

# **Oncologia pediatrica: un successo della medicina tra traguardi raggiunti e sfide future**

*Prof. Franca Fagioli*

# 1. TUMORI PEDIATRICI E DEGLI ADOLESCENTI: QUANTI E QUALI

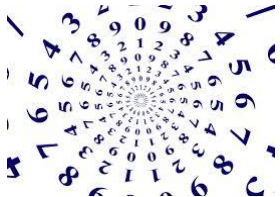


Entità rara ma fra i più frequenti eventi gravi nel bambino



Dopo il primo anno di vita i tumori, insieme alle malformazioni congenite, sono la prima causa di morte in assoluto

Negli adolescenti i tumori sono la seconda causa di decesso dopo cause violente e incidenti

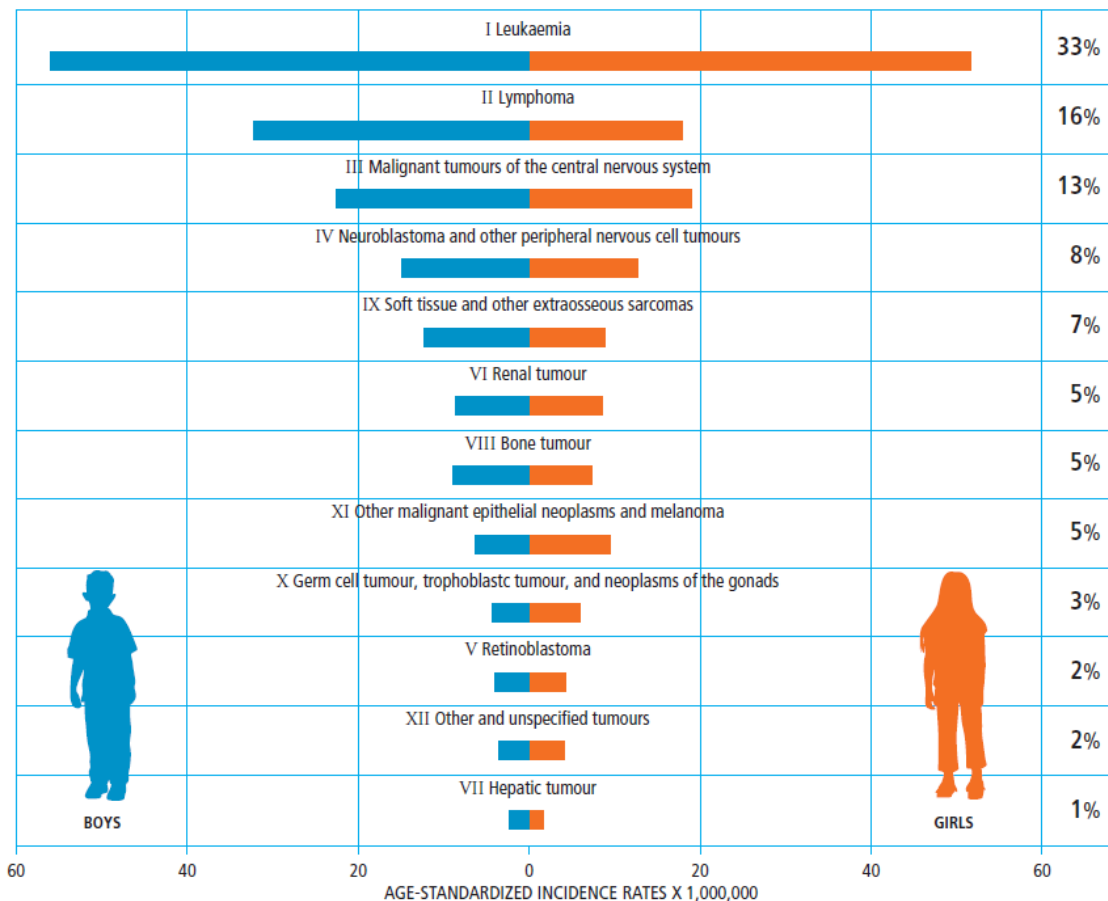


Ogni anno in Italia si ammalano di tumore circa 1400 bambini e 900 adolescenti

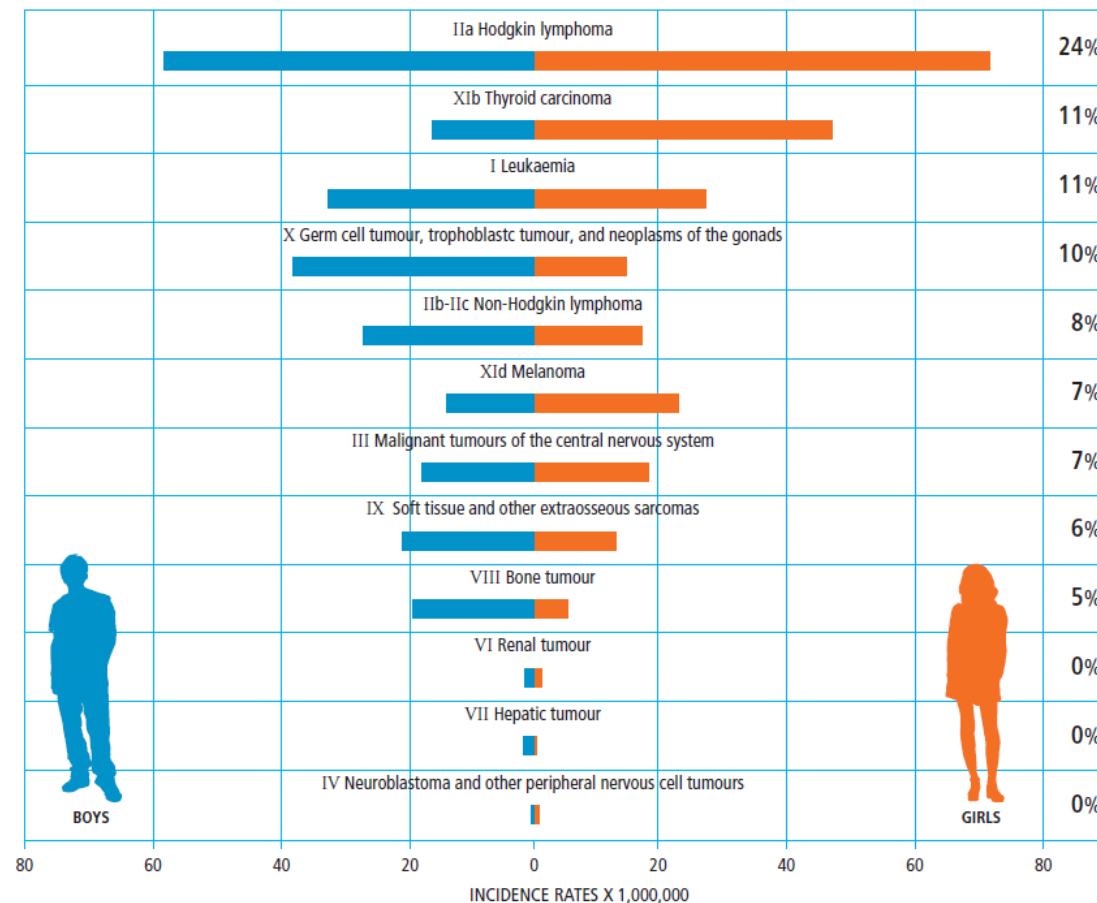
# 1. TUMORI PEDIATRICI E DEGLI ADOLESCENTI: QUANTI E QUALI

## DISTRIBUZIONE DELLE NEOPLASIE PER FASCIA DI ETÀ'

### < 14 anni



### 15 - 19 anni



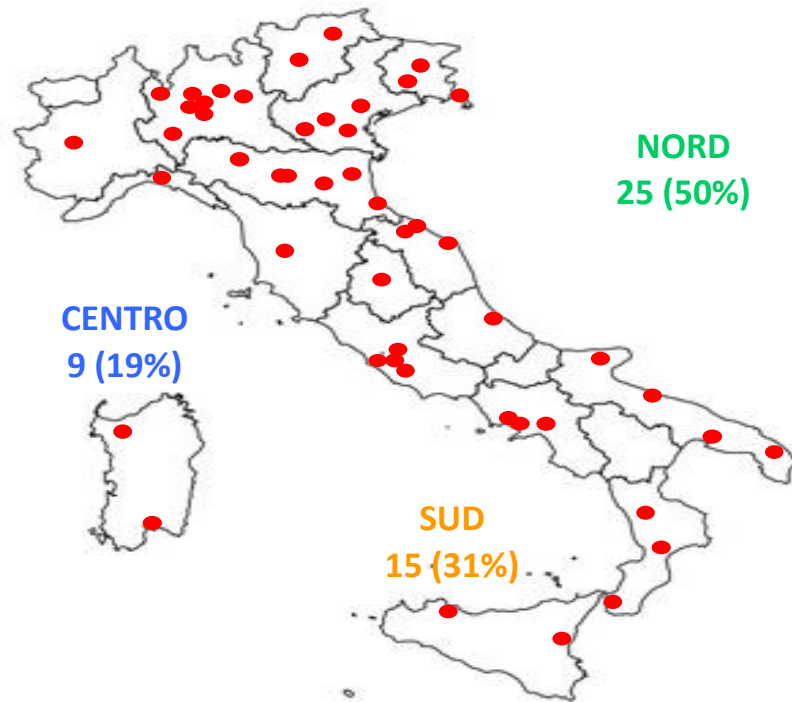


## 2. TUMORI PEDIATRICI E DEGLI ADOLESCENTI: DOVE VENGONO CURATI

### LA RETE DEI CENTRI AIEOP



I pazienti sono curati in **49 CENTRI AIEOP** distribuiti sul territorio nazionale secondo un modello “a rete” che sottintende coordinamento e cooperazione fra i diversi professionisti



**Registro Mod 1.01**



**Central Diagnosis Review (CDR)**



**Protocolli terapeutici**



**Passaporto/effetti tardivi**



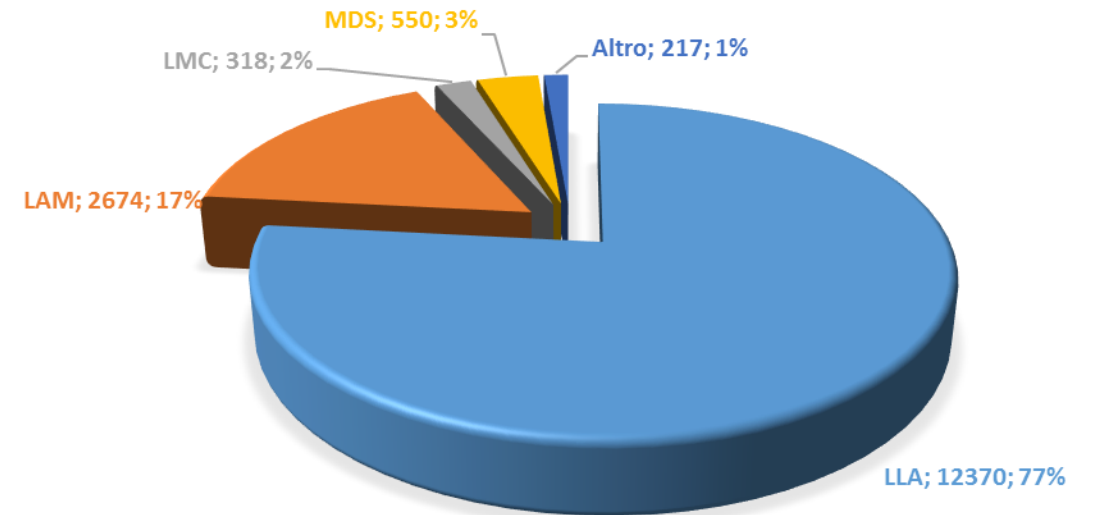
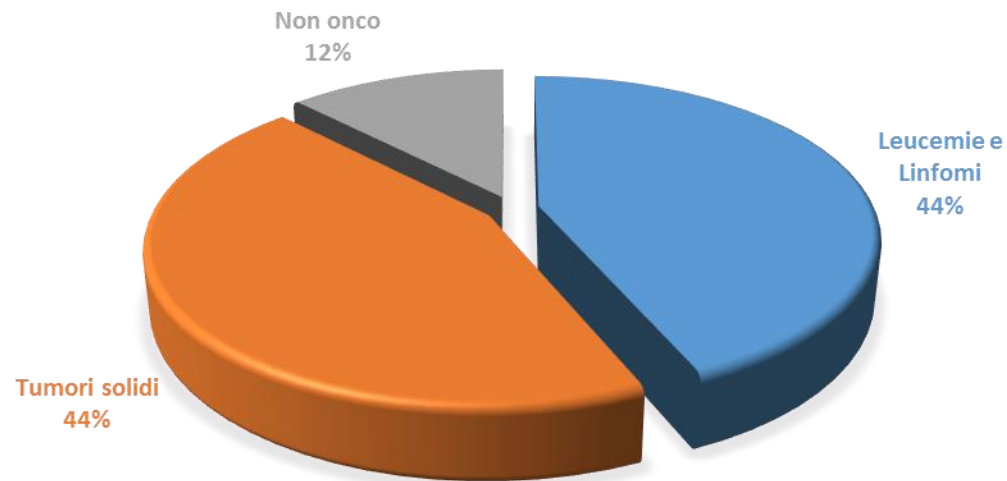
# REGISTRO MOD 1.01



Pazienti registrati (2018): 59120 casi (0-18 anni)

A  
I  
E  
O  
P

Centro Operativo

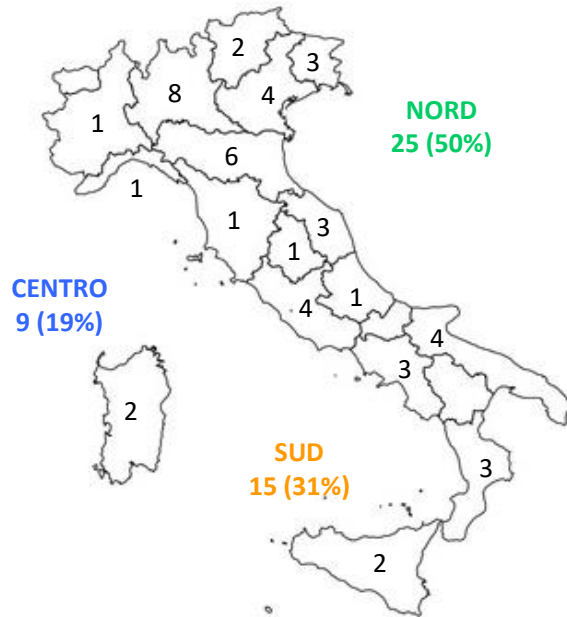


PROTOCOLLO DI STUDIO OSSERVAZIONALE  
RETROSPETTIVO-PROSPETTICO SUI SOGGETTI ARRUOLATI  
NEI CENTRI AIEOP E IPINET

Codice Protocollo: Mod.1.01

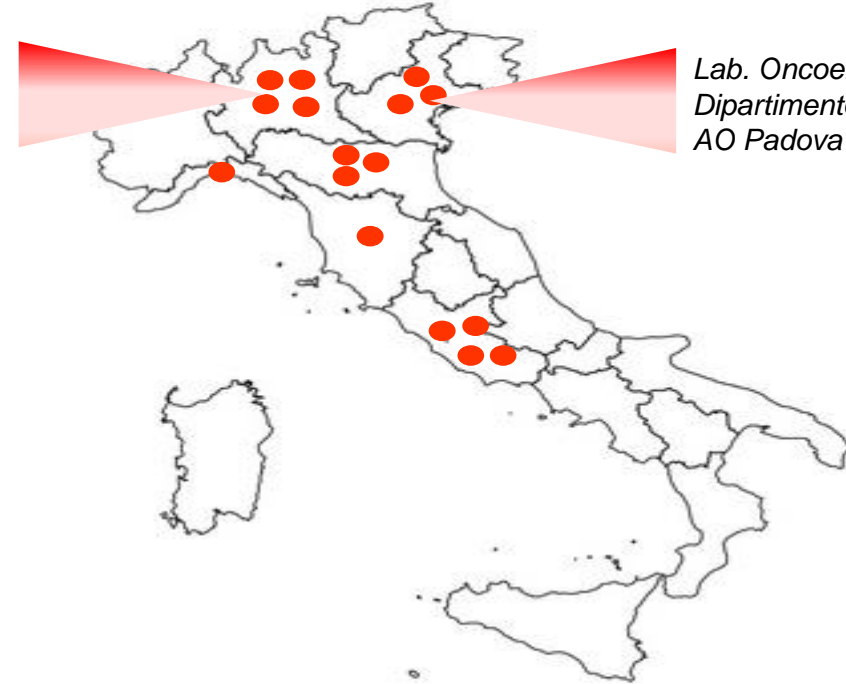
# DIAGNOSI CENTRALIZZATA

## 49 CENTRI AIEOP

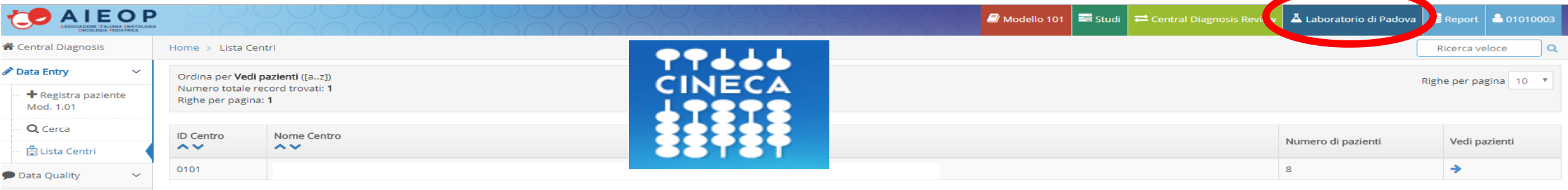


## 16 LABORATORI DI RIFERIMENTO

Centro di Ricerca Tettamanti  
Clinica pediatrica  
Università di Milano Bicocca  
Fondazione MBBM  
Monza



Lab. Oncoematologia Pediatrica  
Dipartimento di Pediatria  
AO Padova



The screenshot shows the AIEOP web application interface. The top navigation bar includes the AIEOP logo and several menu items: "Modello 101", "Studi", "Central Diagnosis Review", "Laboratorio di Padova" (highlighted with a red circle), "Report", and "01010003". Below the navigation bar, the main content area displays "Central Diagnosis" and "Home > Lista Centri". A search bar on the right contains "Ricerca veloce" and "10" for "Righe per pagina". A table below shows the following data:

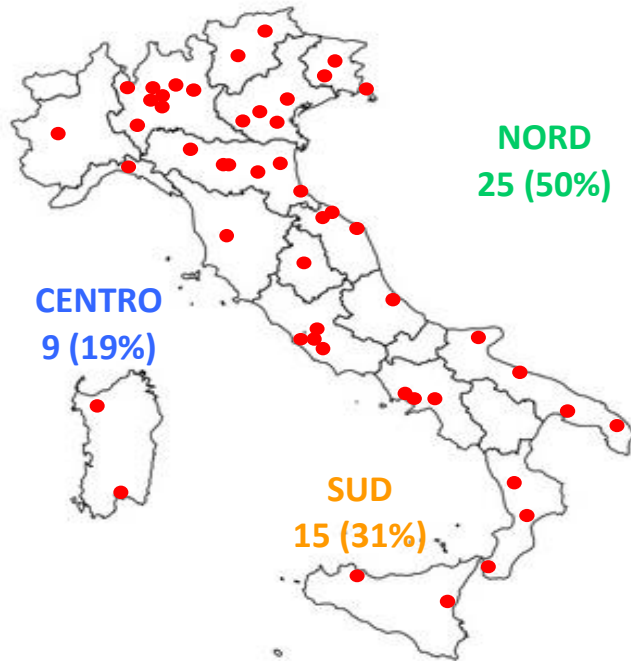
ID Centro	Nome Centro	Numero di pazienti	Vedi pazienti
0101		8	→



# DIAGNOSI CENTRALIZZATA

49 CENTRI AIEOP

16 LABORATORI (14 LAB. ANATOMIA PATOLOGICA)



Central Diagnosis Review

Modello 101 | Stud | Laboratorio di Padova | Report | 01010003

Home > Lista Centri

Ricerca veloce

Righe per pagina 10

Ordina per **Vedi pazienti** ([a..z])  
Numero totale record trovati: 1  
Righe per pagina: 1

ID Centro	Nome Centro	Numero di pazienti	Vedi pazienti
0101		8	→



PATOLOGIE RARE

PATOLOGIE ETEROGENEE

DIFFERENZE CON PATOLOGIE ONCOLOGICHE  
DELL'ADULTO

COMPLESSITA' DIAGNOSTICA

ARRUOLAMENTO DEGLI STUDI CLINICI

## DIAGNOSI CENTRALIZZATA

ESSENZIALE per garantire la qualità della diagnosi

*Gold standard per l'ottimizzazione dei risultati clinici*

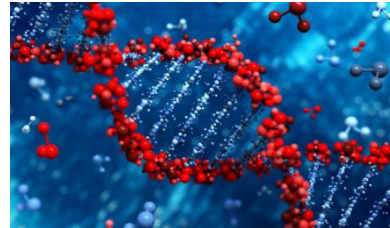




# 3. QUALI SONO I FATTORI DI RISCHIO DEI TUMORI PEDIATRICI?



Individuare le cause che portano all'insorgenza di un tumore in un bambino non è sempre possibile.



Attualmente si stima che circa il 10-20% dei bambini e degli adolescenti con tumore abbia alterazioni patogenetiche germinali in geni associati a predisposizione oncologica

## SINDROMI DA PREDISPOSIZIONE GENETICA

### Family history

≥2 malignancies occurred in family members before age 18 years, including index patient

Parent or sibling with current or history of cancer before age 45 years

≥2 first or second degree relatives in the same parental lineage with cancer before age 45 years

The parents of the child with cancer are consanguineous

Cancer types and/or cancer features known to be associated with a CPS (Table 4 and Supplementary File)

Genetic tumor analysis reveals defect suggesting a germline predisposition

A patient with ≥2 malignancies (e.g., secondary, bilateral, multifocal, metachronous)

A child with cancer and congenital or other anomalies (Supplementary File)

The patient suffers from excessive toxicity of cancer therapy

<sup>a</sup>Modified Jongmans criteria (Jongmans et al., 2016).

Cancer type	Syndrome/mutated gene (alphabetical order)
Myeloid/lymphoid syndrome	ANKRD29 (MM 610855) (Noth et al., 2013); congenital neutropenia (MM 202700) (Freedman & Alter, 2002); dyskeratosis congenita (KCS) (MM 602977; CTC1, MM 613129; DKC1, MM 300126; NOP2, MM 604070; NOP10, MM 606471; PARN, MM 604212; RTEL1, MM 608833; TERC, MM 602322; TERT, MM 187270; TNP2, MM 604237; and WRAP53, MM 612661) (Jain et al., 2009); Evans (MM 600688) (Zhang, Charuk, et al., 2010); Fanconi anemia (FANCA-V, MM 607139, 300215, 613879, 601051, 615968, 613776, 604867, 616082, 611380, 609054, 614083, 609844, 610832, 613390, 613951, 613272, 177617, 113705, 616435, 600375, 604094) (Jain, 2014); GATA2 (MM 137295, 137426) of primary pediatric MDS, 70% in adolescents with MDS with -7
Myoma	PRKAR1A (MM 1888)
Nephroblastoma	APC1 (MM 612790) (MM 604610) (Munz (Reid et al., 2005); DICER1 (MM 604610) (1998; PALB2 (MM (MM 607102, 7%) (MM 600771, 7%)
Neuroendocrine tumor, carcinoid	PPAK (MM 609511); 319292; 98; 98M
Pancreatic islet cell tumor	MEIS1 (MM 612723) (Wahl, Muller, & F)
Paraganglioma/ pheochromocytoma	FH (MM 136850) (C 613675) (Davis et al., 609827, 185470, 6 (MM 608337) (Ina et al., 2010)
Parathyroid carcinoma	CDCC3 (MM 607392)
Pheoblastoma	DICER1 (MM 604624) (Bartsch, 2008)
Pharyngeal adenoma	AP (MM 605191)
Pharyngeal blastoma	DICER1 (MM 604624)
Pneumothorax/blastoma	DICER1 (MM 604624)
Renal cell carcinoma	BAP1 (MM 602089) (Tomlinson et al., 2007; MET (MM 156845) 607128) (Macior, 2 (MM 605284) (1998)
Retinoblastoma	RBI (MM 610491, 5)
Rhabdoid tumor	SMARCB1 (MM 6016)
Schwannoma	NF2 (MM 607279; 6 (Wischner et al., 20
Schwannomatosis	LTFR1 (MM 608374) (2007)
Sertoli Leydig cell tumor	DICER1 (MM 604624)
Spinal cord ependymoma	NF2 (MM 607279; 3 (20126; NF1 (MM 602332; TERT, MM epidermolysis bullosa
Squamous cell carcinoma	ADAM10 (MM 604610) (2007); 602332; TERT, MM epidermolysis bullosa; Fanconi anemia (FA 611380, 609054, 6 (20044; (Alter et
Subependymal giant cell astrocytoma	TSC1 (MM 605284)

Cancer type	Syndrome/mutated gene (alphabetical order)
Acute lymphoblastic leukemia (low hypodiploid)	TP53 (MM 191170, 40%) (Krause et al., 2013)
Adrenocortical carcinoma	Beckwith-Wiedemann (MM 130450) (Musa et al., 2016); TP53 (MM 191170) (Wasserman et al., 2011)
Anaplastic rhabdomyosarcoma	TP53 (MM 191170, 80%) (Hettner et al., 2014)
Basal cell carcinoma	PATCH1 (MM 601309) (Galloni et al., 1992); PTCH2 (MM 603673) (Pan et al., 2008); SUFU (MM 607035) (Friedlander et al., 2009)
Chordoma	T (brachyury homolog) (MM 601397) (Yang et al., 2009)
Chorioid plexus carcinoma	TP53 (MM 191170, 16-35%) (Merino et al., 2015)
Colorectal carcinoma	APC (MM 611731) (Könzel et al., 1991); BMPR1A (MM 601299) (Zhou et al., 2001); EPICAM (MM 185535); MLH1 (MM 120634); MSH2 (MM 600309); MSH4 (MM 600478); PMS2 (MM 600259) (Wheeler & Koss, 2010); MSH3 (MM 600887) (Adam et al., 2016); MLH1 (MM 604932) (Farrington et al., 2005); NTHL1 (MM 602468) (Weaver et al., 2015); POLE (MM 174762) (Weaver et al., 2016); POLD1 (MM 174761) (Piles et al., 2013); PTEN (MM 601728) (Lynch et al., 1997); SMAD4 (MM 600978) (Howe et al., 2001); STRK1 (MM 602216) (Jevne et al., 1998)
Cystic neoplasm	DICER1 (MM 604624), 79% (Doros, Rossi et al., 2014)
Endometrioid sarcoma	VHL (MM 608537) (Dahl, Luo, Rousseau, Yarnick, & Raman, 1994)
Fetal rhabdomyoma	PATCH1 (MM 601309); SUFU (MM 607035) (Graf, 1987)
Gastrointestinal stromal tumor	KIT (MM 164920) (Izzati et al., 2000); NF1 (MM 613675) (Pan, Liang, & Xian, 2014); PDGFRA (MM 173490) (Chompert et al., 2004); SDHx (MM 600857, 185470, 602413, 602490) (Bolikos et al., 2016)
Glioma of the optic pathway	NF1 (MM 613675, 30%) (Jones et al., 2012)
Gonadoblastoma	NF1 (MM 607102) (Finken et al., 2013); Wilms-Turner syndrome (Cohen, Lopez Marfi, Marino, Garcia de Davila, & Gallego, 2015); other disorders of sex differentiation (Ulbricht & Young, 2014)
Hemangioblastoma	VHL (MM 608537) (Kinney & Fitzgerald, 1947)
Hepatoblastoma	APC (MM 611731, 10%) (Arzu et al., 2006); Beckwith-Wiedemann (MM 130450) (Musa et al., 2016); GPC3 (MM 600077) (PFC (MM 300148) (Koulik et al., 2014); HNF1B (MM 602113) (Tsunemi et al., 2016); NF1 (MM 613675) (Ikar et al., 2007); NOD1 (MM 604681) (Kato et al., 2009); TP53 (MM 191170) (Nichols et al., 2001; Yoshida et al., 2012)
Hepatocellular carcinoma	ARPC11 (MM 602011) (Vishnubhat et al., 2014); AGL (MM 610868) (Zarghami et al., 2019); APC (MM 611731) (Gruner et al., 1998); CDKN2A (MM 600140) (Chaubert et al., 1997); FAH (MM 613871) (Siddiqui King, Taha, & Scott, 2006); Fanconi anemia (FANCA-V, MM 607139, 300215, 613879, 601051, 615996, 613976, 602467, 614082, 611360, 609054, 614083, 609844, 610832, 613390, 613951, 613272, 177617, 113705, 616435, 600375, 604094) (Abrahamson, Muzo, Klapperbach, & Grottelberg, 1986); GPC3 (MM 600077) (Gronman et al., 2010); HMBE (MM 609704) (Schneider-Yin et al., 2011); PFOX (MM 600822) (Schneider-Yin et al., 2015); PRKAR1A (MM 188830) (Gonnard, Srivastava, Hourcade, Picot, & Coccapani, 2008); SPTBN1 (MM 616086) (Ersat et al., 2014)
Infantile myofibromatosis	NCF1 (MM 600276) (Lee, 2013); RGF1B (MM 173410) (Cheung et al., 2013; Mantegari et al., 2013)
Juvenile myelomonocytic leukemia	CBF (MM 54530, 12%) (Henninger et al., 2010); KRAS (MM 190070) (Schubert et al., 2004); NF1 (MM 613675, 12%) (Flotho et al., 2007; Sibb et al., 1997); NRAS (MM 164790) (De Filippi et al., 2009); PTPN11 (MM 174870) (Suh et al., 2004; Tartaglia et al., 2002)
Large cell calcifying Sertoli cell tumor	PRKAR1A (MM 188830) (Desai, Kinoshita, & Carney, 2001); STRK1 (MM 602216) (Gourgat, Saloustros, & Srivastava, 2012)
Malignant nerve sheath tumor	NF1 (MM 613675) (Moond, Pallas, Peske, & Labeguerie, 1951); TP53 (MM 191170) (Chao et al., 2007)
Medullary thyroid cancer	RET (MM 164761) (Rohrabaugh et al., 1994; Mulligan et al., 1993)
Medulloblastoma	APC (MM 611731) (Abdel et al., 2007); BRCA2 (MM 601053) (Giri et al., 2003); MLH1 (MM 120634) (Mud (MM 602070); MSH4 (MM 600478); PMS2 (MM 600259) (Sankar et al., 2011); PALB2 (MM 610355) (Rud et al., 2007); PTCH1 (MM 601309) and SUFU (MM 607035) (Bragagnoli et al., 2012; Gorlin et al., 1965; Smith et al., 2014; SNCA (MM 602508) (Twigg et al., 2006); TP53 (MM 191170) (Wood et al., 2014; Pfla et al., 2010; Zhukova et al., 2013)
Melanoma	BAP1 (MM 602089) (Hachour et al., 2010); CDKN2A (MM 128229) (Mahan et al., 2005); CDKN2A (MM 600160) (Khanlou et al., 1994); MC1R (MM 155155) (van der Vlieden et al., 2001); MYT1 (MM 156845) (Bernstein et al., 2011); POLD1 (MM 174800) (Aboude et al., 2015); POT1 (MM 606478) (Shi et al., 2014); TERT (MM 187270) (Horn et al., 2012)
Meningioma	NF2 (MM 607378) (Friedlander et al., 1991); PTCH1 (MM 601309) (Rojas, Miyahata, Suzuki, Cha, & Fan, 2012); PTEN (MM 601728) (Yakovlev et al., 2016); SMARCB1 (MM 601607) (Ammerlaan, Houben, Tijssen, Wessling, & Hakelbort, 2008); SMARCC1 (MM 601111) (Smith et al., 2013); SUFU (MM 607035) (Anvikko et al., 2012); WDR (MM 604611) (Hagmann, 1953); rarely MEN1 (Kuparinen et al., 2004)

### 3. QUALI SONO I FATTORI DI RISCHIO DEI TUMORI PEDIATRICI?



Individuare le cause che portano all'insorgenza di un tumore in un bambino non è sempre possibile.



*Una recente meta-analisi che riguarda bambini italiani e americani ha dimostrato una associazione tra inquinanti nell'aria e aumentato rischio di sviluppare leucemia, in particolare per quel che concerne l'esposizione al benzene (Filippini et al, Journal of Environmental Science and Health, 2015). Lo stesso risultato è stato riscontrato in una popolazione di bambini italiani al di sotto dei 5 anni, il cui rischio di sviluppare leucemia risulta associato anche all'esposizione a bassi livelli di benzene (Vincenti et al, Europ J Epidemiol, 2012)*

*Lo studio francese ESCALE condotto su 763 bambini al di sotto dei 15 anni di età e 1681 casi di controllo mostra anch'esso una stretta associazione tra l'esposizione al traffico stradale (in particolare al biossido di azoto) e il rischio di sviluppare leucemia nei bambini (Amigou A et al, Envir Health Perspective, 2011).*

*Inoltre una relazione presentata nel 2011 dal WHO sugli effetti dei metalli pesanti sulla salute dei bambini ha mostrato come l'esposizione prolungata all'arsenico esponga i bambini ad una maggiore probabilità di sviluppare un tumore (pelle, fegato, vescica); è stata inoltre osservata una maggiore mortalità da tumore epatico nei bambini con esposizione prolungata ad arsenico ([www.who.int/ceh](http://www.who.int/ceh)).*



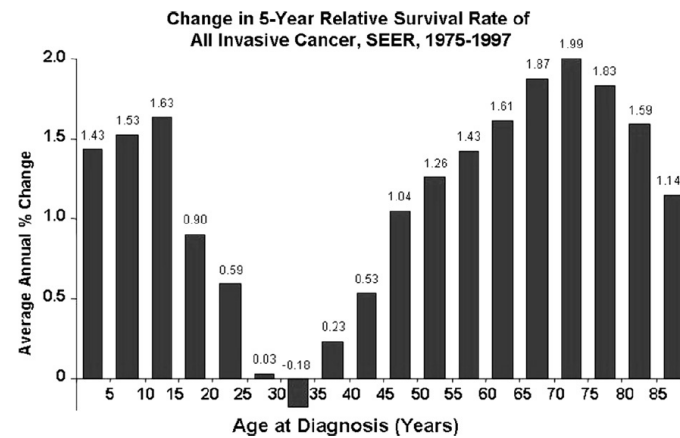
# 4. QUALI SONO I SINTOMI CHE DEVONO ALLARMARE?

CHILDHOOD CANCER WARNING SIGNS		! IF THESE SYMPTOMS ARE PRESENT REFER FOR FURTHER EXAMINATION
1  Pallor, bruising or bleeding, general bone pain	2  Lumps or swelling – especially if painless and without fever or other signs of infection	3  Unexplained weight loss or fever, persistent cough or shortness of breath, sweating at night
4  Eye changes – white pupil, new-onset squint, visual loss, bruising or swelling around the eye(s)	5  Abdominal swelling	6  Headaches, especially if unusually persistent or severe, vomiting (especially early morning or worsening over days)
7  Limb or bone pain, swelling without trauma or signs of infection	8  Fatigue, lethargy and changes in behaviour, such as being withdrawn	9  Dizziness, loss of balance or coordination

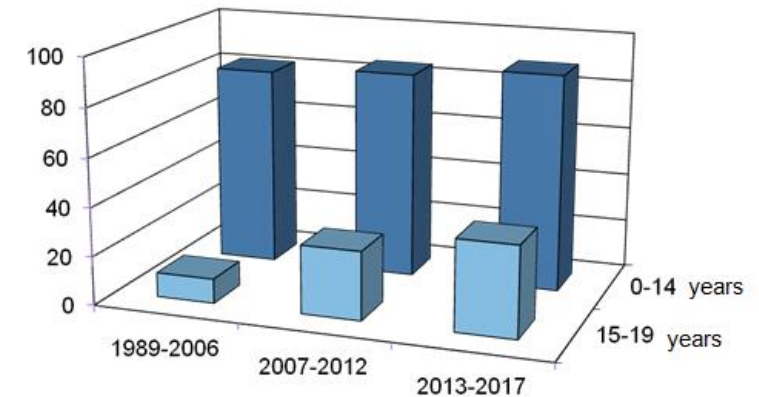
# 4. QUALI SONO I SINTOMI CHE DEVONO ALLARMARE?

Una caratteristica particolare degli adolescenti con tumore è il ritardo diagnostico

Tempo mediano tra il primo sintomo e la diagnosi per i bambini è circa di 40 giorni, per adolescenti è circa di 140/150 giorni



La percentuale di adolescenti trattati presso i Centri AIEOP è progressivamente aumentata con O/A del 10% nel 1989–2006, al 28% nel 2007–2012, fino al 37% nel 2013–2017







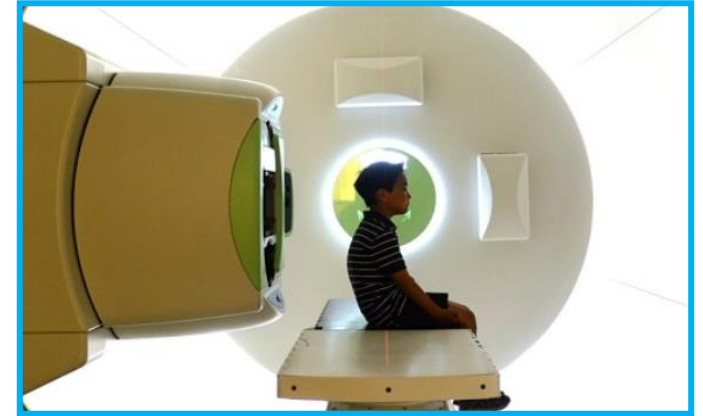
## 5. QUALI SONO I CARDINI DEL TRATTAMENTO?



**CHEMIOTERAPIA**  
**IMMUNOTERAPIA**



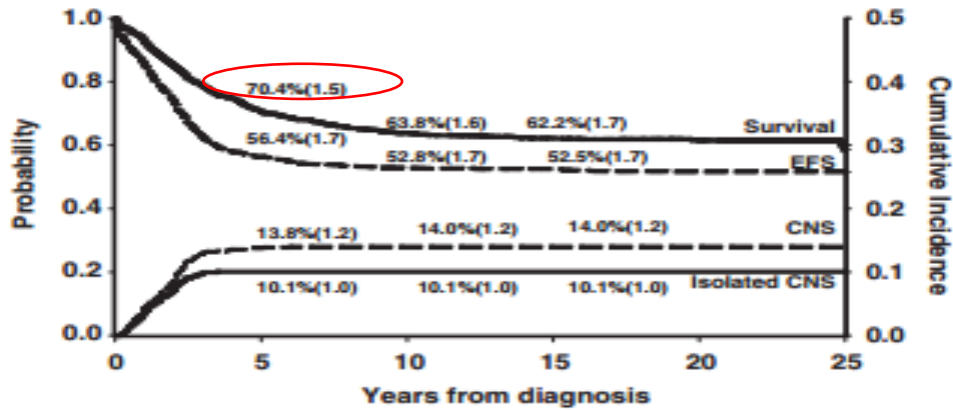
**CHIRURGIA**



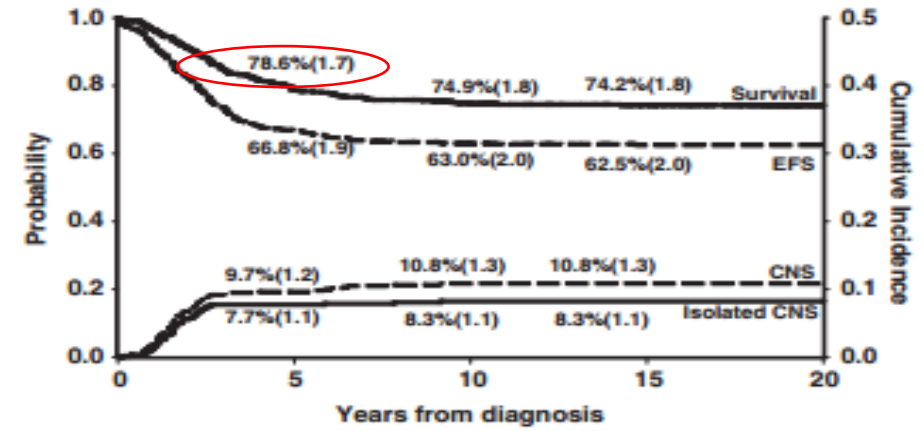
**RADIOTERAPIA**

# LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA

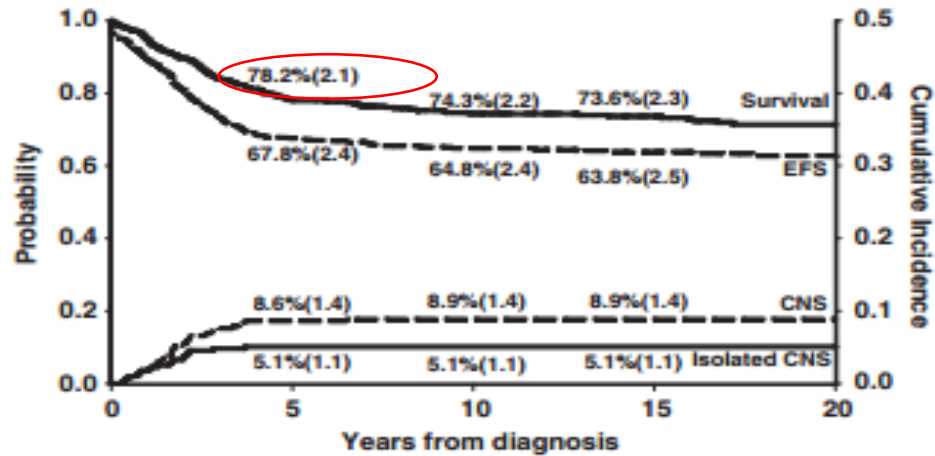
AIEOP-82



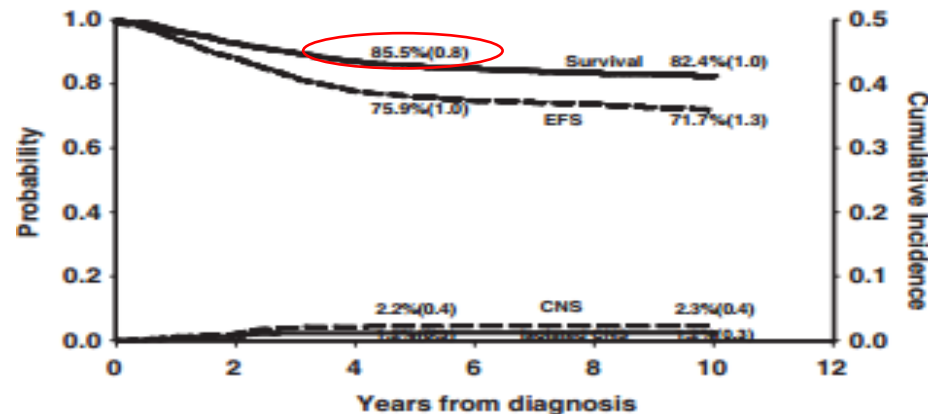
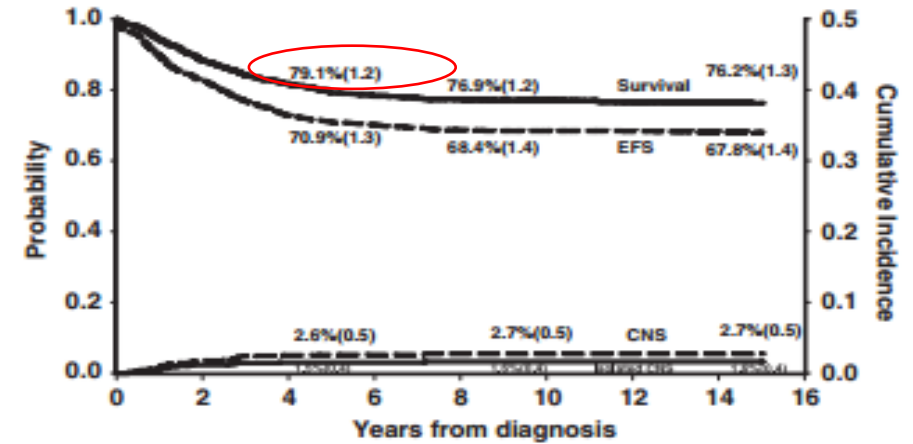
AIEOP-87



AIEOP-88



AIEOP-91



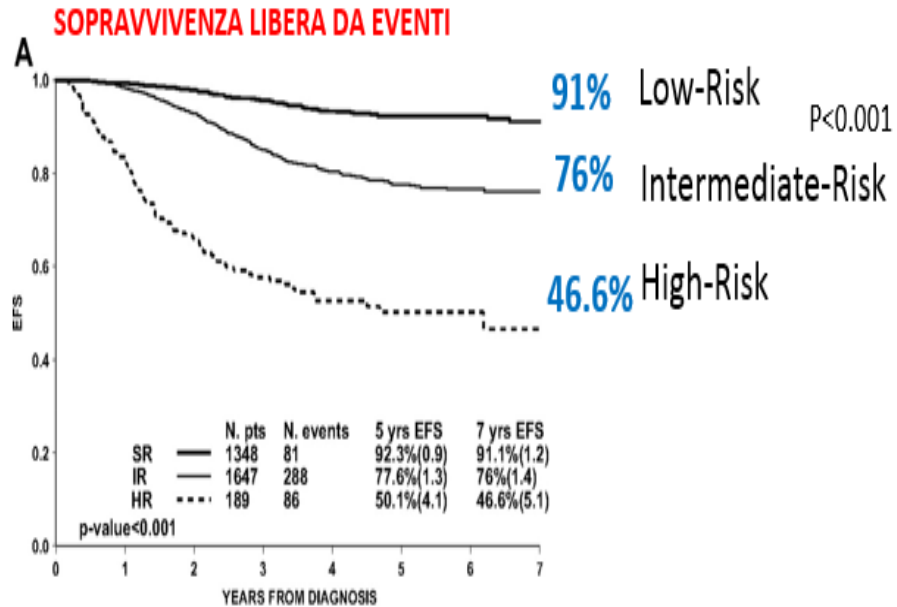
AIEOP-95

Conter et al, Leukemia 2010

# LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA

## PROTOCOLLO AIEOP-BFM LLA 2000

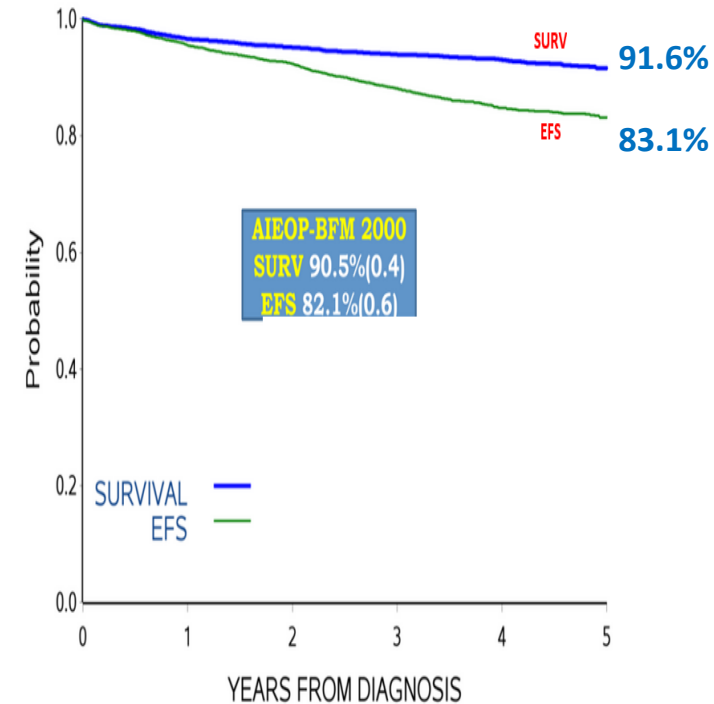
N=3184



Conter et al, Blood 2010



## AIEOP-BFM LLA 2009 PROTOCOL



Courtesy by V. Conter

Ha dimostrato su larga scala che la stratificazione dei pazienti in base alla PCR-MRD è fattibile e permette di classificare i pazienti in diverse fasce di rischio:

- MRD low risk (MRD-LR): MRD negativa al **TP1** (analizzata con 2 markers con sensibilità di almeno  $10^{-4}$ )
- MRD high risk (MRD-HR): MRD  $\geq 10^{-3}$  al **TP2**
- MRD intermediate risk (MRD-IR): no HR nè LR

# AIEOP-BFM ALL 2017 pB-ALL

Overview of treatment

all precB-ALL

Prot. IA-Pred



Clinical/biological factors + MRD TP1

Consol. A

early non-HR

early HR

Consol. B-short

Random eHR

Consol. B-ext<sub>BZM</sub>

Consol. B-ext

MRD TP2

SR\*

MR

HR

Experimental groups

Prot. M

Prot. M

HR-1'

Experimental therapy (different treatments)

Prot. II

Prot. II

Random HR

MRD TP HR1

MT

MT

Blina cycle

MT

HR-2'

1. Blina cycle + i.th. MTX

MRD TP HR Blina1 d29

„Blina Poor-Response“†

„Blina Good-Response“†

HR-2'

HR-3'

MRD TP HR3

Random MR

HR-3'

2. Blina cycle + i.th. MTX

MRD TP HR Blina2 d29

MRD  $\geq 5 \times 10^{-4}$

MRD  $< 5 \times 10^{-4}/neg$

DNX/FLA

3x Prot. III

alloHSCT§

MRD TP D/F

MT

MRD  $\geq 5 \times 10^{-4}\#$

MRD  $< 5 \times 10^{-4}/neg$

Exp. ther.

alloHSCT

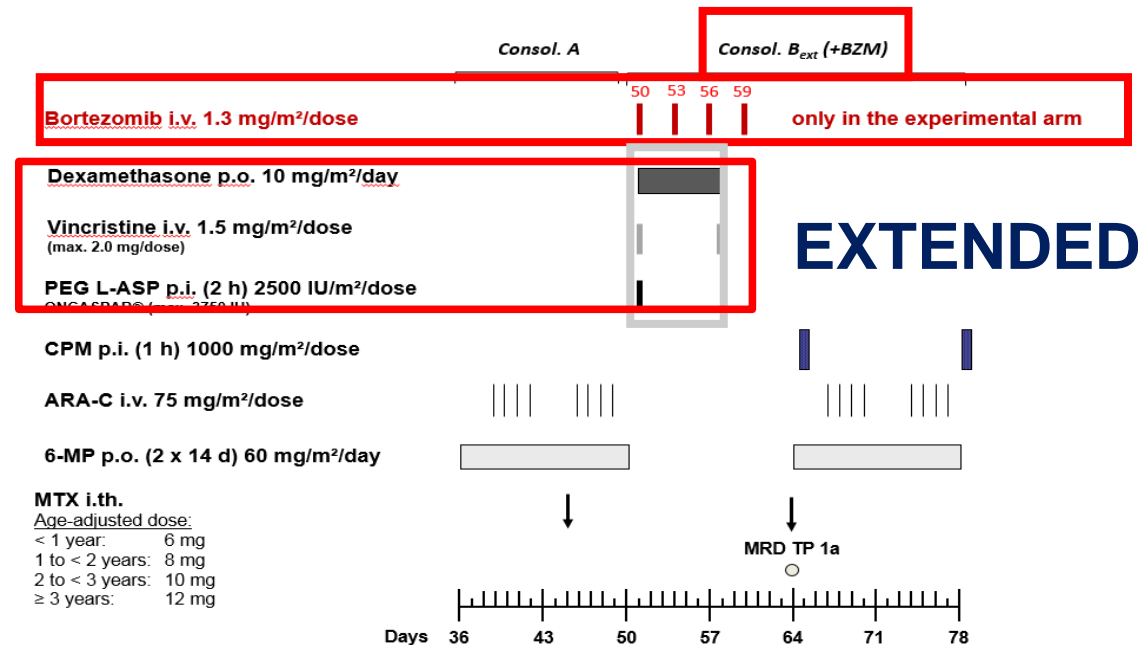
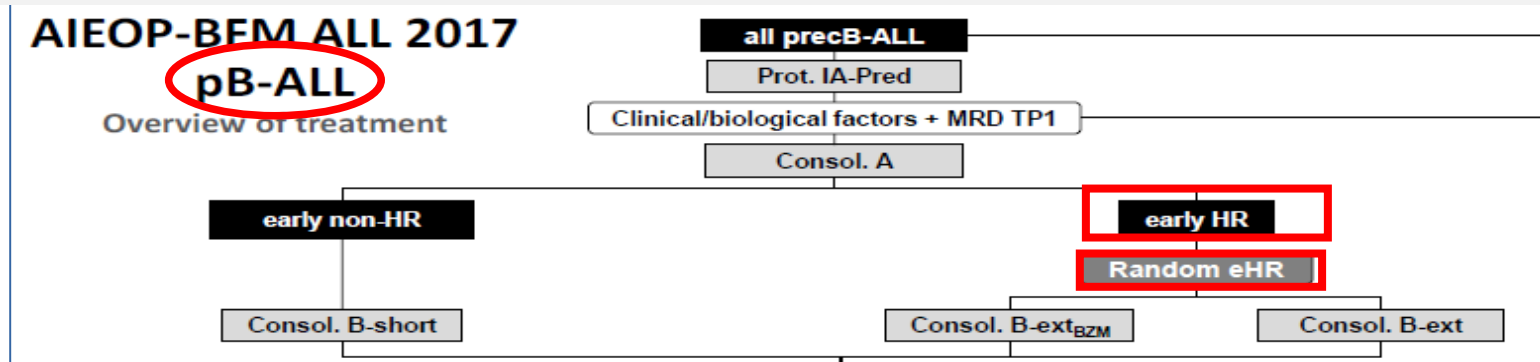
alloHSCT

\*For patients with true PCR-MRD negativity at TP1, MRD analysis at TP2 is not required.  
†For definition of Blina Response, see protocol.  
#considered as event (= molecular non-response)  
§AlloHSCT indication of HR patients depends on genetics and MRD at TP2.

Only MRD time points are depicted in this overview that are crucial for treatment stratification.

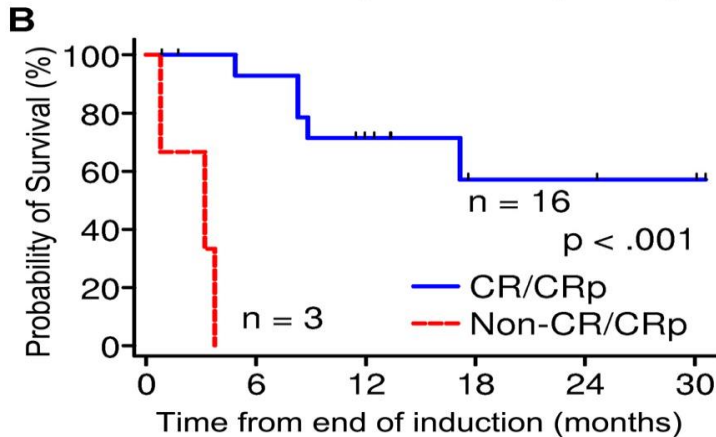
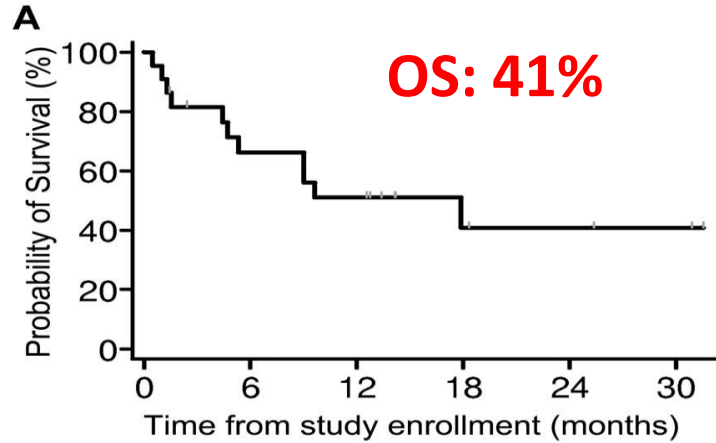
## Randomization R-eHR:

Can the pEFS from time of randomization be improved by **additional therapy with the proteasome inhibitor Bortezomib** during an extended consolidation treatment phase compared with standard extended consolidation?



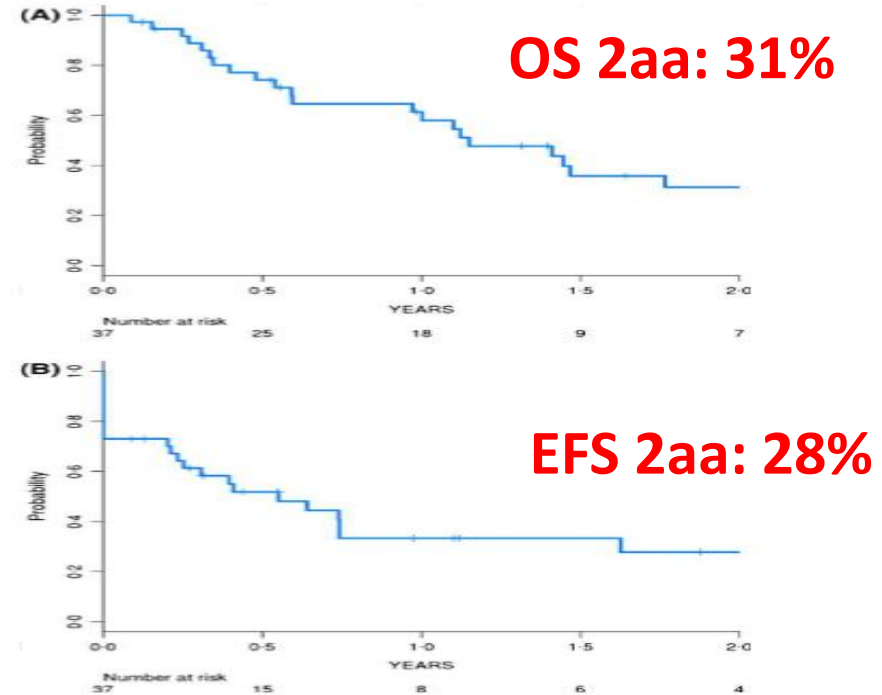
# BORTEZOMIB: INIBITORE DEL PROTEASOMA

22 pz pediatrici LLA R/R



Yoav H. Messinger et al, Blood 2012

37 pz pediatrici LLA R/R



73% (27 pz): CR o CRp

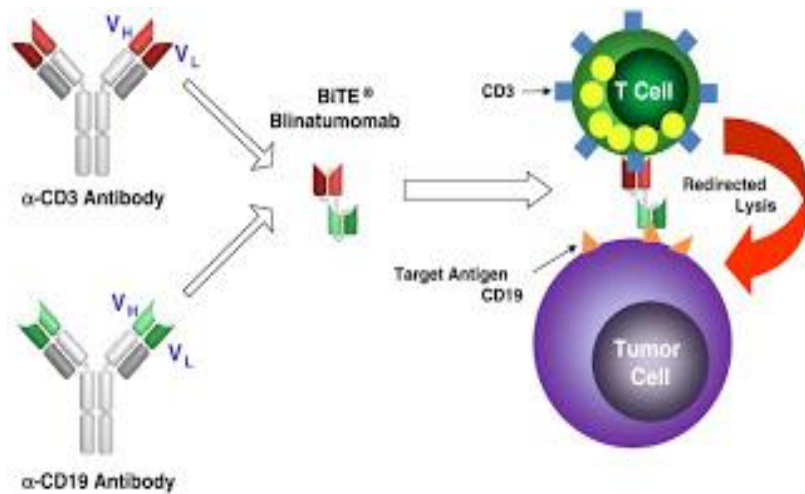
52% (14 pz): MRD < 0.1%

Bertaina A et al, Br J Haematol 2017

**Bortezomib + chemioterapia ha dimostrato un buon profilo di tollerabilità anche in una popolazione fragile e pesantemente pre-trattata**

# ANTICORPI BiTE® (Bi-specific T-cell engagers)

## BLINATUMOMAB



Ali et al, the Oncologist 2020

### BLINATUMOMAB: capostipite dei BiTE®

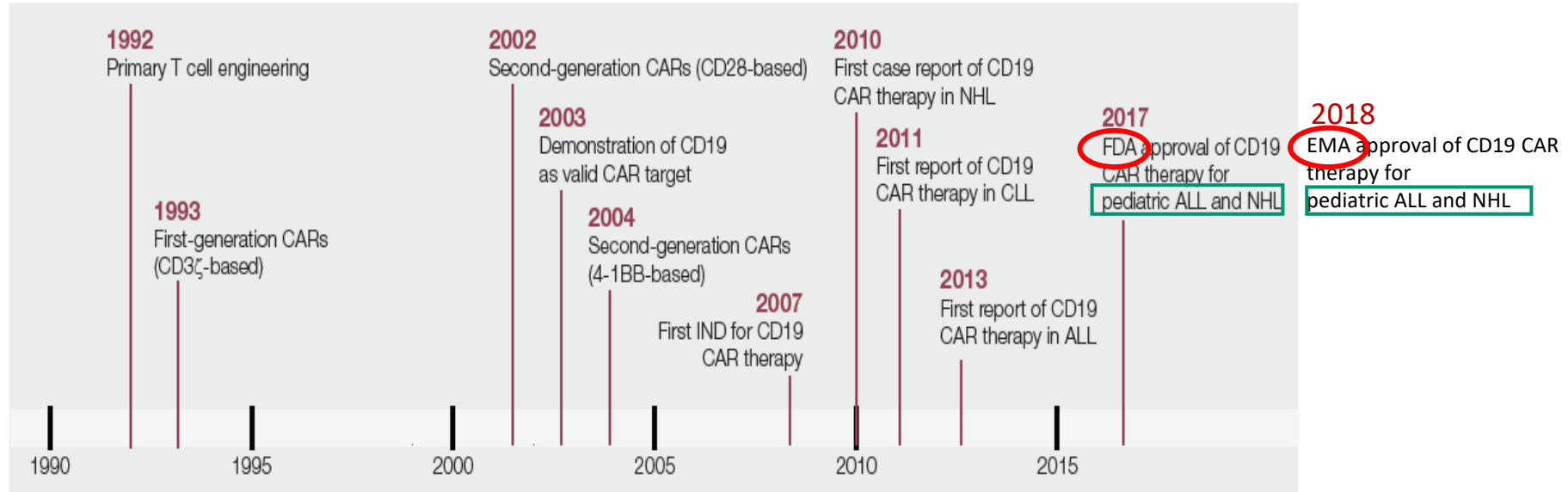
2 siti di legame: uno per il CD3 (cellule T) e uno per il CD19 (cellule B)

Crea un efficace ponte molecolare tra la cellula tumorale e la cellula T effettrice determinando una sinapsi immunologica con rilascio di segnali citotossici che causano apoptosi della cellula bersaglio

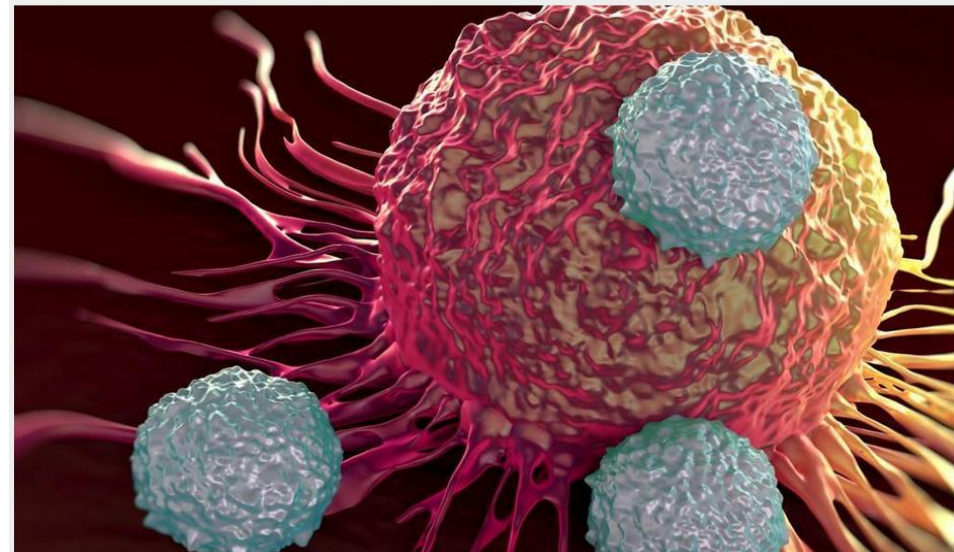
**LA TECNOLOGIA BiTE AL CENTRO DELLA SCENA NEL  
PERCORSO DELL'INNOVAZIONE TERAPEUTICA**

**AMGEN**

# Chimeric antigen receptor T (CAR-T) cells: NUOVA FRONTIERA DI CURA

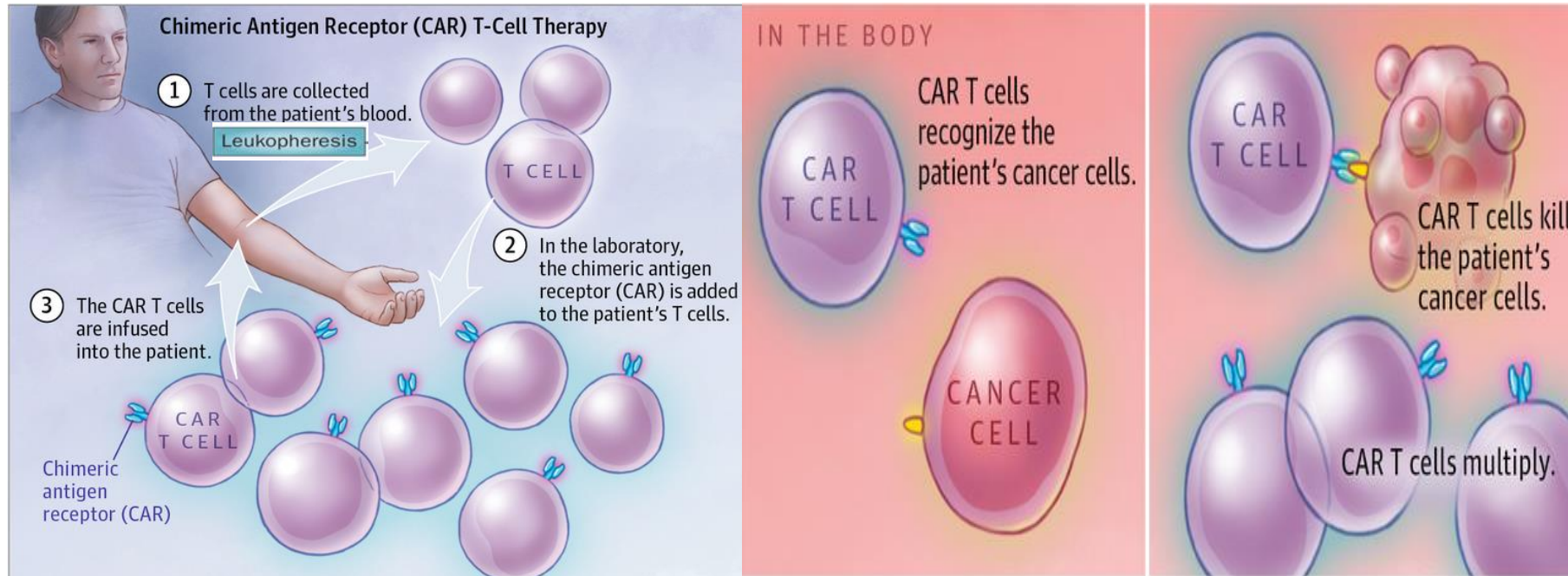


*Sadelain M, Cell 2017*





# Chimeric antigen receptor T (CAR-T) cells

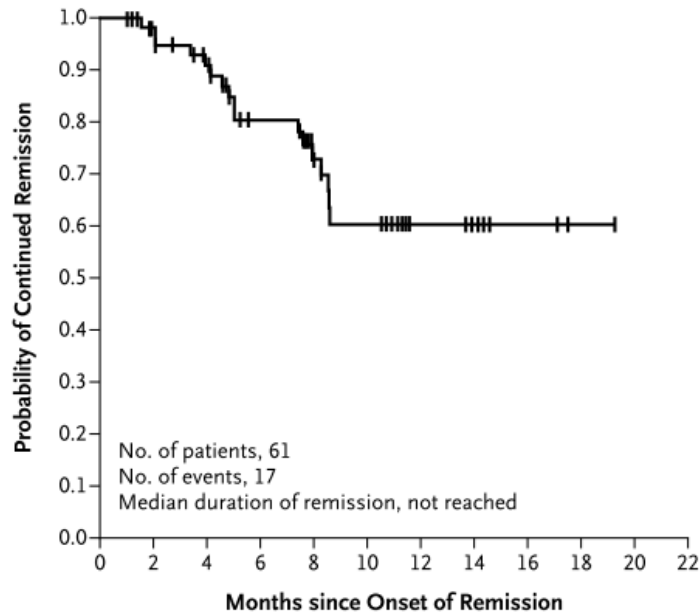


Le cellule CAR-T vengono prodotte per ogni singolo paziente, utilizzando le sue stesse cellule.

Le cellule T vengono prelevate dal sangue del paziente e riprogrammate in laboratorio per creare cellule T geneticamente modificate e dotate di un recettore in grado di riconoscere e combattere le cellule tumorali e altre cellule B che esprimono uno specifico antigene una volta reinfuse nel paziente.

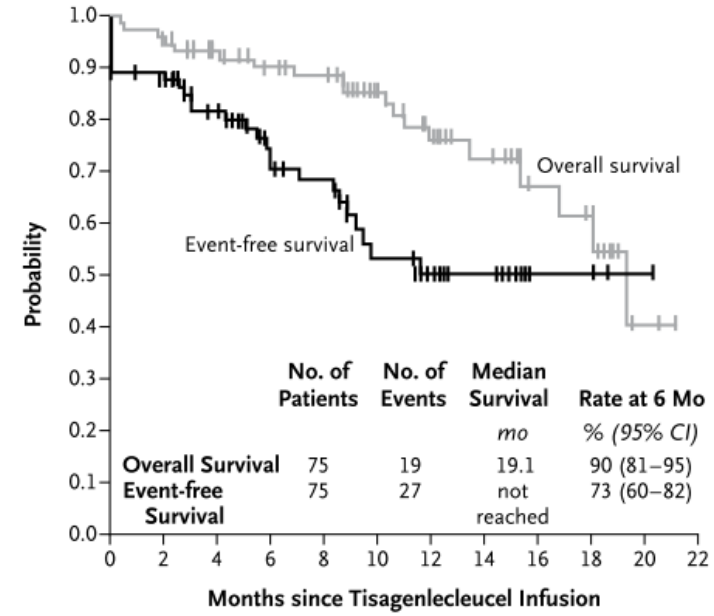
# CAR-T Cells

**A Duration of Remission**



No. at Risk      61   54   43   33   23   18   8   7   3   1   0

**B Event-free and Overall Survival**



**No. at Risk**

Overall survival    75   72   64   58   55   40   30   20   12   8   2   0  
 Event-free survival   75   64   51   37   33   19   13   8   3   3   1   0

**Table 3. Adverse Events of Special Interest within 8 Weeks after Infusion, Regardless of Relationship to Tisagenlecleucel.\***

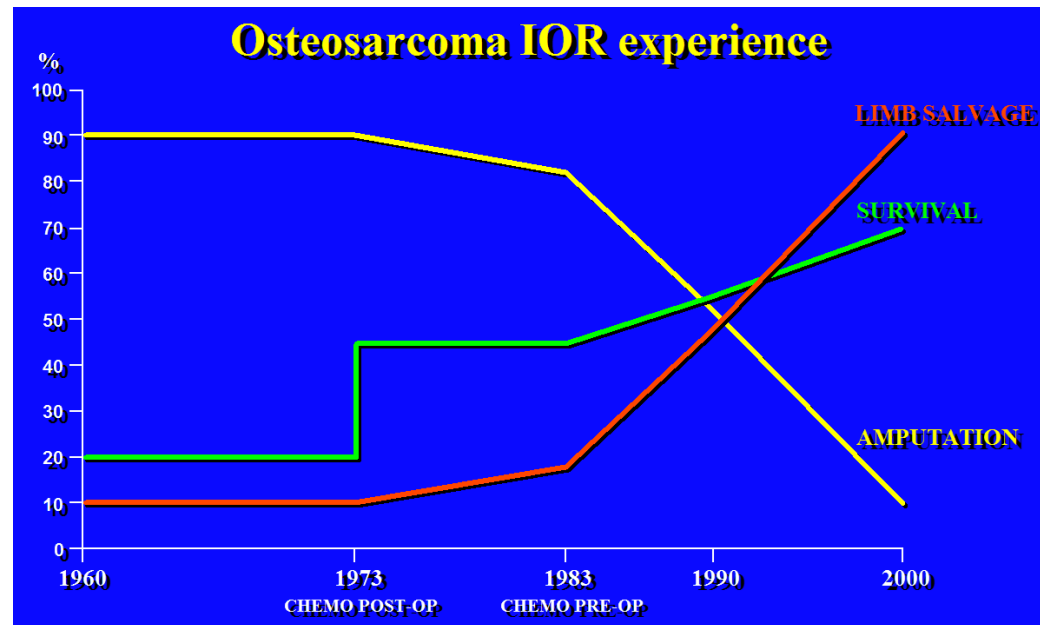
Type of Event	Any Grade (N=75)	Grade 3 (N=75)	Grade 4 (N=75)
	<i>number of patients (percent)</i>		
Any adverse event of special interest	67 (89)	26 (35)	30 (40)
Cytokine release syndrome	58 (77)	16 (21)	19 (25)
Neurologic event	30 (40)	10 (13)	0
Infection	32 (43)	16 (21)	2 (3)
Febrile neutropenia	26 (35)	24 (32)	2 (3)
Cytopenia not resolved by day 28	28 (37)	12 (16)	12 (16)
Tumor lysis syndrome	3 (4)	3 (4)	0

# OSTEOSARCOMA

Trattamento multidisciplinare



- ↑ Sopravvivenza
- ↑ Chirurgia Conservativa
- ↓ Amputazione → migliore qualità di vita



**SCHEMA TERAPEUTICO ATTUALE**

Chemio neoadiuvante + chirurgia + chemio adiuvante

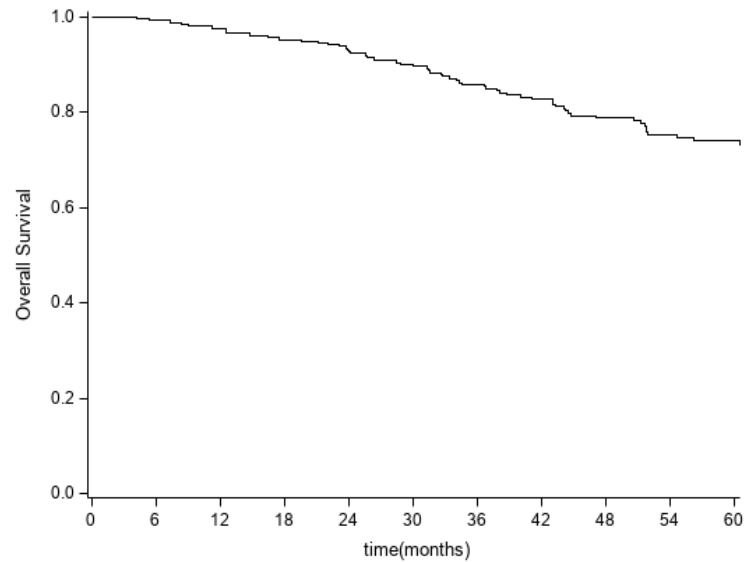
# ISG-OS2



## Overall Survival (OS)

FUP mediano 60 mesi (range 3 – 102.2)

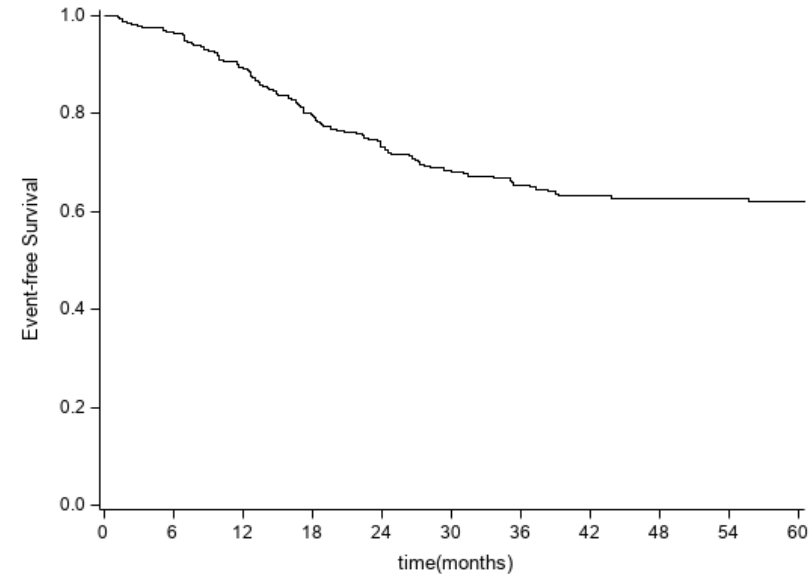
**OS 3 anni: 85.8% (95% CI 81-89.6)**



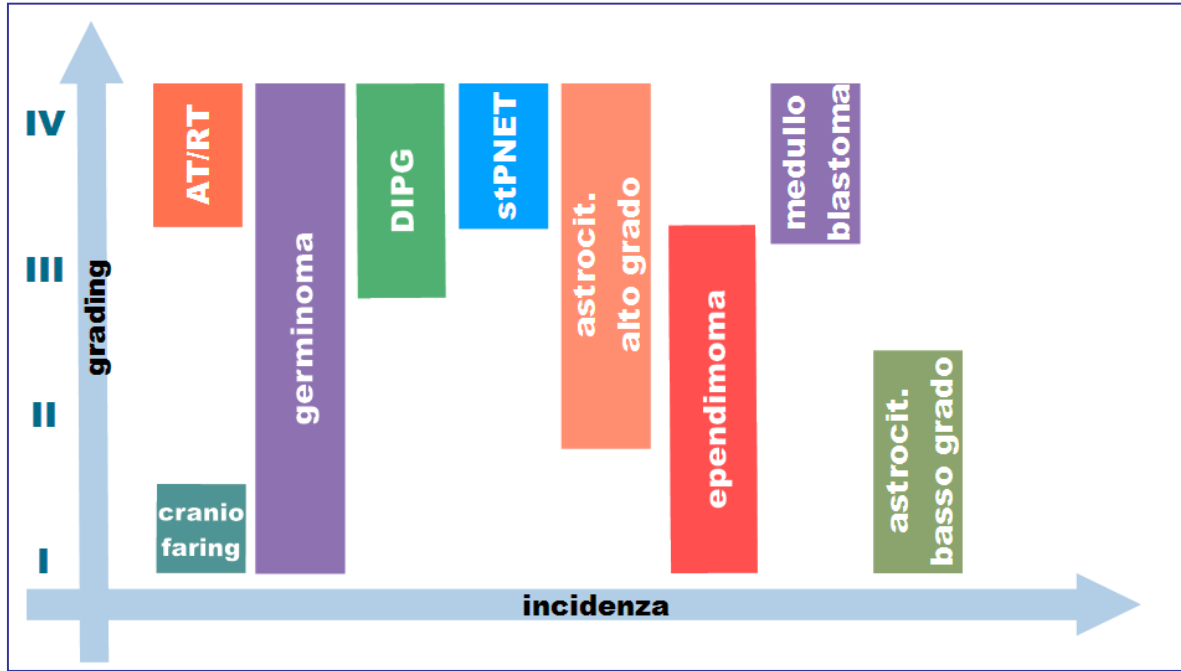
## Event-free survival (EFS)

FUP mediano 58 mesi (range 1.2 – 102.2)

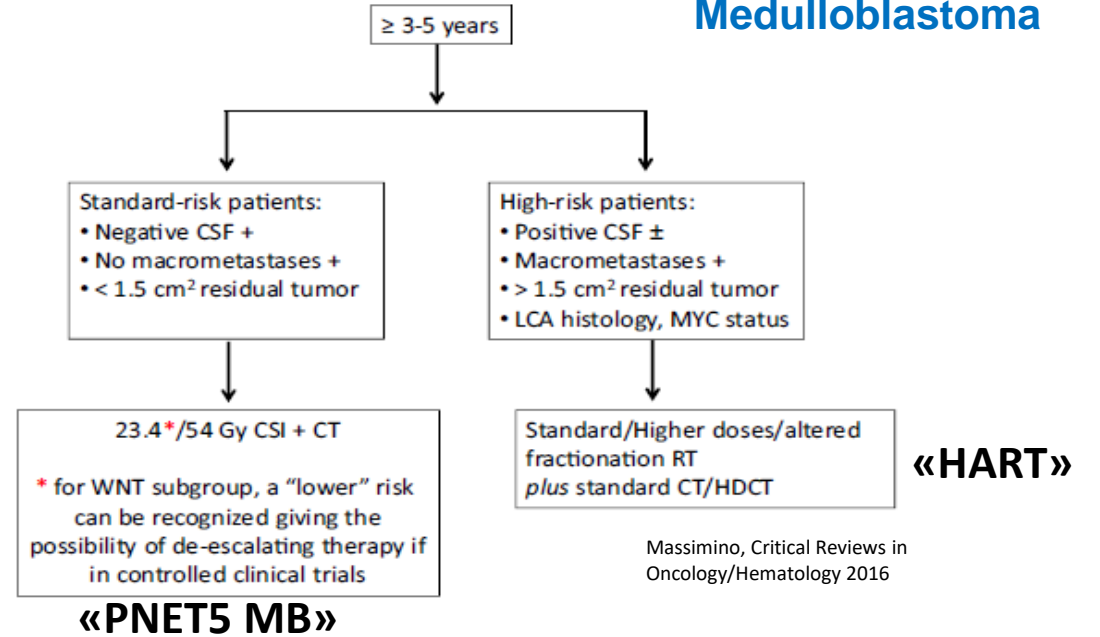
**EFS 3 anni: 65.5% (95% CI 59.4-70.9)**



# TUMORI CEREBRALI

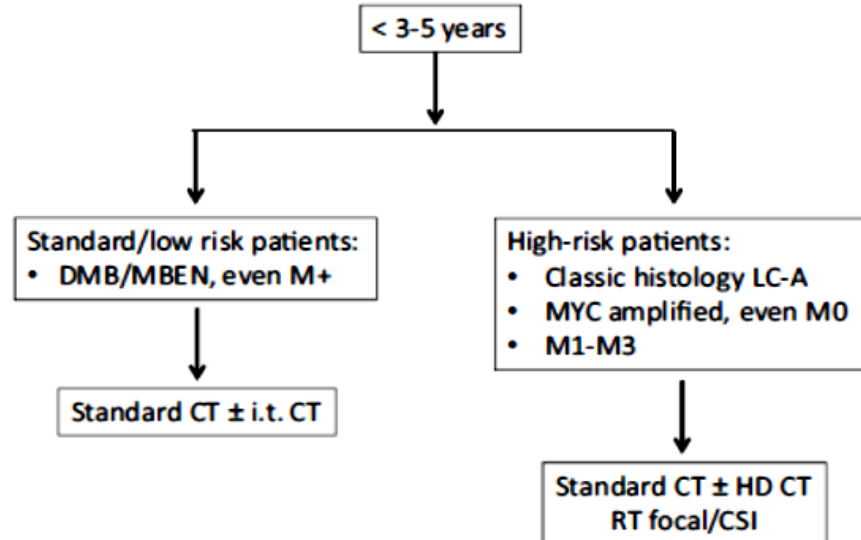


## Medulloblastoma



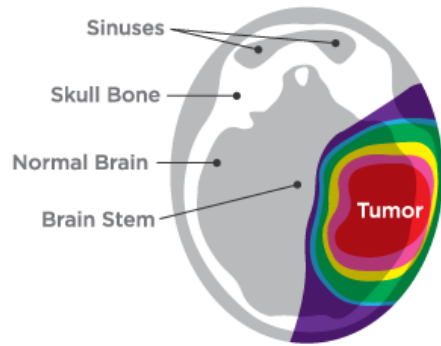
«PNET5 MB»

«HART»

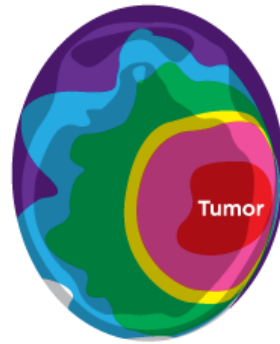


# TERAPIA CON PROTONI

## PROTONS



## CONVENTIONAL RADIATION

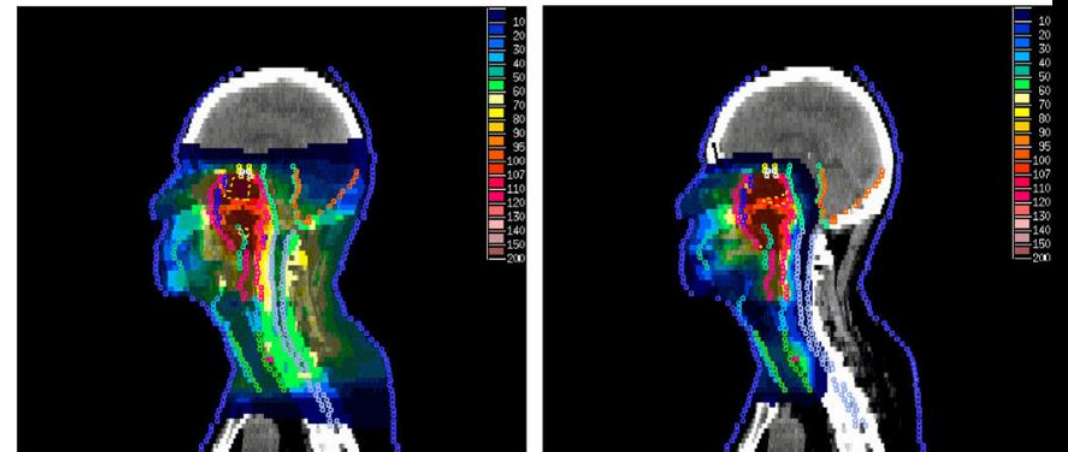
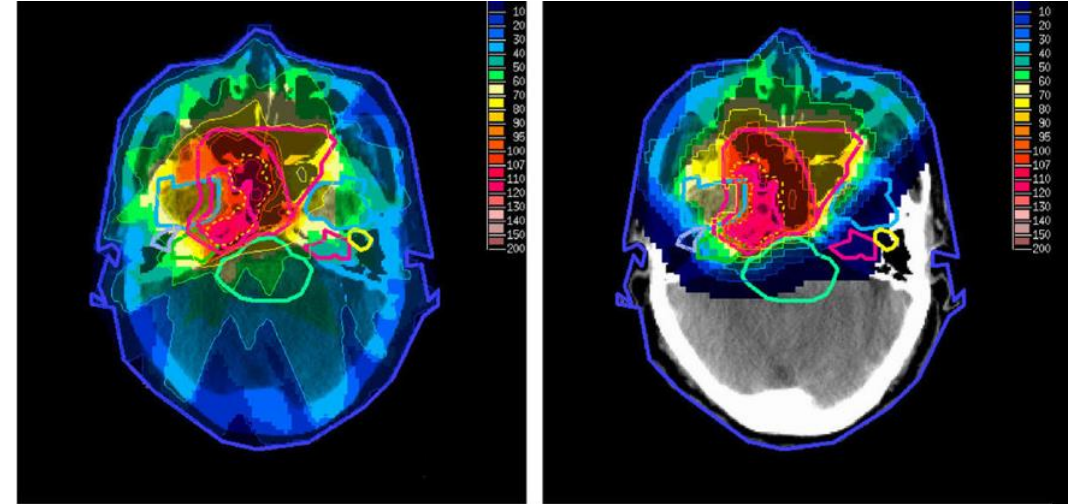


*These images show the areas exposed to radiation during treatment.*



A differenza dei raggi X, utilizzati nella radioterapia convenzionale, i protoni possono essere indirizzati per fare in modo che le radiazioni colpiscano le cellule tumorali con estrema precisione salvaguardando i tessuti sani circostanti.

Grazie alla precisione con cui possono essere controllate le radiazioni di protoni, la protonterapia risulta essere una terapia efficace con effetti tossici inferiori rispetto alla radioterapia con raggi x.



CONVENTIONAL RADIATION

PROTONS



# 6. QUALI SONO GLI EFFETTI COLLATERALI?

## EVENTO AVVERSO (*Adverse Event, AE*)

Qualsiasi evento clinico dannoso che si manifesta in un paziente o in un soggetto coinvolto in una sperimentazione clinica cui è stato somministrato un medicinale e che non ha necessariamente un rapporto causale con questo trattamento.

D. Lgs. 211/2003 e successive integrazioni

### CTCAE

*(Common Terminology Criteria for Adverse Events-NCI)*

- Grade 1 Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.
- Grade 2 Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL\*.
- Grade 3 Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL\*\*.
- Grade 4 Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.
- Grade 5 Death related to AE.

### Classificazione in base al tempo di insorgenza

#### IMMEDIATA (ore)

nausea e vomito  
stravaso/flebite  
reazioni allergiche e anafilattiche  
sindrome da lisi tumorale e insufficienza renale acuta

#### PRECOCE (3-15 gg)

tossicità ematologica (leuco-neutropenia, anemia e piastrinopenia)  
alopecia  
mucosite (stomatite, diarrea)  
stipsi, ileo paralitico  
pancreatite  
tossicità cardiaca

#### TARDIVA (mesi – anni)

tossicità d'organo (epatica, cardiaca, renale, neurologica, gonadica)  
seconde neoplasie  
osteoporosi



# Emesi (nausea o vomito)

I pazienti sottoposti a chemioterapia antitumorale presentano tre differenti tipi di emesi ognuno dei quali, avendo caratteristiche particolari, richiede un diverso approccio profilattico e terapeutico:

- **Emesi acuta**, che insorge nelle prime 24 ore dopo la somministrazione del farmaco antitumorale;
- **Emesi ritardata**, che arbitrariamente è stata definita come l'emesi che insorge a partire da 24 ore dopo la somministrazione della chemioterapia, può persistere per alcuni giorni e talora fino al ciclo successivo di chemioterapia;
- **Emesi anticipatoria**, che insorge immediatamente prima della somministrazione della chemioterapia antitumorale in pazienti con pregressa esperienza di emesi acuta o ritardata da chemioterapia. E' in genere scatenata dalla vista e/o dall'odore dell'ambulatorio dove la terapia viene somministrata.

## Potenziale emetizzante dei farmaci antitumorali

RISCHIO ALTO (> 90%)	
Carboplatino	Dacarbazina
Carmustina > 250 mg/m <sup>2</sup>	Dactinomicina
Cisplatino	Methotrexate ≥ 12 g/m <sup>2</sup>
Ciclofosfamide ≥ 1 g/m <sup>2</sup>	Procarbazina (orale)
Citarabina 3 g/m <sup>2</sup> /dose	Streptozocina
RISCHIO MEDIO (30%-90%)	
Azacitidina	Ifosfamide
Carmustina ≤ 250 mg/m <sup>2</sup>	Imatinib (orale)
Clofarabina	Irinotecan
Ciclofosfamide < 1 g/m <sup>2</sup>	Lomustine
Ciclofosfamide (orale)	Methotrexate ≥ 250 mg/m <sup>2</sup> e < 12 g/m <sup>2</sup>
Citarabina > 200 mg/m <sup>2</sup> e < 3 g/m <sup>2</sup>	Oxaliplatino > 75 mg/m <sup>2</sup>
Daunorubicina	Temozolamide (orale)
Doxorubicina	Terapia intratecale (methotrexate, idrocortisone e citarabina)
Epirubicina	Triossido d'arsenico
Etoposide (orale)	Vinorelbina (orale)
Idarubicina	

RISCHIO BASSO (10%-30%)	
Amsacrina	Gemcitabina
Capecitabina	Methotrexate > 50 mg/m <sup>2</sup> e < 250 mg/m <sup>2</sup>
Citarabina ≤ 200 mg/m <sup>2</sup>	Mitomicina
Doxorubicina liposomiale	Mitoxantrone
Etoposide	Teniposide
Fludarabina (orale)	Topotecan
5-fluorouracile	
RISCHIO MINIMO (< 10%)	
Alemtuzumab	Gemtuzumab ozogamicin
Alfa-interferon	Mercaptopurina (orale)
Asparaginasi (IM o EV)	Methotrexate ≤ 50 mg/m <sup>2</sup>
Bevacizumab	Rituximab
Bleomicina	Thioguanina
Cetuximab	Vinblastina
Chlorambucile (orale)	Vincristina
2-Clorodesossadenosina	Vindesina
Dasatinib	Vinorelbina
Fludarabina	

# Emesi (nausea o vomito)

## Principali farmaci antiemetici utilizzati in Oncologia Pediatrica

Classe di farmaci	Principi attivi	Caratteristiche
<b>5-HT3 antagonisti (antiserotoninergici)</b>	ondansetron, granisetron, palonosetron	<u>prima scelta</u> , molto efficaci e con alto indice terapeutico
<b>Steroidi</b>	desametasone, metilprednisolone	molto utilizzati, utili soprattutto <u>in associazione con 5-HT3 antagonisti</u> , di cui <u>potenziano l'effetto</u>
<b>NK1 antagonisti</b>	Aprepitant (solo per os), fosaprepitant ( <i>off-label</i> in pediatria)	da usare in associazione con HT3-antagonisti e steroidi
<b>Antidopaminergici</b>	metoclopramide, domperidone	usati <u>molto poco in Pediatria</u> a causa di effetti collaterali neurologici e allungamento del QT ( <i>off label</i> )
<b>Antistaminici di prima generazione</b>	clorfenamina, idrossizina	utilizzo empirico; si sfrutta <u>l'effetto antiemetico e sedativo collaterale</u>
<b>Benzodiazepine</b>	alprazolam, bromazepam	<u>poco usate in Pediatria («da usare se strettamente necessario e per il minor tempo possibile»);</u> effetto ansiolitico e sedativo; utili per lo più sull' <u>emesi anticipatoria</u>

# Stomatite

Grado	Quadro clinico
0	Assente
1	Focali cambiamenti tissutali: eritema a chiazze; alimentazione normale
2	Focali cambiamenti tissutali: eritema e/o assottigliamento della mucosa, piccole ulcere < 2 mm; dolore lieve, alimentazione normale
3	Moderati cambiamenti tissutali focali/diffusi: eritema e ulcere presenti in metà della mucosa, coaguli ematici; dolore moderato, alimentazione solida e liquida difficoltosa
4	Moderati cambiamenti tissutali focali/diffusi: eritema e ulcere presenti in quasi tutta la mucosa, stillicidio e/o sanguinamento spontaneo, coaguli ematici; dolore importante, impossibilità ad alimentarsi



# Stomatite

## PREVENZIONE!



## SOLUZIONI GALENICHE

- Igiene orale: lavaggi con disinfettanti/colluttori, bicarbonato, antimicotici topici (nistatina, miconazolo) nella popolazione a rischio (leucemie, linfomi, post-trapianto di cellule staminali emopoietiche).
- Evitare cibi speziati, croccanti e caldi
- Educazione del paziente e dei genitori

## TERAPIA

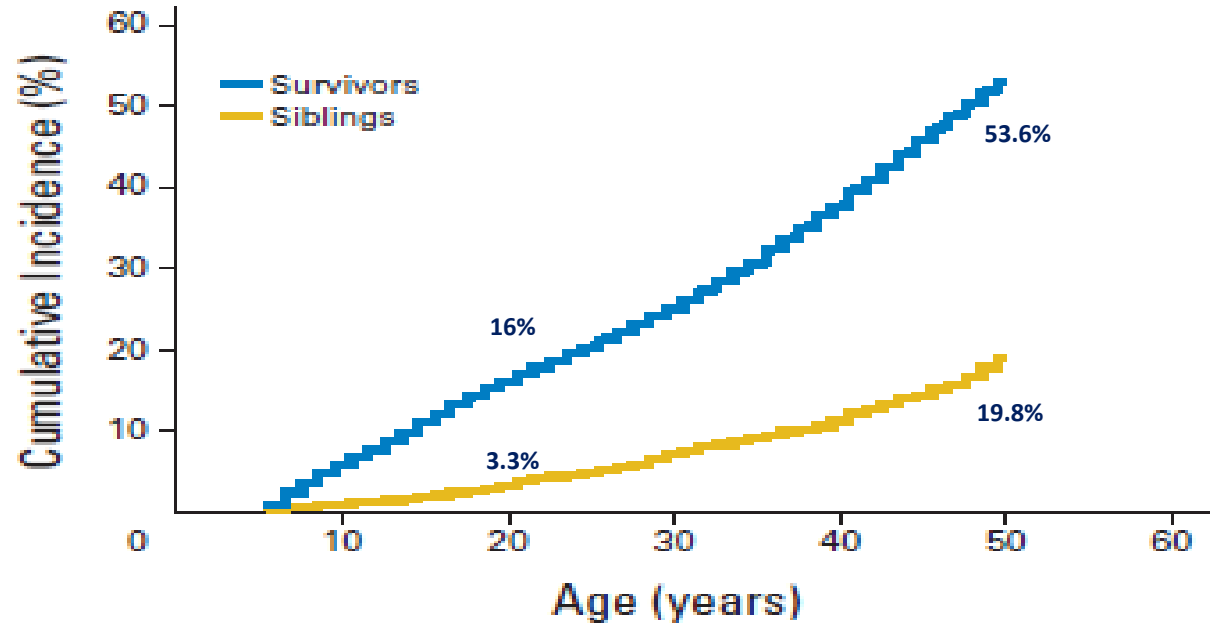
Controllo del dolore: da anestetici topici ad analgesici sistemici (paracetamolo, tramadolo, morfina)

Controllo dell'infezione (certa o sospetta): terapia antibatterica, antifungina ed eventualmente antivirale, in particolare se presente neutropenia

Gastroprotezione: prevenzione di ulcere e sanguinamenti gastrici

Supporto nutrizionale: idratazione, nutrizione parenterale

# EFFETTI TARDIVI



I lungosopravvivenenti presentano una maggiore incidenza di complicanze severe, a prognosi infausta e fatali.

Score in accordo con il CTCAE:

Grado 1: lieve

Grado 2: moderato

**Grado 3: severo**

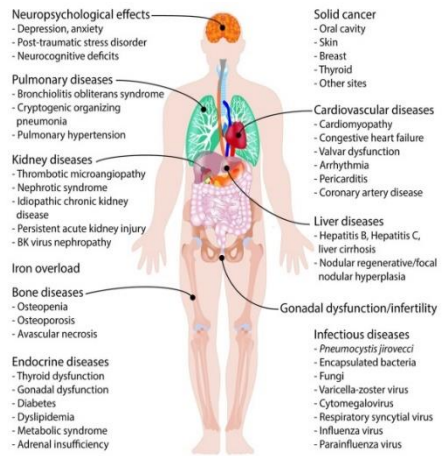
**Grado 4: disabilitante o a rischio di vita**

**Grado 5: fatale**

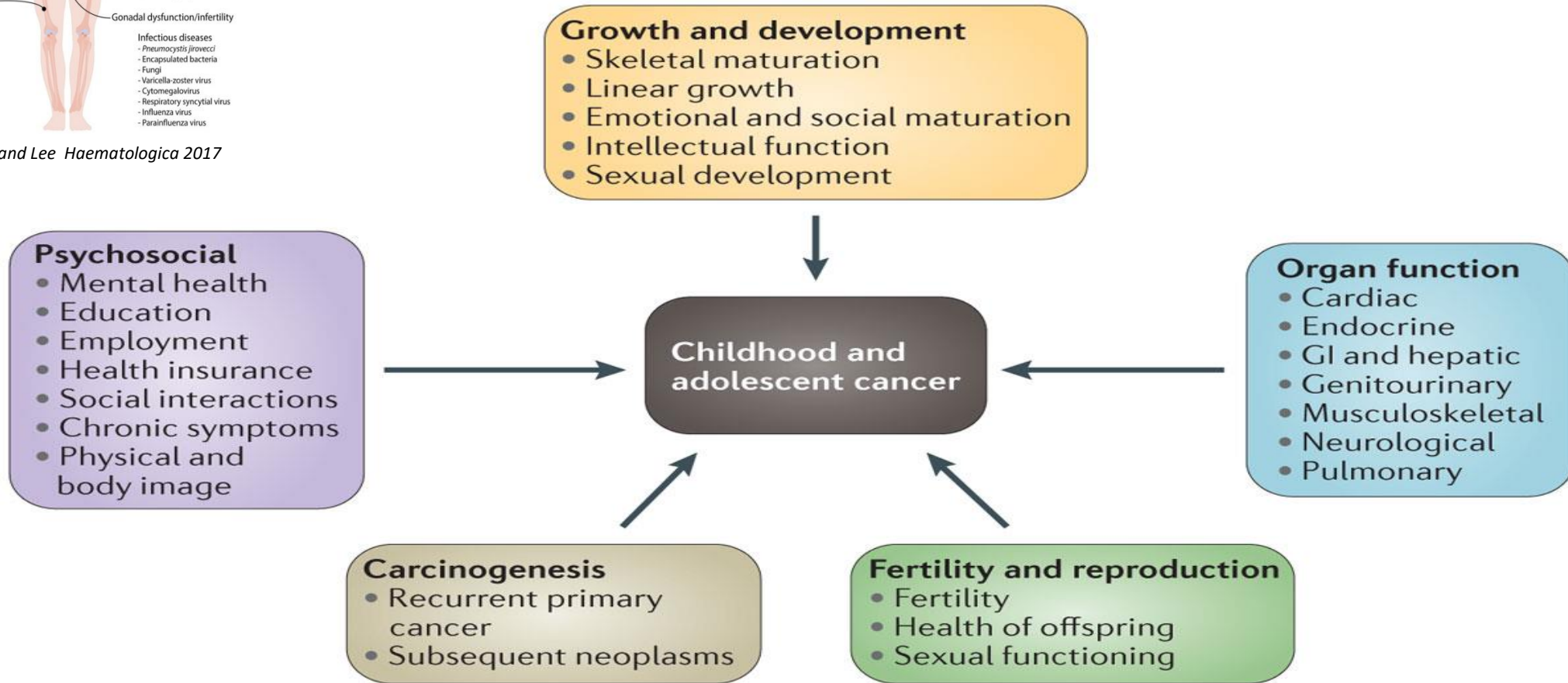
- 2/3 dei lungo-sopravvivenenti presenta almeno una alterazione cronica dello stato di salute
- 1/4 presenta una condizione severa o a rischio di vita

- "Cure is not enough" (*Meadows and D'Angio, 1974, Meadows et al. 1975*)

# Survivors of childhood and adolescent cancer: life-long risks and responsibilities

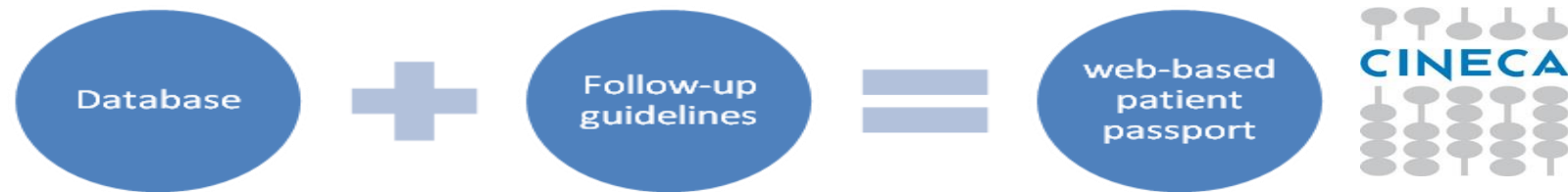


Inamoto and Lee *Haematologica* 2017





- L'obiettivo strategico è quello di fare in modo che in Europa ogni lungo-sopravvivate da un tumore in età pediatrica o adolescenziale riceva un'assistenza ottimale a lungo termine.
- Il Passaporto è un documento disponibile su carta o in formato elettronico che viene dato a tutti i soggetti che hanno raggiunto la fine elettiva delle cure.



*-Storia di malattia con i dati anagrafici del soggetto, le specifiche sul tipo e categoria di rischio del tumore, le dosi cumulative di farmaci e o radioterapia ricevute, così come gli interventi chirurgici maggiori e/o eventuali complicanze avvenute durante il trattamento.*

*-Linee guida per un follow-up a lungo termine per monitorare, diagnosticare precocemente e possibilmente prevenire eventuali effetti a distanza dei trattamenti utilizzati per il trattamento del tumore stesso.*





## 7. QUALI SONO I CARDINI DELLA TERAPIA PALLIATIVA?



**1 bambino su 4 malati oncologici diventerà un bambino “inguaribile”**

***30% di tutti i pazienti pediatrici che necessitano di cure palliative***

## 7. QUALI SONO I CARDINI DELLA TERAPIA PALLIATIVA?



**“Un approccio di cura attivo e totale che abbraccia elementi fisici, emozionali, sociali e spirituali. “**

Si basano sullo sviluppo della qualità della vita del bambino e sul supporto alla famiglia e includono il controllo dei sintomi disturbanti.

**Le cure palliative dovrebbero avere inizio quando viene diagnosticata la patologia oncologica** e dovrebbero continuare indipendentemente dal fatto che il bambino riceva o meno terapie dirette alla cura della malattia di base

# 7. QUALI SONO I CARDINI DELLA TERAPIA PALLIATIVA?

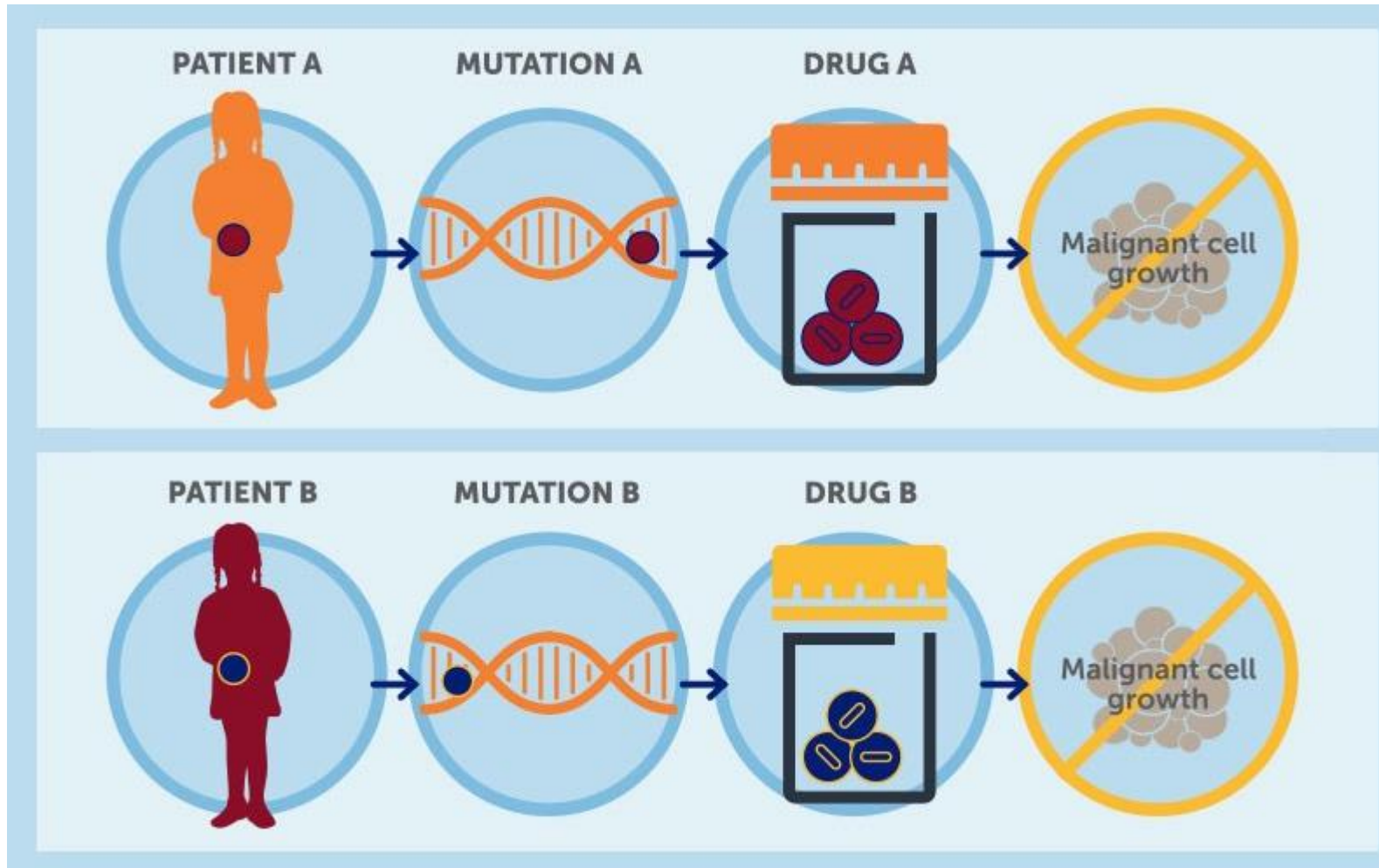
## LINEE GUIDA PER LA TERAPIA ANTALGICA

### Intensità del dolore





## 8. PROSPETTIVE FUTURE: MEDICINA PERSONALIZZATA



# 8. PROSPETTIVE FUTURE: MEDICINA PERSONALIZZATA

## SAR-GEN *iTA*

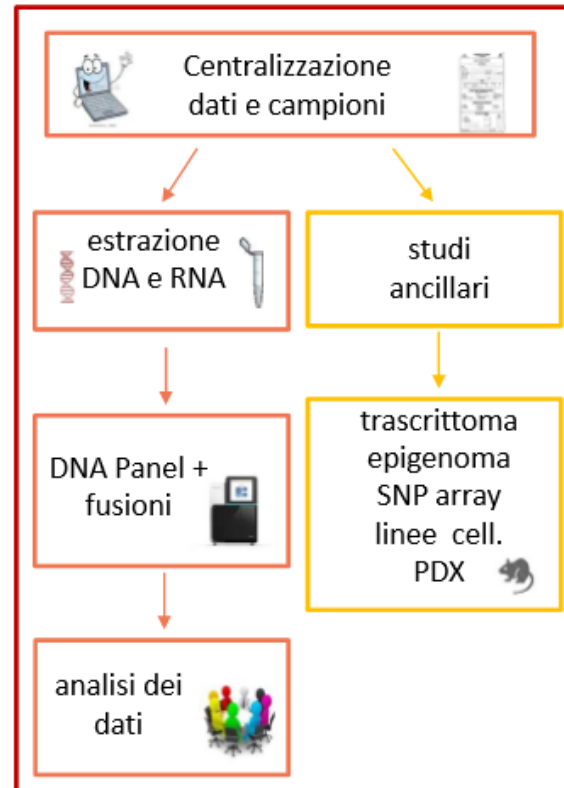
S.Ewing – Osteosarcoma – S. Sinoviale

età: < 24 anni

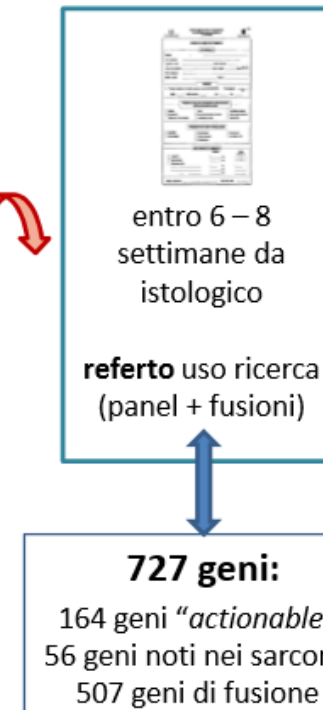
Centro AIEOP



OIRM - IIGM Torino



Centro AIEOP



IIGM  
Italian Institute for Genomic Medicine



# 9. COVID-19 IN ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA



## STUDIO RETROSPETTIVO SULL'INFEZIONE SARS-COV-2/COVID19 NEI CENTRI AIEOP (periodo 23 febbraio 24 aprile)

**29 casi \***

Età mediana: 7 aa (0-16)

F 16 (55%), M 13 (45%)

Nord Italia: 24 casi (di cui 14 in Lombardia)

Centro Italia: 4 casi

Sud Italia: 1 caso

Leucemie /linfoma: 19 (66%)

Tumore solido: 9 (31%)

LCH: 1 (3%)

Chemioterapia intensiva: 21 (73%)

Chemioterapia mantenimento: 4 (14%)

Trapianto Allo: 3 (10%)

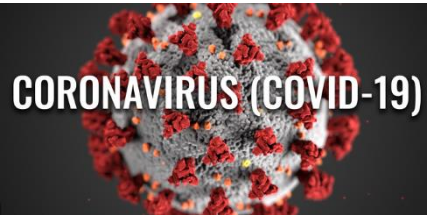
Immunoterapia : 1 (3%)



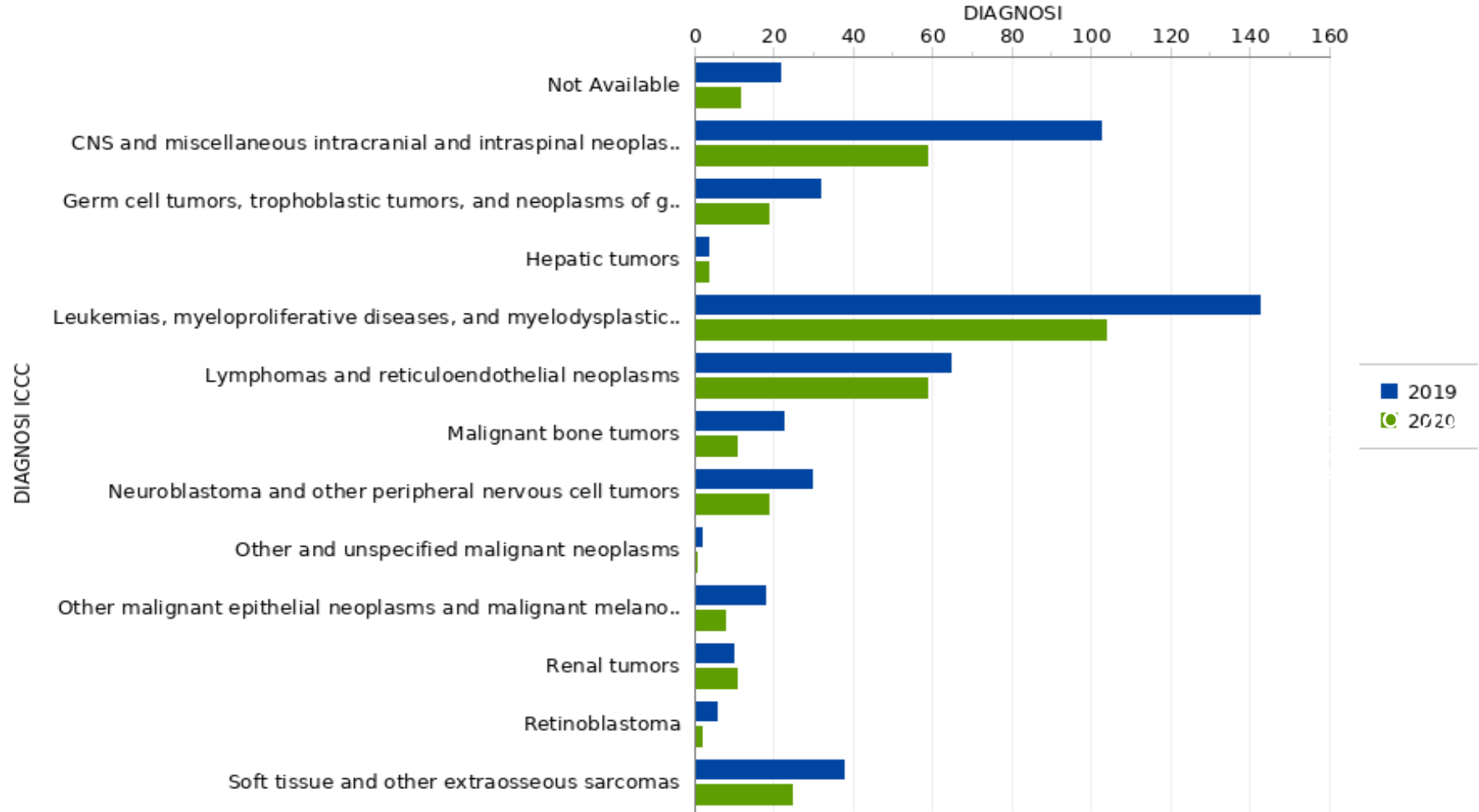
\* 8 casi non considerati: 5 per età > 18 a., 2 off-therapy, 2 non affetti da tumore,  
*2 non registrati (13 a adenocarcinoma, 17 a sarcoma E, febbre/diarrea/solo antibiotico), vivi*



# 9. COVID-19 IN ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA



## Diagnosi di neoplasia Marzo-Aprile-Maggio 2019 vs. Marzo-Aprile-Maggio 2020



Registro AIEOP 1.01. Courtesy Prof. Andrea Pession