

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

Prof. Franca Fagioli

1. TUMORI PEDIATRICI E DEGLI ADOLESCENTI: QUANTI E QUALI

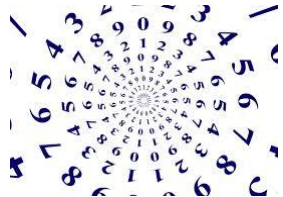


Entità rara ma fra i più frequenti eventi gravi nel bambino



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

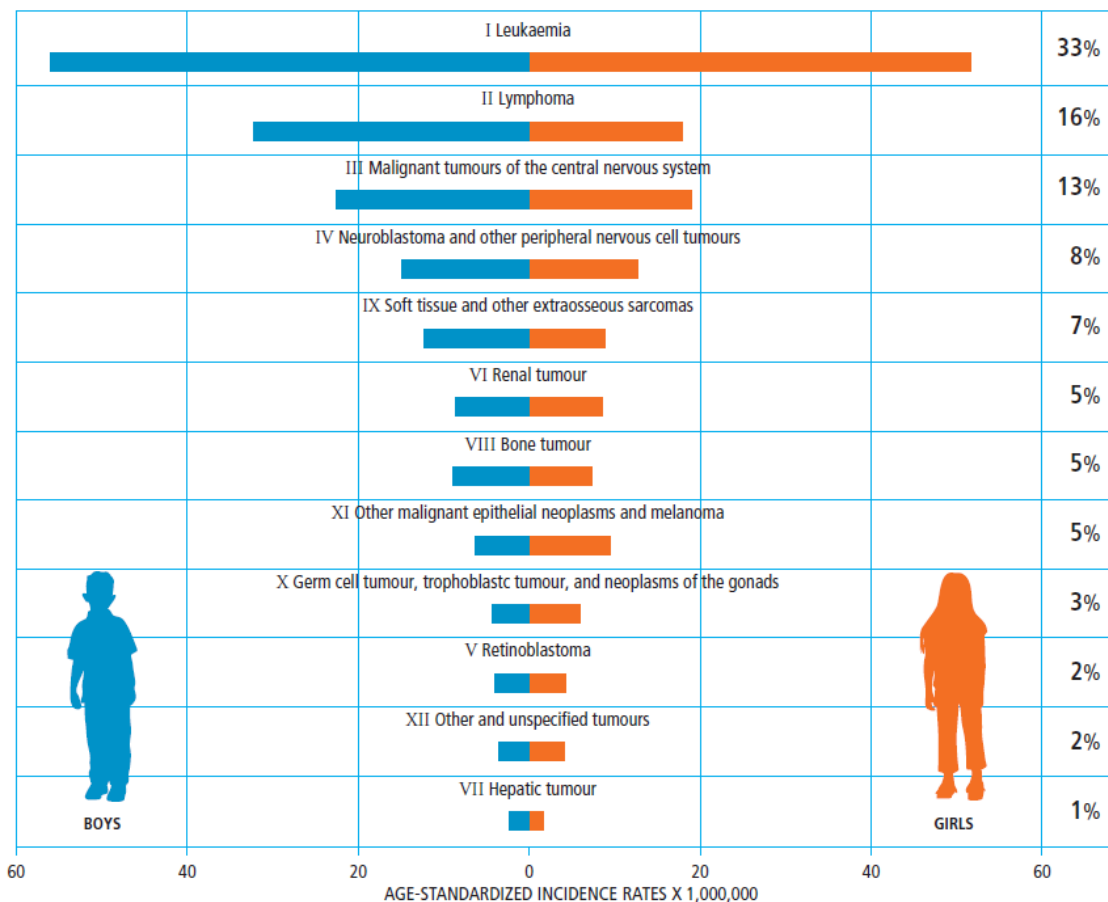


Ogni anno in Italia si ammalano di tumore circa 1400 bambini e 900 adolescenti

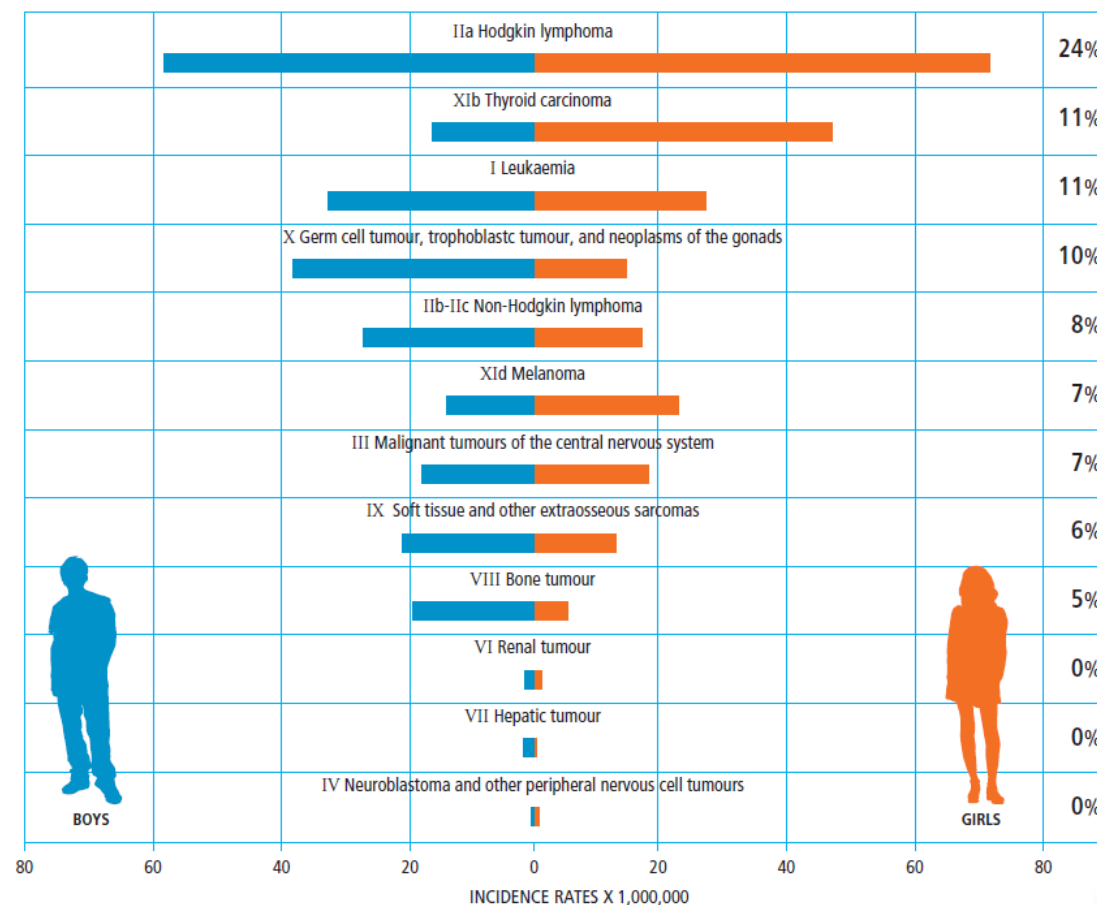
1. TUMORI PEDIATRICI E DEGLI ADOLESCENTI: QUANTI E QUALI

DISTRIBUZIONE DELLE NEOPLASIE PER FASCIA DI ETÀ'

< 14 anni



15 - 19 anni

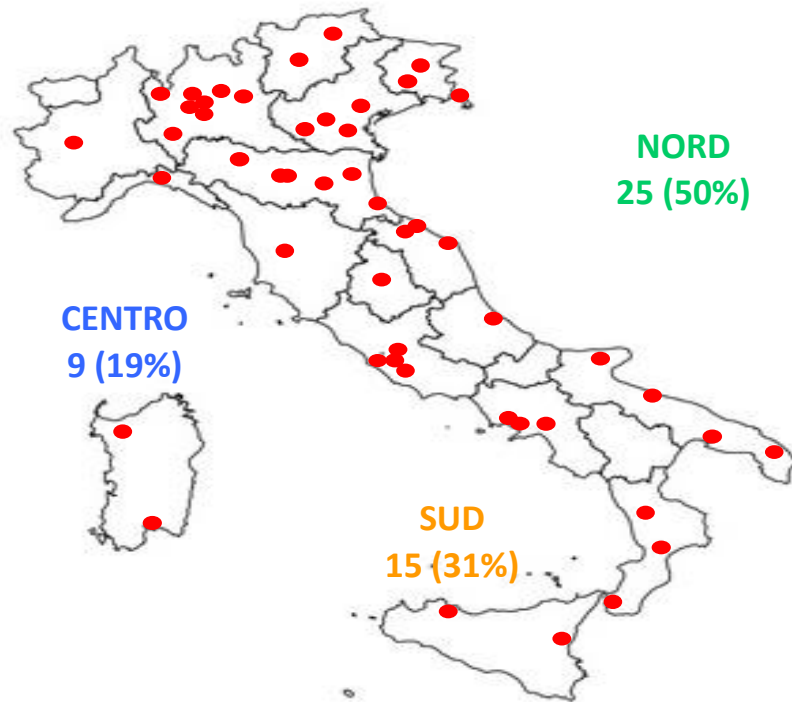


2. TUMORI PEDIATRICI E DEGLI ADOLESCENTI: DOVE VENGONO CURATI

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



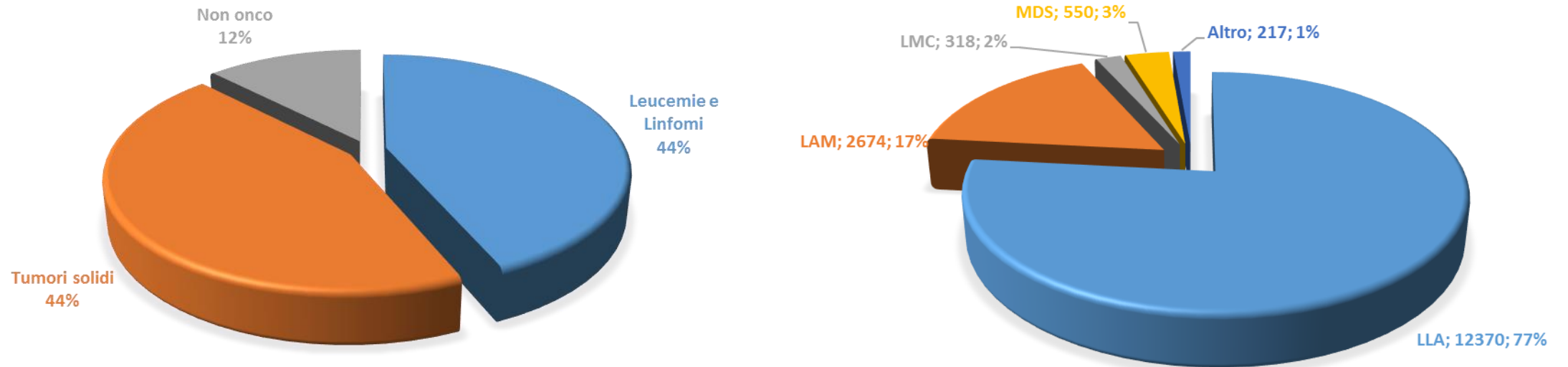
REGISTRO MOD 1.01



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

A
I
E
O
P

Centro Operativo

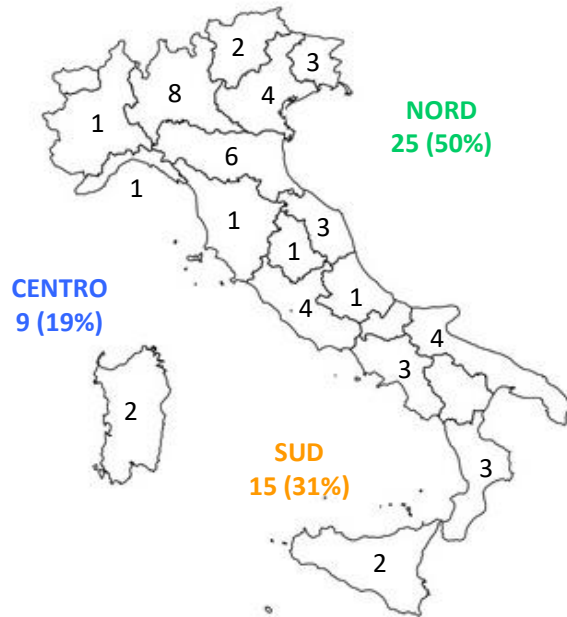


PROTOCOLLO DI STUDIO OSSERVAZIONALE
RETROSPETTIVO-PROSPETTICO SUI SOGGETTI ARRUOLATI
NEI CENTRI AIEOP E IPINET

Codice Protocollo: Mod.1.01

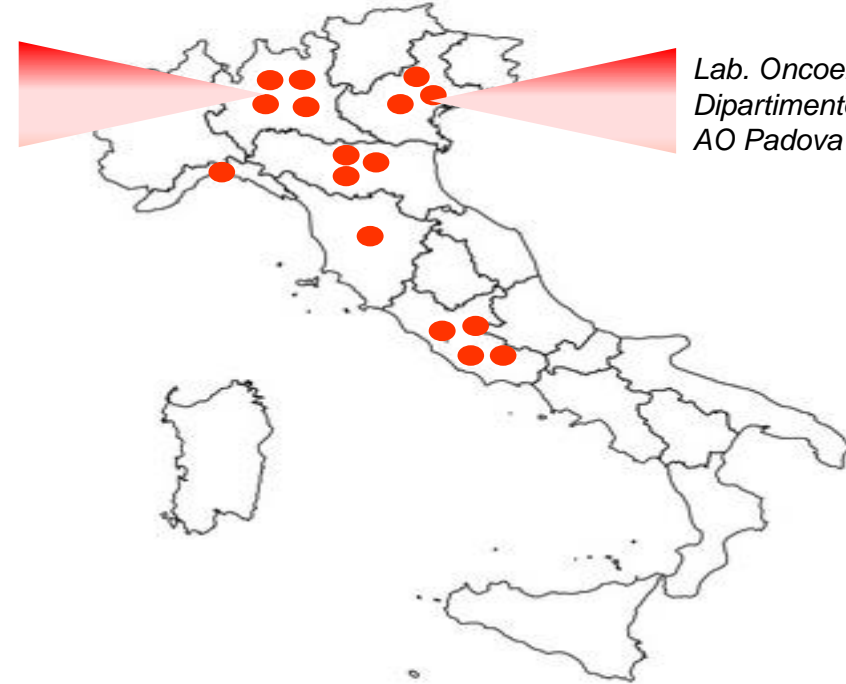
DIAGNOSI CENTRALIZZATA

49 CENTRI AIEOP

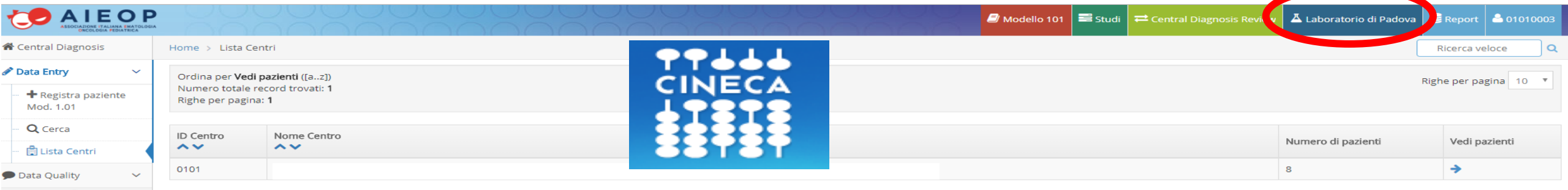


16 LABORATORI DI RIFERIMENTO

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" (circled in red), "Report", and "01010003". Below the navigation bar, the page title is "Central Diagnosis" and the breadcrumb is "Home > Lista Centri". The main content area displays a table with the following columns: "ID Centro", "Nome Centro", "Numero di pazienti", and "Vedi pazienti". The table contains one row with the ID "0101" and 8 patients. A "CINECA" logo is visible in the center of the page.

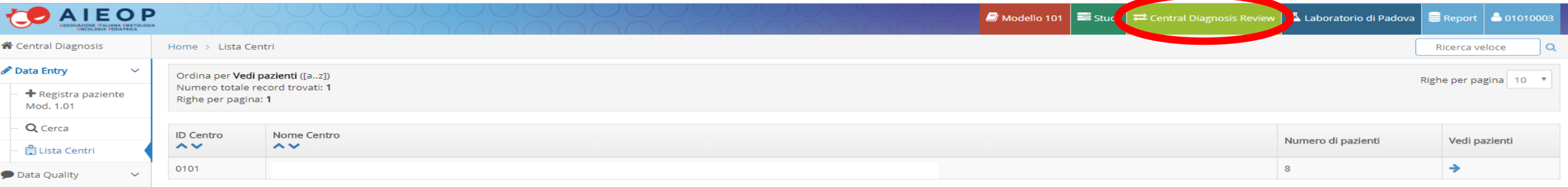
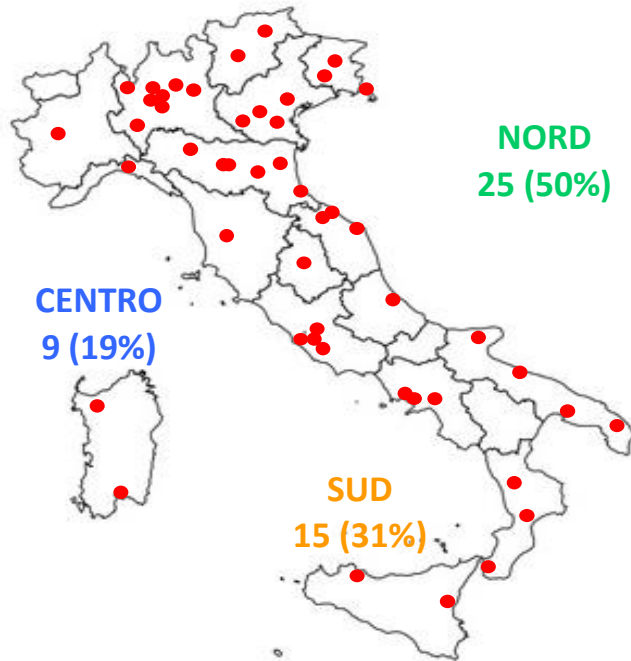
ID Centro	Nome Centro	Numero di pazienti	Vedi pazienti
0101		8	→



DIAGNOSI CENTRALIZZATA

49 CENTRI AIEOP

16 LABORATORI (14 LAB. ANATOMIA PATOLOGICA)



The screenshot shows the AIEOP web application interface. The top navigation bar includes the AIEOP logo, the text "Modello 101", a search icon, and a menu icon. The "Central Diagnosis Review" menu item is highlighted with a red circle. Below the navigation bar, the breadcrumb "Home > Lista Centri" is visible. The main content area displays a search filter "Ordina per Vedi pazienti ([a..z])", the number of records found "Numero totale record trovati: 1", and a table with the following data:

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

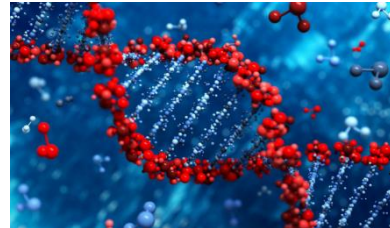
Gold standard per l'ottimizzazione dei risultati clinici



3. QUALI SONO I FATTORI DI RISCHIO DEI TUMOR 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

Cancer type	Syndrome/mutated gene (alphabetical order)
Myelodysplastic syndrome	ANKRD29 (MIM 610855) (Nishi et al., 2013); congenital neutropenia (MIM 202700) (Freedman & Alter, 2002); dyskeratosis congenita (MIM 602377); CTC1, MIM 613129; DKC1, MIM 200126; NOP2, MIM 604470; NOP10, MIM 606471; PARN, MIM 604212; RTEL1, MIM 608833; TERC, MIM 602322; TERT, MIM 181720; TINF2, MIM 604237; and WDR92, MIM 612645 (Jaber et al., 2009); ETV6 (MIM 605658) (Zhang, Chuzhi, et al., 2010); Fanconi anemia (FANCA-V, MIM 607139, 300515, 613899, 601515, 613968, 613776, 603667, 614082, 611380, 609054, 614083, 609644, 610832, 613390, 631951, 615372, 178617, 113705, 616435, 602375, 604949) (Jahn, 2014); GATA2 (MIM 137295, 15% of primary pediatric MDS, 70% in adolescents with MDS with -7)
Myoma	PRKAR1A (MIM 1888)
Nephroblastoma	AXL1 (MIM 612990) (MIM 604610) (Nae) (Reid et al., 2005); DICER1 (MIM 6046) (1998); PALB2 (MIM 606710, 2%) (MIM 600771, 2%)
Neuroendocrine tumor, carcinoid	PPK (MIM 609551); 191092L (98) (MIM 604610) (Nae)
Pancreatic islet cell tumor	MEN1 (MIM 612723) (Walsh, Muller, & H)
Paraganglioma/pheochromocytoma	FH (MIM 136850) (C) 613675 (Davis et al., 2008); 185470, 6 (MIM 608357) (Nae et al., 2010)
Parathyroid carcinoma	CDC73 (MIM 607392)
Pheoblastoma	DICER1 (MIM 604624) (Bartsch, 2006)
Pharyngeal adenoma	AP (MIM 605151)
Pharyngeal leiomyoma	DICER1 (MIM 604624)
Pleuropulmonary blastoma	DICER1 (MIM 604624)
Renal cell carcinoma	BAP1 (MIM 600389) (Tomlinson et al., 2007); MET (MIM 156845) 607128 (Moser, 2) (MIM 605284) (1998)
Retinoblastoma	RBI (MIM 614041, 5)
Rhabdoid tumor	SMARCB1 (MIM 6016)
Schwannoma	NF2 (MIM 607279; 6) (Kirschner et al., 20)
Schwannomatosis	LTFR1 (MIM 608574) 2007
Sertoli Leydig cell tumor	DICER1 (MIM 604624)
Spiral cord ependymoma	NF2 (MIM 607279, 6)
Squamous cell carcinoma	Adrenomedullary (MIM 60125) 20025; NF1 (MIM 162700) 602332; TERT, MIM 608516 (MIM 608516) (Fancos anemia (FA) 611380, 609054, 6) 602643 (Alter et al., 2005); TSC1 (MIM 602526) atreticoma
Acute lymphoblastic leukemia (low hypodiploid)	TP53 (MIM 191170, 40%) (Kleinfeld et al., 2013)
Adrenocortical carcinoma	Beckwith-Wiedemann (MIM 130650) (Musa et al., 2016); TP53 (MIM 191170) (Wassenaar et al., 2015)
Anaplastic rhabdomyosarcoma	TP53 (MIM 191170, 80%) (Hettner et al., 2014)
Basal cell carcinoma	PATCH1 (MIM 601309) (Gallini et al., 1992); PTC42 (MIM 603673) (Pan et al., 2008); SUFU (MIM 607035) (Fratantonio et al., 2009)
Chordoma	T (brachyury homolog) (MIM 601397) (Yang et al., 2009)
Chorioid plexus carcinoma	TP53 (MIM 191170, 16-35%) (Merino et al., 2015)
Colorectal carcinoma	APC (MIM 611731) (Kinzler et al., 1991); BMPR1A (MIM 601299) (Zhou et al., 2001); EPICAM (MIM 185535); MLH1 (MIM 120434); MSH2 (MIM 600509); MSH4 (MIM 600678); PMS2 (MIM 600259) (Wheeler & Kozak, 2010); MSH3 (MIM 600887) (Adam et al., 2016); MLH1 (MIM 604923) (Farrington et al., 2005); NTHL1 (MIM 602468) (Weaver et al., 2015); POLE (MIM 174762) (Wheeler et al., 2016); POLD1 (MIM 174761) (Poles et al., 2013); PTEN (MIM 601728) (Lynch et al., 1997); SMAD4 (MIM 600978) (Hewes et al., 2001); STK11 (MIM 602216) (Jenne et al., 1998)
Cystic neoplasm	DICER1 (MIM 604624, 75%) (Doros, Rossi et al., 2014)
Endometrioid sarcoma	VHL (MIM 608537) (Dahl, Liu, Rousseau, Yankel, & Raman, 1994)
Fetal rhabdomyoma	PATCH1 (MIM 601309); SUFU (MIM 607035) (Graf, 1987)
Gastrointestinal stromal tumor	KIT (MIM 164920) (Buzski et al., 2000); NF1 (MIM 163475) (Pan, Liang, & Xian, 2014); PDGFRA (MIM 173490) (Chompret et al., 2004); SDHx (MIM 600857, 185470, 602413, 602690) (Bolkos et al., 2016)
Glioma of the optic pathway	NF1 (MIM 613675, 30%) (Jones et al., 2012)
Gonadoblastoma	NF1 (MIM 607102) (Fisher et al., 2013); Ullrich-Turner syndrome (Cliban, Lopez Maril, Marino, Garcia de Davila, & Gallego, 2015); other disorders of sex differentiation (Ulbricht & Young, 2014)
Hemangioblastoma	VHL (MIM 608537) (Kinney & Fitzgerald, 1947)
Hepatoblastoma	APC (MIM 611731, 10%) (Avrutz et al., 2006); Beckwith-Wiedemann (MIM 130650) (Musa et al., 2016); GPC3 (MIM 600370) (CPC (MIM 300148) (Kouki et al., 2014); RNF7 (MIM 602113) (Tsunoda et al., 2010); NF1 (MIM 613675) (Ikar et al., 2007); NDS1 (MIM 604681) (Kato et al., 2009); TP53 (MIM 191170) (Nichols et al., 2001; Yoshida et al., 2012)
Hepatocellular carcinoma	ARPC11 (MIM 602201) (Vashistha et al., 2014); AGL (MIM 610868) (Zarganeh et al., 2009); APC (MIM 611731) (Gruner et al., 1998); CDKN2A (MIM 600140) (Chaubert et al., 1997); FAH (MIM 613871) (Goldman King, Tatham, & Scott, 2006); FANCA (MIM 607139, 300515, 613899, 601045, 613984, 613976, 602447, 614082, 611360, 609054, 614085, 609644, 610832, 613290, 613951, 615372, 178617, 113705, 614435, 600375, 604094) (Abrahamson, Manz, Klappenburg, & Grottelberg, 1986); GPC3 (MIM 600370) (Cristofari et al., 2010); HMBE (MIM 609704) (Schneider-Yin et al., 2012); PFOX (MIM 600923) (Schneider-Yin et al., 2015); PRKAR1A (MIM 188830) (Gennar, Suvastik, Hovarth, Pizzocci, & Ciocganu, 2008); SPTBN1 (MIM 616086) (Essert et al., 2014)
Infiltrative myofibromatosis	NCF1 (MIM 600276) (Lee, 2013); POF1B (MIM 173410) (Cheung et al., 2013; Martignetti et al., 2013)
Juvenile myelomonocytic leukemia	CBL (MIM 165360, 12%) (Nemmer et al., 2010); KRAS (MIM 190070) (Schubert et al., 2004); NF1 (MIM 163675, 12%) (Pfloto et al., 2007; Sibó et al., 1997); NRAS (MIM 164790) (De Filippi et al., 2009); PTPN11 (MIM 176870) (Suh et al., 2004; Tartaglia et al., 2002)
Large cell calcifying Sertoli cell tumor	PRKAR1A (MIM 188830) (Dostal, Kirschner, & Carney, 2001); STK11 (MIM 602216) (Gourgat, Saloubert, & Suvastik, 2012)
Malignant nerve sheath tumor	NF1 (MIM 613675) (Monod, Pallas, Pesle, & Labeguerie, 1951); TP53 (MIM 191170) (Chao et al., 2007)
Medullary thyroid cancer	RET (MIM 164761) (Bohats et al., 1994; Mulligan et al., 1993)
Medulloblastoma	APC (MIM 611731) (Alizadeh et al., 2007); BRCA2 (MIM 600203) (Giri et al., 2005); MSH1 (MIM 120434) (Mud) (MIM 600299); MSH2 (MIM 600678); PMS2 (MIM 600259) (Lubala et al., 2013); PALB2 (MIM 610355) (Reid et al., 2007); PTC1 (MIM 601309) and SUFU (MIM 607035) (Bragazzi et al., 2012); Gorlin et al., 1965; Smith et al., 2014; SMCHD1 (MIM 602508) (Thigg et al., 2016); TP53 (MIM 191170) (Wood et al., 2014; Pflot et al., 2010; Zhukova et al., 2013)
Melanoma	BAP1 (MIM 600389) (Habrour et al., 2010); CDKN4 (MIM 123829) (Mahan et al., 2005); CDKN2A (MIM 600160) (Kronman et al., 1994); MCTE1 (MIM 151555) (van der Velden et al., 2001); MYT1 (MIM 156843) (Bernstein et al., 2011); POLD1 (MIM 174760) (Aboude et al., 2015); POT1 (MIM 606478) (Sh et al., 2014); TERT (MIM 181720) (Horn et al., 2012)
Meningioma	NF2 (MIM 607278) (Friedland et al., 1991); PTC1 (MIM 601309) (Rijina, Mitsuhashi, Suzuki, Oka, & Fujii, 2012); PTEN (MIM 601728) (Yakubov et al., 2016); SMARCB1 (MIM 601607) (Ammerlaan, Houben, Tijssen, Wessling, & Hakelbom, 2008); SMARCE1 (MIM 601111) (Smith et al., 2013); SUFU (MIM 607035) (Anavikko et al., 2012); WDR (MIM 604611) (Magnum, 1953; rarely MEN1 (Kaplan et al., 2004)

^aModified Jongmans criteria (Jongmans et al., 2016).

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).

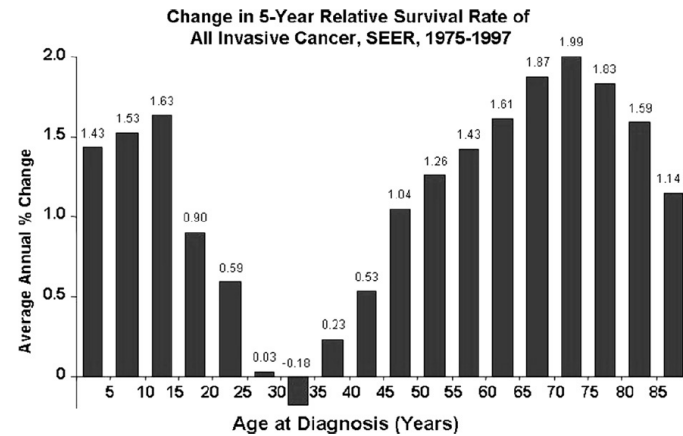
4. QUALI SONO I SINTOMI CHE DEVONO ALLARMARE?

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

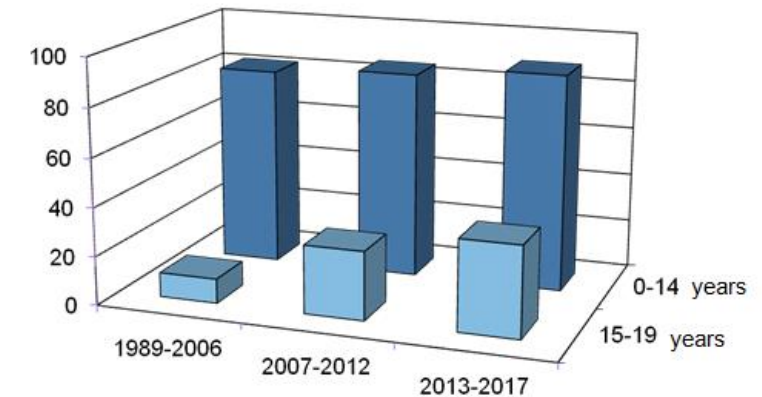
4. QUALI SONO I SINTOMI CHE DEVONO ALLARMARE?

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?

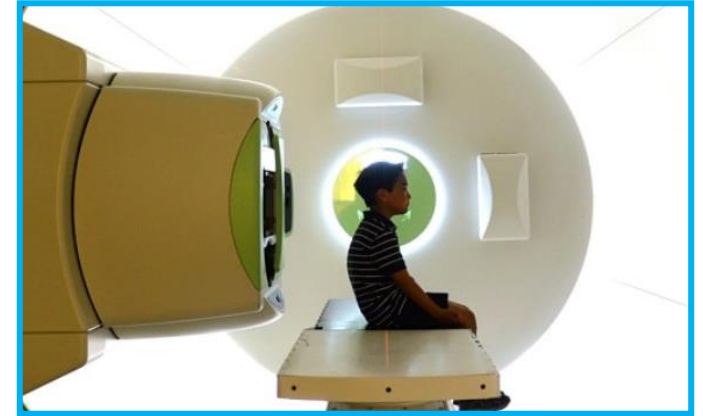


CHEMIOTERAPIA

IMMUNOTERAPIA



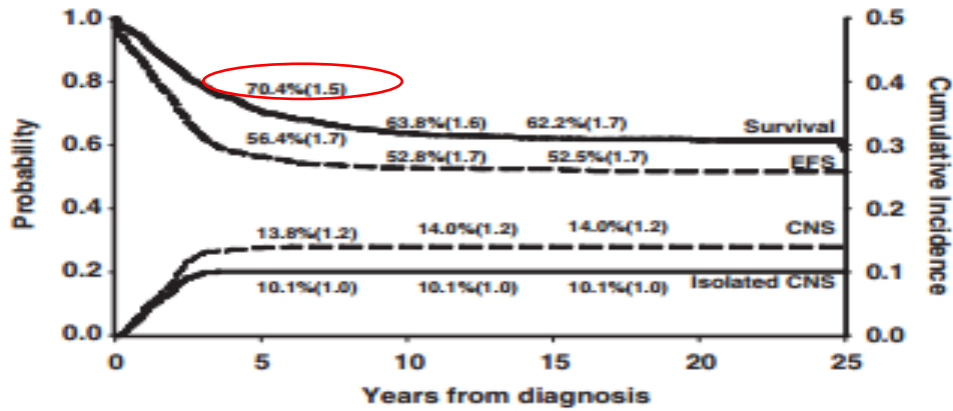
CHIRURGIA



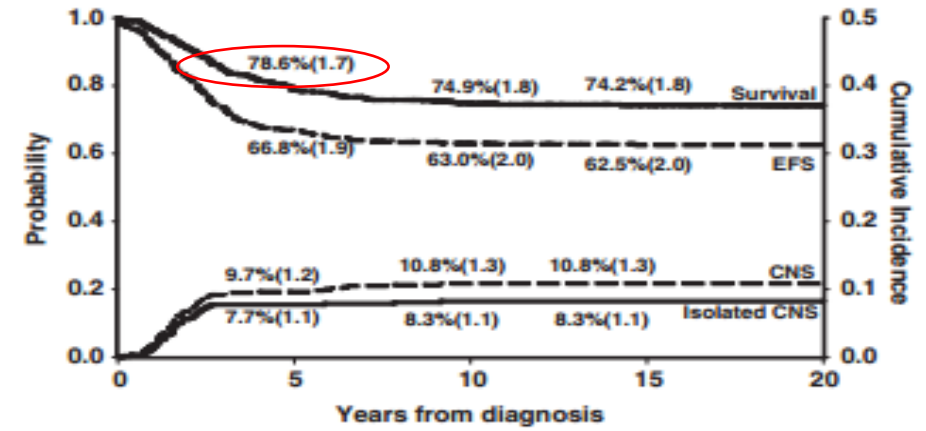
RADIOTERAPIA

LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA

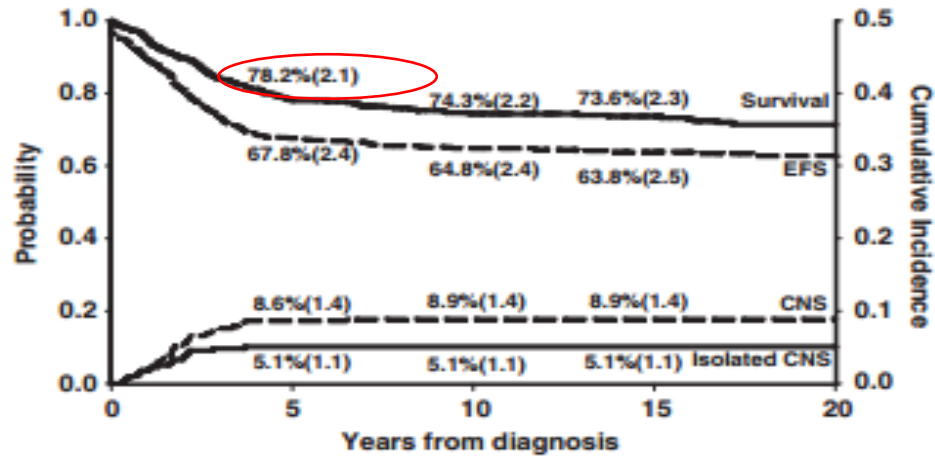
AIEOP-82



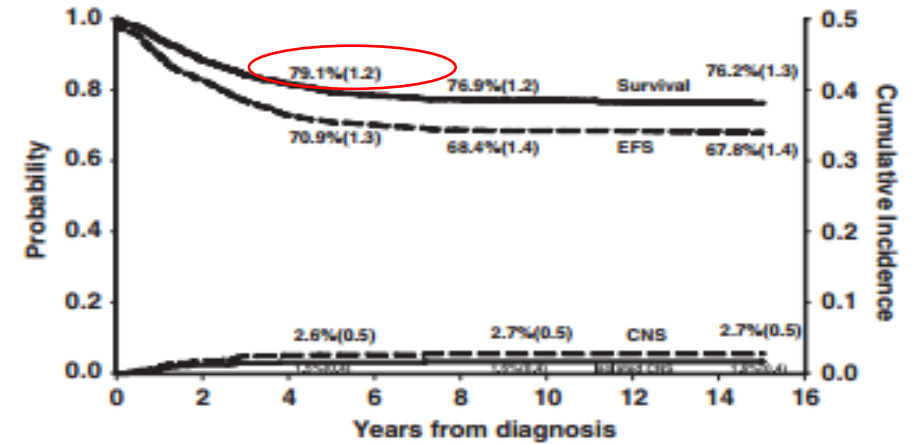
AIEOP-87



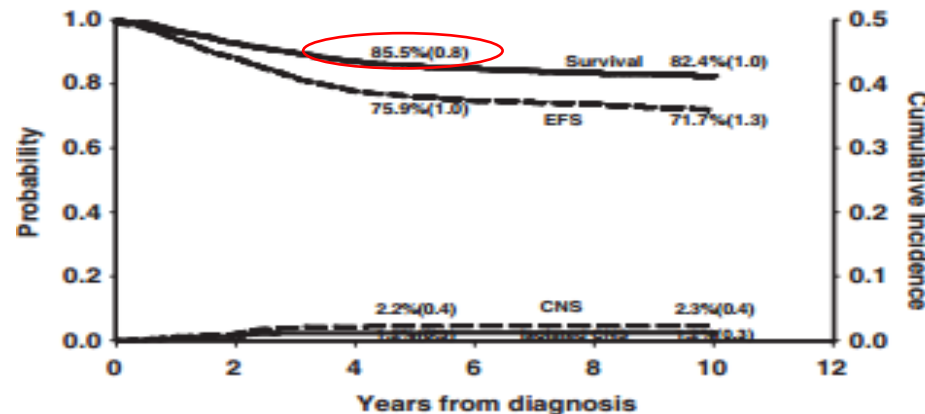
AIEOP-88



AIEOP-91



AIEOP-95

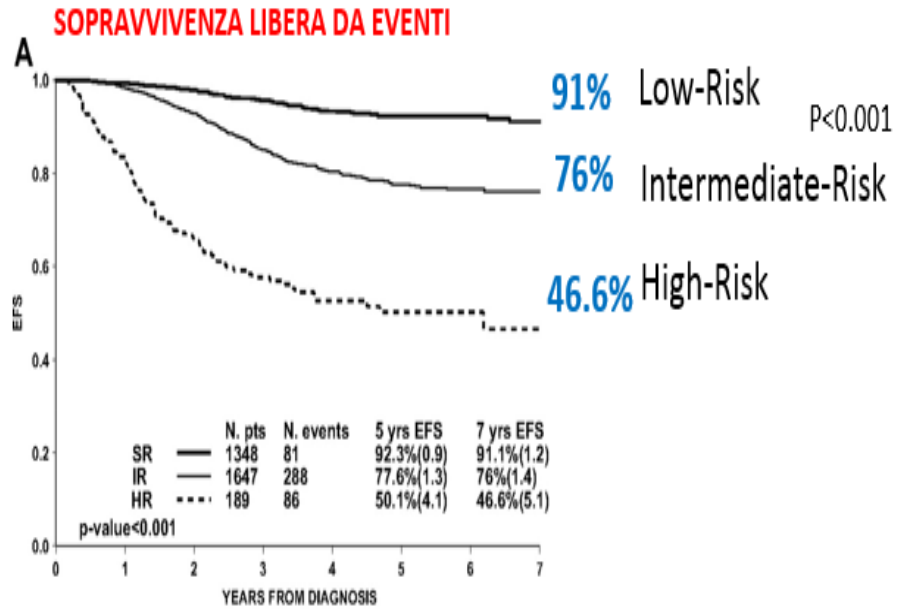


Conter et al, Leukemia 2010

LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA

PROTOCOLLO AIEOP-BFM LLA 2000

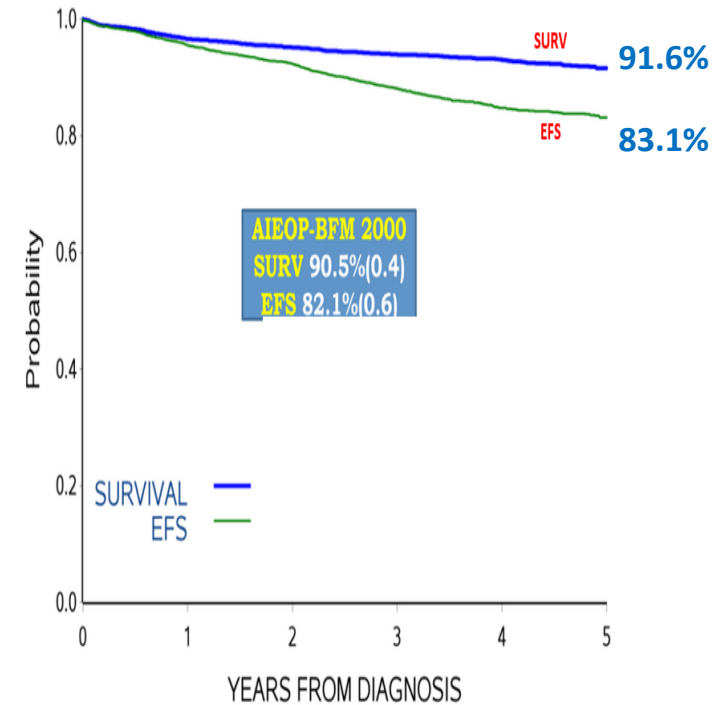
N=3184



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_{BZM}

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

HR-3'

2. Blina cycle + i.th. MTX

MRD TP HR Blina2 d29

MRD TP HR3

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

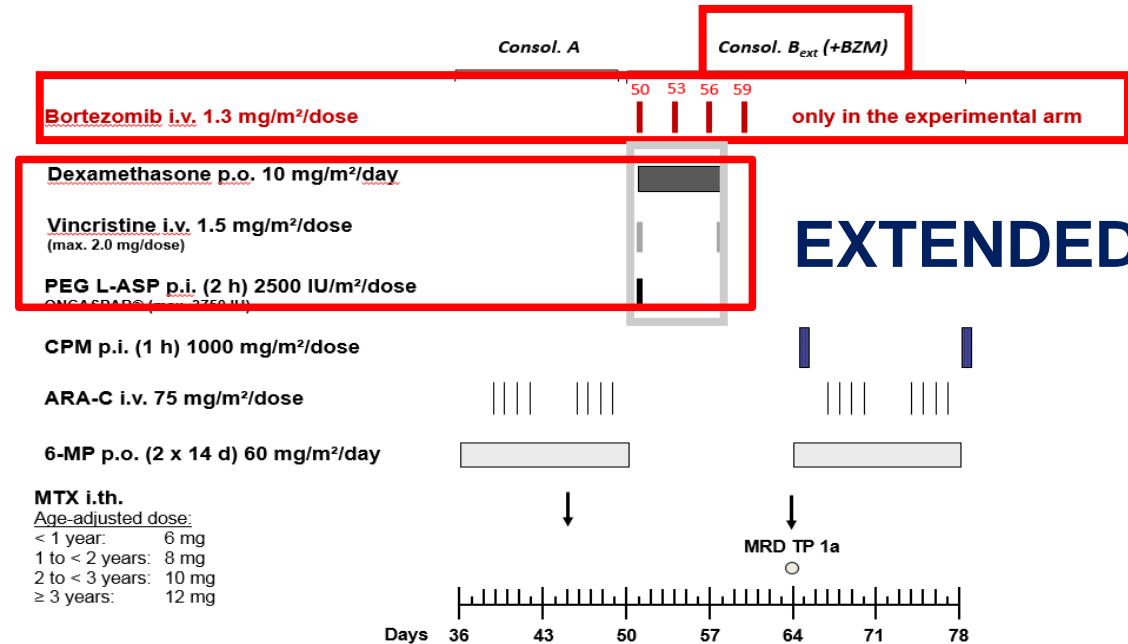
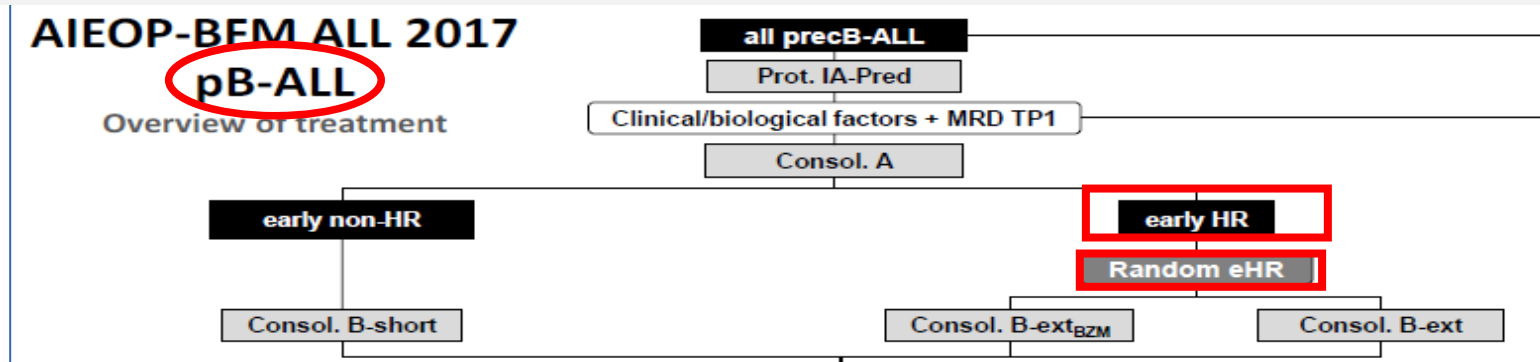
alloHSCT

*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.

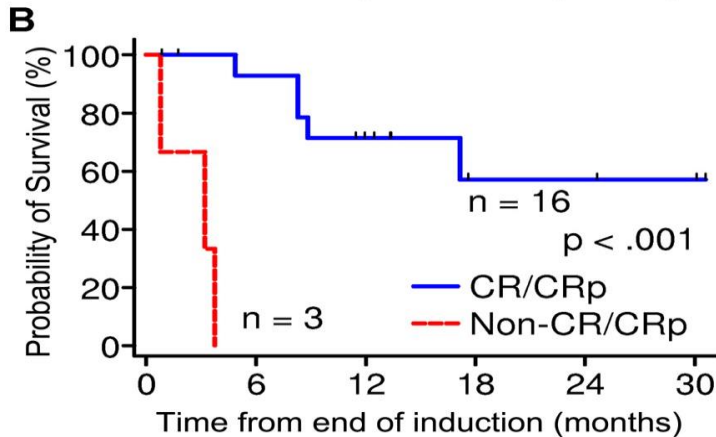
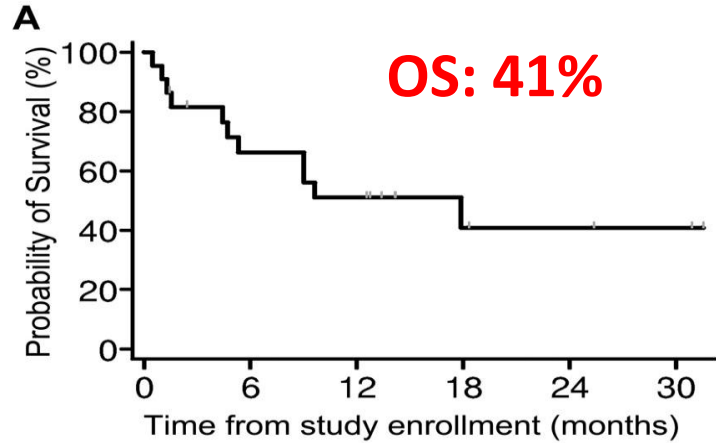
Randomization R-eHR:

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?



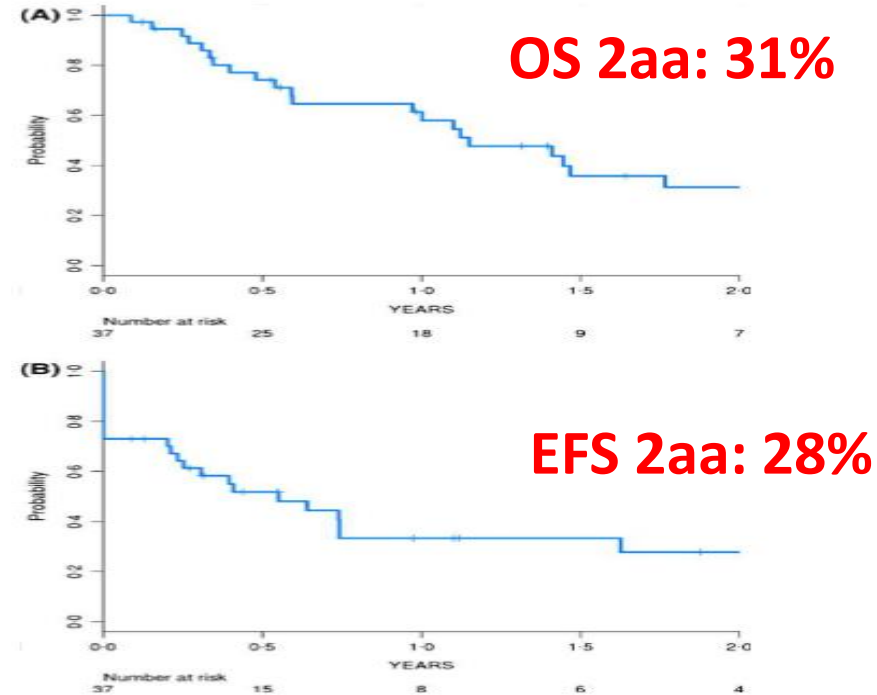
BORTEZOMIB: INIBITORE DEL PROTEASOMA

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

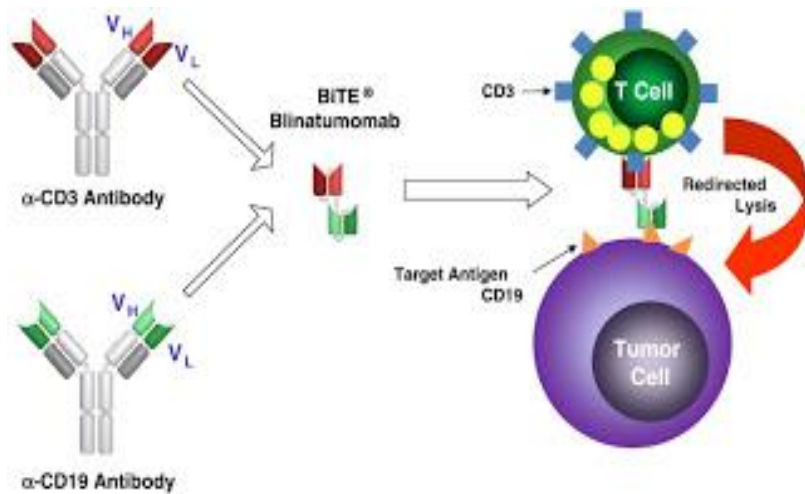
52% (14 pz): MRD < 0.1%

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®

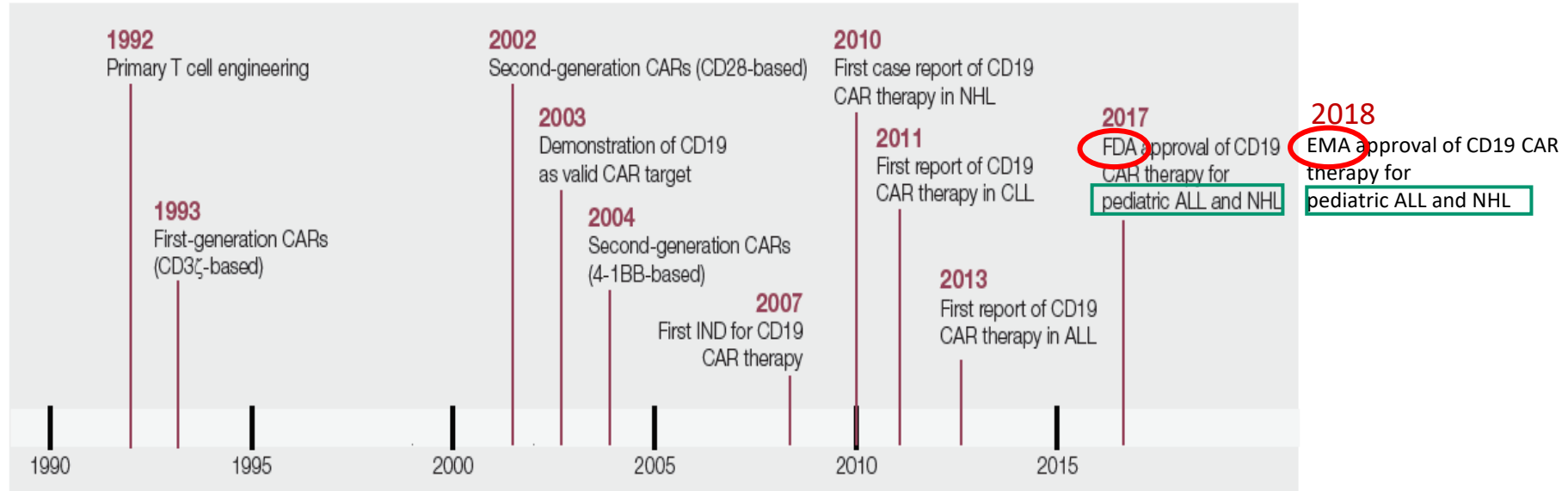
2 siti di legame: uno per il CD3 (cellule T) e uno per il CD19 (cellule B)

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

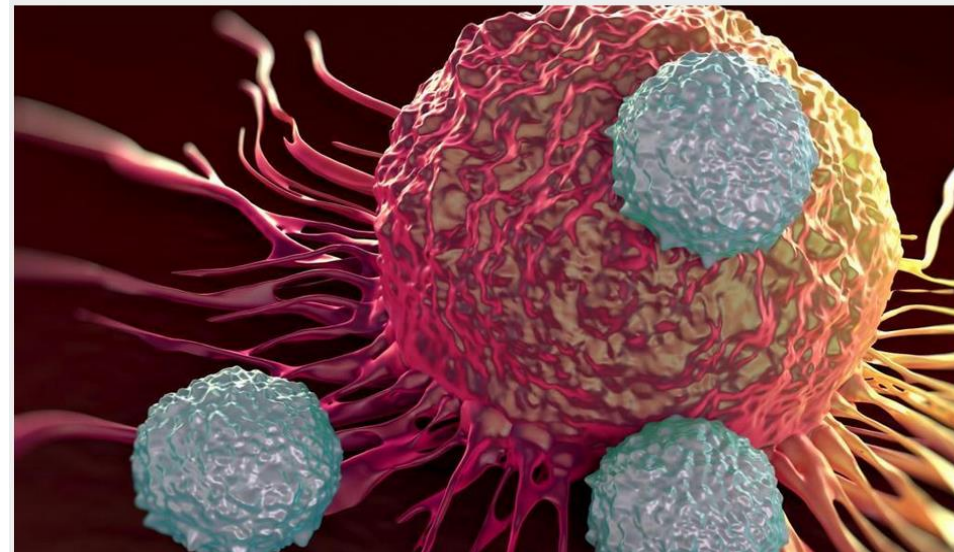
**LA TECNOLOGIA BiTE AL CENTRO DELLA SCENA NEL
PERCORSO DELL'INNOVAZIONE TERAPEUTICA**

AMGEN

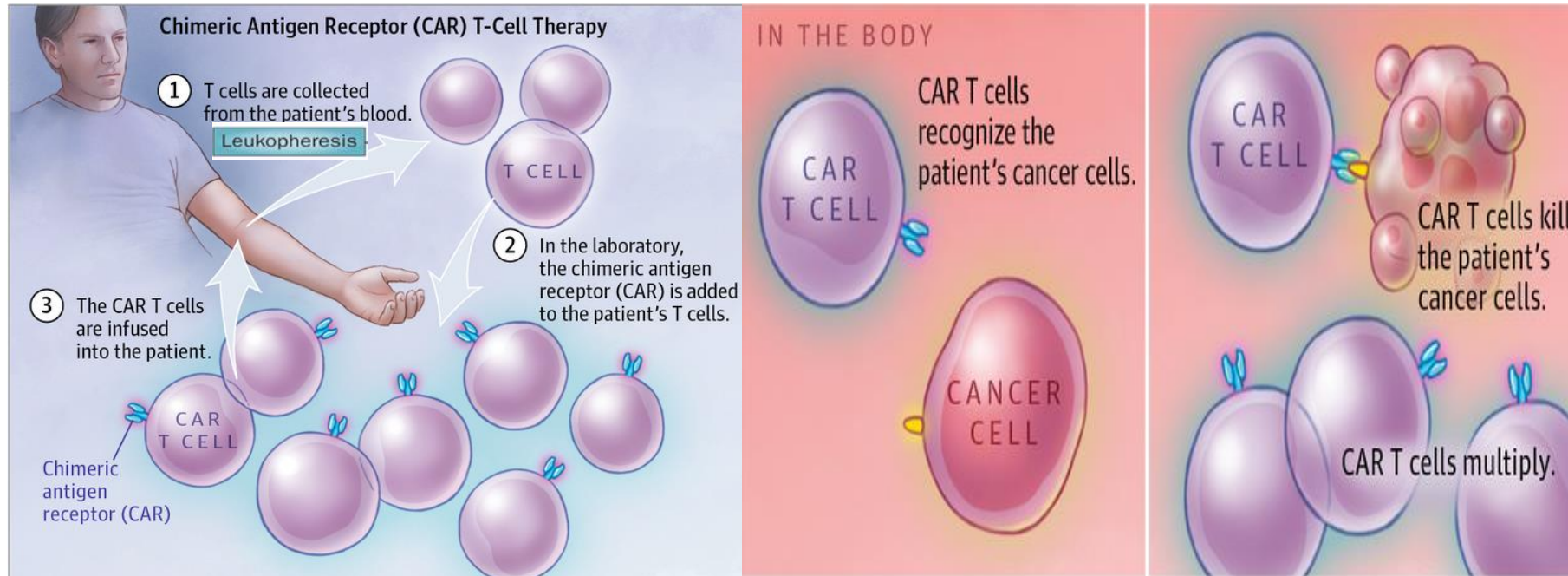
Chimeric antigen receptor T (CAR-T) cells: NUOVA FRONTIERA DI CURA



Sadelain M, Cell 2017



Chimeric antigen receptor T (CAR-T) cells

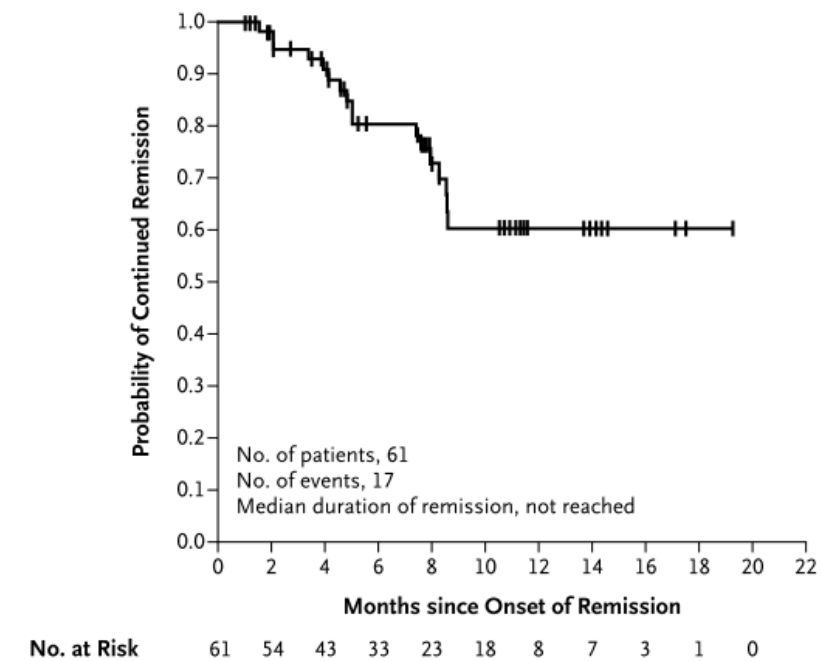


Le cellule CAR-T vengono prodotte per ogni singolo paziente, utilizzando le sue stesse cellule.

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



B Event-free and Overall Survival

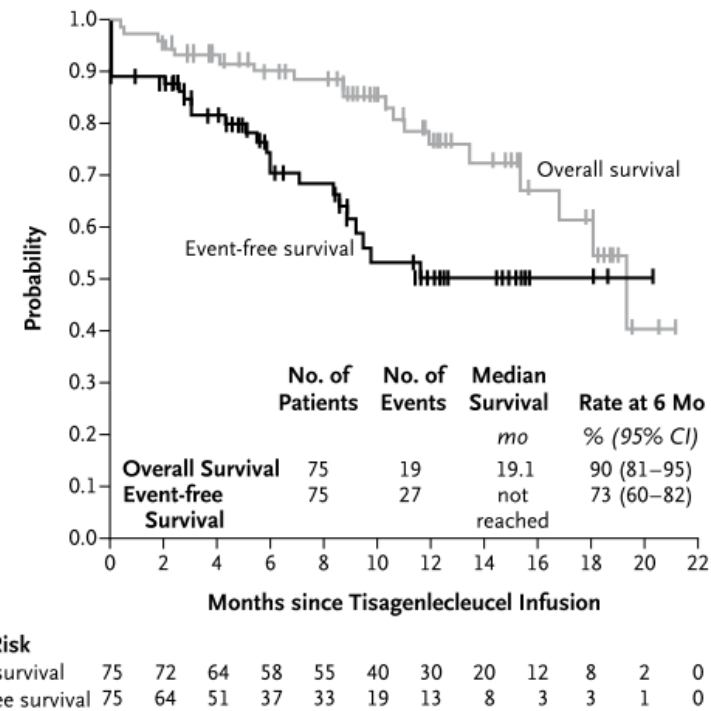


Table 3. Adverse Events of Special Interest within 8 Weeks after Infusion, Regardless of Relationship to Tisagenlecleucel.*

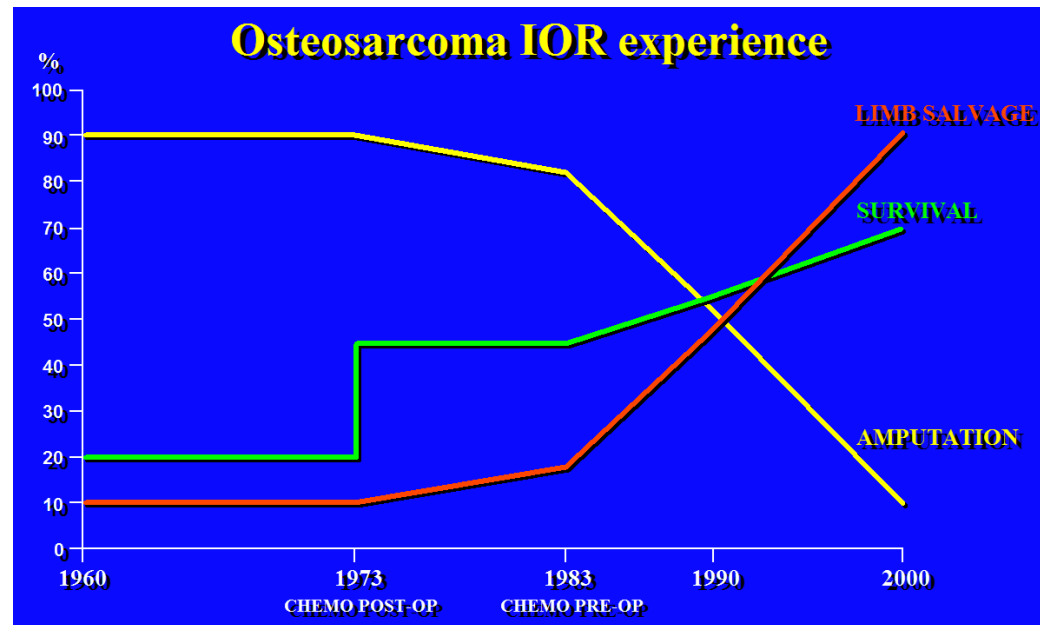
Type of Event	Any Grade (N=75)	Grade 3 (N=75)	Grade 4 (N=75)
	<i>number of patients (percent)</i>		
Any adverse event of special interest	67 (89)	26 (35)	30 (40)
Cytokine release syndrome	58 (77)	16 (21)	19 (25)
Neurologic event	30 (40)	10 (13)	0
Infection	32 (43)	16 (21)	2 (3)
Febrile neutropenia	26 (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

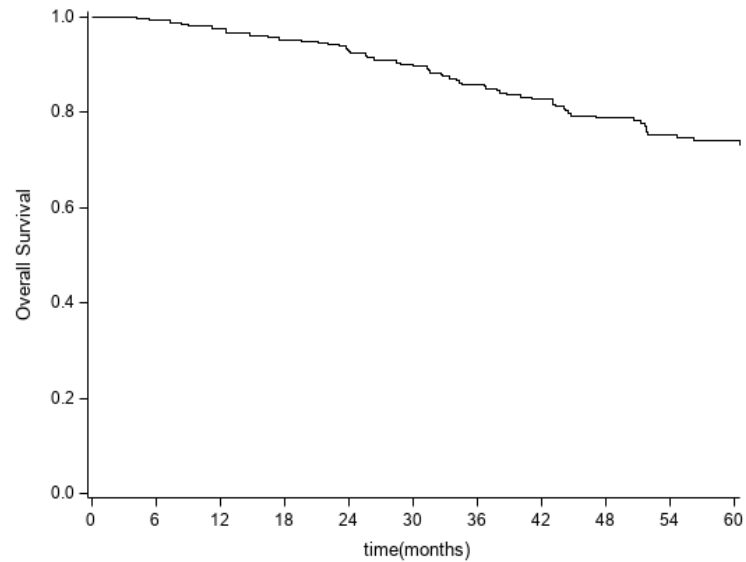
ISG-OS2



Overall Survival (OS)

FUP mediano 60 mesi (range 3 – 102.2)

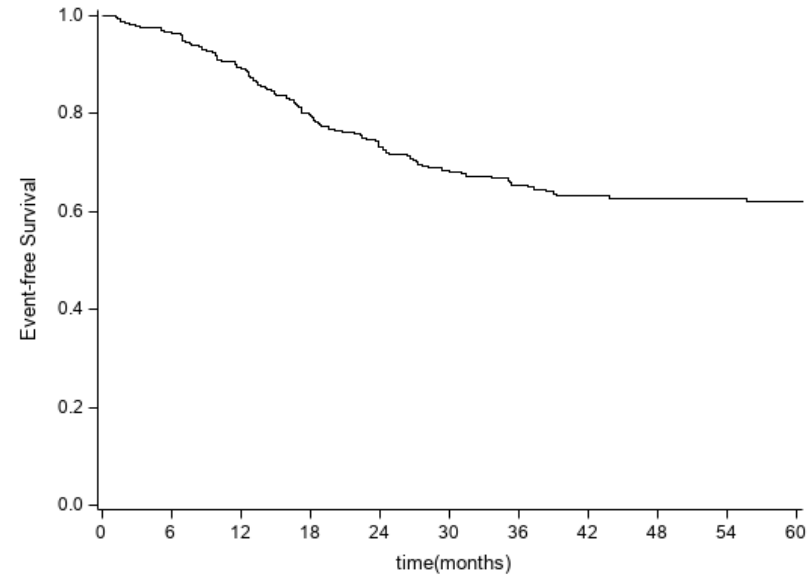
OS 3 anni: 85.8% (95% CI 81-89.6)



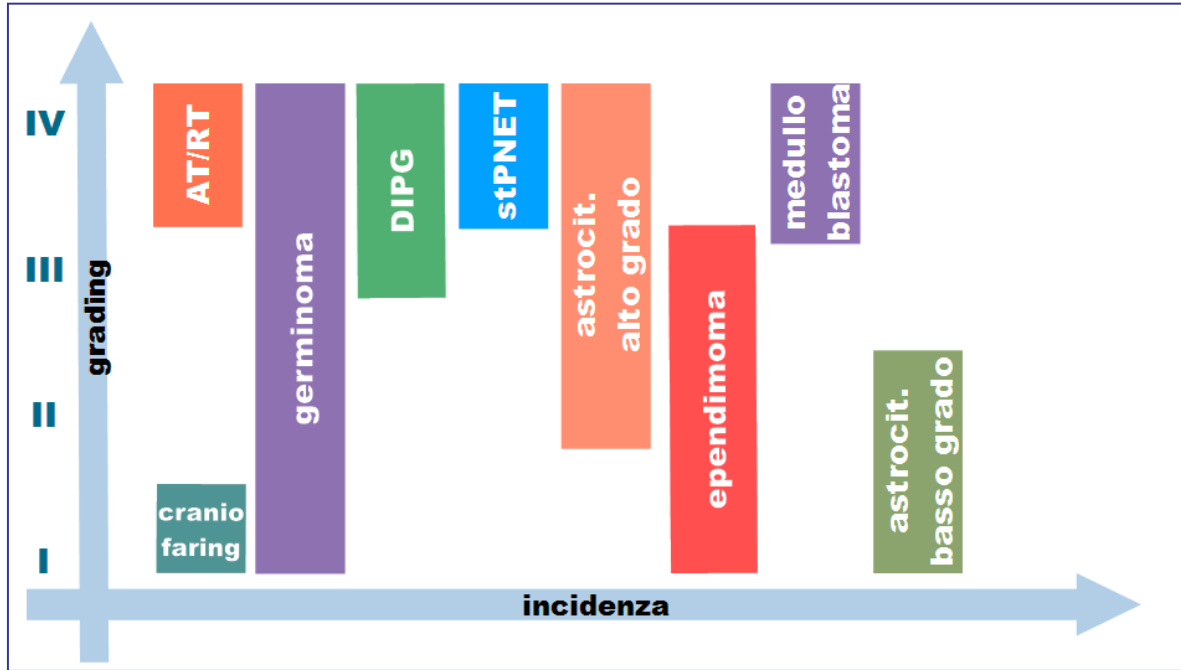
Event-free survival (EFS)

FUP mediano 58 mesi (range 1.2 – 102.2)

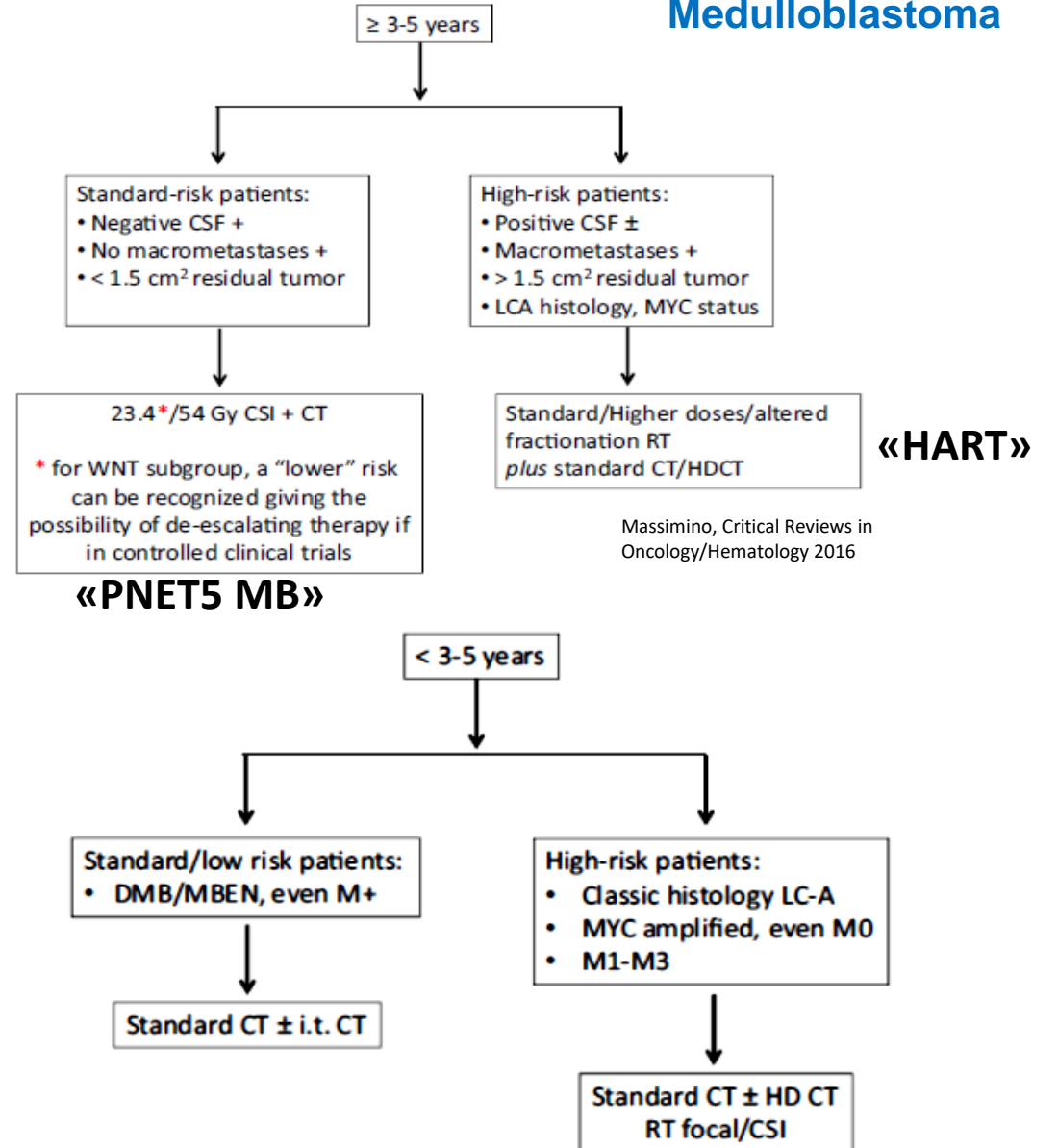
EFS 3 anni: 65.5% (95% CI 59.4-70.9)



TUMORI CEREBRALI

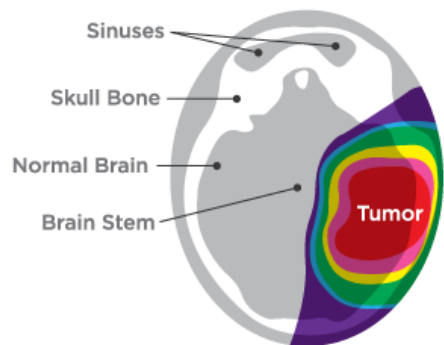


Medulloblastoma

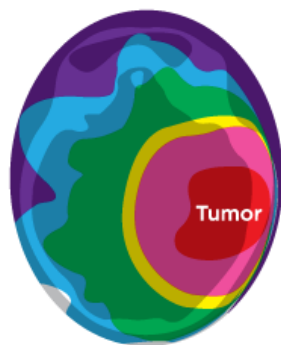


TERAPIA CON PROTONI

PROTONS



CONVENTIONAL RADIATION

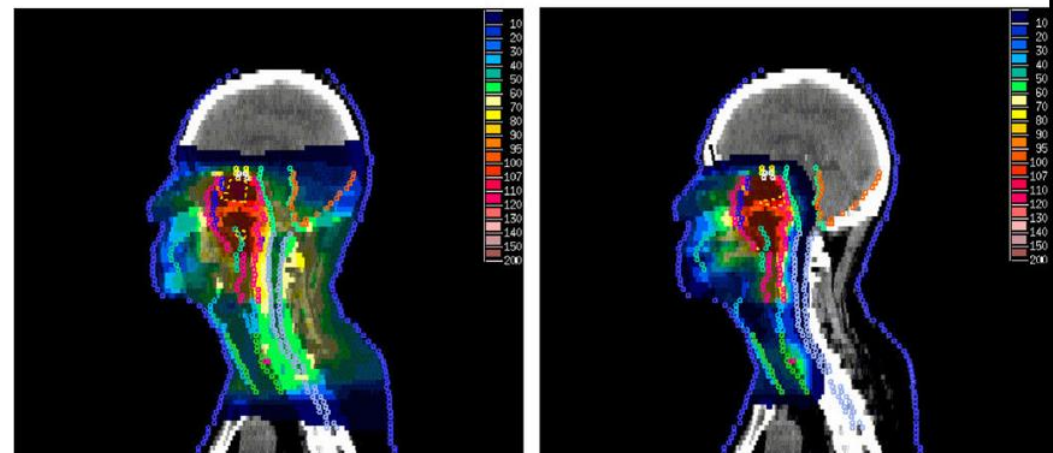
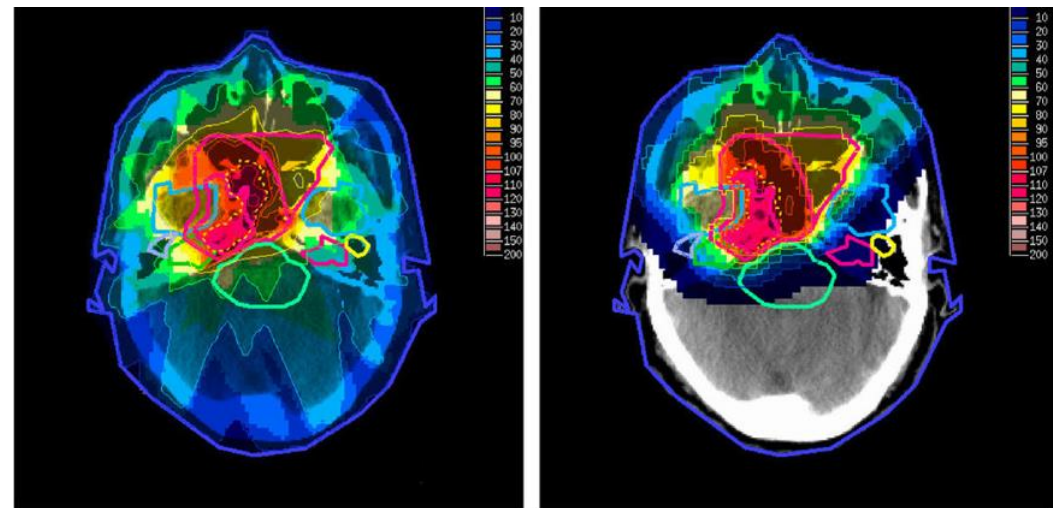


These images show the areas exposed to radiation during treatment.



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)
secondo 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 ²	Dactinomicina
Cisplatino	Methotrexate ≥ 12 g/m ²
Ciclofosfamide ≥ 1 g/m ²	Procarbazina (orale)
Citarabina 3 g/m ² /dose	Streptozocina
RISCHIO MEDIO (30%-90%)	
Azacitidina	Ifosfamide
Carmustina ≤ 250 mg/m ²	Imatinib (orale)
Clofarabina	Irinotecan
Ciclofosfamide < 1 g/m ²	Lomustine
Ciclofosfamide (orale)	Methotrexate ≥ 250 mg/m ² e <12 g/m ²
Citarabina > 200 mg/m ² e < 3 g/m ²	Oxaliplatino > 75 mg/m ²
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 ² e < 250 mg/m ²
Citarabina ≤ 200 mg/m ²	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 ²
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
5-HT3 antagonisti (antiserotoninergici)	ondansetron, granisetron, palonosetron	<u>prima scelta</u> , molto efficaci e con alto indice terapeutico
Steroidi	desametasone, metilprednisolone	molto utilizzati, utili soprattutto <u>in associazione con 5-HT3 antagonisti</u> , di cui <u>potenziano l'effetto</u>
NK1 antagonisti	Aprepitant (solo per os), fosaprepitant (<i>off-label</i> in pediatria)	da usare in associazione con HT3-antagonisti e steroidi
Antidopaminergici	metoclopramide, domperidone	usati <u>molto poco in Pediatria</u> a causa di effetti collaterali neurologici e allungamento del QT (<i>off label</i>)
Antistaminici di prima generazione	clorfenamina, idrossizina	utilizzo empirico; si sfrutta <u>l'effetto antiemetico e sedativo collaterale</u>
Benzodiazepine	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

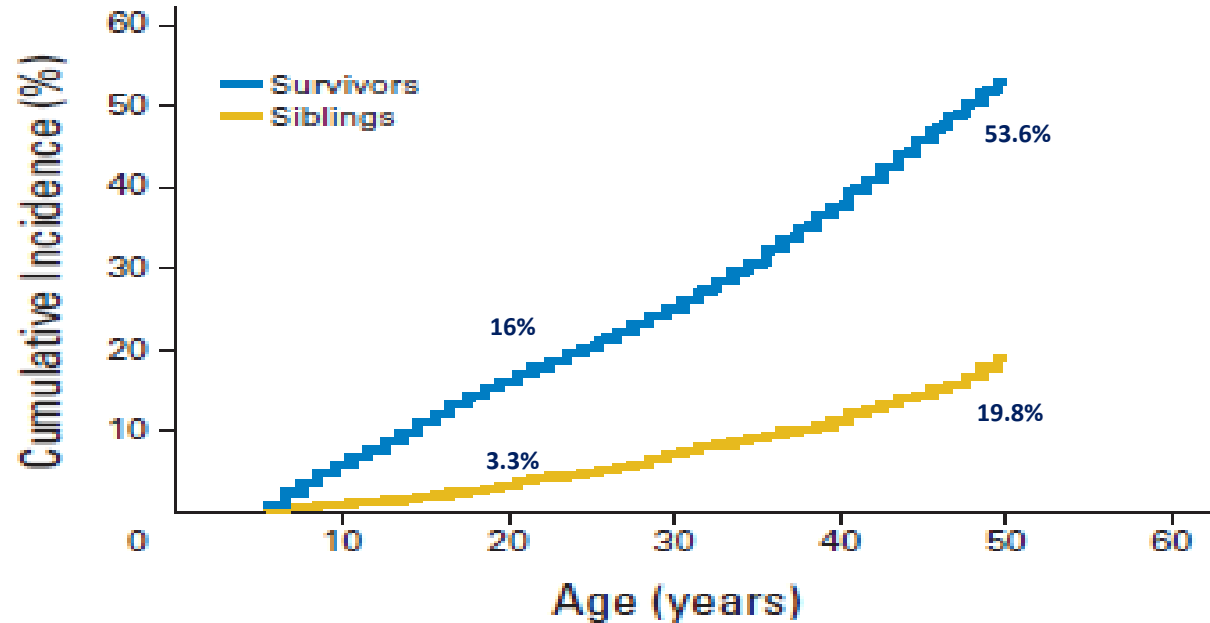
Controllo del dolore: da anestetici topici ad analgesici sistemici (paracetamolo, tramadolo, morfina)

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

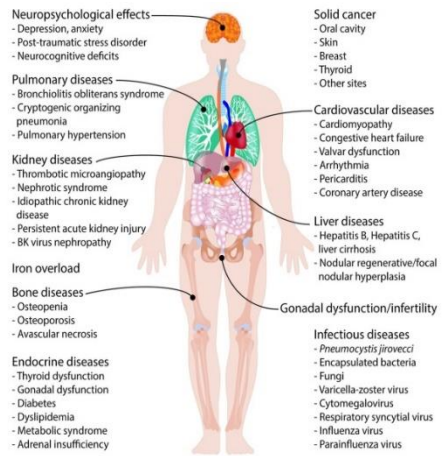
Grado 4: disabilitante o a rischio di vita

Grado 5: fatale

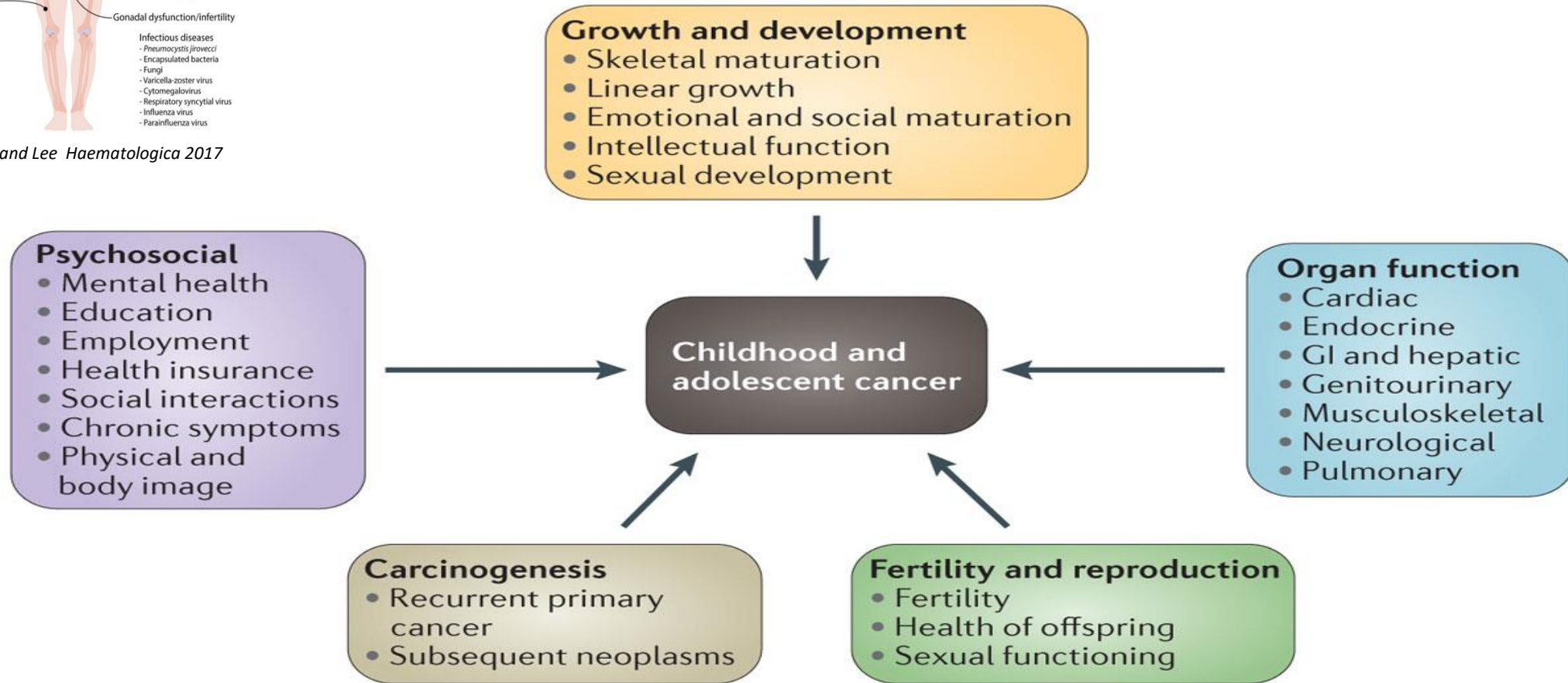
- 2/3 dei lungo-sopravvivenenti presenta almeno una alterazione cronica dello stato di salute
- 1/4 presenta una condizione severa o a rischio di vita

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

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

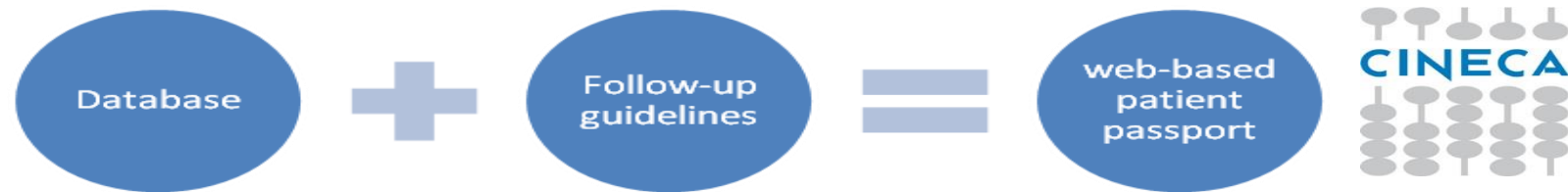


Inamoto and Lee *Haematologica* 2017





- 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

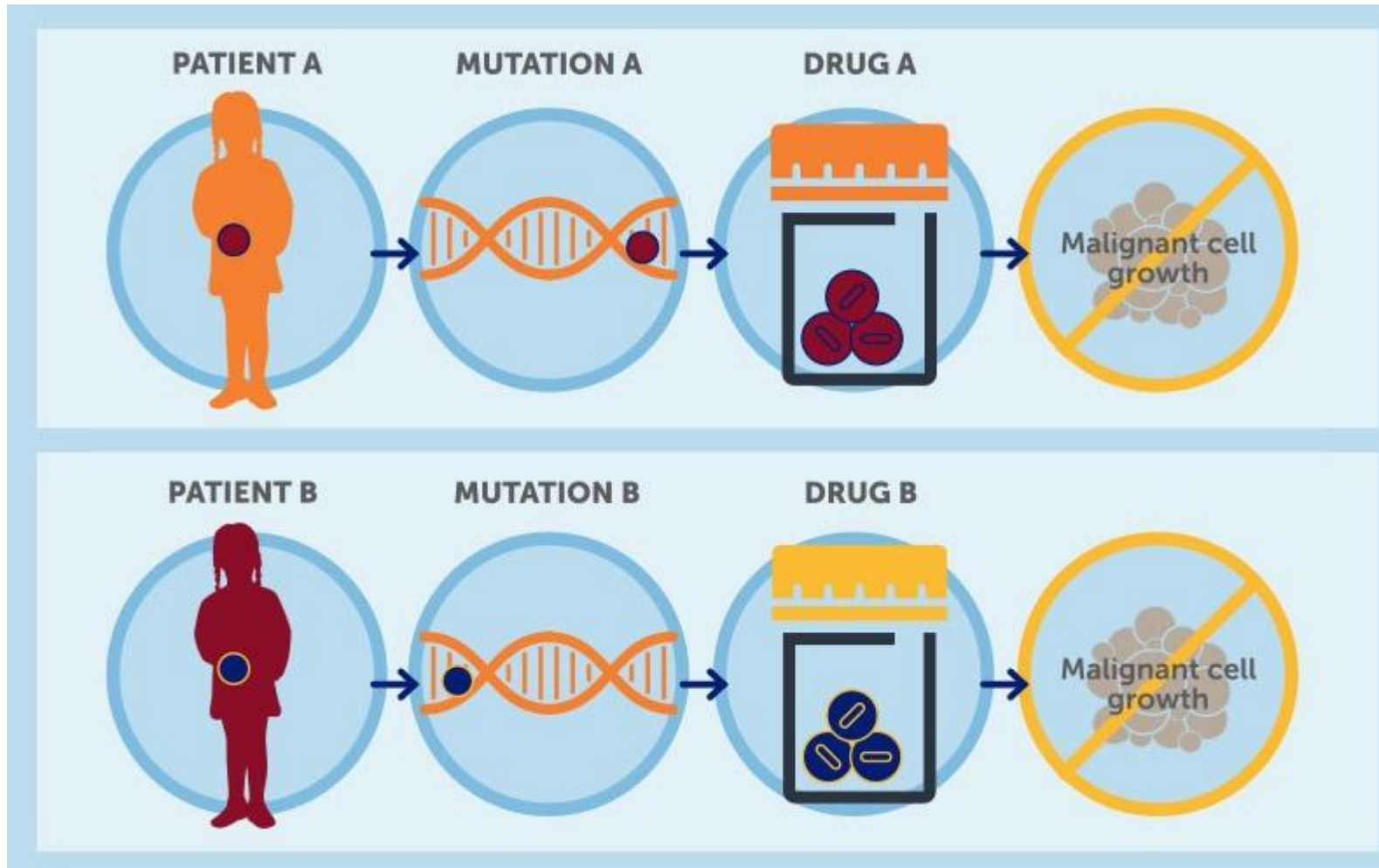
7. QUALI SONO I CARDINI DELLA TERAPIA PALLIATIVA?

LINEE GUIDA PER LA TERAPIA ANTALGICA

Intensità del dolore



8. PROSPETTIVE FUTURE: MEDICINA PERSONALIZZATA



8. PROSPETTIVE FUTURE: MEDICINA PERSONALIZZATA

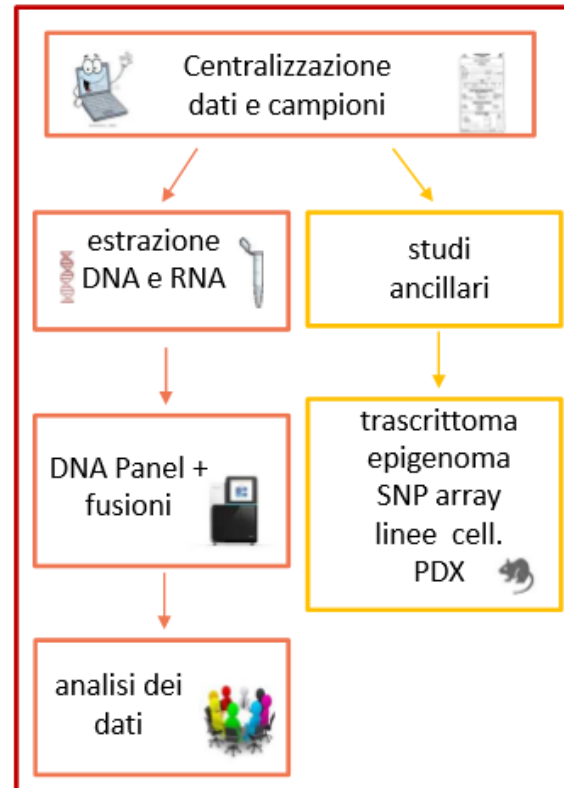
SAR-GEN *iTA*

S.Ewing – Osteosarcoma – S. Sinoviale età: < 24 anni

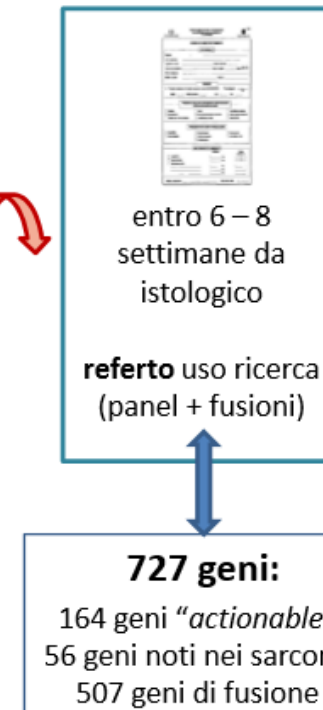
Centro AIEOP



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%)

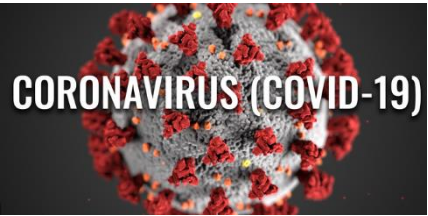
Trapianto Allo: 3 (10%)

Immunoterapia : 1 (3%)

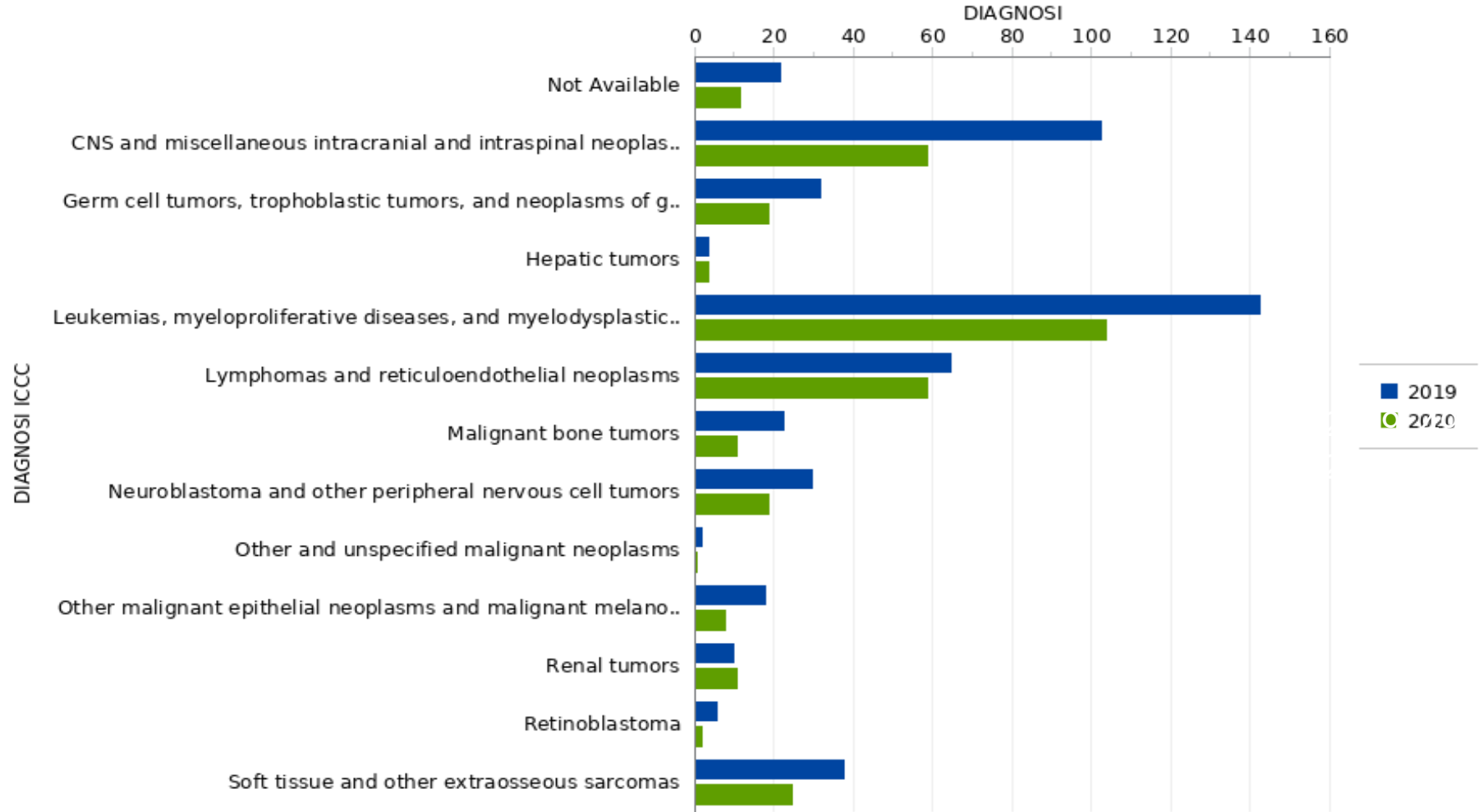


* 8 casi non considerati: 5 per età > 18 a., 2 off-therapy, 2 non affetti da tumore,
2 non registrati (13 a adenocarcinoma, 17 a sarcoma E, febbre/diarrea/solo antibiotico), vivi

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