



Le neoplasie ematologiche del bambino: i risultati positivi e le persistenti criticità

Elena Barisone

Fabio Timeus

**S.C. Oncoematologia Pediatrica
Presidio OIRM
Città della Salute e della Scienza di Torino**

NEOPLASIE IN ETÀ PEDIATRICA

- **Neoplasie ad esordio in età pediatrica:** 2% dei tumori
- **Entità rara...** ma prima causa di morte nei pazienti pediatrici di età > 1 anno

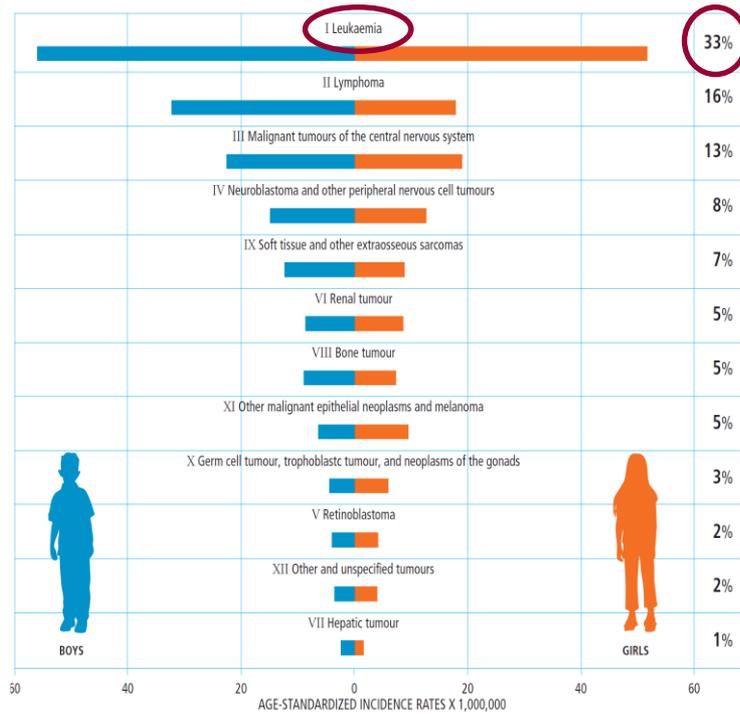


Vassal G, Lancet Oncol 2013

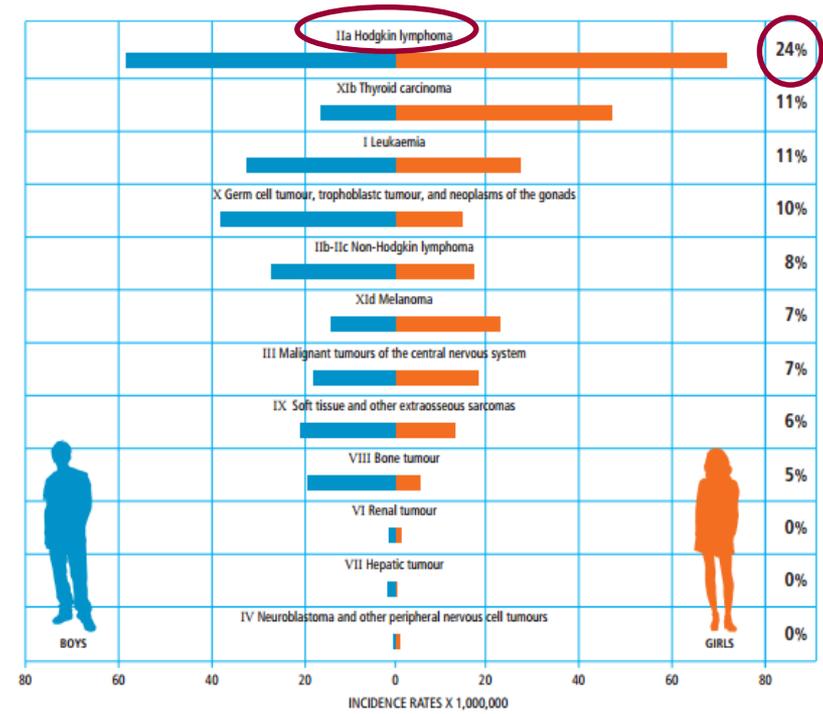
- Un bambino ogni 600 sviluppa un tumore nei primi 15 anni di vita
- Ogni anno in Italia si ammalano di tumore 1400 bambini e 800 adolescenti.

INCIDENZA DELLE NEOPLASIE PER FASCIA DI ETÀ'

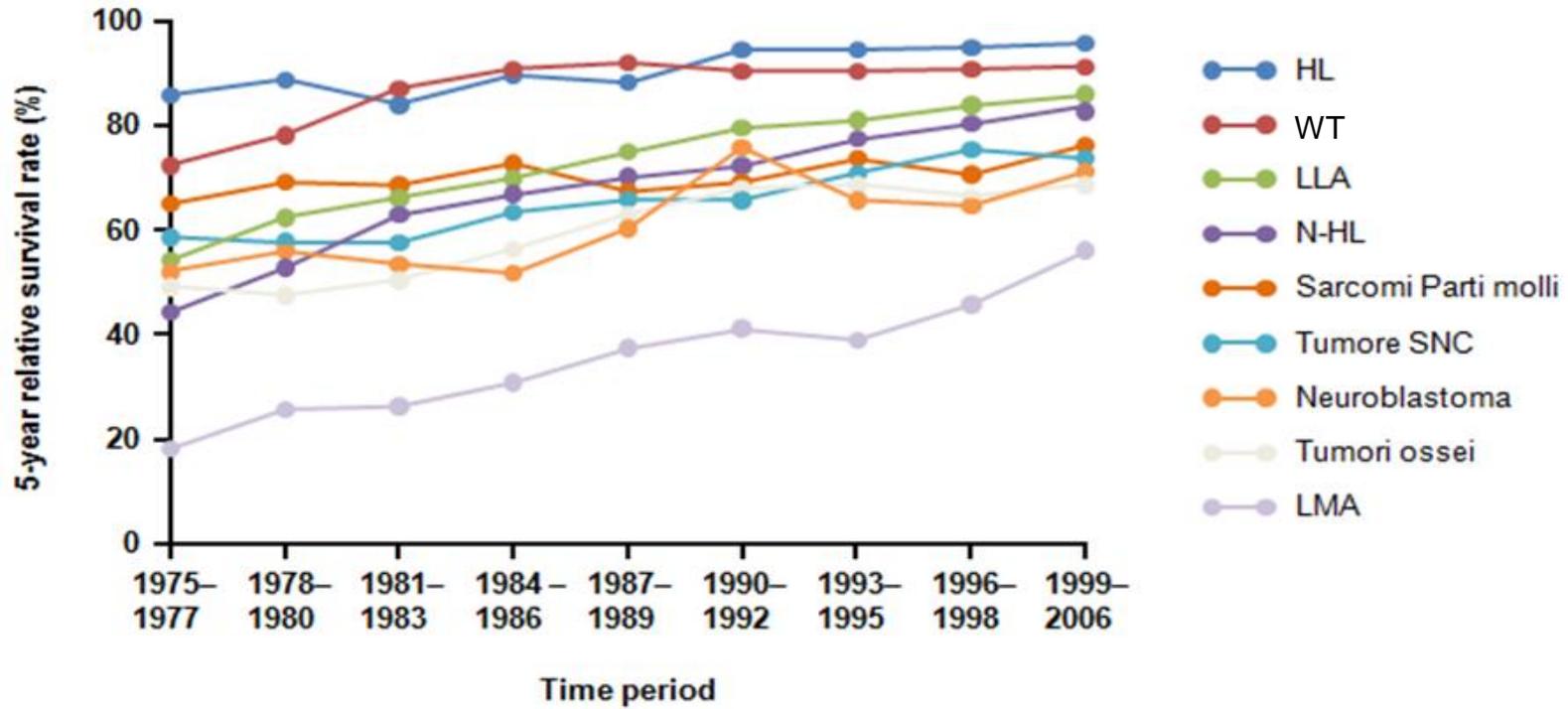
< 14 anni



15 - 19 anni



PROBABILITÀ DI SOPRAVVIVENZA A 5 ANNI PER PAZIENTI CON TUMORE IN ETÀ PEDIATRICA



Pui CH, et al. Nat Rev Clin Oncol 2011

DOVE CURIAMO I PAZIENTI?

L'Associazione

L'Associazione costituita nel 1981 è formata da un gruppo di medici, ricercatori e operatori sanitari, che si dedicano allo studio e alla cura dei tumori pediatrici con l'obiettivo di migliorare l'assistenza a bambini e adolescenti affetti da patologia ematologica o oncologica

I Centri AIEOP

I centri AIEOP sono strutture del SSN dedicate al trattamento delle patologie oncoematologiche in età pediatrica e costituiscono una rete che condivide protocolli di diagnosi e terapia e progetti di ricerca.

Centro Operativo AIEOP (CO AIEOP)



Registro Mod 1.01



Central Diagnosis Review (CDR)



Studi Clinici

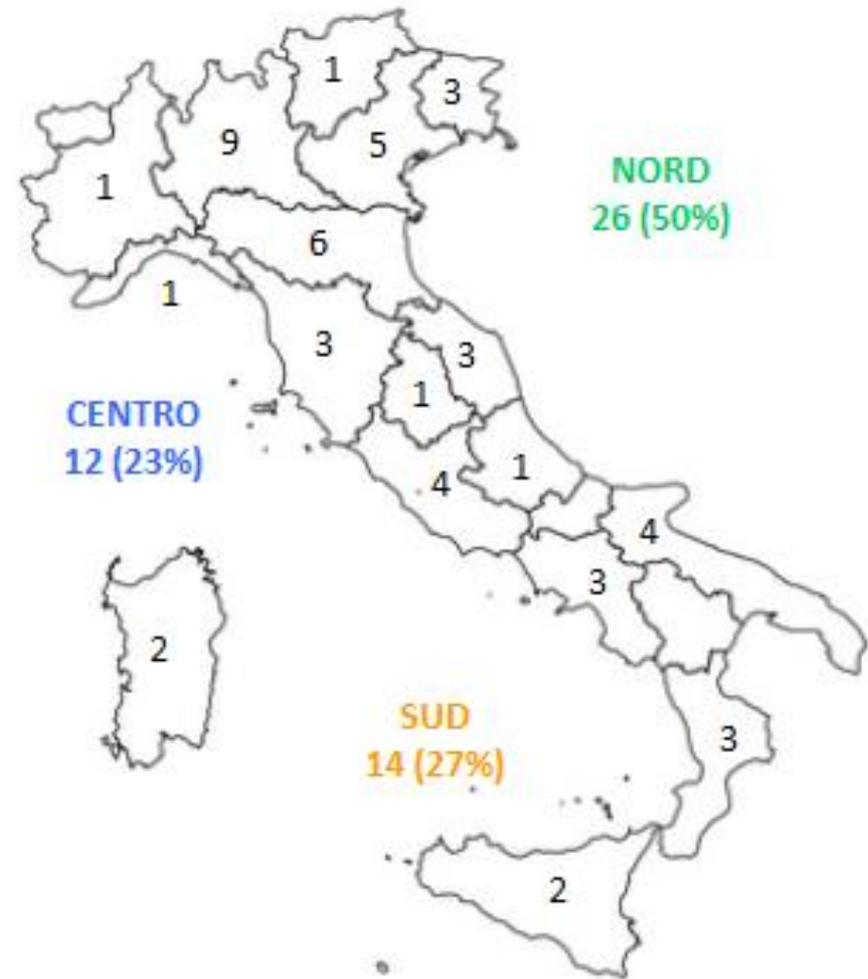
LA RETE DEI CENTRI AIEOP

I pazienti sono curati in **52 CENTRI AIEOP** distribuiti sul territorio nazionale secondo un modello “a rete” che sottintende coordinamento e cooperazione fra i diversi professionisti



28 GRUPPI DI LAVORO (GDL)

- Oncologia: 6 GDL
- Ematologia-Oncologia: 6 GDL
- Ematologia-Immunologia: 4 GDL
- Per area di interesse (es. TCSE): 12 GDL



ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA DI TORINO: LA NOSTRA STORIA

1963: Prima diagnosi registrata di neoplasia presso l'Ospedale Infantile Regina Margherita

1971: Il prof. Enrico Madon responsabile dell'Oncoematologia Pediatrica dell'Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino



1980: Nascita UGI (Unione Genitori Italiani contro il tumore dei bambini)



1989: Primo trapianto cellule staminali emopoietiche

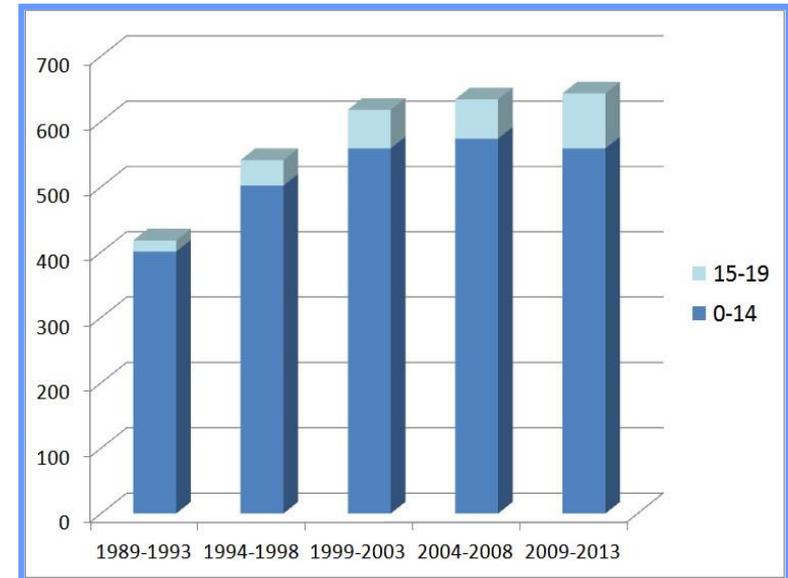
2004: Costituzione Rete Regionale di Oncologia e Oncoematologia pediatrica 0-18 anni



2007: La dott.ssa Franca Fagioli nuovo Direttore del Centro



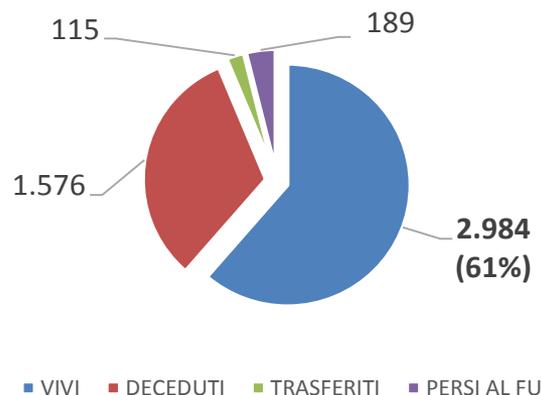
Reclutamento pazienti negli anni per fascia di età



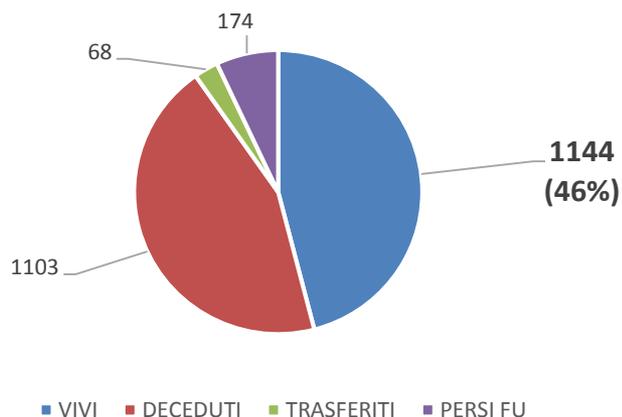
CASISTICA E SOPRAVVIVENZA ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA TORINO

1963-2016

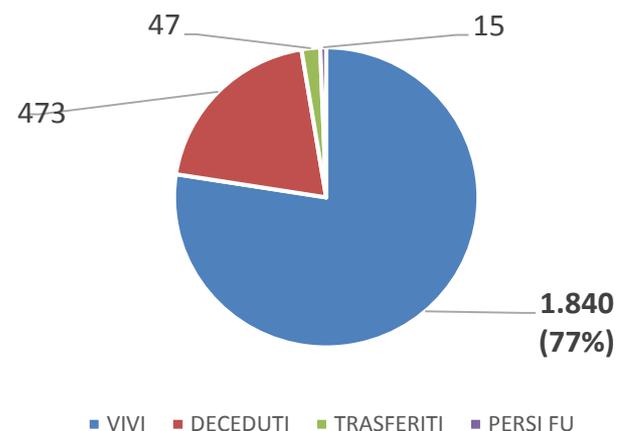
Tot. Casi: 4.864



1963-1999
Tot. Casi: 2.489



2000-2016
Tot. Casi: 2.375

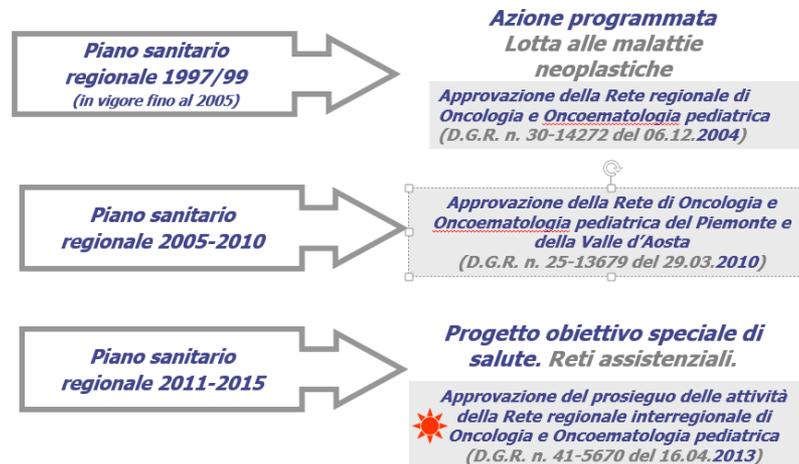


IL MODELLO ORGANIZZATIVO A RETE HUB & SPOKE:

RETE INTERREGIONALE DI PIEMONTE E VALLE D'AOSTA



La Rete oncologica piemontese è stata la prima ad essere istituita in Italia nel 2000



**COSTITUZIONE
RETE
PIEMONTESE**

**INCLUSIONE
DELLA VdA**

**FORMALIZZAZIONE
PERCORSO DI
FOLLOW UP E
AUMENTO N° SPOKE**

**PROSIEGUO ATTIVITA',
ESTENSIONE LIMITE
18 AA PER RICOVERI**

D.G.R. n° 27/2870 del 01.02.2016

MODELLO HUB AND SPOKE



**Centro di Riferimento Regionale-
HUB (CENTRO AIEOP 0101)**

Ospedale Infantile Regina Margherita



Spokes Livello II

- Alessandria
- Ivrea
- Savigliano

Spokes Livello I

- Aosta
- Asti
- Biella
- Ciriè
- Novara
- Pinerolo

MODELLO HUB AND SPOKE

FUNZIONI

PROFESSIONISTI & STRUTTURE

HUB

Diagnosi	Degenza ordinaria diurna e continua
Stadiazione	Unità di Trapianto di cellule staminali ematopoietiche
Impostazione della terapia	Ambulatori di oncologia e trapianto
Mono-chemioterapia erogabile in Degenza ordinaria, diurna o continua	Spazio per adolescenti
Possibilità di eseguire agoaspirato midollare, biopsia ossea e puntura lombare in sedoanalgesia	Esperienza nel trattare gli adolescenti
Trapianto di cellule staminali ematopoietiche	Servizio di Psico-oncologia
Impostazione e gestione controlli dei pazienti in terapia e fuori terapia	Unità di Cure palliative
Terapia di supporto	Laboratorio di microbiologia, biologia cellulare e molecolare
Riabilitazione	Chirurgia pediatrica E Servizio di anatomia patologica
Assistenza dedicata agli adolescenti	Servizio di infettivologia ad indirizzo oncoematologico pediatrico
Presa in carico psicologica	Terapia intensiva pediatrica E Radiologia pediatrica
Cure Palliative	Radioterapia con competenze pediatriche
Educazione scolastica di ogni ordine e grado	Servizio di aferesi terapeutiche con competenze pediatriche
Assistenza sociale, Assistenza linguistica , Attività educative e di animazione	Neuropsichiatria infantile e servizio di riabilitazione
	Servizio di Farmacia centralizzato
	Scuola di ogni ordine e grado Servizio Sociale ; Mediazione Culturale
	Volontari; Educatori

SPOKE

Le Funzioni dei Centri Spoke Il livello si differenziano da quelli dei Centri Spoke di I livello solo per quanto riguarda la possibilità di erogare regimi chemioterapici maggiormente complessi in degenza ordinaria continua.

Definizione sospetto diagnostico	Posti letto dedicati al paziente oncologico (Degenza e Day Hospital)
Mono-chemioterapia erogabile in Degenza ordinaria diurna	Collocazione in Strutture di Pediatria
Possibilità di eseguire agoaspirato midollare, biopsia ossea e puntura lombare in sedoanalgesia	Presenza di Pediatri e infermieri con formazione ed esperienza oncologica
Controlli pre- e post chemioterapia e durante il follow-up	Ambulatori dedicati
Terapia di supporto e Riabilitazione	Presenza stabile di uno psicologo del Servizio di Psicologia o NPI
Presa in carico psicologica	
Cure palliative di elevata qualità	

LEUCEMIE

Rappresentano le neoplasie più frequenti in età pediatrica

Classificazione

- *Leucemia Linfoblastica Acuta* (LLA): 75-80%
- *Leucemia Mieloide Acuta* (LMA o LAM): 15-20%
- *Leucemia Mieloide Cronica* (LMC): 2-5%

In età pediatrica pressoché inesistente è la Leucemia Linfatica Cronica (LLC)

LEUCEMIE

Esami da eseguire all'esordio di malattia

Esame di primo livello:

- **Esame emocromocitometrico + Striscio di sangue periferico**

Esame di secondo livello (presso Centro HUB):

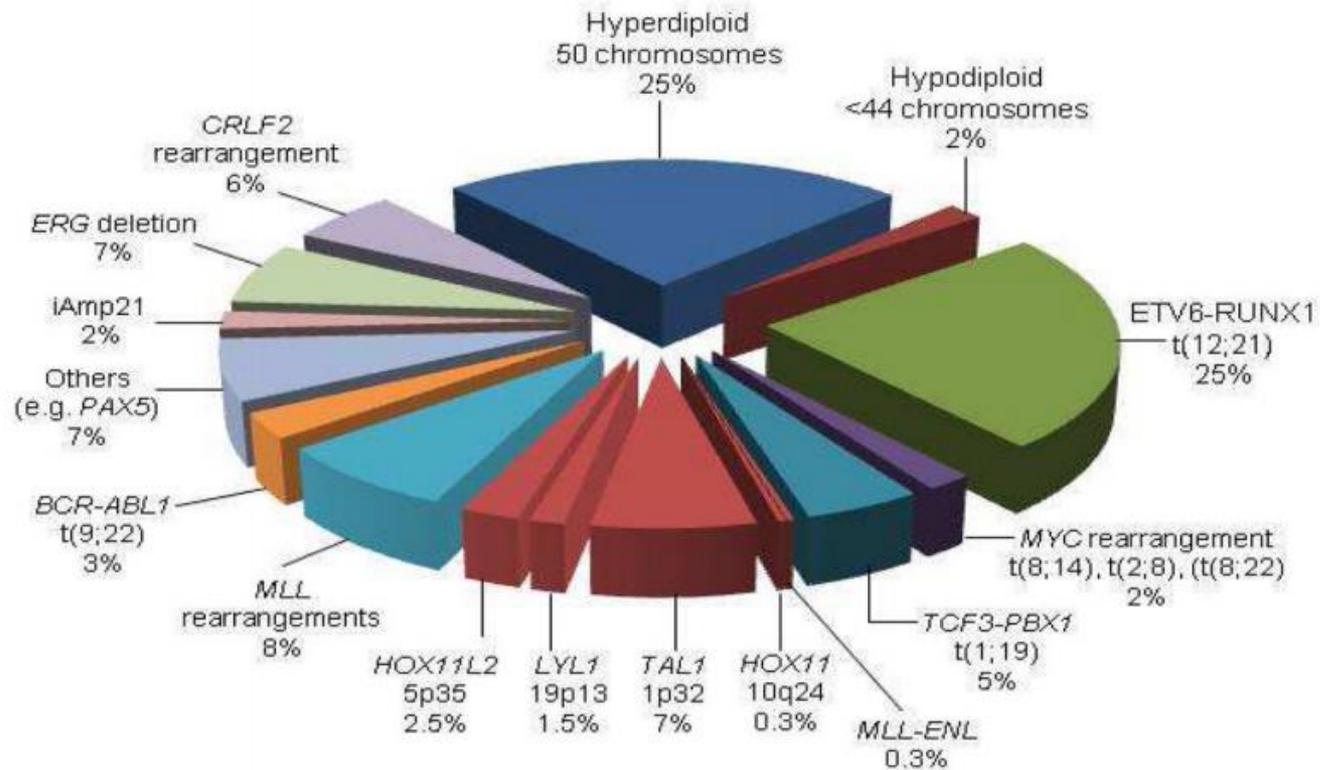
- **Agoaspirato midollare (Morfologia, Immunofenotipo, DNA Index, Citogenetica, Biologia Molecolare)**

- **Liquor Cerebrospinale**
- **Rx torace**
- **Ecografia addome completo**
- **Ecografia testicolare**
- **RMN encefalo**
- **Visita oculistica** (esame del fundus)
- **ECG – Ecocardiogramma** (valutazione pre-trattamento con terapie cardiotossiche)
- **Rx/TC cranio, Rx scheletro, EEG e visita neurologica** se clinicamente indicato

LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA

UNA PATOLOGIA, MOLTI SOTTOTIPI BIOLOGICI

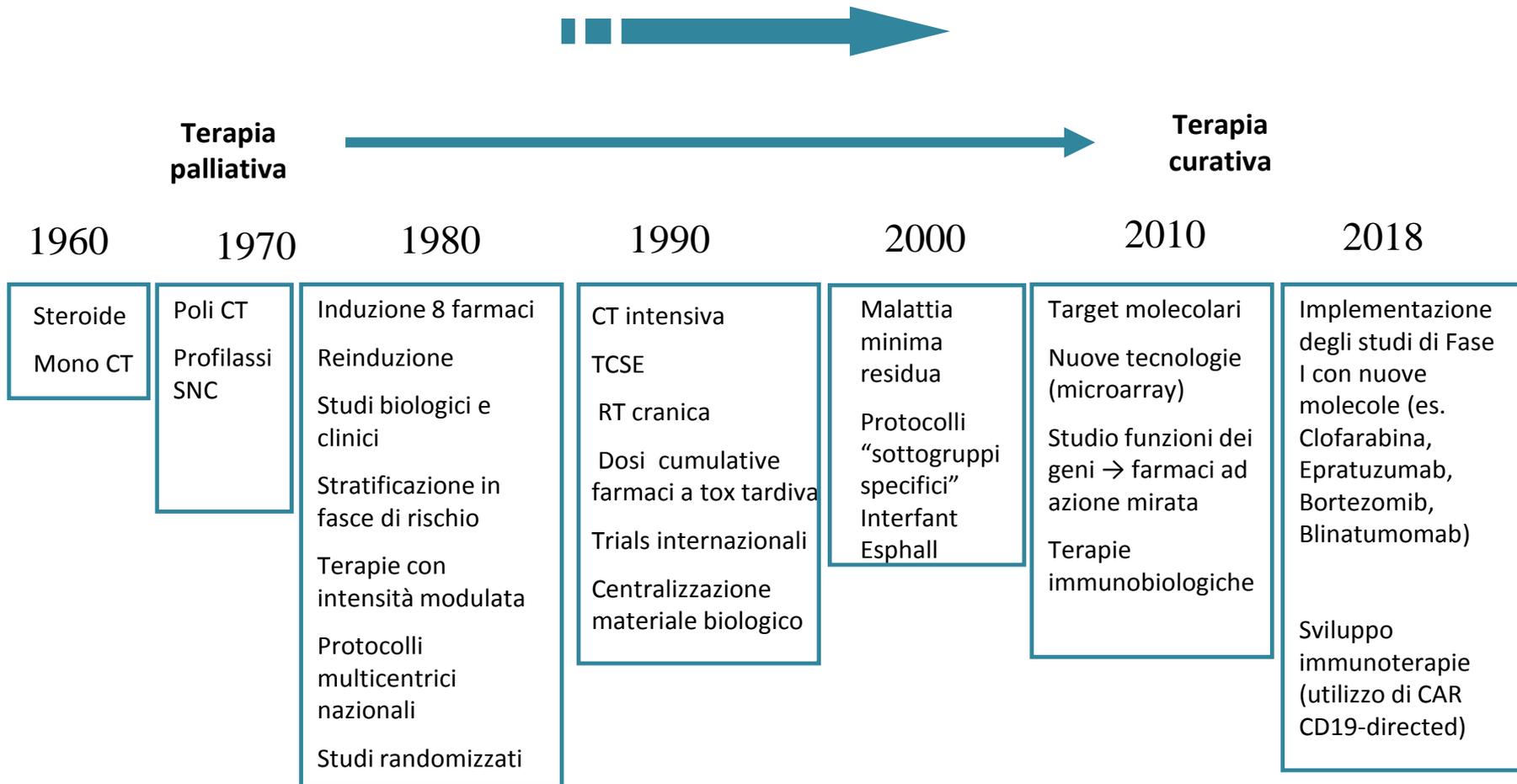
LINEA B 80%



LINEA T 20%

LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA

Evoluzione dei trattamenti



LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA

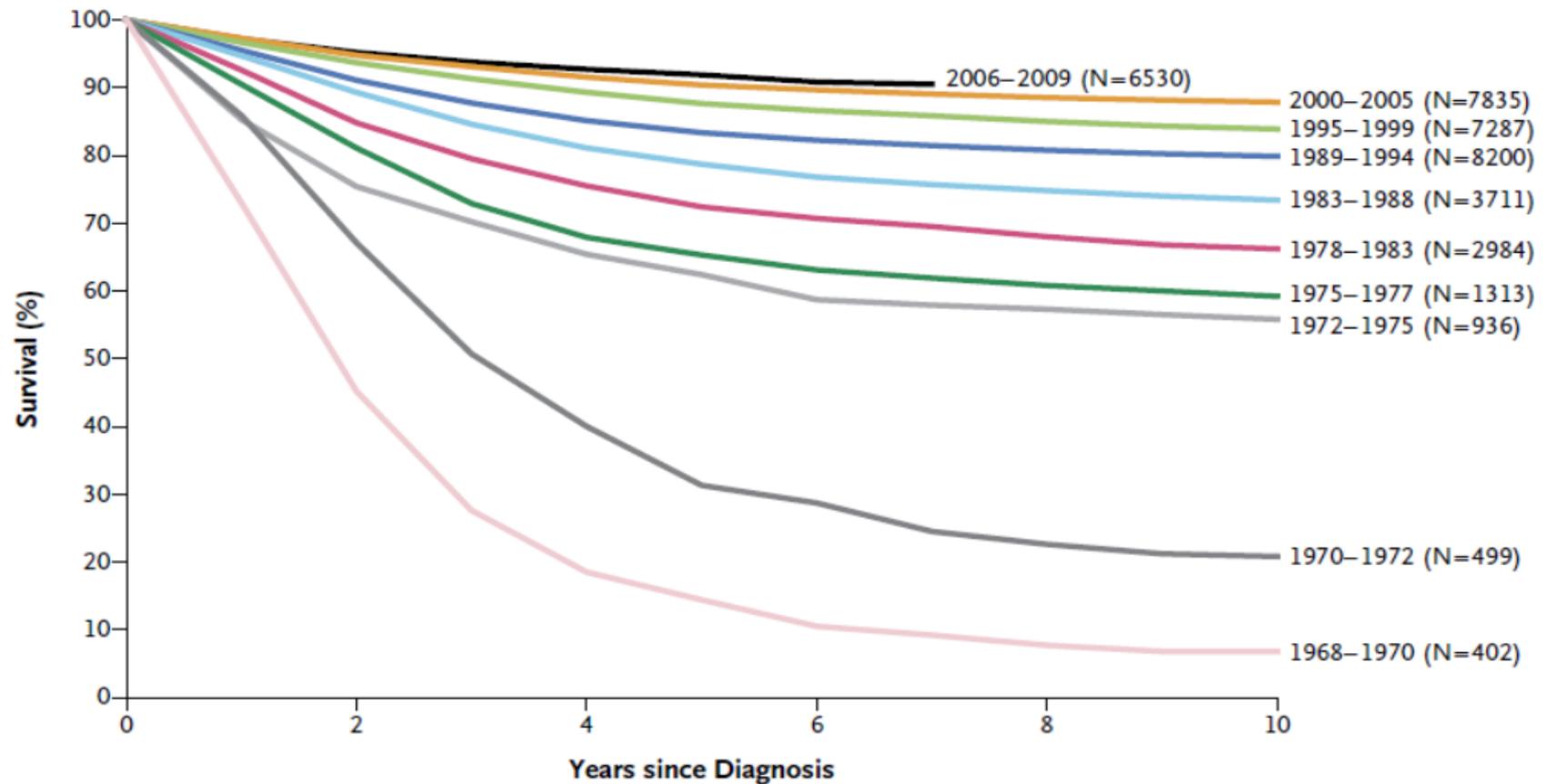
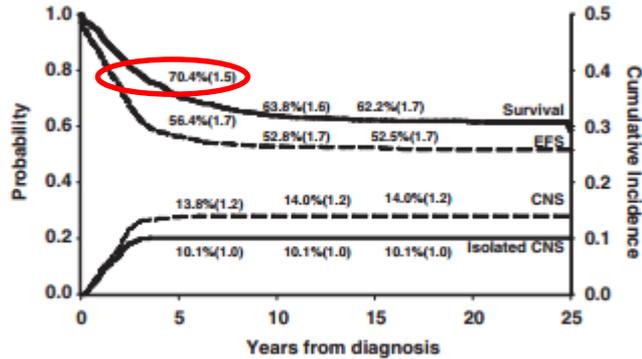


Figure 1. Overall Survival among Children with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Who Were Enrolled in Children's Cancer Group and Children's Oncology Group Clinical Trials, 1968-2009.

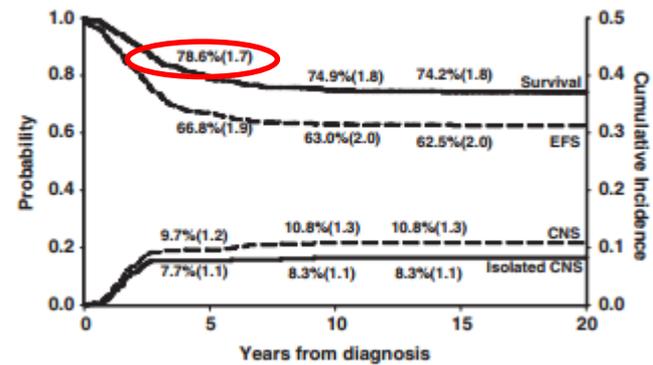
LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA

Sopravvivenza

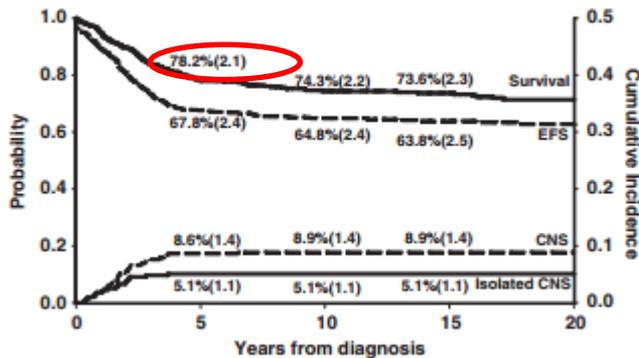
AIEOP-82



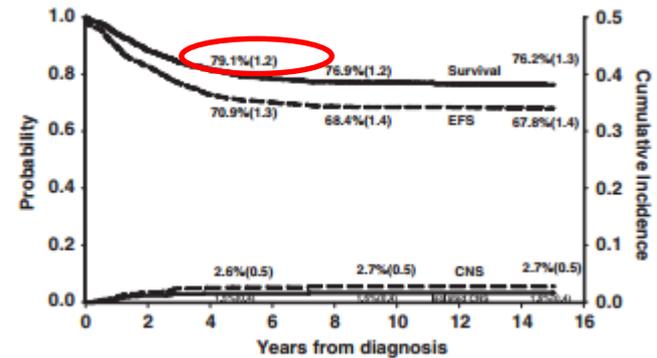
AIEOP-87



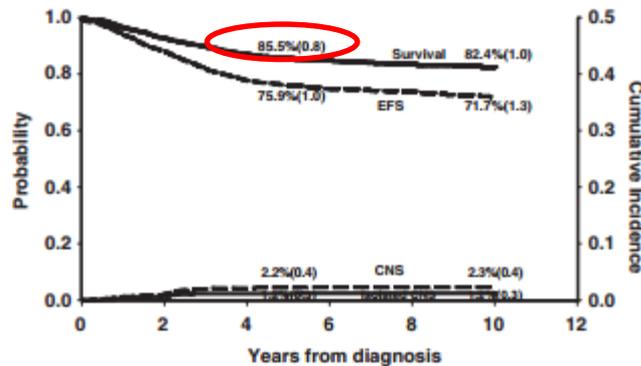
AIEOP-88



AIEOP-91



ASSOCIAZIONE
ITALIANA
EMATOLOGIA
ONCOLOGIA
PEDIATRICA

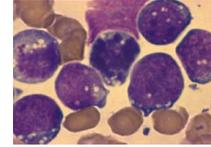


AIEOP-95

LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA

I MOTIVI DI UN SUCCESSO TERAPEUTICO

✓ Migliore conoscenza della cellula leucemica



✓ Gruppi cooperativi nazionali e internazionali

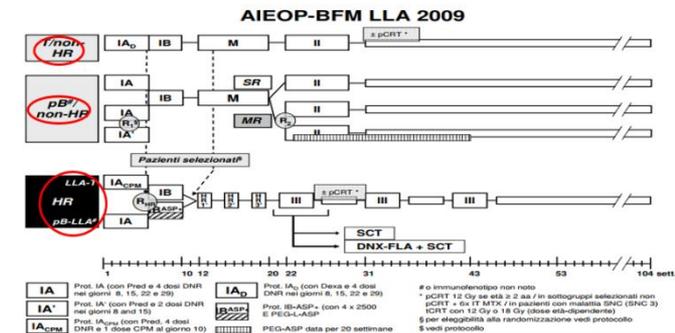


✓ Definizione della strategia terapeutica (nuovi chemioterapici e trapianto cellule staminali)

✓ Miglioramento della terapia di supporto



✓ Migliore definizione delle fasce di rischio

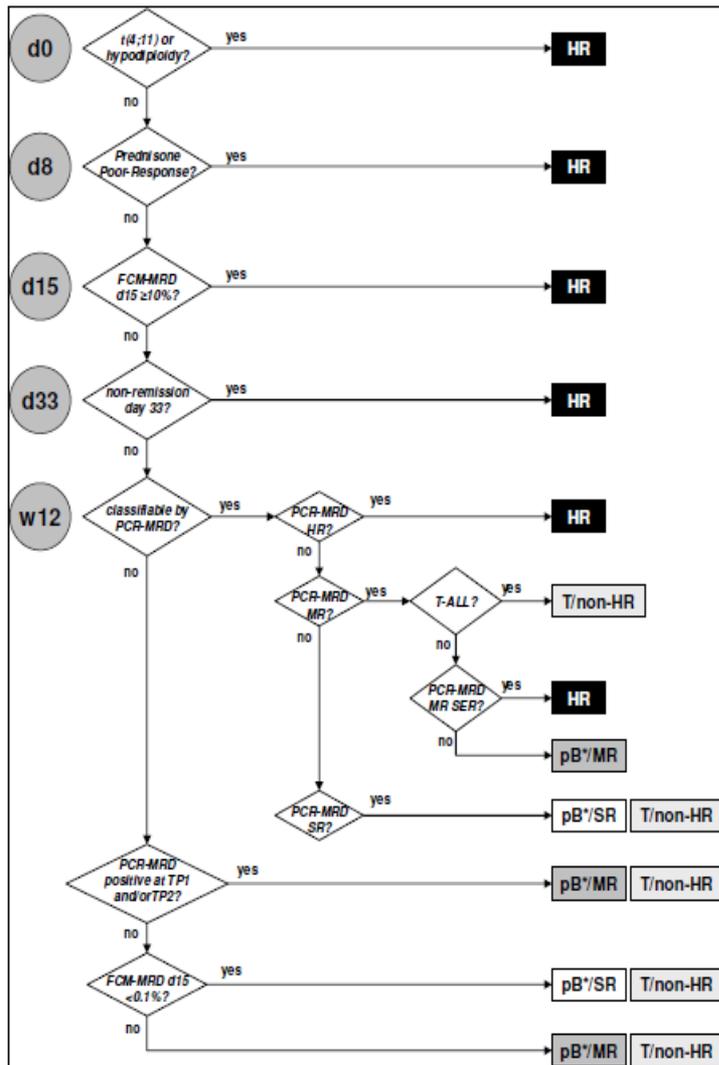


LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA

MALATTIA MINIMA RESIDUA (MRD):

UNO STRUMENTO DI PERSONALIZZAZIONE DELLA CURA

- Le cellule leucemiche di ogni paziente hanno caratteristiche peculiari
- Alla diagnosi per ogni paziente viene creata una sonda oligonucleotidica specifica per il clone leucemico
- Definisce la “quantità” di malattia ancora presente in tempi predefiniti (g+15, g+33 e g+78 dall’inizio della terapia)
- La valutazione della MMR nelle fasi precoci del trattamento è predittiva della risposta complessiva e della probabilità di recidiva
- E’ un parametro accurato su cui basare la scelta della terapia migliore e ridurre, laddove possibile, la tossicità legata al trattamento
- È risultata, insieme alla risposta al cortisone, l’unico fattore di rischio indipendente



LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA

Protocollo AIEOP-BFM LLA 2009

Per pazienti di età ≥ 1 anno e < 18 anni, con prima diagnosi di LLA, Ph-

Terapia

Durata complessiva: 24 mesi

- 4 fasi *Induzione* (Protocollo IA e IB)
Consolidamento (Protocollo M/Blocchi dell'alto rischio)
Reinduzione (Protocollo II/Protocollo III)
Mantenimento

L'iter terapeutico **varia** a seconda di

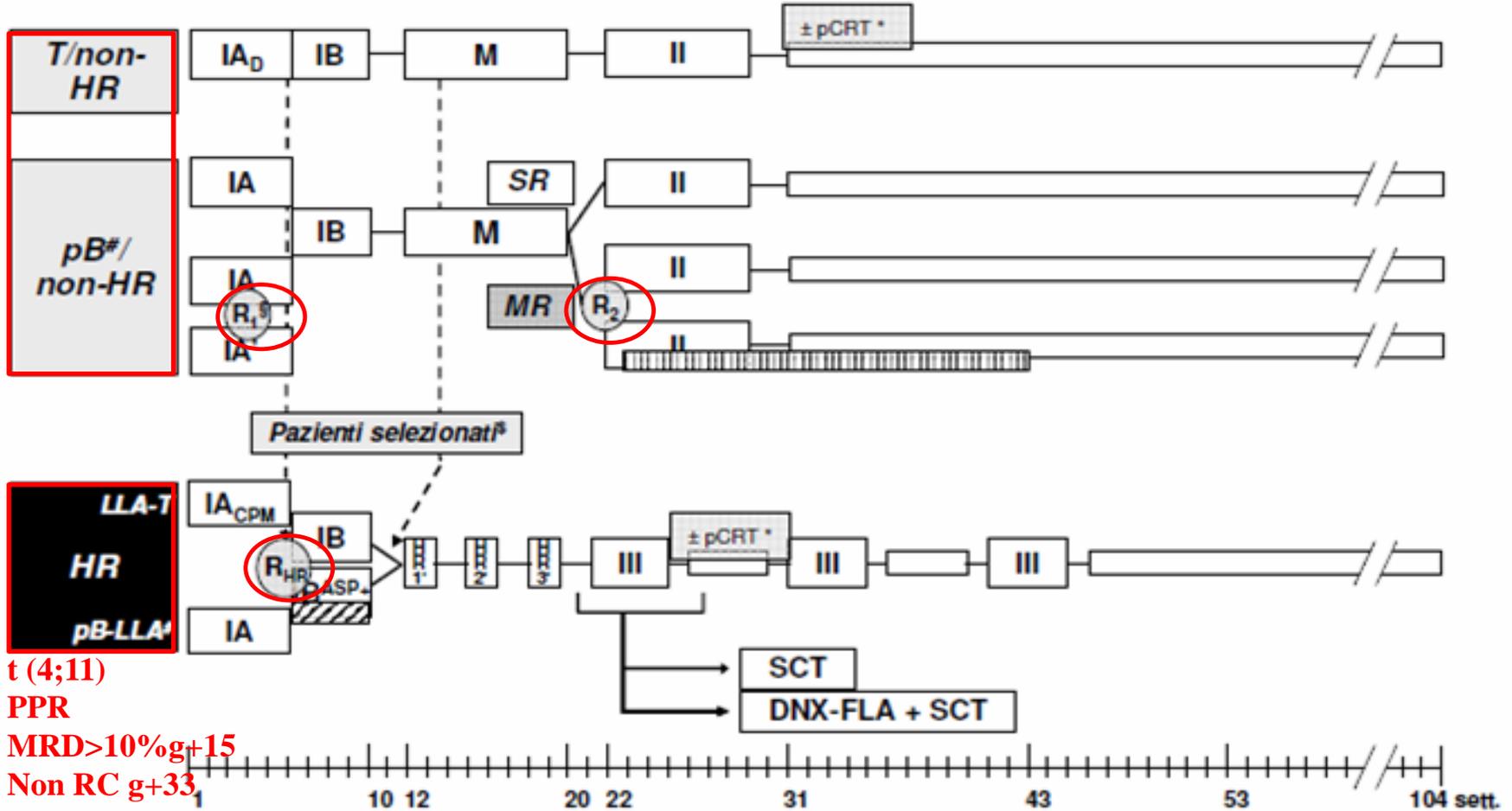


- **immunofenotipo** (LLA T/pB LLA)
- **fascia di rischio** (standard, intermedio, alto) definibile in base a diversi elementi:
 - risposta alla prefase steroidea
 - remissione completa al giorno +33
 - malattia residua minima (MRD) – FCM e PCR
 - presenza/assenza della t(4;11)
 - ploidia

3 studi randomizzati (R1, R2, RHR)

Allo-TCSE: indicato per pazienti selezionati ad alto rischio

AIEOP-BFM LLA 2009



t (4;11)
 PPR
 MRD>10%g+15
 Non RC g+33

IA

Prot. IA (con Pred e 4 dosi DNR nei giorni 8, 15, 22 e 29)

IA'

Prot. IA' (con Pred e 2 dosi DNR nei giorni 8 and 15)

IA_{CPM}

Prot. IA_{CPM} (con Pred, 4 dosi DNR e 1 dose CPM al giorno 10)

IA_D

Prot. IA_D (con Dexa e 4 dosi DNR nei giorni 8, 15, 22 e 29)

IB-ASP+

Prot. IB-ASP+ (con 4 x 2500 E PEG-L-ASP)

PEG-ASP data

PEG-ASP data per 20 settimane

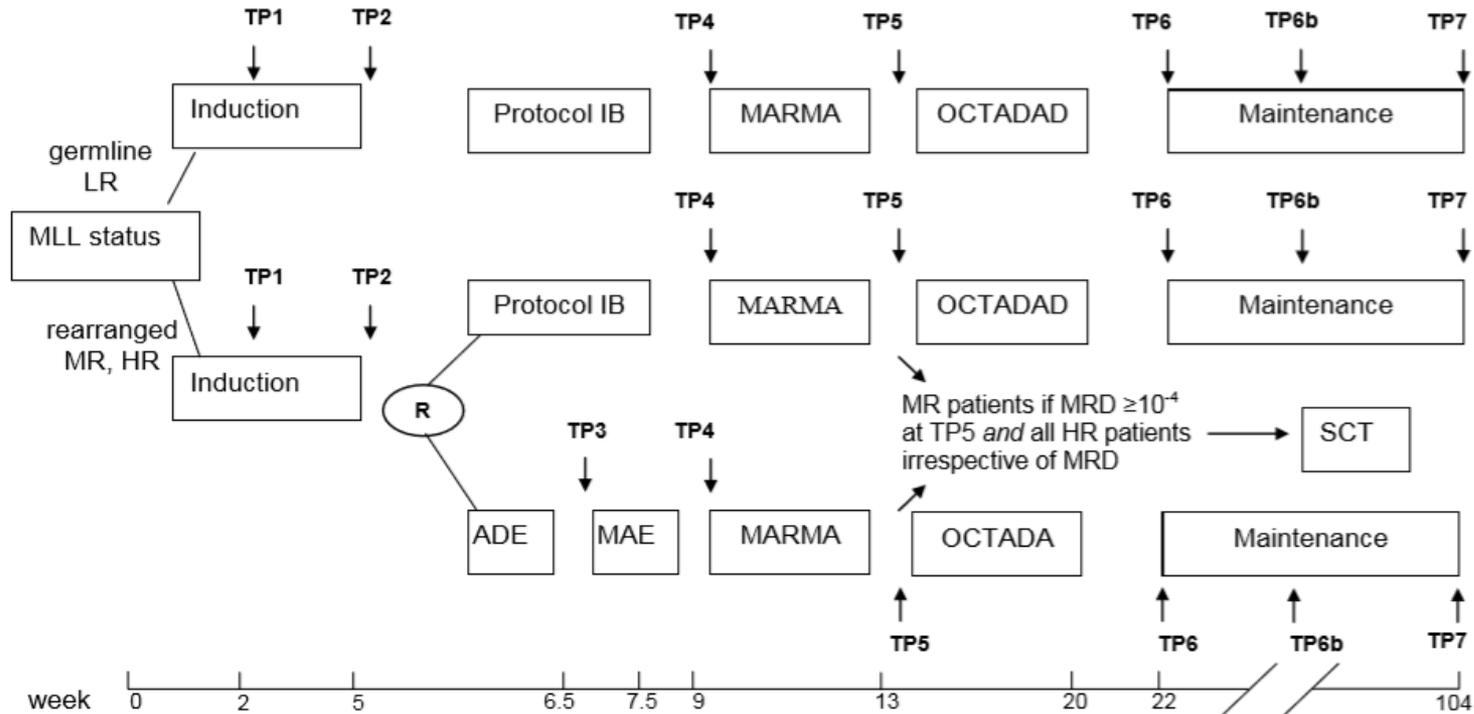
o immunofenotipo non noto

* pCRT 12 Gy se età ≥ 2 aa / in sottogruppi selezionati non pCRT + 6x IT MTX / in pazienti con malattia SNC (SNC 3) tCRT con 12 Gy o 18 Gy (dose età-dipendente)

§ per eleggibilità alla randomizzazione vedi protocollo

\$ vedi protocollo

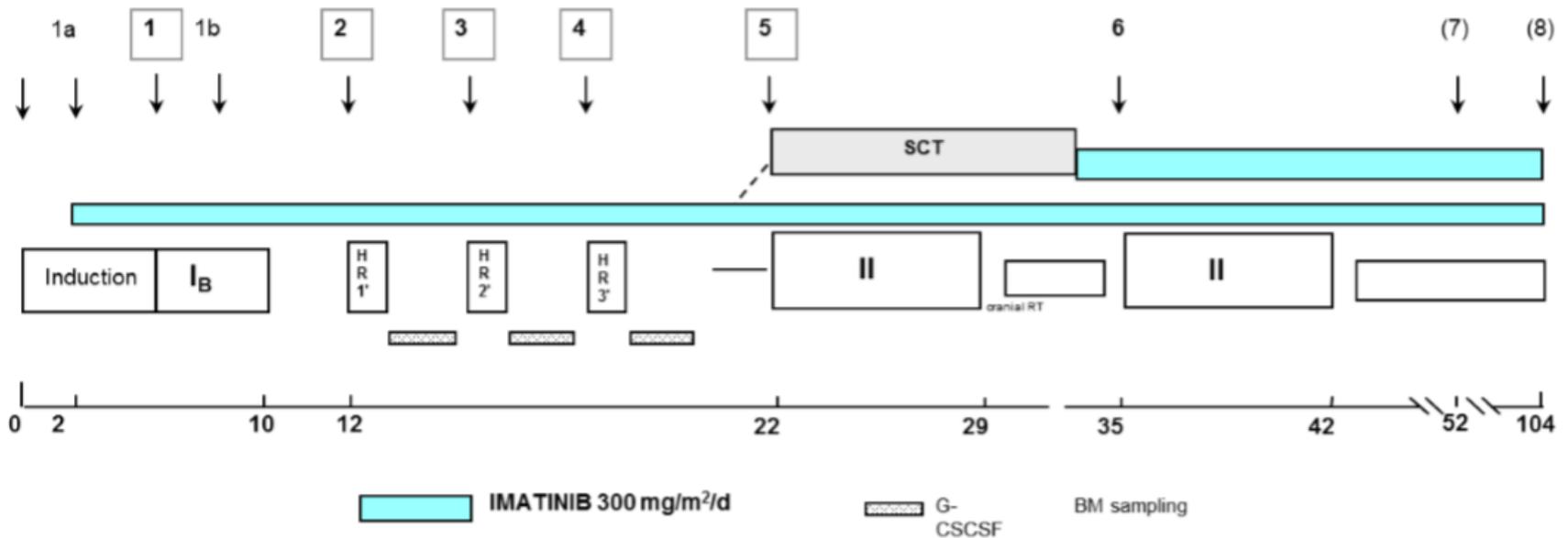
Interfant06 protocol (età <1 anno)



TP1	day 15
TP2	day 33 (or before IB/ADE, as per protocol)
TP3	before MAE
TP4	before MARMA
TP5	before OCTADA(D)
TP6	before Maintenance
TP6b	week 65 (week 43 in Maintenance)
TP7	at end of therapy

EsPhALL2010

MRD
Timepoints



LLA Ph: 3-5% delle LLA pediatriche
EFS: 20-25% se terapia standard

LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA (LLA)

Recidiva di malattia

Il **15-20%** dei pazienti trattati con gli attuali protocolli di prima linea presenta **ricaduta** di malattia

I **fattori di rischio** alla ricaduta sono:

- tempo (ricaduta tardiva/precoce)
- sede (midollare, extramidollare, combinata)
- immunofenotipo (T/B)

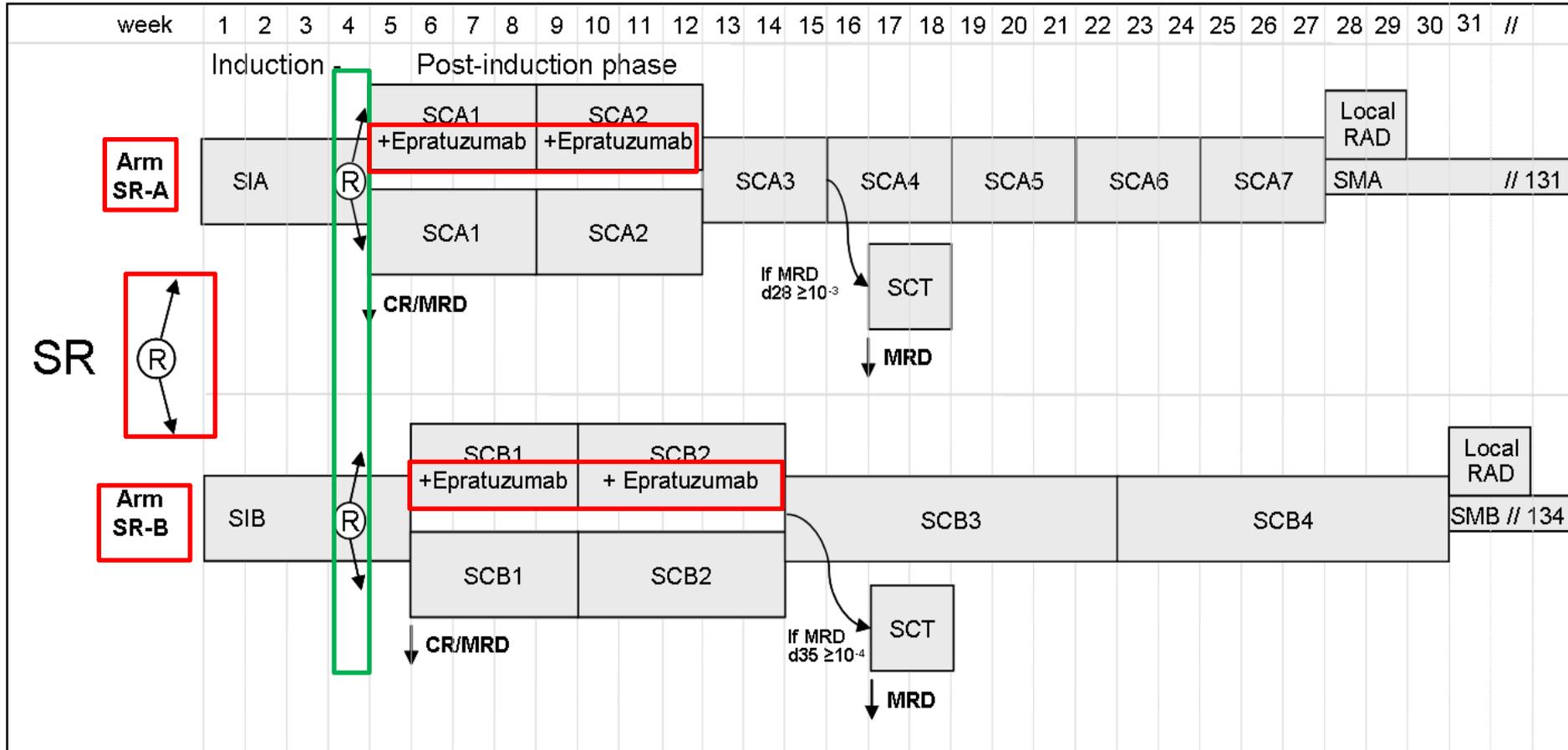
Di questi, il **40%** può essere **guarito** con un regime polichemioterapico comprendente CT ad alte dosi e allo-TCSE

Il **10-15%** dei bambini affetti da LLA va incontro a decesso

La LLA rappresenta ancora oggi **la prima causa di morte in Oncologia Pediatrica**

LLA in recidiva

Protocollo IntReALL SR 2010



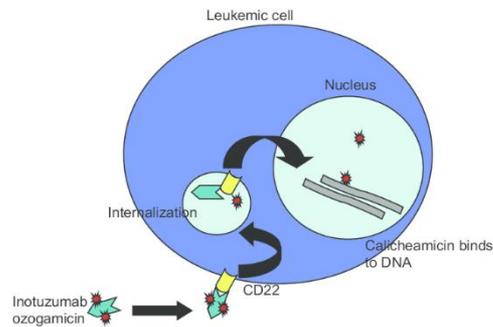
R2 (B-lineage, M1-M2 al termine dell'induzione): +/- epratuzumab (anti CD22)

IMMUNOTERAPIA:

UN APPROCCIO INNOVATIVO NELLA TERAPIA DELLA LLA

Anticorpi monoclonali coniugati con farmaco

Inotuzumab: anticorpo monoclonale anti-CD22 legato in modo covalente a N-acetil-gamma-caliceamicina, farmaco citotossico.

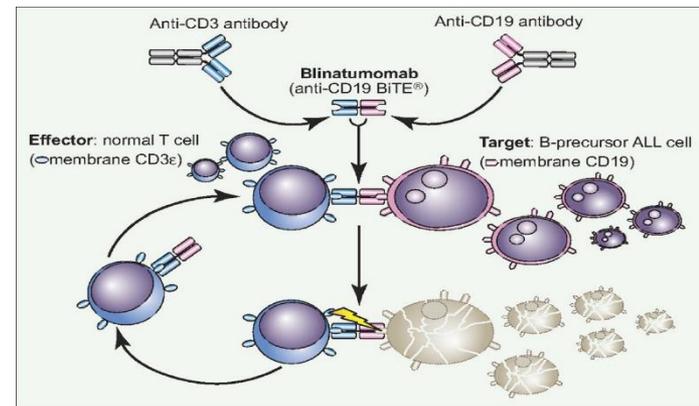


Anticorpi monoclonali

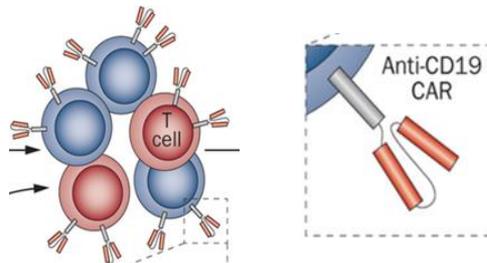
Bispecifici BITE (bi-specific T-cell engagers)

Blinatumomab: anticorpo che si lega in modo specifico al CD19 (cellula B) e al CD3 (cellula T).

Funge da mediatore per la formazione di una sinapsi citolitica tra la cellula T che si attiva determinando la propria attività citotossica sulle cellule bersaglio.



Chimeric Antigen Receptor T Cells (CAR T-cells)



Le cellule T vengono prelevate dal sangue del paziente e riprogrammate in laboratorio, al fine di creare cellule T geneticamente codificate per riconoscere e combattere le cellule tumorali e altre cellule B che esprimono uno specifico antigene.

Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale

BIOLOGO
PATOLOGO
RADIOLOGO

CHIRURGO
RADIOTERAPISTA

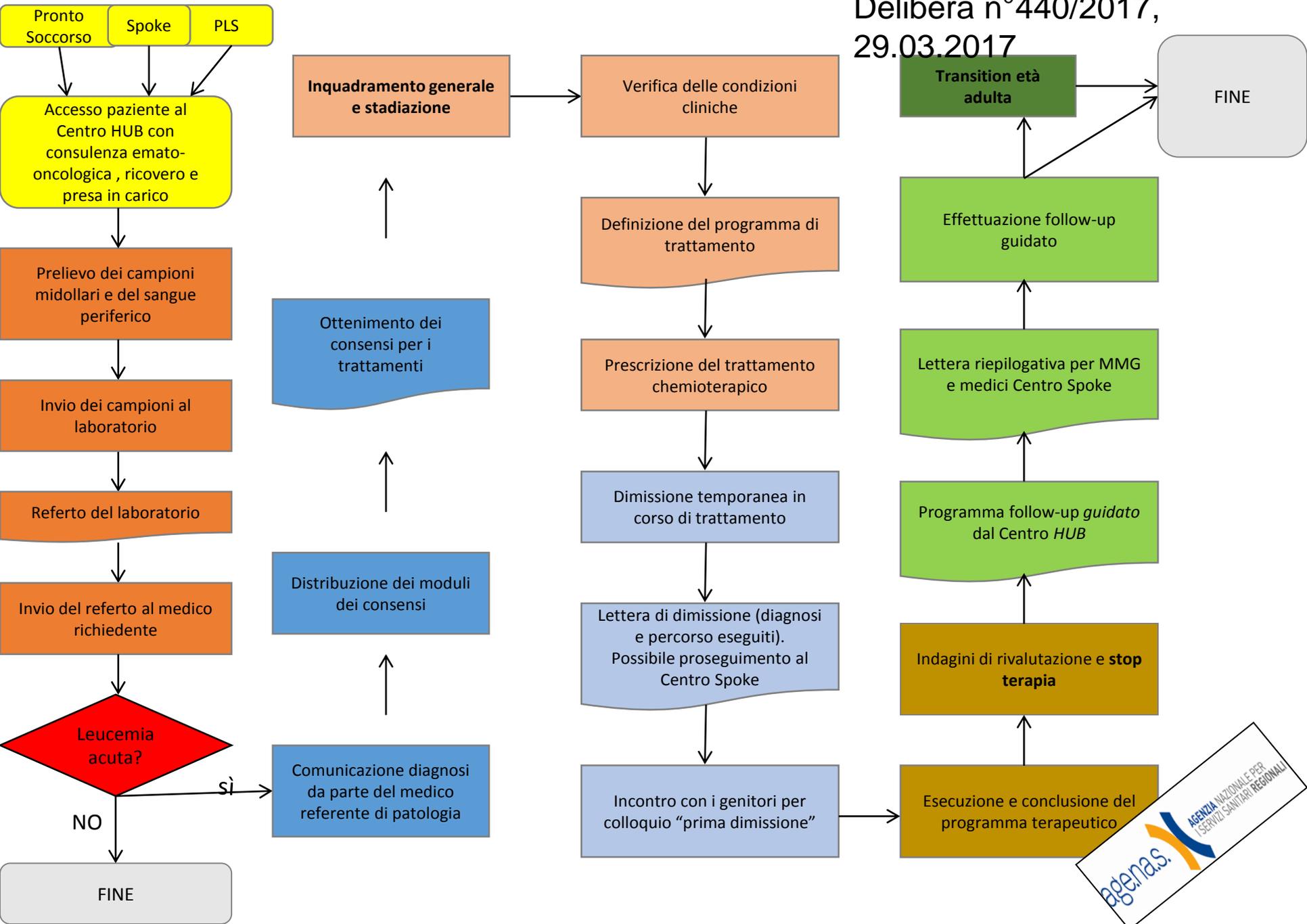


CARDIOLOGO
ENDOCRINOLOGO
NEUROLOGO
OCULISTA

PEDIATRA
MEDICO MEDICINA GENERALE

PDTA LEUCEMIA ACUTA

Delibera n°440/2017,
29.03.2017



Integrazione Ospedale - Territorio

Nucleo ospedaliero continuità cure

OIRM (Dott.ssa Scavino)

Collaborazione con servizi di cure domiciliari:

- per fornire assistenza a domicilio (presidi ed ausili)
- per superare le criticità normative
- per garantire una qualità di vita soddisfacente e una presa in carico globale (clinica, assistenziale e sociale)

Servizio sociale ospedaliero

OIRM (Dott.ssa Putzu)

Collaborazione con:

- medicina legale (riconoscimento invalidità civile e stato di handicap, astensione/permessi lavorativi dei genitori)
- servizi sociali territoriali (presa in carico di pazienti e famiglie secondo le indicazioni della rete oncologica)
- scuola (continuità al progetto educativo iniziato in ospedale)

Deliberazione della Giunta Regionale 27 gennaio 2014, n. 11-7041

Formalizzazione della Rete regionale di Cure Palliative e di Terapia del Dolore rivolte al Paziente Pediatrico, in attuazione di quanto disposto dall'Intesa Stato-Regioni del 25.07.2012 e dalla D.G.R. n. 29-4854 del 21.10.2012. Azione 14.2.1 dei Programmi Operativi 2013-2015 approvati con D.G.R. n. 25-6992 del 30.12.2013.

“Rete regionale di Cure Palliative e della Rete regionale di Terapia del Dolore”: aggregazione funzionale ed integrata delle attività di Terapia del Dolore e Cure Palliative rivolte al minore in un ambito territoriale ed ospedaliero definito a livello regionale.

Elementi essenziali:

- 1. Centro di Riferimento di Cure Palliative Pediatriche e Terapia del Dolore*
- 2. Risposte residenziali (es. Hospice pediatrico)*
- 3. Risposte ospedaliere (Reparti ad indirizzo pediatrico)*
- 4. Assistenza domiciliare di base e specialistica*
- 5. Servizi socio-sanitari territoriali ed educativi*
- 6. Servizio di urgenza/emergenza (118 e pronto soccorso)*



**Sede del Primo
Hospice Pediatrico
operante in Regione
Piemonte
“L'ISOLA DI
MARGHERITA”
D.G.R. 27.01.14**



CONCLUSIONI

L'Ospedale e il Territorio: condivisione e collaborazione per un obiettivo comune



Aumentare la sopravvivenza dopo tumore ad esordio in età pediatrica

Migliorare la qualità della guarigione (fisica, psicologica, sociale)



Centri spoke II livello
Ivrea
Savigliano
Alessandria

Centri spoke I livello
Aosta
Pinerolo
Novara
Biella
Asti
Ciriè



Unione Genitori Italiani®
contro il tumore dei bambini
ONLUS

