policlinico "Gaspere Rodolico" Catania; ¹¹Dip. Oncoematologia Pediatrica, Ospedale San Gerardo Monza, Università Milano-Bicocca, Milano; ¹²Malattie Infettive, Dip. di Ematologia Oncologia, Osp. "G. Gaslini" Genova, Italy

Introduzione. *Pseudomonas aeruginosa* (PA) è tra i germi gram negativi, uno dei più importanti e frequenti ed agente eziologico di infezioni nosocomiali in particolare nel paziente immunodepresso per chemioterapia antitumorale in cui è causa di batteriemie che mettono a rischio la sopravvivenza. La presenza di ceppi multiresistenti è quindi fonte di grande preoccupazione per la particolare difficoltà nel trattamento di queste infezioni. Dato che non esistono studi pediatrici in pazienti oncoematologici abbiamo iniziato una raccolta dei casi seguiti presso i centri AIEOP.

Materiali e metodi. Il CSD Infezioni ha concluso uno studio retrospettivo sulle infezioni da PA diagnosticate nei centri AIEOP nel periodo 2000-2008. È stata distribuita una scheda raccolta dati che oltre ai dati del paziente, della terapia e dell'outcome, include l'antibiogramma del ceppo isolato. Viene definito come caso di infezione da PA multiresistente (MRPA) ogni paziente non affetto da fibrosi cistica, con un isolamento di PA resistente o intermedio ad almeno 3 classi diverse di antibiotici (penicilline anti-pseudomonas, chinolonici, cefalosporine di III-IV generazione, carbapenemici, aminoglicosidi, tetracicline).

Risultati. 127 pazienti con batteriemia da PA sono stati segna-

lati da 12 centri: il 31.4% erano MDRPA. La mortalità infezione-correlata è stata complessivamente del 19.6% (25/127); è stata invece del 35.8% (14/39) nei bambini con infezione da MDRPA. In analisi multivariate solo la presenza di ceppi MDRPA ha una associazione significativa con la mortalità correlata all'infezione. **Conclusioni.** Questa è la più ampia casistica riportata di batteriemie da PA in centri di Oncoematologia pediatrica. Il monitoraggio dell'epidemiologia locale degli isolamenti batterici e della sensibilità agli antibiotici è di fondamentale importanza e può permettere una terapia antibiotica empirica adattata alla realtà locale che permetta una riduzione della mortalità.

P158

UTILIZZO DEL RITUXIMAB NEL TRATTAMENTO DELLA SINDROME OPSOMIOLONICA. ESPERIENZA ALL'ISTITUTO G. GASLINI

Battaglia T,¹ De Grandis E,² Sorrentino S,¹ Mirabelli M,² Morcaldi G,³ Garaventa A,¹ Conte M¹

¹Dipartimento di Ematologia ed Oncologia pediatrica; ²Unità operativa di Neuropsichiatria Infantile; ³Unità operativa di Malattie Neuromuscolari/Clinica pediatrica, Istituto G. Gaslini Genova, Italy

Introduzione e obiettivi. Risultati del trattamento con rituximab in 3 bambini affetti da SOM.

Metodi. Nel periodo dal novembre 2008 al giugno 2009, 3 bambini affetti da SOM, non associato a neuroblastoma, sono stati trattati con rituximab 375 mg/mq/sett per 4 settimane consecutive. Tutti avevano in precedenza ricevuto almeno due diverse linee di trattamento (steroidi, ACTH, IG ev) senza ottenere una remissione completa della sintomatologia. Ciascun caso è stato sottoposto prima del trattamento ad estesa valutazione neuropsicologica e ad ognuno di essi è stato attribuito uno score neurologico (Tabella 1) poi rivalutato a +1, +3 e +6 mesi dallo stop terapia.

Tabella 1.

| Score neurologico per SOM (M. Pike ANR Genova 2004) | Score |
|---|-------|
| Posizione | |
| Equilibrio da seduto ed in piedi normale per l'età | 0 |
| Instabilità, base di appoggio leggermente allargata | 1 |
| Incapacità a stare in piedi senza supporto | 2 |
| Incapacità a sedersi senza l'uso delle mani | 3 |
| Andatura | |
| Deambulazione normale per l'età | 0 |
| Andatura a base leggermente allargata | 1 |
| Deambulazione prevalentemente o esclusivamente con supporto | 2 |
| Incapacità a camminare anche con supporto | 3 |
| Funzione di braccia e mani | |
| Normale per l'età | 0 |
| Modesti e infrequenti tremori o scosse senza deficit funzionale | 1 |
| Difficoltà ad eseguire movimenti fini con precisione | 2 |
| Difficoltà ad eseguire lavori manuali | 3 |
| Opsoclono | |
| Assente | 0 |
| Raro o solo nei cambi di direzione | 1 |
| Frequente, interferisce con la capacità di fissazione. | 2 |
| Persistente | 3 |
| Comportamento | |
| Normale per l'età | 0 |
| Modesta irritabilità e/o modesti disturbi del sonno | 1 |
| Irritabilità e disturbi del sonno che interferiscono con la vita del bambino e della famiglia | 2 |
| Persistente severa agitazione | 3 |



Risultati. L'intervallo medio tra l'esordio della SOM e l'inizio della terapia con rituximab è stato di 17 mesi e l'età media dei bambini al trattamento di 34 mesi. Atassia, mioclonie, irritabilità e disturbi del linguaggio sono risultati i sintomi predominanti presenti in tutti e tre i casi. Lo score neurologico medio pre trattamento è stato 10, mentre è risultato 5 al tempo +1, 7 al tempo +3 (2 casi valutabili) e 6 al tempo +6 (2 casi valutabili). Nel corso del trattamento non si sono verificati effetti collaterali significativi; il recupero immunologico in termini di conta percentuale di cellule CD20⁺ è avvenuto entro il sesto mese dallo stop terapia.

Conclusioni. La SOM è una sindrome neurologica scatenata da auto-anticorpi prodotti da cellule CD20⁺ contro le cellule neuronali del cervelletto; nel 70% dei casi tale manifestazione si associa ad un tumore neuroblastico periferico ma nel restante 30% può essere di natura post infettiva o idiopatica. I risultati terapeutici ad oggi ottenuti con i trattamenti in uso (steroidi-IG ev-alchilanti) sono ancora scarsi e gravi risultano le sequele neurologiche. Recentemente l'utilizzo di farmaci biologici (rituximab) ha dato risultati incoraggianti in termini di riduzione drastica dei sintomi acuti, persistenza della risposta e miglioramento a distanza dell'outcome neurologico. La nostra esperienza sia pur limitata a soli 3 casi conferma l'efficacia di tale approccio anche in bambini pesantemente pretrattati e con lunga storia di malattia; tuttavia i potenziali gravi effetti collaterali legati al farmaco ne impongono ad oggi l'utilizzo solo in casi selezionati. È auspicabile per il futuro che lo studio di casistiche più numerose confermi la reale efficacia di tale trattamento al fine di utilizzarlo anche nelle fasi precoci di malattia.

P159

SVILUPPO COGNITIVO E MOTORIO NEI BAMBINI CON DIAGNOSI EMATO-ONCOLOGICA NEI PRIMI TRE ANNI DI VITA: UNO STUDIO LONGITUDINALE

Capello F,¹ Scrimin S,² Pillon M,¹ Carli M,¹ Bornstein MH³

¹Clinica di Onco-ematologia Pediatrica -Dipartimento di Pediatria, Università di Padova, Italy; ²Dipartimento di Psicologia dello Sviluppo e della Socializzazione, Università di Padova, Italy; ³National Institute of Child Health and Human Development, Bethesda, USA

Introduzione e obiettivi. Negli ultimi anni l'attenzione è sempre più rivolta alla qualità di vita dei bambini malati di cancro e ai deficit neuropsicologici associati a questa malattia (Campbell et al., 2009). Tuttavia, la letteratura sui bambini con diagnosi compresa tra gli zero e i tre anni è ancora carente (Kaleita et al., 1999). L'obiettivo principale dello studio è quello di indagare in modo prospettico se l'esperienza della malattia onco-ematologica nei primi anni di vita influenza lo sviluppo delle funzioni cognitive e motorie complesse.

Metodi. Il gruppo target è composto da 37 bambini (20 M, 17 F) con un'età media di 21.84 mesi (SD= 11.33) con diagnosi di leucemia e tumori solidi. Il gruppo di controllo è composto da altrettanti bambini appaiati per sesso ed età. Lo sviluppo mentale e motorio dei bambini è stato valutato con le scale Bayley (Bayley, 1993). I bambini e le famiglie sono stati contattati presso la Clinica di Oncoematologia Pediatrica di Padova con la collaborazione dei medici oncologi durante il primo ricovero dopo la diagnosi. La prima valutazione dei bambini si è svolta tra i tre e i cinque mesi dalla diagnosi ossia durante la fase di consolidamento per le leucemie e tra il IV e il VII ciclo di CT per i tumori solidi; la seconda valutazione è avvenuta circa un anno dopo la prima con la stessa modalità. La valutazione dei bambini del gruppo di controllo si è svolta presso il Dipartimento di Psicologia dello Sviluppo di Padova.

Risultati. I bambini sottoposti a terapia antitumorale hanno una performance significativamente inferiore rispetto ai bambini sani, appartenenti al gruppo di controllo, sia nella scala mentale, $F(1,36)=24.04$, $P<.0001$; che nella scala motoria, $F(1,36)=37.52$, $P<.0001$, controllando per il sesso e l'età del bambino e il livello educativo materno. Questi bambini migliorano significativamente un anno dopo la prima valutazione e si evidenzia una significativa interazione tempo x gruppo $F(1,78)=6.69$, $P=.012$; tuttavia, la performance risulta ancora inferiore alla norma. Infine, la performance al tempo 2 è influenzata dall'aver subito un trapianto ($B=-.542$, $P<.001$, $R^2=.393$) e dallo stato della malattia al tempo 1 ($B=-.270$, $P<.05$, $R^2=.640$). **Conclusioni.** Questi risultati suggeriscono l'utilità della messa in atto di interventi precoci durante la fase dei trattamenti anti-tumorali, volti a diminuire l'impatto della malattia sullo sviluppo mentale e motorio in tenera età.

P160

RISULTATI PRELIMINARI DEL PRIMO PROGRAMMA ("PROGETTO PENSIERO") PER LA CENTRALIZZAZIONE ISTOPATOLOGICA E LA COSTITUZIONE DI UN DATA BASE DI PATOLOGIA DEI TUMORI CEREBRALI PEDIATRICI (RI-SNC) IN ITALIA

Gianguaspero F,¹ Massimino M,² di Rocco C,³ Migliorati R,⁴ Sardi J,⁵ Bertin D,⁶ Perilongo G,⁷ Riccardi R,³ Fidani P,⁸ la Dogana S,⁹ Pierani P,¹⁰ Bertolini P,¹¹ Pession A,¹² Balter R,¹³ Zanazzo AG,¹⁴ la Spina M,¹⁵ Porta F,¹⁶ Favre C,¹⁷ di Giannatale A,¹⁹ Antonelli M,¹ Bertoluzzo L,¹⁸ Rondelli R,¹² Haupt R,¹⁸ Garrè ML,¹⁹ per il Gruppo Italiano di Neuro-oncologia Pediatrica dell'AIEOP

¹ Dipartimento di Medicina Sperimentale e Patologia, Università di Roma La Sapienza, Irccs Neuromed, Pizzilli; ² Oncologia Pediatrica Ospedale Int, Milano; ³ Policlinico Gemelli, Roma; ⁴ Oncologia Pediatrica Ospedale Pausillipon, Napoli; ⁵ Oncologia Ospedale Mayer, Firenze; ⁶ Oncologia Pediatrica Ospedale Regina Margherita, Torino; ⁷ Clinica Pediatrica Università di Padova, Padova; ⁸ Emato-Oncologia Pediatrica Ospedale Bambin Gesù, Roma; ⁹ Emato-Oncologia Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo; ¹⁰ Oncologia Pediatrica Ospedale Salesi, Ancona; ¹¹ Emato-Oncologia Pediatrica, Parma; ¹² Oncologia Pediatrica Ospedale Sant'orsola, Bologna; ¹³ Oncologia Pediatrica, Verona; ¹⁴ Emato-Oncologia Irccs Burgo Garofalo, Trieste; ¹⁵ Ematologia Pediatrica Università Di Catania; ¹⁶ Emato-Oncologia Ospedali Civili Brescia; ¹⁷ Emato-Oncologia Università Di Pisa; ¹⁸ Epidemiologia E Biostatistica Istituto Gaslini, Genova Istituto Gaslini, Genova; ¹⁹ Emato-Oncologia, Uos Neuro-Oncologia Istituto G. Gaslini, Genova, Italy

Introduzione e obiettivi. L'obiettivo generale di questo progetto è quello di creare le condizioni strutturali ed organizzative per implementare l'attività di ricerca in campo neuro-oncologico pediatrico a livello nazionale. **Metodi.** Lo studio prevede di: a) rendere operativo il sistema di revisione centralizzata del materiale istologico presso il laboratorio di Neuropatologia del Dipartimento di Medicina Sperimentale dell'Ospedale Umberto I° di Roma effettuato dal Prof. Felice Gianguaspero, membro della commissione di esperti della WHO; tale sistema si avvale del lavoro di un panel di patologi provenienti da 8 centri italiani; b) favorire la creazione e l'implementazione di banche istituzionali di materiale biologico nelle istituzioni partecipanti al progetto e, la conoscenza attraverso il network tra le istituzioni stesse del tipo e quantità di materiale biologico disponibile per la ricerca ("biobanca virtuale"); c) incentivare tutti i neurochirurghi che operano questi bambini, a contribuire alla raccolta dei campioni; d) creare una data base di patologia e cioè una banca di dati clinici con particolare riferimento a quelli dei

casi affetti da neoplasie rare o da sindromi genetiche predisponenti allo sviluppo di tumori cerebrali.

Risultati. Nei primi 2 anni dalla sua attivazione (1 gennaio 2008) sono stati arruolati 722 pazienti di cui 356 nel 2008 e 366 nel 2009 provenienti da 25 centri AIEOP; 388 erano maschi e 334 femmine. Il numero di casi registrati si avvicina al numero dei casi attesi sul territorio nazionale (RTI - Piemonte: 320-480/anno). Abbiamo osservato una maggiore incidenza dei maschi rispetto alle femmine; l'età media alla diagnosi è di 7.7 anni. I tumori più rappresentati sono stati i gliomi in particolare nella fascia di età tra i 4 e i 14 anni. Dei 301 casi che abbiamo selezionato per una prima verifica della qualità dei dati, 248 erano rappresentati dalle seguenti istologie (Medulloblastoma, Gliomi maligni, Ependimoma, Tumori a cellule germinali, Tumori dei plessi corioidei e ATRT).

Conclusioni. I primi dati forniti dal programma di centralizzazione e dal data base di patologia su base nazionale ci consentono di stimare con maggiore esattezza i casi attivi per i nuovi protocolli, di valutare la reale frequenza dei casi più rari e di migliorare la caratterizzazione dei tumori cerebrali pediatrici fornendo un utile strumento di validità trasversale ai vari studi o fondamento per i nuovi. (Progetto supportato dalla Fondazione Italiana per la Lotta al Neuroblastoma)

P161

FATTORI PREDITTIVI DELL'ANSIA ANTICIPATORIA DA PROCEDURA ONCOEMATOLOGICA IN ETÀ EVOLUTIVA

Caprilli S, Guido P, Paolicchi O, Cardelicchio S, Messeri A
Oncoematologia Pediatrica e terapia del Dolore, AOU Meyer, Firenze, Italy

Introduzione e obiettivi. Individuare i fattori in grado di predire l'ansia anticipatoria e il distress comportamentale manifestati dai bambini affetti da patologia oncologica sottoposti a sedazione moderata per una procedura dolorosa.

Metodi. Lo studio è stato condotto su un campione di 50 pazienti pediatrici oncologici, di età compresa tra 0 e 18 anni, che si sono sottoposti a procedura dolorosa (BMA, LP) nel reparto di oncoematologia dell'ospedale Meyer nell'arco di 2 settimane del marzo 2009. Tali pazienti erano affetti da patologia oncoematologica varia (LLA, LMA, Sarcoma, Linfoma, Tumore cerebrale). Questi pazienti erano sottoposti a sedazione moderata con midazolam e N₂O e sono stati rilevati i livelli di ansia anticipatoria e di distress comportamentale prima, durante e dopo la procedura dolorosa. Si sono monitorate le variabili che la letteratura indica avere un potere predittore di ansia anticipatoria e distress: dati anagrafici (sesso, età, nazione, religione) dati clinici (patologia, tempo trascorso dall'esordio, numero di procedura precedenti) presenza dei genitori durante la procedura, ansia di stato e di tratto del genitore accompagnatore, tempo di attesa, numero di persone in sala procedure. Gli strumenti utilizzati sono: scheda anamnestica, STAI Y1 e Y2 (Spielberger, 1983) per rilevare l'ansia di stato e di tratto del genitore accompagnatore, m-YPAS (Kain, Mayes, & Cicchetti, 1995) per rilevare l'ansia anticipatoria del bambino, PBRS (Katz, Kellerman, & Siegel, 1980) per rilevare le 3 fasi del distress del bambino (prima durante e dopo la procedura). L'analisi dei dati è stata effettuata con il software SPSS versione 9.0 per Windows e ha previsto: confronti qualitativi, t di Student per campioni indipendenti, r di Pearson, regressione lineare multipla.

Risultati. È stato trovato avere un buon potere predittivo del distress e dell'ansia del bambino in relazione ad una procedura dolorosa: l'ansia di stato e di tratto del genitore accompagnatore ($P < 0.05$; $P < 0.01$), il tempo d'attesa dentro la stanza procedure ($P < 0.05$), il numero di procedure precedenti ($P < 0.05$) e

il numero di persone presenti al momento della procedura ($P < 0.05$).

Conclusioni. Per ridurre l'ansia anticipatoria e il distress dal bambino è possibile agire su alcune variabili modificabili, quali il tempo d'attesa e il numero di persone presenti in sala procedure e prendere in considerazione un supporto del genitore che presenta alti livelli di ansia.

P162

RISULTATI DELL'APPLICAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI AIEOP PER L'AGAMMAGLOBULINEMIA X-RECESSIVA (XLA): STORIA NATURALE E QUALITÀ DI VITA DI 139 SOGGETTI CON XLA

Soresina A, Rondelli R, Pulcini S, Quinti I, Azzari C, Pietrogrande MC, Martino S, De Mattia D, Martire B, Rossi P, Moschese V, Cardinale F, Masi M, Pignata C, Cazzola GA, Duse M, Consolini R, Stabile A, Locatelli F, Trizzino N, Ricciarello M, Di Nardo R, Nespoli L, Marseglia GL, Felici P, Fiorini M, Giliani S, Pession A, Ugazio AG, Plebani A

Per il Gruppo di Lavoro Immunodeficienze AIEOP, Italy

A Gennaio 2000 è iniziato l'arruolamento dei pazienti (pz) con Agammaglobulinemia X-recessiva (XLA) e la centralizzazione dei dati nella Banca Dati specifica web-based. A Maggio 2009, 27/60 Centri partecipanti al Gruppo di Lavoro Immunodeficienze AIEOP hanno arruolato 139 pz. All'ultimo follow-up, con un tempo cumulativo di osservazione di 1679 anni, i livelli di IgG sieriche pre-infusione sono risultati proiettivi nel 99% dei pz: questo dimostra che a tutti i pz è garantito il trattamento adeguato. Durante il follow-up, in terapia con Immunoglobuline, molto ridotta è l'incidenza di infezioni sistemiche gravi, come sepsi e meningiti: il tasso d'incidenza annuale è 0.003 e 0.001 rispettivamente. Tuttavia è emersa la persistenza significativa di problemi infettivi: il tasso di incidenza annuale di polmoniti e sinusite è di 0.08 e di 0.29 rispettivamente. Durante il follow-up il 34% dei pz ha sviluppato broncopneumopatia cronica (BPN cronica) ed il 54% sinusite cronica, con una significativa correlazione diretta tra la durata del follow-up ed il rischio cumulativo di sviluppare BPN cronica e sinusite cronica: a 30 anni di follow-up il rischio è del 75% e del 86% rispettivamente. Complessivamente, a maggio 2009 la sopravvivenza a 30 anni dalla diagnosi è del 48% e i problemi respiratori costituiscono la prima causa di morte. Sulla base di questi dati dal 2005 sono state condivise raccomandazioni specifiche per i problemi respiratori: esecuzione di esami radiologici, colturali e di prove di funzionalità respiratoria in modo sistematico, applicazione di fisioterapia respiratoria e condivisione di progetti di studio per dimostrare o meno l'efficacia di molecole come i macrolidi nel controllo della BPN cronica. Inoltre, il nostro studio pilota sulla condizione di ipoacusia nell'XLA ha dimostrato che il 28% dei pz con XLA soffre di ipoacusia: sono state quindi discusse e condivise nel 2007 raccomandazioni specifiche per meglio definire e diagnosticare tale problema in tutti i pz con XLA a livello nazionale. Infine, è stato condotto dal nostro Gruppo uno studio sulla qualità di vita dei bambini e adolescenti con XLA, primo studio a livello internazionale. Da tale studio sono emersi le principali problematiche a livello emozionale e sociale vissute dai bambini e dalle loro famiglie, dando indicazioni precise sul tipo di supporto psicologico da fornire ai nostri pz nell'ottica di migliorare sempre più la qualità dell'assistenza e quindi della loro qualità di vita.

**P163****DEFICIT FUNZIONALE DI IL-10 IN NEUTROFILI E MONOCITI COME CAUSA DELL'ALTERATA RISPOSTA INFIAMMATORIA IN PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME DA IPER IGE**

Bertulli C, Giacomelli M, Bertolini R, Tamassia N, Tassone L, Soresina A, Plebani A, Bazzoni F, Badolato R

Clinica pediatrica e Istituto di Medicina Molecolare "Angelo Noci-velli", Spedali Civili di Brescia, Università di Brescia, Dipartimento di Patologia, Università di Verona, Università degli studi di Parma, Italy

Introduzione. La sindrome da iper-Ig-E (HIES) è una rara immunodeficienza primitiva caratterizzata da infezioni polmonari e cutanee ricorrenti, eczema ed elevati livelli di Ig-E sieriche. Studi recenti hanno evidenziato la presenza di mutazioni del gene STAT3 a livello del DNA binding site o di SH2, responsabili della forma ereditata con modalità autosomica dominante o sporadica. STAT3 codifica per una proteina citoplasmatica coinvolta nella traduzione del segnale di molteplici citochine, compresa IL-10. Quindi il nostro studio si è concentrato sull'azione che quest'ultima svolge quale regolatore negativo della risposta infiammatoria, su monociti e granulociti, in soggetti affetti da HIES.

Metodi. L'analisi molecolare di STAT3 nei pazienti affetti da HIES è stata effettuata sequenziando direttamente le regioni codificanti la proteina e i siti di splicing del gene. I granulociti e i monociti dei pazienti e controlli sono stati coltivati e successivamente stimolati con LPS, e/o IL-10. È stata quindi valutata l'attivazione di STAT3 in risposta a IL-10 e l'espressione delle citochine indotte da LPS.

Risultati. L'analisi genetica di STAT3 ha mostrato mutazioni in eterozigosi del dominio SH2 e del DNA binding site della proteina in cinque pazienti affetti da HIES. Nelle cellule di questi pazienti abbiamo osservato una riduzione della fosforilazione di STAT3 e un'alterata attività DNA-binding dopo stimolazione con IL-10. L'analisi di monociti (a 5 e 24 ore) stimolati con LPS e/o IL-10 ha evidenziato un'alterata down regolazione di IL-6, IL-1 β e TNF- α . Inoltre nei PBMC e granulociti, stimolati con LPS e/o IL-10, l'espressione di IL-1Ra e di SOCS3 è marcatamente ridotta, ma è invece aumentata l'espressione di IL-8. Nei PBMC stimolati a 24 ore si mostra anche un marcato decremento della secrezione di IL-1Ra. Nei granulociti stimolati a 4 e 24 ore con LPS e/o IL-10, i livelli di IL-8 non sono risultati ridotti, come ci si aspetterebbe dopo uguale stimolazione sulle cellule dei controlli. Abbiamo valutato anche la chemotassi dei granulociti: questa non risulta essere ristabilita dopo stimolazione con IL-8 nei pazienti affetti da HIES rispetto ai controlli. I livelli di CXCR1 nei PMN stimolati a 4 e 20 ore con LPS sono maggiormente ridotti nei pazienti rispetto ai controlli.

Conclusioni. questi risultati suggeriscono che l'incapacità di IL-10 nell'inibire la produzione di citochine pro infiammatorie e la ridotta produzione di IL-1Ra nei granulociti e monociti dei pazienti con HIES potrebbero spiegare la persistente infiammazione, e i conseguenti danni tissutali presenti durante le infezioni polmonari.

P164**LA NOSTALGIA DEL BAMBINO STRANIERO MALATO: IL RUOLO DELL'ARTE-TERAPIA**

Massimo L

Dipartimento di Ematologia e Oncologia Pediatrica, Istituto G. Gaslini, Genova, Italy

Introduzione e obiettivi. Negli ultimi dieci anni in molti ospedali Europei si è osservato un progressivo aumento di bambini provenienti da nazioni straniere con la speranza di avere cure migliori e gratuite. Per le difficoltà di comunicazione linguistiche e culturali con i genitori e con il paziente questa emergenza è una sfida giornaliera per tutto il personale ospedaliero. Il periodo di degenza è di solito breve per i bambini sottoposti a interventi chirurgici o che necessitano di una diagnosi mentre può divenire molto lungo per quelli affetti da malattie emato - oncologiche che, dopo la fase acuta, sono sistemati in comunità alloggio con la madre. Nell'interesse di riuscire a prevenire il disagio del bambino straniero e gli effetti tardivi abbiamo implementato nei Reparti di degenza e nel Day Hospital l'attività di gioco, introdotta sin dal 1979 (Anno Mondiale del Fanciullo), seguita da maestre animatrici e da psicologi. Il nostro obiettivo è migliorare l'accoglienza e attenuare possibili traumi.

Metodi. L'arte terapia attivata nei reparti di degenza dagli educatori e dagli insegnanti sotto la guida di psicologi utilizza il disegno ed elaborati con vari materiali. I bambini, e in particolare quelli stranieri, sono liberi di esprimere se stessi e i loro sentimenti.

Risultati. I disegni dei pazienti stranieri mettono in evidenza spesso stati d'ansia, di paura, di disagio. Inoltre dopo alcuni mesi di permanenza i bambini iniziano a disegnare il loro mondo lontano, il villaggio, il paesaggio, la casa, gli amici, i familiari. Abbiamo quindi notato un sintomo che non è mai stato segnalato: la nostalgia.

Conclusioni. L'arte terapia supera tutte le barriere, linguistiche e culturali. Il bambino l'accetta con spontaneità e facilità. È un mezzo prezioso per i medici e gli infermieri per stabilire un rapporto costruttivo col piccolo paziente straniero. La parola nostalgia è formata da due radici greche "ritorno a casa", and "dolore": il bambino quindi esprime il suo desiderio di tornare a casa, nel suo mondo e la paura di non poterlo più fare. È questo un nuovo problema difficile da affrontare e risolvere. Tuttavia anche in queste circostanze l'arte terapia può aiutare a realizzare una comprensione più vasta sul vissuto del paziente e quindi un approccio adeguato e a facilitare i rapporti nell'ambito della vita ospedaliera.

P165**IL GIOCO PIUTTOSTO CHE I SEDATIVI IN RADIOTERAPIA**

Capone D, Giergji M, Fedrigo F, Pase P, Ros L, Bassi I, Martin R, Cirillo T, Pacenzia R, Zanini F, Annunziata MA, Truccolo I, De Cicco M, Mascarin M

Radioterapia Pediatrica, Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (PN), Italy

Introduzione e obiettivi. Presso il Centro di Riferimento Oncologico di Aviano vengono accolti circa 30 nuovi casi l'anno di bambini che necessitano di radioterapia (RT). Da alcuni anni è emersa l'esigenza di accompagnare il loro inserimento e adattamento all'ospedale. Alcune situazioni di gioco, così come la lettura e le fiabe, possono essere appositamente strutturate per semplificare il processo di conoscenza delle procedure RT, permettendogli così di affrontare anticipatamente diffidenze e

paure connesse a realtà sconosciute e di accostarsi con maggiore facilità al personale sanitario. Gli obiettivi posti sono stati: ridurre la necessità della sedazione nei bambini con meno di dieci anni sottoposti a RT; rendere gioco e racconto strumenti attraverso cui l'ospedalizzazione si fa meno spiacevole e de-personalizzante.

Metodi. Nel periodo 2008-2009 sono state applicate le seguenti procedure: accompagnamento di ogni bambino alla RT spiegando il percorso terapeutico con giochi e fiabe appositamente scritte e osservando in tempo reale il percorso di un altro bambino; calendario dei giorni di terapia, che definisce (come un conto alla rovescia) il raggiungimento del traguardo (ultimo giorno di RT), reso significativo dal conferimento di un premio e di un attestato di merito; attività diversionali durante le pratiche medico-infermieristiche atte a rendere le stesse più divertenti e i bambini più collaborativi (Gruppo A, 37 bambini per 972 sedute RT). I dati sono stati confrontati con un gruppo di controllo, reclutato negli anni 2005-2007 (Gruppo B, 31 bambini per 823 sedute RT) nel quale non era stato applicato nessun intervento psicoeducativo.

Risultati. I due gruppi non differiscono in termini di età mediana alla RT (5 anni), sesso e sede del tumore. L'età media dei bambini sedati nel Gruppo A (19 sedati su 37) è stata di 2,6 anni (range 1,5-4 anni); nel Gruppo B (16 sedati su 31) di 3,4 anni (range 1,5-6 anni) ($P < 0.05$).

Conclusioni. Uno specifico dedicato intervento psicoeducativo è in grado di ridurre la necessità di anestesia nei bambini sottoposti a RT. Un ospedale che si sforza di mantenere una porta aperta verso il mondo abituale del bambino riconosce le sue esigenze e lo protegge introducendo figure professionali e strumenti operativi che lo fanno sentire protagonista attivo del percorso di cura e lo aiutano a familiarizzare con l'ambiente e le procedure mediche.

P166

L'OSPEDALE LO CONOSCO ANCH'IO: PERCORSO EDUCATIVO-DIDATTICO RIVOLTO AI BAMBINI DELLA SCUOLA DELL'INFANZIA PER CONTRASTARE LE PAURE DELL'OSPEDALE COME LUOGO DI SOFFERENZA

Vignola V, Capretti N, Bacchi MT, Izzi G

U.O. Pediatria e Oncoematologia A.O. Universitaria di Parma; Associazione "Noi per Loro" ONLUS di Parma; "Scuola In Ospedale" - I.C. G. Ferrari di Parma, Italy

Introduzione e obiettivi. Le riflessioni fatte in merito alla qualità del ricovero e dell'assistenza ricevuti hanno ispirato la realizzazione di un progetto che coinvolgesse adulti e minori ancora estranei all'ospedale e all'esperienza di malattia (non necessariamente oncologica) nell'ottica di: aiutare il bambino e la sua famiglia ad affrontare con consapevolezza un eventuale ricovero e la malattia; promuovere l'immagine dell'ospedale come luogo sereno di cura e guarigione; far emergere sentimenti ed emozioni legati alla malattia; offrire alla famiglia informazioni utili ad un eventuale ricovero del bambino.

Metodi. Il progetto, sostenuto dall'Associazione Noi per Loro ONLUS, è stato realizzato dal reparto in collaborazione con la Scuola In Ospedale e gli insegnanti delle Scuole dell'Infanzia di Parma e Provincia. È stata scritta la favola "Tilly una farfalla speciale" come stimolo giocoso per intraprendere con i bambini percorsi di riflessione e confronto sotto la guida degli insegnanti. I bambini hanno documentato la loro personale interpretazione del mondo dell'ospedale attraverso disegni, pensieri scritti e scenografie, successivamente esposti nella mostra itinerante "I bambini raccontano...".

Risultati. Il progetto si è svolto in 2 fasi (2004/2005 e 2008/2009) coinvolgendo complessivamente circa 3400 bam-

bini tra i 4 e i 5 anni, iscritti alle Scuole dell'Infanzia del Comune di Parma e Provincia. Incontri con gli operatori sanitari, visite guidate in ospedale, mostre itineranti, un seminario e la realizzazione del CD "Giochiamo con Tilly" (percorso giocoso a steps per accompagnare il bambino alla scoperta dell'ospedale), hanno coinvolto e sensibilizzato larghe fasce della società, in particolare i familiari.

Conclusioni. Aspetto innovativo del progetto è quello della prevenzione della sofferenza psicologica e dello stato di angoscia legati alla diffusa immagine dell'ospedale come luogo di paura e sofferenza. I bambini coinvolti nel progetto hanno potuto essere a contatto con questi concetti mentre, a scuola, erano in una condizione di benessere psico-fisico che ha consentito loro una riflessione serena attorno agli argomenti "malattia" e "ospedale". Lo stesso percorso di apprendimento educativo è stato affrontato dagli insegnanti e dai genitori. Grazie alla consapevolezza acquisita, è stato osservato un feedback comportamentale estremamente positivo nei bambini che, avendo aderito al progetto, hanno successivamente subito un'ospedalizzazione.

P167

INFLUENZA H1N1 IN BAMBINI CON PATOLOGIA ONCOEMATOLOGICA

Caselli D,¹ Giacchino M,² Castagnola E,³ Ziino O,⁴ Frenos S,¹ Milano GM,⁵ Livadiotti S,⁶ Cesaro S,⁷ Marra N,⁸ Zanazzo G,⁹ Meazza C,¹⁰ Cellini M,¹¹ Aricò M¹
per il CSD Infezioni

¹Dipartimento di Oncoematologia e Cure Domiciliari AOU Meyer, Firenze; ²Oncoematologia Pediatrica OIRM, Torino; ³Malattie Infettive 'G. Gaslini, Genova; ⁴Oncoematologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini, Palermo; ⁵Oncoematologia Pediatrica, Perugia; ⁶Malattie infettive IRCCS Ospedale Bambino Gesù, Roma; ⁷Oncoematologia Pediatrica, Verona; ⁸Oncoematologia Pediatrica Osp. Pausillipon, Napoli; ⁹IRCCS Burlo Garofalo, Trieste; ¹⁰Istituto Nazionale Tumori, Milano; ¹¹Oncoematologia Pediatrica, Modena, Italy

Introduzione. La pandemia da H1N1 ha sollevato al suo comparsa molte preoccupazioni per il gruppo dei pazienti immunodepressi tra cui certamente i pazienti in terapia per malattie oncoematologiche. Il CSD infezioni ha quindi iniziato una sorveglianza, con l'intento di definire il decorso dell'infezione ed il rischio di complicanze e di mortalità nei pazienti seguiti presso i centri AIEOP.

Metodi. Una scheda di raccolta dati è stata resa disponibile sul sito AIEOP e tutti i centri sono stati invitati a partecipare. Nei pazienti in cui l'infezione da H1N1 è stata accertata tramite PCR su tampone faringeo sono stati raccolti dati sulle manifestazioni cliniche, la necessità di ricovero ospedaliero, la terapia di supporto necessaria, il trattamento dell'infezione H1N1, le modificazioni del trattamento chemioterapico e l'esito.

Risultati. Sono stati raccolti 62 pazienti con infezione documentata da H1N1. Di essi 16 erano già in stop terapia da <6 mesi, 2 erano alla diagnosi e 44 durante la terapia. Solo un paziente ha presentato un decorso grave con ricovero in terapia intensiva, 38 hanno avuto un decorso moderato (con ricovero ospedaliero) e in 23 (37%) è stato possibile un trattamento al domicilio; 10 bambini hanno presentato distress respiratorio o broncopolmonite. La maggior parte dei pazienti (82%) è stata trattata con terapia antivirale e nessun paziente è deceduto per complicanze correlate all'H1N1, mentre 2 pazienti sono deceduti per il progredire della malattia di base. In tutti gli altri casi i sintomi si sono risolti entro 11 giorni. La chemioterapia è stata temporaneamente sospesa nel 54% dei pazienti per una mediana di 21 giorni (range 4-43).

Conclusioni. L'infezione da H1N1 nei pazienti oncologici



pediatriche della nostra casistica ha avuto una sopravvivenza del 100% ma ha comportato una riduzione dell'intensità di cura.

P168

I TUMORI SPINALI IN ETÀ PEDIATRICA. ESPERIENZA DI UNA SINGOLA UNITÀ DI NEUROCHIRURGIA PEDIATRICA IN UNA SERIE CONSECUTIVA DI NOVANTASETTE CASI

Spacca B, Giordano F, Sardo L, Mussa F, Genitori L

Dipartimento di Neurochirurgia Pediatrica Ospedale Pediatrico A.O.U. "Anna Meyer", Firenze, Italy

Introduzioni e obiettivi. I tumori spinali in età pediatrica sono relativamente rari ma estremamente complessi dal punto di vista del trattamento in quanto è necessario preservare la stabilità della colonna vertebrale durante la crescita. Presentiamo l'esperienza di una singola unità di Neurochirurgia Pediatrica allo scopo di analizzare le caratteristiche della popolazione interessata, la presentazione e l'evoluzione clinica della malattia, il tipo di tumore, le evoluzioni sul piano diagnostico e del trattamento chirurgico, i risultati.

Metodi. Tra il 1995 e il 2007 sono stati ammessi 97 pazienti per tumori spinali, pari al 7.7% di tutti i pazienti ammessi durante lo stesso intervallo di tempo per neoplasie del Sistema Nervoso Centrale. L'età media alla diagnosi era di 8.8 anni (14 giorni-26 anni), il follow up 31 mesi (3 mesi-13 anni). I maschi erano 53 e le femmine 44. Il dolore (44.5%) e i deficit neurologici focali (41.8%) sono stati la causa più comune che ha portato alla diagnosi. Le lesioni sono state suddivise in intramidollari (32 casi), intradurali extramidollari (21 casi), extradurali (35 casi), paravertebrali extracanalari (21). All'esame istologico il 27% sono risultate essere gliomi di basso grado; solo 4 casi erano secondari a disseminazione metastatica liquorale.

Risultati. Gli obiettivi del trattamento sono stati: raggiungere la diagnosi istologica, decomprimere il midollo spinale e le radici nervose, mantenere la stabilità della colonna. Tali obiettivi sono stati ottenuti attraverso diverse strategie chirurgiche: resezione parziale o completa attraverso la laminotomia osteoplastica, la laminectomia o attraverso un approccio diretto, biopsia TC guidata. All'ultimo follow-up il 73.2% dei pazienti presentava un miglioramento clinico neurologico, 3 pazienti erano stati trattati chirurgicamente con procedure di stabilizzazione per problematiche inerenti la stabilità della colonna e 10 erano deceduti per progressione di malattia.

Conclusioni. Un'accurata pianificazione della strategia terapeutica basata sulle neuroimmagini, il tipo di tumore e le condizioni mediche generali del paziente permette di raggiungere un buon risultato clinico orientato a preservare un'adeguata qualità di vita e a ridurre i rischi di deformità vertebrale.

P169

PSI E WEB: LA RETE COME SPAZIO DI CONDIVISIONE

Palmentieri B,¹ Pinto AM,² Iuliano A,¹ Durso R,³ Capasso R,⁴ Palumbo M⁴

¹Psicologa Volontaria; ²Dirigente psicologo; ³Tecnico Informatico; ⁴Psicologa/Tirocinante, Dipartimento di Oncologia pediatrica A.O.R.N. "Santobono-Pausilipon", Napoli, Italy

Introduzione e obiettivi. L'aumentare del lavoro degli psico-oncologi, la necessità di garantire interventi commisurati alle criticità dei pazienti nelle varie tappe di cura, senza ulteriori frammentazioni, ha spinto gli operatori del servizio psicologico a ricercare strumenti informatici che facilitassero la comunicazione all'interno del servizio stesso. Non più solo diario clinico, riunioni d'equipe, referti diagnostici ma qualcosa che,

nell'affiancare gli insostituibili strumenti di lavoro, potesse favorire la comunicazione tra colleghi, attraverso messaggi veloci, consegne significative, informazioni fondamentali. Si è configurata così una soluzione strategica, attraverso la creazione di un sistema multimediale rapido ed immediato, che consenta ad ogni membro dell'equipe di comunicare con il collega dello stesso servizio in modo professionale tale da garantire, tra le mura ospedaliere e fuori, quella continuità assistenziale auspicabile nella cura di patologie complesse.

Metodi. Si è così creato un forum protetto all'interno di un servizio già pre-esistente per l'interazione di utenti in community on-line. Si è realizzata una homepage che include oltre alla sezione principale relativa ai pazienti, una relativa a scambi informativi e sondaggi di carattere più generale, infine un'ultima per la segnalazione di eventuali problematiche di ordine tecnico. A tale forum, strettamente riservato ai membri dell'equipe, sarà possibile accedere unicamente tramite password che sarà quindi da quest'ultimi condivisa. All'interno della sezione relativa ai pazienti sarà riservato uno spazio cui sarà possibile inserire comunicazioni che, al nuovo accesso di ogni utente, saranno immediatamente visualizzabili.

Risultati. Questa piattaforma, rendendo più fruibile lo scambio comunicativo, potenzia il lavoro di gruppo dell'equipe psicologica raggiungendo come fine ultimo il miglioramento dell'intervento, durante le fasi di passaggio intra-ospedaliere, sul piccolo paziente, la sua famiglia e nel rapporto con il territorio.

Conclusioni. Si propone di potenziare l'efficienza informatica della piattaforma in virtù delle esigenze degli psico-oncologi e al fine di poter inserire nuovi collaboratori in rete nel modo più rapido ed efficace possibile. Inoltre si auspica di proporre tale strumento informatico ad altre unità ospedaliere oncologiche o di cura come quella palliativa tanto da creare una rete di collegamenti favorevoli la comunicazione fra unità assistenziali, migliorando sempre più la qualità dell'intervento richiesto.

P170

ANALISI DEI CAMBIAMENTI NELLA COMPOSIZIONE CORPOREA E DENSITÀ MINERALE OSSEA IN BAMBINI SOTTOPOSTI A CHEMIOTERAPIA ANTIBLASTICA MEDIANTE ASSORBIMETRIA A RAGGI X A DOPPIA ENERGIA

Verlicchi L, Masetti R, Gobbi E, Martoni A, Biagi C, Gasperini P, Bazzocchi A, Rondelli R, Melchionda F, Kleinschmidt K, Prete A, Canini R, Pession A

Oncologia ed Ematologia Pediatrica "Lalla Seràgnoli", UO Radiologia, Università degli Studi Bologna, Italy

Introduzione e obiettivi. È opinione comune che la CHT abbia un effetto sinergico con la patologia nel determinare modifiche della composizione corporea dei bambini affetti da tumore. Scopo di questo studio è valutare le modificazioni della composizione corporea in termini di massa magra (LTM), massa grassa (FTM) e contenuto minerale osseo (BMC) in bambini sottoposti a trattamenti antiblastici (CHT), mediante utilizzo dell'assorbimetria a raggi X a doppia energia (DEXA) che, basandosi sul principio dell'attenuazione differenziale di un fascio di raggi X, valuta in modo non invasivo, la composizione corporea.

Metodi. 12 pazienti (pts), età media di 11 (5-22) anni sottoposti a CHT perché affetti da LAL (7), LNH (2), LAM (1) medulloblastoma (1), LH (1). Le variabili analizzate mediante DEXA sono state: LTM, FTM, percentuale di grasso e BMC. È stata eseguita una comparazione statistica, mediante t-test e Wilcoxon Rank test, tra composizione corporea all'esordio e dopo trattamento con CHT. Il tempo medio intercorso tra le due

valutazioni è stato di 4 mesi. **Risultati.** Per quanto concerne LTM è stata osservata una riduzione costante ma non statisticamente significativa in tutti i pts valutati. La misurazione di FTM, BMC e percentuale di grasso corporeo ha dimostrato una variazione minima prima e dopo CHT. Nel solo gruppo di pz affetti da LAL è stato rilevato una riduzione ai limiti della significatività dei valori di LTM ($P=0.054$); e BMC ($P<0.07$) pre e post trattamento.

Conclusioni. La DEXA, applicata al paziente in età pediatrica affetto da patologia neoplastica ha dimostrato che la CHT determina modificazioni della composizione corporea. Nel gruppo di pz affetti da LAL tali modifiche sono evidenti e presenti già al termine della fase di induzione del protocollo di trattamento. La tecnica, applicata ad un campione più ampio e per un periodo di osservazione più prolungato, potrebbe fornire indicazioni utili nel prevenire squilibri nutrizionali e metabolici nei pazienti pediatrici sottoposti a CHT.

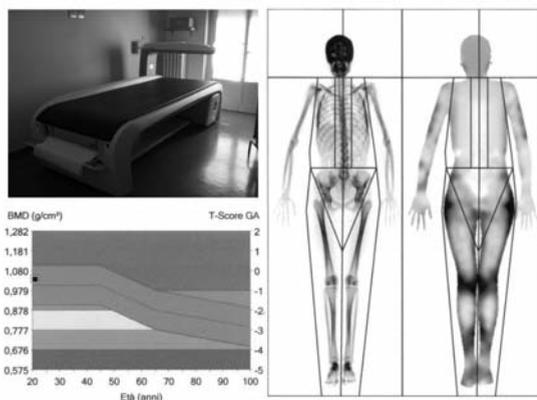


Figura 1.

P171
L'ATTIVITÀ RICREATIVA NEL PIANO TERAPEUTICO DEL BAMBINO CON TUMORE: PRIMA ESPERIENZA ITALIANA

Castellano A,¹ Ducci TN,² Porcari MS,² Locatelli F,¹ Jankovic M³

¹U.O. Oncologia Pediatrica, Ospedale Bambino Gesù IRCCS, Roma; ²Associazione Dynamo Camp onlus, Pistoia; ³Clinica Pediatrica dell'Università di Milano-Bicocca, Ospedale S. Gerardo, Monza, Italy

Introduzione. Ogni anno circa 1500 bambini in Italia si ammalano di tumore. La guarigione avviene in circa il 75% dei casi. L'aumento del tasso di guarigione è largamente attribuibile al progressivo miglioramento delle cure, le quali, tuttavia, impegnano il bambino e la sua famiglia per lunghi periodi di tempo sottraendoli ad una normale vita sociale. L'attività ricreativa ha lo scopo di aumentare l'autostima e migliorare le capacità fisiche del bambino malato e di promuovere la socializzazione.

Metodi. Nel 2007 nasce l'attività di Dynamo Camp, associazione no profit affiliata ad Hole in the Wall Camp, rivolta a bambini e ragazzi da 7 a 17 anni affetti da tumore, in trattamento o fuori terapia da meno di quattro anni, o da altre patologie croniche. Il campo sorge in un oasi del WWF di 900 ettari attrezzata con percorsi escursionistici e didattici facilmente accessibili. Le attività ricreative sono organizzate in sessioni di

7-9 gg e si svolgono dal mese di giugno al mese di settembre. Ogni sessione accoglie circa 60 bambini suddivisi per fascia di età così da facilitare le attività ricreative e le relazioni interpersonali. Partecipano al reclutamento 34 centri oncematologici pediatrici italiani. Dal 2008 il camp organizza anche week-end per le famiglie durante i quali i bambini vengono ospitati assieme ai loro genitori e ai fratelli. Dal 2009, il progetto è stato allargato a bambini oncematologici provenienti da ospedali esteri.

Risultati. Nell'estate del 2007 hanno partecipato all'attività ludico ricreativa 60 bambini, organizzati in 2 sessioni. Nel 2008 le sessioni sono state 4 ed hanno accolto 129 bambini prevalentemente affetti da LLA, emofilia A e linfoma e 20 nuclei familiari distribuiti in 3 week-end. Nel 2009, la partecipazione è ulteriormente aumentata con 278 bambini suddivisi in 5 sessioni e 45 nuclei familiari. Nello stesso anno sono stati, inoltre, accolti bambini affetti da patologie neuromuscolari, spina bifida e bambini stranieri, 21 provenienti dall'Iraq e 21 dalla Germania.

Conclusioni. l'incremento superiore al 100%/anno del numero di bambini e dei nuclei familiari partecipanti ai camp, l'allargamento a patologie croniche non oncologiche e l'aumento del numero degli ospedali partecipanti, sottolinea l'importanza dell'attività ricreativa nel piano di cura del paziente affetto da patologia tumorale, o cronica e/o comunque, invalidante al fine di un progressivo miglioramento della qualità di vita del malato e della sua famiglia.

P172
SISTEMA H WEB: L'INFORMATIZZAZIONE DELLA CARTELLA CLINICA

Curdo G, Mastrodicosa E, Cerri C, Aversa F

Oncologia & Ematologia Pediatrica, Università ed Azienda Ospedaliera di Perugia, Italy

L'informatizzazione della cartella clinica in onco-ematologia pediatrica consente una rapida, corretta e moderna registrazione di tutte le procedure assistenziali a favore di pazienti gestiti in regime di ricovero ordinario e/o di DH/ambulatorio. Il sistema informatizzato diventa un database di reparto in grado di gestire tutti i singoli dati statici e dinamici del paziente, di mantenere l'attività di programmazione dei ricoveri e dei controlli. Presso le S.C. di Ematologia e di Onco-Ematologia Pediatrica dell'A.O. di Perugia è stato messo a punto ed è operativo il Sistema H WEB, un gestore informatico della Cartella Clinica, con tutte le opzioni cliniche e diagnostiche del singolo paziente: laboratorio analisi (richieste e risultati), radiologia (link con AgfaWeb), consulenze, dimissione e prescrizione farmaci (interni ed esterni). Il sistema H WEB permette di ottimizzare tempi, qualità del lavoro e sicurezza nella gestione delle terapie: il calcolo delle dosi è elaborato dal software con le dosi dei singoli farmaci preimpostati e interfacciati con superficie corporea o peso del paziente; la somministrazione dei chemioterapici è sotto controllo crociato da parte del medico prescrittore, del farmacista preparatore e del software stesso (implementato con tutti i protocolli in uso presso la singola unità operativa). Il sistema consente inoltre l'invio dei dati del paziente per patologia o tipo di trapianto verso i registri AIOEP, GITMO, e permette l'analisi statistica per query della popolazione inserita in un tempo determinato dall'utente. Il sistema opera in modalità NET, quindi al di fuori della rete aziendale, ma è direttamente interfacciato con linea VPN al computer utente, attraverso il linguaggio A.S.P. (Active Server Pages, Microsoft™) che permette la gestione e modifiche delle pagine stesse. La sicurezza esterna e interna è garantita da: canale di comunicazione criptato tra il client e il server (https)



attraverso lo scambio di certificati; i dati elaborati sono conservati in un server esterno in località ignota e continuamente sottoposto a backup da parte del provider stesso. Nella nostra preliminare esperienza, il sistema H ha ridotto flusso burocratico e consumo cartaceo senza alterare il livello di soddisfazione degli operatori. La qualità dell'approccio clinico al singolo paziente rimane soddisfacente (dati clinici possono essere visualizzati direttamente nella stanza di degenza attraverso sistemi portatili o a parete già installati nelle singole stanze, con invio e ricezione immediata di tutti i parametri clinici - diagnostici necessari).

P173

LE CELLULE STAMINALI NELLA TERAPIA RIGENERATIVA DI DIFETTI OSSEI PEDIATRICI

Bolda F,¹ Bosi A,¹ Iannazzi A,³ Paganelli C,³ Valtancoli F,⁴ Porta F,² Lanfranchi A¹

¹Laboratorio Cellule Staminali, Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, Ospedale dei Bambini, Brescia; ²Oncoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, Ospedale dei Bambini, Brescia; ³Clinica Odontoiatrica, Università degli studi di Brescia, Brescia; ⁴Ortopedia Pediatrica, Ospedale dei Bambini, Brescia, Italy

Introduzione e obiettivi. La medicina rigenerativa rappresenta una opzione futura per il trattamento di difetti ossei pediatrici come cisti ossee o palatoschisi la cui terapia attualmente si basa su trattamento con desametasone o chirurgico. Studi recenti hanno evidenziato la possibilità di ottenere cellule mesenchimali, precursori di osteoblasti, da polpa dentaria (DP-MSCs). Nel nostro Dipartimento 10 pazienti con recidiva di cisti ossea dopo trattamento chirurgico sono stati trattati con midollo osseo fresco autologo. In tutti i 10 casi la lesione si è risolta con successo anche se in 8 casi il follow up è ancora troppo breve. Molto promettente è la prospettiva di utilizzare DP-MSCs per il trattamento di pazienti con patologie ossee.

Metodi. Sono stati analizzati 23 elementi dentari (decidui e permanenti) provenienti da estrazioni effettuate a scopo ortodontico, previo consenso informato. Previa rottura dell'elemento ed estrazione del tessuto pulpare (TP) i campioni sono stati coltivati in terreno specifico per oltre 7 settimane. 8 campioni sono stati immediatamente sottoposti a digestione, coltura ed espansione e poi indotti a differenziamento osteogenico. I rimanenti 15 sono stati sottoposti a crioconservazione da 3 condizioni differenti: TP digerito, TP intero e dente intero e successivamente espansi. I 23 campioni sono stati valutati per immunofenotipo e indice di proliferazione (IdP) in settimana 3, 4, 5, 6 e 7.

Risultati. L'analisi immunofenotipica ha evidenziato che queste cellule, sia da campione "a fresco" sia scongelato, sono altamente positive per i marcatori CD29, 90, 44, 73; mediamente positive per CD54, 71 e 105; debolmente positive per CD106 e 117; negative per CD14, 25, 31, 34, 45 e per HLA-DR. L'IdP dei campioni scongelati e differenziati da TP intero (Population Doubling Time=2.25 gg) è sovrapponibile a quello da TP fresco (PDT=2.23 gg). La colorazione con Alizarina Red S, eseguita su campioni a fresco, ha evidenziato la capacità di depositare Sali di calcio nella matrice extracellulare.

Conclusioni. Questo lavoro ha dimostrato la possibilità di utilizzare le DP-MSCs a fresco e dopo crioconservazione di TP intero per la terapia rigenerativa in pazienti con patologie ossee, servendosi di un prelievo non invasivo di tessuto autologo e altrimenti non utilizzato. I risultati ottenuti sono di particolare interesse per l'istituzione di una banca dedicata di

cellule staminali del soggetto, senza necessità immediata di espansione e utilizzo delle DP-MSCs.

P174

CARCINOMA PANCREATICO DI TIPO ACINICO IN ETÀ PEDIATRICA

De Leonardis F,¹ Grassi M,¹ Novielli C,¹ Gennari F,² Gentile A,³ Alaggio R,⁴ Santoro N¹

¹U.O. Pediatria "F. Vecchio" - Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria "Policlinico Consorziale", Bari; ²U.O. di Chirurgia epato-bilio-pancreatica e Chirurgia del Trapianto di fegato, Ospedale Bambino Gesù, Roma; ³U.O. Anatomia patologica, Dipartimento di Anatomia patologica, Università di Bari; ⁴Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Oncologiche, Sezione Anatomia Patologica, Università di Padova, Padova, Italy

I tumori maligni primitivi del pancreas esocrino rappresentano una esigua minoranza delle neoplasie dell'età pediatrica pari al 0.5% di tutte le neoplasie maligne. Questi tumori sono oggi registrati in Italia nel registro "TREP" (registro dei Tumori Rari in Età Pediatrica) che fornisce raccomandazioni diagnostiche/terapeutiche per una loro corretta e condivisa gestione. Nell'ambito di tali neoplasie l'istotipo relativamente più rappresentato è il pancreatoblastoma con una frequenza variabile compresa fra 0.16 e 0.5% mentre eccezionale è il riscontro di carcinomi pancreatici. Il carcinoma pancreatico di tipo acinico (ACC) è una variante istologica del cr. pancreatico rara nell'età adulta con una incidenza pari al 1-2% dei cr. pancreatici e di riscontro pressoché aneddotico in età pediatrica. M.F. è una bambina di anni 6 giunta alla nostra osservazione per algie addominali e dimagrimento cui seguiva il riscontro mediante TC addome e colangio-RM di voluminosa neoformazione solida ipervascularizzata di diametro massimo di 9 cm, a verosimile partenza cefalo-pancreatica e senza apparente piano di clivaggio con la regione antro-pilorica. Non si riscontravano lesioni secondarie a distanza né alterazioni ematochimiche degne di nota, tranne una alfa-feto proteina (AFP) pari a 6644 ng/mL. La scintigrafia total-body con otecotride + SPECT addome risultava normale. Sottoposta a biopsia laparotomica si poneva diagnosi di carcinoma del pancreas esocrino di tipo acinico; la revisione centralizzata del preparato confermava la diagnosi posta. L'approccio terapeutico a tale neoplasia in età adulta non è codificato benché sia noto che tale variante istologica abbia un'elevata aggressività biologica (sopravvivenza mediana di 19 mesi), sia scarsamente chemio e radio-sensibile e si giovi essenzialmente di trattamento chirurgico. Mutuando quindi l'esperienza di esigue serie descritte in età adulta, si decideva di sottoporre la piccola ad un intervento di duodenocefalo-pancreasectomia. L'intervento risultava radicale, con negatività dei margini di resezione e dei linfonodi campionati; seguiva una rapida normalizzazione dell'AFP. Non si segnalano esiti chirurgici maggiori. In assenza di chiara indicazione in letteratura sull'utilità di chemioterapia adiuvante, si decideva quindi di sottoporre la piccola esclusivamente a stretto follow-up strumentale e dell'AFP. Attualmente la piccola non presenta evidenza di malattia e mantiene una AFP normale con un follow-up di circa 10 mesi.

P175

LA SINDROME WHIM: DIAGNOSI GENETICA E CLINICA

Tassone L, Dotta L, Notarangelo LD, Savoldi G, Plebani A, Porta F, Badolato R

Clinica Pediatrica dell'Università di Brescia, Oncoematologia pediatrica, Spedali Civili di Brescia, Brescia, Italy

Introduzione ed obiettivi. La sindrome WHIM è un'immuno-deficienza primitiva a trasmissione autosomica dominante, causata dalla mutazione del gene codificante CXCR4. La sindrome è caratterizzata da verruche, ipogammaglobulinemia, infezioni e mielocatessi. Attraverso l'analisi dei pazienti giunti presso il nostro centro per neutropenia, si è cercato di definire la storia naturale della sindrome.

Metodi. Sono stati selezionati 53 pazienti di età diverse con neutropenia cronica severa/moderata, per i quali erano state escluse altre cause genetiche di neutropenia. L'analisi genetica ha identificato mutazioni del gene CXCR4 in 10 pazienti. Si è proceduto al dosaggio delle immunoglobuline sieriche, alla conta delle sottopopolazioni linfocitarie, all'analisi della proliferazione linfocitaria in risposta a PHA, allo studio dell'espressione di CXCR4 e della chemiotassi in risposta al ligando CXCL12.

Risultati. In tutti i pazienti la neutropenia predispone a maggiore suscettibilità ad infezioni batteriche ricorrenti delle vie respiratorie quali sinusiti, otiti, broncopneumoniti (100%), episodi di enterite protratta (20%), meningite (10%), osteite (10%); nel 50% dei casi si è iniziata terapia con G-CSF e si è valutata la necessità di profilassi antibiotica. L'analisi dell'aspirato midollare, eseguito in 8 pazienti, ha dimostrato la ritenzione di neutrofili maturi nel midollo osseo. Nel 90% dei pazienti si è evidenziata una modesta linfopenia, mentre la risposta proliferativa linfocitaria è risultata normale. Nel 30% dei pazienti si è riscontrata un'ipogammaglobulinemia che ha richiesto la terapia sostitutiva con immunoglobuline endovena; 2 pazienti hanno presentato un crollo della risposta anticorpale specifica ad un anno dall'immunizzazione. La suscettibilità alle infezioni da HPV è confermata dalla presenza di verruche cutanee (70%) e condilomi acuminati genitali (10%). Altri sintomi associati sono: Tetralogia di Fallot, ritardo mentale idiopatico, linfoma B cellulare. Le mutazioni identificate interessano il dominio C-terminale di CXCR4 e determinano una mancata desensitizzazione ed un'aumentata chemiotassi da parte di neutrofili e T linfociti a CXCL12.

Conclusioni. L'eterogeneità nelle manifestazioni cliniche, immunologiche ed ematologiche della sindrome suggerisce l'importanza di un registro internazionale specifico; la recente disponibilità per uso clinico, in pazienti adulti, di plerixafor, antagonista di CXCR4, apre nuove possibilità terapeutiche.

P176

PROGETTO DI ACCOGLIENZA PSICOLOGICA AL BAMBINO ONCOEMATOLOGICO STRANIERO E ALLA SUA FAMIGLIA, WELCOME

Cavagna E, Dotti M

Reparto di Oncoematologia pediatrica, Spedali Civili di Brescia, Italy

Introduzione e obiettivi. Lo scopo generale del progetto è quello di strutturare l'accoglienza all'interno del reparto di Oncoematologia pediatrica e del T.M.O. degli Spedali Civili di Brescia per i bambini oncoematologici stranieri e le loro famiglie. L'obiettivo della fase di accoglienza è quello di realizzare uno strumento che possa accogliere ed accorciare le distanze offrendo risposte appropriate alla nuova utenza; l'obiettivo della fase di ricerca è quello di innalzare la qualità di vita dei

pazienti e dei relativi genitori e fratelli, con un parallelo innalzamento della customer satisfacton. **Metodi.** La fase di accoglienza è stata realizzata attraverso la creazione di una guida socio-sanitaria specifica per il reparto e tradotta in otto lingue (albanese, arabo, francese, inglese, russo, urdu, hindi, rumeno) con l'obiettivo di aiutare le famiglie ad orientarsi all'interno del reparto subito dopo il loro arrivo in reparto. La fase di ricerca mette a confronto la qualità di vita di tre gruppi di pazienti di età compresa tra gli zero ed i 18 anni e le relative famiglie (italiani, stranieri residenti, stranieri migranti).

Risultati. Dall'analisi statistica emerge che la provenienza del genitore non influenza in modo significativo la qualità di vita ($U=19,0$; $P=.23$), non sono risultate delle differenze nel livello di stress psicologico riportato dalle madri appartenenti ai tre gruppi sperimentali. Dall'analisi delle medie la media dei punteggi dei genitori italiani è superiore a quella dei genitori stranieri, rispecchiando una migliore qualità di vita dei bambini italiani dal punto di vista dei genitori. Non sono state trovate differenze significative per quanto riguarda la qualità di vita nei tre gruppi sperimentali costituiti dai piccoli pazienti.

Conclusioni. La continuazione della ricerca ed il monitoraggio della qualità di vita nelle diverse fasi dell'iter terapeutico saranno utili per intervenire tempestivamente qualora emergano dei casi particolarmente problematici. A lungo termine, una volta raccolti i dati, l'equipe che si occupa della ricerca ha come obiettivo la creazione di un protocollo di intervento psicosociale sensibile ai bisogni dell'utenza, con particolare riferimento a quella che risulta essere l'area attualmente più problematica, ovvero quella dei pazienti stranieri migranti che arrivano in Italia con la finalità delle cure ed i relativi nuclei familiari.

P177

STAND BY ME: LETTURE AD ALTA VOCE, AUDIOLIBRI E MUSICA IN OSPEDALE

Zanini F,¹ Capone D,¹ Truccolo I,¹ Pressel L,² Martin R²

¹Centro di Riferimento Oncologico IRCCS; ²Associazione di Volontariato, Italy

Introduzione e obiettivi. L'iniziativa della "lettura ad alta voce" al Centro di Riferimento Oncologico si basa sulla collaborazione già consolidata tra la Biblioteca per i Pazienti (BP) nata nel 1998 per soddisfare le richieste di informazioni sulla malattia oncologica da parte di pazienti, familiari e cittadini che frequentano l'Istituto (circa 500 annue), e il reparto di Radioterapia, dove vengono seguiti anche circa 200 bambini l'anno a livello ambulatoriale (30 nuovi casi). La BP consta di una doppia dimensione: a) Punto di accoglienza e informazione; b) Bibliobus, un servizio di proposta di libri, DVD, film e musica ai piani di degenza, in collaborazione con la Biblioteca del Comune di Aviano e i volontari. La lettura ad alta voce rientra, insieme al gioco, fra le attività "diversionali" dell'Istituto che sono diverse in funzione di variabili quali età, patologia e preferenze individuali. Ai piccoli pazienti si intende offrire l'opportunità di farsi trascinare per un po' in un mondo diverso, leggero, fantastico immedesimandosi nei personaggi delle storie. L'obiettivo è quindi la normalità nonostante la malattia oncologica.

Metodi. operatori/lettori formati alla lettura ad alta voce, libri per bambini su vari supporti e spazi adeguati sono gli elementi essenziali. I lettori per il momento sono tre, le letture sono state effettuate una volta alla settimana a partire dal mese di maggio 2009 in una apposita stanza "Willy", dedicata ai bimbi e situata in Radioterapia. Abbiamo iniziato anche a sperimentare l'utilizzo del "libro parlato" inteso semplicemente come "libro su supporto diverso dalla carta". Il libro parlato viene utilizza-



to per accompagnare i bimbi durante la cura radioterapica, al fine di ridurre l'ansia, la paura e la sensazione di solitudine che una cura effettuata con macchinari clinici provoca nei piccoli pazienti. Oltre al canale uditivo abbiamo stimolato altri sensi, come la vista e il tatto, proponendo attività complementari alla lettura. Le figure di educatrice e musicoterapista, grazie all'utilizzo esperto di strumenti musicali adatti a sonorizzare le fiabe proposte, hanno contribuito a facilitare la relazione, in particolare con bimbi stranieri o molto piccoli.

Risultati. Le letture ad alta voce sono state realizzate con 10 bambini - di cui 3 stranieri - di età compresa tra i 2 e i 10 anni. **Conclusioni.** Non sono state realizzate indagini specifiche di qualità percepita ma Focus group ad hoc con Auditors ester, in occasione della visita dell'Accreditation Canada (febbraio 2010). Registrata una elevata soddisfazione di genitori e bambini nei confronti del CRO percepito talvolta come un "non ospedale".

P178

LA BUPRENORFINA TRANSDERMICA NEL DOLORE ONCOLOGICO IN PAZIENTI IN ETÀ PEDIATRICA

Ruggiero A, Scalzone M, Coccia P, Cefalo MG, Cerchiara G, Maurizi P, Riccardi R

Divisione di Oncologia Pediatrica, Policlinico A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italy

Introduzione e obiettivi. La buprenorfina è un oppiaceo semi-sintetico con un elevato potere analgesico utilizzato nella terapia del dolore da moderato a grave. La formulazione transdermica (Buprenorfina TDS) permette un rilascio del principio attivo continuativo e costante fino a 96 ore con un ampio margine di sicurezza terapeutica. Obiettivo di questo studio è valutare l'efficacia analgesica, tollerabilità ed accettabilità di Buprenorfina TDS in pazienti pediatriche in ambito oncologico.

Materiali e metodi. In questo studio prospettico, aperto non controllato di fase II, sono stati arruolati pazienti di età compresa tra 3 e 18 anni affetti da dolore secondario a neoplasia, di grado superiore-uguale a 6 secondo la Scala Wong-Baker (punteggio da 0-10). Sono considerati criteri di esclusione: trattamento radioterapico, concomitante grave insufficienza epatica o alterazioni cutanee estese. Il paziente viene definito responder se dopo 14 giorni di terapia presenta una riduzione del dolore inferiore-uguale a 2, con minimo consumo di rescue medication. Ciascun paziente è stato sottoposto a periodici controlli clinici mirati a valutare l'efficacia, la tollerabilità, la compliance e la qualità di vita (giorni 0, +4, +7, +14, +30, +44, +60 dall'arruolamento).

Risultati. Sono stati arruolati nello studio 11 pazienti (7 maschi e 4 femmine) con un'età media di circa 11 anni affetti da diverse patologie neoplastiche con dolore di grado moderato-severo non responsivo al trattamento con paracetamolo o FANS. Otto pazienti sono stati responder ottenendo in 5 pazienti una riduzione del dolore (punteggio 2) e in 3 pazienti una completa risoluzione della sintomatologia dolorosa (punteggio 0). Tre pazienti hanno invece necessitato di un aumento della posologia del cerotto, ottenendo successivamente un buon controllo del dolore. La tollerabilità e l'accettabilità sono state complessivamente buone in tutti i pazienti. Gli effetti avversi osservati sono stati di lieve entità (stipsi, nausea o prurito) e ben controllati dalle terapie di supporto. Tutti i pazienti hanno inoltre ottenuto un miglioramento della qualità della vita in termini di sonno, alimentazione, linguaggio, pianto e gioco.

Conclusioni. La buprenorfina TDS risulta essere efficace nel controllo del dolore secondario a patologie oncologiche nei pazienti in età pediatrica con una buona tollerabilità.

P179

PROFILASSI E TERAPIA DELL'EPATITE B IN ONCO-EMATOLOGIA PEDIATRICA

Ridola V,¹ Puma N,¹ Coccia P,¹ Lazzareschi I,¹ Ruggiero A,¹ Mastrangelo S,¹ Maurizi P,¹ Attinà G,¹ Basso M,² Valentini P,³ Riccardi R¹

¹Divisione di Oncologia Pediatrica, Policlinico A. Gemelli, Università Cattolica del sacro Cuore, Roma; ²Istituto di Medicina Interna, Policlinico A. Gemelli, Università Cattolica del sacro Cuore, Roma; ³Istituto di Clinica Pediatrica, Policlinico A. Gemelli, Università Cattolica del sacro Cuore, Roma, Italy

Introduzione e obiettivi. In oncologia pediatrica l'epatite B (HBV) rappresenta una complicanza piuttosto rara, nei Paesi occidentali, grazie all'introduzione della vaccinazione obbligatoria e soprattutto ai controlli di sicurezza sulle trasfusioni. Tale problematica si pone tuttavia per i pazienti provenienti da aree altamente endemiche per l'HBV. Riportiamo i casi di 4 bambini con tumore trattati in Albania, Etiopia, Kosovo e poi presso la nostra Divisione. Scopo dello studio è stato valutare il trattamento con Lamivudina nel prevenire la riattivazione dell'HBV e permettere la prosecuzione del trattamento.

Metodi. Presso la nostra Divisione ogni nuovo paziente alla diagnosi viene sottoposto agli screening infettivologici che includono, tra gli altri, il dosaggio di: HBsAg, HBeAg, anti-HBsAg, anti-HBcAg, anti-HbeAg e HBV-DNA nei bambini risultati HbsAg positivi o con positività di uno degli anticorpi. I pazienti HBsAg positivi alla diagnosi o con riattivazione dell'HBV in corso di chemioterapia sono stati trattati con Lamivudina (3 mg/Kg/die), in concomitanza con il trattamento chemio-radioterapico.

Tabella 1.

| Pazienti | Caso 1 | Caso 2 | Caso 3 | Caso 4 |
|----------------------------------|--|--|---|---------------------------------------|
| Paese di origine | Albania | Albania | Kosovo | Etiopia |
| Età alla diagnosi (anni) | 6 | 18 | 5 | 6 |
| Tipo di tumore | PNET | LLA | LLA | LMA |
| Chemioterapia | CCSG 7881 Memorial Sloan-Kettering | AIEOP-LLA 2000 | AIEOP-LLA 2000 | AIEOP LAM 2002/01 |
| Marker sierologici alla diagnosi | HBsAg (+) HBeAg (+) HBV-DNA (+) ALT 1.5 N | HBsAg (+) HBeAg (-) anti-HBc (+) HBV-DNA (-) HBV-DNA (+) | HBsAg (-) anti-HBc (+) HBV-DNA (-) HBsAg (+) | HBeAg (+) HBV-DNA (+) ALT 1.5 N |
| Riattivazione | no | Dopo 20 mesi di CT: epatite acuta, HBV-DNA (+) | Dopo 7 mesi di CT: HBsAg (+) e HBV-DNA (+) | no |
| Dopo Lamivudina | HBV-DNA (-) ALT normale | HBV-DNA (-) ALT normale | HBV-DNA in riduzione | HBV-DNA in riduzione |
| Stato attuale | Deceduto | Vivo HBV-DNA (-) | Vivo HBV-DNA (+) | Deceduto |

CT, chemioterapia; ALT, alanino-aminotransferasi; N, normale; +, positivo; -, negativo.

Risultati. Dal 2002 al 2008 4/60 bambini extracomunitari sono risultati HBV positivi (Tabella 1); ognuno di loro aveva ricevuto trasfusioni nel paese di origine. Il follow-up mediano è stato di 20 mesi (range: 4-47 mesi). I casi 1 e 4 presentavano all'arrivo in Italia un'epatite cronica attiva e hanno potuto eseguire il trattamento chemioterapico grazie alla contemporanea assunzione di Lamivudina; attualmente sono deceduti per progressione tumorale. Il caso 2 presentava un'epatite cronica inattiva, mentre il caso 3 aveva marker sierologici tipici di un'epatite occulta; questi ultimi hanno iniziato il trattamento con Lamivudina al momento della riattivazione virale in concomitanza con la chemioterapia e sono attualmente in remissione completa di malattia a 47 e 24 mesi di follow-up, rispettiva-

mente. Nessuno dei 4 bambini ha presentato effetti collaterali in seguito al trattamento antivirale.

Conclusioni. In accordo con le linee guida nazionali e internazionali, i bambini affetti da neoplasia con epatite cronica HBsAg positivi richiedono la profilassi con Lamivudina per ridurre l'incidenza di riattivazione virale. I soggetti HBsAg negativi con anti-HBc positivi dovrebbero testare l'HBsAg ogni 1-3 mesi e iniziare il trattamento in caso di positivizzazione. Il trattamento con Lamivudina va continuato fino a un anno dopo la sospensione delle cure oncologiche.

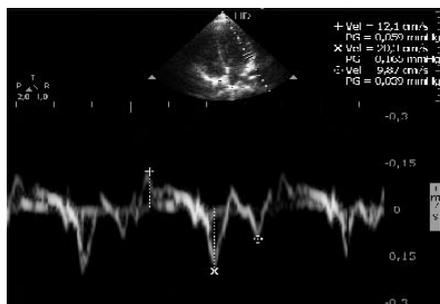
P180

ALTERAZIONI REGIONALI DELLA MOTILITÀ CARDIACA E DANNO DELLA FUNZIONE VENTRICOLARE DIASTOLICA INDIVIDUATI TRAMITE TISSUE DOPPLER IMAGING DOPO BASSE DOSI DI ANTRACICLINE IN BAMBINI ONCOLOGICI

Biagi C, Masetti R, Verlicchi L, Marino F, Martoni A, Gasperini P, Kleinschmidt K, Rondelli R, Melchionda F, Prete A Bonvicini M, Pession A

Oncologia ed Ematologia Pediatrica "Lalla Seragnoli", Cardiologia Pediatrica, Università degli Studi di Bologna, Italy

Introduzione e obiettivi. Il Tissue Doppler Imaging (TDI) è un'indagine ultrasonografica in grado di rilevare le velocità tissutali miocardiche e ad oggi sembra essere la metodica più affidabile per l'identificazione precoce della tossicità cardiaca indotta dalla terapia antraciclina. Lo scopo del lavoro è ricercare tramite TDI alterazioni precoci della funzione ventricolare diastolica in bambini oncologici esposti a basse dosi di antracicine.



Abnormal regional LV free wall motion pattern between early and late diastole (indicated by arrow).

| | Pazienti | | Controlli | | p-value |
|------------------------|----------|------|-----------|------|---------|
| | Media | (DS) | Media | (DS) | |
| Setto | | | | | |
| S (cm/s) | 8.07 | 1.66 | 8.96 | 1.24 | 0.12 |
| E (cm/s) | 11.97 | 3.67 | 16.19 | 2.69 | 0.27 |
| A (cm/s) | 7.06 | 4.72 | 7.11 | 1.84 | 0.09 |
| E/A | 1.49 | 0.80 | 2.43 | 0.75 | 0.004 |
| Parete Laterale | | | | | |
| S (cm/s) | 11.40 | 3.53 | 11.5 | 2.31 | 0.93 |
| E (cm/s) | 17.77 | 5.22 | 20.41 | 2.78 | 0.10 |
| A (cm/s) | 7.11 | 6.02 | 10.59 | 1.34 | 0.09 |
| E/A | 2.13 | 1.23 | 2.92 | 0.44 | 0.045 |

S: picco di velocità sistolica, E: picco di velocità diastolica precoce, A: picco di velocità diastolica tardiva, DS: deviazione standard.

Figura 1.

Metodi. Abbiamo studiato la funzionalità cardiaca tramite ecografia convenzionale M-mode e TDI in 15 bambini (10 F, 5 M) età media di 8 (range 2-14) anni, dopo somministrazione

di una dose media di antracicine pari a 180 (range 120-300) mg/mq. Tramite TDI in sezione 4 camere apicale sono stati misurati i picchi di velocità miocardica durante la sistole (S), la diastole precoce (E) e la diastole tardiva (A) a livello del segmento basale del setto interventricolare (SIV) e della parete laterale del ventricolo sinistro (VS). La media dei valori è stata confrontata mediante t test t con la media di un gruppo di controllo costituito da bambini sani (9 M, 5 F, età media 9 anni, range 7-15 anni).

Risultati. I parametri ecocardiografici ricavati in M-mode sono risultati nella norma in tutti i pazienti. Dalle immagini TDI è emersa la presenza in 11/15 pazienti (73%) di anomalie della motilità regionale della parete libera del VS tra E ed A (Figura 1) non descritte in letteratura nei pazienti sani. Inoltre i picchi di velocità miocardica S, E e A del segmento basale del SIV e della parete laterale del VS sono apparsi ridotti nei pazienti in studio rispetto ai controlli, come rappresentato nella tabella in Figura 1. La differenza è risultata statisticamente significativa solo per il rapporto E/A del SIV basale (P<.005) e della parete laterale del VS (P<.05).

Conclusioni. Dopo esposizione a basse dosi di antracicine (<200 mg/mq), oltre il 70% dei pazienti in studio ha presentato anomalie della motilità della parete libera del VS, descritte in letteratura come un possibile indice di cardiotoxicità. Inoltre, il riscontro di una riduzione significativa del rapporto E/A del SIV basale e della parete laterale del VS può fare presagire la comparsa di un danno diastolico precoce da antraciclino. Pertanto, l'identificazione tramite TDI di picchi di velocità miocardica ridotti rispetto alla norma può fungere da criterio nella scelta dei pazienti da sottoporre a monitoraggio cardiaco più stretto.

P181

MALATTIA DI GORHAM

De Marco E, Nardi M, Casazza G, Coccoli L, Luti L, Bellocchi E, Favre C

U.O. Oncoematologia Pediatrica. Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa, Italy

Introduzione. La malattia di Gorham è caratterizzata da angiomatosi e riassorbimento osseo. La presentazione clinica è molto variabile e dipende dal segmento osseo coinvolto. In circa 1/5 dei pazienti, quando è coinvolta la gabbia toracica, si verifica chilotorace, che implica una prognosi peggiore. **Case report.** Descriviamo il caso di un ragazzo di 15 anni giunto alla nostra osservazione per dolore toracico, astenia, dispnea ed ematoma in sede sternale. La TAC del torace evidenziava alterazione morfostrutturale dello sterno con interruzione e distruzione della corticale ossea associata a versamento pleurico bilaterale. Il ragazzo veniva sottoposto a toracosopia con biopsia pleurica e sternale che risultavano non diagnostiche; la citologia e la coltura del liquido pleurico erano negative. Nella stessa occasione veniva posizionato drenaggio pleurico bilaterale con aspirazione di circa 400-500 cc/die di liquido siero-ematico. L'RX dello scheletro e la scintigrafia ossea erano negative per lesioni focali. La RMN dello sterno confermava alterazioni sternali in assenza di lesioni espansive o raccolte flogistiche. Per l'aumentare del versamento pleurico si rendeva necessario intervento chirurgico urgente con asportazione radicale del corpo sternale e sostituzione con protesi sintetica: l'esame istologico del materiale biotico mostrava la presenza di diffusa proliferazione vascolare linfatica ed ematica, compatibile con diagnosi di malattia di Gorham. Il successivo decorso clinico era caratterizzato da dispnea da sforzo e tachicardia. Veniva quindi eseguita una RX torace che metteva in evidenza la



ricomparsa di versamento pleurico bilaterale che appariva latente e con le caratteristiche chimico-fisiche del chilo torace. Il ragazzo veniva quindi nuovamente sottoposto ad intervento chirurgico di legatura del dotto toracico. A 9 mesi dall'intervento il ragazzo gode di buone condizioni generali nonostante la presenza di fini alterazioni litiche a carico dell'estremo sternale della II, III, IV costa sinistra. *Discussione.* La Malattia di Gorham, è una patologia molto rara ad eziologia sconosciuta. Se coinvolge la gabbia toracica si può sviluppare chilo torace, complicanza spesso fatale. Abbiamo riportato questo caso per porre l'attenzione su una patologia rara e ancora priva di terapia medica o chirurgica standard, da mettere in diagnosi differenziale con alcune malattie oncoematologiche.

P182

DAL FARE AL PENSARE: UN'ESPERIENZA FOTOGRAFICA CON IL GRUPPO MAMME

Iuliano A,¹ Palmentieri B,¹ Pinto A,² Camera F²

¹Psicologa Volontaria, ²Dirigente Psicologa, Dipartimento di Oncologia A.O.R.N. Santobono, Pausilipon, Napoli, Italy

Introduzione e obiettivi. L'equipe del Servizio di Psicologia del Dipartimento di Oncologia del Presidio Ospedaliero Pausilipon di Napoli ha attivato nell'anno 2009 un Laboratorio Espressivo Fotografico rivolto alle mamme di bambini affetti da patologia oncoematologica. Tale attività è stata proposta con l'intento di promuovere da un lato la socialità e la condivisione di vissuti diversi da quello doloroso, dall'altro di permettere il contatto con la parte sana di sé. Il Laboratorio ha consentito alle madri di vivere uno spazio dove potersi riappropriare dell'esperienza di malattia e di ospedalizzazione imprimendo sulla pellicola con un click, tutte le parti sane che riuscivano a catturare con un'immagine.

Metodi. Il Corso, tenuto da una fotografa professionista, rivolto a tutte le mamme dei bambini ricoverati, ha avuto la durata di 2 mesi con incontri di 12 ore settimanali e si è svolto il pomeriggio. Hanno aderito all'attività 20 mamme, di cui 5 hanno partecipato costantemente le altre sulla base dei ricoveri dei figli. Il Corso ha previsto tre fasi: 1) apprendimento della tecnica 2) scatti in libertà 3) attività di gruppo ed individuali tese all'elaborazione delle tematiche espresse per immagini. L'entusiasmo suscitato dall'iniziativa nel gruppo mamme ha prodotto il bisogno di realizzare un oggetto che potesse raccontare anche all'esterno quanto accaduto all'interno di ciascuno di loro. La proposta di realizzare un calendario ha delineato un nuovo percorso elaborativo dell'esperienza che ha previsto la scelta delle foto e la denominazione delle stesse sulla base del significato personale che ciascuna foto elicitava.

Risultati e Conclusioni. Il Laboratorio Espressivo Fotografico sviluppato dal Servizio di Psicologia all'interno delle iniziative dei Laboratori dell'Anima, generalmente rivolto ai bambini, ha portato alla costruzione di solidi rapporti tra le mamme che hanno condiviso l'esperienza, legame che continua nonostante la fine del percorso di cura dei figli. La possibilità di scegliere i soggetti degli scatti è divenuto un modo per prendere consapevolezza ed elicitare le proprie emozioni ed alcuni aspetti dell'esperienza vissuta. Durante la fase della scelta delle fotografie e dell'assegnazione del titolo si è osservato l'emergere di contenuti emotivi quali amicizia, fede nella religione, rispetto e riconoscimento per tutte le figure ospedaliere che le aiutano nella quotidianità.

P183

PROGETTO GIOCAMICO: ATTIVITÀ ESPRESSIVE LUDICHE E RELAZIONALI ATTIVE NEI REPARTI PEDIATRICI DELL'AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA DI PARMA

Capretto S, Izzi GC, Vecchi C

Cooperativa sociale Le Mani Parlanti, Parma, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Italy

Introduzione e obiettivi. Nel modello di assistenza globale del reparto di Oncoematologia pediatrica, nel quale il bambino è al centro dell'attività si vuole: Rispettare il diritto al gioco del bambino, anche in condizioni di disagio, attivare elementi di gratificazione e di gioia, favorire l'elaborazione della realtà di malattia, offrire una continuità con la vita vissuta prima del ricovero, attivare iniziative di gioco a valenza anche terapeutica, insegnare a gestire l'ansia con percorsi informativi e ludici nei bambini sottoposti a: intervento chirurgico, indagini prolungate: a) strumentali: RMN, indagini scintigrafiche, b) indagini invasive: applicazione CVC, rachicentesi, aspirati midollari: stimolare la socializzazione e l'integrazione sociale, formare volontari preparati alla realtà ospedaliera.

Metodi. Il progetto vede la collaborazione tra una cooperativa sociale, il personale medico-infermieristico dei reparti pediatrici, il sostegno economico dell'ospedale e delle amministrazioni locali. Si avvale di: 7 specialisti del gioco e oltre 200 volontari (adeguatamente formati) per anno. L'attività viene svolta 7 giorni su 7, mattina e pomeriggio. L'attività principale è il gioco libero con la presenza di un volontario operatore e si svolge nella camera di degenza del bambino o nella sala giochi. I progetti speciali di preparazione sono svolte dal personale strutturato del Progetto Giocamico secondo la necessità assistenziale.

Risultati. Nell'anno 2009: i bambini incontrati dal personale del Progetto Giocamico sono stati 13348; ha formato 95 nuovi volontari; svolte 225 ore di formazione per volontari; 25249 sono le ore di presenza degli specialisti del gioco e dei volontari; 120 bambini sono stati preparati all'intervento chirurgico, 140 alla risonanza magnetica; 150 bambini sono stati preparati con tecniche non-farmacologiche per il controllo del dolore associato a procedure mediche invasive in oncologia pediatrica.

Conclusioni. Il Progetto Giocamico ha dimostrato che il rispetto del gioco come diritto del bambino è compatibile con l'organizzazione sanitaria più complessa. Inoltre ha messo in evidenza come il gioco sia in grado di mitigare il disagio causato dall'ospedalizzazione e come attraverso il gioco il bambino possa esternare le proprie paure, ansie e emozioni. Ha mostrato come sia possibile integrare personale non sanitario e volontari in un modello assistenziale molto attento alla qualità di vita dei bambini ricoverati.

P184

L'INTERVENTO PSICOLOGICO NEL DIPARTIMENTO DI EMATO-ONCOLOGIA PEDIATRICA

Caprino D, Biolcati A, Naselli F, Parodi Mello M, Riccardi F

Dipartimento di Emato-Oncologia Pediatrica Istituto G. Gaslini Genova, Italy

Introduzione e obiettivi. L'esperienza, in età pediatrica, della malattia tumorale produce intensi traumi emotivi e le capacità di adattamento del bambino e della sua famiglia vengono messe a dura prova. Dal punto di vista psicologico, la malattia oncologica in età evolutiva rappresenta, di fatto, un evento critico, evocatore di grande sofferenza e di angosce

che comporta, accanto all'inevitabile necessità di cure fisiche, uno stato di bisogno sul piano psicosociale. Lo scopo dell'intervento psicologico in oncologia è quello di affrontare i disagi che investono la sfera psichica, tramite la presa in carico non solo della crisi, ma anche dei cambiamenti che intervengono in fasi successive, riguardanti la "qualità di vita, gestione e adattamento alla malattia". L'assistenza psicologica all'interno del Dipartimento di Emato-Oncologia Pediatrica dell'IRCSS Gaslini è rivolta quindi non solo al paziente, ma anche all'intero nucleo familiare. (genitori, fratelli ed eventuali altre figure significative).

Metodi. I pazienti vengono valutati in base all'anamnesi personale e familiare e i dati raccolti su un'apposita cartella psicologica. Il protocollo prevede tre livelli di intervento: accoglienza: presentazione dell'equipe curante di cui lo psicologo è parte integrante; sostegno: tale livello prevede colloqui con il paziente, genitori, fratelli, valutazione della necessità di attivare risorse e/o costruzione di una rete di supporto sul territorio, eventualmente una più approfondita valutazione psicodiagnostica; psicoterapie brevi: presa in carico attraverso incontri maggiormente strutturati.

Risultati. In base a questo protocollo, iniziato nel maggio 2009, al termine del 2009 sono stati presi in carico 139 nuclei familiari, che rappresentano quasi la totalità dei pazienti affetti al dipartimento nel periodo di tempo considerato. Il primo livello è stato garantito a quasi tutti i pazienti e loro famiglie, nel secondo livello di intervento ricadono la maggior parte dei pazienti.

Conclusioni. Lo psicologo è dunque una figura presente nelle varie fasi del percorso terapeutico: dalla diagnosi all'off-therapy o nella fase di terminalità nei casi di prognosi infausta. L'integrazione nell'equipe medico-sanitaria e la partecipazione alla discussione dei casi clinici, permette un approccio integrato medico-psicologo con una continua interazione delle varie figure professionali. La supervisione di un responsabile di riferimento è garanzia di coordinamento dell'attività secondo una modalità di lavoro condivisa.

P185

DESCRIZIONE DI 11 CASI DI ENCEFALOPATIA POSTERIORE REVERSIBILE

Bertoni E,¹ Guarisco S,¹ Zattoni V,¹ Utyantnikova T,¹ Notalangelo LD,² Schumacher F,² Micheli R,³ Giordano I,³ Porta F²
¹Clinica Pediatrica, Ospedale dei Bambini, Brescia; ²U.O. di Oncematologia Pediatrica e Trapianto di midollo osseo, Ospedale dei Bambini Brescia; ³U.O. di Neuropsichiatria Infantile, Clinica Pediatrica, Ospedale dei Bambini, Brescia, Italy

Introduzione ed obiettivi. L'Encefalopatia Posteriore Reversibile (PRES) è un quadro neurologico caratterizzato da edema vasogenico reversibile, subcorticale e simmetrico, principalmente delle regioni posteriori dell'encefalo. La PRES, le cui manifestazioni cliniche includono cefalea, crisi epilettiche focali o generalizzate (con evoluzione frequente in stato di male), sintomi visivi ed alterazioni della coscienza, sembra essere associata a crisi ipertensive, terapia immunosoppressiva o chemioterapica.

Metodi. Sono stati reclutati retrospettivamente 11 pazienti (6 M e 5 F; età media all'esordio 7,8 anni, range 4,3-13,8 anni) che hanno presentato PRES dal 2003 al 2009. Di tali pazienti sono stati considerati: patologia di base, caratteristiche cliniche dell'episodio, quadro neuroradiologico ed EEG in fase acuta e a distanza, terapia eseguita nei giorni precedenti l'evento. **Risultati.** I pazienti presentavano le seguenti patologie: 4 LLA, 1 linfoma di Burkitt, 1 medulloblastoma, 1 disgenesia reticolare, 1

osteopetrosi, 1 mielodisplasia, 1 SCID, 1 linfoma di Hodgkin. Tutti i pazienti erano in terapia immunosoppressiva; 1 caso è comparso in corso di somministrazione di Rituximab, ed 1 a distanza di pochi minuti dall'infusione di L-asparaginasi. In tutti i casi di LLA la PRES si è presentata in fase di induzione. 5/10 hanno presentato stato di male; altre manifestazioni cliniche comprendevano cefalea, crisi focali, calo del visus e ipotonia generalizzata. In 9 casi, per la comparsa di ipertensione arteriosa, è stato necessario intraprendere terapia antipertensiva. 6/10 pazienti hanno eseguito RM encefalo entro le prime 48 ore, che mostrava lesioni multiple iperintense prevalenti nelle regioni posteriori. 4/10 hanno eseguito in prima giornata TC encefalo, con quadro di lesioni posteriori a sfumata ipodensità. Il controllo neuroradiologico eseguito a distanza ha permesso in tutti i casi di dimostrarne la reversibilità. In 9 pazienti l'EEG in prima giornata presentava anomalie lente e/o epilettiformi a partenza prevalentemente posteriore, più spesso bilaterali ed in 7 casi si è potuta documentare la normalizzazione del quadro EEG durante il follow-up. In fase acuta tutti i pazienti sono stati trattati con Diazepam endovena; solo in 5 è stato necessario proseguire con terapia antiepilettica per alcuni mesi.

Conclusioni. La PRES è un quadro neurologico reversibile che insorge in modo acuto, spesso in concomitanza con picchi ipertensivi, caratterizzato da crisi epilettiche parziali o generalizzate che possono evolvere in stato di male. La RM mostra un quadro patognomonico di lesioni multiple iperintense delle regioni posteriori dell'encefalo e l'EEG evidenzia anomalie tipiche posteriori. La nostra casistica conferma quanto emerso dalla letteratura.

P186

NARRARE IN GRUPPO: LA FAVOLA COME MEDIATORE DEL VISSUTO DEL BAMBINO EMATO-ONCOLOGICO

Recano F, Martino ML, Mastromauro B, Cardinale V, Camera F, Margherita G

Dipartimento di Scienze-Relazionali "G. Iacono", Università degli Studi Federico II, Napoli; Dipartimento di Oncologia Pediatrica A.O.R.N. "Santobono-Pausilipon", Napoli, Italy

Introduzione e obiettivi. La malattia emato-oncologica in età pediatrica si configura come un evento traumatico ad alto impatto emotivo che altera irrimediabilmente la quotidianità del bambino. La perdita dei ritmi giornalieri, il ricovero ospedaliero, l'eccessiva attenzione al corpo può comportare importanti ripercussioni a livello emotivo. In tal senso presso il Dipartimento di Oncologia Pediatrica del PO Pausilipon di Napoli, l'equipe di psicologi in collaborazione con il dipartimento di scienze-relazionali G. Iacono dell'Università Federico II di Napoli ha predisposto spazi entro i quali promuovere la creazione e narrazione di favole entro una dimensione grupale. La favola per il suo alto valore simbolico incentiva processi di identificazione (Bettelheim, 1978) e si configura come uno strumento catalizzatore delle emozioni dei bambini. **Metodi.** A partire da un precedente lavoro (Bruno *et al.*, 1990) che proponeva la co-costruzione di favole tra psicologo e paziente, l'intento attuale e quello di utilizzare lo strumento della favola all'interno del dispositivo grupale. I gruppi fiaba hanno luogo presso il day-hospital del PO Pausilipon e coinvolgono bambini e bambine, con patologie emato-oncologiche, di un'età compresa tra i 6 e i 12 anni, sia in fase di terapeutica che post. Entro ogni gruppo è presente uno psicologo conduttore e un osservatore. La favola viene audioregistrata e, successivamente, trascritta in appositi protocolli. Il lavoro è attualmente in corso di verifica e, ad oggi, sono stati condotti 15 gruppi eterogenei per età, sesso e tipo



di malattia. Risultati. Il connubio gruppo-favola ha messo in evidenza come, grazie all'aiuto dei coetanei e della favola inventata, i bambini riescano a proporre storie in cui, tramite la messa in atto di dinamiche identificatorie e proiettive, emergono i loro vissuti emotivi attinenti ad una realtà esterna molto dolorosa sia sul piano fisico che psichico. Il lavoro si configura come uno studio preliminare che darà luogo ad un lavoro di ricerca che prevede procedimenti maggiormente standardizzati e il confronto con un gruppo di controllo.

Conclusioni. Nel nostro lavoro fantasia e realtà si incontrano nel gruppo che vive come attività ludica il racconto. Pertanto la metodologia è ben accettata tra i bambini che hanno trovato nel gruppo la possibilità di dare spazio alla propria capacità immaginifica e promuovere, in tal modo, l'elaborazione della propria ferita.

P187

ESOFAGO DI BARRETT IN LUNGOSOPRAVIVENTI DA TUMORE SOLIDO IN ETÀ PEDIATRICA

Schiavetti A, Di Nardo G,¹ Chiriaco D, Ingrosso A, Mallardo S,¹ Cucchiara S¹

Servizio di Oncologia e ¹Gastroenterologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi "Sapienza", Roma, Italy

Introduzione. In pazienti guariti da tumore in età pediatrica si è riscontrato un aumento significativo del rischio di sviluppare un secondo tumore. Il rischio maggiore per adenocarcinoma dell'esofago è la presenza di una lesione precancerosa rappresentata da metaplasia intestinale, situazione clinica conosciuta come Esofago di Barrett (EB). L'EB si riscontra generalmente in soggetti di età avanzata e di sesso maschile. Riportiamo 2 casi, di 15 e 32 anni di età, di sesso femminile, che hanno sviluppato EB dopo 12 e 19 anni dal trattamento per neuroblastoma e linfoma di Hodgkin, rispettivamente. **Pazienti.** *Caso n 1.* Bambina di 12 mesi con neuroblastoma retroperitoneale destro stadio 3, trattata con chirurgia e 4 cicli di CHT (carbo/eto), presentò dopo 10 mesi una recidiva sopradiaframmatica. Ricevette dunque radioterapia (RT) locale (30 Gy) e 14 cicli di CHT (carbo/eto). Dodici anni dopo la fine del trattamento, la ragazza lamentò dolore epigastrico. Un'esofagogastroduodenoscopia rivelò una porzione di mucosa rosso-salmone con estensione di 3 cm prossimamente alla giunzione gastroesofagea. L'istologia eseguita su materiale bioptico confermò la diagnosi di EB. La paziente è stata trattata con omeprazolo 1 mg/kg/die per 1 anno con risoluzione della sintomatologia dolorosa. *Caso n 2.* Ragazza di 13 anni trattata con 6 cicli di MOPP/ABVD e RT sopra e sottodiaframmatica (25 Gy) per linfoma di Hodgkin stadio IIIB. Dopo 19 anni, la ragazza si presentò con una storia di lunga durata di pirosi e dolore epigastrici e con recente insorgenza di disfagia. Un'endoscopia mostrò una stenosi peptica. Dopo 1 mese di terapia con omeprazolo 2 mg/kg/die, una seconda endoscopia rivelò 2 porzioni di mucosa rosso-salmone che si estendevano prossimalmente alla giunzione gastroesofagea rispettivamente per 3 e 4 cm. Istologicamente fu posta diagnosi di EB. La ragazza è tuttora in terapia con omeprazolo 1 mg/Kg/die. Entrambi i nostri 2 casi avevano ricevuto RT toracica associata a pre/post CHT in età pediatrica e hanno presentato EB in giovane età. Non è ancora codificato se questi pazienti dovranno ripetere endoscopie a distanza.

Conclusioni. Benché siano necessari ulteriori studi, i nostri casi suggeriscono che endoscopie regolari aventi lo scopo di valutare la mucosa gastroesofagea, sono raccomandate nei pazienti lungo sopravvissuti da tumori infantili che hanno ricevuto RT toracica e CHT.

P188

"SPAZIO-SCUOLA": ATTIVITÀ DIDATTICO-EDUCATIVE PER BAMBINI, ADOLESCENTI E GIOVANI ADULTI PRESSO UN ISTITUTO ONCOLOGICO

Bomben F, Capone D, Carlet M, Fabbro P, Gigante M, Bianchet K, Cirillo TR, Giovannini L, Truccolo I, Annunziata MA, Mascarin M

Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (PN), Italy

Introduzione e obiettivi. Pur non essendo un ospedale pediatrico, il Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (PN) accoglie presso l'Area Giovani e la Radioterapia Pediatrica, circa 45 nuovi pazienti l'anno tra 6 e 24 anni. Le necessità assistenziali spesso comportano l'allontanamento dall'ambiente scolastico per periodi più o meno lunghi, con ripercussioni nei processi di socializzazione e nella continuità di apprendimento. Al fine di prevenire il disagio di eventuali ritardi nella formazione culturale e scolastica, mantenere il legame con la realtà extraospedaliera e rafforzare la volontà di guarigione, l'Istituto ha avviato il progetto "Spazio-Scuola", un servizio scolastico volto a fornire attività didattiche e educative personalizzate.

Metodi. L'Istituto ha avviato una collaborazione con: il Soroptimist International Club di Pordenone; l'Ufficio Scolastico Regionale del Friuli Venezia Giulia e l'Istituto Comprensivo di Aviano (PN). Durante la permanenza in Istituto, sono offerte attività scolastiche individuali e/o di gruppo a cura di insegnanti volontari e di esperti qualificati, nonché la frequenza alle lezioni in Istituti Scolastici presenti sul territorio o la partecipazione via web in caso di lunga permanenza a domicilio alle lezioni della classe di appartenenza. Tali attività sono progettate secondo le necessità espresse dal paziente stesso o dalla famiglia, in collaborazione con la scuola di provenienza. Al termine del percorso l'Istituto Comprensivo rilascia una relazione circa gli obiettivi didattici raggiunti, per fornire a tutte le parti coinvolte il riconoscimento ufficiale del lavoro svolto.

Risultati. Dall'apertura del progetto ad oggi hanno aderito alla proposta didattica 19 pazienti tra 7 e 19 anni (9 elementare, 3 media inferiore, 5 media superiore, 2 università), per una media di circa 25 ore di attività per paziente. Tali pazienti rappresentano circa il 34% dell'utenza totale 6-24 relativa al periodo considerato (ottobre 2008 - dicembre 2009).

Conclusioni. La scuola in ospedale offre occasioni specifiche di relazioni interpersonali, svago, apprendimento e didattica: in questo modo il giovane malato si sente attivo e partecipe e sposta l'attenzione dal percorso di malattia ad una progettualità futura. L'esperienza oncologica diviene pertanto un evento di vita che non arresta completamente l'ordinaria quotidianità ma si fa situazione in cui è possibile uno spazio di crescita personale e relazionale.

P189

NEOPLASIA O MALATTIA DI GAUCHER? UN CASO PEDIATRICO

Facchini E, Cantarini ME, Marino F, Pession A

Oncologia ed Ematologia Pediatrica "Lalla Seràgnoli", Policlinico S.Orsola-Malpighi, Università degli Studi di Bologna, Italy

Introduzione e obiettivi. La malattia di Gaucher può associarsi a neoplasie ematologiche e presentare sintomatologia confondibile con esse. Descriviamo un caso pediatrico di linfoma non Hodgkin e concomitante diagnosi di malattia di Gaucher. Storia clinica. F.G., maschio, anni 10, per gonalgia destra esegue Rx e TAC che documentano lesione osteolitica della metafisi distale del femore destro, la cui biopsia conduce a diagnosi di linfoma di derivazione dai linfociti B periferici, a grandi cellule, diffuso. Si effettuano: esami ematochimici, TC toraco-addo-

minale, RMN ginocchio, Ecografia addome, Rx scheletro, scintigrafia ossea che risultano negative eccetto che per la nota lesione e per LDH pari a 680 U/L; biopsia osteomidollare e aspirato midollare che mostrano normale rappresentazione delle tre serie emopoietiche, non evidenza di blasti, presenza di istiociti con ampio citoplasma chiaro, di aspetto lamellare suggestivi di tesarismosi tipo Gaucher. Tale diagnosi viene confermata mediante dosaggio della beta-glucosidasi leucocitaria (ridotta) e della chitotriosidasi plasmatica (aumentata), e documentando, tramite sequenziamento diretto, doppia eterozigosi per mutazione del gene GBA (N370S sull'allele 1 e L444P sull'allele 2). Si inizia chemioterapia secondo protocollo AIEOP LNH 97, rischio R2, e terapia enzimatica con imiglucerasi (30 UI/Kg ogni due settimane) con buona tolleranza e ottenimento della remissione. A due anni dal termine della chemioterapia si verifica crisi dolorosa al ginocchio sinistro. Si esegue RMN che mostra processo osteocondritico, che recede con riposo. è tuttora in atto terapia sostitutiva con imiglucerasi (60 UI/kg ogni mese) con buon controllo metabolico.

Conclusioni. Nelle rare segnalazioni di associazione in età pediatrica tra linfoma e malattia di Gaucher (Scand. J. Haemathol, 1985; JCO, 2005; Human Pathology 2009), la diagnosi quest'ultima è spesso incidentale e pone problemi diagnostici per la possibile presenza in entrambe le patologie di citopenie, splenomegalia, adenopatie, lesioni ossee e della stessa cellula di Gaucher. Infatti cellule pseudo-Gaucher sono riscontrabili in neoplasie ematologiche con interessamento midollare. L'assente infiltrazione midollare da parte della neoplasia e gli accertamenti enzimatici e genetici per malattia di Gaucher permettono come nel nostro caso la diagnosi differenziale. Le crisi dolorose ossee richiedono un attento follow-up clinico-strumentale in tali pazienti.

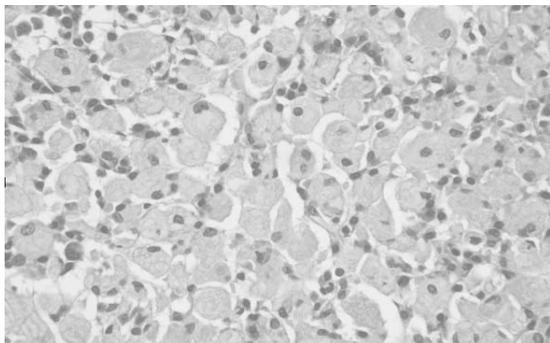


Figura. Cellule di Gaucher visibili in preparati da biopsia osteomidollare (EE 40x), per gentile concessione del Prof. S. Pileri, Emolinfopatologia, Policlinico S.Orsola - Malpighi, Bologna).

P190

SEGUIRE I PAZIENTI STRANIERI: ESPERIENZA DI PRESA IN CARICO IN UN CENTRO DI ONCOLOGIA PEDIATRICA

Casiraghi G, Rapetti M, Massimino M, Armiraglio M, Clerici CA

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, S.C. Pediatria Milano, Italy

Introduzione e obiettivi. I tumori pediatrici e le necessità di trattamento presentano bisogni sociali che richiedono sia risposte individuali, sia servizi che aiutino a gestire problematiche che accomunano le diverse famiglie. L'aumento significativo di pazienti stranieri ha comportato nella prassi del servizio sociale la ricerca di nuove modalità di approccio, all'interno di un

percorso di integrazione socio-sanitaria. I pazienti stranieri dal 1998 al 2009 sono stati 130 (totali primi accessi 2573), pari al 5%. In particolare negli ultimi due anni la percentuale è salita al 15%. Obiettivo diventa quindi l'implementazione di procedure che possano avvicinare i diversi protagonisti del percorso di cura in un confronto scevro da incomprensioni, secondo un'ottica di collaborazione attiva tra le parti. **Metodi.** La metodologia da noi adottata prevede procedure uguali per tutte le famiglie che accedono alla struttura. L'accoglienza e la presa in carico dei pazienti si differenzia con l'emergere di problematiche specifiche. è nell'approccio individualizzato che mettiamo in atto attività volte alla valutazione e risoluzione dei bisogni portati dai nuclei stranieri. Diventa fondamentale ai fini di una corretta valutazione l'analisi di variabili quali: posizione giuridico-legale per accesso SSN, comprensione della lingua, percorsi di regolarizzazione, raccolta anamnesi sociale (progetto migratorio), costante aggiornamento legislativo e sociologico.

Risultati. Il Servizio Sociale in Pediatria, attraverso una presa in carico sensibile all'alterità e nel rispetto della Costituzione e della legislazione ordinaria, ha facilitato lo scorrere delle relazioni all'interno del reparto, soprattutto per quanto riguarda il rapporto con il personale sanitario e con le problematiche contingenti la malattia. Questo è stato possibile anche grazie all'utilizzo di strumenti specifici quali la Mediazione linguistico culturale e la ricerca di una rete di risorse territoriali costruite ad hoc per persone straniere (è prevista la presentazione di un caso).

Conclusioni. Nella pratica del Servizio Sociale in oncologia pediatrica abbiamo riscontrato non essere necessario un approccio differenziato per gli stranieri. La presa in carico di questi pazienti deve però prevedere da parte degli operatori una non facile messa in discussione sia metodologica che culturale per approdare ad una relazione di aiuto fondata sulla fiducia reciproca.

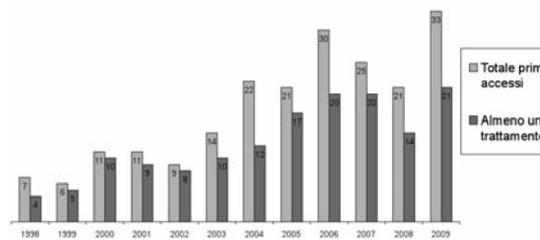


Figura 1. Dati pazienti stranieri 1998/2009.

P191

"LOST IN TRANSLATION": COMUNICARE QUANDO IL PAZIENTE NON È ITALIANO

Parodi Mello M, Riccardi F, Naselli F, Pecori L, Biolcati A, Caprino D

Dipartimento di Emato-Oncologia Pediatrica, Istituto G. Gaslini, Genova, Italy

Introduzione e obiettivi. Viaggiare ci rende tutti stranieri in un modo o nell'altro, viaggiare per alcuni è un atto disperato come nel caso chi lascia il proprio paese per motivi economici o politici, o come per chi, di fronte ad una grave malattia del figlio lascia tutto per trovare una cura migliore. Negli ultimi dieci anni tutti gli stati Europei hanno visto aumentare il flusso migratorio di famiglie, provenienti dai paesi poveri, anche per motivi di salute soprattutto verso quelle nazioni in cui l'assi-



stenza medica è gratuita. In Italia questo è diventato, un impegno rilevante considerando le gravi condizioni in cui questi bambini arrivano all'osservazione, la grande speranza di guarigione che accompagna questi viaggi da una parte e le limitazioni nella comunicazione legate alle barriere linguistiche, alle differenze culturali e religiose al modo di porsi di fronte alla malattia dall'altra. I vissuti legati alla decisione di partire, all'esperienza con la sanità locale che non è stata in grado di curare il figlio e ha procurato vere e proprie sofferenze fisiche, i sentimenti di solitudine non possono essere sottovalutati nella presa in carico di un paziente straniero e della sua famiglia. La necessità di trovare altri mezzi di comunicazione è un compito non sempre facile e che spesso si carica di tensione e sentimenti di inadeguatezza e sconfitta.

Metodi. Proprio per valutare l'aspetto emozionale del personale sanitario nei confronti dell'assistenza a pazienti stranieri è stato preparato un questionario a risposte multiple, destinato al personale medico, infermieristico e agli operatori tecnici.

Risultati. Sono stati analizzati 57 questionari. Il problema della barriera linguistica è senz'altro percepito come il più importante, le diversità culturali sono viste come stimolo a conoscere abitudini diverse. L'89% pensa che l'esperienza con bambini stranieri abbia migliorato il suo approccio lavorativo per l'acquisizione di nuove competenze, e circa il 40% ritiene che abbia stimolato la capacità a risolvere problemi e allargato il proprio orizzonte culturale. La presenza del mediatore culturale è ritenuta lo strumento più utile insieme alla disponibilità di la disponibilità della traduzione del libretto di accoglienza del Dipartimento.

Conclusioni. L'inizio di una malattia grave, che mette in pericolo la vita del piccolo paziente, ha un forte impatto sulla famiglia, e nonostante le differenze culturali e linguistiche deve essere comunque garantito l'istaurarsi di una buona relazione assistenziale.

P192

INFLUENZA DA VIRUS A H1N1 IN PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA PATOLOGIE ONCOEMATOLOGICHE. REPORT PRELIMINARE DAL CENTRO AIEOP DI BARI

Muggeo P, Amato D, Germinario C,¹ Cecinati V, Grassi M, Arcamone G, De Leonardi F, De Mattia D, Santoro N

U.O. Pediatria "F. Vecchio" - Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria "Poliniclinico Consorziale, Bari; ¹Dipartimento di Scienze Biomediche - Sezione di Igiene, Università di Bari, Osservatorio Epidemiologico Regionale, Italy

Introduzione ed obiettivi. Valutare le caratteristiche dell'infezione da virus H1N1 in pazienti oncoematologici pediatrici seguiti presso il Centro AIEOP di Bari.

Metodi. Studio descrittivo dei casi di influenza A H1N1 occorsi nel Novembre 2009 in bambini affetti da patologia oncoematologica. È stata eseguita ricerca del virus A H1N1 mediante RT-PCR su tampone faringeo in pazienti con sintomatologia influenzale e/o che avevano avuto contatto con casi già accertati e per ciascuno sono state raccolte informazioni relative a: età, sesso, patologia, fase di chemioterapia, sintomatologia, decorso clinico e complicanze, globuli bianchi.

Risultati. Nel mese di Novembre 2009 sono stati testati 26 bambini (13 M, 13 F), di età compresa tra 1 e 16 anni (mediana: 5). 17 bambini erano affetti da leucemia (14 LLA, 2 LMA, 1 LMC) e 9 da tumori solidi; 24 erano in terapia. 15/26 (57.6%) sono risultati positivi per il virus H1N1, di essi 11 (73%) affetti da leucemia. In 13/15 positivi il contatto col virus si era verificato all'interno della struttura oncoematologica, in 2/15 si è trattato di un contatto familiare. I tamponi sono stati eseguiti

tra il 1 e il 27 Novembre, le positività si sono registrate nell'arco dei primi 17 giorni del mese. Sintomatologia: iperpiressia in 13/15 (87%) con durata media di 5 giorni, tosse in 12/15 (80%) con durata media 12 giorni, diarrea e dolori addominali (1/15), convulsioni (1/15). Il 73,3% (11/15) dei pazienti non ha presentato complicanze, 3 pazienti hanno presentato polmonite bilaterale (di cui 1 paziente off-therapy), 1 paziente (LMC) ha presentato encefalite virale con ricovero in terapia intensiva. Leucopenia e neutropenia severa erano presenti in 6/15 positivi ed in 4/11 negativi. La durata media della febbre è risultata 5 giorni nei casi positivi leuco-neutropenici e 1 giorno nei casi non leuco-neutropenici, mentre la tosse è durata in media rispettivamente 13 vs 5 giorni. Dei 4 casi con complicanza, 2 erano leuco-neutropenici. Tutti i casi positivi hanno ricevuto terapia con oseltamivir. Nessun bambino è stato vaccinato per H1N1, non essendo ancora disponibile il vaccino specifico. Non si è registrato alcun decesso.

Conclusioni. Il virus H1N1 ha mostrato alta contagiosità determinando l'insorgenza di epidemia nosocomiale nonostante le misure preventive adottate. L'immunosoppressione di questi pazienti, anche in corso di chemioterapia, non è risultata essere fattore di rischio per un'evoluzione sfavorevole dell'infezione.

P193

SCRIVERE PER "GUARIRE": DIFFERENZE DI GENERE NELLA SIMBOLIZZAZIONE AFFETTIVA DELL'ESPERIENZA TRAUMATICA DI GENITORI DI BAMBINI LEUCEMICI

Martino ML, Mastromauro B, Cardinale V, Camera F, Pinto A, Freda MF

Dipartimento di Scienze Relazionali "G. Iacono", Università Federico II, Napoli, Dipartimento di Oncologia Pediatrica A.O.R.N. "Santobono-Pausilipon", Napoli, Italy

Introduzione ed obiettivi. Pennebaker, pioniera della "tecnica della scrittura", a partire dal 1983, teorizza che la possibilità di mettere in parole dimensioni psichiche inibite, creando una connessione tra il piano simbolico e sub-simbolico (Bucci, 1997), conduce ad una riorganizzazione emozionale e cognitiva del trauma. Pertanto durante l'anno 2009 si è svolto presso il PO Pausilipon di Napoli, un progetto di "ricerca-intervento" volto alla promozione dell'elaborazione dell'esperienza traumatica della malattia in genitori di bambini leucemici, in fase off-therapy attraverso l'uso della tecnica della scrittura. Entro tale intento progettuale, in tal sede si discuterà l'analisi qualitativa del materiale narrativo raccolto.

Metodi. Si è proposto il "Guided written disclosure protocol" (Duncan e Gidron, 1999) fondato sulla tecnica della scrittura. Si è offerto uno spazio di racconto a madri e padri di bambini leucemici a partire dallo "stop therapy". Il protocollo si compone di tre incontri di scrittura in cui si affronta l'esperienza traumatica della malattia di un figlio da varie angolazioni al fine di ricostruire la trama interrotta della propria storia: dapprima vengono affrontati i fatti così come si sono evoluti nel tempo poi le emozioni vissute entro l'esperienza e si getta uno sguardo al futuro.

Risultati. Hanno partecipato 23 genitori (13 madri/10 padri). Le narrazioni sono state sottoposte ad un'analisi tematica del contenuto che ha messo in luce specificità e differenze, tra madri e padri, nel processo di significazione dell'esperienza traumatica. In tal senso le madri hanno mostrato una maggiore produzione narrativa e una maggiore implicazione emotiva entro il racconto dell'esperienza, a differenza dei padri maggiormente schivi negli scritti. Per entrambi si evidenziano due categorie portanti: la comunicazione della diagnosi vissuta

come un "evento puntuale" che rompe l'equilibrio e diventa un tempo infinito di attesa; l'investimento del proprio futuro. Quest'ultimo è intriso di una forte speranza di un "non ritorno" della malattia e da un investimento "impensabile", in quanto difficile da dimenticare.

Conclusioni. Tale lavoro mostra l'importanza di incentivare la costruzione di spazi di racconto, entro cui ricostruire la propria storia, rispettando specificità e differenze, materne e paterne, nell'elaborazione del vissuto legato all'esperienza di malattia di un figlio. Esplorare il vissuto materno e paterno legato alla malattia di un figlio consentirà di costruire percorsi sempre più specifici per sostenere l'intera famiglia sia durante le cure che nel ritorno alla vita.

P194

LA SEDAZIONE CON PROPOFOL IN RADIOTERAPIA PEDIATRICA

Mascarin M,¹ Giergij M, Fantin D,² Bortolussi R,² Fabiani F,² Bertuzzi C,² Gigante M,¹ Capone D, Fedrigo F,¹ Pase P,¹ Ros L,¹ Bassi I,¹ Pacenzia R,² d'Ecclesia G, Bulian P, De Cicco M²

¹Oncologia Radioterapica e ²Anestesia-Rianimazione, Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (PN), Italy

Introduzione ed obiettivi. La sedazione è spesso utilizzata in età pediatrica per in pazienti sottoposti a radioterapia (RT). La procedura è di solito breve ed è ripetuta per giornalmente per 3-6 settimane. Scopo dello studio è stabilire l'incidenza di complicazioni legate all'anestesia con propofol (P) nei bambini sottoposti a RT ed i fattori di rischio associati.

Metodi. Dal gennaio 2005 al dicembre 2009 in 34 bambini (età mediana 2,5 anni; range 1.5-15) sottoposti ad almeno 8 sedute di RT in sedazione, in posizione supina, abbiamo studiato l'incidenza di complicazioni anestesia correlate e la loro associazione con l'età, il peso, l'immobilizzazione o meno con maschera, durata dell'anestesia, seduta progressiva di RT, tipo di anestesia (P vs P e altri farmaci), dose totale di propofol. Sono state definite: A) complicanze maggiori, l'apnea per più di 15 secondi, l'ostruzione delle vie aeree che richieda intervento, l'ipotensione che necessita intervento; B) desaturazione, un calo transitorio della PO₂ minore del 90% misurata con pulsiossimetro; C) complicanza emodinamica, una variazione della frequenza cardiaca, durante la procedura, maggiore del 20% rispetto al valore basale; D) complicanze minori alle vie aeree, la tosse o un calo transitorio della PO₂ tra 91% e 98%.

Risultati. In 783 sedazioni con P, in 34 bambini sottoposti a RT non abbiamo osservato nessuna complicazione maggiore, 2 desaturazioni (0.25%), 92 variazioni della frequenza cardiaca (11.7%), 173 complicanze minori vie aeree (22%). All'analisi univariata, sono risultati significativamente associati al rischio di complicanze: la maggiore durata della procedura (P<0.001), l'aumento delle sedute di RT a partire dalla quindicesima seduta (P<0.001) e l'aumento dell'età (P<0.05). Non sono significativamente associate ad aumentata frequenza di complicanze: dose pro kg di propofol, dose pro kg al minuto, peso, numero di sedute totali ed uso o meno della maschera di immobilizzazione. All'aumentare progressivo del numero delle sedute vi è un calo della dose media pro kg di P. All'analisi multivariata, la durata della procedura (P<0.001) e l'aumentare progressivo delle sedute di RT (P<0.001) sono confermati fattori di rischio.

Conclusioni. L'utilizzo del P per la sedazione in RT pediatrica si è dimostrato sicuro. Il rischio è legato alla durata della procedura ed all'aumentare progressivo del numero delle sedute.

P195

IPOTIROIDISMO INDOTTO DA RADIOTERAPIA A FASCI ESTERNI SU PAZIENTE PEDIATRICO AFFETTO DA MEDULLOBLASTOMA: DIPENDENZA DALLA TECNICA DI IRRADIAZIONE

Giugliano FM,¹ Cammarota F,² Migliorati R,³ Cappabianca S,¹ Pepe A,⁴ Muto P²

¹Dipartimento di Radiologia, Servizio di Radioterapia Seconda Università di Napoli; ²UOC Radioterapia P.O. Cardinale Ascalesi (Napoli); ³Neuroncologia Pediatrica PO Santobono-Pausilipon (Napoli); ⁴Radioterapia Clinica Mediterranea, Napoli, Italy

Scopo. Studiare, nell'ambito del trattamento radiante con acceleratore lineare di pazienti pediatrici affetti da Medulloblastoma (MB), la dipendenza dell'ipotiroidismo radioindotto dalla tecnica di irradiazione utilizzata. **Materiali e Metodi.** Il bersaglio clinico della terapia radiante su pazienti affetti da MB è costituito dall'intero asse cranio-spinale. L'irradiazione di tale struttura anatomica viene tipicamente realizzata con paziente in decubito prono, utilizzando due campi laterali contrapposti (angolo del gantry: 90°/270°) per l'encefalo ed un campo posteriore (gantry: 0°) per la spina dorsale. L'area di giunzione con il campo posteriore risulta di solito localizzata all'altezza della seconda vertebra cervicale e pertanto esso investe inevitabilmente la ghiandola tiroidea con dosi non trascurabili. Nell'ambito del presente lavoro viene sperimentata una tecnica alternativa, finalizzata al risparmio della ghiandola tiroidea, basata su un diverso set-up geometrico dei campi radianti. In tale tecnica i campi laterali per l'encefalo vengono estesi in direzione caudale oltre la prima vertebra dorsale, angoli del gantry di 80° e 280° ed una particolare combinazione dei filtri a cuneo consentono di ottenere una distribuzione di dose uniforme senza irradiare col fascio primario la ghiandola tiroidea ed altre strutture sane. Le due tecniche vengono confrontate sulla base degli istogrammi Dose-Volume (DVH) ottenuti con software Nucletron Plato e dal punto di vista clinico, indagando la funzionalità tiroidea pre/post radioterapia dei pazienti coinvolti analizzando i valori di TSH. Su 14 pazienti trattati tra il 2004 e il 2008 per MB, 9 sono stati trattati con tecnica usuale e 5 con tecnica "thyroid-sparing". **Risultati.** dei 9 pazienti trattati con tecnica usuale, 2 sono stati persi al follow-up; 1 risulta non ipotiroidico, 1 risulta defunto, 1 era già ipotiroidico prima della RT e i restanti 4, non ipotiroidici prima della terapia risultano attualmente in terapia sostitutiva. Viceversa, dei 5 pazienti trattati con tecnica thyroid-sparing ad oggi nessuno manifesta tossicità tiroidea.

Conclusioni. Sulla base dei dati da noi raccolti finora la tecnica thyroid-sparing risulta essere meno tossica per la ghiandola tiroidea pur garantendo analoghi risultati dal punto di vista dell'efficacia terapeutica.

P196

SCRIVERE PER "GUARIRE": VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA DELL'INTERVENTO CON GENITORI DI BAMBINI OFF-THERAPY

Martino ML, Mastromauro B, Cardinale V, Camera F, Pinto A, Freda MF

Dipartimento di Scienze Relazionali "G. Iacono", Università Federico II, Napoli; Dipartimento di Oncologia Pediatrica A.O.R.N. "Santobono-Pausilipon", Napoli, Italy

Introduzione ed obiettivi. Durante l'anno 2009 è stato messo a punto, presso il PO Pausilipon, un progetto di "ricerca-intervento" volto alla promozione dell'elaborazione dell'esperienza traumatica in genitori di bambini affetti da LLA, in fase off-therapy, attraverso l'utilizzo della tecnica della "scrittura



espressiva". In tal sede si intende discutere la valutazione dell'efficacia di tale tecnica attraverso l'utilizzo di indicatori che mettono in luce i benefici, psicofisici, raggiunti a seguito del percorso di scrittura.

Metodi. È stato utilizzato il "Guided written disclosure protocol" (Duncan e Gidron, 1999) fondato sull'utilizzo della tecnica della scrittura di Pennebaker. L'intervento è stato offerto a genitori di bambini leucemici a partire dallo "stop therapy". Il protocollo si compone di tre incontri caratterizzati volti a ricostruire la trama interrotta della storia di malattia gettando uno sguardo al passato, al presente e al futuro. Sono stati somministrati alla base-line, post-intervento e follow-up, due test psicometrici: SQ e POMS volti a misurare i benefici ottenuti a seguito dell'esperienza di scrittura e da un questionario finale di gradimento. Tali misurazioni offrono la possibilità di valutare l'efficacia del protocollo di scrittura e una misura indiretta dell'eventuale avvio di un processo di elaborazione del trauma, attraverso la riduzione di dimensione emotive inficianti questo processo. È attualmente in corso la costruzione di un gruppo di controllo.

Risultati. Ad oggi hanno partecipato 23 genitori, 10 padri e 13 madri. I dati ottenuti dalle somministrazioni testologiche sono stati sottoposti ad un'analisi della varianza per misure ripetute tramite il software SPSS. I risultati mostrano un tendenziale e progressivo miglioramento del tono dell'umore (rabbia, confusione) dei partecipanti a seguito dell'esperienza di scrittura, nonché, una valutazione positiva dello spazio offerto. I risultati del gruppo sperimentale verranno ulteriormente confrontati con il gruppo di controllo.

Conclusioni. Tendere verso la creazione di spazi che conservino la specificità di un approccio narrativo accompagnato da strumenti in grado di valutarne l'efficacia offre la possibilità avvicinarci al paziente e alla sua famiglia nella loro globalità, promuovendo l'elaborazione psichica del trauma interno e garantendo, in tal modo, una migliore qualità della vita anche post-patologica.

P197

SEQUELE POST-TRAUMATICHE E INTERVENTO PSICOLOGICO NEI SOPRAVVISSUTI AL CANCRO ORIGINARIO IN ETÀ PEDIATRICA

Favara Scacco C, Italia S, Marino M, Baggione G, Militello A, Maslack K, Esposito C, Scalone S

Centro di Riferimento Regionale di Ematologia Oncologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria, Policlinico Vittorio Emanuele, Catania, Italy

Introduzione e obiettivi. La diagnosi di cancro in età pediatrica costituisce un'esperienza stressante per il bambino e la sua famiglia. Se, oggi, da una parte si assiste all'aumento della sopravvivenza, dall'altro emerge dai sopravvissuti, la difficoltà ad adattarsi alle nuove condizioni di vita e la sofferenza psicologica derivata dal trauma subito. Obiettivo di questo studio è valutare quanto e come l'esperienza traumatica del cancro infantile agisce sull'insorgenza di sequele psicologiche posttraumatiche riferibili alle aree dell'adattamento sociale e del funzionamento emotivo-adattivo. Essendo questa una nuova area d'intervento per la quale non esistono dei protocolli standardizzati, si è operata una doppia scelta metodologica in due periodi di ricerca diversi.

Metodi. Dal 2005 al 2008 gli strumenti utilizzati sono stati le Scale SAFA e le Scale Wechsler per valutare lo stato emotivo e cognitivo dei pazienti guariti in occasione del follow-up medico di routine. Dal 2009 ad oggi si utilizza la tecnica del colloquio clinico psicologico per ottenere una maggiore quantità di informazioni sulle modalità del funzionamento psico-affettivo ed emo-

tivo-adattivo del paziente guarito da cancro: effettuando un passaggio da una valutazione quantitativa ad una qualitativa.

Risultati. Nel primo periodo della ricerca quantitativa, su 78 pazienti valutati, 66 rientravano in un range di normalità sia per l'aspetto emotivo che cognitivo, il campione restante presentava dei sintomi riconducibili all'ansia non significativi statisticamente. Nel secondo periodo della ricerca qualitativa, su 200 pazienti valutati, nel 40% è stato possibile rilevare disturbi nell'area delle condotte comportamentali e delle relazioni sociali. Questi soggetti sono stati inseriti in un piano di intervento psicologico dove sono emersi nuclei conflittuali specifici riferibili al vissuto di malattia oncologica (mancata comunicazione della diagnosi, comunicazione deficitaria tra pazienti e genitori, iperprotezione). Un restante 3% è stato inviato presso i servizi territoriali competenti per la presenza di disturbi più gravi.

Conclusioni. I pazienti guariti dal cancro in età pediatrica presentano delle dinamiche psicologiche che necessitano di essere indagate per prevenire e intervenire sulle sequele posttraumatiche. A partire dai risultati ottenuti, si reputa fondamentale garantire la continuità e sistematicità della valutazione psicologica di tutti i pazienti off-therapy.

P198

COMPLICANZE CVC-CORRELATE E MANAGEMENT INFERMIERISTICO: STUDIO SU UNA CASISTICA MONOCENTRICA

Angelone A,² Meleleo E,² Galeazzi P,² Sirotti E,² Lungu C,² Bruzzi S,² Pelloni P,² Palazzi G,¹ Cano C,¹ Cellini M,¹ Paolucci P¹

¹U.O. di Pediatria ad indirizzo Oncoematologico, Dipartimento Integrato Materno Infantile, Azienda Ospedaliera Universitaria di Modena; ²I.P. U.O. di Pediatria, Dipartimento Integrato Materno Infantile, Azienda Ospedaliera Universitaria di Modena, Italy

Il posizionamento del CVC è comune nei bambini sottoposti a chemioterapia. Sono noti i rischi correlati, malfunzionamento o infezioni, che interferiscono con il trattamento. Poco studiato è il rapporto tra management infermieristico, training dei genitori, durata del CVC ed eventi avversi correlati. Abbiamo analizzato la casistica del nostro centro dal 1/1/05 al 1/10/09. Si tratta di 89 CVC su pazienti di età compresa tra 0 e 16 anni (media: 6,15 anni; mediana: 5,36 anni). Giorni totali CVC: 33939. Intervallo di vita CVC: 20-1378 giorni (media 471 giorni, mediana 402 giorni). Abbiamo diviso i pazienti in LLA (che richiede terapia per 24 mesi. Durata CVC 601 giorni) e pazienti non LLA (terapia per meno di 12 mesi. Durata CVC 383 giorni). La prassi del centro mantiene il CVC in LLA anche durante la terapia di mantenimento e per tutti i pazienti per 6 mesi dopo stop terapia. Non segnalati casi di trombosi.

Risultati. Bassa percentuale di complicanze sia globale (0,55 per 1000 giorni/CVC) sia divisa per infezioni e dislocazioni (rispettivamente 0,2 e 0,35/1000 giorni CVC). L'età di impianto è importante per le complicanze meccaniche e non per le infezioni: 10 CVC su 12 sono stati rimossi per questa causa entro i 2 anni di età, dislocazioni in 11 casi su 12 entro i primi 100 giorni dall'impianto e rimozione in 8 su 12 CVC entro 50 giorni. Non c'è correlazione tra infezioni e giorni/CVC. Significativo il maggior numero di complicanze nel gruppo non LLA sia per le infezioni (LLA: 0,17 vs non LLA: 0,24 per 1000 giorni/CVC) che per le complicanze meccaniche (LLA: 0,24 vs non LLA: 0,48 per 1000 giorni/CVC). Riteniamo che i pazienti di età inferiore a 1 anno siano a maggior rischio di dislocazione CVC particolarmente nei primi 50 giorni dal posizionamento. Anche quando l'infezione non esita nella rimozione, il numero di eventi rimane nella media della letteratura (1,9-1,4 infezioni per 1000 giorni/CVC). Riteniamo che le variabili del

management (dispositivi di protezione, disinfettanti, frequenza del lavaggio, medicazione del punto di insorgenza, modalità del prelievo, affido del prelievo alla famiglia o solo a personale infermieristico, ecc.) siano significative nell'insorgenza delle complicanze. È auspicabile che le singole esperienze possano trovare una sintesi in studi prospettici multicentrici che vedano collaborare il personale medico e infermieristico e che possano fare luce su questo problema cruciale.

P199

L'ACCOGLIENZA DEL PAZIENTE ONCOEMATOLOGICO

Vianello O, Seminara S, Naselli FG, Riccardi F

Istituto G. Gaslini, Dipartimento di Emato-Oncologia Pediatrica, Italy

Introduzione ed obiettivi. La comunicazione sanitaria riguarda argomenti concernenti la salute, in cui le relazioni avvengono tra soggetti diversi per ruolo, cultura, conoscenze e ceto sociale. La comunicazione efficace è una delle abilità che tutti gli operatori sanitari dovrebbero acquisire per promuovere la sicurezza degli assistiti e una concezione relazionale della persona. Le attività d'informazione e di comunicazione sono finalizzate a: incoraggiare l'instaurarsi di una relazione comunicativa bidirezionale; rassicurare le famiglie; fornire informazioni accurate e tempestive sul percorso di cura.

Metodi. L'accoglienza del nucleo familiare inizia quando viene richiesta una consulenza di tipo emato-oncologico. In caso di malattia di competenza, il medico informa tutta l'equipe e comunica le varie procedure d'indagine con parte di essa (infermiere, psicologo). La comunicazione di diagnosi è costruita nel tempo e fornita all'intero nucleo familiare con colloqui separati e congiunti (in qualunque reparto si trovi l'assistito), in presenza dell'equipe, modalità utilizzata in tutte le fasi di assistenza. Viene raccolta l'anamnesi del paziente dal punto di vista medico, infermieristico e psicologico. Si consegna e illustra: un opuscolo sugli aspetti organizzativi del reparto (disposizioni normative; attività del reparto; accesso ai servizi di assistenza interni ed esterni all'ospedale) e uno informativo sui tumori infantili (specifico per ogni patologia), i trattamenti e gli effetti. L'ambiente di lavoro è pensato come spazio di cura e di progettualità condivisa, prevedendo un'offerta di supporto multidisciplinare.

Risultati. Una formazione interdisciplinare, finalizzata allo sviluppo dell'integrazione di attività assistenziali e socio-assistenziali, è ricercata dai pazienti per avere spiegazioni e sostegno; promuove una partecipazione dinamica; consente una miglior gestione della relazione in contesti sfavorevoli, della sofferenza emotiva e determina un'adesione al trattamento più consapevole e un miglior stato di salute.

Conclusioni. Il dialogo e il confronto tra i professionisti che, a vario titolo, si prendono cura del paziente è il presupposto dell'alleanza terapeutica da cui dipende l'efficacia di ogni intervento sanitario. È auspicabile dunque l'orientamento alla comunità di pratiche, cioè all'inclusione di tutti gli attori della cura, assistito compreso, in un processo di condivisione, negoziazione degli obiettivi e delle pratiche del percorso.

P200

LA COMUNICAZIONE DI DIAGNOSI IN ONCOLOGIA PEDIATRICA

Italia S, Favara Scacco C

Centro di Riferimento Regionale di Ematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero Universitaria, "Policlinico, Vittorio Emanuele", Catania, Italy

Introduzione e obiettivi. In età pediatrica la diagnosi di cancro attiva vissuti di angoscia e fantasie di morte nel bambino e in tutti coloro che lo circondano. Le "bugie" rendono vulnerabili all'angoscia, possono provocare sentimenti di rabbia e intolleranza tali da far percepire ogni intervento terapeutico come un'intrusione aggressiva e sviluppare dei vissuti persecutori nei confronti dell'equipe e dell'ambiente ospedaliero. Presso il Nostro Centro si effettua la comunicazione di diagnosi fin dall'età di due anni, con gli obiettivi di dare consapevolezza e chiarezza della malattia, proteggere da fantasie angosciose, instaurare una relazione di fiducia con l'equipe, aumentare il livello di compliance, proteggere la relazione madre-bambino, ridurre i sintomi della depressione reattiva alla diagnosi.

Metodi. La comunicazione di diagnosi deve essere intesa come un processo, un percorso verso la consapevolezza. Passa attraverso le capacità di attesa, il rispetto dei tempi, la disponibilità al contenimento. Presso il Nostro Centro la comunicazione di diagnosi viene effettuata con modalità diverse a seconda dell'età: dai due ai sei anni attraverso la narrazione di storie e l'utilizzo di marionette, dai sette agli undici anni attraverso la narrazione e l'ausilio di libri illustrati, dagli undici anni in poi attraverso la comunicazione verbale e l'utilizzo dei termini "tecnici". Viene richiesto sempre che siano i genitori ad effettuare la comunicazione o almeno la loro presenza per rinsaldare la relazione di fiducia. Gli adolescenti, spesso, richiedono anche la presenza del medico. Una volta avvenuta la comunicazione di diagnosi il supporto continua utilizzando le tecniche simboliche dell'Art Therapy per dare spazio al vissuto e facilitare l'elaborazione dell'esperienza traumatica.

Risultati. Tutti coloro che sono adeguatamente informati sulla malattia ed il trattamento hanno un maggiore livello di compliance, una maggiore capacità di adattamento e di elaborazione dell'esperienza traumatica. Inoltre, instaurano una relazione di fiducia con tutta l'equipe curante e mantengono la relazione di fiducia con le figure di riferimento.

Conclusioni. Dall'esperienza del Nostro Centro appare fondamentale effettuare la comunicazione di diagnosi fin dall'età prescolare. Costituisce il primo elemento attraverso il quale si realizza un percorso di "cura globale" del bambino malato di cancro.



DATI PER LETTI

L001

PREVALENZA E FATTORI DI RISCHIO PER EFFETTI TARDIVI ENDOCRINO-METABOLICI IN UN GRUPPO DI PAZIENTI FUORI TERAPIA DA TUMORE PEDIATRICO

Polo Perucchin P, Bagnasco F,¹ Valenti G, Hanau G, Faraci M, Fioredda F, Caruso S,¹ Tambroni B, Dini G, Haupt R¹

Dipartimento di Ematologia ed Oncologia Pediatrica, IRCCS G. Gaslini; ¹Servizio di Epidemiologia e Biostatistica, IRCCS G. Gaslini, Italy

Introduzione e obiettivi. Complicazioni di tipo endocrinologico e/o metabolico sono frequentemente osservate in soggetti fuori terapia (FT) dopo tumore contratto in età pediatrica. Sono stati valutati prevalenza e fattori di rischio associati ad effetti a distanza (EaD) endocrinologici e metabolici (EaDEM) in un gruppo di pazienti FT seguiti all'Istituto Gaslini.

Metodi. Dal 2001 è attivo presso il nostro centro un ambulatorio dedicato ai soggetti FT, seguiti secondo un programma di follow-up personalizzato (Person Prevention Oriented Approach – PPOA), per monitorare eventuali EaD. Sono stati valutati i pazienti FT da almeno 2 anni che tra il 2001 e il 2007 avevano effettuato almeno un controllo clinico presso l'ambulatorio. Gli EaDEM e la loro gravità sono stati misurati utilizzando le definizioni dei common toxicity criteria for adverse events (CTCAE v 3.0). La loro gravità variava da 1 (asintomatico), 2 (sintomatico necessita di terapia), 3 (grave, influisce sulla vita quotidiana), a 4 (necessita di ospedalizzazione). È stato utilizzato un modello di regressione logistica per valutare l'associazione tra i fattori di rischio e EaDEM.

Risultati. Su 769 pazienti 367 (48%) avevano almeno un problema endocrino-metabolico. Tra gli EaD endocrinologici, 144 pazienti (39%) avevano disfunzione gonadica; 82 (22%) noduli tiroidei; 70 (19%) disfunzione tiroidea e 18 (5%) bassa statura. Tra gli EaD metabolici 123 soggetti (33%) avevano obesità, 35 (9%) ipercolesterolemia, 31 (8%) diabete, 23 (6%) ipertrigliceridemia. In totale sono stati documentati 405 EaD endocrinologici e 215 metabolici. Tra gli EaD endocrinologici, 195 erano di grado 2 e 29 di grado 3; l'ipogonadismo (n=77) e l'ipotiroidismo (n=67) erano gli EaD di grado 2-3 più frequenti. Tra gli EaD metabolici, 85 erano di grado 2, 41 di grado 3 e 3 di grado 4. L'obesità (n=105) era l'EaD di grado 2-4 più frequente. La lunghezza del follow-up (OR 1.08; 95% IC 1.04-1.11), l'età alla diagnosi (OR 1.04; 95% IC 1.01-1.09), il trapianto di cellule staminali autologo (OR 2.96; 95% IC 1.77-4.94), o allogenico (OR 4.17; 95% IC 2.13-8.15), TBI (OR 3.28; 95% IC 1.66-6.46) sono risultati significativamente associati al rischio di EaDEM di grado 2-4.

Conclusioni. Il 48% dei pazienti FT presenta problemi endocrinologici e/o metabolici, e necessita di una stretta sorveglianza nel tempo; in particolare i soggetti sottoposti a trapianto di cellule staminali autologo o allogenico e pazienti sottoposti a TBI.

Indice degli autori

- Abate M 27
 Abate V 14
 Accadia M 79
 Accordi B 40, 45
 Acquaviva A 47
 Acquaviva M 19
 Adamo M 73
 Adamo W 28
 Adolfo I 9
 Adorno G 32
 Aerts I 15
 Affinita MC 22, 45, 59
 Agliastro R 51
 Agostinelli S 13
 Agostinis C 18
 Agostino S 24
 Agostoni V 38
 Agresti B 17, 20, 23
 Ajovalasit D 10
 Alaggio R 3, 5, 6, 90
 Albano R 69, 73
 Alberti D 18, 25, 44
 Alfieri C 32
 Algeri M 27
 Altomare M 78
 Alvegaard T 27
 Amato D 57, 98
 Amendola A 74
 Amendola G 44, 58, 67
 Amendolara M 44, 58, 67
 Amoroso L 3, 4, 6, 22
 Anastasi E 52
 Angelone A 100
 Annunziata A 82
 Annunziata MA 86, 96
 Ansaldi G 61, 71
 Antonelli M 84
 Antonetti L 66
 Arcamone G 7, 10, 38, 49, 57, 98
 Aricò M 11, 20, 24, 38, 42, 43, 46, 48, 55, 61, 63, 83, 87
 Armenio L 50, 70
 Armiraglio M 97
 Aru B 55
 Asaftei S 4, 53
 Aspesi A 61, 71
 Astolfi A 64
 Attianese G 67
 Attianese GGMP 38
 Attinà G 51, 78, 92
 Aurino AM 44, 58, 67
 Aversa F 55, 89
 Azzari C 62, 85

 Bacchi MT 87
 Badolato R 49, 86, 91
 Baffelli R 33, 81
 Baggione G 100
 Bagnasco F 81, 82, 102
 Balducci A 72
 Balduzzi A 26, 31
 Bali D 52
 Balter R 5, 7, 11, 47, 74, 81, 84
 Banelli B 9
 Baracchini C 64
 Barberis M 18
 Barbieri E 27
 Barella S 61
 Barisone E 39, 42, 43, 48, 53, 58
 Barla A 1, 2
 Barone A 71, 74
 Barone D 62
 Baronio B 24
 Baronio F 28
 Barra S 2, 5, 13
 Barresi V 50
 Bassi I 86, 99
 Basso E 2
 Basso G 40, 41, 42, 43, 45, 48
 Basso M 92
 Basso R 28
 Basso S 31
 Battaglia T 3, 4, 7, 83
 Battisti L 7
 Bavaro P 29
 Bazzocchi A 88
 Bazzoni F 86
 Bellastella G 22
 Bellavita P 76
 Belli ML 19
 Bellocchi E 16, 93
 Belotti D 26
 Benelli R 4
 Bennato V 31, 33
 Berchich L 9
 Beretta C 83
 Bergamo S 31
 Bernardi F 30
 Bernasconi S 34, 79
 Berta S 33
 Bertin D 2, 5, 84
 Bertolini P 2, 14, 47, 55, 84
 Bertolini R 86
 Bertoluzzo L 84
 Bertoni E 31, 33, 95
 Bertorello N 53, 58
 Bertulli C 86
 Bertuzzi C 99
 Beutel K 63
 Biagi C 26, 28, 30, 88, 93
 Biagi E 26, 31, 38
 Bianchet K 82, 96
 Bianchi M 47, 55
 Bianchi P 6
 Bianchini E 17, 24
 Biassoni R 2
 Biassoni V 2, 5, 10, 12
 Biolcati A 94, 97
 Biondi A 26, 31, 38, 40, 41, 42, 43, 48, 65
 Biondi G 17
 Biondi S 16
 Biral E 36
 Bisogno G 1, 3, 5, 6, 10, 11, 15, 18, 19, 25, 27
 Biti GP 17, 20, 23
 Blengio F 19
 Boaro MP 46
 Boccardo S 4
 Bodon C 68
 Boffi P 53
 Bolda F 9, 33, 81, 90
 Bolis M 49
 Bolognini S 18, 25, 44, 76
 Bomben F 82, 96
 Bonaccorso P 57
 Bonanomi S 26, 31
 Bonassi S 9
 Bonetti E 11, 74
 Bonichini S 56
 Bonini G 44
 Bonvicini M 93
 Bonvini P 5
 Boria I 61, 71
 Bornstein MH 84
 Borrometi F 35
 Bortolussi R 99
 Bosi A 9, 81, 90
 Bottigliero G 22
 Brach Del Prever A 14, 27
 Brachi S 67
 Brennan B 1, 15
 Brescia LP 50, 57, 70
 Bresolin S 40
 Brisse H 15
 Brugnoletti F 74
 Bruzzi S 100
 Buccinnà B 8
 Bucciolini M 23
 Buccoliero AM 20, 24
 Buffardi S 38, 42, 46, 47, 55
 Buldini B 31, 54
 Bulian P 55, 82, 99
 Bulleri M 34
 Bungaro S 41
 Burnelli R 46, 47, 54, 55, 59, 65, 81

 Cabria M 6
 Caini M 17, 59
 Calìogna L 27
 Calore E 28, 31, 33
 Cama A 2, 5
 Camera F 94, 95, 98, 99
 Cammarota F 99
 Campanacci DA 17, 20
 Cancellario S 69
 Canini R 88
 Cano C 100
 Cantarini ME 30, 64, 72, 96
 Cantini M 74
 Capanna R 20
 Capasso M 36
 Capasso R 88
 Capelli B 83
 Capelli C 26
 Capello F 84
 Capizzi C 50
 Capodimonte S 66
 Capone D 82, 86, 91, 96, 99
 Cappabianca S 99
 Cappelli B 32, 36
 Cappiello A 50
 Capra E 7
 Capra V 2
 Capretti N 87

Indice degli autori

- Capretto S 94
 Caprilli S 85
 Caprino D 94, 97
 Caputo OO 69
 Carando A 61, 71
 Cardellicchio S 85
 Cardinale F 50, 63, 70, 85
 Cardinale V 95, 98, 99
 Carella G 9
 Carlet M 82, 96
 Carli M 1, 5, 6, 10, 11, 18, 19, 31, 56, 64, 68, 84
 Carpino L 59
 Carretto E 3, 15
 Caruso S 35, 81, 82, 102
 Casale F 14, 22, 35, 40, 41, 45, 46, 48, 55, 59, 62
 Casali C 5
 Casanova M 1, 3, 10, 14
 Casazza G 34, 49, 79, 93
 Casciana MI 2
 Case S 24
 Caselli D 83, 87
 Caserta C 48
 Casini T 47
 Casiraghi G 97
 Castagnola E 32, 36, 83, 87
 Castellano A 7, 16, 21, 89
 Castello MA 18
 Castiglione F 24
 Catania R 22, 37
 Catania S 14
 Catapano F 44
 Catapano R 77
 Cavagna E 71, 91
 Cavagnini S 49
 Cavalleri L 18, 25, 44, 76
 Cavallo L 60, 78
 Cavillo M 65
 Cavone D 51
 Cazzaniga G 41, 42, 46, 48
 Cazzaniga V 41
 Cazzato S 30
 Cazzola GA, 85
 Cecchetto G 1, 3, 6, 10, 19
 Cecere F 69, 73
 Cecinati V 50, 51, 60, 65, 66, 77, 78, 98
 Cefalo G 10, 14
 Cefalo MG 51, 92
 Ceglie T 74
 Cellini M 11, 43, 47, 55, 83, 87, 100
 Cerchiara G 76, 92
 Cerri C 89
 Cesaro E 44
 Cesaro S 11, 28, 31, 33, 74, 83, 87
 Cetica V 24, 61, 63
 Chimienti E 82
 Chinellato I 70
 Chiovati P 7, 81
 Chiriaco D 23, 66, 96
 Chiusolo P 26
 Chizzoni A 74
 Ciambotti B 61
 Ciciriello M 51
 Cicognani A 28
 Ciliberti A 47, 56, 79
 Cinalli G 2, 7, 9
 Gioce F 22
 Cioni M 31
 Cipressi S 20, 23
 Cirillo T 86
 Cirillo TR 82, 96
 Ciscato C 24
 Civino A 25, 55
 Clerici CA 97
 Clerico A 47, 55
 Coccia P 78, 92
 Coccoli L 16, 93
 Coco S 4, 9
 Colella Bisogno R 69
 Coliva T 41
 Colledan M 18, 44
 Collini P 3, 5
 Colombatti R 64, 68, 75, 77
 Colombini A 39
 Colucci M 77
 Comoli P 31
 Compagnucci A 17
 Compostella A 11, 19
 Condorelli DF 50
 Coni E 61
 Consarino C 43, 47, 55, 65
 Consolini R 85
 Conte M 3, 4, 6, 7, 15, 83
 Conter V 18, 25, 39, 42, 43, 44, 48, 49, 76
 Conti L 23
 Corbacioglu S 50
 Cordero di Montezemolo L 8
 Cornelli P 18, 44, 76
 Cornelli PE 62
 Cornero A 1, 19
 Corongiu F 52
 Corral L 46
 Corsi P 51
 Corti P 31
 Cosmi C 55
 Costanzo P 44
 Cozza R 14, 15, 16, 21
 Crescenzo N 8
 Crisci S 55
 Croce M 4
 Cucchiara S 96
 Cugno C 11, 74
 Cutrupi MC 22
 Cuzzubbo D 73
 D'Ambra A 57
 D'Angelo P 7, 14, 51
 D'Angelo V 45, 62
 D'Arcangelo L 60, 72
 d'Ecclesia G 99
 D'Ippolito C 9
 D'Ambra A 37
 d'Ambrosio A 17
 D'Ambrosio A 55, 59
 D'Amico G 26
 D'Amico MR 34, 35, 36
 D'Amico S 22, 37, 47, 55
 d'Amore ES 46, 49, 54
 D'Angelo P 4, 5, 6, 10, 54
 D'Angelo V 55
 D'Antiga L 44
 D'Arco M 12
 D'Onofrio V 5
 D'Ovidio S 14
 d'Urzo G 44, 58, 67
 Dall'Orso S 18
 Dall'Amico R 28, 77
 Dall'Igna P 3, 19
 Dallorso S 2, 6
 Dander E 26
 Danesi G 18
 Danesi R 49
 Daolio P 14
 Dassie A 7, 81
 Davitto M 61, 71
 De Angelis G 32
 De Anseris AG 69
 De Benedetta G 14
 De Bernardi B 6, 21
 De Bortoli M 5
 De Cicco M 86, 99
 de Francesco S 17
 De Fusco C 61
 De Grandis E 83
 De Gregorio F 48
 De Ioris MA 16, 21
 De Laurentis C 21
 De Leonardis F 57, 90, 98
 De Marco E 16, 34, 79, 93
 De Mattia D 50, 51, 57, 60, 62, 63, 70, 78, 85, 98
 De Palma F 78
 De Paoli A 82
 De Pasquale MD 16, 21
 De Rossi G 43
 De Salvo GL 1, 3
 De Santis R 43, 47, 49, 55, 56, 79
 De Simone G 34, 35, 36
 De Sio L 5, 10, 11, 17, 19, 21, 24
 De Vito R 5
 De Vitt L 28
 De Zen L 7, 28, 77, 81, 82
 Decimi V 58
 DeCorti G 39
 Defferrari R 3, 6
 del Bufalo F 16
 Del Grosso F 4
 Del Re M 49
 Del Regno N 59
 Del Vecchio GC 57, 63, 78
 Del Vecchio M 60
 Dell'Acqua A 60
 Dello Iacono N 79
 Demelas F 16, 17, 24
 Destro R 31
 Devidas M 1
 Di Bartolomeo E 29
 Di Bartolomeo P 29
 Di Carlo P 29
 Di Cataldo A 4, 5, 6, 22, 37, 73
 Di Cataldo V 17
 Di Concilio R 44, 58, 67
 Di Donato F 30
 Di Duca M 34, 35
 Di Filippo C 67

- di Giannatale A 84
 Di Leo K 29
 Di Marco E 36
 Di Marco F 51, 54
 Di Martino D 34, 35
 Di Martino M 14, 45, 55, 62
 Di Mauro L 79
 Di Nardo G 96
 Di Nardo R 85
 Di Pinto D 14, 35, 59, 62
 Di Raimondo V 73
 Di Rocco C 5, 84
 Di Rovasenda F 32
 Dianzani I 61, 71
 Dileo P 27
 Dini G 32, 34, 35, 36, 81, 82, 102
 Dipasquale N 51
 Dirocco C 2
 Diverio D 65
 Donà L 64
 Doria A 8
 Dotta L 91
 Dotti GP 38
 Dotti M 71, 91
 Doz F 15
 Drigo A 7, 81
 Ducci TN 89
 Dufour C 62
 Durso R 88
 Duse M 66, 85

 Entesarian M 63
 Erer B 32
 Ermani M 64
 Esposito C 100

 Fabbri E 55, 59
 Fabbro P 96
 Fabiani F 99
 Facchetti F 49
 Facchini E 26, 30, 64, 72, 75, 96
 Fadin M 28
 Fagioli F 27, 40, 41, 53, 58
 Fagnani A 7
 Faienza MF 60, 77, 78
 Falanga A 76
 Fania G 79
 Fantin D 99
 Faraci M 32, 34, 35, 36, 81, 82, 102
 Faravelli S 27
 Fardin P 1, 19
 Farina FM 64
 Farruggia P 47, 54, 55, 73
 Fasolini G 25
 Fasulo D 2
 Faulkner L 32
 Favara Scacco C 100, 101
 Favini F 10
 Favre C 16, 27, 34, 49, 52, 55, 79, 84, 93
 Fazio G 41
 Fedeli F 47, 55
 Federici S 67
 Fedrigo F 86, 99
 Felici L 47
 Felici P 85

 Fericola P 64, 72
 Ferrari A 1, 3, 6, 10, 11, 14, 15, 18, 19
 Ferrari G 41
 Ferrari S 14, 27
 Ferri GM 51
 Ferrini S 4
 Fidani F 16
 Fidani P 2, 5, 10, 21, 84
 Fini G 57
 Fiocchi R 44
 Fioredda F 81, 82, 102
 Fiori B 34
 Fiorini M 85
 Fioritoni G 60, 72
 Foà R 65, 66, 74
 Foglia C 18, 25, 44, 76
 Foglia L 8
 Fossati M 32
 Fracchiolla A 25
 Fracchiolla D 63
 Franca R 39
 Franceschetto G 31, 38, 42, 43, 46
 Francese M 45
 Franchin G 81, 82
 Franchini M 71
 Franzoni M 29
 Frascini D 58
 Freda MF 98, 99
 French CA 18
 Frenos S 83, 87
 Frustaci S 82
 Fusco C 14, 55, 59, 62

 Gaipa G 26
 Galanello R 61, 62
 Galbiati M 41
 Galeazzi P 100
 Galla L 40
 Galleni B 4
 Galletto C 53, 58
 Gallicola F 69
 Gallucci C 32
 Gambini C 1, 3, 5, 19
 Gandola L 2, 5, 14, 27
 Garaventa A 1, 3, 4, 5, 6, 10, 13, 18, 19, 21, 38, 43, 46, 47, 49, 55, 83
 Garbini F 24
 Garelli E 61, 71
 Garrè ML 2, 5, 12, 13, 84
 Garrone E 14
 Gasperini P 26, 28, 30, 88, 93
 Gaudino S 44
 Gaziev J 32
 Gazzola MV 31
 Genitori L 5, 11, 20, 24, 88
 Gennari F 90
 Gentile A 90
 Gentile S 10
 Germinario C 98
 Giacchino M 87
 Giacomelli M 86
 Giacomello L 11
 Giaconi E 16
 Giagu N 61
 Gianatti A 18, 44

 Giangaspero F 5, 12, 84
 Giannelli F 13
 Giardino S 32, 34, 35, 36
 Giergji M 86, 99
 Gigante M 7, 81, 82, 96, 99
 Gigliotti AR 6, 7, 21
 Giliani S 62, 85
 Giona F 65, 66, 74
 Giordan M 40, 41, 45
 Giordano F 24, 88
 Giordano I 95
 Giordano P 39, 50, 63, 70, 77, 78
 Giovannini L 82, 96
 Giovannini MG 11
 Giraldi E 18, 25, 44, 46, 49, 76
 Giugliano FM 99
 Giuliani E 53
 Giunti L 24
 Giust R 28
 Gobbi E 88
 Godo A 52
 Golay J 26
 Gorio C 9
 Gottardi E 65
 Grandone A 22
 Grassi M 39, 57, 90, 98
 Greco N 55, 69
 Gregori M 24
 Greto D 20
 Griffiths GM 61, 63
 Grigoli A 6, 51
 Grill J 12
 Grimaldi M 31, 58
 Grosso M 44
 Gualdiero G 22, 45, 62
 Guarisco S 31, 49, 95
 Guastadisegno C 51
 Guerrini G 55, 59
 Guglielmucci DF 17
 Guido P 85
 Gurdo G 89
 Gusinu M 13

 Hadjistilianou T 17
 Hanau G 6, 21, 81, 82, 102
 Haupt R 81, 82, 84, 102
 Henter J-I 63
 Hirsch H 31

 Iachetti F 24
 Iacobini M 66
 Iannaccone VL 55
 Iannazzi A 90
 Iannicelli G 73
 Iannotta A 45, 62
 Iaria C 65
 Iaria G 47, 55
 Ilari I 16, 21
 Ilaria I 17
 Impera L 41
 Imperatore A 55, 69
 Indolfi C 22, 45, 59, 62
 Indolfi P 3, 10, 14, 18, 19, 22, 36, 45, 47, 55, 59, 62
 Indriolo A 25
 Ingrosso A 23, 96

- Inserra A 3, 15
 Introna M 26
 Iolascon A 9
 Isacchi G 32
 Isgrò A 32
 Italia S 100, 101
 Iuliano A 88, 94
 Izzi GC 62, 71, 87, 94
 Izzo P 44
 Janka G 63
 Jankovic M 58, 89
 Jenkner A 21
 Kleinschmidt K 26, 28, 30, 88, 93
 Kora Q 52
- La Barba G 47, 55, 60, 72
 La Marca A 12
 La Marca G 11
 La Spina M 2, 73, 84
 Ladenstein R 4
 Ladogana S 2, 5, 47, 56, 65, 79, 84
 Lama G 12
 Landolfi R 76
 Lanfranchi A 9, 33, 49, 81, 90
 Lanino E 26, 32, 34, 35, 36
 Lanti A 32
 Larocca LM 66
 Lassandro G 63, 77
 Lazzareschi I 76, 92
 Lega S 64, 72, 75
 Leonardi M 10
 Leoni L 71
 Leszl A 40, 41
 Lettieri A 41
 Libri V 26, 29, 64
 Licciardello M 22, 83
 Lisi G 7
 Lisini D 27
 Livadiotti S 83, 87
 Lo Nigro L 37, 40, 41, 42, 43, 45, 46, 48, 50, 57
 Lobello C 59
 Locatelli F 16, 17, 21, 24, 27, 31, 40, 41, 43, 47, 48, 55, 58, 62, 85, 89
 Loffredo MS 50, 70
 Lombardi A 38, 43, 46, 49
 Lonardi S 9
 Lorenzati A 61, 71
 Lorusso L 51
 Lovisa F 46
 Lucarelli A 22, 79
 Lucarelli G 32
 Lucchini G 26, 31
 Luciani M 40, 41, 42, 48
 Luksch R 4, 7, 10, 14, 27
 Lumbroso LeRouic L 15
 Lungu C 100
 Lupino E 8
 Luti L 16, 79, 93
- Maccario R 27
 Maciocca C 24
 Maggio A 47, 56, 79
 Magri M 22
 Mainardi M 29
 Maio A 73
- Makin G 4
 Mallardo S 96
 Malleo G 11
 Malvagia S 11
 Manara R 64
 Mancini E 3
 Mandelli F 74
 Mangione A 69
 Mangoni M 17, 23
 Manicone R 53, 58, 83
 Manzitti C 6, 11, 13
 Mapelli S 14
 Marcarelli M 59
 Marchegiani G 11
 Marchetti M 76
 Marchianò A 14
 Margherita G 95
 Mariani L 1
 Mariconda S 34
 Marin C 68, 75
 Marin V 38
 Marino F 28, 64, 72, 75, 93, 96
 Marino M 100
 Marino S 37
 Markt S 26
 Marra N 87
 Marrazzo L 20
 Marsciani A 67
 Marseglia GL 85
 Martin R 86, 91
 Martino ML 95, 98, 99
 Martino S 85
 Martire B 85
 Martoni A 26, 28, 30, 88, 93
 Maruzzi M 47, 56, 79
 Marziali M 32
 Mascarin M 5, 7, 27, 47, 55, 81, 82, 86, 96, 99
 Mascelli S 2
 Maserà G 39, 42, 43, 48
 Maserà N 58
 Masetti R 26, 28, 29, 30, 40, 41, 64, 72, 88, 93
 Masi M 85
 Maslack K 100
 Massimino M 2, 5, 10, 11, 12, 14, 84, 97
 Massimo L 86
 Mastrangelo S 51, 78, 92
 Mastrodicasa E 63, 89
 Mastromauro B 95, 98, 99
 Matarese SMR 55
 Maurizi P 51, 92
 Mazza C 62
 Mazzocco K 3
 Mazzola A 51
 Mazzucconi MG 74
 Meazza C 1, 10, 14, 87
 Meeths M 63
 Melatti G 60, 72
 Melchionda F 26, 28, 30, 88, 93
 Meleleo E 100
 Meli C 73
 Menconi M 34, 49
 Meneghetti G 64
 Menestrina F 11
- Mengoli C 33
 Menna G 34, 40, 41, 48, 69, 73
 Messeri A 85
 Messina C 28, 31, 33, 42, 43, 48, 65
 Micalizzi C 40, 41, 43, 48, 54, 61, 65
 Miceli R 1
 Micheli L 17
 Micheli R 95
 Michieli MG 82
 Miglionico L 6, 47, 56, 79
 Migliorati R 2, 7, 15, 81, 84, 99
 Milanaccio C 2, 5, 12, 13
 Milani G 40, 45
 Milano GM 5, 83
 Militello A 100
 Minatel E 81, 82
 Minervini M 47
 Mirabelli M 83
 Mirabile E 48, 50, 57
 Mircean C 2
 Misuraca A 48
 Modena P 5
 Moleti ML 65, 66, 74
 Moncini D 24
 Montagna D 27
 Montano G 44
 Montini E 27
 Montuoro A 32
 Morali L 18, 25, 44, 76
 Morana G 2
 Moratto D 62
 Morcaldi G 83
 Morelli A 30
 Morerio C 54
 Moretta L 61
 Moretti S 9
 Morreale G 2, 32, 34, 35, 36
 Morsellino V 21, 82
 Moschese V 85
 Mosci S 2
 Motta S 58
 Muggeo P 57, 98
 Mura R 6, 43, 52
 Muro S 50, 70
 Mussa F 20, 24, 88
 Musso N 50
 Mussolin L 38, 42, 43, 46
 Musti M 51
 Muto P 99
 Najajreh M 79
 Nanni M 65, 66
 Nantron M 4, 6, 7
 Nardi M 43, 47, 79, 93
 Naselli F 94, 97
 Naselli FG 101
 Nespoli L 85
 Nobili B 55, 69
 Nocerino D 7, 47, 55
 Notarangelo LD 9, 31, 49, 62, 81, 91, 95
 Novielli C 90
 Noy K 2
 Nozza P 2, 5, 12
 Nuara G 51
 Nunes V 66

- Oberlin O 1
 Oberthuer M 9
 Oliosio P 29
 Onofri A 64
 Onofrillo D 60, 72
 Orbach D 1
 Oreste M 14, 55, 59, 62
 Orlando SM 66
 Orofino MG 26
 Pacenzia R 86, 99
 Paciaroni K 32
 Pacifico R 73
 Paganelli C 90
 Pagano M 14
 Pagliano S 8
 Paglierani M 24
 Paia F 17, 23
 Palazzi G 100
 Pallotta S 20
 Palmentieri B 88, 94
 Palmi C 41
 Palumbo G 66, 74
 Palumbo M 88
 Panarello C 54
 Paolicchi O 11, 85
 Paolucci P 100
 Papalinetti G 29
 Pappalardi B 51
 Pappo AS 1
 Parafioriti A 14
 Parasole R 39, 43, 48
 Parissenti I 49
 Parodi Mello M 94, 97
 Parodi S 6
 Pase P 86, 99
 Pasino M 6
 Paturzo MG 14
 Pecoraro G 22, 45, 59, 62
 Pecori L 97
 Pederzoli P 11
 Pegoraro A 11, 33
 Pellegrini L 24
 Pelloni P 100
 Pende D 61, 63
 Penta R 35
 Pepe A 99
 Pepe N 73
 Peretta P 5
 Pericoli R 47, 55, 67
 Pericotti S 18
 Perillo T 60
 Perilongo G 2, 12, 19, 84
 Perna C 69
 Perrone L 22
 Perrotta S 12, 69
 Perseghin P 26
 Peruzzo M 28
 Pession A 10, 26, 28, 29, 30, 40, 41, 43, 48, 62, 64, 65, 72, 75, 84, 85, 88, 93, 96
 Pessolano R 21
 Petris MG 31
 Petruzzello F 34, 48
 Pezzolo A 19
 Piacente L 78
 Piatelli G 12
 Piccarreta P 50
 Piccinini M 8
 Piciocchi A 74
 Piedimonte M 66
 Pierani P 2, 42, 47, 55, 84
 Pierleoni M 67
 Pierobon M 68
 Pierri F 76, 78
 Pietrogrande MC 85
 Piglione M 42, 46
 Pignata C 85
 Pignatelli S 2
 Pillon M 28, 31, 33, 38, 42, 43, 46, 49, 52, 56, 84
 Pinto A 94, 98, 99
 Pinto AM 88
 Pisanò M 79
 Pisano P 73
 Pizza R 12
 Pizzato C, 10
 Pizzitola I 38
 Plebani A 62, 85, 86, 91
 Podda M 10, 14, 27
 Poggi V 48
 Polastri D 14
 Polchi P 32
 Poli A 50
 Pollio G 69, 73
 Polo Perucchin P 21, 81, 82, 102
 Poma R 76
 Porcari MS 89
 Porcaro U 69
 Porta F 9, 31, 33, 47, 49, 55, 62, 81, 84, 90, 91, 95
 Portaleone D 47, 55
 Portaluri M 22
 Postini AM 14
 Pota E 14, 45, 59
 Potepan P 5
 Pressel L 91
 Presta G 25
 Prete A 2, 14, 18, 26, 27, 28, 29, 30, 88, 93
 Provenzi M 18, 19, 25, 44, 47, 49, 55, 76
 Pulcini S 9, 85
 Pule M 38
 Puma N 76, 92
 Pusiol A 81
 Putti MC 40, 41, 65
 Quarello P 61, 71
 Quinti I 85
 Rabusin M 14, 39
 Ramaglia M 45, 62
 Rambaldi A 26, 44, 76
 Ramenghi U 61, 71
 Ramondetti C 8
 Rampazzo P 64
 Ranieri P 63
 Rapetti M 97
 Raso A 2
 Rea M 65, 66
 Rebora P 39
 Recano F 95
 Recupero S 27
 Revetria C 11
 Ribatti A 51
 Riccardi F 94, 97, 101
 Riccardi G 59
 Riccardi R 11, 51, 55, 76, 78, 84, 92
 Ricci A 62
 Ricciarello M 85
 Riccio V 59
 Ricotti E 8
 Ridola V 76, 92
 Rigosa C 33
 Rinaudo MT 8
 Rinieri S 47, 55
 Ripaldi M 34, 35, 36
 Rispoli G 69
 Riva D 10
 Rivetti E 61
 Rizzari C 39, 40, 41, 42, 43, 48
 Rizzo A 3, 57
 Roberti M 23
 Rocchi M 41
 Rolink A 41
 Romani M 9
 Romano C 67
 Romondia A 47, 56, 79
 Rondelli R 26, 28, 29, 30, 40, 41, 47, 55, 62, 64, 72, 84, 85, 88, 93
 Ros L 86, 99
 Rosai J 18
 Rosanda C 6
 Rosasco L 2
 Rosolen A 5, 38, 42, 43, 46, 49, 52
 Rossetto A 68
 Rossi A 12, 32
 Rossi C 59
 Rossi Degl'Innocenti D 24
 Rossi F 69
 Rossi P 62, 85
 Rousseau R 38
 Roveda A 32
 Rovelli A 26, 31
 Ruggeri L 9
 Ruggiero A 10, 14, 19, 78, 92
 Rupolo M 82
 Russo D 46, 54
 Russo G 73
 Russo I 51, 76
 Russo L 47, 55, 76
 Russo M 45
 Saggiorato G 28
 Saglio G 65
 Sainati L 64, 68, 75, 77
 Sala A 38, 42, 43, 46, 47, 55
 Sala F 7
 Salutari P 60, 72
 Salvadè A 26
 Salvi S 4
 Samperi P 37
 Sannino G 14
 Santarone S 29
 Santoro A 61, 63
 Santoro C 12, 60, 74
 Santoro N 39, 40, 41, 42, 43, 47, 48, 50, 51, 55, 57, 60, 63, 65, 70, 90,



98

- Saporito M 37
Sardi I 5, 11, 20, 24
Sardi J 84
Sardo L 88
Sartor G 81
Sartori MT 28
Sassi M 71
Sau A 60, 72
Savarese R 22, 45, 55
Savoldi G 91
Scagnellato A 6, 10, 11
Scalone S 82, 100
Scalora L 22
Scalzone M 78, 92
Scarsio L 35
Scaruffi P 4, 9
Scarzello G 5, 10, 18, 25
Schiavello E 14
Schiavetti A 10, 19, 23, 66, 96
Schiavone I 69
Schumacher F 9, 31, 95
Sciro M 40, 45
Scoccianti G 20
Scoccianti S 17, 20, 23, 24
Scorrano A 22, 79
Scotto di Santolo S 69
Scrimin S 84
Scuderi F 6
Scuotto A 12
Secco D 10
Sementa A 1, 3, 19
Semeraro F 77
Seminara S 101
Serra A 10, 16, 17, 21
Sessa R 44
Sieni E 11, 61, 63
Silvestri D 39, 42, 43, 48
Simone MD 32
Simontacchi G 17, 23
Sinisi AA 22
Sinisi E 51
Sirotti E 100
Skrap M 7
Smacchia MP 66
Sodani P 32
Soligo L 31
Soloni P 11, 19
Soncini E 31, 33
Soresina A 62, 85, 86
Sorlini A 62
Sorrentino S 6, 83
Spacca B 20, 88
Sperli D 42, 43, 47, 55, 59
Spiezia L 28
Spina M 82
Spirito A 47, 56, 79
Spreafico F 14
Spunt SL 1
Stabile A 85
Stevens MC 1
Stigliani S 4
Storlazzi C 41
Stroppa P 44
Sutter N 82
Taddei GL 24
Talamonti C 17, 23
Tamaro P 39, 43
Tamassia N 86
Tambroni B 81, 82, 102
Tamburini A 14, 15, 20, 27
Tamburrini G, 5
Tassano E 54
Tassone L 86, 91
Tavella E 54
te Kronnie G 40, 41, 45
Temperilli F 23
Teofili T 66
Terenziani M 14
Terranova MP 34, 35, 36
Tesse R 50, 63
Testa ER 77
Testi AM 40, 43, 65, 66, 74
Theissen J 9
Tienghi A 27
Timeus F 8
Todesco A 47, 55
Tognazzo F 45
Tonegatti L 7, 9
Tonini GP 3, 4, 9
Tonti L 30
Torielli P 13
Tornesello A 22, 79
Torre G 44
Torsello M 22
Tovo PA 8
Tremolada M 56
Tridello G 33
Trizzino N 85
Tropia S 51, 54
Trovò M 7, 81, 82
Truccolo I 82, 86, 91, 96
Truini M 4
Tumino M 22, 37, 45, 48, 50, 57, 73
Turin I 27
Uccelli A 32
Ugazio A 62
Ugazio AG 62, 85
Usilla A 10
Utyantnikova T 95
Vago C 10
Valdora F 4, 9
Valenti G 81, 82, 102
Valentini P 92
Vallerga F 13
Vallero S 15
Valsecchi MG 39, 42, 43, 48
Valtancoli F 90
Valteau-Couanet D 4
Varesio L 1, 19
Varotto S 31, 33, 43, 46, 65
Vassanelli A 74
Vasta I 22, 79
Vecchi C 94
Vecchi V 67
Velardi A 9
Ventura A 62
Verardo M 28
Vergine G 67
Verlicchi L 26, 28, 30, 88, 93
Verri A 2
Versteeg R 1
Verzegnassi F 39
Vianello O 101
Vignetti M 74
Vignola V 87
Vinti L 15
Viscardi E 2, 4, 5, 7, 12
Vitale R 71
Vitali F 17
Winzler C 31
Wittenberg G 2
Xhafa M 52
Zaccaron A 11, 74
Zanazzo AG 4, 38, 83, 84, 87
Zanazzo G 7, 10, 47, 55, 81
Zanesco L 62
Zanforlin N 55
Zanini F 86, 91
Zanolli F 77
Zanotta G 36
Zattoni V 95
Zecca M 27, 46
Ziino O 43, 51, 83, 87
Zin A 5
Zincone A 31
Zinno F 32
Zollo M 9
zur Stadt U 63