

# HEMATOLOGY REVIEWS

ISSN 1970-6804 - eISSN 1970-6790

## Editor-in-Chief

Giovanni Martinelli, Bologna, Italy

## Deputy Editor

Francesca Palandri, Italy

## Editorial Board

Giuliana Alimena, Italy

David Dingli, USA

Muller Fabbri, USA

Mario Federico, USA

Francesca Gualandi, Italy

Jean-Luc Harousseau, France

Karl-Anton Kreuzer, Germany

DeLong Liu, USA

Hans E. Johnsen, Denmark

Taira Maekawa, Japan

Anne F. McGettrick, Ireland

Ruben Mesa, USA

Markus Raderer, Austria

Manuela Schmidinger, Austria

Evangelos Terpos, Greece

Elisabeth Walsby, UK

## Editorial Staff

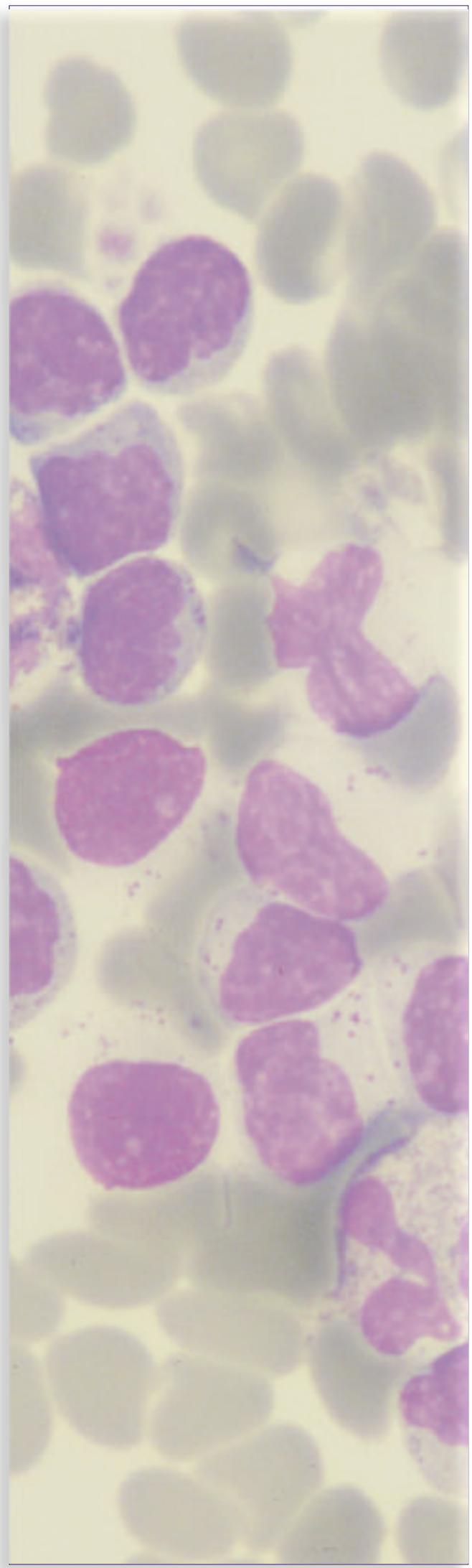
Nicole Pezzolo, Managing Editor

Cristiana Poggi, Production Editor

Anne Freckleton, Copy Editor

Jeanette Mitchell, Copy Editor

Filippo Lossani, Technical Support





## **Spreading information in science**

**PAGEPress aims to be a truly international organization by providing access to the scientific literature to anyone, anywhere, by publishing works from every nation, and by engaging a geographically diverse group of scientists in the editorial process.**

**PAGEPress aims to create a new chapter of the so-called Library of Science using Open Access**

PAGEPress is a brand of MeditGroup, an Italian media company which has been developing services for the international scientific community since 1992.

PAGEPress is now launching a range of peer-reviewed, open access scholarly journals covering several scientific fields.

All material published by PAGEPress, whether submitted to or created by PAGEPress, is published under an open access license that lets others remix, and build upon your work non-commercially, and although their new works must also acknowledge you and be non-commercial, they don't have to license their derivative works on the same terms.

PAGEPress strives to set the highest standards of excellence in all aspects of its activities, whether this be its journal image, its style of presentation, the quality of the editorial process at every level, the transparency of its operations and procedures, its accessibility to the scientific community and the public, and its educational value.

PAGEPress is committed to a fair and rigorous editorial process. The decision to accept an article for publication will be based purely on scientific quality and importance.

PAGEPress welcomes and actively seeks opportunities to work together with any group (scientific/scholarly societies, physicians, patient advocacy groups, educational organizations) and any publisher who shares our commitment to Open Access and to making scientific information available for the benefit of science and the public good.

PAGEPress OpenAccess journals are an ideal platform for the publication of your research enabling you to reach the widest available audience of professionals in your field of expertise. Publication in our journals means that your research articles will be available for immediate free access online. PAGEPress shortens the time needed before publication, offers a high quality peer review system and submission to many online OpenAccess repositories.

Many researchers are choosing to publish in our OpenAccess journals thanks to the promise of a quick and discerning peer review, immediate free access to your research, the wide range and prestige of our journals, and much much more. Find out more about why many authors choose to publish with us and consider the advantages to be gained.

All research articles published by PAGEPress are subject to a rigorous peer review system. The Editorial Board of each journal is responsible for the form the peer review process will take. Find out more about the peer review policy for each of our journals secure in the knowledge that every article you submit to a PAGEPress journal will enjoy a speedy and efficient appraisal.

PAGEPress allows and encourages authors to deposit both their pre- and post-prints in open-access institutional archives or repositories. The primary benefit of self-archiving is reaching a larger audience which enhances the visibility and impact of your research.



# **HEMATOLOGY REVIEWS**

**is published by PAGEPress Publications.**

**The journal is completely free online at [www.pagepress.org/hr](http://www.pagepress.org/hr)  
Publishing costs are offset by a publication fee charged to authors.**

**For more information  
and manuscript submission:  
[www.pagepress.org/hr](http://www.pagepress.org/hr)**

## **Copyright Information**

**All works published in PAGEPress journals are subject to the terms  
of the Creative Commons Attribution License  
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) unless otherwise noted.**

**Copyright is retained by the authors.  
Any non-commercial reuse is permitted if  
the original author and source are credited.**

## **Correspondence**

**Our publishing offices are located  
in via Giuseppe Belli 4, 27100 Pavia, Italy.  
Our telephone number is +39.0382.1751762  
and our fax number is +39.0382.1750481.  
E-mail: [info@pagepress.org](mailto:info@pagepress.org)**

**All PAGEPress journals are Open Access.  
PAGEPress articles are freely available online and deposited  
in a public archive immediately upon publication.**

---

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

**Pisa, 6-8 giugno 2010**

***Guest Editors: Giorgio Dini, Claudio Favre***

---

**PRESIDENTE DEL CONGRESSO**

CLAUDIO FAVRE, PISA

**COMITATO SCIENTIFICO**

CONSIGLIO DIRETTIVO AIEOP

\*\*\*

**SEGRETERIA A.I.E.O.P**

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

**SEGRETERIA ORGANIZZATIVA**

Congress Team Project  
Via L. Mascheroni 68, 27100 Pavia  
Tel. 0382 22650 Fax 0382 33822  
Email: [aiiop10@congressteam.com](mailto:aiiop10@congressteam.com) – <http://www.congressteam.com>

# XXXVI Congresso Nazionale Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica

Pisa, 6-8 giugno 2010

Guest Editors: *Giorgio Dini, Claudio Favre*

## RELAZIONI

<b>Anemie neonatali</b> <i>B. Nobili, S.M.R. Matarese, F. Rossi</i> .....1	<b>Tumori solidi dell'età pediatrica: nuove entità nell'ambito dei tumori delle parti molli</b> <i>R. Alaggio, B. Di Venosa</i> .....35
<b>Coagulopatie e trombofilia nel neonato</b> <i>P. Saracco</i> .....4	<b>Terapia cellulare in oncologia</b> <i>P. Comoli, C. Quadrelli, A. Gurrado, G. Quartuccio, I. Guido, M. Cava, M. Algeri, D. Caudullo, G. Ottonello, S. Recupero, P. Guerini, S. Basso</i> .....38
<b>Patologie dei leucociti nel neonato</b> <i>P. Farruggia, P. D'Angelo, A. Trizzino, F. Tucci, C. Dufour</i> ....6	<b>New drugs for solid tumours</b> <i>B. Morland</i> .....40
<b>Pazienti stranieri nei Centri AIEOP: i dati del Registro Mod.1.01</b> <i>R. Rondelli</i> .....10	<b>Profilassi in oncoematologia pediatrica</b> <i>C. Tascini</i> .....43
<b>Modelli di gestione dei pazienti provenienti da paesi stranieri</b> <i>G. Dini, D. Caprino</i> .....12	<b>Il trattamento delle infezioni fungine durante la chemioterapia</b> <i>D. Caselli, M.Chiodi</i> .....46
<b>L'approccio infermieristico ad un paziente straniero nei vari Centri</b> <i>C. Soliman, A. Redaelli, E. Cordova Diaz, F. Ciotti, S. Marktel, F. Ciceri, M.G. Roncarolo</i> .....16	<b>Profilassi antifungina nel trapianto di cellule staminali emopoietiche</b> <i>C. Girmenia</i> .....48
<b>Ruolo della farmacogenetica in onco-ematologia pediatrica</b> <i>R. Danesi, M. Menconi, M. Del Re, M. Nardi, G. Casazza, C. Favre</i> .....18	<b>La terapia dell'aspergillosi invasiva nel paziente pediatrico sottoposto a trapianto di cellule staminali allogene</b> <i>S. Cesaro, C. Cugno, E. Bonetti, A. Zaccaron, R. Balter</i> .....52
<b>La terapia immunosoppressiva nell'anemia aplastica acquisita. Stato dell'arte e prospettive</b> <i>J. Svahn, C. Dufour</i> .....20	<b>Drepanocitosi linee guida di follow-up e terapia</b> <i>G. Russo</i> .....54
<b>Il ruolo del trapianto di cellule staminali ematopoietiche nella terapia della aplasia midollare severa acquisita in età pediatrica</b> <i>C. Messina</i> .....23	<b>Diagnosticare e curare le nuove immunodeficienze primitive</b> <i>F. Porta, L.D. Notarangelo, S. Cavagnini, E. Soncini, V. Bennato, C. D'Ippolito, A. Lanfranchi, F.R. Schumacher</i> .....57
<b>La chirurgia mini-invasiva in oncologia pediatrica: quando e come</b> <i>G. Cecchetto</i> .....26	<b>Emoglobinopatie alla luce dei nuovi flussi migratori: epidemiologia e clinica</b> <i>R. Galanello, S. Campusa</i> .....60
<b>Chirurgia mini-invasiva: survey internazionale</b> <i>G. Mattioli, P. Buffa, S. Avanzini, P. Gamba, V. Di Benedetto, G. Riccipettoni, J.S. Valla, M.M. Ferro, H. Till, T. Iwanaka, G. MacKinlay, A. Garaventa, M. Conte, G. Montobbio, V. Jasonni</i> .....29	<b>I tumori dell'adulto in età pediatrica</b> <i>A. Ferrari</i> .....63
<b>Nuovi geni nei tumori solidi</b> <i>M. Capasso</i> .....32	<b>Uso degli inibitori di tirosin-chinasi nel trattamento della leucemia mieloide cronica in età pediatrica</b> <i>G. Lucchini, A. Biondi</i> .....66

<b>Nuove tecniche radioterapiche in oncologia pediatrica: radioterapia conformazionale tridimensionale e protonterapia</b> <i>L. Gandola</i> .....69	<b>Nuove opportunità terapeutiche nella mobilizzazione</b> <i>F. Aversa</i> .....94
<b>La radioterapia a modulazione d'intensità e tomoterapia</b> <i>S. Barra</i> .....72	<b>Busulfano in formulazione endovenosa nel trapianto di cellule staminali emopoietiche in età pediatrica</b> <i>A. Prete, R. Rondelli, R. Luksch, F. Fagioli, M. Ripaldi, C. Favre, E. Di Bartolomeo, E. Lanino, O. Ziino, C. Messina, A. Rovelli, D. Caselli, A. Pession, F. Locatelli</i> .....97
<b>Linfoma di Hodgkin in età pediatrica: e il paziente adolescente chi lo tratta?</b> <i>R. Burnelli, S. Rinieri, G. Guerrini</i> .....76	<b>Nuovi approcci al paziente emofilico</b> <i>L. Banov, A.C. Molinari</i> .....100
<b>Trombocitemie pediatriche</b> <i>M.C. Putti, M.L. Randi</i> .....80	<b>Deferasirox: l'esperienza nel tempo</b> <i>S. Perrotta, M. Casale</i> .....103
<b>Trombocitemia essenziale dell'adulto: cenni di biologia e terapia</b> <i>F. Passamonti</i> .....82	<b>Rituximab nei linfomi non-Hodgkin</b> <i>A. Rosolen, M. Pillon, L. Mussolin</i> .....109
<b>L'alleanza terapeutica: quali sono i protagonisti</b> <i>M. Jankovic</i> .....84	<b>Il management della recidiva di leucemia mieloide acuta</b> <i>C. Rizzari, T. Coliva, F. Dell'Acqua, L. Locatelli, M. Spinelli</i> .....115
<b>Prevenzione e trattamento della sindrome da lisi tumorale nell'era della urato-ossidasi ricombinante</b> <i>A. Pession</i> .....86	<b>Recidiva di leucemia linfoblastica acuta dopo trapianto allogenico</b> <i>A. Balduzzi</i> .....118
<b>L'accoglienza: una margherita che non si finisce mai di sfogliare</b> <i>C. Ricciardi</i> .....91	
<b>L'intervento psicologico in oncologia pediatrica</b> <i>C. Favara Scacco, S. Italia, M. Marino, G. Baggione, C. Esposito, A. Militello, K. Maslack, S. Scalone</i> .....93	<b>Sessione infermieristica</b> <i>Comunicazioni e abstracts</i> .....121

# Anemie neonatali

**B. Nobili, S.M.R. Matarese, F. Rossi**

**Dipartimento di Pediatria della Seconda Università di Napoli**

Le Anemie neonatali sono caratterizzate dalla riduzione dell'emoglobina (Hb) o dell'ematocrito (Ht) al di sotto dei valori normali per l'età (<2 DS); la definizione dello stato anemico, anche in questa particolare epoca della vita, necessita di una corretta interpretazione dei dati forniti dall'esame emocromocitometrico, in rapporto ai valori propri dell'età (Tabelle 1-2). Molte sono le variabili che possono influenzare i parametri ematologici alla nascita e nelle prime settimane di vita: l'età gestazionale, il tipo di parto, la chiusura dei vasi ombelicali, il momento e la sede del prelievo ematico.

Le anemie neonatali possono essere ricondotte a tre meccanismi patogenetici fondamentali: perdita, emolisi, ridotta produzione eritrocitaria.

Una perdita ematica può verificarsi nel periodo prenatale, durante il parto (perinatale) o nei primi giorni di vita (post-natale).

Le *emorragie prenatali* sono causate essenzialmente da trasfusioni materno-fetale o fetto-fetale. Durante la gravidanza, nel 98% dei casi, si verifica, il passaggio di piccole quantità di sangue fetale (<2 mL) nel circolo materno, ma, quando questa supera i 30-40 mL, si instaura il quadro clinico di trasfusione materno-fetale (TMF). La TMF ha un'incidenza di 3/1000 gravidanze ed è dovuta a traumi, ad amniocentesi tardive o ad anomalie placentari. Il quadro clinico nel neonato è estremamente variabile e dipende dall'entità e dalla rapidità dell'emorragia che, se si instaura rapidamente con perdita di circa il 20% del volume ematico fetale, configurerà il quadro clinico dell'anemia acuta con pallore, gasping e shock cardiocircolatorio; se la TMF avviene lentamente, ci sarà compenso emodinamico e il neonato presenterà solamente pallore.

La *trasfusione fetto-fetale* è una complicanza della gravidanza gemellare monocoriale che si manifesta quando la differenza di Hb tra i due gemelli supera i 5 g/dL, con anemia nel gemello donatore e policitemia nel ricevente.

Le *emorragie perinatali* sono essenzialmente dovute ad incidenti ostetrici (rimozione manuale della placenta, incisione della placenta durante il taglio cesareo), a patologie placentari (placenta previa, distacco intempestivo) o ad anomalie del cordone

(aneurismi, inserzione velamentosa del funicolo).

Le *emorragie postnatali* sono conseguenza di traumi ostetrici o di malformazioni vascolari del feto a livello intracranico, retroperitoneale o epato-splenico.

Va ricordata inoltre, l'anemia dei neonati di basso peso, ricoverati in unità di terapia intensiva, causata dai frequenti prelievi ematici.

Le anemie emolitiche riconoscono come meccanismo patogenetico un'aumentata distruzione eritrocitaria con riduzione della vita media dei globuli rossi (60-80 giorni nel neonato a termine, 20-30 giorni nel neonato di 30-32 settimane); essa si accompagna a reticolocitosi per l'attivazione dei meccanismi di compenso midollare e la clinica è caratterizzata da pallore, ittero ed epatosplenomegalia.

Le anemie emolitiche sono riconducibili a cause estrinseche o intrinseche al globulo rosso; le prime comprendono le anemie emolitiche immunomediate, le seconde, possono riguardare alterazioni della membrana eritrocitaria, degli enzimi, delle globine e/o dell'eme. La *malattia emolitica del neonato* o *MEN* è una anemia immunomediata dovuta a incompatibilità materno-fetale verso gli antigeni del sistema Rh, del sistema ABO o verso antigeni eritrocitari minori. La MEN si realizza in seguito al passaggio transplacentare di immunoglobuline (IgG) materne dirette contro le emazie fetali che esprimono tali antigeni.

Il quadro clinico è estremamente variabile e dipende dall'entità dell'emolisi e dall'efficacia dei meccanismi di compenso. Nella MEN da incompatibilità del sistema Rh si può avere (50% dei casi) una grave anemia nel periodo prenatale, alla nascita o durante la prima settimana di vita. La forma più grave di MEN prenatale è data dall'idrope fetale massiva (20-25%) con esordio nella metà dei casi tra la 34 e la 40 settimana di gestazione; l'altro 50% che si manifesta tra la 20 e la 34 settimana, è correlato ad un'alta incidenza di morte intrauterina. Nei rari casi in cui non si verifica l'exitus, il neonato presenta intenso pallore, ascite massiva ed edema generalizzato; spesso la rianimazione è inefficace per il versamento pleurico e l'insufficienza polmonare. In altri casi il neonato può presentare una sindrome idropica iniziale o di pre-idro-

pe, caratterizzata da spiccato pallore, epatosplenomegalia, modesto edema generalizzato e petecchie diffuse. Nei casi meno gravi (25-30%) infine, l'anemia insorge alla nascita o durante la prima settimana di vita; si accompagna ad ittero ingravescente con incremento della bilirubinemia indiretta che a valori elevati (superiori a 20 mg/dL) può determinare kernicterus; i neonati devono pertanto essere sottoposti precocemente a fototerapia e/o exanguinotrasfusione. Se non trattati in tempo utile si possono avere danni cerebrali caratterizzati da ipotonia iniziale, perdita del riflesso della suzione, spasticità fino all'opistotono, talvolta con crisi convulsive ed insufficienza respiratoria ed exitus. Il 10% dei neonati che sopravvive al kernicterus avrà gravi danni neurologici permanenti. Nei prematuri, l'immaturità epatica (ridotta sintesi di albumina e deficit della glicurono-coniugazione) comporta più facilmente valori elevati di bilirubina; la prematurità stessa inoltre fa sì che il kernicterus possa verificarsi a valori di bilirubinemia non particolarmente elevati.

La *MEN da incompatibilità ABO* è molto più frequente rispetto a quella Rh e insorge spesso durante la prima gravidanza. Raramente è causa di anemia severa, mentre si associa frequentemente a bilirubinemia talvolta molto elevata.

La malattia emolitica da anticorpi minori (anti-c e anti-kell) è più rara della malattia emolitica da anti-D ma non differisce per quadro clinico e gravità dalla MEN Rh; di minore gravità sono le MEN anti-C e anti-E.

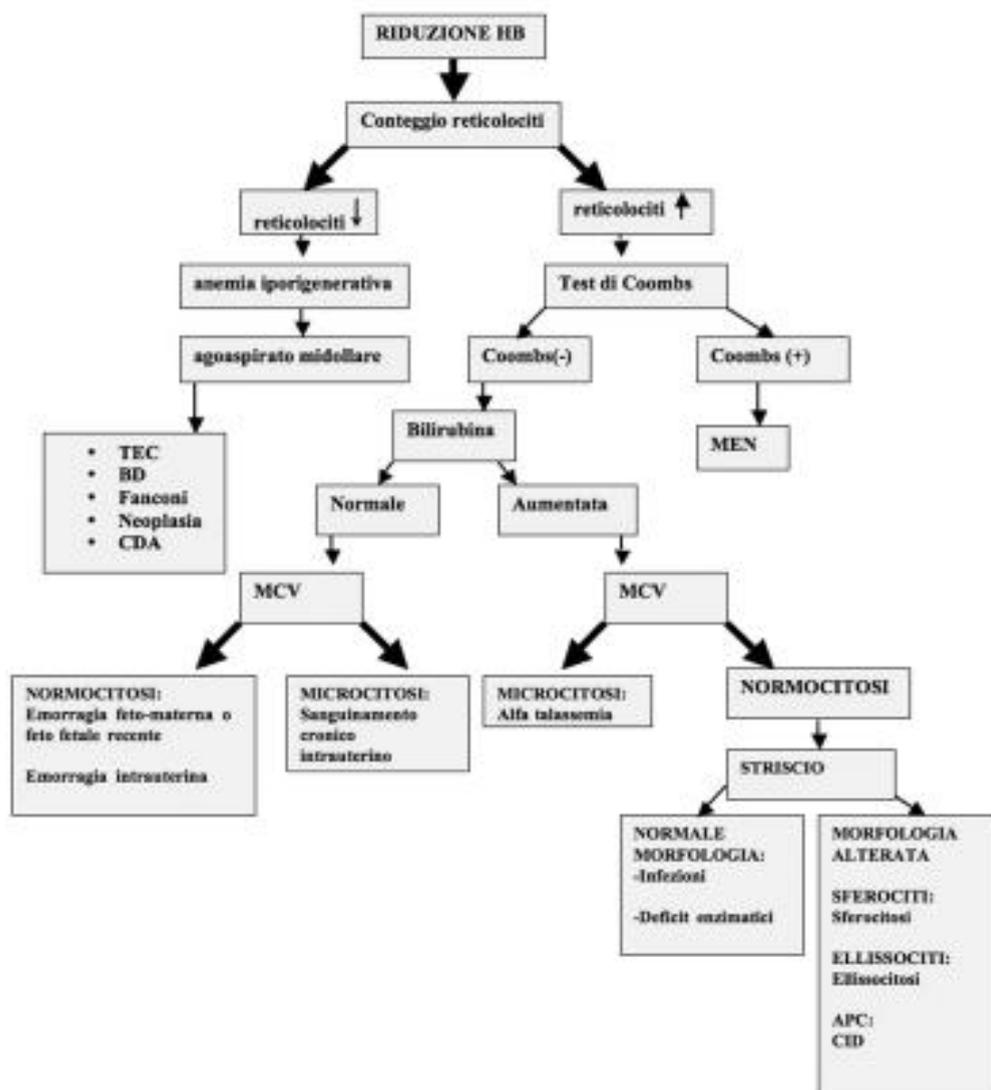
La *Sferocitosi Ereditaria* (SE) è una patologia eritrocitaria dovuta ad alterazioni della membrana del globulo rosso, in cui risultano alterate le proteine (spectrina, anchirina, proteina 4.2) "verticali" che ancorano il citoscheletro al doppio strato lipidico, con conseguente formazione di emazie sferiche che, per la forma e la scarsa deformabilità, vengono intrappolate nei sinusoidi splenici, fagocitate dalle cellule monocitiche macrofagiche, con emolisi precoce. La SE si trasmette con carattere autosomico dominante nel 75% dei casi, mentre nel 25% è di tipo non dominante (recessivo o neomutazione). Il quadro clinico è estremamente variabile, con forme asintomatiche e forme più o meno severe, con ittero, pallore e splenomegalia. La SE è l'anemia emolitica da difetto di membrana più fre-

**Tabella 1.**

Normali valori ematologici nel neonato													
Età	Emoglobina (gr/dL)		Ematocrito (%)		Globuli rossi (10 <sup>12</sup> /L)		MCV (fL)		MCH (pg)		MCHC (gr/dL)		
	media	-2DS	media	-2DS	media	-2DS	media	-2DS	media	-2DS	media	-2DS	
0 gg	16.5	13.5	51	42	4.7	3.9	108	98	34	31	33	30	
1-3 gg	18.5	14.5	56	45	5.3	4.0	108	95	34	31	33	29	
1 settimana	17.5	13.5	54	42	5.1	3.9	107	88	34	28	33	28	
2 settimane	16.5	12.5	51	39	4.9	3.6	105	86	34	28	33	28	
1 mese	14	10	43	31	4.2	3	104	85	34	28	33	29	

**Tabella 2.**

	Età gestazionale							
	24-25	26-27	28-29	30-31	32-33	34-35	36-37	39-40
Globuli rossi	4.65±0.43	4.73±0.45	4.62±0.75	4.79±0.74	5±0.76	5.09±0.5	5.27±0.68	5.14±0.7
Hb	19.4±1.5	19.0±2.5	19.3±1.8	19.1±2.2	18.5±2.0	19.6±2.1	19.2±1.7	19.3±2.2
Ht	63±4	62±8	60±7	60±8	60±8	61±7	64±7	61±7.4
MCV	135±0.2	132±14.4	131±13.5	127±12.7	123±15.7	122±10.0	121±12.5	119±9.4
Reticolociti	6±0.5	9.6±3.2	7.5±2.5	5.8±2.0	5.0±1.9	3.9±1.6	4.2±1.8	3.2±1.4



**Figura 1. Meccanismo di riduzione dell'emoglobina**

quente in epoca neonatale (1/2500) e può esprimersi già alla nascita con quadri di anemia, ittero e splenomegalia o solo con iperbilirubinemia. Nei casi più severi, i neonati necessitano di fototerapia ed emotrasfusione, mentre, nelle forme a decorso lieve, il neonato può giovare dell'impiego di eritropoietina ricombinante umana per incrementare l'eritropoiesi compensatoria e ridurre il ricorso alla emotrasfusione.

L'anemia neonatale da difetto enzimatico di più frequente riscontro, è dovuta al *deficit di glucosio 6 fosfato deidrogenasi (G6PD)*; la malattia si trasmette nella maggior parte dei casi con carattere *X-linked*, esprimendosi quindi nel neonato maschio con ittero intenso, talvolta non proporzionato al grado di anemia. L'assunzione materna di farmaci ossidanti o l'ingestione di fave durante la gravidanza può essere responsabile di anemie emolitiche neonatali. Il *deficit di piruvato chinasi (PK)* rappresenta la seconda causa di carenza enzimatica responsabile di anemia neonatale; la malattia si trasmette con carattere autosomico recessivo. L'anemia, talvolta severa, in epoca neonatale si esprime con pallore, ittero e splenomegalia; l'anemia in alcuni casi è tanto severa da richiedere exanguino-trasfusione. In rari casi il deficit di PK è responsabile di idrope fetale.

Le emoglobinopatie che danno manifestazioni cliniche in periodo neonatale riguardano la sintesi delle alfa o gamma catene; alla nascita i globuli rossi contengono circa l'80% di *emoglobina fetale* ( $\alpha_2\gamma_2$ ) e il 20% di *emoglobina A* ( $\alpha_2\beta_2$ ). Patologie che interessano la sintesi delle catene  $\gamma$  possono presentare gravi manifestazioni cliniche già alla nascita che migliorano nel tempo, quando si verifica il switch dall'emoglobina fetale a quella adulta. Il deficit di sintesi di catene  $\alpha$  si esprime clinicamente fin dai primi giorni di vita e, poiché la sintesi di queste catene è regolata da quattro loci, in rapporto all'interessamento di uno, due, tre o tutti i loci, il quadro clinico varia dal portatore asintomatico con MCV nella norma all'idrope fetale (Figura 1).

La sintesi di catene  $\beta$ , invece, risulta estremamente ridotta alla nascita e pertanto patologie a carico della sintesi di queste catene, quasi mai si renderanno manifeste in periodo neonatale.

Le anemie iporigenerative ad esordio neonatale possono essere congenite o acquisite. Le crisi aplastiche transitorie (TEC), dovute a infezioni o farmaci (es parvovirus B19, CAF), o a inadeguata produzione temporanea di EPO, caratterizzano le forme acquisite. Le

forme congenite comprendono la *pure red cell aplasia* o anemia di Blackfan-Diamond e le anemie associate a pancitopenia; tra queste ultime, la più frequente è l'anemia di Fanconi (AF). *L'anemia di Blackfan-Diamond (BD)* è un'anemia congenita caratterizzata da ipoplasia eritrocitaria con normale produzione di leucociti e piastrine. Il 10% dei pazienti presenta anemia alla nascita, il 25% entro il primo mese, il 90% entro il primo anno di vita; riportati rari casi di idrope fetale. Il 50% dei pazienti presenta anomalie fisiche evidenti alla nascita quali microcefalia palatoschisi, malformazioni cardiache, etc. L'anemia normo-macrocitica si associa a reticolocitopenia, aumento dell'emoglobina fetale, aumento dell'eritropoietina e dell'enzima adenosin deaminasi (ADA). L'anemia di BD è trasmessa essenzialmente con carattere autosomico dominante ed è dovuta ad alterazioni di proteine ribosomiali che, allo stato delle conoscenze attuali, interessano sei geni: *RPS19* (25%), *RPL35* (2%), *RPS24* (3%), *RPS17* (1%), *RPL5* (10%), *RPL11* (6.5%).

*L'anemia di Fanconi* è una malattia ereditaria autosomica recessiva, caratterizzata da fragilità cromosomica e predisposizione alle neoplasie; il quadro ematologico dell'insufficienza midollare trilineare si associa frequentemente a numerose malformazioni (ipo-aplasia del pollice, iperpigmentazione cutanea, bassa statura, anomalie scheletriche, anomalie d'organo, macchie caffè-latte). La comparsa delle manifestazioni ematologiche ha una mediana di 7 anni e pertanto sono rare le forme neonatali ma, la presenza nel neonato di tipiche malformazioni può far sospettare la malattia. Il test ritenuto *gold standard* per la diagnosi è il DEB test che evidenzia la peculiare fragilità cromosomica di questi pazienti.

Vanno infine ricordate, tra le anemie neonatali le anemie diseritropoietiche che sono caratterizzate da una reticolocitosi *inadeguata* allo stato anemico per eritropoiesi inefficace.

## Bibliografia

- Kayiran SM, Ozbek N, Turan M, Gurakan B. Significant differences between capillary and venous complete blood counts in the neonatal period. *Clin Lab Haematol* 2003;25:9-16.
- Oepkes D, Seaward PG, Vandebussche FPHA et al. Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. *N Engl J Med* 2006; 355:156-64.
- Naulaers G, Barten S, Vanhole C et al. Management of severe neonatal anemia due to fetomaternal transfusion. *Am J Perinatol* 1999; 16:193-96.
- Huang MJ, Kua KE, Tang KS et al. Risk factors for severe hyperbilirubinemia in neonates. *Pediatr Res* 2004;56:682-9.
- Shapiro SM, Bhutani VK, Johnson L. Hyperbilirubinemia and Kernicterus. *Clin Perinatol* 2006;33:387-410.
- Petz LD. Review: Evaluation of patients with immune hemolysis. *Immunohematology* 2004; 20:167-76.
- Thorneley I, Lehmann L, Ferguson WS, et al. Homozygous alpha-thalassemia treated with intrauterine transfusions and postnatal hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003;32:341-2.
- Chui DH. Alpha-thalassemia: Hb H disease and Hb Barts hydrops fetalis. *Ann NY Acad Sci* 2005; 32:244-61.
- Urbaniak SJ, Greiss MA. Rh D haemolytic disease of the fetus and the newborn. *Blood Rev* 2000;14:44-61.
- Avent M, Cory BJ, Galpin J et al. A comparison of high versus low dose recombinant human erythropoietin versus blood transfusion in the management of anaemia of prematurity in a developing country. *J Trop Pediatr* 2002;48:227-33.
- Bolton- Maggs PH, Stevens RF, Dodd NJ et al. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. *Br J Haematol* 2004;126:455-74.
- Delhommeau GF, Cynober T, Schischma-noff PO et al. Natural history of hereditary spherocytosis during the first years of life. *Blood* 2000;95:393-7.
- Kaplan M, Hammerman C, Vreman HJ et al. Acute hemolysis and severe neonatal hyperbilirubinemia glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient heterozygotes. *J Pediatr* 2001;139: 137-40.
- Landmann E, Bluetters-Sawatzki R, Schindler D, Gortner L. Fanconi anemia in a neonate with pancytopenia. *J Pediatr* 2004;145:125-7.
- Dunbar AE III, Moore SL, Hinson RM. Fetal Diamond-Blackfan anemia associated with hydrops fetalis. *Am J Perinatol* 2003;20:391-4.
- Remacha AF, Badell I, Pujol- Moix N et al. Hydrops fetalis-associated congenital dyserythropoietic anemia treated with intrauterine transfusions and bone marrow transplantation. *Blood* 2002;100:356-8.

# Coagulopatie e trombofilia nel neonato

P. Saracco

*Ematologia Pediatrica, Università di Torino, ASO OIRM-S. Anna, Torino*

## Introduzione

I neonati sono il gruppo pediatrico affetto più frequentemente dalla malattia tromboembolica (TE). In anni recenti studi basati su registri nazionali e internazionali che ne hanno indagato l'epidemiologia hanno fornito informazioni sui fattori di rischio associati a TE, evidenziando significative differenze fra le diverse età pediatriche e l'adulto.<sup>1,3</sup> La peculiare emostasi neonatale (ridotti livelli sia di fattori coagulanti che degli anticoagulanti naturali, nonché diminuita fibrinolisi) in condizioni normali è bilanciata, mentre nel neonato patologico, ed in particolare nel pretermine, può essere facilmente sbilanciata per l'intervento di fattori di rischio.<sup>4,6</sup> La concomitanza di più fattori aumenta la probabilità di TE in epoca neonatale.<sup>6,7</sup> Si distinguono fattori protrombotici, fattori materni, fattori fetali/neonatali.

*I fattori protrombotici* includono fattori ereditari (Tabella) o acquisiti (anticorpi antifosfolipidi, consumo degli inibitori naturali etc) che riducendo la soglia per l'insorgenza di trombosi possono influire nella patogenesi di tale evento in epoca neonatale.

Il difetto grave (omozigosi o eterozigosi composta) di proteina C e proteina S può determinare trombosi multiple, emorragie retiniche e la purpura fulminans. Il difetto lieve (eterozigosi) di AT determina una condizione protrombotica a penetranza maggiore rispetto a quello di proteina C e S.

In particolare le anomalie trombofiliche possono portare ad eventi avversi materni e fetali<sup>6-10</sup> attraverso trombosi dell'interfaccia materno-placentare. La trombosi sul lato materno porta a preclampsia, ridotta crescita intrauterina, aborto o morte fetale. La trombosi sul versante fetale configura una possibile fonte di emboli che nel feto, bypassando la circolazione polmonare ed epatica, possono raggiungere il circolo cerebrale.

*I fattori di rischio materni* includono: lo stato protrombotico "gravidico" (comprese le trombofilie acquisite quali gli anticorpi antifosfolipidi, ed ereditarie), disordini autoimmuni, diabete, abuso di droghe tipo cocaina, preclampsia, infezioni, corioamnionite, infertilità e suo trattamento, complicanze del parto.

*I fattori fetali/neonatali* includono, oltre alla trombofilia ereditaria: trasfusione feto-fetale, infezioni e meningite fetale/neonatale, sepsi,

asfissia perinatale, distress respiratorio, cardiopatie congenite cianogene, ipoglicemia (nel pretermine), policitemia, disidratazione, circolazione fetale persistente, sindrome nefrosica congenita, enterocolite necrotizzante, iposviluppo fetale, ECMO, etnia (razza negra) e la presenza di catetere.

## Cenni di emostasi neonatale

È un sistema dinamico in evoluzione con differenze quantitative, ma soprattutto funzionali rispetto all'adulto: riduzione del livello di alcune proteine pro-coagulanti, in particolare dei fattori vitamina K dipendenti (II, VII, IX, X) e dei fattori di contatto (XI, XII, prekallikreina, e HMWK), ma anche riduzione degli inibitori diretti della trombina (antitrombina, cofattore II dell'eparina) e degli inibitori indiretti (proteina C e proteina S); l' $\alpha_2$  macroglobulina è invece aumentata. I test coagulativi convenzionali PT e APTT sono fisiologicamente allungati nel neonato. La generazione di trombina è ritardata, ma il consumo di protrombina è minore e il potenziale endogeno trombinico è pari all'adulto;<sup>9,11</sup> secondo recenti studi (Chan AK, ISTH Boston 2009) il sistema fibrinolitico risulterebbe efficiente nonostante livelli diminuiti di plasminogeno e  $\alpha_2$ -antiplasmina (50% e 80%), ma aumento di attivatori (tPA e uPA) e regolatori (PAI-1). Fattori V, VIII, XIII, fibrinogeno sono pari ai valori dell'adulto, il fattore Von Willebrand è normale o aumentato con prevalenza di multimeri ad alto peso molecolare, forse per il livello ridotto di ADAMST13; sono elevati i livelli di TAT (complesso trombina-AT), trombotomodulina e D-dimeri. Queste caratteristiche sono dipendenti dall'età gestazionale e sono più accentuate nei neonati pretermine;<sup>5,9</sup> pertanto è necessario riferirsi ai range di riferimento in accordo all'età gestazionale sinora pubblicati.<sup>12</sup>

## Esami per diagnosi di trombofilia

*Dosaggio attività anti-trombina, proteina C e proteina S:* Il difetto omozigote è di facile diagnosi con livelli quasi assenti (<0.01 U/mL), il difetto eterozigote è di difficile diagnosi e va ripetuto dopo i 6 mesi per conferma. Il dosaggio nei genitori oppure il confronto con gli altri fattori K dipendenti è di aiuto per la diagnosi.

*Resistenza alla proteina C attivata:* le grandi variabilità del livello di fattore VIII rendono que-

sto test inappropriato in epoca neonatale per cui è indicata l'esecuzione del test molecolare.

*Test molecolari:* mutazione fattore V Leiden (prevalenza 2-4%) e mutazione 20210 protrombina (1-3%), possono avere un ruolo nella patogenesi della trombosi neonatale; può essere utile eseguire l'analisi, ma anche in tempo successivo. Anche se è stata riportata associazione tra presenza di mutazione in omozigosi o doppia eterozigosi MTHFR C677T e A1298C e trombosi cerebrale neonatale, per lo più in associazione a moderata iperomocitemia, data la elevata frequenza della mutazione MTHFR in alcune popolazioni caucasiche vi è discordanza sulla giustificazione a eseguire l'analisi.

*Lipoproteina(a):* proteina chimerica con identità di sequenza simile al plasminogeno. Livelli sierici aumentati sono stati associati ad aumentato rischio di trombosi nel neonato, nella popolazione tedesca; siccome i livelli sono più alti nei primi 12 mesi di vita, il test va riconfermato a distanza di 8-12 mesi per conferma.

*Anticorpi antifosfolipidi* (lupus anticoagulante, anticorpi anti-cardiolipina e anti- $\beta_2$ -glicoproteina): neonati da madri con lupus o sindrome da antifosfolipidi possono sviluppare trombosi, in genere stroke ischemico in presenza di autoanticorpi trasmessi dalla madre; molto raramente riportati autoanticorpi di origine neonatale; si raccomanda esecuzione di questi test, preferibilmente nella madre, in caso di TE senza altri fattori di rischio.<sup>5,7</sup>

*Altre indagini* (da eseguire solo in caso di familiarità nota o sospetta o ad uso ricerca).

La disfibrinogenemia è una rara ma ben documentata anomalia protrombotica.

Valori elevati di *fattore VII, VIII, IX<sup>13</sup> e XI e deficit di XII* sono risultati associati all'aumento del rischio di TE; studi recenti riportano correlazione tra varianti genetiche e polimorfismi dei geni di Proteina C reattiva, IL4/IL13, Glutazione perossidasi-3, *tissue factor* e rischio di stroke in bambini e giovani adulti (International Society Thrombosis Hemostasis, Boston 2009).

## Piastrine e anomalie protrombotiche

I polimorfismi nei recettori delle piastrine possono essere associati all'aumento di tromboembolia. La sindrome delle "piastrine appiccicose" (*sticky platelets syndrome*) è una con-

Tabella 1. Fattori ereditari di rischio protrombotico.

Comuni	Rari
- Fattore V G1691A Leiden	- Deficit di proteina C
- Fattore II G20210A	- Deficit di proteina S
- Aumento della lipoproteina (a)	- Deficit di antitrombina
- Moderata iperomocisteinemia	- Deficit di cofattore eparinico ii
- MTHFR, 677C>T,1298A>C	- Delezione angiotensin 1 converting enzyme
Probabili ereditari	Molto rari
- FVIII elevato	- Disfibrinogenemia
- FIX elevato	- Dis/ipoplasminogenemia
- FXII ridotto	- Omocistinuria omozigote
	- ...

Tabella 2. Screening coagulativo e trombofilico in caso di trombosi neonatale.

I livello	Neonato	Madre
Emocromo con piastrine	X	
PT PTT Fibrinogeno	X	
AT attività	X*	
PC: attività	X*	
PS antigene libero	X*	
Lupus anticoagulante (almeno 3 metodi)		X*
ACA e APA		X*
II livello		
FV G1691A, FII G20210A, MTHFR	X**	
Lp(a)	X**	
Omocisteinemia basale		X
FVIII:C, XI, XII, IX	X**	

dizione autosomica dominante caratterizzata da un'iperaggregazione delle piastrine in reazione a vari stimoli e i pazienti si possono presentare con una varietà di episodi tromboembolici. Il ruolo delle piastrine nella patologia tromboembolica del bambino non è stato finora ben studiato.<sup>10</sup>

## Conclusioni

Una trombofilia ereditaria deve sempre essere ricercata in un neonato in presenza di una TE spontanea clinicamente significativa, di lesioni ischemiche della cute o di una porpora fulminante.<sup>14</sup>

Poiché l'individuazione di trombofilia ereditaria nel neonato con TE non influisce sul trattamento tranne nel caso di difetti maggiori (omozigosi per carenza di PC o PS o AT), queste sono le uniche indagini raccomandate

come urgenti in caso di TE significativa, unitamente alla ricerca degli anticorpi antifosfolipidi di materni.\*

Le altre indagini per evidenziare trombofilie ereditarie (utili per identificare familiari affetti o portatori e per valutare il rischio di recidiva) possono anche essere eseguite in un periodo successivo, e sono raccomandate in tutti i neonati con evento trombotico anche se non esiste ancora consenso unanime.\*\*

I neonati asintomatici non devono essere esaminati salvo che non vi sia una storia familiare di porpora neonatale fulminante o trombosi grave neonatale su base ereditaria.

## Bibliografia

- Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry. *Pediatrics* 1995;96:939-43.
- Van Ommen CH, Heijboer H, Buller HR et al. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr* 2001;139:676-81.
- Nowak-Gottl U, von Kries R, Gobel U. Neonatal symptomatic thromboembolism in Germany: two year survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;76:F163-7.
- Veldman A, Nold MF, Michel-Behnke I et al. Thrombosis in the critically ill neonate: incidence, diagnosis, and management. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:1337-48.
- Saxonhouse MA, Manco-Johnson MJ. The evaluation and management of neonatal coagulation disorders. *Semin Perinatol* 2009;33:52-65.
- Saracco P, Parodi E, Fabris C et al. Management and investigation of neonatal thromboembolic events: genetic and acquired risk factors. *Thromb Res* 2009;123:805-9.
- Golomb MR. The contribution of prothrombotic disorders to peri- and neonatal ischemic stroke. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:415-24.
- Clark P. Changes of hemostasis variables during pregnancy. *Semin Vasc Med* 2003;3:13-24.
- Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V et al. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. *Thromb Haemost* 2006;95:362-72.
- Barnes C, Devere G. Prothrombotic abnormalities in childhood ischaemic stroke. *Thromb Res* 2006;118:67-74.
- Tripodi A, Ramenghi LA, Chantarangkul V et al. (2008). Normal thrombin generation in neonates in spite of prolonged conventional coagulation tests. *Haematologica* 2008;93:1256-9.
- Williams MD, Chalmers EA, Gibson BE et al. (2002). The investigation and management of neonatal haemostasis and thrombosis. *Br J Haematol* 2002;119:295-309.
- Simioni, P., D. Tormene, et al. (2009). X-linked thrombophilia with a mutant factor IX (factor IX Padua). *N Engl J Med* 2009;361:1671-5.
- Manco-Johnson MJ, Grabowski EF, Hellgreen M et al. Laboratory testing for thrombophilia in pediatric patients. On behalf of the Subcommittee for Perinatal and Pediatric Thrombosis of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH). *Thromb Haemost* 2002;88:155-6.

# Patologie dei leucociti nel neonato

P. Farruggia,<sup>1</sup> P. D'Angelo,<sup>1</sup> A. Trizzino,<sup>1</sup> F. Tucci,<sup>2</sup> C. Dufour<sup>3</sup>

<sup>1</sup>U.O. di Oncoematologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini G. Di Cristina, Palermo; <sup>2</sup>U.O. di Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer, Firenze; <sup>3</sup>U.O.S. di Ematologia clinica e laboratorio, Istituto G. Gaslini, Genova

## Introduzione

Le patologie dei leucociti nel neonato comprendono anomalie quantitative e/o qualitative di linfociti e granulociti. In questo articolo verranno prese in considerazione le patologie in cui le alterazioni di numero e/o funzione dei leucociti costituiscono l'aspetto se non esclusivo almeno decisamente dominante ed, al contempo, in cui l'esordio è tipicamente registrabile in epoca neonatale: non saranno quindi presi in considerazione, per ragioni di opportunità e di spazio, quadri clinici in cui la presentazione non si verifica mai o quasi mai in epoca neonatale (per es. le agammaglobulinemie e la Sindrome da IperIgM) o in cui la compromissione dei leucociti fa da corollario ad un quadro clinico e/o ematologico che già alla nascita appare molto più complesso (per es. la S. di Pearson o la S. di Barth).

Prima di iniziare occorre tener presente che, soprattutto nei primi giorni di vita, il neonato ha fisiologiche peculiarità di tipo ematologico che possono essere ulteriormente modificate da eventi connessi a gravidanza e parto: così, per esempio, se è vero che nell'ambito della patologie neonatali dei leucociti le neutropenie rivestono un ruolo molto importante, è pure vero che, fra i globuli bianchi, proprio i neutrofili alla nascita presentano particolarità sia di numero che di funzione. Riguardo alla funzionalità appaiono essere nella norma la mobilizzazione dei granuli intracellulari, il killing intracellulare dei batteri ed il contenuto di lisozima e di mieloperossidasi mentre risultano ridotti la capacità di chemiotassi, la fagocitosi ed il contenuto di lattoferrina e gelatinasi. Riguardo al numero, per definizione, la neutropenia nei bambini di età inferiore a un anno è caratterizzata da un numero di neutrofili inferiore a 1000/mmc, ma tale soglia ha valore solo dopo i primi 10-14 giorni di vita: infatti il numero medio di neutrofili alla nascita è pari a 11.000/mmc ed è solo oltre le prime due settimane che il numero minimo "normale" si assesta intorno a 1000/mmc. Va inoltre considerato come sui numeri assoluti dei leucociti giochi un peso anche l'età gestazionale (EG): più questa si riduce e più si abbassa il range di normalità, al punto che, nel caso dei neonati pretermine (28-36 sett.

di EG), risulta essere normale, già solo a 60 ore di vita, un numero assoluto di neutrofili superiore a 1000/mmc. Fra le altre peculiarità del neonato, soprattutto se pretermine, vi è infine il possibile riscontro allo striscio periferico di forme mieloidi "immature" (fino anche al mielocita) che non rivestono alcun significato patologico.

L'ultima premessa riguarda le variabili razziali, in quanto la popolazione nera ed alcune etnie ebraiche hanno un numero di neutrofili inferiore rispetto alla popolazione bianca.

Le neutropenie "vere" alla nascita possono dunque essere:

- Da causa gestazionale e/o legata al parto.
- Postinfettive.
- Congenite.
- Autoimmuni.
- Alloimmuni.

## Neutropenie da causa gestazionale e/o legata al parto

Le neutropenie da causa gestazionale e/o legata al parto possono essere dovute a: i) ipertensione/pre-eclampsia; ii) incompatibilità Rh; iii) trasfusione fetto-fetale e fetto-materna; iv) asfissia; v) farmaci; vi) infezioni virali materne.

Circa il 50% dei casi di ipertensione materna si associano a neutropenia nel neonato, sembra per la presenza nella placenta di sostanze inibenti le colonie mieloidi. La neutropenia è più frequente se si associano: IUGR, parto pretermine ed HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): la sua durata è variabile da 1 a 30 giorni.<sup>1</sup>

La neutropenia in corso di incompatibilità Rh può verificarsi anche in modo più o meno isolato (per esempio in neonati solo lievemente anemici).<sup>2</sup> Spesso si associa anche a piastrinopenia.

Nel caso di trasfusione fetto-fetale o fetto-materna la neutropenia è sempre associata ad anemia ma, occasionalmente, può essere così grave da costituire il problema clinico dominante.

L'asfissia si accompagna a neutropenia in 2/3 dei casi:<sup>3</sup> si tratta di un dato poco conosciuto e del quale bisogna tener conto anche ai fini di una eventuale diagnosi differenziale con la neutropenia in corso di sepsi neonatale.

Nel caso di neutropenie legate a farmaci assunti dalla madre, quelli più implicati sono:

fenotiazine, barbiturici, penicillina e farmaci antitiroidei.

## Neutropenie in corso di infezione

Anche se non si tratta di una patologia dei leucociti neonatali è necessario farvi un accenno in quanto la neutropenia in corso di infezioni è piuttosto frequente nel neonato, specie se pretermine, e può quindi far insorgere problemi di diagnosi differenziale. Il Neutrophil Storage Pool (NSP)/kg nei neonati è inferiore rispetto le età successive, e la conseguente possibile neutropenia costituisce un limite alle difese in corso sepsi. C'è però anche da dire come l'emocromo appaia normale in circa 1/3 dei neonati infetti e come, soprattutto in questi casi, risulti utile la valutazione allo striscio periferico di un indice che ha significato diagnostico solo nel periodo neonatale: il rapporto immaturi (bands):granulociti totali (I:T). Se questo rapporto è, nei primi giorni di vita, superiore a 0.25-0.3 la probabilità di una sepsi è elevata.<sup>4</sup> Ovviamente bisogna tenere pure conto di eventuali fattori concomitanti (per es. una asfissia) capaci di alterare, per i motivi detti in precedenza, il rapporto I:T. Da sottolineare infine come il GCSF nel corso di sepsi neonatale con neutropenia abbia indicazioni abbastanza consolidate.<sup>5</sup>

## Neutropenie congenite

Una neutropenia congenita con neutrofili fra 1000 e 1500/mm<sup>3</sup> viene definita lieve, fra 500 e 1000/mm<sup>3</sup> moderata, e sotto 500/mm<sup>3</sup> severa (*Severe Congenital Neutropenia* o SCN). Ultimamente Klein<sup>6</sup> ha definito la forma con neutrofili <200/mm<sup>3</sup> come "molto severa": in effetti nelle SCN tipo Kostmann i neutrofili sono quasi sempre <200/mm<sup>3</sup>.<sup>7</sup>

Dal momento che non sono ancora stati identificati tutti i geni implicati nelle neutropenie congenite, la diagnosi, almeno inizialmente, resta di tipo clinico. A questo proposito possono essere d'aiuto i criteri adottati dal Canadian Inherited Marrow Failure Registry per l'identificazione di una neutropenia congenita severa: i) SCN senza una conta precedente normale; ii) blocco midollare a livello di promielocita/mielocita; iii) almeno uno fra i 3 seguenti: esordio a meno di 1 anno di vita; un familiare affetto; test genetico positivo (ELA2, GFI1, WASP o gli altri che si renderanno disponibili).

## Neutropenia da mutazione di ELA2 e neutropenia da mutazione di HAX1

Con il termine Sindrome di Kostmann ci si è riferiti per lungo tempo ad una rara (1/1.000.000 di nati) neutropenia congenita dall'ereditarietà non chiarita; infatti tale malattia tendeva ad essere recessiva in Svezia e dominante o sporadica nel resto del mondo. A complicare il quadro ci si metteva poi l'acquisizione che la mutazione del gene *ELA2*, codificante per la elastasi dei neutrofili ed identificato come responsabile della neutropenia, si trasmetteva prevalentemente in modo autosomico dominante mentre la trasmissione nell'originale famiglia Kostmann era di tipo autosomico recessivo. Negli ultimi anni il quadro è stato chiarito con l'identificazione di un nuovo gene (*HAX1*) una cui mutazione è responsabile della neutropenia della famiglia originariamente descritta da Kostmann e delle forme di neutropenia congenita ad eredità di tipo autosomico recessivo: le forme recessive delle SCN sono circa il 30% del totale e fra queste circa la metà sono legate ad *HAX1*. In pratica abbiamo: i) neutropenia congenita da mutazione di *ELA2*. Secondo il *Severe Chronic Neutropenia International Registry* (SCNIR) sono da mutazioni dell'*ELA2* circa il 60% delle SCN. La mutazione risiede in 13p13.3. Le mutazioni di *ELA2*, in genere però in siti diversi, sono pure responsabili della neutropenia ciclica; ii) neutropenia congenita da mutazione di *HAX1*.

Il quadro clinico si caratterizza per: infezioni gravi (onfaliti, otiti, celluliti, polmoniti), stomatite aftosa, iperplasia gengivale e perdita dei denti permanenti. La forma da mutazione di *HAX1* può presentare alcune particolarità cliniche: cardiopatie, criptorchidismo, epilessia e ritardo psichico e/o neuromotorio.

Il midollo osseo presenta una ipoplasia dei precursori mieloidi con arresto maturativo a livello di promielocita/mielocita.

La terapia con G-CSF, introdotta nel 1995, ha cambiato la storia di questi pazienti che prima erano pressoché invariabilmente destinati a morte in giovane età. Nel tempo c'è però un rischio crescente di sviluppare MDS/LA e tale rischio, proporzionale alla durata della terapia e alla dose di G-CSF somministrata,<sup>8</sup> arriva ad essere pari al 21% e al 36% rispettivamente dopo 10 e 12 anni di terapia con G-CSF.<sup>9</sup> Al duplicare della dose di G-CSF il rischio di MDS/LA aumenta di 1.22 e il rischio di morte per sepsi aumenta di 1.31.<sup>9</sup> Fattore di rischio per lo sviluppo di MDS/LA è l'insorgenza di una mutazione a carico del recettore per il G-CSF: il G-CSF-R, infatti, è mutato nel 78% delle SCN complicate da MDS/LA e solo nel 34% di quelle non complicate.

## Altre neutropenie congenite molto rare

*Neutropenia da mutazione del gene GF11*. Si tratta di un gene che codifica per un fattore

trascrizionale capace di regolare anche alcuni geni coinvolti nella differenziazione mieloide e linfocitaria.<sup>10</sup> Fino ad ora sono pubblicati solo 5 casi.

*Neutropenia da deficit di G6PC3 (glucose-6-phosphatase catalytic subunit 3)*. Pubblicati fino ad ora circa 15 casi che si caratterizzano per: neutropenia severa con infezioni gravi, anomalie strutturali cardiache (specie difetti atriali), anomalie urogenitali (specie fistole dell'uraco e criptorchidismo) ed angectasie venose (in pratica particolare visibilità delle vene da verosimile difetto del grasso sottocutaneo).

*Neutropenia X linked da mutazione del gene WASP*. Alcune mutazioni danno origine a un quadro clinico caratterizzato da neutropenia e/o mielodisplasia. In genere le infezioni non sono molto gravi anche se la neutropenia è per lo più severa. Frequentemente si accompagna riduzione dei linfociti e delle NK.

*Neutropenie associate ad ipopigmentazione: deficit di p14, Hermansky-Pudlak tipo 2, Sindrome di Griscelli tipo 2, Sindrome di Chediak-Higashi.*

## Neutropenia ciclica

La malattia è in genere a trasmissione dominante (con mutazione di *ELA2* riscontrata nel 44% dei casi) ma sono frequenti i casi sporadici. I pazienti con *ELA2* mutato hanno clinica più severa e ciclicità più regolare.

Il ciclo è di 3 settimane nel 70% dei casi (nel 30% ha durata di 14-36 giorni), con neutropenia della durata di 3-6 giorni, spesso associata ad aumento di monociti, linfociti, piastrine e reticolociti. I neutrofili non superano quasi mai, durante il nadir, i 200/mmc.

La clinica può variare dall'asintomaticità alla gravità estrema, ma per lo più i pazienti presentano infezioni non gravi: soprattutto ulcere orali e febbre ma anche gengiviti, periodontiti e faringiti con linfoadenomegalia consensuale. Complicazioni più serie (polmonite, mastoidite, ulcere ricorrenti della mucosa vaginale e rettale) sono rare. Spesso il quadro clinico tende ad attenuarsi con l'età. Non c'è un rischio aumentato di MDS/LA e il G-CSF-R non è mai stato trovato mutato.

La morfologia midollare varia in funzione del momento del ciclo in cui viene eseguita la valutazione. C'è arresto della maturazione allo stadio di promielocita o mielocita prima di ogni periodo di neutropenia; nei giorni della neutropenia nel midollo non ci sono neutrofili e c'è un rapido aumento di promielociti e mielociti; quando i neutrofili sono normali (in media 10 giorni dopo il nadir) anche il midollo è normale.

Per fare diagnosi, secondo i criteri SCNIR, occorre un pattern ciclico documentato su 18 emocromi eseguiti 3 volte a settimana per 6 settimane. Comincia ad esserci un certo consenso sul fatto che, in caso di accertata muta-

zione di *ELA2*, può non essere necessario documentare la ciclicità con un numero così elevato di prelievi.

## Neutropenia in corso di glicogenosi Ib

Difetto della 6-glucosio fosfato traslocasi (G6TPI). Secondo il registro canadese per la diagnosi occorre la presenza dei 3 criteri seguenti: i) Criteri clinici della glicogenosi: ipoglicemia, iperlattacidemia, iperlipemia, iperuricemia, epatomegalia, ritardo di crescita, osteopenia etc; ii) neutropenia cronica (spesso <500/mmc); iii) mutazione del gene della G6TPI.

Fino ad ora sono descritti due casi che hanno sviluppato una leucemia mieloide acuta (AML). Il reale rischio leucemogeno nella glicogenosi Ib resta incerto.

## Sindrome di Shwachman

L'incidenza è di 1/50.000-75.000 nati. Nel 90% dei casi è legata ad una mutazione del gene SBDS sul cromosoma 7 ereditata in modo recessivo. Tutti i pazienti hanno problemi pancreatici (che tendono a migliorare con l'età) ed anomalie ematologiche. Leucopenia quasi sempre presente (97-100%) con neutropenia costante (33%) o intermittente (66%); nell'88-100% complessivo dei casi c'è neutropenia.<sup>11</sup> Le infezioni gravi sono descritte quasi solo nei primi anni di vita e spesso non appaiono correlate al grado di neutropenia. Frequenti sono i deficit della chemiotassi e/o di mobilità dei neutrofili nonché varie altre alterazioni del sistema immune (bassi livelli di IgG o sottoclassi delle IgG, bassa percentuale di CD19 etc).

Fino al 2005<sup>12</sup> erano 54 i casi di evoluzione in MDS/LA riportati in letteratura; l'età media di esordio della leucemia, che è molto più frequente nei M (M/F=9/1), è 14 anni e la forma più frequente (30%) è la M6. In una analisi mista SCNIR e Registro Francese del 2008 il rischio di MDS/LA a 20 anni di vita è pari al 15.3%.

## Terapia con GCSF nelle neutropenie congenite

In linea generale vi è indicazione alla terapia con GCSF<sup>9</sup> nelle GSDIb, nel 60% delle SCN, nel 50% delle CN ed in 1/3 delle SDS.

Nella Tabella 1 sono riassunte le dosi medie di terapia con GCSF (SCNIR 2008).

## Neutropenie associate ad immunodeficienza a più frequente riscontro neonatale

### Disgenesia reticolare

È una delle più severe varianti della SCID. L'ereditarietà è di tipo recessivo. La clinica comprende: neutropenia (arresto di maturazione precoce della linea mieloide), linfopenia con ipogammaglobulinemia, ipoacusia neurosensoriale, ipoplasia timica ed assenza di tes-

suto linfoide negli organi linfoidi secondari. Il midollo presenta un blocco mieloide a livello di promielocita.

L'esordio è quasi sempre a meno di 3 mesi, spesso con una sepsi gravissima.

### Ipoplasia cartilagine-capelli

L'ereditarietà è recessiva e la clinica è caratterizzata da: capelli sottili non pigmentati, disostosi metafisaria, linfopenia e neutropenia di grado variabile (talora i neutrofilii sono normali). Il midollo è ipocellulare.

### Neutropenia autoimmune

Il dato "storico" parla di una incidenza annuale di 1/100.000 pazienti pediatriche: probabilmente si tratta di una sottostima in quanto da una recente indagine (dati non pubblicati) l'incidenza sembra essere nelle province di Trapani e Palermo pari a circa 1/3500 nati. È probabile che alcuni aplotipi dell'HLA (per es. HLA-DQB1\*0503) conferiscano una maggiore suscettibilità allo sviluppo della malattia. L'età media alla diagnosi è di 8 mesi.<sup>13</sup> Se una neutropenia viene diagnosticata in seguito ad infezioni comparse a meno di un mese non è praticamente mai una neutropenia autoimmune (AIN). Guarisce quasi sempre spontaneamente in un tempo medio che è di 20 mesi, con 95% dei pazienti che guarisce entro i 4 anni di vita.<sup>13</sup> L'80% dei pazienti ha solo infezioni lievi di cute e mucose o otiti, il 12% soffre di infezioni serie e l'8% è diagnosticato per caso.<sup>14</sup> Nel 70% dei casi i neutrofilii sono <500/mm<sup>3</sup>, nel 23% fra 500 e 1000/mm<sup>3</sup> e nel 7% tra 1000 e 1500/mm<sup>3</sup>; una monocitosi (>1000/mm<sup>3</sup>) è riscontrata nel 28% dei pazienti.<sup>14</sup>

Il midollo è quasi sempre normo o ipercellulare, spesso particolarmente ricco di metamielociti. È parere diffuso degli esperti che se non ci sono particolari sintomi di allarme, se la clinica non è severa e se l'età è quella tipica, l'aspirato midollare può essere posticipato al dosaggio degli anticorpi antineutrofilo di tipo indiretto: il test diretto appare infatti gravato da troppi falsi positivi. Al contrario il test indiretto presenta una quantità di falsi negativi che è pari almeno al 25% e pertanto è consigliabile ripeterlo più volte nel caso di una iniziale negatività che si accompagni a un sospetto clinico rilevante di AIN. È verosimile che buona parte delle neutropenie *idiopatiche* dei primi anni di vita siano in realtà neutropenie autoimmuni in cui non è stato possibile svelare gli autoanticorpi.

Il G-CSF è efficace praticamente nel 100% dei casi ma, per via della scarsa rilevanza clinica, il suo impiego è limitato a meno del 5% dei pazienti.<sup>14</sup>

### Neutropenia alloimmune neonatale

È rara (<1/2000 nati vivi), ma la presenza di anticorpi reattivi contro panel di neutrofilii è

**Tabella 1. Dosi medie di terapia con GCSF (SCNIR 2008).**

Neutropenia	Dose media del GCSF in /kg/die
Severa congenita	5
Shwachman	3.8
Glicogenosi Ib	4.3
Ciclica	2.07

riscontrata in circa l'1% dei sieri delle partorienti. La neutropenia è dovuta alla presenza di IgG materne che reagiscono contro i neutrofilii del neonato (i quali esprimono anche antigeni di derivazione paterna). Infezioni severe si verificano in meno del 20% dei casi (con prevalenza di onfaliti ed infezioni cutanee). La durata media è di 11 settimane, ma sono descritti casi guariti intorno ai 6 mesi.

### Leucocitosi neonatali

Oltre alle forme secondarie ad infezione fra le leucocitosi neonatali vanno annoverate: la neutrofilia e il Disordine Mieloproliferativo Transitorio (TMD) tipici dei soggetti con trisomia 21, la leucemia congenita, i difetti di adesione leucocitaria e le eosinofilie neonatali.

### Neutrofilia dei soggetti con trisomia 21

L'80% dei pazienti con sindrome di Down (DS) presenta neutrofilii al di sopra del 95° centile nei primi giorni di vita: di questi una quota inferiore al 10% presenta molto transitoriamente anche blasti in periferia. La neutrofilia può accompagnarsi a piastrinopenia (presente nei 2/3 dei casi) e/o a policitemia (presente in circa 1/3 dei casi).<sup>15</sup> Tutte le anomalie ematologiche si risolvono al massimo entro le 3 settimane di vita.

### Disordine mieloproliferativo transitorio

Può aversi in 3 gruppi di soggetti:

- DS "classici".
- Soggetti con mosaicismo somatico per trisomia 21.
- Soggetti sani con mosaicismo per trisomia 21 solo a livello di tessuto emopoietico.

Il TMD (da alcuni autori definito anche "transient leukemia") si presenta in circa il 6% dei pazienti con trisomia 21,<sup>15</sup> ma nei DS nati pretermine (EG <30 settimane) l'incidenza è del 47%; complessivamente la gran parte va incontro a remissione completa e definitiva.<sup>16</sup>

Compare alla nascita o nel periodo neonatale (età media alla diagnosi di 3-20 giorni),<sup>16,17</sup> e, in genere, si risolve in 4-8 settimane, sebbene siano descritti casi in cui la clearance definitiva dei blasti si è avuta dopo 6 mesi.<sup>17</sup> La sopravvivenza a 5 anni è pari all'85%.<sup>16</sup> Alla diagnosi i GB sono >100.000/mmc nel 20% e le Piastrine sono <100.000/mmc nel 41% dei casi.<sup>16</sup> I blasti sia allo striscio periferico che all'esame midol-

lare costituiscono in media il 25-30% della popolazione cellulare.<sup>17</sup> Da un punto di vista clinico i pazienti presentano<sup>16,17</sup> epatomegalia in circa il 60% dei casi (con disfunzione epatica nel 41%), splenomegalia nel 42%, colestasi nel 15%, versamenti (ascitico, pericardico o pleurico) nel 10% e diatesi emorragica nel 9% (ma alterazioni della coagulazione sono presenti nel 22% dei casi). Sintomi più rari sono: insufficienza renale, idrope fetale, scompenso cardiaco etc. Il 10% dei pazienti è del tutto asintomatico.<sup>17</sup> Il TMD può avvalersi della chemioterapia ed è in genere sufficiente un trattamento con citosina arabinoside a bassissime dosi (per es. 1 mg/kg/die per 7 giorni). I criteri di rischio che possono suggerire l'intervento terapeutico sono:<sup>18</sup> prematurità, ascite, diatesi emorragica e/o severa coagulopatia, GB > 100.000/mmc, insufficienza epatica (di rilievo lo sviluppo di fibrosi epatica che sembra essere invariabilmente mortale),<sup>16</sup> assenza di remissione completa dopo 3 mesi di malattia.

Il TMD è clonale e può essere fatale. In circa il 20-25% dei casi si sviluppa, entro i 4 anni di vita, una successiva vera AML del tipo M7 (AMKL),<sup>16,17</sup> quasi sempre in soggetti che erano guariti dal TMD. Meno del 10% dei casi transita direttamente dal TMD all'AMKL.<sup>16</sup> Il rischio di AMKL è più elevato in chi al momento del TMD aveva sofferto di piastrinopenia (<100.000/mm<sup>3</sup>) o versamento pleurico. Per motivi ignoti l'AMKL preceduta dal TMD ha prognosi migliore della AMKL che insorge de novo in soggetti DS: l'EFS a 5 anni è del 91±5% vs 70±4%.<sup>16</sup>

L'immunofenotipo di TMD ed AMKL (con frequente coespressione di markers piastrinici, mieloidi, linfocitari T e glicoforina) è identico<sup>16</sup> e differisce dalle altre M7/M6 dei soggetti non DS rispetto alle quali anche il profilo di espressione genica risulta diverso per almeno 76 geni. Virtualmente espressa in tutte le AMKL e in tutti i TMD dei DS è la mutazione di *GATA1*, un gene che codifica per un essenziale fattore ematopoietico. Tale mutazione nei DS si verifica in utero con una frequenza del 3.8% e l'eventuale successiva AMKL si verifica solo fra i soggetti con *GATA1* mutato alla nascita.<sup>19</sup> Molti autori concordano nel pensare che gli eventi citogenetici "minimi" per lo sviluppo dell'AMKL siano trisomia 21 e mutazione di *GATA1*; una terza decisiva mutazione sarebbe poi necessaria per lo sviluppo della AMKL (dove sono descritte, in effetti, delezioni del 20q, monoso-

mie del cromosoma 7, trisomie del cromosoma 8 etc). Va però sottolineato come circa il 15-20% dei pazienti con TMD presenti altre anomalie citogenetiche oltre alla trisomia 21 e alla mutazione del GATA1.<sup>16,17</sup>

Eccezionalmente il TMD può svilupparsi anche in soggetti non DS: i pazienti presentano quasi sempre un mosaicismo per trisomia 21 su cellule ematopoietiche. Fino ad ora sono stati pubblicati meno di 40 casi: la quota di successiva evoluzione in AML è paragonabile a quella descritta nei soggetti DS, e cioè intorno al 20%. Il TMD, infine, non va mai confuso, soprattutto nei casi in soggetti non DS, con la reazione leucemoide neonatale che non è clonale ed è definita, nella prima settimana di vita, da un numero assoluto di neutrofilii superiore a 30.000/mm<sup>3</sup>; tale reazione leucemoide è frequente soprattutto nei pretermine (incidenza di circa il 17% nei pretermine con peso alla nascita <1000 gr).

### Leucemia congenita

È rarissima (meno di 200 casi riportati in letteratura) e, nei 2/3 dei casi, è una AML. Nel 72% dei pazienti si rilevano anomalie citogenetiche, che, in poco meno della metà dei neonati, sono a carico di 11q23.<sup>20</sup> Circa il 30-50% dei pazienti presenta noduli cutanei di colorito bluastrò (*leucemia cutis*) i quali, in casi rarissimi, possono costituire anche l'unica sede di malattia.

La prognosi è notevolmente migliore nel caso dell'AML (DFS a 5 anni pari al 63%) rispetto alla ALL (quasi sempre ad esito infausto).

Ad oggi sono descritti una ventina di casi di remissione spontanea, quasi solo fra le AML: a tale proposito appare quindi ragionevole, come nel caso del TMD, un atteggiamento iniziale di vigile sorveglianza, limitando la chemioterapia, almeno inizialmente, solo ai casi con importante coinvolgimento clinico. Alcuni autori suggeriscono di partire comunque con la terapia nei casi in cui vi sia una mutazione interessante 11q23: la cosa sembra ragionevole in quanto si tratta di pazienti in cui la leucemia congenita, da una revisione dei casi pubblicati, sembra avere, così come nelle età successive, caratteri di particolare gravità.

### Deficit di adesione leucocitaria

Malattia a trasmissione autosomica recessiva della quale sono stati fino ad ora descritti 3 sottotipi (LAD1, LAD2 e LAD3). Vi è una cospicua neutrofilia ma i neutrofilii non possono giungere nei siti di infezione per difetto di adesione e/o migrazione (con conseguente mancata produzione di pus). La ritardata caduta del cordone ombelicale è tipica della LAD1.

### Eosinofilie neonatali

L'aumento del numero di eosinofili è comu-

ne nel neonato, specie se pretermine, ed è ancora più marcato in caso di infezione. Il limite superiore della norma (95° centile) nei neonati a termine è pari a circa 1300/mm<sup>3</sup> in prima giornata di vita; nel pretermine addirittura fino al 75% dei leucociti può essere rappresentato da eosinofili (e sono descritti valori assoluti anche superiori a 10.000/mm<sup>3</sup>). L'eosinofilia si accompagna spesso al frequentissimo eritema tossico del neonato, eruzione papulo-pustolosa benigna ed autolimitante, ad eziopatogenesi ignota, che compare in genere al 2°-3° giorno di vita e che interessa soprattutto volto, tronco e radice degli arti (palmi e piante sono risparmiati): dura in media una settimana ma sono possibili le recidive.

Le eosinofilie possono anche essere spie di immunodeficit sottostanti (per es. sindrome di Omenn, IPEX, deficit di ADA, sindrome da IperIgE), ma, vista la frequenza della eosinofilia nel neonato e la sua dipendenza anche da età gestazionale, infezioni sottostanti etc, in questa fascia di età l'aumento degli eosinofili è un ausilio diagnostico di minore importanza. È quindi consigliabile indagare eosinofilie neonatali solo nel caso in cui ci siano altri segni di sospetto per una immunodeficienza.

### Linfopenie neonatali

Nelle prime 2-3 settimane di vita il valore normale dei linfociti è >2000/mm<sup>3</sup>. Una linfopenia può essere indicativa di una SCID (dove, nel 90% dei casi, i linfociti sono <2000/mm<sup>3</sup>). Si tratta però di patologie in cui i primi sintomi compaiono in media a 5 settimane di vita e in cui, non eccezionalmente, essendo la linfopenia lieve, il sospetto può essere confermato solo dallo studio delle sottopopolazioni linfocitarie e dai test di proliferazione ai mitogeni/antigeni.

Sempre nell'ambito delle diagnosi differenziali occorre infine tener conto di come le malformazioni linfatiche neonatali, specie se di volume notevole, si accompagnano a linfopenia in circa 1/3 dei casi.

## Bibliografia

1. Koenig JM, Christensen RD. Incidence, neutrophil kinetics, and natural history of neonatal neutropenia associated with maternal hypertension. *N Engl J Med* 1989;321:557-62.
2. Koenig JM, Christensen RD. Neutropenia and thrombocytopenia in infants with Rh hemolytic disease. *J Pediatr* 1989;114:625-31.
3. Engle WD, Rosenfeld CR. Neutropenia in high-risk neonates. *J Pediatr* 1984;105:982-6.
4. Schelonka RL, Yoder BA, desJardins SE et al. Peripheral leukocyte count and leukocyte indexes in healthy newborn term infants. *J Pediatr* 1994;125:603-6.
5. Bedford Russell AR, Emmerson AJ, Wilkinson N

et al. A trial of recombinant human granulocyte colony stimulating factor for the treatment of very low birthweight infants with presumed sepsis and neutropenia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84:172-6.

6. Klein C. Congenital neutropenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009:344-50.
7. Donini M, Fontana S, Savoldi G et al. G-CSF treatment of severe congenital neutropenia reverses neutropenia but does not correct the underlying functional deficiency of the neutrophil in defending against microorganisms. *Blood* 2007;109:4716-23.
8. Donadieu J, Leblanc T, Bader Meunier B et al. Analysis of risk factors for myelodysplasias, leukemias and death from infection among patients with congenital neutropenia. Experience of the French Severe Chronic Neutropenia Study Group. *Haematologica* 2005;90:45-53.
9. Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA et al. The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. *Blood* 2006;107:4628-35.
10. Person RE, Li FQ, Duan Z et al. Mutations in proto-oncogene GF11 cause human neutropenia and target ELA2. *Nat Genet* 2003;34:308-12.
11. Mack DR, Forstner GG, Wilschanski M et al. Shwachman syndrome: exocrine pancreatic dysfunction and variable phenotypic expression. *Gastroenterology* 1996;111:1593-602.
12. Dror Y. Shwachman-Diamond syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:892-901.
13. Lalezari P, Khorshidi M, Petrosova M. Autoimmune neutropenia of infancy. *J Pediatr* 1986;109:764-9.
14. Bux J, Behrens G, Jaeger G, Welte K. Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: analysis of 240 cases. *Blood* 1998;91:181-6.
15. Henry E, Walker D, Wiedmeier SE, Christensen RD. Hematological abnormalities during the first week of life among neonates with Down syndrome: data from a multihospital healthcare system. *Am J Med Genet A* 2007;143:42-50.
16. Klusmann JH, Creutzig U, Zimmermann M et al. Treatment and prognostic impact of transient leukemia in neonates with Down syndrome. *Blood* 2008;111:2991-8.
17. Massey GV, Zipursky A, Chang MN et al. A prospective study of the natural history of transient leukemia (TL) in neonates with Down syndrome (DS): Children's Oncology Group (COG) study POG-9481. *Blood* 2006;107:4606-13.
18. Malinge S, Izraeli S, Crispino JD. Insights into the manifestations, outcomes, and mechanisms of leukemogenesis in Down syndrome. *Blood* 2009;113:2619-28.
19. Pine SR, Guo Q, Yin C et al. Incidence and clinical implications of GATA1 mutations in newborns with Down syndrome. *Blood* 2007;110:2128-31.
20. Bresters D, Reus AC, Veerman AJ et al. Congenital leukaemia: the Dutch experience and review of the literature. *Br J Haematol* 2002;117:513-24.

# Pazienti stranieri nei Centri AIEOP: i dati del Registro Mod.1.01

R. Rondelli

*<sup>1</sup>Oncologia ed Ematologia Pediatrica "Lalla Seràgnoli", Università degli Studi di Bologna*

## Introduzione e obiettivi

L'Italia viene considerata un paese in cui il fenomeno dell'immigrazione è di recente acquisizione. In realtà, la nostra penisola è stata per secoli terreno di incontro di correnti migratorie ed esperienze culturali diverse, che ne hanno talora condizionato la vita sociale e culturale. All'inizio degli anni '80 il fenomeno immigrazione ha iniziato ad interessare l'opinione pubblica ed è del 1986 la prima legge emanata per la sua regolamentazione.

All'inizio degli anni '90 si stima che i cittadini stranieri residenti in Italia fossero oltre mezzo milione, con una quota di minorenni inferiore al 5%. Secondo i dati Istat più recenti, relativi al 2008, sarebbero presenti in Italia circa 4 milioni di stranieri, pari al 6.5% della popolazione totale, con una quota di minorenni superiore al 20%, oltre la metà dei quali nati nel nostro paese e quindi stranieri di seconda generazione.<sup>1</sup>

Quindi, come nel resto dell'Europa, ogni anno arrivano sempre più nel nostro paese minori stranieri comunitari o provenienti da paesi al di fuori dell'Unione Europea (UE), con le proprie famiglie o da soli. Per la legge italiana viene considerato straniero il cittadino di uno Stato non appartenente all'UE, così come i nati in Italia da genitori stranieri, che possono acquisire la cittadinanza italiana solo al conseguimento della maggiore età, come riportato nel D.Lgs. 268/1998 e DPR 394/1999.

Come anche in altri settori, la sanità italiana, già così in affanno, è costantemente alle prese con una carenza di assistenza-offerta, accentuata dalla presenza dei nuovi immigrati che ogni anno giungono nel nostro Paese, il cui numero è difficilmente prevedibile, visto che non è presente al momento una programmazione del flusso migratorio.

I minori stranieri, al pari di quelli italiani, sono i soggetti che più di ogni altro necessitano di assistenza sanitaria e quindi mettono a severa prova le capacità recettive ed organizzative delle strutture sanitarie alle quali si rivolgono, condizionate dalle nuove esigenze culturali e sociali che derivano da un'immigrazione multirazziale.

La necessità di assistenza dei minori stra-

nieri affetti da tumore o da immunodeficienza primitiva (ID), al pari di quelli italiani, passa dai centri aderenti alla rete AIEOP, e pertanto, come questi, vengono registrati dal 1989 nella banca dati AIEOP Registro Mod.1.01.

Uno degli obiettivi del Mod.1.01 era quello di monitorare la migrazione extraregionale per la diagnosi o la terapia, in un Centro AIEOP di una regione diversa da quella di residenza, quale indicatore dell'assistenza-offerta dall'AIEOP, e che è risultata interessare circa il 25% dei bambini affetti da tumore afferenti alla rete dei Centri AIEOP.<sup>2</sup>

Allo stesso modo, è possibile analizzare il fenomeno migratorio dei casi stranieri che si rivolgono ai Centri AIEOP, descriverne le caratteristiche e monitorarne l'evoluzione nel tempo.

Scopo del presente lavoro è quello di valutare l'impatto dell'immigrazione di bambini stranieri sull'attività dei Centri AIEOP, al fine di disegnare una mappa delle priorità degli interventi a loro favore.

## Metodi

A tal fine sono state utilizzate le informazioni relative ai casi registrati nella banca dati Registro Mod.1.01, nel periodo 1989-2008, di età inferiore ai 18 anni, attraverso l'analisi del reclutamento dei casi nati all'estero, per anno, patologia, età alla diagnosi, zona di provenienza, distribuzione sul territorio italiano, centro di cura e, laddove possibile, della loro prognosi, in confronto ai casi che risultano nati in Italia.

Le informazioni contenute nella banca dati in oggetto, consentono di suddividere i casi stranieri in due tipologie, cioè i nati e residenti all'estero e i nati all'estero e residenti in Italia, mentre non è possibile riconoscere i nati in Italia da genitori stranieri, che la legge Italiana riconosce stranieri a tutti gli effetti prima che giungano alla maggiore età. I nati all'estero possono poi essere suddivisi in nati in uno degli attuali 27 paesi dell'UE ed in nati in un paese extracomunitario (dell'Europa, Africa, Asia, America, Oceania), mentre non è disponibile il dato sull'appartenenza razziale.

## Risultati

Nel periodo 1989-2008 sono stati registrati con Mod.1.01 28848 casi di età <18 anni, affetti da tumore maligno (94%) o patologia non neoplastica dai centri aderenti all'AIEOP o partecipanti ai protocolli AIEOP per le ID. Su 26701 (93%) casi in cui è noto lo stato di nascita e di residenza, 25222 (94%) risultano nati e residenti in Italia, 809 (3%) nati e residenti all'estero, 640 (2%) nati all'estero, ma residenti in Italia, mentre 30 sono i casi nati in Italia che risultano residenti in uno stato estero. Pertanto, volendo analizzare il fenomeno dell'immigrazione, i casi che potrebbero essere compresi nel gruppo degli immigrati, e cioè i nati all'estero, sono circa un 5% del totale. Tuttavia, considerando solo gli ultimi 10 anni del periodo di osservazione (1999-2008), in cui il fenomeno dell'immigrazione ha assunto in Italia proporzioni rilevanti, la quota di questi casi risulta ben dell'8% (circa 130 casi/anno), contro un 1% registrato nei 10 anni precedenti (13 casi/anno).

La maggior parte dei casi nati all'estero, proviene da paesi europei (60%), di cui extra UE (37%) soprattutto Albania (20%) e UE (23%), principalmente Romania (15%), seguiti dai paesi asiatici (16%), specialmente Iraq (4%), paesi appartenenti all'America (12%), in particolare il Venezuela (4%), da paesi africani (11%), soprattutto Marocco (3%) ed infine solo 2 sono i casi che risultano provenire dal continente australiano.

Il rapporto M/F dei casi immigrati è pari a 1.5 rispetto a 1.3 dei casi nati in Italia, con un'età mediana alla diagnosi di 6 anni rispetto ai 5 anni dei casi italiani.

Circa l'83% dei casi immigrati presenta una diagnosi di tumore maligno, soprattutto leucemie acute (42%) e tumori cerebrali (10%), mentre, nei casi nati in Italia, i tumori maligni sono il 94% del totale, rappresentati prevalentemente da leucemie acute (35%) e tumori cerebrali (14%).

Oltre il 60% dei casi stranieri risulta essere stato trattato in centri del nord Italia, soprattutto della Lombardia, un 29% in centri del centro Italia, soprattutto della Toscana, mentre solo l'8% in centri appartenenti al sud o isole, mentre per i casi italiani, la distribuzio-

ne è risultata essere: 54% al nord, 22% al centro e 24% al sud o isole.

---

## Conclusioni

Le migrazioni comprendono una complessa e varia tipologia di movimenti di lungo periodo che, nel corso dei secoli, hanno caratterizzato la storia dell'umanità. Bambini e adolescenti costituiscono una parte sempre più importante di questi movimenti che hanno luogo in moltissime parti del mondo. L'Italia, come noto, non fa eccezione in tal senso, infatti, da alcuni anni, si assiste ad un sempre maggiore flusso migratorio di nuclei familiari stranieri, dove è presente un bambino già malato di tumore o ID o che si ammalerà in futuro e che verrà trattato presso un centro appartenente alla rete AIEOP.

Dall'analisi della banca dati Registro Mod.1.01 si vede come le zone di provenienza dei casi stranieri siano congruenti con quanto indicato dalla letteratura specializzata relativamente ai principali flussi delle correnti migratorie che interessano il nostro Paese.

Infatti viene riportato come negli ultimi anni ci sia stato un deciso incremento dei flussi provenienti dall'Europa orientale, che hanno superato quelli relativi ai paesi del nord Africa, molto forti fino agli anni '90'. Ciò è dovuto in particolare al rapido incremento della comunità rumena che attualmente rappresenta la principale comunità straniera, a causa, verosimilmente, dell'ingresso della Romania nell'UE che ha di fatto facilitato i flussi verso il nostro Paese, come confermato dai dati emersi dalla nostra analisi. Così come la conferma che le altre principali comunità straniere presenti in Italia risultano essere quella albanese e marocchina, mentre il numero elevato di casi provenienti dall'Iraq e dal Venezuela, rilevato nei Centri AIEOP, potrebbe essere condizionato da particolari programmi di cooperazione sanitaria esistenti tra l'Italia, tramite alcune regioni o organizzazioni "onlus", e questi Paesi.

In ultima analisi, la quota di stranieri reclutata dalla rete dei Centri AIEOP pesa particolarmente sui centri del nord Italia, che si sono dimostrati in grado di far fronte ad una maggiore richiesta di assistenza, rispetto a quella che deriva dal loro abituale bacino d'utenza e

al fisiologico flusso migratorio extraregionale che è ormai noto interessarli in maniera prevalente.

Il Registro Mod.1.01 si è dimostrato uno strumento, se pur incompleto e non disegnato per questo scopo, in grado di misurare il fenomeno della immigrazione di bambini affetti da patologia oncologica e non che afferiscono alla rete dei Centri AIEOP, e che consente di identificare i nuovi bisogni della popolazione pediatrica con tumore e ID in Italia che nel futuro si prevede sarà sempre più multirazziale.

---

## Bibliografia

1. La popolazione straniera residente in Italia al 1° gennaio 2009. Rapporto ISTAT, 8 ottobre 2009.
2. Dama E, Rondelli R, De Rosa M, et al. Patterns of domestic migrations and access to childhood cancer care centres in Italy: A report from the hospital based registry of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). *Eur J Cancer* 2008;44:2101-5.

# Modelli di gestione dei pazienti provenienti da paesi stranieri

G. Dini, D. Caprino

*Dipartimento Ematologia ed Oncologia, Istituto G. Gaslini, Genova, Italy*

I tumori infantili sono una patologia molto rara, con un tasso di incidenza in Europa pari a 140 casi per milione/anno; sono la seconda causa di morte, dopo gli incidenti, tra 0 e 15 anni, e la leucemia è la forma più frequente, costituendo il 50% dei tumori che insorgono in età pediatrica, con una epidemiologia di 40-50 nuovi casi all'anno per ogni milione di bambini.<sup>1,2</sup>

L'inizio di una malattia emato-oncologica, potenzialmente letale, ha un forte impatto sulla famiglia e determina alcune necessità assistenziali, indipendenti dalle differenze culturali, quali il rafforzare il legame tra figlio e genitori, unito al desiderio di garantire il miglior trattamento disponibile. L'ingresso di molti paesi dell'Europa dell'Est nell'Unione Europea (UE) e la rapida diffusione di informazioni, attraverso i mezzi di comunicazione, hanno, pertanto, prodotto, negli ultimi dieci anni, un aumento del flusso migratorio di famiglie, dai paesi in via di sviluppo ai paesi dell'Europa occidentale, per cercare, per i bambini, affetti da patologie neoplastiche, le cure migliori. Tale fenomeno implica un impegno rilevante, considerando le differenze culturali e religiose del modo di porsi di fronte alla malattia e le limitazioni di comunicazione dovute alle differenze linguistiche.

Il presente lavoro si propone di presentare un modello, per semplificare ed accelerare il percorso per accogliere pazienti, le cui famiglie hanno espresso il desiderio di essere accolti in un ospedale pediatrico italiano; l'obiettivo primario è garantire ai pazienti stranieri, oltre alle migliori cure possibili, un supporto extra medico adeguato, al fine di creare una rete che garantisca la pianificazione di tutto il percorso diagnostico-terapeutico.

È riportata l'esperienza acquisita nel corso degli ultimi anni presso il Dipartimento Ematologia e Oncologia dell'Istituto di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico Giannina Gaslini (IGG), nel campo dei rapporti con i Paesi in via di sviluppo, in relazione alla Ematologia e Oncologia Pediatrica.

L'analisi dei flussi migratori registrati all'IGG negli ultimi 8 anni mostra che i pazienti stranieri, ricoverati per tumori o leucemie sono in aumento, mentre il numero totale dei ricoveri tende a diminuire (Tabella 1).

## Origine dei pazienti e collaborazioni esistenti

I tre paesi da cui provengono, più frequentemente, i pazienti ricoverati all'IGG sono Romania, ex Unione sovietica e Libia, con i quali esistono rapporti di collaborazione istituzionalizzati (Tabella 2).

## Progetto di Cooperazione Sanitaria Tra IGG e Istituto Fundeni (IF)

Nel febbraio 2004 il Ministero degli Affari Esteri ha approvato il progetto di cooperazione tra IGG e IF di Bucarest "Ottimizzazione dei percorsi diagnostici e curativi delle leucemie infantili complesse" (Legge 212), assegnando un contributo di 252.000,00 Euro, per lo sviluppo dell'Ematologia e dell'Oncologia pediatrica, con particolare riferimento alla leucemia, di cui si prevedono in Romania 450-550 nuovi casi ogni anno.

L'accordo di collaborazione prevede:

- trasferimento da parte dell'IGG all'IF delle conoscenze scientifiche e assistenziali;
- condivisione dei protocolli e delle tecnologie;
- accesso alla formazione continua, alle attività ed ai risultati della ricerca scientifica;
- accogliimento e cura presso le strutture dell'IGG dei casi più complessi non gestibili localmente.

L'IF rappresenta l'eccellenza nel trattamento delle leucemie infantili disponibile in Romania. Per raggiungere il livello standard dei Paesi occidentali sono necessari avanzamenti riguardanti prioritariamente:

- le valutazioni di laboratorio: morfologiche, immunofenotipiche, citogenetiche, citochimiche, e molecolari;
- la formazione di personale sanitario, comprendente medici, biologi ed infermieri, per la diagnostica, la terapia e la ricerca;
- l'assetto organizzativo e strumentale del centro di Ematologia della clinica pediatrica dell'IF.

## Modalità attuative

La collaborazione tra IGG e IF è stata sviluppata per fasi, nell'arco di sei anni.

## Ottimizzazione del percorso diagnostico e del follow-up dei bambini assistiti presso l'IF

In attesa che sia raggiunta la piena autonomia nella gestione degli esami di laboratorio necessari ad un'adeguata diagnosi e ad un corretto follow-up dei pazienti con leucemia e mielodisplasia, gli aspirati midollari, effettuati alla diagnosi e nelle fasi successive, sono valutati, in doppio, all'IF e all'IGG, dove sono inviati, mediante corriere internazionale, utilizzando kit forniti dall'IGG con le provette occorrenti per le analisi. All'IGG sono effettuate le seguenti valutazioni:

- analisi morfologica su midollo e sangue periferico;
- analisi immunofenotipica ad ampio pannello;
- analisi citogenetica classica su midollo e su sangue;
- analisi molecolare presso il Laboratorio del Dipartimento Ematologia e Oncologia.

## Formazione del personale sanitario per il percorso diagnostico ed il follow-up dei bambini assistiti

La formazione del personale sanitario del FI, ha riguardato:

- 2 biologi,
- 2 medici,
- 1 tecnico
- 6 infermiere

per un totale di 26 mesi.

La formazione ha comportato la frequenza del Dipartimento, per seguire pazienti affetti da leucemie complesse, con particolare riferimento al trapianto di cellule staminali ematopoietiche ed al trattamento delle complicazioni infettive in pazienti immunocompromessi.

## Accoglienza e trattamento presso l'IGG di pazienti affetti da patologie complesse

Per i bambini che necessitano di prestazioni non erogabili all'IF o in altri centri pediatri-

**Tabella 1. flussi immigratori per area geografiche registrati al Gaslini negli ultimi 6 anni.**

Regione geografica	2000 cancro/ altro	2001 cancro/ altro	2002 cancro/ altro	2003 cancro/ altro	2004 cancro/ altro	2005 cancro/ altro	2006 cancro/ altro
Est Europeo Repubbliche Post-Sovietiche	2/119	6/116	13/123	16/143	20/161	20/146	20/158
Africa, Paesi Arabi	0/37	2/48	3/38	4/44	3/63	1/40	4/55
America Latina	1/203	3/273	2/396	4/452	5/332	5/280	4/273
Sub totale cancro/altro	3/359	11/437	18/557	24/459	28/556	26/466	28/482
Totale	362	448	575	663	584	492	510

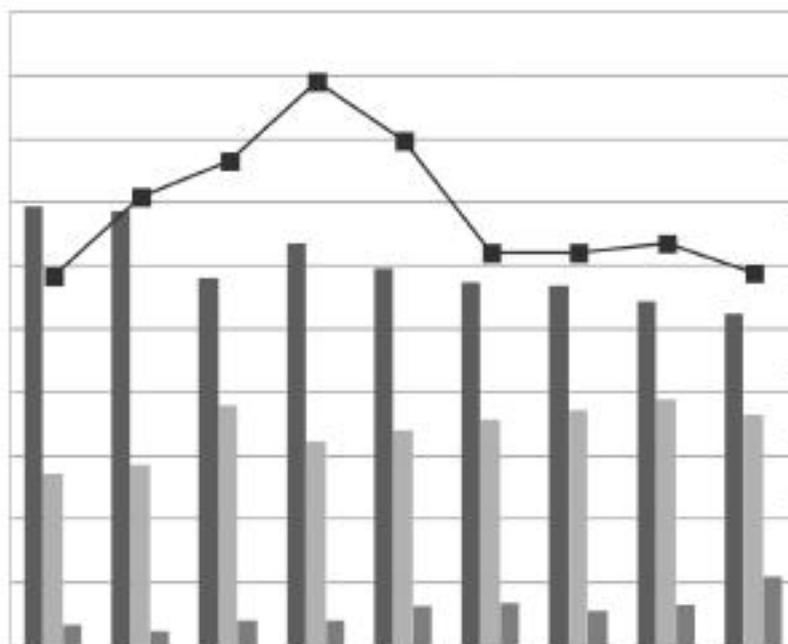
**Tabella 2. Utilizzo delle risorse assegnate per il progetto di collaborazione con la Romania.**

Attività	Euro
Prelievo campioni di midollo e sangue, spedizione in Italia, analisi morfologica, immunofenotipica, citogenica, molecolare	170.000
Formazione del personale di Fundeni presso Gaslini: 2 biologi, 2 medici 2 infermieri (2)	40.000
Assistenza tecnica per l'organizzazione del Centro di ematologia pediatrica di Fundeni (3)	42.000
Workshops in Romania (4)	10.000
Totale	152.000

ci rumeni, il Ministero di Salute pubblica invia una dettagliata relazione medica, chiedendo un preventivo, al fine di stanziare le risorse necessarie al trasferimento. Una risposta formale è stata inviata a tutte le domande ricevute, mediamente dopo 2 (estremi 0-7) giorni; il Ministero ha stanziato la cifra richiesta, versando anticipatamente la somma necessaria per la valutazione clinica e l'eventuale ricerca di un donatore volontario. I pazienti per i quali è necessario avviare la ricerca di un donatore volontario, sono ricoverati per una settimana,

per la valutazione della malattia di base, il colloquio e l'adempimento delle procedure necessarie, e sono poi rinviati ai medici curanti, per proseguire la terapia, in attesa del trapianto.

Il trasferimento, al centro di Ematologia pediatrica dell'IF, dell'esperienza disponibile presso l'IGG, per la cura delle più comuni patologie emato-oncologiche, comporta la disponibilità di laboratori di analisi e di tecnologie di valutazione, di spazi ed attrezzature cliniche, di personale esperto per l'effettiva condivisione dei protocolli terapeutici.



**Figura 1. Flussi immigratori registrati al Gaslini negli ultimi 8 anni: le diagnosi sono state divise per neoplasie/chirurgia/altro.**

Il Dipartimento Ematologia e Oncologia dell'IGG fornisce all'IF l'assistenza tecnica, gli input formativi e l'accesso alle proprie attività di ricerca per assicurare il migliore assetto organizzativo complessivo del centro di ematologia pediatrica. Alla fine del percorso l'IF potrà svolgere la funzione di centro di riferimento in Romania, attraverso la creazione di un sistema, in grado di rispondere efficacemente alla domanda di cura espressa dal Paese.

Nel corso dello svolgimento del progetto medici dell'IGG partecipano ad iniziative scientifiche organizzate dal l'IF e medici dell'IF partecipano ad iniziative organizzate dall'IGG.

**Costi**

L'utilizzo delle risorse assegnate per la realizzazione del progetto è riportato nella Tabella 2.

**Associazione Ana Moise Onlus**

Dall'inizio del progetto, l'Associazione Ana Moise ha contribuito a raccogliere segnalazioni di bambini malati e bisognosi di cure dalla Romania, mantenendo i rapporti con le famiglie ed aiutandole nel trasferimento dalla Romania all'IGG e nel reperimento di una sistemazione logistica, durante la permanenza a Genova.

**Progetto di Cooperazione Sanitaria Tra IGG e Lifeline Italia ONLUS**

Nel settembre 2007 è iniziata la collaborazione tra IGG e Associazione Lifeline Italia (ALI), che accoglie bambini/ragazzi provenienti dai paesi dell'ex unione Sovietica, che necessitano di cure salva-vita non possibili nei paesi di origine, con i seguenti obiettivi:

- a) favorire il miglioramento delle strutture sanitarie in Georgia, Kirgizstan, Russia e Ucraina, soprattutto in campo ematologico e oncologico.
- b) Organizzare le cure per bambini e ragazzi, le cui condizioni mettono in pericolo la loro vita, quando non esistono le condizioni per curarli nei loro paesi.

Nel 1998 sono stati accolti i primi pazienti e l'IGG è stato tra i primi a collaborare. Recentemente è stato ottenuto dall'Assessorato per la Salute della Regione Liguria, uno sconto del 30% sulle fatture riguardanti pazienti, la cui copertura economica è coperta da ALI. L'incremento del numero di pazienti e la consapevolezza delle difficoltà che un paziente straniero comporta, ha stimolato a realizzare il seguente modello organizzativo:

**Formalità burocratiche**

L'ALI si fa carico della richiesta del visto per

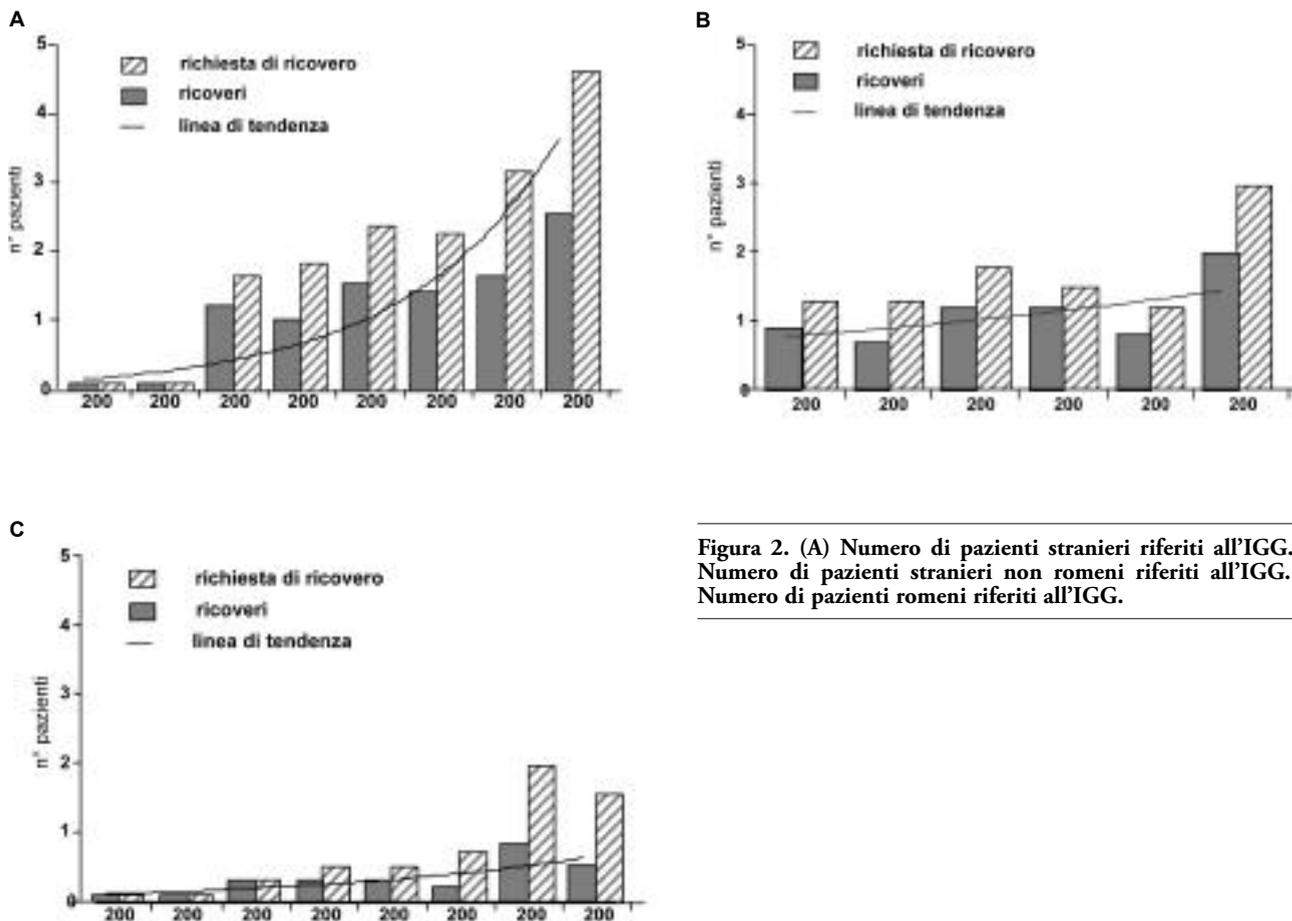


Figura 2. (A) Numero di pazienti stranieri riferiti all'IGG. (B) Numero di pazienti stranieri non romeni riferiti all'IGG. (C) Numero di pazienti romeni riferiti all'IGG.

cure mediche e del permesso di soggiorno in Italia, offrendo tutte le garanzie necessarie.

#### Accoglienza in ospedale

L'ALI fornisce ai medici tutte le informazioni necessarie, facendo da ponte tra l'ospedale Italiano e quello straniero di provenienza. Il paziente e il genitore sono accompagnati in ospedale da un responsabile dell'ALI, soprattutto nella fase dell'inserimento e, successivamente, nei momenti in cui decisioni importanti devono essere prese. In collaborazione con le istituzioni locali garantisce un interprete per i colloqui con i medici.

#### Termine delle cure e rientro in patria

Terminate le cure il paziente rientra nel suo paese di origine e l'associazione, in collaborazione con i medici Italiani e quelli stranieri, mantiene una stretta relazione per monitorare e intervenire quando necessario.

### Progetto di Cooperazione Sanitaria Tra IGG e Tripoli Medical Center

Nel 2008 si è formalizzato un rapporto di collaborazione con il Tripoli Medical Center

(TMC), per la diagnosi e la cura di pazienti in età pediatrica, affetti da patologie ematologiche, con l'obiettivo di garantire ai pazienti provenienti dalla Libia, oltre alle migliori cure possibili, un supporto extra medico adeguato, al fine di creare una rete che garantisca la pianificazione di tutto il percorso diagnostico-terapeutico.

#### Dettagli organizzativi

I trasferimenti di pazienti libici presso l'IGG sono disposti dal TMC. Il tipo di trattamento terapeutico richiesto dal paziente è discusso tra i medici delle strutture libiche ed i medici dell'IGG, prima che il paziente giunga a Genova.

#### Tariffazione

L'IGG emette fattura al TMC, sulla base delle prestazioni erogate e le tariffe vigenti.

### Ruolo delle Associazioni non profit

Il reperimento di un alloggio per i pazienti seguiti in Day Hospital (DH) rappresenta un problema prioritario, risolto, in molti casi, grazie all'intervento della Associazione Bambino Emopatico Oncologico (ABEO), che, in base

alle caratteristiche del tipo di assistenza necessario per ogni singolo paziente, individua uno specifico percorso, in collaborazione con il Servizio Socio Sanitario dell'Istituto.

Attualmente l'ospitalità ABEO è organizzata principalmente in tre strutture: una presso un Istituto religioso, dove sono stati ricavati 4 piccoli appartamenti e una veranda nel giardino antistante, che funge da sala giochi e punto di incontro; una seconda, a pochi passi dal Gaslini, comprende 7 piccoli appartamenti con una sala giochi e giardino. Sono, inoltre, disponibili 2 appartamenti singoli, riservati ai casi che necessitano una maggiore tranquillità e riservatezza.

L'assegnazione di appartamenti alle famiglie avviene secondo criteri di priorità, stabiliti di concerto con i medici e le caposala, fermo restando che, in caso di maggiore disponibilità di appartamenti, gli stessi sono attribuiti dall'ABEO alle famiglie ritenute in maggiore difficoltà, rispettando il principio della rotazione per permetterne la fruizione al maggior numero di soggetti possibile.

L'attuale dotazione è insufficiente rispetto alle esigenze, per cui lo sforzo di ABEO è orientato al reperimento di una nuova struttura di accoglienza, da affiancare a quelle già esistenti, per ricavare nuove soluzioni abitative per le famiglie.

## Criticità

Nell'ambito della assistenza a pazienti stranieri, soprattutto provenienti da Paesi Arabi, Romania, ex Repubbliche sovietiche, sono state individuate alcune criticità:

- Inadeguato filtro dei pazienti che arrivano.
- Pratiche burocratiche e documentazione necessaria per l'accettazione in Ospedali italiani.
- Comunicazione con la famiglia ed il paziente, al momento dell'ingresso in reparto, riguardo alle regole e norme igieniche, alla condivisione del piano terapeutico ed al follow-up (esito delle cure e la programmazione dei successivi controlli).
- Supporto economico e sociale quando i pazienti sono dimessi dalla struttura ospedaliera, generalmente dopo il primo ricovero, e durante le fasi di trattamento in DH.
- Rapporti di fine terapia con medici del paese di origine che dovrebbero, una volta terminate le cure, proseguire il follow up.

Sono stati quindi individuati i seguenti obiettivi specifici:

- Instaurazione di un rapporto diretto con i curanti, con il paziente stesso o con l'associazione che propone il caso, al fine di avere una documentazione clinica il più dettagliata possibile ed essere aggiornati sulle condizioni reali del paziente. Lo strumento predisposto è rappresentato dalla preparazione di lettere in varie lingue nelle quali è descritto il percorso per accedere all'Istituto.

Questo permette di fare una valutazione da parte dei sanitari del Dipartimento circa la possibilità di intervento e la preparazione di un piano terapeutico.

- Stesura di un preventivo relativo alle pre-

stazioni erogate in regime di ricovero e di Day Hospital e di un preventivo di massima delle spese relative al vitto e alloggio del nucleo familiare quando il paziente è dimesso, ma necessita ancora di cure e controlli in regime di DH o ambulatoriale. Per ridurre i tempi è stata predisposta una modulistica per le patologie più frequentemente riferite al Dipartimento Ematologia e Oncologia, nella quale sono indicati il percorso diagnostico-terapeutico con i relativi costi.

- Preparazione di materiale informativo, dei consensi informati e di una serie di frasi scelte ad hoc tradotti in arabo, rumeno e russo che possano facilitare la comprensione delle norme che regolano la vita di reparto, delle misure igienico preventive che devono essere seguite al momento della dimissione per ridurre il rischio infettivo ed infine il tipo di procedure diagnostiche terapeutiche cui il proprio figlio sarà sottoposto.
- Facilitare il contatto con associazioni che possono fornire un supporto sociale e religioso (quando richiesto) alla famiglia.

## Indicatori

Per la valutazione dei risultati di un progetto di questo genere è necessario utilizzare indicatori oggettivi:

- Quantificazione della percentuale dei pazienti che giungono al l'IGG, rispetto a quelli proposti e tempo necessario per arrivare al primo ricovero. (Figure 2A, B, C).
- Questionario a risposte multiple, destinato al personale infermieristico e agli operatori tecnici, per valutare l'effettiva comprensione e accettazione di atteggiamenti che potrebbero essere culturalmente diversi.

- Verifica delle ore di intervento di mediatore culturale, da raffrontare con il periodo precedente al presente progetto.
- Quantificazione ritardo (se presente) della dimissione dal reparto di degenza per mancanza di un alloggio esterno. Tali dati saranno confrontati con i tempi di attesa dei pazienti italiani.
- Quantificazione dei pazienti che vengono seguiti in follow up nel paese di origine.

## Sviluppi futuri

In considerazione del numero di Centri della Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica (AIEOP) impegnati in programmi simili a quello presentato, si propone di eseguire un censimento dei programmi esistenti e creare una rete per coordinare questa attività, con l'obiettivo di:

- incoraggiare e promuovere la collaborazione con Paesi in via di sviluppo;
- sviluppare progetti per fornire formazione e sostegno a programmi di Emato-Oncologia pediatrica, con l'obiettivo di armonizzare gli standard di diagnosi e trattamento;
- identificare risorse e fondi per sostenere iniziative di collaborazione con Paesi in via di sviluppo.

## Bibliografia

1. Rapporto Airtum 2008: incidenza, sopravvivenza e andamento dei tumori infantili. Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute dell'Istituto Superiore di Sanità.
2. Gatta G, Capocaccia R, Stiller C et al. The EURO-CARE Working Group Childhood Cancer Survival Trends in Europe: a EURO-CARE Working Group Study. *J Clin Oncol* 2005;23:3742-51.

## L'approccio infermieristico ad un paziente straniero nei vari centri

C. Soliman,<sup>1</sup> A. Redaelli,<sup>1</sup> E. Cordova Diaz,<sup>1</sup> F. Ciotti,<sup>1</sup> S. Marktél,<sup>1</sup> F. Ciceri,<sup>2</sup> M.G. Roncarolo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unità di Immunoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano; <sup>2</sup>Unità Operativa di Ematologia e Trapianto di Midollo Osseo, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

L'esperienza dell'Unità di Immunoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo dell'Ospedale San Raffaele di Milano è iniziata nel 2005 ed ha coinvolto bambini provenienti da Paesi dell'area medio-orientale (Egitto, Palestina, Libano, Iraq, Giordania, Siria, Kurdistan), in cui sono scarse ed inadeguate le possibilità di trattamento di patologie ematologiche e dove sussistono gravi condizioni di povertà e situazioni di guerra. In questi luoghi, senza possibilità di trapianto di midollo osseo ed in assenza di una terapia ferrochelante adeguata, l'aspettativa di vita per i bambini affetti da talassemia non supera i vent'anni. I bambini talassemici sono giunti in Italia, tramite una collaborazione con l'Istituto Mediterraneo di Ematologia (IME), al fine di realizzare trapianti di midollo osseo allogenico come trattamento di cura definitivo. Questa attività ha dato la possibilità di una nuova vita a più di 60 bambini. L'Unità di Immunoematologia Pediatrica si trova all'interno dell'Unità Operativa di Ematologia e Trapianto di Midollo Osseo e costituisce insieme ad essa un reparto misto, cioè dedicato all'assistenza e cura dei pazienti adulti e pediatrici. L'attività pediatrica rivolta a questi pazienti si è svolta in 6 stanze singole di degenza, 2 stanze di Day Hospital e una stanza adibita ad Ambulatorio.

I ricoveri per l'attività trapiantologia, per le complicanze post trapianto e le donazioni di midollo osseo sono stati realizzati nell'unità di degenza, mentre per la preparazione dei pazienti al trapianto di midollo e dei loro donatori all'espanto (fratelli/sorelle del bambino malato) ed il follow-up dei bambini trapiantati sono stati utilizzati gli spazi del Day Hospital ed Ambulatorio. L'assistenza ai bambini si è avvalsa di un'equipe medico-infermieristica dedicata. I bambini arabi e le loro famiglie (genitori e fratelli/sorelle) sono rimasti in Italia per un periodo di circa un anno. L'Istituto ha provveduto ad organizzare l'accoglienza per l'intero nucleo familiare, l'attività clinica ed assistenziale in ospedale e l'attività di ricerca clinica avanzata. Il percorso di cura è stato lungo e così articolato: un periodo di preparazione di quasi 2 mesi, il ricovero in ospedale per circa 45 giorni consecutivi e una fase di follow-up della durata di almeno 8 mesi. Il percorso terapeutico del trapianto di midollo

osseo ha coinvolto il bambino e la sua famiglia nella loro globalità. Durante la fase di degenza ospedaliera e le visite ambulatoriali, le famiglie sono state affiancate da quattro mediatori culturali: due di lingua araba e due di lingua curda, che hanno supportato gli operatori sanitari durante le prestazioni assistenziali, comunicando le indicazioni terapeutiche e trasmettendo al personale sanitario tutte le richieste o dubbi dei pazienti e delle famiglie. Questi piccoli pazienti sono bambini semplici e con poche pretese, abituati al minimo indispensabile per sopravvivere, sorridono con poco e apprezzano e custodiscono come un piccolo tesoro ogni singolo dono che arriva dalla ricchezza del mondo europeo. Hanno ricevuto un'educazione religiosa molto profonda e sono parte integrante della loro famiglia islamica, considerata la cellula basilare del buon funzionamento dell'intera società. Queste famiglie vivono una realtà molto complessa, in quanto si trovano non solo a dover affrontare la situazione ospedaliera e la malattia in un paese straniero diverso per cultura, lingua ed abitudini di vita, ma anche lo sradicamento e la lontananza dal loro contesto socio-culturale. Le problematiche sono molteplici, aggravate ulteriormente dalle difficoltà comunicative dovute alla diversità della lingua e alla necessità di utilizzo di barriere fisiche (mascherina) e comportamentali (limitazione nei gesti), soprattutto durante la fase di isolamento protettivo. Questo fenomeno migratorio produce dei cambiamenti sociali che obbligano tutti, ai vari livelli di responsabilità, a continui confronti culturali e a riflettere sulle modalità di accoglienza. L'accoglienza dei pazienti pediatrici e delle loro famiglie ha rappresentato un momento determinante nel percorso di assistenza fondato sulla "centralità del paziente" ed è stata coordinata e gestita da personale infermieristico dedicato. L'accoglienza, intesa come l'atteggiamento più idoneo (di apertura) nei confronti di culture diverse, ha previsto un insieme di iniziative di carattere organizzativo, di orientamento e di inserimento, mirate a facilitare la relazione con le persone, a favorire un ambiente confortevole e sereno, rispettoso delle diversità culturali ed a facilitare la permanenza nel nostro Paese. Durante la nostra

esperienza, 54 famiglie provenienti da 7 Paesi diversi dell'area medio-orientale sono state ospitate presso il Residence dell'Ospedale San Raffaele, dove è stato assegnato a tempo pieno un mediatore culturale come punto di riferimento per le varie necessità. Ad ogni famiglia è stata garantita un'unità abitativa, gli alloggi sono stati tutti raggruppati in un'unica ala del contesto residenziale e sono stati attrezzati spazi comuni per il gioco dei bambini e la socializzazione delle famiglie. Le problematiche affrontate nell'organizzazione dell'accoglienza sono state: l'eterogeneità tra nuclei familiari, le differenti condizioni socio-culturali, la lunga permanenza nel nostro Paese, la presenza di numerosi bambini sani e malati, la barriera linguistica, l'occupazione del tempo libero e la scolarità. Nelle fasi di accoglienza è stato previsto il trasporto delle famiglie all'arrivo e alla partenza, incontri dedicati alla presentazione delle figure di riferimento, all'informazione sugli ambienti a disposizione, sulle attività predisposte per gli adulti ed i bambini e alla conoscenza, anche attraverso la compilazione di un questionario, delle abitudini, delle condizioni socio-economiche e della situazione generale del contesto socio-culturale di provenienza. Inoltre, la compilazione del questionario finale di gradimento ha consentito di ricevere un feed back sul servizio complessivo offerto. Il mantenimento dell'unione di ciascun nucleo familiare e delle proprie abitudini, la garanzia di una certa autonomia e privacy, la socializzazione, che ha aiutato a colmare il disagio per la lontananza dal Paese d'origine e l'accrescimento delle relazioni hanno favorito la condivisione delle preoccupazioni, ma anche la gioia della guarigione del bambino. La convivenza tra razze, culture e religioni diverse non è facile, ciascuno di noi è portatore di una identità etnica e culturale forte, per cui spesso diamo per scontato che il nostro modo di vivere e di pensare sia "naturale", "condivisibile universalmente" e "giusto", talvolta anche che sia l'unico possibile. La risposta alle dimensioni socio-culturali dei bisogni di assistenza rientra pienamente nelle responsabilità infermieristiche, come definito dalla vigente normativa italiana;<sup>1</sup> l'esperienza vissuta con questi bambini e le loro famiglie è un chiaro esempio di applicazione

dell'infermieristica interculturale. L'approccio interculturale si fonda sull'incontro fra portatori di culture differenti (tanto l'infermiere quanto il paziente) che attraverso modalità quali: l'integrazione, l'adattamento, l'esclusione, la chiusura ed il rigetto, si rapportano l'uno all'altro e alla rispettiva cultura. In questo contesto, si inserisce anche il concetto di transculturalità, il cui carattere principale è quello di fare riferimento ad elementi culturali comuni, ai cosiddetti tratti universali che appartengono alla specie umana.<sup>2,3,4</sup> La logica infermieristica della presa in carico del paziente e della sua famiglia ha permesso di seguire i pazienti nel tempo, a partire dall'accoglienza, di dare continuità tra ospedale e domicilio, di considerare non solo i problemi clinici, ma anche quelli emotivi e sociali, di trasferire coinvolgimento ed ascolto e di perseguire la finalità ultima di garantire il massimo grado di qualità e sicurezza nell'assistenza erogata.<sup>5,6</sup> Il percorso di cura ha portato ad un adattamento comportamentale e delle abitudini socioculturali sia dei bambini trapiantati che delle loro famiglie, in relazione alla conoscenza e all'applicazione dei principi educativi durante l'intero processo assistenziale, con particolare attenzione all'aspetto della prevenzione delle infezioni. Questo è stato possibile anche grazie al costante coinvolgimento dei genitori durante tutte le attività proposte. Lo staff infermieristico è cresciuto insieme all'equipe multidisciplinare e alle famiglie, arricchendo il proprio bagaglio culturale ed esperienziale. Inoltre, l'attività ludica gestita dai clown, personale adeguatamente formato, a disposizione dei bambini almeno due volte la settimana, ha favorito la realizzazione di un ambiente terapeutico non ostile, dando al bambino ospedalizzato la possibilità di esprimere la propria spontaneità e voglia di vivere attraverso momenti di divertimento e serenità. Oggi è del

tutto condivisa la necessità di un'adeguata informazione-educazione ai bambini stessi, adatta alla loro età evolutiva, in merito alla propria malattia, al percorso clinico e alle terapie da assumere, al fine di cercare di dare una motivazione a questo particolare momento della loro vita.<sup>7</sup> In questa esperienza infermieristica, è stato possibile sperimentare alcuni strumenti facilitatori dei processi di informazione ed educazione. Partendo dal desiderio di offrire un servizio sempre più completo e rispondente ai bisogni dei piccoli pazienti, è stato realizzato un filmato rivolto ai bambini-adolescenti e alle loro famiglie finalizzato a consentire, un'informazione trasversale riguardante alcuni momenti di ospedalizzazione presso il Centro, attraverso immagini il più possibile semplici ed interattive. Inoltre, sono stati preparati due opuscoli informativo-educativi costituiti da un insieme di indicazioni, regole comportamentali e consigli destinati al bambino sottoposto a trapianto di midollo osseo e alla sua famiglia con l'obiettivo di fornire e rafforzare, attraverso un supporto cartaceo, le informazioni necessarie per affrontare il periodo di ricovero e la dimissione al domicilio. Il processo informativo-educativo è stato presidiato dal personale infermieristico coadiuvato da mediatori culturali, durante incontri programmati pre-ricovero e pre-dimissione; l'opuscolo ha avuto funzione di supporto alle informazioni verbali. Un ulteriore strumento utilizzato nell'attività di assistenza medico-infermieristica è il poster facilitatore della comunicazione, finalizzato a facilitare la comunicazione di sintomi o stati patologici, soprattutto in caso di urgenza, tra operatore sanitario e bambino/famiglia e a rispondere alla costante mutazione in senso multietnico della società che spesso impone delle barriere linguistiche. Il poster è stato appeso in ogni camera di degenza, in Day Hospital ed

Ambulatorio ed è stato tradotto in italiano, inglese, francese ed arabo. La realtà dell'Immunematologia Pediatrica può rappresentare un esempio della crescente complessità dell'assistenza sanitaria, che mette a confronto situazioni globali e locali e che vede il coesistere di culture differenti. L'esperienza vissuta ha messo in evidenza l'importanza dei concetti di integrazione, tolleranza e rispetto della diversità. Questi scenari multiculturali fanno riflettere sulla concezione di saltemalattia che si riferisce a criteri morali e sociali sempre più pluralistici, con implicazioni inevitabili anche per l'organizzazione sanitaria in generale: la fascia costituita dai bambini richiede attenzioni nuove da parte di tutte le strutture direttamente coinvolte. Di fronte alla malattia, ogni uomo, senza distinzioni di razza o cultura, è uguale: la malattia accomuna tutti e la medicina può diventare un crocevia di civiltà.

## Bibliografia

- 1 Badon P, Cesaro S. Manuale di nursing pediatrico. Milano: Casa Editrice Ambrosiana 2002.
- 2 Manara D F. Infermieristica interculturale. Roma: Carrocci Faber 2006.
- 3 Leininger M M. Diversità e universalità della assistenza culturale. Una teoria del nursing. Padova: Piccin 2005.
- 4 Tortolici C B, Stivano A. Antropologia e nursing. Roma: Carrocci Faber 2006.
- 5 Brugnolli A, Saiani L, Holloway. Piani di assistenza infermieristica in medicina e chirurgia (2ed.). Napoli: Sorbona 2008.
- 6 Di Giulio P, Saiani L. L'efficacia della presa in carico del paziente. In Sammaruga M. Comunicare con il paziente. Roma: Carrocci Faber 2005.
- 7 Palmonari A, Cavazza N, Rubini M. Psicologia sociale. Bologna: Il Mulino 2002.

## Ruolo della farmacogenetica in onco-ematologia pediatrica

R. Danesi,<sup>1</sup> M. Menconi,<sup>2</sup> M. Del Re,<sup>1</sup> M. Nardi,<sup>2</sup> G. Casazza,<sup>2</sup> C. Favre<sup>2</sup>

<sup>1</sup>U.O. Farmacologia Universitaria e <sup>2</sup>U.O. Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa

I progressi nel trattamento della leucemia linfoblastica acuta in ambito pediatrico sono stati notevoli ed hanno permesso di raggiungere percentuali di cura prossime all'80% dei casi. Lo scopo della farmacogenetica è quello di sviluppare strategie per personalizzare il trattamento, ottimizzandone l'efficacia e la tollerabilità attraverso la comprensione della variabilità del genoma umano e la sua influenza sulle risposte ai farmaci. In particolare, la farmacogenetica è la disciplina che studia le variazioni genetiche degli enzimi coinvolti nel metabolismo dei farmaci, dei loro bersagli e dei trasportatori ed in che modo queste variazioni agiscono producendo determinati fenotipi. Molto spesso gli enzimi che prendono parte alle reazioni metaboliche di fase I e II o i trasportatori che partecipano all'escrezione dei farmaci presentano polimorfismi che ne influenzano l'attività. Un tipico esempio è l'enzima implicato nelle reazioni di fase II delle tiopurine: la tiopurina S-metiltransferasi (TPMT). TPMT catalizza la S-metilazione delle tiopurine 6-mercaptapurina (6-MP) e 6-tioguanina (6-TG, Figura 1).

Questi antimetaboliti, analoghi dei nucleosidi purinici ipoxantina e guanina, sono farmaci impiegati nel trattamento di consolidamento nei pazienti a rischio standard e di mantenimento della leucemia linfoblastica acuta. All'interno della cellula 6-MP e 6-TG vengono trasformati in nucleotidi citotossici ed incorporati nel DNA o RNA arrestando il ciclo cellulare e portando la cellula ad apoptosi. La TPMT converte 6-MP e 6-TG nei loro metaboliti inattivi metilati. Le varianti alleliche di TPMT\*1 (gene ancestrale) associate a riduzione clinicamente significativa dell'attività enzimatica sono: 1) TPMT\*2 (238G>C) che causa il cambio dell'aminoacido alanina con una prolina (Ala<sup>30</sup>Pro)<sup>2</sup> e 2) TPMT\*3A che comprende due polimorfismi: TPMT\*3C (719A>G) che cambia un residuo tirosinico con una cisteina (Tyr<sup>240</sup>Cys) e TPMT\*3B (460G>A) nel quale un'alanina è sostituita con una treonina (Ala<sup>154</sup>Thr).<sup>3,4</sup> Numerosi studi dimostrano che i genotipi TPMT\*2 e \*3A identificano pazienti che potrebbero essere esposti ad alto rischio di tossicità ematopoietica dopo trattamento con tiopurine. In questi casi i pazienti trattati con dosi standard di tiopurine necessitano una riduzione della dose di più del 90% rispetto a

quella normale (75 mg/m<sup>2</sup>/die).<sup>1</sup>

Un farmaco di fondamentale importanza nella terapia della leucemia mieloide acuta è la citarabina (ara-C), analogo nucleosidico della citosina. La citarabina è un profarmaco che penetra nella cellula grazie ad un sistema di trasporto denominato hENT1 (human equilibrative nucleoside transporter 1). Ara-C viene successivamente fosforilata ad ara-C-5'-monofosfato (ara-CMP), per azione dell'enzima deossicitidina chinasi (DCK). La ara-CMP viene in seguito fosforilata a ara-CDP ed infine al suo metabolita citotossico ara-C-5'-trifosfato (ara-CTP) ed incorporata nella catena di DNA in sostituzione della deossicitidina trifosfato causandone interruzione della sintesi e morte delle cellule leucemiche<sup>5,6</sup> (Figura 2). Alcuni studi hanno dimostrato che le concentrazioni intracellulari del metabolita attivo del farmaco (ara-CTP) sono associate alla risposta clinica del paziente al trattamento.<sup>5,6</sup> Infine ara-C viene irreversibilmente inattivata dall'enzima citidina deaminasi (CDA) ad arabinosil-uracile (Figura 2).

Studi in vitro hanno dimostrato che cellule sensibili all'ara-C presentavano alte concentrazioni cellulari di ara-CTP rispetto alle cellule resistenti.<sup>7</sup> Il trasportatore hENT1 è il principale responsabile dell'uptake cellulare dell'ara-C.<sup>8</sup> Studi sulla citotossicità condotti in vitro hanno dimostrato una correlazione inversa tra espressione di hENT1 e valori della dose letale 50 (LC50) per l'ara-C.<sup>9</sup> hENT1 presenta un aplo-tipo, a livello della regione promoter, associato alla sua espressione, costituito dalla combinazione delle seguenti varianti geniche: c.-1345C>G, c.-1050G>A, c.-706G>C.<sup>10</sup> Un ridotto ingresso di ara-C nella cellula è causato da una bassa espressione di hENT1. Una ridotta espressione dell'mRNA di hENT e di DCK è associata a bassi livelli intracellulari, rispettivamente, di ara-C e di ara-CMP e a

resistenza nei confronti di ara-C.<sup>11</sup> Il gene umano della DCK è caratterizzato da due varianti del promoter, -360C>G e -210C>T, in condizione di linkage, con elevata attività trascrizionale.<sup>13</sup> I due polimorfismi sono associati ad un esito clinico favorevole nei pazienti trattati con citarabina. In particolare, l'aplotipo -360G/210T (mutato) è stato associato a buona risposta al trattamento rispetto all'aplotipo -360C/210C (ancestrale), in quanto la variazione -360C>G crea un sito di legame per il fattore di trascrizione AP2 ed il cambio -210C>T cancella un sito di legame per i fattori di trascrizione Sp1 ed AP2.<sup>12</sup> L'inattivazione metabolica di ara-C, inoltre, è catalizzata dall'enzima citidina deaminasi (CDA), che trasforma il profarmaco ara-C ed il metabolita ara-CMP, tramite deaminazione, ad ara-U ed ara-UMP, rispettivamente. Una serie di mutazioni della CDA sono state associate a variazione dell'attività enzimatica; diversi studi hanno dimostrato che aumento dell'attività CDA potrebbe ridurre la sensibilità cellulare nei confronti del trattamento con ara-C<sup>15</sup> e conseguente risposta clinica sfavorevole, aumento della tossicità e della mortalità relativa al trattamento nei pazienti con genotipo mutato.<sup>16</sup> Il polimorfismo c.79A>C cambia un residuo di lisina in glutamina e ne riduce l'attività enzimatica;<sup>14</sup> c.208G>A è associato a significativa riduzione dell'attività enzimatica ed aumentata sensibilità all'ara-C,<sup>17</sup> c.-92A>G, c.-451C>T, c.-897C>A aumentano l'attività del promoter ed l'attività enzimatica cellulare<sup>18</sup> causando resistenza cellulare all'ara-C.<sup>19</sup>

In conclusione, l'applicazione clinica della farmacogenetica apre prospettive interessanti nella personalizzazione dei trattamenti chemioterapici e può permettere un miglioramento della loro efficacia non altrimenti ottenibile con la somministrazione di dosi standard a tutti i pazienti.

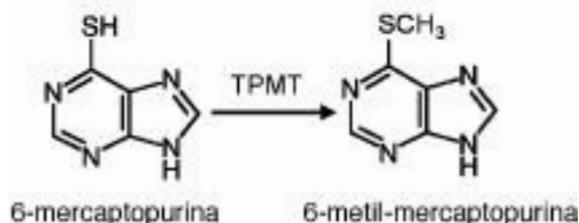


Figura 1. Trasformazione metabolica della 6-mercaptapurina in 6-metil-mercaptopurina ad opera della TPMT.

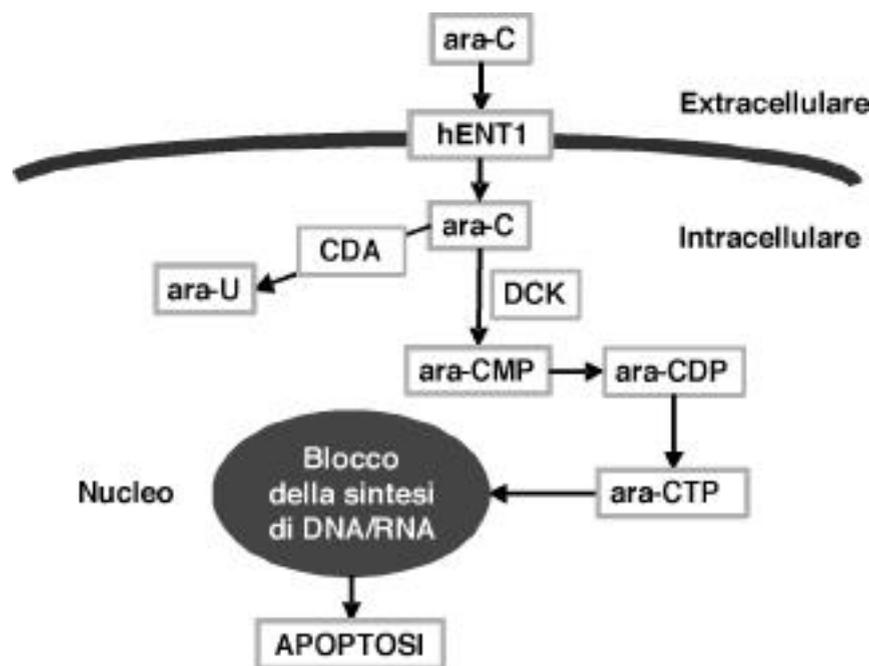


Figura 2. Trasporto intracellulare e metabolismo dell'ara-C.

## Bibliografia

- Cheok MH, Pottier N, Kager L, Evans WE. Pharmacogenetics in acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 2009;46:39-51.
- Krynetski EY, Schuetz JD, Galpin AJ et al. A single point mutation leading to loss of catalytic activity in human thiopurine S-methyltransferase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:949-53.
- Tai HL, Krynetski EY, Yates CR et al. Thiopurine S-methyltransferase deficiency: two nucleotide transitions define the most prevalent mutant allele associated with loss of catalytic activity in Caucasians. *Am J Hum Genet* 1996;58:694-702.
- Hawwa AF, Millership JS, Collier PS et al. Pharmacogenomic studies of the anticancer and immunosuppressive thiopurines mercaptopurine and azathioprine. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:517-28.
- Kufe DW, Major PP, Egan EM, Beardsley GP. Correlation of cytotoxicity with incorporation of ara-C into DNA. *J Biol Chem* 1980;255:8997-9000.
- Raza A, Gezer S, Anderson J et al. Relationship of [<sup>3</sup>H]Ara-C incorporation and response to therapy with high-dose Ara-C in AML patients: a Leukemia Intergroup study. *Exp Hematol* 1992; 20:1194-200.
- Kufe D, Spriggs D, Egan EM, Munroe D. Relationships among Ara-CTP pools, formation of (Ara-C)DNA, and cytotoxicity of human leukemic cells. *Blood* 1984;64:54-8.
- Sarkar M, Han T, Damaraju V et al. Cytosine arabinoside affects multiple cellular factors and induces drug resistance in human lymphoid cells. *Biochem Pharmacol* 2005;70:426-32.
- Hubeek I, Stam RW, Peters GJ et al. The human equilibrative nucleoside transporter 1 mediates in vitro cytarabine sensitivity in childhood acute myeloid leukaemia. *Br J Cancer* 2005;93: 1388-94.
- Myers SN, Goyal RK, Roy JD et al. Functional single nucleotide polymorphism haplotypes in the human equilibrative nucleoside transporter 1. *Pharmacogenet Genomics* 2006;16:315-20.
- Kanno S, Hiura T, Ohtake T et al. Characterization of resistance to cytosine arabinoside (Ara-C) in NALM-6 human B leukemia cells. *Clin Chim Acta* 2007;377:144-9.
- Shi JY, Shi ZZ, Zhang SJ et al. Association between single nucleotide polymorphisms in deoxycytidine kinase and treatment response among acute myeloid leukaemia patients. *Pharmacogenetics* 2004;14:759-68.
- Lamba JK, Crews K, Pounds S et al. Pharmacogenetics of deoxycytidine kinase: identification and characterization of novel genetic variants. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;323:935-45.
- Tibaldi C, Giovannetti E, Vasile E et al. Correlation of CDA, ERCC1, and XPD polymorphisms with response and survival in gemcitabine/cisplatin-treated advanced non-small cell lung cancer patients. *Clin Cancer Res* 2008;14: 1797-803.
- Stewart CD, Burke PJ. Cytidine deaminase and the development of resistance to arabinosyl cytosine. *Nat New Biol* 1971;233:109-10.
- Bhatla D, Gerbing RB, Alonzo TA et al. Cytidine deaminase genotype and toxicity of cytosine arabinoside therapy in children with acute myeloid leukemia. *Br J Haematol* 2009;144:388-94.
- Yue L, Saikawa Y, Ota K et al. A functional single-nucleotide polymorphism in the human cytidine deaminase gene contributing to ara-C sensitivity. *Pharmacogenetics* 2003;13:29-38.
- Fitzgerald SM, Goyal RK, Osborne WR et al. Identification of functional single nucleotide polymorphism haplotypes in the cytidine deaminase promoter. *Hum Genet* 2006;119:276-83.
- Momparler RL, Laliberté J, Eliopoulos N et al. Transfection of murine fibroblast cells with human cytidine deaminase cDNA confers resistance to cytosine arabinoside. *Anticancer Drugs* 1996;7:266-74.

# La terapia immunosoppressiva nell'anemia aplastica acquisita. Stato dell'arte e prospettive

J. Svahn, C. Dufour

*U.O.S. Ematologia Clinica e di Laboratorio*

*Dipartimento di Emato-Oncologia Pediatrica, Istituto G.Gaslini. Genova*

L'Anemia Aplastica Acquisita (AAA) è un'insufficienza midollare globale che dà luogo a citopenia periferica trilineare. È acquisita in quanto non rientra nell'ambito di una malattia genetica e non è correlata a difetto genetico noto, quali per esempio Anemia di Fanconi, Discheratosi Congenita, Sindrome di Schwachmann, Trombocitopenia Amegacariocitaria Congenita ecc. L'AAA è nella maggior parte dei casi idiopatica cioè senza una dimostrabile causa scatenante. Più raramente si identificano cause quali radiazioni, farmaci, agenti chimici o citotossici, virus, malattie immunologiche, gravidanza. L'AAA può inoltre essere collegata a Emoglobinuria Parossistica Notturna (EPN) o Sindrome Mielodisplastica (MDS) di cui può precedere l'insorgenza. Queste ultime sono caratterizzate da cloni ematopoietici che si sviluppano per vantaggio selettivo su un terreno di cellule staminali altrimenti apoptotiche. La patogenesi dell'AAA nelle forme non iatrogene, è essenzialmente dovuta all'apoptosi immunomediata delle cellule staminali ematopoietiche. Fra i mediatori finali del danno autoimmune sono comprese citochine mielosoppressive quali TNF $\alpha$  e IFN $\gamma$  rilasciate da linfociti T citotossici attivati. L'antigene contro la quale si attiva l'attacco autoimmune non è conosciuto. Sono noti alcuni fattori genetici, quali ad esempio i polimorfismi dell'espressione di IFN $\gamma$ , che possono influire sul rischio di ammalare di AAA. L'evidenza principale della patogenesi immunologica T-mediata nell'AAA è la buona risposta ottenuta con la terapia immunosoppressiva (IS).

L'utilità della terapia IS nell'AAA fu evidenziata nei primi anni '70 con la dimostrazione che tale trattamento poteva, da solo, essere sufficiente a ricostruire l'ematopoiesi autologa dopo il "graft failure" di trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) per AAA. Dagli anni '80 si è introdotta la terapia IS per AAA in pazienti non eligibili a TCSE. Dapprima veniva impiegata la globulina antitumori (ATG) in monoterapia che dava una sopravvivenza maggiore rispetto alla terapia di supporto, ma una risposta a lungo termine in solo il 30-40% dei pazienti. Similmente, la ciclosporina in monoterapia produceva basse percentuali di risposta (<10%). Con l'obiettivo

di aumentare e prolungare le risposte si è iniziato a sperimentare l'uso clinico di terapia IS combinata con steroidi, androgeni o ciclosporina in associazione a ATG ottenendo risposte significativamente maggiori rispetto alla monoterapia. LATG usato non è sempre lo stesso; negli Stati Uniti è disponibile ATG ottenuto sia da cavallo sia da coniglio mentre in Europa non è più disponibile l'ATG da cavallo e si usa solo quello di coniglio. Non ci sono studi prospettici ad oggi che paragonano efficacia e dosi equivalenti dei due prodotti.

Fin dagli anni '90 la terapia standard per pazienti che non hanno donatore familiare HLA-identico è l'ATG in combinazione con ciclosporina e steroide quest'ultimo utilizzato come profilassi della malattia da siero, secondo il protocollo EBMT, (Figura 1). Nello studio EBMT su 2079 pazienti trattati per AAA la sopravvivenza a 10 anni è significativamente superiore con TCSE rispetto alla IS, 73% vs 68%<sup>1</sup> (Figura 2). Nell'età pediatrica (<16 anni) la sopravvivenza a lungo termine dopo terapia IS è particolarmente favorevole rispetto alle età superiori (Figura 3). In uno studio tedesco su una popolazione solo pediatrica trattata con IS la sopravvivenza è risultata >90%.<sup>2</sup> Considerando invece come end-point la risposta ematologica (trasfusione indipendente e neutrofilii adeguati per prevenire infezioni), essa è stata ottenuta nel 77% dei soggetti trattati con IS.<sup>3</sup> Le complicanze a breve e a lungo termine della terapia IS sono soprattutto ricidiva di aplasia e meno comunemente sviluppo di MDS, AML o EPN. In pazienti pediatrici circa un quinto ha ricidiva di malattia e di questi solo una proporzione variabile dal 22 al 77%, è recuperata con un secondo ciclo di ATG. A 10 anni dalla IS l'incidenza cumulativa di MDS è del 9.6%, di AML del 6,6% e di tumore solido del 2.2%.<sup>4</sup>

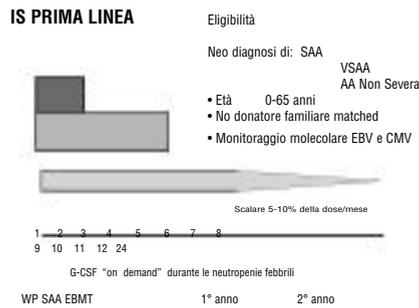
Non esiste a tutt'oggi unanime accordo sull'uso del G-CSF nella terapia IS combinata essendovi sia dati a favore sia a sfavore. La prima causa di morte nei pazienti trattati con IS è data dalle infezioni<sup>5</sup> e l'uso di G-CSF in associazione a IS è risultato, in studi prospettici randomizzati, aumentare la risposta ematologica, ridurre il rischio di ricidiva senza aumentare quello di MDS/AML.<sup>5,6</sup> Il gruppo EBMT invece riporta dati in contrasto: l'uso

del G-CSF è associato con un rischio significativamente maggiore (1.9) a MDS/AML e le recidive di malattia dopo IS hanno un outcome significativamente peggiore nei soggetti trattati con G-CSF<sup>7</sup>

Secondo una recente meta-analisi di studi randomizzati controllati, l'uso dei fattori di crescita nell'AAA non è associato ad aumentata incidenza di MDS/AL o PNH nè influenza la mortalità, la risposta e la ricorrenza delle infezioni e quindi non sembra raccomandabile di routine in aggiunta al trattamento IS standard.<sup>8</sup> Attualmente, pertanto, il suggerimento è di minimizzare l'utilizzo di G-CSF impiegandolo solo in caso di febbre in neutropenia. (Figura 1).

Più chiara invece è l'importanza della ciclosporina nella risposta ed ora anche la durata della sua somministrazione. Uno studio AIEOP del 2008 fornisce chiare indicazioni sulla modalità di discontinuazione della terapia: le migliori risposte (71% a 6 mesi) si hanno con una durata media della dose piena di ciclosporina (4-6 mg/kg/die) di 12 mesi. La riduzione lenta (0.3-0.7 mg/kg/mese) riduce significativamente l'incidenza della ricidiva di malattia (8%) rispetto alla riduzione rapida (>0.8 mg/kg/mese) (60% di ricidiva).<sup>8</sup> Alla luce di questi dati, nel nuovo protocollo EBMT di prima linea di terapia IS per AAA, si mantiene la ciclosporina per 12 mesi a dosaggio pieno (riaperto ai 4 mesi nel protocollo precedente) e dopo il 1° anno si riduce la dose lentamente con diminuzioni di 5-10% della dose totale/mese per altri 12 mesi.

In caso di ricidiva o non risposta al primo ciclo di ATG l'opzione terapeutica maggiormente documentata è un secondo ciclo di ATG. Le risposte al secondo ciclo di ATG sono difficili da paragonare per le disomogeneità delle popolazioni di pazienti ed il tipo di siero antilinfocitario usato, e sono del 63-77% in due studi<sup>10,11</sup> e del 30-65% in un altro.<sup>12</sup> Uno studio prospettico giapponese su pazienti non responsivi al primo ciclo di ATG, riporta un'event free survival (EFS) a 5 anni molto maggiore in chi ha ricevuto un TCSE da donatore non familiare (84%) rispetto a chi ha ricevuto un secondo ciclo ATG (9.5%).<sup>13</sup> Il parere degli autori, considerando la potenziale curabilità dell'insufficienza midollare con TCSE, è di eseguire

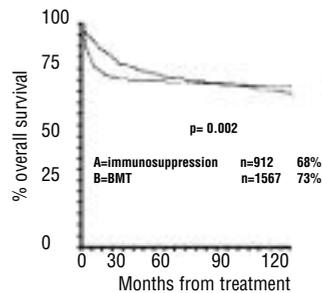


**Figura 1. Outline del protocollo di immunosoppressione di prima linea per AAA.**

tipizzazione HLA ad alta risoluzione all'esordio e in caso di non risposta al primo ciclo IS eseguire TCSE dal miglior donatore possibile e invece somministrare un secondo ciclo IS solo a chi non ha un donatore adeguato. Il gruppo EBMT ha pubblicato risultati molto promettenti di TCSE con condizionamento a intensità ridotta per pazienti non responsivi a uno o due cicli di IS, con una sopravvivenza dell'84% nella popolazione pediatrica.<sup>14</sup>

Le opzioni terapeutiche per pazienti con malattia refrattaria a uno o due cicli di IS che non hanno un donatore di cellule staminali adeguato, sono per lo più sperimentali e aneddotiche. Uno studio sperimentale in corso presso l'Istituto Gaslini utilizza l'anti-TNF $\alpha$ , Etanercept, come rinforzo alla terapia IS combinata con ATG e ciclosporina, nel trattamento di seconda linea. Il razionale dell'uso di Etanercept è basato sulla patogenesi dell'AAA e sul ruolo di TNF $\alpha$  come uno degli effettori finali del danno midollare. Infatti, è stato dimostrato che l'eccesso di TNF $\alpha$  e IFN $\gamma$  nel midollo di pazienti aplastici, non viene del tutto ridotto dopo terapia IS (ATG+ciclosporina) neanche in pazienti responsivi al trattamento.<sup>15</sup> Inoltre, il blocco *in vitro* di TNF $\alpha$  con Etanercept aumenta le BFU-E sia in pazienti responsivi sia non responsivi supportando l'ipotesi che l'IS combinata rafforzata con farmaci, quali Etanercept, mirati sulle molecole mielosoppressive, potrebbe migliorare la risposta e ridurre le recidive. Aneddotiche risposte ematologiche sono state ottenute con Etanercept in pazienti refrattari a multipli cicli IS.<sup>16</sup>

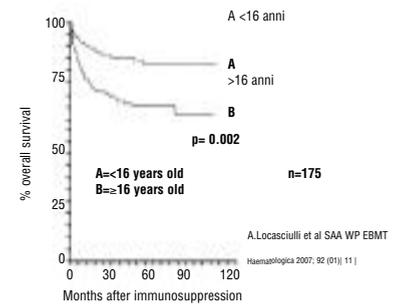
Sirolimus e micofenolato, altri agenti immunosoppressivi, sono stati aggiunti alla terapia IS combinata, senza migliorare la risposta.<sup>17,18</sup> Buoni risultati invece sono stati ottenuti con ciclofosfamide (CPM) ad alte dosi per pazienti refrattari oltre che come terapia di prima linea. CPM ad alte dosi ha un'azione fortemente immunosoppressiva con minor danno delle cellule staminali. CPM viene prevalentemente inattivata dall'isoenzima I dell'aldeide deidrogenasi (ALDH1), definito anche aldeide reti-



**Figura 2. Sopravvivenza a 10 anni dopo terapia IS vs TCSE in 2079 pazienti AAA.**

noico deidrogenasi. ALDH1 è altamente espresso in cellule staminali ed altre cellule che richiedono acido retinoico per la loro proliferazione, le quali dunque risultano relativamente resistenti alla CPM. Viceversa i linfociti esprimono poco ALDH1 e sono sensibili all'azione citotossica della CPM.<sup>19</sup> Brodsky et al hanno recentemente pubblicato il follow-up a lungo termine di 67 pazienti con AAA trattati con CPM 50 mg/kg/die e.v. per 4 giorni di seguito. Quarantaquattro pazienti hanno ricevuto CPM come terapia di prima linea ("treatment naive") e 23 pazienti come terapia di seconda linea, avendo non risposto a uno o due cicli di IS. A 10 anni la sopravvivenza dei pazienti "naive" è dell'88%, con 71% responsivi e 55% di EFS, mentre nei pazienti refrattari a IS, a 10 anni la sopravvivenza è 62%, con 48% responsivi e 27% EFS.<sup>20</sup> L'incidenza cumulativa di infezioni fungine gravi è del 21% nel gruppo "naive" e 49% nel gruppo refrattari. I decessi sono stati dovuti quasi totalmente alle infezioni. La maggioranza dei pazienti trattati in questo studio erano tuttavia adulti. Un recentissimo studio pediatrico riporta i risultati di CPM ad alte dosi (45 mg/kg/die per 4 giorni) in 6 pazienti di età fra 2 e 18 anni (mediana 10.8 anni) refrattari a uno o due cicli IS. Dei sei pazienti trattati due sono risultati "complete responders", uno "non responder", due sono deceduti per sepsi fungina a +15 giorni e +240 giorni, ed un paziente è uscito dallo studio a +2 mesi per essere sottoposto a HSCT.<sup>21</sup> Sicuramente CPM ad alte dosi rappresenta un'opzione terapeutica ad alto rischio, richiedendo monitoraggio stretto e profilassi anti-fungina, ma offre una discreta possibilità di risposta per pazienti refrattari ad IS e non eligibili a HSCT.

Terapia sperimentale con alemtuzumab, anticorpo monoclonale anti-CD52 (pan-T), è stata descritta aneddoticamente in due case reports e in uno studio pilota dell'EBMT. Il razionale dell'uso di alemtuzumab è la sua azione mirata e meno allergenica del siero antilinfocitario. Sono stati trattati solo pazienti adulti, con citopenie unilineari oltre a AAA e



**Figura 3. Sopravvivenza a 10 anni dopo terapia IS in adulti vs. pediatrici.**

le reazioni avverse sono state contenute e le complicanze infettive minori rispetto a CPM. Di 17 pazienti con AAA trattati 11 hanno risposto tra PR e CR con un follow-up da 1 a 40 mesi.<sup>22</sup> La notevole varietà delle caratteristiche dei pazienti e dei regimi terapeutici usati rende difficile l'interpretazione dei dati e di fatto l'uso di alemtuzumab in pazienti pediatrici con AAA resta decisamente sperimentale.

## Bibliografia

1. Locasciulli A, Oneto R, Bacigalupo A et al. for SAA-WP EBMT, Outcome of patients with acquired aplastic anemia given first line bone marrow transplantation or immunosuppressive treatment in the last decade: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2007;92:11-8.
2. Führer M, Rampf U, Baumann I et al. Immunosuppressive therapy for aplastic anemia in children: a more severe disease predicts better survival. *Blood* 2005;106:2102-4.
3. Bacigalupo A, Bruno B, Saracco P et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Severe Aplastic Anemia and the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo (GITMO). *Blood* 2000;95:1931-4.
4. Socie G, Henry-Amar M, Bacigalupo A et al. Malignant tumors occurring after treatment of Aplastic Anemia. *NEJM* 1993; 329:1152-7.
5. Teramura M, Kimura A, Iwase S et al. Treatment of severe aplastic anemia with antithymocyte globulin and cyclosporin A with or without G-CSF in adults: a multicenter randomized study in Japan. *Blood* 2007;110:1756-61.
6. Gluckman E, Rokicka-Milewska R, Hann I et al. European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party for Severe Aplastic Anemia Results and follow-up of a phase III randomized study of recombinant human-granulocyte stimulating factor as support for immunosuppressive therapy in patients with severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2002;119:1075-82.

7. Socie G, Mary JY, Schrezenmeier H et al. Granulocyte-stimulating factor and severe aplastic anemia: a survey by the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood* 2007;109:2794-6.
8. Gurion R, Gafter-Gvili A, Paul M et al. Hematopoietic growth factors in aplastic anemia patients treated with immunosuppressive therapy-systematic review and meta-analysis. *Haematologica* 2009;94:712-9.
9. Saracco P, Quarello P, Iori AP et al. Bone Marrow Failure Study Group of the AIEOP (Italian Association of Paediatric Haematology Oncology). Cyclosporin A response and dependence in children with acquired aplastic anaemia: a multicentre retrospective study with long-term observation follow-up. *Br J Haematol* 2008;140:197-205.
10. Tichelli A, Passweg J, Nissen C et al. Repeated treatment with horse antilymphocyte globulin for severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* 1998;100:393-400.
11. Di Bona E, Rodeghiero F, Bruno B, et al. Rabbit antithymocyte globulin (r-ATG) plus cyclosporine and granulocyte colony stimulating factor is an effective treatment for aplastic anaemia patients unresponsive to a first course of intensive immunosuppressive therapy. Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO) *Br J Haematol* 1999;107:330-4.
12. Scheinberg P, Nunez O, Young NS. Retreatment with rabbit anti-thymocyte globulin and ciclosporin for patients with relapsed or refractory severe aplastic anemia. *Br J Haematol* 2006;133:622-7.
13. Kosaka Y, Yagasaki H, Sano K et al. Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group Prospective multicenter trial comparing repeated immunosuppressive therapy with stem-cell transplantation from an alternative donor as second-line treatment for children with severe and very severe aplastic anemia. *Blood* 2008;111:1054-9.
14. Bacigalupo A, Locatelli F, Lanino E et al. Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Fludarabine, cyclophosphamide and anti-thymocyte globulin for alternative donor transplants in acquired severe aplastic anemia: a report from the EBMT-SAA Working Party. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:947-50.
15. Dufour C, Ferretti E, Bagnasco F et al. Failure Study Group of the AIEOP. Changes in cytokine profile pre- and post-immunosuppression in acquired aplastic anemia. *Haematologica* 2009;94:1743-7.
16. Dufour C, Giacchino R, Ghezzi P et al. Etanercept as a salvage treatment for refractory aplastic anemia. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:522-5.
17. Scheinberg P, Nunez O, Wu C, Young NS. Treatment of severe aplastic anaemia with combined immunosuppression: anti-thymocyte globulin, ciclosporin and mycophenolate mofetil. *Br J Haematol* 2006;133:606-11.
18. Scheinberg P, Wu CO, Nunez O et al. Treatment of severe aplastic anemia with a combination of horse antithymocyte globulin and cyclosporine, with or without sirolimus: a prospective randomized study. *Haematologica* 2009;94:348-54.
19. Brodsky RA, Jones RJ. Aplastic anaemia. *Lancet* 2005;365:1647-56.
20. Brodsky RA, Chen AR, Dorr D et al. High dose cyclophosphamide for severe aplastic anemia: long-term follow-up. *Blood* 2009 Dec 16.
21. Audino AN, Blatt J, Carcamo B et al. High-dose cyclophosphamide treatment for refractory severe aplastic anemia in children. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:269-72.
22. Risitano AM, Selleri C, Serio B et al. on behalf of the Working Party Severe Aplastic Anaemia (WPSAA) of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Alemtuzumab is safe and effective as immunosuppressive treatment for aplastic anaemia and single-lineage marrow failure: a pilot study and a survey from the EBMT WPSAA. *Br J Haematol* 2009 Dec 7.

# Il ruolo del trapianto di cellule staminali ematopoietiche nella terapia della aplasia midollare severa acquisita in età pediatrica

C. Messina

*Clinica Oncoematologica Pediatrica, Dipartimento di Pediatria; Padova, Italy*

Con il termine di aplasia midollare (AM) si definisce una condizione patologica caratterizzata da pancitopenia periferica dovuta a ridotta o assente produzione di cellule ematiche da parte del midollo osseo. Il disordine può essere congenito o acquisito.

In base alla cellularità del midollo, al numero di neutrofilii, di piastrine, di reticolociti, l'AM viene definita severa (AAS) quando la cellularità emopoietica del midollo osseo è <25% o tra 25-50% con < del 30% di elementi ematopoietici, neutrofilii <500/mm<sup>3</sup>, piastrine <20000/mm<sup>3</sup>, e/o reticolociti inferiori a 200/mm<sup>3</sup>. Molti differenti agenti sono stati ritenuti responsabili della forma definita severa: radiazioni, farmaci, prodotti chimici, tossine, agenti infettivi. Purtroppo, spesso è impossibile stabilire la causa scatenante parlando così di anemia aplastica acquisita. L'AA è una rara malattia con incidenza nel mondo occidentale di 2-6 nuovi casi/anno/milione di abitanti mentre è stata riportata un'incidenza più elevata in Giappone con 14 casi /milione /anno.<sup>1</sup>

## Fisiopatologia

I tre paesi da cui provengono, più frequentemente, i pazienti ricoverati all'IGG sono Romania, ex Unione sovietica e Libia, con i quali esistono rapporti di collaborazione istituzionalizzati (Tabella 2).

L'ipotesi fisiopatogenetica più accreditata per AA è la distruzione immunomediata delle cellule staminali emopoietiche midollari. Cloni T autoreattivi libererebbero citochine mielosoppressive le quali, bloccando la mitosi e aumentando l'apoptosi, distruggerebbero le cellule staminali midollari.

## Opzioni terapeutiche

Raramente i pazienti con AAS ottengono una remissione spontanea. Le principali opzioni terapeutiche per i pazienti pediatrici con AAS sono essenzialmente due: il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) da un familiare compatibile (FC) o la terapia immunosoppressiva (SIT) che verrà trattata separatamente.

In questa relazione focalizzerò l'attenzione sul trattamento mediante TCSE delle forme di AAS.<sup>2</sup>

## TCSE da familiare compatibile

La prognosi dei bambini affetti da AAS è drammaticamente migliorata nell'ultimo decennio. Risalgono agli anni '70 i primi tentativi di curare l'AAS con il trapianto di Midollo. Nel decennio 1980-1990 il condizionamento tradizionale comprendeva l'utilizzo della ciclofosfamide 50 mg/kg/die per 4 giorni endovena ± associato a infusione di buffy coat±TLI con l'obiettivo di ottenere una immunosoppressione massimale con limitata mieloablazione. La profilassi della GVHD comprendeva l'uso del MTX da solo o associato a ciclosporina. Più recentemente alla ciclofosfamide sono stati associati ALG o ATG (Storb). In quel decennio l'esito del trapianto era gravato da 1) rigetto precoce o mancato attecchimento da imputarsi principalmente al tempo intercorso dalla diagnosi al trapianto; al numero di trasfusioni di sangue intero e piastrine poiché i pazienti venivano avviati al trapianto tardivamente; 2) malattia del trapianto contro l'ospite (GVHD) acuta; 3) GVHD cronica; 4) rigetto tardivo spesso associato alla sospensione della terapia IS.<sup>3</sup>

L'outcome a 5 anni di questi pazienti in casistiche internazionali pediatriche variava dal 48 % al 100% (Tabella 1).

Anche oggi, uno dei regimi più utilizzati in età pediatrica comprende la ciclofosfamide associata o meno ad ATG. L'utilizzo dell'ATG nel condizionamento per un TCSE da FC, generalmente un fratello, rimane oggetto di dibattito. Infatti, uno studio prospettico randomizzato adulti - bambini in cui si confrontavano un braccio che utilizzava nel condizionamento la sola ciclofosfamide e un braccio che aggiungeva alla ciclofosfamide ATG non avrebbe rilevato differenze statisticamente significative nei due gruppi in termini di sopravvivenza a 5 anni (74% verso 80%) rispettivamente, incidenza di rigetto, GVHD.<sup>4</sup>

Anche i condizionamenti comprendenti l'irradiazione generalmente non sembrano essere di beneficio nei pazienti pediatrici poiché riducono l'incidenza del rigetto ma aumentano il rischio di GVHD acuta, polmonite interstiziale, neoplasie secondarie.<sup>5</sup>

Il controllo della GVHD è essenziale nel determinare l'outcome post TCSE e la qualità di vita a lungo termine nei pazienti con AAS. In uno studio prospettico randomizzato GITMO/EBMT è stata dimostrata una sopravvivenza a 5 anni significativamente migliore nei pazienti con aGVHD di grado 0-1 rispetto

quelli con grado II-IV (98% vs 70%) e che avevano utilizzato come profilassi della GVHD la combinazione di MTX 8 mg/m<sup>2</sup> nei giorni +1, +3, +6, +11 e CSA 3 mg/Kg rispetto alla sola CSA (94% vs 78%).<sup>6</sup>

Quindi si può sintetizzare che i risultati dopo TCSE da FC nei bambini affetti da AAS sono migliorati significativamente nel corso degli anni offrendo una stabile ricostituzione dell'emopoiesi in più del 90% dei casi. Il TCSE da FC è quindi l'opzione terapeutica di prima scelta per questi pazienti che devono essere avviati al trapianto rapidamente dopo la diagnosi, avendo avuto la minima esposizione possibile alla terapia trasfusionale. Nonostante tutte le conoscenze accumulate negli anni, il rischio di rigetto acuto e tardivo, è stato ridotto ma non annullato per cui questi pazienti devono essere attentamente valutati per questo aspetto soprattutto alla sospensione della terapia IS.<sup>7</sup>

## In assenza di un donatore compatibile familiare

Qual è la strategia ottimale per il 25-30% dei giovani pazienti affetti da AAS che non hanno un donatore compatibile nell'ambito della famiglia? Per questi pazienti è al momento consigliato un ciclo di terapia SIT avviando contemporaneamente la ricerca di un donatore alternativo compatibile nell'attesa di sapere se il paziente avrà una risposta completa dell'emopoiesi. Una risposta completa dopo SIT si osserva generalmente a distanza di circa 3 mesi nel 68-81% dei bambini con età <16 anni a 10 anni.<sup>7</sup> Inoltre, tutti i pazienti dopo SIT devono essere monitorati a lungo termine poiché vi è la possibilità di complicanze tardive quali la ricaduta o la comparsa di MDS/AML nell'8-25% dei casi.<sup>8,9</sup>

## TCSE da donatore alternativo

Storicamente, i primi risultati dopo trapianto da donatore alternativo erano insoddisfacenti mostrando, in casistiche poco numerose e miste, adulti- bambini, una sopravvivenza libera da malattia variabile dal 20 al 50%. In particolare, la sopravvivenza a 10 anni è migliorata dal 38% prima del 1997 al 65% in un gruppo di 708 adulti/bambini studiati retrospettivamente dall'EBMT. Inoltre, la sopravvivenza a 10 anni nel gruppo di bambini <16 anni sottoposti a TCSE da donatore alternativo è risultata essere complessivamente del 75%. In questo studio la presenza

Tabella 1.

Centro	Anni Trapianto	N° pz	Età Range mediana	Condizionamento	Prevenzione GVHD	Rigetto%	GVHD (%)		OS%	F-upi n aa Range mediana
							Acuta	Cronica		
Seattle	1971-1981	81	2-17(13)	CY	MTX	18	30	30	71	10-20
EBMT	1970-1988	171	1-15	CY ± TLI, TAI, o TBI	MTX+CSP	-	-	-	63	0.80-15.00 (4.5)
Seattle	1981-1990	35	1-18 (10)	CY	MTX+CSP	24	15	30	94	1.0-10.5(5)
Children's Hosp of Philadelphia	1989-1994	11	1.5-16.0(3)	CY+ATG	CSP	0	-	0	100	0.6-4.6 (2.2)
Helsinki	1974-1992	11	0.6-17.3 (9.3)	CY±TLI	Non uniforme	9	-	0	73	2-19
Japan	1993-1996	10	1.5-14.0 (8)	CY + ATG	MTX + CSP	0	0	10	100	0.6-3.4

nel condizionamento della radioterapia influenza negativamente l'outcome anche nei pazienti pediatrici (62% *vs* 83%), mentre il tipo di profilassi della GVHD non ha impatto sulla prognosi. L'analisi multivariata limitata al gruppo TCSE da donatore alternativo dimostra che l'anno del trapianto è il solo fattore prognostico significativo (1991-1996/1997-2002).<sup>7</sup> Recentemente, nel tentativo di migliorare i risultati riducendo la tossicità, si è ricorsi a regimi di condizionamento contenenti fludarabina 30 mg/kg/die per 4 giorni, ciclofosfamide 30mg/kg/die per 4 giorni, ATG, MTX e CSA come profilassi della GVHD. La sopravvivenza a 2 anni nel gruppo di bambini con età <14 anni è stata dell'84%.<sup>10</sup>

Attualmente, il TCSE da donatore alternativo è diventata dunque una concreta possibilità terapeutica grazie alla significativa riduzione della mortalità trapianto correlata (TRM). Numerosi fattori hanno contribuito a questo risultato:

- 1) Una migliore selezione del donatore per la possibilità di eseguire la tipizzazione HLA in biologia molecolare ad alta risoluzione
- 2) I radicali progressi nell'ambito della terapia di supporto
- 3) La disponibilità di nuovi farmaci immunosoppressivi per la prevenzione e il trattamento della GVHD

Il trapianto da donatore alternativo è fortemente raccomandato per quei pazienti che falliscono la SIT piuttosto che ripetere un secondo ciclo di SIT. Infatti, uno studio prospettico multicentrico che confrontava un secondo ciclo di SIT con un TCSE da donatore alternativo come seconda linea di trattamento ha dimostrato una ripresa completa dell'emoiesi rispettivamente nel 11% dei casi nel gruppo SIT, e nell'83.9% dei casi nel gruppo TCSE da donatore alternativo. Inoltre, vi era una sopravvivenza libera da malattia a 5 anni significativamente superiore nel gruppo TCSE da donatore alternativo (83.9% versus 9.5%). In sintesi, questi risultati hanno dimostrato che il TCSE da donatore alternativo offre la migliore possibilità terapeutica per quei pazienti che non rispondono alla prima linea di SIT.<sup>11</sup>

### TCSE da cordone ombelicale non correlato

Sono stati riportati in letteratura poco più di una ventina di casi di pazienti con AAS di età < ai 20 anni sottoposti a TCSE da cordone ombelicale non correlato. Tutti erano già stati sottoposti a SIT senza successo e non avevano un donatore volontario di midollo compatibile. Inoltre, molti appartenevano ad etnie poco rappresentate nei registri.<sup>12-14</sup>

Nella casistica di 9 casi riportata da Chan,<sup>14</sup> solo 2 pazienti avevano una compatibilità 6 su 6 con il CO, mentre la maggior parte di questi avevano una disparità di 2 antigeni. Sono stati utilizzati differenti regimi di condizionamento comprendenti ciclofosfamide da 50 mg a 120 mg/kg talora in combinazione con fludarabina 35 mg/kg/die per 5 giorni, TBI 2-5 Gy (1 paz 12Gy), ATG/ALG/Campath, differenti schemi di GVHD profilassi. Inoltre, tre di 9 pazienti hanno rigettato e due sono stati trapiantati una seconda volta con successo. Le infezioni sono state il problema più comune. In particolare, sono state riportate 5 riattivazioni da EBV di cui 3 evolute in PTLD. In questa esperienza 7 pazienti sono vivi di cui 5 con cGVHD estesa. Nella casistica mista adulti, bambini, riportata da Yoshimi, i pazienti con età < a 20 anni hannoun sopravvivenza libera da malattia a 2 anni nel 44.4%. Complessivamente quindi la letteratura riporta circa 20 pazienti pediatrici vivi e liberi da trasfusione dopo trapianto da cordone non correlato.

In conclusione, pur essendo l'esperienza molto limitata, in particolari situazioni in cui non è possibile reperire un donatore di midollo da registro, il cordone ombelicale può essere utilizzato con successo, anche se i risultati son meno entusiasmantanti rispetto a quelli raggiunti utilizzando altre fonti.

### Fonte di cellule staminali

Dalla revisione della letteratura è preferibile non utilizzare CSE da periferico in età pediatrica, per l'alta incidenza di GVHD cronica, come peraltro raccomandato per altre patologie.

### Effetti tardivi post TCSE

Adulti sottoposti sottoposti a TCSE per AAS in età pediatrica dopo 20 anni hanno il 14% di probabilità di sviluppare una neoplasia secondaria. In questi pazienti la presenza di cGVHD e un regime di condizionamento con radioterapia sono stati identificati come maggiori fattori di rischio per lo sviluppo di neoplasie secondarie a carico della cute e della mucosa orale. Purtroppo, anche in assenza di questi fattori questo gruppo di pazienti ha una maggior incidenza di neoplasie rispetto a una popolazione di controllo.

In generale, i bambini che ricevono un condizionamento basato sulla ciclofosfamide non hanno problemi di tipo endocrinologico che sono invece presenti quando è associata la radioterapia.<sup>15</sup>

In ogni caso, emerge dalla letteratura che indipendentemente dal condizionamento ricevuto tutti i pazienti che siano stati trapiantati debbano acquisire uno stile di vita sano e debbano essere consapevoli che per tutta la vita dovranno vigilare sul proprio stato di salute.

### Bibliografia

1. Shimamura A, Guinan E. Acquired Aplastic Anemia. Philadelphia: WB Saunders 2003.
2. Myers KC, Davies SM. Hematopoietic stem cell transplantation for bone marrow failure syndromes in children. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:279-92.
3. Hows J, Palmer S, Gordon-Smith EC. Cyclosporine and graft failure following bone marrow transplantation for severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* 1985;60:611-7.
4. Champlin RE, Perez WS, Passweg JR et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: a randomized controlled study of conditioning regimens. *Blood* 2007;109:4582-5.
5. Passweg JR, Socié G, Hinterberger W et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: has outcome improved? *Blood* 1997;90:858-64.
6. Locatelli F, Bruno B, Zecca M et al. Cyclosporin A and short-term methotrexate versus cyclosporin A as graft versus host disease prophylaxis in patients with severe aplastic anemia given allo-

- genetic bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling: results of a GITMO/EBMT randomized trial. *Blood* 2000;96:1690-7.
7. Locasciulli A, Oneto R, Bacigalupo A et al. Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Blood and Marrow Transplant Group. Outcome of patients with acquired aplastic anemia given first line bone marrow transplantation or immunosuppressive treatment in the last decade: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica* 2007;92:11-8.
  8. Kojima S, Matsuyama T, Kato S et al. Outcome of 154 patients with severe aplastic anemia who received transplants from unrelated donors: the Japan Marrow Donor Program. *Blood* 2002;100:799-803.
  9. Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H; German Aplastic Anemia Study Group. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. *Blood* 2003;101:1236-42.
  10. Viollier R, Socié G, Tichelli A et al. Recent improvement in outcome of unrelated donor transplantation for aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:45-50.
  11. Kosaka Y, Yagasaki H, Sano K et al. Prospective multicenter trial comparing repeated immunosuppressive therapy with stem-cell transplantation from an alternative donor as second-line treatment for children with severe and very severe aplastic anemia. *Blood* 2008;111:1054-9.
  12. Vassiliou GS, Webb DK, Pamphilon D et al. Improved outcome of alternative donor bone marrow transplantation in children with severe aplastic anaemia using a conditioning regimen containing low-dose total body irradiation, cyclophosphamide and Campath. *Br J Haematol* 2001;114:701-5.
  13. Ohga S, Ichino K, Goto K et al. Unrelated donor cord blood transplantation for childhood severe aplastic anemia after a modified conditioning. *Pediatr Transplant* 2006;10:497-500.
  14. Chan KW, McDonald L, Lim D et al. Unrelated cord blood transplantation in children with idiopathic severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 2008;42:589-95.
  15. Deeg HJ, Socié G, Schoch G et al. Malignancies after marrow transplantation for aplastic anemia and Fanconi anemia: a joint Seattle and Paris analysis of results in 700 patients. *Blood* 1996;87:386-92.

# La chirurgia mini-invasiva in oncologia pediatrica: quando e come

G. Cecchetto

*Chirurgia Pediatrica, Università di Padova, Italy*

## Introduzione

La chirurgia mini-invasiva (o Minimally Invasive Surgery: MIS nel linguaggio comune) ha avuto grande sviluppo in chirurgia pediatrica negli ultimi anni ed è ormai diventata la metodica di scelta per molti interventi gastroenterologici e malformativi, sia in sede addominale che toracica. La MIS viene impiegata anche in oncologia pediatrica, ma il suo ruolo in questo campo non è completamente definito e tuttora in evoluzione.

La prima pubblicazione multicentrica sulla MIS in oncologia pediatrica risale al 1995, quando, facendo seguito ad esperienze più consistenti e diffuse già comparse per neoplasie dell'adulto, furono analizzati 85 pazienti trattati presso centri del Children's Cancer Group. Alla fine degli anni '90 altre analisi condotte da chirurghi statunitensi interessati alla chirurgia oncologica pediatrica e alla MIS portarono alla conclusione che l'indicazione di scelta per la MIS sia in caso di neoplasie addominali che toraciche era la biopsia, ma evidenziarono anche le difficoltà legate all'acquisizione dell'abilità tecnica e nello stesso tempo della competenza oncologica necessarie per eseguire interventi di chirurgia oncologica con questa metodica. Successivamente, contemporaneamente alla rapida diffusione della MIS in chirurgia pediatrica, anche le esperienze in campo oncologico sono progressivamente aumentate, con indicazioni che spaziavano nell'ambito di tutti i tumori solidi talvolta anche con intenti di resezione: tuttavia tali indicazioni non sono ancora state codificate e accettate unanimemente da chirurghi che operano in campo oncologico e da oncologi pediatrici, e solo sporadicamente esse compaiono nei protocolli di cura dei diversi tumori solidi pediatrici. Di seguito verranno descritte le principali indicazioni, i vantaggi e i possibili rischi della MIS in oncologia pediatrica sulla base dei dati della letteratura, e verranno poi sintetizzate le indicazioni proposte recentemente dal CSS Chirurgia dell'AIEOP (o Gruppo di Studio di Chirurgia Oncologica della Società Italiana di Chirurgia Pediatrica).

## Indicazioni

Come è noto la moderna chirurgia oncologica pediatrica comprende una serie di possibili procedure che rientrano nel programma multidisciplinare dei diversi tumori, condotte in tempi e con modalità diverse a seconda del tipo di neoplasia, della sua sede e della risposta alle altre terapie. Inizialmente la procedura più comunemente eseguita è la **biopsia della massa**. I dati della letteratura dimostrano l'eccellente fattibilità della MIS per questa procedura, con un'accuratezza superiore al 95%. I benefici sono soprattutto legati al ridotto dolore postoperatorio, al minor tempo di convalescenza necessario rispetto alle procedure condotte con chirurgia convenzionale e, per neoplasie addominali, si sottolinea inoltre un ridotto rischio di complicazioni legate alla minore manipolazione chirurgica. È noto che il materiale biotico, deve essere gestito anche in queste procedure con precisione e secondo le indicazioni dei vari protocolli. Il chirurgo deve essere d'altra parte consapevole che anche se la MIS è spesso fattibile, in certe situazioni la biopsia può essere ottenuta, in base alla sede e dimensioni del tumore, con metodiche ancora meno invasive e traumatiche (Tru-cut). Una eccezione condivisa alla indicazione biotica sia in chirurgia convenzionale sia in MIS è il tumore di Wilms, per il quale è attualmente indicata, quando consigliata dai protocolli, una biopsia percutanea con tru-cut sottile.

La determinazione dello **staging** di un tumore è fondamentale nel programma terapeutico: lo staging radiologico viene eseguito con modalità diverse, che hanno però un margine di errore, che per certe neoplasie supera il 20%. La MIS può essere indicata quando l'imaging sia dubbio: possibili esempi sono lesioni uniche del polmone sospette per metastasi, oppure il possibile coinvolgimento di linfonodi retroperitoneali in presenza di sarcoma paratesticolare o di un tumore a cellule germinali testicolare. In questi casi il prelievo con minima invasività della lesione sospetta e la valutazione della sua natura possono avere un peso determinante per la definizione dello stadio e per il trattamento complessivo del paziente.

La **valutazione di resecabilità** di un tumore, inizialmente o dopo chemioterapia, può rappresentare una indicazione alla MIS: anche se la diagnostica per immagini attualmente è in generale molto accurata, la visualizzazione diretta della lesione neoplastica e della sua disseminazione loco-regionale in certe situazioni può essere di grande aiuto; nel caso di neoplasie ovariche maligne può essere vantaggioso valutare con la MIS la superficie peritoneale fino al diaframma prima di decidere per una procedura biotica oppure resettiva (da condurre preferibilmente in chirurgia open); in presenza di lesioni solide di dubbia natura nel fegato la valutazione diretta può indirizzare i passi successivi; nella programmazione di un trapianto per un epatocarcinoma inoperabile può essere indicata la valutazione diretta degli organi addominali e della cavità peritoneale per escludere impianti tumorali.

La MIS può essere indicata per **manovre di supporto** richieste durante il trattamento complessivo della neoplasia. Una indicazione condivisa è la trasposizione delle ovaie nelle pazienti che debbano essere sottoposte a radioterapia per la presenza di una neoplasia addominale o pelvica. In questi casi la trasposizione può essere centrale (retrouterina) o laterale (in sede pelvica alta) in base al campo di irradiazione; nel corso della procedura può inoltre essere prelevato un frammento di parenchima ovarico per criopreservazione. Un'altra possibile indicazione è rappresentata dalla presenza di noduli di dubbia natura (neoplastica o fungina) in sede polmonare in pazienti sottoposti a pesanti trattamenti chemioterapici.

La **resezione della massa primitiva** rappresenta in generale un momento fondamentale nel trattamento complessivo di un tumore solido. Le indicazioni chirurgiche generali devono tenere in considerazione i criteri di completezza microscopica o macroscopica, la necessità di evitare per quanto possibile rischi e demolizioni al paziente: per questo il timing di una resezione chirurgica può essere diverso (iniziale o differito dopo chemioterapia) e dipendere da tipo, dimensioni, invasività e sede del tumore. Questi differenti aspetti continuano a limitare le indicazioni alla resezione di tumori solidi con MIS. Negli

ultimi anni sono comparse diverse esperienze, con risultati a volte molto incoraggianti e percentuali via, via ridotte di conversione della procedura in chirurgia open, ma che spesso dipendono dalla abilità del chirurgo e dalla sua preferenza per la MIS. Generalmente il punto di vista dell'oncologo è molto prudente e nei protocolli europei sui principali tumori solidi (t. di Wilms, sarcomi delle parti molli, t. epatici, t. a cellule germinali m.) la MIS non viene consigliata per la resezione delle masse primitive: fa eccezione il protocollo su neuroblastomi resecabili, che ne fa cenno per casi selezionati. Diverso è l'atteggiamento per tumori più rari, come i tumori corticosurrenali, che se trovati di piccole dimensioni in adolescenti, possono essere asportati in MIS come accade usualmente nell'adulto. Per quanto riguarda le lesioni metastatiche del polmone, le indicazioni alla MIS si sono notevolmente modificate nel corso degli ultimi anni: attualmente la MIS viene vista sia da chirurghi e da oncologi pediatri come una reale opportunità terapeutica, in particolare per quelle metastasi, periferiche, che abbiano mostrato una risposta alla CT e non siano completamente scomparse. La bilateralità delle lesioni ripetitive indica ancor più la MIS per la più rapida ripresa postoperatoria, anche dopo intervento condotto bilateralmente nella stessa occasione. Fanno eccezione le metastasi da osteosarcoma che, quando piccole, vengono apprezzate con una accurata palpazione manuale del parenchima polmonare.

## Vantaggi e possibili svantaggi

- A) I vantaggi della MIS sono quelli condivisi in generale per tutti gli interventi sia oncologici che non, alcuni sono ben noti e sono così sintetizzabili:
- 1) Diminuzione del dolore postoperatorio per il minor trauma chirurgico.
  - 2) Accorciamento dei tempi di degenza (e di attesa per l'inizio di altre terapie) legato alla più rapida ripresa delle funzioni fisiologiche.
  - 3) Migliore risultato estetico.
  - 4) Minor rischio di complicanze postoperatorie da aderenze possibili per interventi addominali condotti con chirurgia open.
  - 5) La MIS, rappresentando un trauma chirurgico minore rispetto alla chirurgia convenzionale, sembra avere inoltre un effetto meno dannoso sui sistemi cellulari che contribuiscono alla difesa immunitaria del paziente. Secondo alcuni studi anche la CO<sub>2</sub> usata durante la procedura per creare il pneumoperitoneo, contribuirebbe alla riduzione delle citochine e ad una

migliore risposta immunitaria.

B) I possibili fattori limitanti la MIS sono soprattutto legati alla non precisa conoscenza delle indicazioni chirurgico-oncologiche per i vari tumori. Dal punto di vista tecnico invece, molte delle limitazioni evidenziate in passato sono state attualmente superate:

- 1) La rimozione dalla cavità addominale o toracica delle lesioni asportate avviene all'interno di sacchetti che impediscono la disseminazione locale. Certamente il pezzo asportato non deve essere frammentato soprattutto se si tratta di una resezione, per poterne valutare istologicamente i margini.
- 2) Le recidive descritte in passato nelle porte di entrata degli strumenti in casistiche dell'adulto sono state ridimensionate da recenti esperienze in pazienti pediatriche. Un fattore importante da questo punto di vista sembra essere la durata dell'intervento. Le principali esperienze in letteratura riportano la durata degli interventi assieme alla percentuale di conversione.
- 3) La mancanza di sensazione tattile rimane un aspetto di rilievo nella valutazione intraoperatoria. Sotto questo profilo la MIS rimane controindicata per la asportazione di metastasi polmonari da osteosarcoma che quando piccole possono essere ben identificate con la palpazione del parenchima per la loro consistenza ossea. Per altre lesioni e/o metastasi la valutazione tattile non sembra costituire una controindicazione, ma è chiaro che molto dipende dalla abilità ed esperienza dell'operatore.

## La proposta del CSS Chirurgia

La problematica relativa alla MIS in oncologia pediatrica fu affrontata per la prima volta nel corso di una riunione del CSS Chirurgia dell'AIEOP (o Gruppo di Studio Chirurgia Oncologia della Società Italiana di Chirurgia Pediatrica) nel marzo 2005 a Bologna. Si era deciso allora di avviare un'analisi, sulla base della letteratura, circa le situazioni per le quali l'approccio miniinvasivo potesse essere vantaggiosamente utilizzato, senza d'altra parte eccedere nelle indicazioni. Si costituì un piccolo gruppo di lavoro composto da alcuni chirurghi pediatri interessati alla chirurgia oncologica e da altri alla MIS per preparare una proposta di raccomandazioni condivise, basate sui dati della letteratura, che potessero poi essere di utilità in tutti i centri italiani interessati. Il

testo è stato discusso e modificato più volte, prima dal gruppo di lavoro stesso e poi durante valutazioni collegiali nel corso di riunioni di lavoro del CSS Chirurgia. Successivamente è stato sottoposto ai Direttivi dell'AIEOP e della SICP. Il documento finale che è stato fatto circolare ai Chirurghi Pediatrici Italiani, è volutamente schematico e consta di una parte generale e di una parte specifica per i principali tumori solidi. Nella parte generale si evidenzia l'importanza di conoscere e rispettare gli orientamenti di base della chirurgia oncologica in MIS, così come avviene in chirurgia "open", sottolineando i criteri di asportazione macroscopica e microscopica e le modalità di gestione del materiale.

Per quanto concerne i singoli tumori, la biopsia iniziale della massa è accettata in tutti casi in cui risulti indicata in chirurgia open, e fattibile per sede in MIS. Quindi è proponibile per esempio per i sospetti NBL, per i tumori epatici, per i linfomi, mentre trova minori indicazioni per i sarcomi (poco frequenti in sede addominale o intratoracica e a volte raggiungibili con tru-cut) e controindicata per i t. di Wilms, per i quali è eventualmente indicata la biopsia con ago.

Le indicazioni alla resezione primaria o differita nel documento sono più ristrette, in linea con i dati della letteratura. Per i sarcomi delle parti molli e per il tumore di Wilms non sembrano esserci attualmente indicazioni condivise (anche se in qualche report vengono descritte asportazioni di t. di Wilms dopo chemioterapia). Per il NBL le indicazioni alla MIS sono sostanzialmente limitate alla chirurgia iniziale di forme di piccole dimensioni in loggia surrenale o mediastiniche, tenendo in considerazione i Fattori di Rischio Chirurgico ormai accettati in tutti i protocolli. Anche lesioni epatiche di incerta natura (es. iperplasia nodulare focale) trovano indicazione se piccole e ben visibili, mentre per le forme maligne generalmente voluminose anche dopo chemioterapia e che richiedono resezioni formali l'opzione migliore rimane la chirurgia open. Un capitolo molto discusso riguarda le masse ovariche: la MIS viene accettata per l'asportazione di lesioni di piccole dimensioni (i limiti fissati arbitrariamente sono di 5 cm circa di diametro) e presumibilmente non maligne (che invece sono più spesso voluminose). Una indicazione alla resezione con MIS raccomandata nella proposta del CSS Chirurgia riguarda le metastasi polmonari (ad eccezione di quelle da osteosarcoma): quando siano periferiche e visibili e soprattutto se abbiano mostrato una risposta alla chemioterapia la MIS può essere vantaggiosa per resezioni limitate anche bilaterali.

Infine vengono fornite indicazioni per la asportazione di noduli tiroidei come viene attualmente già eseguito in qualche centro italiano.

## Conclusioni

La storia recente ci dice che le indicazioni alla MIS in oncologia pediatrica sono destinate ad allargarsi con il miglioramento delle possibilità tecniche, delle conoscenze e dell'abilità dei chirurghi pediatri. È necessario però che non vengano sottovalutati gli aspetti chirurgici che fino ad ora hanno contribuito al miglioramento dell'outcome dei tumori solidi pediatrici. La proposta del CSS Chirurgia vuole essere uno strumento di lavoro per guidare le indicazioni alla MIS, in linea con i moderni criteri di chirurgia oncologica.

## Bibliografia

1. Davidoff AM. Minimally Invasive Surgery for Pediatric Cancer. In "Pediatric Laparoscopy" by Lobe T. Landes 2003;157-69.
2. Esposito C, Lima M, Mattioli G et al. Thoracoscopic surgery in the management of pediatric malignancies. A multicentric survey of the Italian Society of Videosurgery in Infancy. *Surg End* 2007;21:1772-5.
3. Guye E, Lardy H, Piolat C et al. Thoracoscopy and solid tumors in children: a multicenter study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2007; 17:825-30.
4. Holcomb GW 3rd, Tomita SS, Haase GM et al. Minimally invasive surgery in children with cancer. *Cancer* 1995;76:121-8.
5. Holcomb GW 3rd. Minimally invasive surgery for solid tumors. *Semin Surg Oncol* 1999;16: 184-92.
6. Holcomb GW, Ure B. Minimally Invasive surgery in the diagnosis and treatment of childhood cancer. In *The Surgery of Childhood Tumors* by Carachi R, Grosfeld JL, Azmy AL. Springer 2<sup>nd</sup> ed 2008;555-66.
7. Iwanaka T, Arai M, Yamamoto H et al. No incidence of port-site recurrence after endosurgical procedure for pediatric malignancies. *Pediatr Surg Int* 2003;19:200-3.
8. Iwanaka T, Arai M, Kawashima H et al. Endosurgical procedures for pediatric solid tumors. *Pediatr Surg Int* 2004;20:39-42.
9. Iwanaka T. Laparoscopic approach to abdominal neuroblastoma. In *Endoscopic Surgery in Infants and Children* by Bax KMA, Georgeson KE, Rothenberg SS et al. Springer 2008;617-27.
10. Leclair MD, Sarnacki S, Varlet F, Heloury Y. Minimally-invasive surgery in cancer children. *Bull Cancer* 2007;94:1087-90.
11. Metzelder ML, Kuebler JF, Shimotakahara A et al. Role of diagnostic and ablative minimally invasive surgery for paediatric malignancies. *Cancer* 2007;109:2343-8.
12. Spinelli C, Donatini G, Berti P et al. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy in pediatric patients. *J Pediatric Surgery* 2008;43:1259-61.
13. Spurbeck WW, Davidoff AM, Lobe TE et al. Minimally invasive surgery in pediatric cancer patients *Ann Surg Oncol* 2004;11:340-3.
14. Ure BM, Schmidt AI, Jesch NK et al. Thoracoscopic Surgery in infants and children. *Eur J Pediatr Surg* 2005;15:314-8.
15. Valla JS, Leclair MD, Heloury Y. Thoracoscopic removal of neurogenic mediastinal tumors. In *Bax et Al. Endoscopic Surgery in Infant and Children*. Springer 2008;189-97.

## Chirurgia mini-invasiva: survey internazionale

G. Mattioli,<sup>1</sup> P. Buffa,<sup>1</sup> S. Avanzini,<sup>1</sup> P. Gamba,<sup>2</sup> V. Di Benedetto,<sup>3</sup> G. Riccipettoni,<sup>4</sup> J.S. Valla,<sup>5</sup> M.M. Ferro,<sup>6</sup> H. Till,<sup>7</sup> T. Iwanaka,<sup>8</sup> G. MacKinlay,<sup>9</sup> A. Garaventa,<sup>10</sup> M. Conte,<sup>10</sup> G. Montobbio,<sup>11</sup> V. Jasonni<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*U.O. e Cattedra di Chirurgia Pediatrica, Istituto G. Gaslini, Genova, Italia;* <sup>2</sup>*U.O. Chirurgia Pediatrica, Università di Padova, Padova, Italia;* <sup>3</sup>*U.O. Chirurgia Pediatrica, Ospedale Vittorio Emanuele, Catania, Italia;* <sup>4</sup>*U.O. Chirurgia Pediatrica, Ospedale Buzzi, Milano, Italia;* <sup>5</sup>*Department of Pediatric Surgery, Fondation Lenval Hopital pour Enfants, Nice, France;* <sup>6</sup>*Department of Surgery, Fundación Hospitalaria, Private Children's Hospital, Buenos Aires, Argentina;* <sup>7</sup>*Department of Pediatric Surgery, University of Leipzig, Leipzig, Germany;* <sup>8</sup>*Department of Pediatric Surgery, University of Tokyo, Tokyo, Japan;* <sup>9</sup>*Department of Pediatric Surgery, The Royal Hospital for Sick Children, Edinburgh, United Kingdom;* <sup>10</sup>*U.O. Emato-Oncologia Pediatrica, Istituto G. Gaslini, Genova, Italia;* <sup>11</sup>*U.O. Anestesia e Rianimazione, Istituto G. Gaslini, Genova, Italy*

### Introduzione

La chirurgia mini-invasiva (MAS) è ampiamente accettata ed impiegata da molti anni in chirurgia pediatrica. I vantaggi di questo tipo di approccio sono chiaramente documentati da una vasta letteratura scientifica.<sup>1,3</sup> Il minor traumatismo, la limitata esposizione e manipolazione dei visceri, il rapido ritorno alle normali funzioni fisiologiche e il miglior controllo del dolore sono i principali fattori che favoriscono oggi la sempre più frequente applicazione della MAS in tutti i campi della chirurgia pediatrica e che ne giustificano il ruolo cardine nell'ambito del cosiddetto modello organizzativo "fast-track".<sup>4</sup> Tuttavia, in alcuni campi - come nella chirurgia oncologica pediatrica -, il dibattito su quale sia l'approccio migliore e più sicuro è ancora aperto. Benché nell'ambito della popolazione oncologica adulta siano parecchie le evidenze scientifiche dei chiari benefici che la MAS può apportare, ad oggi la letteratura in ambito pediatrico è molto scarsa e soprattutto limitata ad esperienze di singoli Centri o singoli Autori.

L'osservazione e la discussione di queste esperienze preliminari, nonché la definizione di quali siano i campi di applicazione della MAS, appaiono i primi imprescindibili passi che devono essere affrontati per arrivare a stabilire quali siano chiare, realistiche, sicure e ripetibili indicazioni all'approccio minimamente invasivo nel bambino oncologico.<sup>6,8,9</sup>

### Materiali e Metodi

Nel 2009 il Comitato Esecutivo dell'International Pediatric Endosurgery Group (IPEG) ha dato mandato all'Istituto Giannina Gaslini di pilotare uno studio di sorveglianza internazionale sulle applicazioni della MAS in chirurgia oncologica pediatrica. Una scheda di raccolta dati è stata elaborata presso l'Istituto Gaslini ed è stata quindi inviata a tutti i membri dell'IPEG con esperienza in chirurgia oncologica pediatrica, con la richiesta di riportare singolarmente tutti i casi di pazienti di età inferiore ai 18 anni affetti da patologia neoplastica e trattati con metodica minimamente invasiva nel periodo di studio compreso tra il 01-01-2008 e il 30-06-2009.

La scheda di raccolta dati comprende - in osservanza delle norme che tutelano la privacy e l'anonimato del paziente - informazioni sui dati demografici, sulla sede anatomica primitiva del tumore, sulla fase di malattia (esordio, in trattamento, recidiva), sulla sede di intervento chirurgico, sul tipo di intervento chirurgico, sul numero di accessi mini-invasivi, sulla necessità di eseguire una mini-laparotomia "di servizio", sulla necessità di conversione ad intervento chirurgico "aperto", sulla presenza di complicanze intraoperatorie, post-operatorie precoci (30 giorni) e oncologiche, nonché sulla conferma istologica della diagnosi.

Le schede compilate sono state inviate al Centro pilota e i dati raccolti in maniera anonima in un database informatizzato.

### Risultati

I dati presentati in questo lavoro sono parziali e fanno riferimento alle schede dei pazienti ritornate al Centro Pilota entro la fine del 2009.

Sono state esaminate un totale di 99 schede per un numero complessivo di 11 chirurghi pediatri operatori. Di queste 99 schede, 16 non sono state incluse in quanto incomplete o non comprese nella finestra temporale di osservazione indicata.

Pertanto, 83 schede - per un totale di 79 pazienti - sono risultate adeguate ed incluse nel presente studio (4 pazienti sono stati sottoposti a 2 procedure in tempi successivi).

I Paesi partecipanti hanno contribuito nelle seguenti proporzioni: Italia 53 casi (Genova 33, Padova 12, Milano 6, Catania 2 casi), Argentina 17 casi, Francia 7 casi, Germania 3 casi, Giappone 2 casi e Svezia 1 caso.

La casistica riportata comprende 38 pazienti maschi e 41 femmine, con una mediana dell'età all'intervento di 9,2 anni (range 10 gg - 17,4 anni) e una mediana del peso di 35 Kg (range 3-104 Kg). La mediana di degenza postoperatoria è risultata essere di 2 giorni (range 0-17 giorni).

Su 83 procedure riportate, 60 (72,3%) sono state eseguite all'esordio della patologia e hanno rivestito un ruolo diagnostico oltre che di trattamento. Dodici procedure (14,5%) sono state eseguite successivamente all'esordio e alla fase diagnostica, mentre le rimanenti 11 procedure (13,2%) sono state eseguite in fase di recidiva/ricaduta di malattia.

Le sedi anatomiche dei lesioni primitive - suddivise nei distretti toracico, addominale e

**Tabella 1. Le sedi anatomiche dei lesioni primitive - suddivise nei distretti toracico, addominale e pelvico - sono riportate, con le relative frequenze.**

Torace	#	Addome	#	Pelvi	#
Mediastino posteriore, alto	2	Retroperitoneo, non surrenalico	16	Ovaio	21
Mediastino posteriore, medio	3	Retroperitoneo, surrenalico	11	Linfonodi	3
Mediastino posteriore, basso	1	Linfonodi	4	Vescica	2
Mediastino anteriore	7	Milza	3	Intestino	1
Polmone, centrale	1	Fegato	2		
Polmone, periferico	7	Pancreas	2		
Polmone, pleura	3	Intestino	1		
		Rene	1		
Totale	24	Totale	40	Totale	27

**Tabella 2. Le sedi anatomiche di intervento chirurgico - suddivise nei distretti toracico, addominale e pelvico - sono riportate, con le relative frequenze.**

Torace	#	Addome	#	Pelvi	#
Mediastino posteriore, alto	3	Retroperitoneo, non surrenalico	20	Ovaio	18
Mediastino posteriore, medio	3	Retroperitoneo, surrenalico	11	Vescica	2
Mediastino posteriore, basso	2	Milza	3		
Mediastino anteriore	8	Fegato	2		
Polmone, centrale	2	Pancreas	2		
Polmone, periferico	10	Intestino	1		
Polmone, pleura	3				
Totale	31	Totale	39	Totale	20

**Tabella 3. Diagnosi istologiche finali dei casi inclusi nello studio.**

Diagnosi istologica definitive	#
Neuroblastoma	20
Linfoma non-Hodgkin	14
Teratoma	12
Sarcomi dei tessuti molli	8
Linfoma di Hodgkin	3
Tumore di Wilms	1
Altro	25

pelvico - sono riportate, con le relative frequenze, in Tabella 1.

Le sedi anatomiche di intervento chirurgico - suddivise nei distretti toracico, addominale e pelvico - sono riportate, con le relative frequenze, in Tabella 2.

Sono stati impiegati da 1 a 5 accessi mini-invasivi per una mediana di 3 accessi. In 9 casi su 83 (10.8%) è stata eseguita una incisione di servizio al termine della procedura al fine di poter estrarre la neoformazione intera (mini-toracotomia in 2 casi, mini-laparotomia in 1 caso e incisione pelvica tipo Pfannenstiel in 6 casi). In altri 9 casi (10.8%) si è invece resa necessaria una conversione del tipo di approccio da mini-invasivo ad approccio chirurgico "aperto" (per ottenere una resezione completa in 6 casi e per difficoltà substrate negli altri 3 casi).

Su un totale di 83 procedure, sono state eseguite 44 resezioni complete (53%), 23 biopsie o resezioni parziali (27.7%), 12 biopsie con

ago tranciante tipo "tru-cut" (14.5%) e 4 campionamenti linfonodali (4.8%).

È stata osservata 1 complicanza intraoperatoria (sanguinamento di grado modesto) che è stata prontamente gestita con successo senza necessità di convertire ad intervento chirurgico "aperto". Nei primi 30 giorni postoperatori sono state registrate 2 ulteriori complicanze, tra cui un'infezione di ferita e un modesto ematoma parietale, anch'esse gestite in maniera conservativa e prontamente risoltesi. Quattordici casi su 83 (16,9%) hanno presentato una evoluzione di malattia (7 recidive sul sito chirurgico e 7 recidive al di fuori del sito chirurgico). In nessun caso è stato riscontrata una disseminazione neoplastica a livello dei siti di accesso mini-invasivo.

La Tabella 3 riassume le diagnosi istologiche finali dei casi inclusi nello studio. In accordo con le classificazioni e le stadiazioni validate, in 59 casi (71,1%) la neoplasia è stata definita "localizzata", mentre nei rimanenti 24 casi (28,9%) al momento nell'intervento la malattia si presentava in fase "metastatica".

## Discussione

I dati presentati in questo studio, ancorché parziali, permettono di trarre qualche considerazione preliminare sullo stato dell'arte in ambito di chirurgia minimamente invasiva in

oncologia pediatrica. Rispetto alle casistiche estremamente ampie di MAS degli Autori che hanno voluto collaborare a questo studio, i casi oncologici costituiscono ancora una porzione limitata e concentrata su problematiche abbastanza definite. È, per esempio, indicato che la maggior parte della casistica raccolta riguardi patologie come i tumori neuroblastici, i linfomi, i teratomi, i tumori ovarici e i sarcomi dei tessuti molli, per le quali - viste anche le caratteristiche morfologiche e vascolari - sono stati descritti studi di fattibilità da parecchi Autori. Altre condizioni, di natura generalmente benigna, possono trovare nella MAS un'importante alternativa alla diagnosi chirurgica tradizionale. All'opposto, nella casistica presentata sono molto rare tutte quelle condizioni che pongono già serie difficoltà in campo chirurgico tradizionale, quali casi di tumore di Wilms, di epatoblastoma e tumori germinali.

Sono ormai ben noti i vantaggi della MAS in termini di migliore visualizzazione delle strutture anatomiche grazie alla potente magnificazione ottica. Queste caratteristiche permettono di affrontare con la massima sicurezza interventi molto delicati per la presenza di fattori di rischio (generalmente il coinvolgimento vascolare). Il migliore dettaglio anatomico facilita la prevenzione e/o l'eventuale trattamento di complicanze intraoperatorie. Inoltre, i pazienti oncologici pediatrici spesso devono essere sottoposti a ripetute procedure chirurgiche anche nella stessa sede anatomica, al fine di valutare, per esempio, gli effetti della terapia mediante biopsie seriate, oppure per conseguire un exeresi radicale dopo una iniziale fase di "debulking" (chemioterapia o chirurgica), o ancora per la comparsa di recidive. In tal senso, la MAS offre il vantaggio di arrecare un minor danno flogistico a carico dei tessuti coinvolti, un minor rischio di aderenze post-chirurgiche e quindi un più facile approccio in caso di reintervento. Un ulteriore importante vantaggio della MAS nei pazienti oncologici è il ridotto traumatismo di parete e di conseguenza la possibilità di limitare al minimo la terapia antidolorifica nel postoperatorio, agevolando pertanto la ripresa delle normali funzioni e accelerando i tempi di recupero per poter affrontare eventuali chemioterapie adiuvanti.

Sull'altro piatto della bilancia, tra gli svantaggi della MAS deve essere annoverata la minore sensibilità nell'identificazione di lesioni molto profonde nel contesto di organi parenchimatosi quali il fegato e il polmone, con il rischio di dover eseguire resezioni molto più ampie del dovuto per poter includere sicuramente la lesione. Tali lesioni possono essere vantaggiosamente individuate e trattate con l'ausilio di una guida basata su immagini radiologiche (biopsie TC- o eco-guidate con ago tranciante).

Ancorché descritta in letteratura come un altro potenziale svantaggio della MAS in chirurgia oncologica, la disseminazione neoplastica a livello dei siti chirurgici degli accessi mini-invasivi non è stata descritta in alcuno dei casi raccolti nella casistica presentata ed appare, obiettivamente, un evento estremamente raro. Occorre tuttavia sottolineare l'estrema delicatezza della fase di estrazione e di come sia indispensabile l'impiego di appositi sacchetti da plastica nei quali alloggiare i campioni anatomici al fine di evitare disseminazione in cavità peritoneale/toracica e la contaminazione della parete durante l'estrazione attraverso il sito di accesso mini-invasivo.

Dal punto di vista squisitamente chirurgico ed anestesologico la preparazione del paziente per l'intervento riveste un ruolo fondamentale al fine di prevenire serie complicanze. Una linea venosa centrale periferica può assicurare una stabilità intraoperatoria anche di fronte a sanguinamenti maggiori e dovrebbe pertanto essere sempre posizionata. La scelta e il posizionamento degli accessi mini-invasivi centrati sul bersaglio rivestono altrettanta importanza strategica per poter esporre e manipolare i tessuti in maniera ottimale.

Il numero di accessi chirurgici mini-invasivi dovrebbe essere sempre limitato al minimo indispensabile per conseguire l'obiettivo prefissato (in genere 2-3 accessi in caso di procedure biotipiche, 4-5 accessi per procedure maggiori, come confermato nella casistica presentata). La massa viene progressivamente esposta procedendo per dissezione delicata dei tessuti circostanti. In caso di masse a livello toracico, può essere opportuna una ventilazione a polmone singolo con intubazione selettiva del bronco principale controlaterale: questa metodica permette di ottenere un'ottima visualizzazione ed esposizione delle strutture mediastiniche.

Come nella chirurgia tradizionale, la possibilità di rimuovere completamente una massa neoplastica dipende prevalentemente dall'esposizione e dal controllo vascolare: molti sono gli strumenti a disposizione per garantire una perfetta emostasi, che devono essere utilizzati nella maniera più appropriata a

seconda delle necessità specifiche.

Una volta liberata la massa da tutte le strutture circostanti, questa viene generalmente posizionata in un apposito sacchetto di plastica per l'estrazione attraverso uno degli accessi chirurgici o attraverso un'incisione di servizio (mini-laparotomia o mini-toracotomia).

L'insorgenza di difficoltà o complicanze intraoperatorie può comportare la possibilità o la necessità di dover convertire il tipo di approccio chirurgico, da mini-invasivo a quello tradizionale "a cielo aperto". Tale evenienza può anche essere dettata dalla consapevolezza che un approccio di tipo "aperto" può aiutare a conseguire un risultato di radicalità altrimenti non garantito (in termini di sicurezza per il paziente) proseguendo con la metodica mini-invasiva.

In conclusione, nel rispetto dei criteri oncologici della chirurgia tradizionale e del corretto inquadramento preoperatorio dei fattori di rischio,<sup>20</sup> la MAS può effettivamente rappresentare una valida alternativa nella diagnosi, nella stadiazione, nel trattamento e nella gestione di complicanze (quali l'occlusione intestinale, il versamento pleurico, l'emotorace...) in bambini affetti da neoplasia.

## Bibliografia

- Ure B, Bax NM, van der Zee DC. Laparoscopy in infants and children: a prospective study on feasibility and the impact on routine surgery. *J Pediatr Surg* 2000;35:1170-3.
- Davenport M. Laparoscopic surgery in children. *Ann R Coll Surg Engl* 2003;85:324-30.
- Rothenberg SS. First decade's experience with thoracoscopic lobectomy in infants and children. *J Pediatr Surg* 2008;43:40-5.
- Mattioli G, Palomba L, Avanzini S et al. Fast-track surgery of the colon in children. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2009;19:S7-9.
- Lawrence W Jr. Technologic innovations in surgery: a philosophic reflection on their impact on operations for cancer. *J Surg Oncol* 2009;100:163-8.
- Spurbeck WW, Davidoff AM, Lobe TE et al. Minimally invasive surgery in pediatric Cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2004;11:340-3.
- Blucher D, Lobe TE. Minimal access surgery in children: the state of the art. *Int Surg* 1994;79:317-21.
- Holcomb GW 3rd, Tomita SS, Haase GM et al. Minimally invasive surgery in children with cancer. *Cancer* 1995;76:121-8.
- Saenz NC, Conlon KC, Aronson DC, LaQuaglia MP. The application of minimal access procedures in infants, children, and young adults with pediatric malignancies. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 1997;7:289-94.
- Ehrlich PF, Newman KD, Haase GM et al. Lessons learned from a failed multi-institutional randomized controlled study. *J Pediatr Surg* 2002;37:431-6.
- Waldhausen JHT, Tapper D, Sawin RS. Minimally invasive surgery and clinical decision-making for pediatric malignancy. *Surg Endosc* 2000;14:250-3.
- Lima M, Ruggeri G, Domini M et al. The role of endoscopic surgery in paediatric oncological diseases. *Pediatr Med Chir* 2002;24:41-4.
- Sailhamer E, Jackson CA, Vogel AM. Minimally invasive surgery for pediatric solid neoplasms. *Am Surg* 2003;69:566-8.
- Iwanaka T, Arai M, Kawashima H et al. Endoscopic procedures for pediatric solid tumors. *Pediatr Surg Int* 2004;20:39-42.
- Metzelder ML, Kuebler JF, Shimotakahara A et al. Role of diagnostic and ablative minimally invasive surgery for pediatric malignancies. *Cancer* 2007;109:2343-8.
- Smith TJ, Rothenberg SS, Brooks M et al. Thoracoscopic surgery in childhood cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:429-35.
- Nio M, Nakamura M, Yoshida S et al. Thoracoscopic removal of neurogenic mediastinal tumors in children. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2005;15:80-3.
- Petty JK, Bensard DD, Partrick DA et al. Resection of neurogenic tumors in children: is thoracoscopy superior to thoracotomy? *J Am Coll Surg* 2006;203:699-703.
- Esposito C, Lima M, Mattioli G et al. Thoracoscopic surgery in the management of pediatric malignancies: a multicentric survey of the Italian Society of Videosurgery in Infancy. *Surg Endosc* 2007;21:1772-5.
- Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF et al. Pearson AD The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Staging System: an INRG Task Force Report. *J Clin Oncol* 2009;27:298-303.

# Nuovi geni nei tumori solidi

M. Capasso

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

I tumori solidi dell'infanzia (TSI) sono un gruppo eterogeneo di neoplasie, escluse le leucemie, che occorrono principalmente (e certi sottotipi esclusivamente) durante l'infanzia, definita come 0-15 anni di età. Nei paesi occidentali, i cancri che occorrono nei bambini con un'età sotto i 15 anni rappresentano circa il 2% di tutti i casi di cancro.<sup>1</sup> Si stima che in Europa e negli Stati Uniti ci siano 130 nuovi casi ogni anno per ogni milione di bambini. I TSI includono, in base all'ordine di prevalenza, tumori del sistema nervoso centrale, neuroblastomi, sarcomi dei tessuti molli, nefroblastomi (tumore di Wilms), tumori delle ossa, retinoblastomi, epatoblastomi e vari altri rari sottotipi.<sup>1</sup>

La genomica studia i geni e la loro funzione nel contesto di un organismo, un tessuto o un di una particolare cellula. Il cancro è considerato una malattia genomica in quanto la sua insorgenza è spesso dovuta ad alterazioni del genoma. Lo scopo principale degli studi di genomica del cancro è quello di creare un catalogo contenente un'ampia gamma di mutazioni, sia ereditarie che acquisite, che contribuiscono alla tumorigenesi. Negli ultimi anni si è rafforzata l'idea che una maggiore conoscenza della genomica del cancro può portare allo sviluppo di terapie personalizzate (adattate al profilo genetico del paziente) che possono ridurre le morti dovute al cancro. Le mutazioni somatiche del genoma dei tumori includono sostituzioni di singole basi, inserzioni e delezioni di segmenti di DNA, riarrangiamenti strutturali come duplicazioni, inversioni, traslocazioni, e a livello genico amplificazioni e delezioni. Con l'avvento di una nuova tecnologia capace di analizzare l'intero genoma in un unico esperimento, detta *genome-wide*, è stato possibile identificare nuove alterazioni genomiche associate allo sviluppo e progressione dei TSI. Questa relazione tratterà delle nuove scoperte genomiche che si sono avute di recente nei TSI grazie all'utilizzo di tecniche *genome-wide*. In particolare, sarà focalizzata sui tre TSI più comuni e più studiati con questo nuovo tipo di tecnologia: medulloblastoma (MDB), neuroblastoma (NBL) ed Ewing sarcoma (ES).

## Medulloblastoma

È un tumore embrionale del cervelletto ed è anche il tumore maligno cerebrale più comune tra i bambini.<sup>2</sup> La terapia convenzionale, sebbene è associata ad un tasso di sopravvivenza del 60-80%, spesso produce una serie di effetti indesiderati a livello neurologico, neuroendocrino, e sociale. È dunque necessario individuare quei geni che guidano l'oncogenesi del medulloblastoma (MDB) e che sono, perciò, utili a sviluppare nuove terapie più efficaci e meno tossiche. Alla fine degli anni 80 furono effettuati i primi studi di citogenetica<sup>3,4</sup> nel MDB utilizzando la classica tecnica del G-binding che permetteva di identificare anomalie cromosomiche. Delezioni del cromosoma 17p e l'isocromosoma 17q (i17q) che combina con la perdita di una copia del cromosoma 17p e l'aumento di una copia di 17q, furono identificati grazie a questi studi. Tali alterazioni cromosomiche insieme alle amplificazioni degli oncogeni *MYCC* e *MYCN* sono riconosciuti, tuttora, come le alterazioni cromosomiche più comuni del MDB. Inoltre, molto di ciò che si sa oggi sulle basi molecolari del MDB deriva da studi su sindrome tumorale ereditarie e approcci metodologici su geni coinvolti in specifici *pathways*.<sup>1</sup> Per esempio, individui affetti da sindrome di Gorlin o Turcot presentano mutazioni germinali nei geni onco-soppressori *PTCH1* e *APC*, implicati nei *pathways* SHH e Wnt, rispettivamente, e sono fortemente predisposti a sviluppare il MDB. Inoltre, è ormai noto che circa il 10-15% dei casi sporadici di MDB presenta mutazioni nel gene *CTNNB1* mentre il 2% nel gene *AXIN1*: entrambi i geni sono implicati nel *pathway* di Wnt.<sup>5</sup>

Negli ultimi anni, invece, grazie all'utilizzo di tecniche *genome-wide* che si basano su una tecnologia ad alta risoluzione che ci permette di fare *screening* genomici su larga scala, abbiamo ottenuto nuove importanti informazioni genomiche sul MDB. Per esempio, la tecnica *SNP genotyping array*, che mediante comuni polimorfismi come gli SNPs individua delezioni e l'aumento del materiale genetico, ha fornito importanti informazioni circa le più importanti aberrazioni cromosomiche nel

MDB (Tabella 1).<sup>6</sup> Inoltre, tecniche come *Digital Karyotyping* e *CGH* hanno reso possibile l'identificazione di una serie di oncogeni che risulterebbero amplificati in questo tumore (Tabella 2).<sup>6</sup> Infatti, grazie al *Digital Karyotyping*, che utilizza piccole sequenze tag derivati da specifici loci per fornire un profilo quantitativo delle aberrazioni del numero di copie di DNA, è stato possibile identificare l'amplificazione del gene *OTX2* sul cromosoma 14q22. Mentre le analisi effettuate con la tecnologia *CGH*, che ci permette di apprezzare con un'alta risoluzione cambi cromosomici non bilanciati, hanno individuato alti livelli di amplificazioni dei geni *CDK6* e *FOXG1* sui cromosomi 7q21.2 e 14q12, rispettivamente.<sup>6</sup>

Nel 2006 due studi indipendenti nell'intento di descrivere a livello genomico i tumori con il *pathway* di Wnt attivato (mutazioni in *CTNNB1* o *APC*), mediante la metodica *CGH*, hanno individuato una delezione di una singola copia del cromosoma 6.<sup>7,8</sup> Oggi, la monosomia 6 insieme alle già note mutazioni del gene *CTNNB1* sono considerati i marcatori genetici, che correlano ad un prognosi favorevole, più affidabili nel MDB.

Sebbene molti studi fatti con la tecnica *CGH* hanno fornito importanti informazioni genomiche del MDB, la maggior parte di essi, però, hanno analizzato un numero relativamente modesto di campioni (in media 24 casi) con una risoluzione media di circa 500 kb. Nell'intento di sopperire a tale mancanza, Northcott e i suoi collaboratori hanno, recentemente, analizzato il genoma di 201 medulloblastomi e 11 linee cellulari di medulloblastoma utilizzando la tecnica *SNP genotyping array* con una risoluzione mai applicata prima in uno studio sul genoma di MDB.<sup>9</sup> Questa strategia di studio ha portato a identificare 191 amplificazioni e 151 delezioni in omozigosi, molte delle quali mai riportate prima nel MDB. Comunque, solo 12 amplificazioni ricorrenti erano osservate e il gene *EHMT1* era l'unico che mappava in una regione depleta sul cromosoma 9q34, suggerendo che questo gene poteva rappresentare un nuovo gene onco-soppressore nel MDB. Infatti, gli autori hanno dimostrato che *EHMT1* gioca un importante ruolo nella regolazione della metilazione delle lisine istoniche.

**Tabella 1. Aberrazioni citogenetiche più importanti nel medulloblastoma.**

Guadagno di materiale genetico Cromosoma	Frequenza (%)*	Perdita di materiale genetico Cromosoma	Frequenza (%)*
1q	19	8p	12
2p	20	9q	10
7	24	10q	18
17q	44	11p	14
i(17q)	30	16q	12
		17p	36

\*Frequenza basata sui risultati di 500,000 SNP genotyping array di 122 medulloblastomi primari.

**Tabella 2. Geni ricorrentemente amplificati nel medulloblastoma.**

Gene	Banda cromosomica
MYCL1	1p34.2
MYCN	2p24.3
PDGFRA	4q12
KIT	4q12
TERT	5p15.33
CDK6	7q21.2
MYST3	8p11.21
MYC	8q24.21
JMJD2C	9p24.1
miR-17/92	13q31.3
IRS2	13q34
FOXG1	14q12
OTX2	14q23.1

## Neuroblastoma

È un tumore neuroendocrino che origina dal sistema nervoso simpatico. È il quarto tumore più comune tra i bambini con un'età maggiore di 1 anno. Si stima che solo il 40% dei pazienti affetti da un sottotipo di neuroblastoma NBL molto aggressivo (*high-risk*) guarisca.<sup>10</sup> L'aberrazione genomica più frequentemente associata a prognosi infausta è l'amplificazione del gene *MYCN*. Altre alterazioni genomiche associate al NBL sono: la delezione del braccio corto del cromosoma 1 (1p), la perdita allelica di 11q e il guadagno di 1-3 copie del 17q, spesso attraverso traslocazioni non bilanciate con il cromosoma 1 o 11.<sup>10</sup> Anche riarrangiamenti cromosomici costituzionali sono stati riscontrati in pazienti con NBL, questi, in alcuni casi, comprendevano delezioni di loci, supposti essere onco-soppressivi, nel cromosoma 1p36 e nella banda 11q14-23.<sup>10</sup> Mutazioni del gene *PHOX2B*, un regolatore della neurogenesi, già trovate nella *congenital central hypoventilation syndrome*, sono state individuate anche nel NBL.<sup>10</sup> Gli eventi genetici sopra elencati sono quelli che occorrono più comunemente nei neuroblastomi e che si conoscevano fino al 2008. Dal 2008 ad oggi, grazie all'utilizzo di metodiche *genome-wide* è stato possibile identificare nuove

alterazioni genetiche che sottostanno a questa devastante malattia. Infatti, usando la tecnica *SNP genotyping array* è stato possibile identificare mutazioni somatiche e germinali del gene *ALK* in pazienti con NBL (Tabella 3).<sup>11-13</sup> Queste mutazioni sembrano essere responsabili della maggior parte dei rari casi di NBL ereditario e potrebbero essere rilevanti per una piccola frazione (circa 6-9%) dei NBL sporadici.

Sebbene ci sono molte informazioni circa la prevalenza di mutazione somatiche associate ai vari fenotipi tumorali ancora molto poco si conosce circa gli eventi costituzionali che predispongono al NBL. Per sopperire a questa mancanza, mediante una collaborazione con il gruppo di ricerca del Dr John Maris al Children's Hospital of Philadelphia (USA), abbiamo eseguito analisi di associazioni genetiche "genome-wide" su circa 2000 casi di NBL e 4000 controlli che ci hanno permesso di dimostrare che polimorfismi comuni come gli SNPs (sostituzione di una singola base) localizzati nei geni predetti *FLJ22536* and *FLJ44180* (6p22 band)<sup>14</sup> e nel

gene onco-soppressore *BARD1* (2q35 band)<sup>15</sup> sono altamente associati al NBL in generale e ai suoi fenotipi più aggressivi (Tabella 4).

Contemporaneamente, uno studio di associazione, basato su altri polimorfismi comuni del DNA come *copy number variants* (CNV), fatto sullo stesso insieme di casi e controlli sopra citato, ha identificato delezioni polimorfiche comuni, estese per circa 145 kb nel locus genetico 1q21.1, associate al NBL (Tabella 4). Questa regione cromosomica conteneva il gene *NBPF* (*neuroblastoma breakpoint family*) che presentava anche un'espressione preferenziale per i tessuti fetali del cervello e del sistema nervoso simpatico.<sup>16</sup> Questi studi rappresentano, in assoluto, i primi studi di associazione genetica caso-controllo *genome-wide* svolti su un tumore pediatrico. Altri sono in corso e mirano ad individuare le interazioni geniche associate all'insorgenza e progressione del NBL e quindi nuovi geni che interagendo sinergicamente inducono la trasformazione maligna dei neuroblasti. I risultati che sono stati ottenuti e che deriveranno da queste analisi di *screening* genetico su larga scala avranno importanti implicazioni nello sviluppare diagnosi più accurate e terapie più efficaci.

## Ewing' sarcoma

È il secondo tumore delle ossa e dei tessuti molli più comune tra i bambini e giovani adulti. La frequenza dell'Ewing sarcoma (ES) è di 1-3 milione per anno nell'emisfero occiden-

**Tabella 3. Mutazioni di ALK identificate nei pazienti con neuroblastoma.**

Mutazione	Tipo	Localione
R1275Q	costituzionale, somatica	dominio TK
R1275L	n.d.	
F1174L	somatica	dominio TK
F1174I	somatica	dominio TK
F1174C	somatica	47,
F1174V	somatica	47,
F1245C	somatica	dominio TK
F1245L	somatica	49,
F1245V	somatica	dominio TK
F1245I	n.d.	
D1091N	somatica	N-terminale/dominio TK/Juxtamembrane
A1234T	somatica	dominio TK
G1128A	costituzionale	dominio TK
I1171N	somatica	dominio TK
I1250T	somatica	dominio TK
K1062M	n.d.	n.d.
M1166R	somatica	dominio TK
R1192P	costituzionale	dominio TK
T1087I	costituzionale	dominio TK
T1151M	costituzionale	dominio TK
Y1278S	somatica	dominio TK

n.d. non determinato. TK: tirosina chinasi.

Tabella 4. Loci genetici che predispongono al neuroblastoma identificati fino ad oggi.

Banda cromosomica	Tipo	Geni	Tipo di gene
4p13	Mutazione rara	<i>PHOX2B</i>	Coding, onco-soppressore
2p23.1-2	Mutazione rara	<i>ALK</i>	Coding, oncogene
6p22.3	SNP comune	<i>FLI22536</i>	Non-coding RNA
	FLJ44180	Coding, funzione sconosciuta	
2q35	SNP comune	<i>BARD1</i>	Coding, gene implicato nel cancro
1q21.1	CNV comune	<i>NBPF23</i>	Coding, sviluppo neuronale

SNP: single nucleotide polymorphism. CNV: copy number variant.

le. Nonostante i diversi approcci terapeutici (intervento chirurgico, radiazioni e chemioterapia), la percentuale di sopravvivenza rimane scarsa: 50-30%.<sup>17</sup> Questo gruppo nel 85% dei casi è associato ad una traslocazione cromosomica t(11;22)(q24;q12) che conduce alla formazione di un gene di fusione *EWS-FLI-1*. Nel 10-15% dei casi la traslocazione t(21;12)(22;12) genera la fusione *EWS-ERG* mentre nel restante 1-5% dei casi ci possono essere altre traslocazioni che risultano dalla fusione del gene *EWS* e membri della famiglia dei fattori di trascrizione.<sup>17</sup> Queste traslocazioni costituiscono i criteri di diagnosi più affidabili. Per capire i meccanismi attraverso i quali il gene di fusione *EWS-FLI-1* contribuisce alla trasformazione cellulare bisogna identificare i suoi putativi bersagli. Negli anni passati sono stati individuati da una parte un gruppo di geni indotti da *EWS-FLI-1* come *PDGFC*, *IGF1*, *MYC*, *CCND1* e *NKX2-2* e dall'altra parte un gruppo di geni repressi da *EWS-FLI-1* come *p21*, *p57<sup>kip</sup>*, *TGFβRII* e *IGFBP3*. Entrambi i gruppi di geni agiscono sinergicamente promuovendo sviluppo e crescita tumorale. Più di recente è stato dimostrato che *EWS/FLI-1* regola uno dei suoi target, *NR0B1*, attraverso un microsatellite GGAA- nel suo promotore. Inoltre, un'analisi trascrizionale sull'intero genoma in combinazione con esperimenti di RNA *interference* ha permesso di identificare un nuovo gene target *GSTM4* regolato da *EWS/FLI-1*, agendo ancora mediante il microsatellite GGAA- del suo promotore.<sup>18</sup> Un altro recente studio, per prima la volta, mediante un'analisi combinata di CGH ed espressione genica su 25 campioni tumorali di ES ha caratterizzato le aberrazioni del numero di copie di DNA (CNA) che occorrono in questi tumori e la loro associazione con i profili di espressione genica e il decorso clinico.<sup>19</sup> L'84% dei casi presentava CNA e specifiche piccole aberrazioni sono state trovate e definite a livello dei cromosomi 5p, 7q e 9p. L'analisi di *clustering* mostrava due differenti

gruppi di pazienti uno genomicamente stabile con meno di 3 CNA e un altro genomicamente instabile (>3 CNA). Questo gruppo era anche associato ad una più bassa sopravvivenza e alla resistenza alla chemioterapia. Ancora, i due gruppi presentavano profili di espressione genica diversi.

In conclusione, da quanto discusso in questa relazione emerge che recenti studi basati su tecniche *genome-wide* stanno fornendo, in maniera pressoché rapida, nuove informazioni sulle alterazioni strutturali dei genomi dei più comuni TSI. I risultati di queste ricerche possono avere importanti implicazioni sia nello svelare i meccanismi biologici della tumorigenesi dei TSI sia nello sviluppo di diagnosi più precise e trattamenti terapeutici più efficaci adattati al profilo genetico del paziente.

## Bibliografia

1. Scotting PJ, Walker DA, Perilongo G. Childhood solid tumours: a developmental disorder. *Nat Rev Cancer* 2005;5:481-8.
2. McNeil DE, Coté TR, Clegg L, Rorke LB. Incidence and trends in pediatric malignancies medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumor: a SEER update. *Surveillance Epidemiology and End Results. Med Pediatr Oncol* 2002; 39:190-4.
3. Biegel JA, Rorke LB, Packer RJ et al. Isochromosome 17q in primitive neuroectodermal tumors of the central nervous system. *Genes Chromosomes Cancer* 1989;1:139-47.
4. Bigner SH, Mark J, Friedman HS et al. Structural chromosomal abnormalities in human medulloblastoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1988;30:91-101.
5. Marino S. Medulloblastoma: developmental mechanisms out of control. *Trends Mol Med* 2005;11:17-22.
6. Northcott PA, Rutka JT, Taylor MD. Genomics of medulloblastoma: from Giemsa-banding to next-generation sequencing in 20 years. *Neurosurg Focus* 2010;28:E6.
7. Clifford SC, Lusher ME, Lindsey JC et al. Wnt/Wingless pathway activation and chromosome 6 loss characterize a distinct molecular subgroup of medulloblastomas associated with a favorable prognosis. *Cell Cycle* 2006;5:2666-70.
8. Thompson MC, Fuller C, Hogg TL et al. Genomics identifies medulloblastoma subgroups that are enriched for specific genetic alterations. *J Clin Oncol* 2006;24:1924-31.
9. Northcott PA, Nakahara Y, Wu X et al. Multiple recurrent genetic events converge on control of histone lysine methylation in medulloblastoma. *Nat Genet* 2009;41:465-72.
10. Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R, Cohn SL. Neuroblastoma. *Lancet* 2007;369:2106-20.
11. Mossé YP, Laudenslager M, Longo L et al. Identification of *ALK* as a major familial neuroblastoma predisposition gene. *Nature* 2008;455: 930-5.
12. George RE, Sanda T, Hanna M et al. Activating mutations in *ALK* provide a therapeutic target in neuroblastoma. *Nature* 2008;455:975-8.
13. Janoueix-Lerosey I, Lequin D, Brugières L et al. Somatic and germline activating mutations of the *ALK* kinase receptor in neuroblastoma. *Nature* 2008;455:967-70.
14. Maris JM, Mosse YP, Bradfield JP et al. Chromosome 6p22 locus associated with clinically aggressive neuroblastoma. *N Engl J Med* 2008;358:2585-93.
15. Capasso M, Devoto M, Hou C et al. Common variations in *BARD1* influence susceptibility to high-risk neuroblastoma. *Nat Genet* 2009;41: 718-23.
16. Diskin SJ, Hou C, Glessner JT et al. Copy number variation at 1q21.1 associated with neuroblastoma. *Nature* 2009;459:987-91.
17. Riggi N, Stamenkovic I. The Biology of Ewing sarcoma. *Cancer Lett* 2007;28:1-10.
18. Luo W, Gangwal K, Sankar S et al. *GSTM4* is a microsatellite-containing *EWS/FLI* target involved in Ewing's sarcoma oncogenesis and therapeutic resistance. *Oncogene* 2009;28:4126-32.
19. Ferreira BI, Alonso J, Carrillo J et al. Array CGH and gene-expression profiling reveals distinct genomic instability patterns associated with DNA repair and cell-cycle checkpoint pathways in Ewing's sarcoma. *Oncogene* 2008;27:2084-90.

# Tumori solidi dell'età pediatrica: nuove entità nell'ambito dei tumori delle parti molli

R. Alaggio, B. Di Venosa

*Istituto di Anatomia Patologica, Università di Padova*

## Introduzione

I tumori solidi pediatrici, per quanto rari, rappresentano la principale causa di morte per malattia nei bambini di età inferiore ai 15 anni. Negli Stati Uniti vengono diagnosticati circa 10,000 nuovi casi all'anno costituiti per il 7% da sarcomi. Il progresso nel campo delle scienze di base e nella ricerca traslazionale, con l'ampia diffusione di RT-PCR e FISH, ha contribuito, grazie all'identificazione di specifiche traslocazioni cromosomiche e di anomalie genetiche, alla riclassificazione di alcune entità e all'inquadramento di nuove. La tradizionale valutazione morfologica si è arricchita e dettagli istologici sottili, a volte apparentemente insignificanti, hanno acquisito un nuovo rilievo nella diagnostica differenziale tra entità apparentemente simili, ma con differente decorso clinico. Il risultato finale è stato un fiorire di nuove entità che non sempre corrispondono a specifiche nuove malattie per l'oncologo pediatrico, con una conseguente crescente difficoltà nella comprensione dei rispettivi linguaggi da parte dei clinici e dei patologi.

Perché una lesione neoplastica possa essere considerata una "entità", deve associare alle specifiche caratteristiche istopatologiche ed eventuali possibili alterazioni molecolari ricorrenti, un determinato decorso clinico ed una risposta specifica alla terapia, sia essa chirurgica, farmacologica o radiante.

La presente trattazione si limiterà ad analizzare le nuove entità identificate negli ultimi anni nell'ambito dei sarcomi delle parti molli, con particolare riferimento ai rispettivi risvolti clinici.

Nella classificazione dei tumori delle parti molli del WHO 2002 sono state riconosciute circa 15 nuove entità ed altre sono state riportate in letteratura dal 2002 ad oggi.<sup>1</sup>

## Lesioni fibroblastiche-miofibroblastiche

Come si può osservare dalla Tabella 1, la classificazione WHO-2002 ha introdotto numerose nuove entità nel gruppo dei tumori fibroblasti-

ci-miofibroblastici, molte delle quali tipiche dell'età pediatrica.<sup>1</sup>

Tra le lesioni benigne è stato introdotto il fibroma di Gardner (FG) la cui diagnosi assume particolare rilievo, rappresentando un evento precoce nella sindrome di Gardner o nella Poliposi adenomatosa familiare, rintracciabili nella storia familiare del 70% dei pazienti.<sup>2</sup>

Il FG ha una predilezione per le prime 2 decadi di vita e si localizza nei tessuti molli superficiali e profondi della regione paraspinale, della parete toracica, dei fianchi, della testa-collo e delle estremità. In circa il 50% dei casi, una fibromatosi desmoide classica può essere associata al fibroma di Gardner al momento della biopsia o può svilupparsi successivamente.

Macroscopicamente è una lesione a placca, poco circoscritta, teso-elastica, bianco-giallastro. Istologicamente è ipocellulare, densamente collagenizzato, con sparse cellule fusate, prive di atipie, positive all'immunostochimica per vimentina e CD34 e negative per actina muscolo-specifica, actina muscolo liscio, desmina e recettori ormonali per estrogeni e progesterone. Come noto, nella fibromatosi desmoide si ha un accumulo intra-citoplasmatico e nucleare di beta catenina, conseguente alla sua mancata fosforilazione o per inattivazione dell'"adenomatosis polyposis coli (APC) complex" che la controlla o per mutazione del gene CTNNB1 all'esone 3, che codifica la porzione di beta catenina, coinvolta nella fosforilazione. La positività immunostochimica nucleare è presente in circa l'80% dei tumori desmoide ed è un indicatore attendibile dell'alterazione del pathway di degradazione di beta-catenina. Nel FG, analogamente, si osserva reattività nucleare per beta-catenina in circa 2/3 dei casi. Il trattamento del FG è chirurgico.

Tra le lesioni miofibroblastiche a potenziale biologico intermedio, con aggressività locale, è stata introdotta la **lipofibromatosi**, descritta da Fetsch et al. nel 2000.<sup>3</sup> In passato, lesioni con caratteristiche morfologiche identiche sono state variamente etichettate come fibromatosi infantile, amartoma fibroso dell'infanzia, fibroma aponeurotico calcificante e lipoblastoma. È più frequente nei maschi, nei primi anni di vita, congenita nel 25% dei casi. Si manifesta come una massa non dolente, a lenta crescita, scarsamente delimitata, di 2-7 cm, localizzata alle estremità distali o, più raramente, a livello

di tronco e testa. Istologicamente, è composta da abbondante tessuto adiposo, con spessi setti fibrosi contenenti fascetti di fibroblasti, immersi in una quantità variabile di collagene. All'indagine immunostochimica, le cellule fusate sono positive per CD99, CD34, alfa-actina muscolo liscio. Gli adipociti sono immunoreattivi per la proteina S-100. La Beta catenina è negativa.

La resezione chirurgica è il trattamento elettivo. Recidive o persistenza di malattia sono riportate nel 72% dei casi.

La lipofibromatosi può simulare istologicamente altre lesioni miofibroblastiche, tra cui l'amartoma lipofibromatoso o fibrolipoma neurale, un'anomalia congenita associata a macrodattilia, caratterizzato da maggiore quantità di tessuto fibroadiposo, infiltrante tronchi nervosi di grandi dimensioni.

Nell'ambito delle lesioni miofibroblastiche maligne, l'ultima decade ha segnato la rinascita del fibrosarcoma, quasi estinto dopo l'avvento dell'immunostochimica. Sono stati inoltre identificati vari sottotipi caratterizzati da specifica morfologia, talora aberrazioni cromosomiche ricorrenti e tipico decorso clinico.<sup>1</sup>

I sarcomi "fibroblastici" includono attualmente diversi tipi di lesioni, alcune a potenziale biologico intermedio come il fibrosarcoma congenito infantile ed altre maligne come il fibrosarcoma classico, il sarcoma fibro-mixoide di basso grado, il tumore ialinizzante a cellule fusate con rosette giganti, il fibrosarcoma epitelioide sclerosante, il miofibrosarcoma e il sarcoma fibroblastico mixo-infiammatorio acrale. È stata inoltre inclusa tra le lesioni miofibroblastiche, anche la variante mixoide dell'istiocitoma fibroso maligno, rinominata mixofibrosarcoma.<sup>4</sup>

La maggior parte di queste entità è tipica dell'età adulta, ad eccezione del fibrosarcoma congenito infantile, che compare nei primi 2 anni di vita. Tuttavia, alcune lesioni, come il sarcoma fibro-mixoide di basso grado ed il miofibrosarcoma, sono riportate con crescente frequenza in età pediatrica, mentre per altre sono descritti in letteratura solo casi occasionali.

Il **fibrosarcoma congenito** era stato definito fino a qualche anno fa, sulla base delle caratteristiche morfologiche, sovrapponibili al fibrosarcoma classico, e cliniche, di occorrenza nei primi 2-4 anni di vita.<sup>5</sup> La prognosi è general-

Tabella 1: Nuove entità riconosciute nella classificazione dei tumori delle parti molli del WHO 2002

	Nuove entità tipiche dell'età adulta, rare in età pediatrica	Nuove Entità tipiche dell'età pediatrica o ugualmente frequenti in bambini e adulti (*)
<b>Tumori Fibroblastici/Miofibroblastici</b>	<p><b>Benigni</b></p> Fibroblastoma Desmoplastico Miofibroblastoma di tipo mammario Angiofibroma cellulato Fibroma di tipo nucale <p><b>Maligni</b></p> Sarcoma miofibroblastico di basso grado Sarcoma fibroblastico mixo-infiammatorio Fibrosarcoma epitelioido sclerosante	<p><b>Benigni</b></p> Fibroma di Gardner A potenziale biologico intermedio Lipofibromatosi <p><b>Maligni</b></p> Sarcoma fibro-mixoide di basso grado (*)
<b>Tumori Fibroistiocitici</b>	A potenziale biologico intermedio Tumore a cellule giganti dei tessuti molli	
<b>Tumori vascolari</b>	Emangioendoteloma composito	
<b>Tumori a incerta istogenesi</b>	Tumore angiectasico ialinizzante pleomorfo PEComa	Neoplasie mioepiteliali

mente favorevole, con un'eccellente risposta alla chemioterapia. Tuttavia, rari casi sono poco responsivi alla chemioterapia e mostrano comportamento clinico aggressivo. L'identificazione del trascritto ETV6-NTRK3, derivante dalla traslocazione t(12;15) ha contribuito alla ridefinizione del fibrosarcoma congenito consentendo il riconoscimento di un sottogruppo di lesioni morfologicamente differenti, seppur con diverse analogie, in passato incluse nel gruppo dei fibrosarcomi congeniti, ma negative per il trascritto ETV6-NTRK3 e caratterizzate da un decorso clinico aggressivo con scarsa chemioresponsività.<sup>6,7</sup> Tali lesioni, descritte nel 2006 come tumore infantile primitivo mesenchimale mixoide (PMMTI), hanno la stessa presentazione clinica del fibrosarcoma congenito, ma mostrano all'istologia una crescita diffusa di cellule mesenchimali primitive, fusate, poligonali o rotonde, talora pseudo-lipoblastiche, disposte in pattern vagamente nodulare, immerse in uno stroma mixoide con vascolarizzazione prominente. Due dei sei pazienti riportati sono deceduti per progressione di malattia e metastasi, altri due hanno avuto recidive multiple e scarsa risposta alla terapia. Studi futuri consentiranno un più preciso inquadramento del PMMTI nello spettro morfologico differenziale dei fibrosarcomi.

Il sarcoma fibro-mixoide di basso grado (LGFMS), descritto da Evans nel 1987, comprende nel suo spettro morfologico anche il tumore a cellule fusate ialinizzante con rosette giganti (LGSCHT), descritto da Lane nel 1997.<sup>8,9</sup> Può insorgere a qualsiasi età, ma è più frequente nei giovani adulti di sesso maschile. La presentazione clinica è quella di una massa a lenta crescita, in genere localizzata nei tessuti molli profondi delle estremità inferiori e del tronco. Può insorgere anche in polmone, testa-collo, o colonna. Nei bambini il LGFMS è tipicamente

superficiale e coinvolge più frequentemente testa e collo.<sup>10</sup> La maggior parte dei tumori è apparentemente ben circoscritta, con sottili propaggini periferiche che spesso determinano la persistenza di residui microscopici alla chirurgia. Il diametro medio varia da 2 a 18 cm.

Istologicamente, il LGFMS mostra un caratteristico pattern bifasico, con aree ipocellulari, mixoidi, contenenti cellule fusate, prive di atipie, maggiormente concentrate intorno a vasi arciformi, con progressiva transizione in aree fibrose contenenti cellule con lieve o moderato pleomorfismo. Talora si osservano rosette giganti, caratterizzate da una zona centrale collagenizzata, eosinofila, circondata da cellule fusate ed epitelioidi, che possono essere prominenti nel LGSCHT. L'indice mitotico è generalmente basso. Il LGFMS è immunohistochemicalmente positivo per vimentina, antigene epiteliale di membrana (EMA), CD99 e bcl2 nell'80% dei casi e mostra una traslocazione ricorrente che coinvolge il gene FUS. Il trascritto di fusione FUS-CREB3L2 derivante dalla traslocazione t(7; 16) (q32-34, P11) è presente nel 95% dei casi; FUS-CREB3L1 derivante dalla t(11; 16) (p11, p11) nel restante 5%.<sup>11,12</sup>

Il trattamento di scelta è l'escissione chirurgica. Se completamente asportato, il LGFMS recidiva nel 10% dei casi, mentre metastatizza nel 5-26%, in genere a distanza di 8-10 anni dalla diagnosi iniziale. La prognosi è più favorevole nelle lesioni superficiali.

Il Fibrosarcoma epitelioido sclerosante (SEF), descritto nel 1995 da Meis *et al.*,<sup>13</sup> insorge principalmente negli adulti e circa il 10% dei pazienti ha un'età inferiore ai 20 anni.<sup>1</sup> Il tumore si localizza profondamente nei muscoli degli arti inferiori, tronco, spalla e collo. È generalmente di grandi dimensioni, variabili da 5 a 20 cm. La maggior parte delle lesioni è grossolanamente circoscritta e di consistenza compatta.

Istologicamente, il tumore ha un aspetto vagamente nodulare, con cellularità variabile. Cellule epitelioidi di piccole-medie dimensioni o cellule fusiformi con nuclei blandi e citoplasma chiaro, sono disposte in nidi, lamine o cordoni immersi in uno stroma fibro-sclerotico. Focolai più tipici di fibrosarcoma, o simili al LGFMS possono essere presenti in altre parti del tumore. Le mitosi possono essere numerose. EMA, citocheratine e proteina S100, sono variabilmente espressi. Desmina e actina muscolo liscio sono negative. Le caratteristiche citogenetiche del SEF sono state poco studiate. È stata descritta in un caso l'amplificazione di 12q13 e 12q15. Recentemente, Guillou *et al* hanno identificato il trascritto FUS-CREB3L2, tipico del LGFMS, in 4 lesioni diagnosticate come fibrosarcoma epitelioido sclerosante. Questi risultati, insieme alla focale sovrapposizione morfologica con il LGFMS, suggeriscono una stretta correlazione tra questi tumori.<sup>14</sup>

Il SEF è un tumore aggressivo, con persistenza di malattia o recidiva locale in oltre il 50% dei pazienti, elevato potenziale metastatico (43-86%) e tasso di mortalità del 25-57%.

Anche il miofibrosarcoma (MS) è tipico degli adulti; tuttavia il 10% dei casi è stato riportato in età pediatrica. Esso rappresenta una variante di fibrosarcoma, con differenziazione in senso miofibroblastico.<sup>1</sup>

Lo spettro morfologico varia da lesioni a basso grado, simulanti proliferazioni miofibroblastiche reattive benigne, a lesioni di alto grado simili all'istiocitoma fibroso maligno storiforme pleomorfo. Solo la variante di basso grado è riconosciuta come specifica entità nell'attuale classificazione WHO, mentre il miofibrosarcoma di alto grado è incluso nel gruppo dei sarcomi pleomorfi di alto grado. Si presenta come una massa a crescita lenta, di dimensioni variabili da 1,5 a 17 cm, asintomatica o legger-

mente dolorosa.

I MS di basso grado sono generalmente non capsulati e possono mostrare una crescita focalmente infiltrante alla periferia.

Istologicamente, fascetti di cellule fusate con nuclei ovali e quantità variabile di citoplasma eosinofilo, talora disposti a spina di pesce, sono immersi in uno stroma collagene. Aree mixoidi possono essere presenti. Piccoli aggregati di grandi cellule, atipiche sono occasionalmente presenti. Le mitosi sono variabili, la necrosi è rara e sparse cellule infiammatorie sono occasionalmente osservate.

La diagnosi di miofibrosarcoma può richiedere talora la microscopia elettronica per evidenziare le caratteristiche miofibroblastiche delle cellule; tuttavia la positività immunohistochemica per alfa-actina muscolo liscio, fibronectina e la negatività per miosina muscolo liscio e H-caldesmon sono virtualmente diagnostiche di differenziazione miofibroblastica.

Non sono state identificate alterazioni genetiche specifiche del miofibrosarcoma, tuttavia sono riportate alterazioni comuni ad altri sarcomi di basso grado, a livello di 12p11 e 12q13-q22. Il guadagno di 1p, presente in molti sarcomi di alto grado, sembra essere associato a tumori di alto grado e di maggiori dimensioni.

La chirurgia radicale è il trattamento elettivo. Il decorso clinico è indolente e caratterizzato da recidive nel 33% dei casi e metastasi generalmente polmonari, anche dopo un lungo periodo, nel 3-10%.

## Neoplasie a istogenesi incerta: Tumori mioepiteliali

I tumori mioepiteliali sono tipici delle ghiandole salivari e comprendono forme benigne (mioepiteliomi) e maligne (carcinomi mioepiteliali). Solo recentemente, sono stati descritti tumori mioepiteliali primitivi dei tessuti molli.<sup>18</sup> Questi ultimi sono più frequenti negli adulti, ma il 20% insorge nella prima decade di vita. Nei bambini sono più frequentemente maligni. In uno studio recente, che includeva 29 pazienti pediatriche affetti da carcinoma mioepiteliale, di età variabile da 0 a 17 anni, la sede più frequente era rappresentata dalle estremità, seguita da tronco e testa-collo.<sup>18</sup> Come la controparte salivare, mostrano architettura nodulare con cellule epitelioidei, fusate o plasmocitoidi, spesso combinate tra loro, disposte in cordoni o trabecole nel contesto di uno stroma mixoide. Le forme maligne sono caratterizzate da atipia nucleologica, variabile da moderata a severa, con nuclei vescicolosi e nuclei talora prominenti. Le mitosi variano da 1 a 70/10 campi ad alto ingrandimento. Necrosi ed infiltrazione angiolinfatica sono presenti rispettivamente nel 50%

e 25% dei casi. L'immunohistochemica è importante per la conferma diagnostica: tutti i tumori esprimono almeno un marcatore epiteliale (citocheratine o EMA), S100 o proteina acida glicofibrillare. Anche i marcatori muscolari, quali actina muscolare liscia e calponina, sono espressi. La positività per CD99 può rappresentare una potenziale trappola diagnostica, simulando un sarcoma di Ewing/PNET. Nel 41% dei carcinomi è stata inoltre riportata negatività per INI1, come nel tumore rabdoide o nel sarcoma epitelioide. HSNF5/INI1 è un gene oncosoppressore situato sul cromosoma 22q11; le analisi citogenetiche hanno dimostrato la perdita del cromosoma 22 in 2/3 carcinomi mioepiteliali ed il riarrangiamento di EWSR1(22q12) in un caso, confermando il potenziale ruolo patogenetico del cromosoma 22q.

Data la rarità, il trattamento nei casi riportati è stato vario; tuttavia nella maggior parte dei casi è stata eseguita un'exeresi radicale associata a chemioterapia con regime VAC (vincristina adriamicina, ciclofosfamide).

Il carcinoma mioepiteliale è altamente aggressivo, con recidiva locale nel 53% dei pazienti nonostante un'exeresi radicale, metastasi nel 52% e morte nel 43% dei casi, a meno di un anno dalla diagnosi.

## Conclusioni

Gli studi biologici, insieme all'applicazione di ampi pannelli immunohistochemici, hanno contribuito a una migliore e più accurata caratterizzazione delle neoplasie pediatriche. Se un tempo la diagnosi istologica era basata su criteri di sovrapposibilità morfologica, oggi la stessa morfologia è considerata l'espressione fenotipica del patrimonio genetico della neoplasia e questo rappresenta la base per un trattamento mirato per ciascun paziente.

## Bibliografia

1. Fletcher CDM, Krishnan Unni K, Mertens F. Pathology & Genetics. Tumours of soft tissue and bone. Lyon, France: IARC Press; 2002.
2. Wehri BM, Weiss SW, Yandow S, Coffin CM. Gardner associated fibromas in young patients: a distinct fibrous lesion that identifies unsuspected Gardner Syndrome and risk for fibromatosis. *Am J Surg Pathol* 2001;25:645-51.
3. Fetsch JF, Miettinen M, Laskin WB et al. A clinicopathologic study of 45 pediatric soft tissue tumors with an admixture of adipose tissue and fibroblastic elements, and a proposal for classification as lipofibromatosis. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1491-500.
4. Antonescu CR, Baren A. Spectrum of low-grade fibrosarcomas: a comparative ultrastructural analysis of low-grade myxofibrosarcoma and

fibromyxoid sarcoma. *Ultrastruct Pathol* 2004; 28:321-32.

5. Coffin CM, Jaszcz W, O'Shea PA, Dehner LP. So-called congenital-infantile fibrosarcoma: does it exist and what is it? *Pediatr Pathol* 1994; 14:133-50.
6. Cecchetto G, Carli M, Alaggio R et al. Italian Cooperative Group. Fibrosarcoma in pediatric patients: results of the Italian Cooperative Group studies (1979-1995). *J Surg Oncol* 2001; 78:225-31.
7. Alaggio R, Ninfo V, Rosolen A, Coffin CM. Primitive myxoid mesenchymal tumor of infancy: a clinicopathologic report of 6 cases. *Am J Surg Pathol* 2006;30:388-94.
8. Evans HL. Low-grade fibromyxoid sarcoma. A report of two metastasizing neoplasms having a deceptively benign appearance. *Am J Clin Pathol* 1987;88:615-9.
9. Folpe AL, Lane KL, Paull G, Weiss SW. Low-grade fibromyxoid sarcoma and hyalinizing spindle cell tumor with giant rosettes: a clinicopathologic study of 73 cases supporting their identity and assessing the impact of high-grade areas. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1353-60.
10. Billings SD, Giblen G, Fanburg-Smith JC. Superficial low-grade fibromyxoid sarcoma (Evans tumor): a clinicopathologic analysis of 19 cases with a unique observation in the pediatric population. *Am J Surg Pathol* 2005; 29:204-10.
11. Panagopoulos I, Storlazzi CT, Fletcher CD et al. The chimeric FUS/CREB3L2 gene is specific for low-grade fibromyxoid sarcoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2004;40:218-28.
12. Mertens F, Fletcher CD, Antonescu CR et al. Clinicopathologic and molecular genetic characterization of low-grade fibromyxoid sarcoma, and cloning of a novel FUS/CREB3L1 fusion gene. *Lab Invest* 2005;85:408-15.
13. Meis-Kindblom JM, Kindblom LG, Enzinger FM. Sclerosing epithelioid fibrosarcoma. A variant of fibrosarcoma simulating carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1995; 19:979-93.
14. Guillou L, Behnhattar J, Gengler C et al: Translocation-positive low-grade fibromyxoid sarcoma: clinicopathologic and molecular analysis of a series expanding the morphologic spectrum and suggesting potential relationship to sclerosing epithelioid fibrosarcoma: a study from the French Sarcoma Group. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1387-402.
15. Smith DM, Mahmoud HH, Jenkins JJ et al. Myofibrosarcoma of the head and neck in children. *Pediatr Pathol Lab Med* 1995;15:403-18.
16. Mentzel T, Dry S, Katenkamp D, Fletcher CD. Low-grade myofibroblastic sarcoma: analysis of 18 cases in the spectrum of myofibroblastic tumors. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1228-38.
17. Montgomery E, Goldblum JR, Fisher C. Myofibrosarcoma: a clinicopathologic study. *Am J Surg Pathol* 2001;25:219-28.
18. Gleason BC, Fletcher CD. Myoepithelial carcinoma of soft tissue in children: an aggressive neoplasm analyzed in a series of 29 cases. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1813-24.

## Terapia cellulare in oncologia

P. Comoli, C. Quadrelli, A. Gurrado, G. Quartuccio, I. Guido, M. Cava, M. Algeri, D. Caudullo, G. Ottonello, S. Recupero, P. Guerini, S. Basso

*Oncoematologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia*

Le neoplasie correlate all'infezione da virus di Epstein-Barr (EBV) rappresentano a tutt'oggi un modello ideale per lo sviluppo di terapie cellulari.<sup>1</sup> Nel corso degli ultimi 15 anni, linfociti T citotossici (CTL) EBV specifici, generati attraverso ripetute stimolazioni *in vitro* dei linfociti T con linee linfoblastoidi B cellulari trasformate dal virus (EBV-LCL), sono stati impiegati con successo come profilassi e terapia per le malattie linfoproliferative EBV-relate (PTLD) insorte in ospiti immunocompromessi, quali i riceventi un trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) o di organo solido (SOT).<sup>1,8</sup> Nell'ambito del TCSE, l'infusione *preemptiva* o terapeutica di linfociti T CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup> policlonali e polispecifici, ottenuti da linfociti del sangue periferico del donatore di cellule staminali, ha permesso di ottenere una clearance virale e/o la remissione dalla PTLD nei riceventi con positività per EBV DNA o malattia linfoproliferativa, attraverso la ricostituzione della memoria immunologica EBV-specifica a lungo termine. Rispetto all'utilizzo dei CTL a scopo *preemptivo*, è però da considerare con particolare attenzione il trattamento di pazienti con masse tumorali rilevanti, in quanto l'infiltrato massivo di cellule T a livello tumorale può determinare una risposta infiammatoria importante non priva di conseguenze cliniche.<sup>7</sup> Solo un numero limitato di pazienti con PTLD non ha risposto alla terapia; in un caso, è stato possibile dimostrare come la mancata risposta fosse dovuta alla selezione, operata dai CTL, di un mutante del virus con importanti delezioni nella regione codificante alcuni epitopi della proteina EBNA3, immunodominanti nella risposta CD8<sup>+</sup> verso EBV.<sup>9</sup> Infine, va ricordato come, in alcuni casi, il donatore di CSE possa essere un soggetto EBV-sieronegativo. In questi casi, la generazione di CTL EBV con le metodiche correntemente utilizzate non è efficace, in quanto l'assenza di cellule memoria rende necessario un *priming* dei linfociti del donatore verso gli antigeni EBV. Sono stati proposti diversi metodi per ottenere CTL funzionalmente attivi da donatori naive,<sup>12-14</sup> ed il nostro gruppo ha recentemente ottenuto la *clearance* di una PTLD resistente al trattamento con chemioterapia e rituximab, attraverso l'infusione di CTL EBV-specifici generati da un donatore di CSE EBV-sieronegativo.<sup>15</sup>

Più di recente, l'impiego di CTL EBV-specifici è stato esteso al trattamento delle PTLD nei riceventi di organo solido.<sup>4,5,8</sup> Diversamente da quanto accade per i trapianti di cellule staminali ematopoietiche, più del 90% delle PTLD che insorgono in seguito al trapianto di organo solido originano dalle cellule B del ricevente. In questo contesto clinico, CTL-EBV autologhi sono stati utilizzati con successo per prevenire lo sviluppo di PTLD,<sup>4,10</sup> ed hanno costituito una importante implementazione di uno schema di trattamento delle PTLD basato sull'uso combinato di chemioterapia a basse dosi e anticorpo monoclonale anti-CD20, con lo scopo di migliorare il controllo della malattia senza causare tossicità aggiuntiva. Ad un follow-up mediano di 45 mesi, il 100% dei pazienti trattati ad oggi con questa strategia è in remissione completa.<sup>11</sup> Una interessante alternativa all'uso di CTL EBV autologhi si è dimostrato l'impiego di CTL EBV-specifici allogenici, provenienti da una banca di CTL criopreservati da donatore, creata ad Edimburgo allo scopo di fornire un prodotto *off the shelf*.<sup>5,8</sup> In un trial clinico di fase II, condotto su 33 pazienti, questo approccio ha permesso di ottenere il 52% di risposte cliniche complete o parziali ad un follow-up di 6 mesi.<sup>8</sup> Al pari dei PTLD, anche per l'infezione cronica attiva e il linfoma a cellule NK/T, l'EBV può divenire bersaglio di approcci immunoterapeutici estremamente specifici e mirati, sia di tipo attivo che passivo.

L'esperienza positiva ottenuta nei pazienti con PTLD ha stimolato l'interesse ad applicare questa strategia terapeutica ad altre neoplasie EBV-correlate, quali il carcinoma nasofaringeo (NPC), la malattia di Hodgkin (HD), i linfomi NK/T ed alcune forme di carcinoma gastrico virus-correlate. In questi tumori, il virus è presente con un pattern di espressione genica ristretto, dato dalla sola presenza degli RNA non-codificanti (EBERs, BARTs) e dell'antigene nucleare EBNA1 sulle cellule neoplastiche (latenza I, come nel linfoma di Burkitt), o con espressione aggiuntiva degli antigeni di superficie LMP1 ed LMP2 (latenza II, come nella HD, nell'NPC o nel carcinoma gastrico). La risposta immune verso questi antigeni è sub-dominante, e questo implica che i CTL EBV-specifici ottenuti dalla stimolazione con le LCL contengono solo un numero

limitato di linfociti tumore-specifici. Inoltre, queste neoplasie sono caratterizzate da un microambiente tumorale fortemente immunosoppressivo.<sup>1</sup> Nonostante queste considerazioni, sia nel caso della HD che nel trattamento dell'NPC, l'impiego di protocolli di terapia cellulare con CTL EBV autologhi ha permesso di osservare alcuni risultati clinici rilevanti. In particolare, nell'ambito del trattamento di HD, le risposte virologiche e immunologiche osservate nei pazienti arruolati si sono associate a risposte complete o, più spesso, transitorie.<sup>1,16</sup> La breve durata delle risposte indotte, è ascrivibile, nel caso di linfociti autologhi, al microambiente tumorale, che contribuisce ad ostacolare l'espansione e la permanenza dei linfociti specifici. Per quanto riguarda il trattamento di NPC, gli studi clinici fino ad ora condotti hanno mostrato la possibilità di indurre una riduzione della carica virale e la comparsa di una risposta immune specifica per LMP2, che ha portato a risposte cliniche complete o parziali, malgrado la fase avanzata di malattia presentata dai pazienti arruolati.<sup>1,17</sup> Un netto miglioramento dei risultati ottenuti potrebbe derivare dalla generazione di linee CTL arricchite nelle componenti cellulari specifiche per i diversi antigeni subdominanti espressi dalle cellule tumorali.<sup>1</sup>

Per concludere le strategie di immunoterapia adottata si sono rivelate potenzialmente efficaci nel rigenerare l'immunità T specifica e prevenire o curare le neoplasie EBV-relate. Tuttavia, vi sono numerose difficoltà che ne limitano la completa applicabilità clinica, tra queste i tempi lunghi richiesti per la produzione delle linee cellulari, i costi necessari per i materiali e le strutture GMP e le difficoltà a trasferire le procedure operative su scala clinica. Dal punto di vista funzionale, soprattutto in ambito di trattamento dei tumori in ospiti immunocompetenti, la principale barriera è costituita dai meccanismi di evasione dal controllo immunitario attuati dal tumore, rappresentati dalla produzione di citochine inibitorie, e dalla down-regolazione di espressione degli antigeni virali. Una strategia percorribile per limitare gli effetti delle citochine inibitorie, nel caso del linfoma di Hodgkin, potrebbe essere la produzione di CTL modificati geneticamente e privi della porzione citoplasmatica del recettore per il TGF- $\beta$ , in modo da renderli resistenti

agli effetti detrimentalmente del TGF- $\beta$ , secreto dalle cellule tumorali.<sup>18</sup> Per quanto riguarda il problema della limitata espressione degli antigeni virali da parte delle cellule tumorali, una soluzione potrebbe essere quella di orientare la risposta dei CTL EBV-specifici verso nuovi antigeni non EBV-correlati presenti sulle cellule neoplastiche.<sup>19</sup>

I successi terapeutici di questi modelli hanno portato ad investire nuove energie nel tentativo di ottimizzare i protocolli esistenti, ed estendere queste procedure ad un numero più ampio di tumori, inclusi tumori dell'età pediatrica, quali il neuroblastoma.<sup>20</sup>

## Bibliografia

1. Comoli P, Locatelli F. T-cell therapy for the treatment of Epstein-Barr virus-associated malignancies. *Immunotherapy Insights* 2009;4:1-12.
2. Rooney CM, Smith CA, Ng CY et al. Use of gene-modified virus-specific T lymphocytes to control Epstein-Barr-virus-related lymphoproliferation. *Lancet* 1995;345:9-12.
3. Gustafsson A, Levitsky V, Zou JZ et al. Epstein-Barr virus (EBV) load in bone marrow transplant recipients at risk to develop posttransplant lymphoproliferative disease: prophylactic infusion of EBV-specific cytotoxic T cells. *Blood* 2000;95:807-14.
4. Comoli P, Labirio M, Basso S et al. Infusion of autologous Epstein-Barr virus (EBV)-specific cytotoxic T cells for prevention of EBV-related lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients with evidence of active virus replication. *Blood* 2002;99:2592-8.
5. Haque T, Wilkie GM, Taylor C et al. Treatment of Epstein-Barr-virus-positive post-transplantation lymphoproliferative disease with partly HLA-matched allogeneic cytotoxic T cells. *Lancet* 2002;360:436-42.
6. Comoli P, Basso S, Zecca M et al. Preemptive therapy of EBV-related lymphoproliferative disease after pediatric haploidentical stem cell transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:1648-55.
7. Rooney CM, Smith CA, Ng CYC et al. Infusion of cytotoxic T cells for the prevention and treatment of Epstein-Barr virus-induced lymphoma in allogeneic transplant recipients. *Blood* 1998;92:1549-55.
8. Haque T, Wilkie GM, Jones MM et al. Allogeneic cytotoxic T-cell therapy for EBV-positive posttransplantation lymphoproliferative disease: results of a phase 2 multicenter clinical trial. *Blood* 2007;110:1123-31.
9. Gottschalk S, Ng CY, Perez M et al. An Epstein-Barr virus deletion mutant associated with fatal lymphoproliferative disease unresponsive to therapy with virus-specific CTLs. *Blood* 2001;97:835-43.
10. Savoldo B, Goss J, Hammer M et al. Treatment of solid organ transplant recipients with autologous Epstein-Barr virus-specific cytotoxic T lymphocyte (CTL). *Blood* 2006;108:2942-9.
11. Comoli P, Maccario R, Locatelli F et al. Treatment of EBV-related post-renal transplant lymphoproliferative disease with a tailored regimen including EBV-specific T cells. *Am J Transplant* 2005;5:1415-22.
12. Savoldo B, Cabbage ML, Durett AG et al. Generation of EBV-specific CD4+ cytotoxic T cells from virus naive individuals. *J Immunol* 2002;168:909-18.
13. Popescu I, Macedo C, Zeevi A et al. Ex vivo priming of naive T cells into EBV-specific Th1/Tc1 effector cells by mature autologous DC loaded with apoptotic/necrotic LCL. *Am J Transplant* 2003;3:1369-77.
14. Comoli P, Ginevri F, Maccario R et al. Successful in vitro priming of EBV-specific CD8+ T cells endowed with strong cytotoxic function from T cells of EBV-seronegative children. *Am J Transplant* 2006;6:2169-76.
15. Faraci M, Lanino E, Micalizzi C et al. Unrelated hematopoietic stem cell transplantation for Cernunnos-XLF deficiency. *Pediatr Transplant* 2008;13:785-9.
16. Bollard CM, Aguilar L, Straathof KC et al. Cytotoxic T lymphocyte therapy for Epstein-Barr virus Hodgkin's disease. *J Exp Med* 2004;200:1623-33.
17. Comoli P, Pedrazzoli P, Maccario R et al. Cell therapy of stage IV nasopharyngeal carcinoma with autologous EBV-targeted cytotoxic T lymphocytes. *J Clin Oncol* 2005;23:8942-9.
18. Bollard CM, Rossig C, Calonge MJ et al. Adapting a transforming growth factor beta-related tumor protection strategy to enhance antitumor immunity. *Blood* 2002;99:3179-87.
19. Savoldo B, Rooney CM, Di Stasi A et al. Epstein Barr virus-specific cytotoxic T lymphocytes expressing the anti-CD30 artificial chimeric T-cell receptor for immunotherapy of Hodgkin disease. *Blood* 2007;110:2620-30.
20. Pule MA, Savoldo B, Myers GD et al. Virus-specific T cells engineered to coexpress tumor-specific receptors: persistence and antitumor activity in individuals with neuroblastoma. *Nat.Med* 2008;14:1264-70.

# New drugs for solid tumours

**B. Morland**

*Birmingham Children's Hospital, UK*

## Introduction

Although the cure rates for childhood cancers have improved considerably over the past few years, there remains a continuing need to develop new treatments for those children with high risk diseases where outcomes are less favourable. The unique situation of dealing with children at a range of ages and developments with known variability in drug handling and distribution demands that clinic studies of new drugs are undertaken in this population. This brings with it a range of additional challenges around access to new compounds, best use of trial designs to maximise efficient data collection whilst maintaining safety, optimising the unique ethical issues surrounding research in children and having clear strategic development plans for integration of new therapies into front line practice.

The development of specific networks to facilitate these efforts has been one way of solving some of the complexities and challenges of introducing new drugs to children. In Europe this has been exemplified by the activities of the Innovative Therapies for Children with Cancer (ITCC) consortium.

## The ITCC network

Innovative Therapies for Children with Cancer (ITCC) was founded in March 2003 as an extension of a collaborative effort that had existed between the French and UK paediatric oncology drug development committees. The goals of ITCC were threefold:

- To select and develop innovative therapies/drugs and to introduce them as safe and effective treatments for the care of children with cancer
- through a comprehensive preclinical and clinical new drug development programme
- taking into account the unique ethical challenges of investigating new treatments in children with life-threatening disease

These goals were to be achieved through a number of objectives:

- To select and prioritise adult compounds through biology and preclinical evaluation testing

- To identify new paediatric targets
- To conduct early drug clinical evaluation
- To improve parents/patients information and participation, and related ethical issues.

- To educate and train

To this end ITCC has developed a structure with an overarching organisational executive and with 2 main operational arms, a biology committee and a clinical trials committee. The biology committee is formed from 9 research laboratories and the clinical trial network extends to 36 hospitals in 6 EU Member states (11 France, 9UK, 5 Italy, 7 Germany, 2 Netherlands, 1 Austria). In addition a quality and accreditation committee is responsible for designation and performance management of participating centres and there is an Education and Training Committee.

From the outset, ITCC has focused its activity on the 6 major tumour types that are responsible for the majority of deaths in childhood and/or have the greatest potential for target-driven therapeutic approaches. These are acute lymphoblastic leukaemia, neuroblastoma, Ewings sarcoma, rhabdomyosarcoma, medulloblastoma and osteosarcoma. However clinical activity is not confined to these areas exclusively and where possible studies have widened recruitment to other disease entities (e.g. high grade glioma, brain stem glioma, AML etc.).

## ITCC biology

The approach to the analysis of new compounds by the ITCC biology network is outlined in Figure 1.

For cytotoxic chemotherapy agents without a specific target a conventional preclinical approach is taken with in vitro analysis of cytotoxicity in cell lines, in vivo efficacy in xenograft models before taking the go/no go decision to progress an agent to clinical trial. With the newer, targeted compound a slightly different approach is taken. The first step is to identify if the specific drug target is expressed in paediatric tumours of interest utilising expression array analysis in tumour samples and cell lines. Secondly is tumour dependency reliant on this target expression, for example using RNA-inhibition to "knock down" target

expression in cell lines to reverse the malignant phenotype. Finally using the targeted drug to demonstrate in vitro and in vivo anti-tumour activity.

To this end the ITCC biology network has been able to develop a number of resources to support its activities including:

- Affymetrix profiles in ~500 tumours, tissue arrays in ~600 tumours linked to clinical data
- A paediatric cell line panel of 42 tumours in continuous culture supported by disease-specific cell line cultures ranging from 12-25 lines per tumour type
- Xenografts for all 42 of the paediatric cell line panel
- Whole genome lentiviral shRNA TRC library
- Biological readout data (target phosphorylation, apoptosis)
- Target mutation analysis (sequencing, copy number changes)
- PK/PD in murine models

This allows ITCC to prioritise development to those targets of most relevance to paediatric malignancy through a rational preclinical screen to form the basis for taking compounds forward to Phase I clinical testing. To date ITCC has focused its activities on targeted kinases for which drugs are currently available or are expected in the near future. These kinases include CDK2, aurora kinases A&B, IGFR, PI3K, Flt-3, KIT, ALK, MET, FYN, Map, PDGFR, PLK1 and RAF1.

## ITCC clinical activities

The aims of the ITCC clinical trials committee have been:

- To undertake phase I and II trials of new compounds as single agent and in combination to GCP standards
  - To include pharmacokinetic and pharmacodynamic endpoints for compounds to be used at the optimal biological dose
  - To incorporate and validate of new imaging
  - To incorporate new designs to extrapolate from adult studies and speed up recruitment
  - To inform and be aware of the ethical aspects of research involving children
- Historically the rate-limiting step to the

Tabella 1. EMA approved Paediatric Investigation Plans (March 2010).

Compound	Indication	Marketing authorisation
Adeno TK	High grade glioma	N
L-asparaginase	ALL	Y
Docetaxel	Nasopharyngeal carcinoma	Y
Bevacizumab	Rhabdomyosarcoma	Y
Aprepitant	Emesis	Y
Ipilimumab	Solid tumours	N
Vandetanib	Thyroid carcinoma	N
Everolimus	Sub ependymal glioma	Y
Casopitant	Emesis	Y
Plerixafor	PBSC mobilisation	Y
Sunitinib	GIST	Y
Nilotinib	CML	Y
6-mercaptopurine	ALL	Y
IGF1R MoAb	Ewings	N
Rituximab	NHL	Y
Fosaprepitant	Emesis	Y
Denosumab	Bone metastases	Y
Deforolimus	Solid tumours	N
ABT-263	ALL/NHL	N
Imatinib	Ph+ ALL, MDS, GIST, DFSP	Y
Dasatinib	Ph+ CML, ALL	N

Tabella 2. ITCC clinical trials undertaken since December 2003. Those marked in bold indicate academic sponsored trials, the others are pharma sponsored trials.

ITCC Study	Phase I or II	Industry partner	Outcome
<b>ITCC 001 - Imatinib</b>	<b>II</b>	<b>Novartis</b>	<b>Published<sup>3</sup></b>
ITCC 002 - Aplidine	I-II	Pharmamar	Closed
<b>ITCC 003 - Tarceva</b>	<b>I</b>	<b>Roche</b>	<b>Closed</b>
<b>ITCC 004 - GEMOX</b>	<b>II</b>	<b>Lilly, Sanofi-Aventis</b>	<b>Closed</b>
ITCC 005 - Dasatinib	I	BMS	Ongoing
ITCC 009 - Temiri	II	Pfizer	Ongoing
ITCC 006 - Avastin (sarcoma)	II (randomised)	Roche	Ongoing
ITCC 008 - Nilotinib	I	Novartis	In preparation
ITCC 011 - Forodosine	II	Biocryst	Ongoing
ITCC 012 - IGFR	II	Roche/SARC	Closed
<b>ITCC 013 - TOTEM</b>	<b>II</b>	<b>GSK</b>	<b>Ongoing</b>
ITCC 017 - Dasatinib	II	BMS	Ongoing
ITCC 018 - IGFR	I/II	Pfizer	Closed
<b>ITCC 019 - Avastin (brain)</b>	<b>II (randomised)</b>	<b>Roche</b>	<b>In preparation</b>
<b>ITCC 020 - CLARA-DNX</b>	<b>I/II</b>	<b>Genzyme</b>	<b>In preparation</b>
<b>ITCC 022 - VINIMA</b>	<b>II</b>	<b>Novartis</b>	<b>In preparation</b>
<b>ITCC 023 - FOREST (IGFR)</b>	<b>I</b>	<b>Pfizer</b>	<b>In preparation</b>
<b>ITCC 025 - VITA</b>	<b>II</b>	<b>Roche</b>	<b>In preparation</b>

introduction of new drugs to children has been access to compounds despite the vast numbers being introduced into adult oncology practice. One of the key activities of ITCC has been the active engagement and participation of the pharmaceutical industry and regulatory authorities such as the European Medicines Agency (EMA). Enabling legislation in the EU entered into force on 26 January 2007<sup>1</sup>. The

new paediatric legislation comprises Regulation (EC) No 1901/2006 and the amending Regulation (EC) No 1902/2006. At the heart of this legislation is a mandate on the part of the pharmaceutical industry to undertake paediatric studies for compounds where use in children will occur. These studies are incorporated into a Paediatric Investigation Plan (PIP) which is approved by the

Paediatric Committee of the EMA. Whilst this legislation has definitely enhanced the dialogue between paediatric oncologists and the pharmaceutical industry, the analysis of PIPs so far approved in paediatric oncology would suggest that most of the needs in high risk tumours are yet to be realised (Table 1).

Of the 21 compounds with an approved PIP, 3 are conventional cytotoxics, 3 anti-emetics, 11 are targeted agents, 3 other compounds and 1 gene therapy product. In addition 14 are already licenced for use in adults. Very few of these compounds are targeting PIP to be undertaken in high risk paediatric tumours (neuroblastoma, CNS tumours etc). Questioning whether the needs of children with cancer are really being met by the Paediatric Medicines Regulation remains open to interpretation<sup>2</sup>.

Despite the relative paucity of compounds available for trials in children and having to come to terms with the demands of the European Clinical Trials Directive ITCC has been able to undertake a number of successful Phase I & II studies (Table 2).

The clinical trials activity within the ITCC network has been able to demonstrate the possibility to undertake both industry and academic-sponsored studies across a network of clinical site in 6 different EU states. Recruitment into these studies has been excellent and in all cases has been above planned recruitment targets.

One of the major strengths from the ITCC network is the potential to act as a "one stop shop" for drug development programmes. ITCC has the capability of providing industry with the complete package from preclinical evaluation to late phase III trial facilitation to enable a PIP to be taken forward. Essential to this collaboration is the active integration of early phase clinical trial activity with the major disease-specific tumour groups undertaking late phase trials in Europe. To that end ITCC has been working with iBFM, EpSSG, SIOPEN, SIOP Brain Tumour Committee and EuroEwings and a number of joint workshops have taken place or are planned. The need for a longer term strategy to ensure that the best new agents are taken forward to phase III randomised trials is critical. In some diseases it can be anticipated that several potential targeted drugs in development will hold promise for the future. Given that for most diseases a randomised phase III trial commits a group to 5 years of recruitment, ensuring the best agents move forward is critical. Here too the use of new study designs and trial methodologies is important so that drugs can be selected efficiently on the basis of activity and toxicity and that the maximum information is obtained from patients subjects entered into trials<sup>4</sup>.

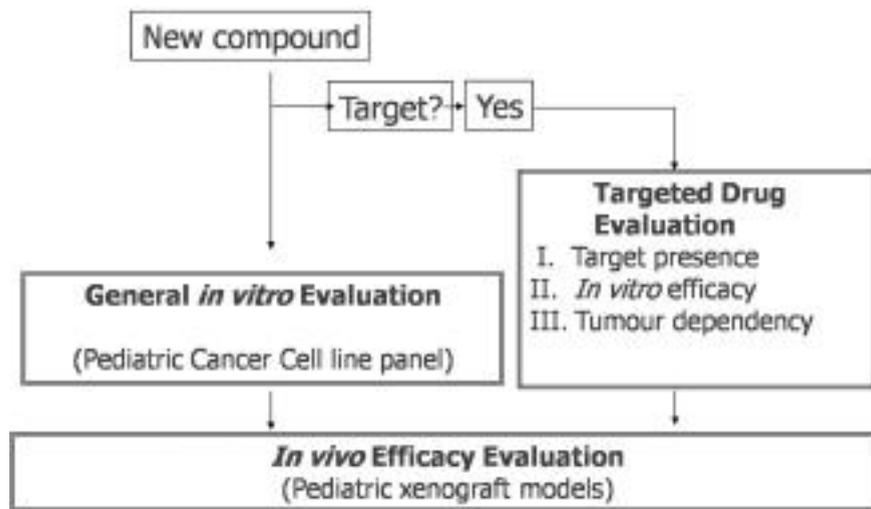


Figure 1. Flow chart for the investigation of new compounds in the ITCC Biology network.

## The future of drug development in solid tumours

The dramatic improvements seen in the survival of children with cancer have been achieved primarily by the use of multiagent chemotherapy schedules being used in a rational manner dictated by refinements in disease stratification. It appears for many tumour types, the relative increase in survival from the remodification of conventional approaches is largely exhausted. The drive to develop new compounds, based on tumour biology has been led by adult oncology practice where limitations in the role of conventional chemotherapy has been apparent for much longer. In paediatric oncology practice we are still perhaps playing “catch up” with our adult colleagues? The future for drug advances in children is linked to biology. Many tumour mechanisms will be universally

applicable across all ages. Thus the rationale to introduce targeted drugs on the basis of an oncogenic mechanism elicited from adult practice is entirely justified. A more concerted approach to the identification and validation of these targets in childhood tumours is critical. This then allows us to select promising drugs in development on the basis of a known and proven mechanistic action. Whilst a huge amount of tumour biology is being generated for childhood tumours, much of the focus is on disease stratification and identification of biologically-driven risk strata. Relatively little biological research links through to work up of existing known “drugable” targets or the development of biological risk factors into new “drugable” targets.

The reliance on the majority of new compounds for children coming from developments in adult oncology by the pharmaceutical industry is inevitable. As paediatric oncologists we

must be better positioned to anticipate these developments such that basic biology on these targets is available alongside knowledge being generated in adult tumours. This would then allow introduction of potentially useful agents to be initiated much earlier in the development plan, the ideal being to commence paediatric phase I activity after adult phase I studies are completed and whilst adult phase II studies are ongoing. Whilst there is nervousness from industry to initiate paediatric phase I studies before a read out of promising adult activity data is generated, the delays are more frequently the result of a lack of knowledge of the target in childhood cancer and the requirements for preclinical evaluation. It therefore becomes vitally important that experts in disease-specific tumour biology, early phase and late phase trials teams link effectively to develop coordinated strategic approaches to drug development in high risk tumours.

## Bibliografia

1. Regulation (EC) No. 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No. 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No. 726/2004 (Text with EEA relevance). <<http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L2006;378:1-19>>.
2. Vassal G. Will children with cancer benefit from the new European Paediatric Medicines Regulation. *Eur J Cancer* 2009;45:1535-46.
3. Geoerger B, Morland B, Ndiaye A, Doz F, Kalifa G, Geoffroy A, et al. Target-driven exploratory study of imatinib mesylate in children with solid malignancies by the Innovative Therapies for Children with Cancer (ITCC) European Consortium. *Eur J Cancer* 2009;45:2342-51.
4. Pritchard-Jones K. Clinical trials for children with cancer in Europe - still a long way from harmonisation: A report from SIOP Europe. *Eur J Cancer* 2008;44:2106-11.

# Profilassi in oncoematologia pediatrica

C. Tascini

**U.O. Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Ospedale Cisanello, Pisa**

Le infezioni fungine sono una complicazione sempre più frequente in oncoematologia pediatrica e dell'adulto. Fortunatamente negli ultimi anni i farmaci contro le infezioni fungine sono aumentati comprendendo nuove formulazioni di amfotericina B, i triazolici e le echinocandine. Sono state ottenute nuove informazioni sull'efficacia, tollerabilità e sicurezza di questi farmaci sia negli adulti sia nei bambini. Sebbene sempre nuovi studi si stiano accumulando sull'uso degli antifungini negli adulti, non ci sono studi sperimentali sui bambini e pertanto i pediatri sono costretti ad estrapolare molte delle loro raccomandazioni sulla terapia antifungina nei bambini, dagli studi condotti nei pazienti adulti.<sup>1</sup>

L'approccio alla terapia antifungina è molto complesso in quanto le infezioni fungine hanno molte variabili che dipendono dalle caratteristiche della malattia ematologica sottostante e dal tipo di immunodepressione conseguente, dal tipo di chemioterapia, infatti sono più frequenti durante la chemioterapia di induzione; dal tipo di trapianto di midollo, infatti sono più frequenti nel trapianto allogenico gravato da GVHD e dalle terapie immunosoppressive concomitanti, inoltre dalle caratteristiche patogenetiche del fungo, infatti *Candida* è facilitata dalla multi-colonizzazione intestinale, dalla mucosite e dall'uso di device come il catetere venoso centrale, invece *Aspergillus* è facilitato dalla presenza nell'ambiente dei conidi derivanti da lavori di sbancamento e/o di muratura che possono essere presenti o meno in un dato periodo in un dato ospedale etc.

Inoltre i funghi emergenti come gli zigomiceti o *Scedosporium* possono essere selezionati da profilassi o terapie non efficaci contro queste specie.

Viste le differenze di spettro di attività degli antifungini la scelta del farmaco diventa importante. Pertanto l'approccio medico alla terapia antifungina si basa su questo assunto: *dare il farmaco appropriato alla persona giusta al momento giusto.*<sup>2</sup>

L'approccio alle infezioni fungine si può sintetizzare in quattro step: 1) profilassi, iniziare un antifungino quando iniziano le condizioni predisponenti, ad esempio la neutropenia; 2) terapia empirica, iniziare un antifungino quando il paziente neutropenico ha una febbre che non risponde alla terapia antibiotica per almeno 3-5 giorni; 3) terapia pre-emptiva, iniziare un antifungino per il forte sospetto di infezione derivante da un esame microbiologico positivo (ad esempio antigene galattoamannano (GM)

dell'*Aspergillus* positivo) o da un esame radiologico (ad esempio TAC del torace con il caratteristico "halo sign"); 4) terapia mirata basata su un'infezione documentata.

Spesso quando si arriva al quarto step l'infezione è talmente avanzata che risulta difficile da trattare e può non avere un esito positivo oppure necessita di un periodo molto lungo di terapia medica, spesso associato anche ad interventi chirurgici, che ritardano il prosieguo delle terapie ematologiche. Per ovviare a queste complicanze sono stati proposti gli step da 1 a 3, in questo articolo verranno evidenziate le ragioni a favore o contro la profilassi antifungina in pazienti con malattie ematologiche.

L'appropriatezza in medicina si può sintetizzare come il traslare le evidenze degli studi clinici, specialmente quelli randomizzati e controllati, nella pratica clinica adeguandoli alla propria esperienza, cioè cercando di applicare le evidenze degli studi ai propri pazienti verificando quanto i propri pazienti siano simili a quelli arruolati negli studi.

Come medici vogliamo usare i miglior trattamenti possibili, i nostri pazienti hanno lo stesso auspicio. Comunque l'appropriatezza non è un mero traslare gli studi pubblicati al letto del malato. La domanda fondamentale è? Quanto è forte questa evidenza da far cambiare la pratica quotidiana di un medico?

Spesso gli studi che sintetizzavano le raccomandazioni e ancora di più le meta-analisi e le review sistematiche possono ridurre le eterogeneità tra gli studi e dare informazioni più adeguate rispetto al singolo studio.

Pertanto una review sistematica deve rispondere alle seguenti questioni: 1) un dato trattamento è efficace?; 2) se è efficace, quanto lo è rispetto al placebo, rispetto a nessun trattamento o rispetto al trattamento al momento in uso?; 3) il nuovo trattamento non ha effetti collaterali?; 4) il nuovo trattamento sarà efficace e privo di effetti collaterali per la popolazione dei miei pazienti?

Specificamente per la profilassi ci dobbiamo chiedere le seguenti domande.

L'evento che si sta cercando di prevenire è facilmente trattabile se avviene? In caso di una risposta negativa allora la profilassi di quell'evento potrebbe essere utile.

L'evento che si vuole profilassare una volta avvenuto può risultare anche molto grave? In caso di risposta positiva la profilassi di quell'evento potrebbe essere utile.

La profilassi è fatta con farmaci che hanno effetti collaterali seri? In caso di una risposta

negativa allora la profilassi di quell'evento potrebbe essere utile.

La profilassi, in base agli studi effettuati, risulta efficace? In caso di una risposta positiva allora la profilassi di quell'evento potrebbe essere utile. L'efficacia della profilassi si può sintetizzare con un concetto matematico; il numero dei pazienti che è necessario trattare per evitare un evento, NNT (number needed to treat).<sup>3</sup>

Per la profilassi delle infezioni fungine in oncoematologia, queste domande sono state risposte da De Pauw e Connelly<sup>4</sup> ovviamente utilizzando le loro conoscenze ed esperienze. Alla prima domanda questi autori hanno risposto sì, in quanto avendo un armamentario di farmaci sempre più ampio di molecole efficaci come voriconazolo, amfotericina B liposomiale etc le infezioni fungine sono sempre più curabili. A questa risposta si potrebbe obiettare che in molte casistiche la mortalità per infezioni da funghi filamentosi è ancora troppo elevata nonostante i nuovi farmaci.

Alla seconda domanda la risposta è chiaramente positiva, perché le infezioni fungine nei pazienti oncoematologici sono sicuramente gravi.

La risposta alla terza domanda è sicuramente no perché gli effetti collaterali dei farmaci utilizzati per la profilassi hanno effetti collaterali lievi e facilmente gestibili.<sup>5,6,7</sup>

La risposta alla quarta domanda è per questi autori negativa; infatti loro si basano sulla loro esperienza di un'incidenza di infezioni fungine invasive del circa 4,5% che corrisponderebbe ad un NNT di circa 20. Per i pazienti come quelli con LAM in terapia di induzione nei quali NNT calcolata nello studio di profilassi con posaconazolo vs fluconazolo/itraconazolo è di circa 16 allora potrebbe essere utile la profilassi,<sup>5</sup> invece nel caso dei pazienti con GVHD dopo allo-trapianto con NNT di 27, sempre calcolata in uno studio di profilassi posaconazolo vs fluconazolo, la profilassi non sarebbe più accettabile. Per questi motivi gli autori citati preferiscono utilizzare un approccio pre-emptivo alla profilassi ed alla terapia empirica ed hanno scelto di implementare le tecniche diagnostiche per accelerare una terapia mirata.

A questo punto sorge spontanea una domanda: come si calcola NNT?

Per rendere comprensibili gli studi clinici questi vengono traslati in concetti matematici. Se ad esempio facciamo uno studio per la profilassi antifungina con un farmaco A (braccio A) che viene comparato con un placebo (braccio

B) ed abbiamo nel braccio del farmaco A una frequenza di infezioni fungine di 5% (0,05) e nel braccio placebo del 25% (0,25), possiamo definire e calcolare la riduzione del rischio relativo (RR) che è il rapporto tra l'incidenza nel braccio A divisa per l'incidenza del braccio B ed in questo caso risulta 0,2. Tale misura risulta però un numero assoluto che ci fornisce un'indicazione dell'effetto del farmaco A rispetto al comparatore ma non ci fornisce un valore numerico sulla grandezza dell'effetto su di una scala reale. Infatti lo stesso valore di riduzione del rischio relativo di 0,2 si ha se nel gruppo controllo si ha un'incidenza di infezioni fungine di 0,1% (0,001) e nel gruppo del farmaco di 0,02 % (0,0002).

Per fornire pertanto un valore quantitativo più reale si è proposta la misura della riduzione del rischio assoluto (RRA) che risulta dalla differenza tra l'incidenza del gruppo controllo ed l'incidenza del gruppo che ha assunto il farmaco; nel primo caso sarà 0,2 ma nel secondo caso 0,0098. Anche questo valore risulta astratto e non ha connessione con il mondo reale al quale appartengono i pazienti ed i medici; ma da questa misura si può calcolare il NNT che si ottiene dal reciproco del RRA. Nel primo caso avremo  $1:0,2 = 5$  che risultano i pazienti che bisogna trattare per evitare un'infezione fungina, nel secondo caso  $NNT\ 1:0,0098 = 102$  e pertanto con la stessa riduzione del rischio relativo si ottengono due valori molto differenti che rendono immediatamente la misura dell'efficacia di un dato trattamento.

NNT deve essere comparato per lo stesso evento, nelle condizioni stabilite dagli studi, ad esempio nelle infezioni fungine per le leucemie acute mieloidi (LAM) e le mielodisplasie oppure per il trapianto di midollo allogenico con o senza GVHD e deve essere correlato al periodo utilizzato negli studi, non si possono comparare gli NNT calcolati nella LAM con quelli calcolati in una popolazione di trapiantati.

Pertanto si può calcolare, utilizzando apposite tavole, il NNT di patologie per le quali NNT è sconosciuto oppure si può calcolare in base all'incidenza delle infezioni fungine nella propria realtà, un NNT per la propria popolazione di pazienti, la comparazione poi con gli studi della letteratura permette di sintetizzare una decisione se la profilassi antifungina è utile per la nostra popolazione di pazienti.

Ad esempio Glashmacher e Prentice<sup>8</sup> hanno calcolato che se in una popolazione vi è un'incidenza di infezione fungina del 15%, una profilassi è efficace se ha un NNT di 13 invece se l'incidenza scende al 5% allora NNT diventa di 38 e bisogna trattare molti più pazienti per evitare un'infezione fungina.

Le meta-analisi e gli studi della letteratura forniscono dei dati che possono pertanto essere interpretati e calati nella propria realtà, la Tabella 1 serve appunto a riassumere gli NNT riportati in letteratura per diversi outcome.

Pertanto per poter giudicare se la profilassi antifungina in oncematologia pediatrica è necessaria dobbiamo conoscere l'epidemiologia delle infezioni fungine nella popolazione di riferimento.

Per quanto riguarda le infezioni da *Candida* spp, nei bambini vi sono differenze rispetto alle candidiasi dell'adulto sia per quanto riguarda le specie isolate, la sensibilità agli antimicotici, i fattori di rischio e le guarigioni. *C. albicans* è uniformemente distribuita tra tutte le classi di età, invece *C. parapsilosis* è più frequente nei primi anni di vita e questo dato è stato confermato anche in centri italiani di oncologia pediatrica,<sup>9</sup> *C. glabrata* invece è più frequente nei bambini più grandi. Nell'età pediatrica le candidemie sono più associate a sintomi tipo shock settico rispetto all'adulto.

Da uno studio americano sui 152.000 bambini immunodepressi ospedalizzati nell'anno 2000, si è visto che i pazienti con sindrome di Wiskott-Aldrich hanno un'incidenza di aspergillosi del 30%, seguiti da bambini con malattia granulomatosa cronica (CGD) con un'incidenza del 6,5%, dal trapianto allogenico di midollo (4,5%) e LAM (3,7%). Il rischio dell'Aspergillosi nella LAM è 6,5 volte più elevato rispetto al rischio nei pazienti con leucemia linfoblastica acuta. Inoltre nei pazienti con LAM l'aspergillosi portava ad un prolungamento della degenza in media di 23 giorni. Nei pazienti pediatrici il costo aggiuntivo di un caso di aspergillosi era di 49300 dollari.<sup>10</sup> In questi pazienti la mortalità era più elevata rispetto a quella dei bambini con le stesse condizioni di rischio senza aspergillosi. In un altro studio americano nei pazienti pediatrici, l'incidenza dell'aspergillosi nella mielodisplasia era del 8%, nella CGD del 7% e nella LAM del 4%.<sup>11</sup>

Per quanto riguarda l'aspergillosi, mentre

nell'adulto vi è una prevalenza di *A. fumigatus*, nei bambini, in due studi del nord America, *A. flavus* è stato descritto come il primo patogeno tra gli aspergilli. Probabilmente questo fenomeno era legato all'epidemiologia locale anche perché studi successivi hanno poi evidenziato che sia in America sia in Francia, *A. fumigatus* rappresentava il primo patogeno anche tra i bambini.<sup>1</sup>

La diagnosi di aspergillosi è comunque più problematica nei bambini sia per le diverse manifestazioni radiologiche sia per una minor specificità delle tecniche radiologiche. Infatti le cavitazioni ed il segno della semiluna d'aria sono rari nei bambini più piccoli, sotto i 10 anni di età, negli adolescenti l'aspergillosi si manifesta invece come nell'adulto.

L'antigenemia per *Aspergillus* è meno specifica nei bambini rispetto agli adulti, in un ampio studio europeo, i falsi positivi tra gli adulti erano del 2,5% contro il 10% dei bambini, la specificità del test negli adulti era del 98% contro il 47% dei bambini.<sup>12</sup> Poiché tutti gli studi di profilassi dell'aspergillosi si basano sul test dell'antigene GM, si capisce che può essere difficile controllare l'efficacia della profilassi nei bambini.

Vediamo ora le indicazioni per la profilassi per i diversi farmaci antifungini ottenute da studi effettuati prevalentemente negli adulti.

Il fluconazolo, all'inizio degli anni '90, si è dimostrato efficace nel prevenire l'insorgenza di infezioni fungine invasive (IFI) in uno studio sui pazienti trapiantati di midollo, nonostante che non riuscisse ad influenzare la mortalità, il fluconazolo è stato introdotto per la profilassi antifungina nei pazienti oncematologici. Sebbene più di 30 studi siano stati fatti sulla profilassi antifungina con fluconazolo nei pazienti ematologici, nessuno aveva la potenza statistica per poter dimostrare un effetto benefico sulla mortalità da candida e pertanto è stato necessario utilizzare una meta-analisi per poter evidenziare questo effetto.<sup>13</sup> In alcuni casi particolari il fluconazolo è capace di ridurre anche la mortalità assoluta come nelle leucemie acute gravate da neutropenia prolungata.<sup>7</sup> Ovviamente per l'adulto la dose raccomandata è di 400 mg (6 mg/Kg) al giorno, dosaggi inferiori non sono probabilmente efficaci.

Itraconazolo ha invece una serie di studi contrastanti e l'efficacia nella profilassi si ha solo

**Tabella 1. NNT calcolati per alcuni outcome nelle meta-analisi e negli studi di profilassi.**

Outcome	NNT nella meta-analisi di Bow et al. <sup>a</sup> (19)	NNT nella meta-analisi di Robenshtok et al. <sup>b</sup> (20)	NNT in Cornelly et al. <sup>c</sup> (5)	NNT in Ulmann et al. <sup>d</sup> (6)	NNT in Rijnders et al. <sup>e</sup> (17)
Terapia antifungina	10				
IFI	22	26	16	27	11
Mortalità correlata ad IFI	52		27	35	
Mortalità assoluta		43	14		

IFI: infezione fungina invasiva, NNT: number needed to treat, Meta-analisi del 2002 su tutti gli studi disponibili a quel periodo, <sup>a</sup> Meta-analisi del 2007 su tutti gli studi disponibili a quel periodo, <sup>b</sup> Studio su profilassi con posaconazolo nei pazienti con leucemia acuta mieloide e mielodisplasia; <sup>c</sup> Studio su profilassi con posaconazolo nei pazienti con GVHD; <sup>d</sup> Studio di profilassi con amfotericina liposomiale aerosol più fluconazolo.

con la formulazione in sciroppo per l'aspergillo-  
si rispetto al fluconazolo ma solo in setting nei  
quali i pazienti siano particolarmente immuno-  
compromessi e l'epidemiologia dell'aspergillo-  
sia molto elevata. In ogni caso itraconazolo si è  
dimostrato efficace nei confronti delle IFI nei  
bambini con CGD.<sup>14</sup> La mancata efficacia dell'i-  
traconazolo è stata imputata all'assorbimento  
che non è ottimale.

Il posaconazolo è un nuovo triazolico con un  
ampio spettro di azione che comprende anche il  
mucor e che può essere somministrato solo in  
sciroppo. Il posaconazolo è stato sperimentato  
in uno studio prospettico randomizzato ma non  
doppio cieco, contro fluconazolo o itraconazolo,  
nella profilassi antifungina dei pazienti neutro-  
penici per chemioterapia di induzione per LAM  
o mielodisplasia. Il posaconazolo era in grado di  
ridurre le IFI dal 8% del gruppo controllo al 2%  
del gruppo posaconazolo e specialmente per l'a-  
spergillo-  
si dal 7 al 1%. Inoltre il posaconazolo ha  
ridotto la mortalità assoluta ed attribuibile  
rispetto al braccio controllo con effetti collaterali  
simili ai comparatori.<sup>5</sup> Le critiche a questo  
studio sono nel fatto che non è doppio cieco, che  
nel braccio controllo ci sono pochi pazienti trat-  
tati con itraconazolo e che se si tolgono le dia-  
gnosi di aspergillo-  
si effettuate solo con la posi-  
tività dell'antigenemia per *Aspergillus*, la supe-  
riorità del posaconazolo nella prevenzione delle  
IFI si perde. Tale critica si basa anche sulla  
segnalazione che farmaci attivi contro i funghi  
filamentosi hanno la capacità di dare falsi nega-  
tivi dell'antigene *Aspergillus*, nelle aspergillo-  
si confermate, in quanto sono in grado di influen-  
zare la produzione del galattomannano da parte  
del fungo.<sup>15</sup>

Il voriconazolo non è stato studiato in trials  
clinici di profilassi adeguati<sup>16</sup> ed al momento  
non vi è indicazione alla profilassi, il largo uso  
del voriconazolo in terapia contro le aspergillo-  
si, ha portato alla selezione di infezioni da zigo-  
miceti, contro i quali non è attivo e pertanto  
bisogna tener conto di questo fenomeno prima  
di una profilassi estesa.

L'amfotericina B usata a basse dosi nella pro-  
filassi antifungina non ha dimostrato nessuna  
efficacia nella profilassi, come unico risultato si  
è dimostrata efficace nel ridurre l'uso di farma-  
ci antifungini empirici e di evitare la tossicità.  
La riduzione dell'uso dei farmaci empirici non è  
però un outcome clinico ma piuttosto una misu-  
ra dell'ansia del medico di iniziare una terapia  
che eviti al proprio paziente una grave infezio-  
ne e potrebbe essere evitata dall'organizzare un  
percorso diagnostico più efficace e puntuale  
che possa portare ad una rapida diagnosi ed ad  
una terapia pre-emptive. Il tentativo di ridurre  
gli effetti collaterali riducendo le dosi dei farma-  
ci utilizzati a dosaggi che a volte rasentano l'o-  
meopatia, porta come logica conseguenza ad  
abolire del tutto la profilassi.

Poiché i conidi dell'*Aspergillus* seguono la via  
aerea per poter arrivare al polmone si è ipotiz-

zato l'uso dell'amfotericina B aerosol da aggiun-  
gere al fluconazolo sistemico per poter profilas-  
sare le IFI e specialmente l'aspergillo-  
si. I risul-  
tati ottenuti con la formulazione desossicolato  
non sono stati incoraggianti sia in termini di  
efficacia sia in termini di effetti collaterali pol-  
monari. Uno studio recente che ha utilizzato  
amfotericina B liposomiale per via aerosol, alla  
dose di 12,5 mg due volte a settimana, associa-  
ta a fluconazolo in uno studio controllato, ran-  
domizzato e contro placebo (il braccio placebo  
assumeva anche fluconazolo per via sistemica)  
si è dimostrata efficace nel ridurre le IFI senza  
effetti collaterali polmonari.<sup>17</sup>

La caspofungina è stata studiata in profilassi  
alla dose di 50 mg/die contro itraconazolo 400  
mg/die in 192 pazienti con LAM. In entrambi i  
bracci si sono avute le stesse percentuali di effi-  
cacia ed effetti collaterali.<sup>18</sup>

La mica fungina è stata studiata come pro-  
filassi solo nel trapianto di midollo e pertanto non  
viene considerata in questo articolo.

Nei pazienti pediatrici bisogna considerare  
prima di scegliere un farmaco se quella moleco-  
la è stata studiata nei bambini e se ci sono dif-  
ferenze rispetto agli adulti. Per quanto riguarda  
l'amfotericina B desossicolato bisogna conside-  
rare che i bambini hanno una riserva di nefroni  
maggiore rispetto all'adulto e quindi sopportano  
meglio il danno glomerulare, invece i danni  
tubulari con conseguente ipokaliemia può esse-  
re rilevante anche nei bambini. Per quanto  
riguarda invece Ambisome® ed Abelcet® queste  
molecole hanno la stessa farmacocinetica nel-  
l'adulto e nel bambino con le stesse dosi e gli  
stessi effetti collaterali. Nei bambini la dose di  
fluconazolo e voriconazolo deve essere raddop-  
piata per un più rapido metabolismo di queste  
molecole. L'itraconazolo deve invece essere divi-  
so in due somministrazioni giornaliere per otte-  
nere livelli ematici adeguati. Per il posaconazo-  
lo non sembra che ci siano differenze per quan-  
to riguarda la farmacocinetica nel bambino e  
nell'adulto. Anche le echinocandine hanno un  
aumentato metabolismo nei bambini pertanto  
viene consigliata un conseguente aumento  
della dose quotidiana per raggiungere livelli sie-  
rici e tissutali adeguati.

In conclusione la profilassi nei pazienti  
oncoematologici pediatrici deve essere intra-  
presa se vi è un'elevata incidenza di IFI e deve  
essere appannaggio dei pazienti più a rischio  
come quelli con LAM o mielodisplasia specie se  
vanno incontro a prolungata neutropenia. Si  
può utilizzare il calcolo del NNT nella propria  
realtà per poi decidere se è necessaria la pro-  
filassi antifungina. Il farmaco da scegliere dipen-  
de dall'incidenza di aspergillo-  
si nell'ambito  
delle IFI; se è bassa si può utilizzare il flucona-  
zolo, altrimenti posaconazolo. Se il paziente ha  
difficoltà ad assumere farmaci per via orale con-  
siderare fluconazolo più amfotericina B liposo-  
miale aerosol oppure un antifungino per via  
endovenosa ad azione anche su *Aspergillus*.

## Bibliografia

- Steinbach WJ, Walsh TJ. Mycosis in pediatric patients. *Infect Dis Clin N Am* 2006;20:663-78.
- Kohn S. High mortality in invasive aspergillosis: what we need to know for determination of poor prognosis and next counter-measures. *Clin Infect Dis* 2008;47:1185-87.
- McQuay HJ, Moore AR. Using numerical results from systemic reviews in clinical practice. *Ann Intern Med* 1997;126:712-20.
- De Pauw BE, Donnelly P. Prophylaxis and aspergillosis – Has the principle been proven? *N Engl J Med* 2007;356:409-11.
- Cornely OA, Maertens J, Winston DJ et al. Posaconazole vs fluconazole or itraconazole for prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007;356:348-59.
- Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host diseases. *N Engl J Med* 2007;356:335-47.
- De Pauw BE. Preventive use of antifungal drugs in patients treated for cancer. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:130-2.
- Glashmager A, Prentice AG. Evidence-based review of antifungal prophylaxis in neutropenic patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:23-32.
- Caggiano G, Iatta R, Laneve A, Manca F, Montagna MT. Observational study on candidemia at a university hospital in southern Italy from 1998-2004. *Mycoses* 2007;51: 123-8.
- Zaoutis TE, Heydon K, Chu JH, Walsh TJ, Steinbach WJ. Epidemiology, outcomes, and costs of invasive aspergillosis in immunocompromised children in the USA, 2000. *Pediatrics* 2006;117:711-6.
- Abbasi S, Shenep JL, Hughes WT, Flynn PM. Aspergillosis in children with cancer: a 34-year experience. *Clin Infect Dis* 1999;29:1210-9.
- Sulahian A, Tabouret M, Ribaud P et al. Comparison of an enzyme immunoassay and latex agglutination test for detection of galactomannan in the diagnosis of invasive aspergillosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:139.
- Kanda Y, Yamamoto R, Chizuka A et al. Prophylactic action of oral fluconazole against fungal infection in neutropenic patients. A meta-analysis of 16 randomised, controlled trial. *Cancer* 2000;89:1611-25.
- Gallin GI, Alling DW, Malech HL et al. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 2003;348:2416-22.
- Marr KA, Laverdiere M, Gugel A, Leisenring W. Antifungal therapy decreases sensitivity of the *Aspergillus* galactomannan enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis* 2005;40:1762-9.
- Vehreschild JJ, Bohme A, Buchheidt D et al. A double-blind trial on prophylactic voriconazole or placebo during induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *J Infect* 2007;55: 445-9.
- Rijnders BJ, Cornelissen JJ, Slobbe L et al. Aerosolized liposomal amphotericin B for the prevention of invasive pulmonary aspergillosis during prolonged neutropenia: randomized placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2008;46: 1401-8.
- Mattiuzzi GN, Alvarado G, Giles FJ et al. Open-label randomized comparison of itraconazole versus caspofungin for prophylaxis in patients with hematologic malignancies. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:143-7.
- Bow EJ, Laverdiere M, Lussier N, Rotstein C, Cheang MS, Ioannou S. Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients. *Cancer* 2002; 94: 3230-46.
- Robenshtock E, Gafter-gvili A, Goldberg E, Weinberger M, Yeshurun M, Leibovici L, Paul M. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2007;25:5471-89.

# Il trattamento delle infezioni fungine durante la chemioterapia

D. Caselli, M. Chiodi\*

*Dipartimento di Oncoematologia e Cure Domiciliari, A.U.O. MEYER, Firenze; \*Dipartimento di Scienze Statistiche e Matematiche "Silvio Vianelli", Università degli Studi di Palermo*

Poiché i funghi sono molto diffusi nell'ambiente in cui viviamo, noi entriamo in contatto con loro, li inaliamo o ingeriamo continuamente, sia sotto forma di muffe che di lieviti o spore; ciononostante le malattie ad essi dovute sono molto rare, e quelle di una certa importanza limitate ad una piccola popolazione di individui altamente immunodepressi. Questo grazie all'alta efficienza del nostro sistema immunitario che convive da milioni di anni con i funghi ed ha sviluppato una serie di meccanismi molto attivi nella difesa; solo la loro alterazione porta allo sviluppo di una malattia.<sup>1</sup> Tipicamente i pazienti affetti da leucemia acuta, sindromi mielodisplastiche, anemia aplastica o immunodeficienze congenite possono sviluppare una neutropenia, il cui grado e durata è direttamente correlato con il rischio di infezione fungina.<sup>2</sup>

L'incidenza di infezioni fungine invasive varia in diversi studi, tra il 2 e il 14% dei pazienti con immunodepressione dovuta a chemioterapia antitumorale, sia nei pazienti pediatrici<sup>3,4</sup> come nell'adulto.<sup>5,6</sup> Gli agenti causali più frequenti sono la *Candida spp.* e *Aspergillus spp.* con proporzioni variabili dal 50 al 70% per *Candida*,<sup>5</sup> assai più rare le infezioni da *Fusarium* o *Zigomiceti*.

Gli organi più colpiti sono i polmoni e più raramente il SNC, occasionali l'interessamento di reni e occhi o le disseminazioni sistemiche. La mortalità è elevata, intorno al 50%.<sup>1</sup> Per quanto riguarda l'età pediatrica, i fattori di rischio maggiori sono l'età superiore ai 10 anni, la leucemia mieloide o in ricaduta, una prolungata terapia antibiotica o cortisonica; per la candidiasi invasiva hanno importanza anche altri fattori tra cui presenza di CVC, nutrizione parenterale, colonizzazione mucosa da *Candida* ed insufficienza renale.<sup>2</sup>

Quando e come trattare queste infezioni, considerando anche il problema della tossicità e dei costi? Poiché il trattamento precoce ha un impatto significativo sulla mortalità,<sup>1,7</sup> la diagnosi precoce diventa importante; purtroppo la limitatezza di tecniche diagnostiche precoci ed affidabili ha portato oltre alla terapia dell'infezione accertata, all'utilizzo di strategie come la terapia empirica e quella pre-empirica; quest'ultima utilizza segni precoci di infezione, come l'immagine radiologica e la presenza di markers fungini, per identificare i

pazienti a maggiore rischio di avere un'infezione altamente probabile.

Il razionale del **trattamento empirico** deriva dalla esperienza fatta negli anni '70, in cui il successo ottenuto nella riduzione della mortalità grazie alla terapia empirica delle infezioni batteriche, ha suggerito di potere estendere lo stesso principio alle infezioni micotiche. Peraltro, i risultati ottenuti con questa strategia terapeutica sono stati certamente meno brillanti. Innanzitutto la persistenza della febbre nel paziente neutropenico in terapia antibiotica è solo in piccola parte dovuta a infezioni fungine invasive (IFI).<sup>8</sup> In questo senso i dati raccolti nella *Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica* (AIEOP) suggeriscono che sono stati diagnosticati solo 96 casi di IFI in 2 anni di osservazione di pazienti pediatrici in trattamento antitumorale,<sup>9</sup> il cui numero totale in Italia è compreso tra 1200 e 1500 all'anno. Assumendo che la capacità di reclutamento dell'AIEOP sia non inferiore al 70% dell'atteso, l'incidenza di IFI si aggirerebbe intorno all'1% dei casi trattati.

Vale la pena allora di fare una terapia empirica nel paziente pediatrico, neutropenico a causa di una chemioterapia antitumorale, per trattare precocemente infezioni fungine non evidenziabili coi metodi diagnostici a nostra disposizione - quindi in realtà una infezione che non siamo certi che esista? In altri termini, trattiamo inutilmente un ampio numero di pazienti per trattarne precocemente una assoluta minoranza. È stato calcolato che sia necessario trattare 100 pazienti per curare 1.8 episodi.<sup>13</sup> Ciononostante la terapia empirica è tuttora raccomandata da IDSA, ECIL, GITMO.<sup>14,16</sup>

Non esistono studi che dimostrino che la terapia empirica sia meglio del placebo nel ridurre la mortalità da IFI, in quanto questa indicazione si basa su studi vecchi e con pochi pazienti.<sup>11,12</sup> Uno studio recente che ha confrontato questi due approcci nel paziente adulto non ha evidenziato differenze di sopravvivenza, anche se nel braccio terapia empirica il numero di infezioni fungine è stato minore.<sup>10</sup>

Per cercare di dare una risposta a questo problema abbiamo iniziato uno studio prospettico, multicentrico, randomizzato, controllato per la valutazione della efficacia di due antifungini di uso molto comune, Caspofungina

versus Amfotericina B liposomiale, per il trattamento empirico della FUO nei bambini neutropenici in seguito a chemioterapia antitumorale.

Data la rilevanza di questo studio, è stata data molta attenzione alle modalità di registrazione e randomizzazione dei pazienti, che è stata eseguita interamente per via telematica utilizzando un sito web dedicato allo studio. I pazienti vengono preliminarmente divisi in alto e basso rischio sulla base di una serie di dati clinici fissati dal protocollo: i pazienti a basso rischio fanno parte di uno studio clinico a tre bracci (le due terapie antifungine ed un gruppo di controllo) mentre i pazienti ad alto rischio vengono assegnati ad uno studio a due soli bracci (le due terapie antifungine); il sistema verifica i criteri di arruolabilità previsti dal protocollo.

La realizzazione di una piattaforma web unica per l'immissione dei dati consente di trattare tutti i pazienti di questo trial multicentrico, come provenienti da un unico centro eliminando così una possibile fonte di variabilità e rendendo i dati omogenei e confrontabili. Infatti i criteri di arruolamento e di suddivisione in "alto" e "basso" rischio sono fissati centralmente in modo rigido e non sono modificabili localmente. Il processo di randomizzazione, ossia l'assegnazione del trattamento a ciascun paziente arruolato, avviene secondo un criterio di minimizzazione dello sbilanciamento generale fra i trattamenti all'interno di ciascuno strato (età, malattia di base, fase di terapia, profilassi antifungina), in modo da rendere il più possibile confrontabili i gruppi randomizzati. Lo studio ha un endpoint primario composto, in cui la risposta positiva (successo) è determinata dal verificarsi simultaneo di alcune condizioni: sfebbramento, sopravvivenza a 30 giorni, assenza di infezioni fungine fino a 30 giorni dopo il trattamento, nessuna modifica del trattamento randomizzato.

Lo studio è iniziato nel Marzo del 2006 ed ha arruolato ad oggi 109 pazienti. Nonostante la numerosità campionaria dello studio fosse maggiore, l'analisi ad interim suggerisce oggi la possibilità di chiudere l'arruolamento.

La **terapia mirata delle IFI documentate** riguarda un numero di casi assai limitato, in parte forse anche a causa della relativa ineffici-

cienza dei metodi di diagnosi oggi disponibili. Le attuali linee guida per il trattamento della candidemia nel paziente neutropenico suggeriscono l'utilizzo della Caspofungina, data l'efficacia e la ridotta tossicità, nella terapia sia empirica che dell'infezione accertata.<sup>17</sup> Per l'Aspergilloso ISDA raccomanda l'uso del Voriconazolo per la terapia di prima linea,<sup>7</sup> in base alla migliore sopravvivenza osservata in un trial randomizzato di confronto con Amfotericina B.<sup>18</sup> La clearance del voriconazolo nei bambini è più rapida che nell'adulto, suggerendo dosaggi più elevati ed eventualmente la sorveglianza dei livelli ematici nei casi con scarsa risposta clinica che può essere legata ad un livello ematico insufficiente.<sup>20</sup> La risposta risulta peggiore nei pazienti trapiantati e con aspergilloso extrapolmonare; come nell'adulto, anche in pazienti pediatriche può essere necessaria una terapia chirurgica.<sup>19</sup>

È sempre necessario considerare la possibilità di una infezione da Zigomiceti, in cui è indicata la terapia con Amfotericina B.

Quando un paziente sembra non rispondere ad una terapia che si ritiene adeguata, va considerata la possibilità che il giudizio di mancata risposta derivi in effetti dal criterio di valutazione: ad esempio la maggiore evidenza della lesione polmonare al controllo radiologico può dipendere dal recupero della conta dei neutrofili dopo una profonda neutropenia. Inoltre, va presa in considerazione la ipotesi che non si tratti di un'infezione fungina. Solo dopo aver escluso tutti questi possibili fattori confondenti è giustificato pensare ad una infezione fungina resistente e quindi esplorare la possibilità di una terapia di combinazione.<sup>21</sup>

## Bibliografia

1. Segal BH. Aspergillosis. *N Engl J Med* 2009;360:1870-84.
2. Prentice HG, Kibbler CC, Prentice AG. Towards a targeted, risk-based, antifungal strategy in neutropenic patients. *Br J Haematol* 2000;110:273-84.
3. Kobayashi R, Kaneda M, Sato T et al. The clinical feature of invasive fungal infection in pediatric patients with hematologic and malignant diseases: a 10-year analysis at a single institution at Japan. *Pediatr Hematol Oncol* 2008;30:886-90.
4. Kaya Z, Gursel T, Kocak U et al. Invasive fungal infections in pediatric leukemia patients receiving fluconazole prophylaxis. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:470-5.
5. Pagano L, Cairn M, Candoni A et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica* 2006;91:1068-75.
6. Auberger J, Lass-Flörl C, Ulmer H et al. Significant alterations in the epidemiology and treatment outcome of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies. *Int J Hematol* 2008;88:508-15.
7. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46:327-60.
8. Hakim H, Flynn PM, Knapp KM et al. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:623-9.
9. Castagnola E, Cesaro S, Giacchino M et al. Fungal infections in children with cancer: a prospective, multicenter surveillance study. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:634-9.
10. Cordonnier C, Pautas C, Maury S et al. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* 2009;48:1042-51.
11. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982;72:101-11.
12. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med* 1989;86:668-72.
13. Cisneros JM, Espigado I, Rivero A et al. Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. Empirical antifungal therapy in selected patients with persistent fever and neutropenia. *J Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23:609-14.
14. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;15:34:730-51.
15. Klastersky J. Empirical antifungal therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2004;23:105-12.
16. Marchetti O, Cordonnier C, Calandra T. Empiric antifungal therapy in neutropenic cancer patients with persistent fever. *ECIL. Eur J Cancer* 2007;5:32-42.
17. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:503-35.
18. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group. *N Engl J Med* 2002;347:408-15.
19. Cesaro S, Cecchetto G, De Corti F et al. Results of a multicenter retrospective study of a combined medical and surgical approach to pulmonary aspergillosis in pediatric neutropenic patients. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:909-13.
20. Pascual A, Calandra T, Bolay S et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis* 2008;46:201-11.
21. Cesaro S, Giacchino M, Locatelli F et al. Safety and efficacy of a caspofungin-based combination therapy for treatment of proven or probable aspergillosis in pediatric hematological patients. *BMC Infect Dis* 2007;7:28.

## Profilassi antifungina nel trapianto di cellule staminali emopoietiche

C. Girmenia

**Dipartimento di Ematologia, Oncologia, Anatomia Patologica e Medicina Rigenerativa, Azienda Policlinico Umberto I, Roma, Italy**

Le malattie fungine invasive (MFI) rappresentano un'importante complicanza nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (CSE).<sup>1,11</sup> Dati epidemiologici sono disponibili soprattutto per la popolazione generale di pazienti sottoposti a trapianto di CSE e pochi dati specifici per la popolazione pediatrica. Vi è la generale impressione che i pazienti pediatrici siano a minor rischio infettivo rispetto agli adulti anche nelle popolazioni sottoposte a procedure trapiantologiche che determinano profondi stati di immunocompromissione, tuttavia, tale dato non è stato ad oggi confermato da validi studi epidemiologici. Uno studio retrospettivo condotto nel periodo 1999-2003 in 11 centri trapianto italiani ha evidenziato un'incidenza di MFI provate e probabili del 7,8% con una mortalità attribuibile del 72,4%.<sup>12</sup> Le aspergillose invasive (AI) costituivano circa l'80% di tutte le infezioni fungine microbiologicamente documentate. In questo studio retrospettivo mancano dati relativi alla popolazione pediatrica. Un recente studio nell'ambito del registro TRANSNET, consorzio di 22 Centri trapianto di CSE gestito dal Centers for Disease Control and Prevention (CDC) statunitense, ha delineato le principali caratteristiche epidemiologiche delle MFI grazie ad una sorveglianza prospettica durante il periodo Marzo 2001- Marzo 2006.<sup>13</sup> In particolare, nel periodo Marzo 2001-Settembre 2005 sono stati riportati dati relativi a tutta la popolazione di pazienti sottoposti a trapianto di CSE in modo da poter offrire informazioni riguardanti anche l'incidenza di tali complicanze. Di 983 casi di MFI provate o probabili, in base alle definizioni dell'EORTC-MSG del 2008,<sup>14</sup> il 43% era rappresentato dalle AI, il 28% dalle candidosi invasive (CI), l'8% dalle zigomicosi invasive (ZI), il 3% dalle fusariosi invasive (FI), il 7% da infezioni da altri funghi filamentosi e circa il 3% da infezioni da lieviti diversi dalle CI. Tali dati, tuttavia, sono relativi a pazienti sottoposti sia a trapianto di CSE sia di origine allogenica che autologa i quali rappresentavano rispettivamente il 79% e il 21% della popolazione. Nella figura 1 viene riportata l'incidenza cumulativa a un anno delle MFI provate e probabili stratificata in base al tipo di trapianto. Tale incidenza è stata calcolata considerando una popolazione di circa 16.000 tra-

piani di CSE, di cui il 59% autologi. L'incidenza cumulativa complessiva è stata del 3,4%. In particolare, l'incidenza è stata dell'1,2% nel trapianto autologo, del 5,8% nel trapianto allogenico da donatore familiare compatibile, del 7,7% nel trapianto da donatore non familiare compatibile e del 8,1% nel trapianto da donatore familiare non compatibile. La sopravvivenza a un anno è stata del 33,6% per i pazienti con CI, del 28% per i pazienti con ZI, del 25,4% dei pazienti con AI e del 6,3% dei pazienti con FI. Per quanto riguarda la distribuzione delle MFI in base all'età, l'unico dato disponibile per la popolazione pediatrica (età <18 anni) è un'incidenza complessiva del 3,9% (54 casi di MFI su 1386 pazienti valutabili). Non sono stati riportati per la popolazione pediatrica dati relativi al tipo di trapianto, alle infezioni da singoli patogeni e alla sopravvivenza.

Probabilmente per la mancanza di informazioni epidemiologiche in grado di differenziare il rischio infettivo tra pazienti trapiantati adulti e pediatrici, le attuali linee guida relative alla profilassi antimicrobica nel trapianto di CSE non offrono specifiche indicazioni per la popolazione pediatrica.<sup>15-17</sup>

Recentemente il Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO) è stato promotore di una conferenza di consenso, sostenuta da 13 esperti nella ricerca e pratica clinica del trapianto di CSE (Expert Panel), finalizzata alla discussione di aspetti rilevanti nell'ambito delle MFI nel trapianto allogenico di CSE.<sup>18</sup> La profilassi delle MFI rappresentava un argomento importante di discussione anche alla luce del fatto che le attuali linee guida internazionali sono in grado di offrire solo alcune raccomandazioni in base agli studi disponibili in letteratura, mentre per molte specifiche situazioni cliniche inerenti il trapianto allogenico di CSE non vi sono indicazioni o suggerimenti operativi. La scelta di una strategia di profilassi antifungina deriva direttamente dalla definizione del rischio. Molti fattori inerenti le caratteristiche del paziente, la emopatia di base e le complicanze del trapianto stesso sono ben noti per essere associati ad un rischio aggiuntivo per MFI (Tabella 1), tuttavia gran parte di essi non sono in grado singolarmente di definire un livello di rischio tale da porre indicazione ad una specifica profilassi

antifungina estesa ai funghi filamentosi. L'Expert Panel ha quindi discusso sulla possibilità di una stratificazione dicotomica in rischio standard e alto rischio al momento e successivamente al trapianto, in modo da individuare l'indicazione o meno all'impiego di una profilassi attiva nei confronti dei funghi filamentosi, quindi diversa dal fluconazolo.

Al momento del trapianto, i criteri che singolarmente possono porre indicazione all'uso di una profilassi antifungina attiva anche verso i funghi filamentosi sono:

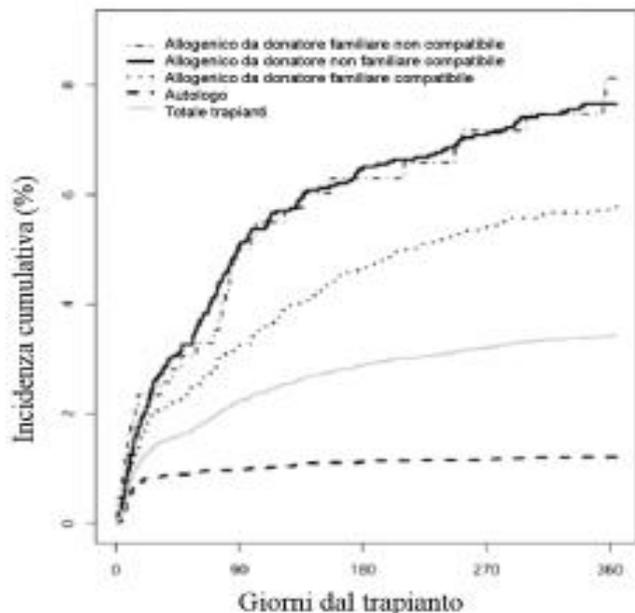
1. Una MFI antecedente al trapianto per la quale è quindi indicata una profilassi secondaria
2. Un trapianto da sangue di cordone ombelicale o da donatore aploidentico. Queste due particolari procedure trapianto logiche si possono associare ad un maggior rischio infettivo rispettivamente per il prolungato periodo di neutropenia prima dell'attecchimento e per la spiccata carenza della immunità cellulare adottiva soprattutto negli adulti.
3. La combinazione di più fattori indicati nella Tabella 1 che, a giudizio del medico, esponga il paziente ad un rischio particolarmente elevato

Successivamente al trapianto, i criteri che singolarmente possono porre indicazione all'uso di una profilassi antifungina attiva anche verso i funghi filamentosi sono:

1. Una GVHD acuta di grado elevato o cronica estesa
2. Una neutropenia (PMN <500/mmc) prolungata (oltre 3 settimane) o ricorrente
3. Un trattamento steroideo ad alto dosaggio (>2 mg/kg/die) per almeno una settimana
4. Infezioni ricorrenti da citomegalovirus che richiedano trattamento con ganciclovir

È facilmente comprensibile come per ogni paziente il livello di rischio e l'indicazione o meno alla profilassi possano variare nel corso della storia trapiantologica.

La prevenzione delle MFI nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico di CSE si basa su precauzioni ambientali e sulla profilassi farmacologica. Mentre vi è accordo riguardo alle misure di prevenzione ambientale, ben definite in letteratura e dalle linee guida, il ruolo della profilassi farmacologica è ancora oggetto di dibattito.<sup>19</sup> Nella tabella 2 sono sintetizzati gli



**Figura 1. Incidenza cumulativa di malattie fungine invasive in pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche nell'ambito della sorveglianza TRAN-SNET effettuata nel periodo Marzo - 2001 - Settembre 2005 (ref 13).**

centrico in doppio cieco pubblicato nel 2007 nel quale il posaconazolo (600 mg/die), in confronto al fluconazolo, è risultato più efficace nella prevenzione delle MFI, in particolare le AI, nei pazienti con GVHD, pur non incidendo sulla sopravvivenza.<sup>28</sup>

Al luce degli studi controllati su menzionati le linee guida internazionali sono state in grado di porre due sole indicazioni nella profilassi delle MFI nei pazienti sottoposti a trapianto allogeneico di CSE: l'impiego del fluconazolo durante la fase di attecchimento e del posaconazolo in corso di GVHD. Non vi sono infatti studi in grado di supportare una specifica profilassi farmacologica in particolari situazioni durante o dopo la fase di attecchimento anche se il rischio per infezioni da funghi filamentosi è elevato. L'Expert Panel ha quindi discusso su tali argomenti arrivando alla conclusione della possibile indicazione all'impiego di un antifungino ad ampio spettro endovenoso - come AmB liposomiale, itraconazolo, voriconazolo o una echinocandina - durante la fase di attecchimento nei pazienti ad alto rischio sottoposti a trapianto da sangue cordonale o da donatore aploidentico e dopo l'attecchimento in pazienti con GVHD intestinale nei quali l'assorbimento intestinale del posaconazolo potrebbe essere compromesso. In tale specifica situazione potrebbe inoltre essere indicato il dosaggio dei livelli sierici del posaconazolo per verificarne l'adeguato assorbimento.

Un importante aspetto di cui l'Expert Panel

studi prospettici controllati di profilassi antifungina nel trapianto di CSE ad oggi pubblicati.<sup>20-30</sup> Il fluconazolo (400 mg/die negli adulti e 6 mg/kg/die nei bambini) viene considerato il farmaco di scelta per la prevenzione delle infezioni da Candida.<sup>20-22</sup> Questo trattamento ha infatti dimostrato di essere efficace nei confronti dei lieviti ed ha dimostrato un impatto positivo sulla sopravvivenza a lungo termine probabil-

mente per le interferenze che i microrganismi intestinali, inclusi i funghi, possono avere sulla insorgenza di GVHD. Questo antifungino, tuttavia, presenta il grave limite della non efficacia nei confronti dei funghi filamentosi. Per questo, altri farmaci antifungini ad ampio spettro attivi anche verso i funghi filamentosi sono stati confrontati con il fluconazolo dimostrando efficacia variabile. Di grande interesse è lo studio multi-

**Tabella 1. Fattori di rischio per MFI durante il periodo precoce (giorni 1-39) e tardivo (giorni 40-100) dopo trapianto allogeneico di CSE.**

Fattori di rischio	Periodo post trapianto
<b>Caratteristiche dell'ospite</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Età avanzata</li> <li>Stato sierologico per CMV: R +/D- vs. R +/D+ vs. R-/D+ vs. R-/D-</li> <li>Co-morbidity (p.es. diabete, patologie polmonari croniche)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Soprattutto tardivo</li> <li>Soprattutto tardivo</li> <li>Tutti i periodi</li> </ul>
<b>Situazione delle emopatia di base</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Emopatia maligna ad alto rischio: patologie diverse da leucemia acuta in prima remissione, leucemia mielocida cronica in fase cronica, mielodisplasia, aplasia midollare, emopatie non maligne.</li> <li>Storia di pregressa infezione fungina invasiva</li> <li>Sovraccarico di ferro</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tutti i periodi</li> <li>Soprattutto precoce</li> <li>Tutti i periodi</li> </ul>
<b>Complicazioni del trapianto di CSE</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tipo di donatore: HLA non compatibile vs. HLA compatibile and donatore familiare vs. donatore non familiare</li> <li>Fonte di cellule staminali: sangue di cordone ombelicale vs. midollo osseo vs. cellule staminali periferiche</li> <li>TBI nel condizionamento</li> <li>ATG nel condizionamento</li> <li>Manipolazione delle cellule staminali (p.es selezione delle CD4 cells, deplezione delle celluleT)</li> <li>Grave GVHD acuta e cronica</li> <li>Uso di steroidi: &gt;2 mg/kg/die vs. &lt; 2 mg/kg/die</li> <li>Sviluppo di malattia da CMV</li> <li>Durata della neutropenia (&lt; 500 cells/ml)</li> <li>Durata della linfopenia (300 cells/ml)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tutti i periodi</li> <li>Soprattutto precoce</li> <li>Soprattutto precoce</li> <li>Soprattutto precoce</li> <li>Tutti i periodi</li> <li>Tardivo</li> <li>Tutti i periodi</li> <li>Tutti i periodi</li> <li>Tutti i periodi</li> <li>Tutti i periodi</li> </ul>

Tabella 2. Sintesi dei principali studi di profilassi antifungina nel trapianto allogenico di CSE.

Referenza bibliografica	Schema di profilassi	Risultati
Goodman et al, 1992 (20) Slavin et al, 1995 (21) Marr et al 2000 (22)	Fluconazolo vs placebo	Il fluconazolo somministrato nei primi 75-100 giorni dal trapianto è efficace nel ridurre l'incidenza di infezioni da Candida ed il suo impiego si associa a vantaggi in termini di sopravvivenza a lungo termine. Non attivo verso i funghi filamentosi.
Wolff et al, 2000 (23) Koh et al, 2002 (24)	Fluconazolo vs AmB desos	Nessuna differenza in termini di incidenza di MFI e mortalità. Meno effetti collaterali con l'uso del fluconazolo.
Winston et al, 2003 (25) Marr et al, 2004 (26)	Itraconazolo vs fluconazolo	L'uso di itraconazolo si associava a minore incidenza di infezioni da <i>C. glabrata</i> , <i>C. krusei</i> e <i>Aspergillus</i> spp. Nessuna differenza di sopravvivenza. Itraconazolo frequentemente sospeso per tossicità o intolleranza gastroenterica.
Van Burik et al, 2004 (27)	Micafungin vs fluconazolo	Micafungin più efficace nel prevenire le infezioni da <i>Aspergillus</i> (differenza non significativa). Meno eventi avversi nei pazienti trattati con micafungin.
Ullmann et al, 2007 (28)	Posaconazolo vs fluconazolo	Riduzione delle MFI nei pazienti trattati con posaconazolo, incluse le aspergillosi. Non differenza di sopravvivenza ed eventi avversi.
Wingard et al 2007 (29)	Voriconazolo vs fluconazolo	Simile incidenza di MFI ma minore incidenza di aspergillosi nei pazienti trattati con voriconazolo. Non differenze di sopravvivenza.
Marks et al 2009 (30)	Voriconazole vs itraconazole	Il successo della profilassi è stato maggiore nei pazienti trattati con voriconazolo, ma non vi è stata differenza nella incidenza di MFI e nella sopravvivenza.

ha discusso è rappresentato dalla strategia diagnostica per monitorare l'efficacia della profilassi antifungina sottolineando che tale strategia dovrebbe avere un elevato potere predittivo positivo per diagnosticare precocemente eventuali MFI intercorrenti e un adeguato potere predittivo negativo tale da essere in grado di escludere una simile evenienza ed evitare un'erronea valutazione di fallimento della profilassi. Tale strategia diagnostica può essere costituita da una sorveglianza microbiologica clinica - dosaggio dei livelli sierici di galattomannano di *Aspergillus* due-tre volte a settimana - durante il periodo di alto rischio infettivo nei pazienti che potrebbero manifestare una MFI in maniera oligosintomatica o da una approccio diagnostico intensivo - dosaggio del galattomannano per tre giorni consecutivi ed una TC del torace - nella eventualità di una sintomatologia clinica che possa far sospettare l'insorgenza di una MFI. Questi due approcci non si escludono a vicenda in quanto nei pazienti a basso rischio può essere indicato il solo approccio diagnostico intensivo in base ad indicazione clinica, mentre nei pazienti ad alto rischio può essere indicata sia una sorveglianza che un eventuale approccio diagnostico intensivo.

Come già sottolineato, un particolare limite

che caratterizza le linee guida in ambito trapiantologico è la difficoltà di differenziare le indicazioni in base all'età dei pazienti. Il fatto che il rischio di sviluppare una MFI sia inferiore nei bambini rispetto agli adulti è un'opinione alquanto diffusa anche se non supportata da solidi studi epidemiologici, tuttavia, nella pratica clinica gli approcci antifettivi solitamente non differiscono in maniera significativa in base all'età del paziente.

## Bibliografia

- Marr KA, Carter RA, Crippa F et al. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients *Clin Infect Dis* 2002;34:909-17.
- Marr KA, Carter RA, Boeckh M et al. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood* 2002;100:4358-66.
- Fukuda T, Boeckh M, Carter RA et al. Risks and outcomes of invasive fungal infections in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants after nonmyeloablative conditioning *Blood* 2003;102:827-33
- Saavedra S, Sanz GF, Jarque I, et al. Early infections in adult patients undergoing unrelated donor cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002;30:937-43.
- Safdar A, Rodriguez GH, De Lima MJ, et al. Infections in 100 cord blood transplantations: spectrum of early and late post transplant infections in adult and pediatric patients 1996-2005. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:324-33.
- Miyakoshi S, Kusumi E, Matsumura T, et al. Invasive fungal infection following reduced-intensity cord blood transplantation for adult patients with hematologic diseases. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:771-7.
- Parody R, Martino R, Rovira M et al. Severe infections after unrelated donor allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults: comparison of cord blood transplantation with peripheral blood and bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12:734-48.
- Barker JN, Hough RE, van Burik JA et al. Serious infections after unrelated donor transplantation in 136 children: impact of stem cell source. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:362-70.
- Koh LP, Rizzieri DA, Chao NJ. Allogeneic hematopoietic stem cell transplant using mismatched/haploidentical donors. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:1249-67.
- Upton A, Kirby KA, Carpenter P et al. Invasive aspergillosis following hematopoietic cell transplantation: outcomes and prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis* 2007;44:531-40.
- Garcia-Vidal C, Upton A, Kirby KA, Marr A.

- Epidemiology of invasive mold infections in allogeneic stem cell transplant recipients: biological risk factors for infection according to time after transplantation. *Clin Infect Dis* 2008;47:1041-50.
12. Pagano L, Cairra M, Nosari A et al. Fungal infections in recipients of hematopoietic stem cell transplants: results of the SEIFEM B-2004 study-Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine Nelle Emopatie Maligne. *Clin Infect Dis* 2007;45:1161-70.
  13. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ et al. Prospective Surveillance for Invasive Fungal Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients, 2001-2006: Overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis* 2010;50:1091-100.
  14. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46:1813-21.
  15. Dykewicz CA, Centers for Disease Control and Prevention (U.S.), Infectious Diseases Society of America, American Society of Blood and Marrow Transplantation. Summary of the Guidelines for Preventing Opportunistic Infections among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis* 2001;33:139-44.
  16. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46:327-60.
  17. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:503-35.
  18. Girmenia C, Barosi G, Aversa F et al. Prophylaxis and treatment of invasive fungal diseases in allogeneic stem cell transplantation: results of a consensus process by Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Clin Infect Dis* 2009;49:1226-36.
  19. Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E et al. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2007;25:5471-89.
  20. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1992;326:845-51.
  21. Slavin MA, Osborne B, Adams R, et al. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation: a prospective, randomized, double-blind study. *J Infect Dis* 1995;171:1545-52.
  22. Marr K, Seidel K, Slavin M et al. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood* 2000;96:2055-61.
  23. Wolff SN, Fay J, Stevens D et al. Fluconazole vs low-dose amphotericin B for the prevention of fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation: a study of the North American Marrow Transplant Group. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:853-9.
  24. Koh LP, Kurup A, Goh YT et al. Randomized trial of fluconazole versus low-dose amphotericin B in prophylaxis against fungal infections in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol* 2002;71:260-7.
  25. Winston DJ, Maziarz RT, Chandrasekar PH et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients. A multicenter, randomized trial. *Ann Intern Med* 2003;138:705-13.
  26. Marr KA, Crippa F, Leisenring W et al. Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants. *Blood* 2004;103:1527-33.
  27. Van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE et al. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2004;39:1407-16.
  28. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007;356:335-47.
  29. Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ et al. Results of a Randomized, Double-Blind Trial of Fluconazole (FLU) vs. Voriconazole (VORI) for the Prevention of Invasive Fungal Infections (IFI) in 600 Allogeneic Blood and Marrow Transplant (BMT) Patients. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2007;110:163.
  30. Marks D, Kibbler C, Pagliuca A et al. Voriconazole vs itraconazole for primary prophylaxis of invasive fungal infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. 49th ICAAC, San Francisco, Sept 12-15, 2009. Abstract M-1249a.

# La terapia dell'aspergillosi invasiva nel paziente pediatrico sottoposto a trapianto di cellule staminali allogeniche

S. Cesaro, C. Cugno, E. Bonetti, A. Zaccaron, R. Balter<sup>2</sup>

*Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Integrata di Verona*

L'aspergillosi invasiva (AI) è un'infezione gravata da elevata morbilità e mortalità nel paziente immunocompromesso. Come nell'adulto, anche nel paziente pediatrico l'immunodeficienza secondaria a trattamenti chemioterapici o immunosoppressivi prolungati ed intensi rappresenta il maggiore fattore predisponente per lo sviluppo di AI. Una parte delle AI pediatriche è riscontrata anche in pazienti affetti da immunodeficienze primitive come la malattia granulomatosa cronica e la sindrome di Job.<sup>1</sup>

I dati epidemiologici limitati sull'AI in età pediatrica ed adolescenziale indicano che l'*Aspergillus fumigatus* è il ceppo più frequentemente implicato, seguito da *Aspergillus flavus*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus niger* e *Aspergillus nidulans*, quest'ultimo soprattutto nei pazienti affetti da malattia granulomatosa cronica.<sup>1,2</sup>

L'organo più colpito è in genere il polmone, coinvolto nel 60-80% dei casi, ma a differenza dell'adulto, sono descritte più frequentemente nel bambino le localizzazioni extra-polmonari, in modo particolare alla cute.<sup>1,3,4</sup> Nei pazienti ematologici l'AI è stata gravata per decenni da un'elevata mortalità che nei soggetti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) raggiungeva il 90%. Una recente analisi retrospettiva su pazienti pediatrici sottoposti a TCSE allogenico nel periodo compreso tra gennaio 1986 e dicembre 2000, cioè prima dell'avvento delle nuove classi di farmaci antifungini come i triazolici e le echinocandine, ha mostrato un'incidenza di AI documentate o probabili del 2,7% con una mortalità del 90% e un tempo mediano di sopravvivenza di 23 giorni, range 2-90.<sup>5</sup>

In effetti, prima del 2000 i dati disponibili sull'AI davano una prognosi estremamente sfavorevole. In un lavoro retrospettivo monocentrico precedente in cui gli autori avevano valutato la sopravvivenza di 66 pazienti pediatrici che in un arco di 34 anni avevano avuto la diagnosi di aspergillosi documentata ed erano stati trattati prevalentemente con amfotericina B desossicolata la mortalità a 1 anno risultava dell'85%. La prognosi era estremamente grave nei 13 pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo in quanto l'infezione aveva un esito infausto in tutti.<sup>6</sup>

L'avvento di nuovi farmaci antifungini

come il voriconazolo e la caspofungina e l'uso della formulazione liposomiale di amfotericina B, ha permesso di ampliare le scelte terapeutiche e di migliorare le possibilità di cura dell'AI. Due recenti studi randomizzati hanno confrontato come terapia di prima linea dell'AI documentata o probabile il voriconazolo contro l'amfotericina B desossicolata (o in caso di intolleranza l'itraconazolo) e l'amfotericina liposomiale 3 mg/kg contro 10 mg/kg. Questi studi hanno evidenziato che il voriconazolo è superiore in termini di sopravvivenza a 12 settimane, efficacia, e tollerabilità rispetto all'amfotericina B desossicolata e che risultati analoghi possono essere ottenuti con la formulazione liposomiale di amfotericina B a 3 mg/kg.<sup>7,8</sup> Sulla base di questi studi questi 2 farmaci sono raccomandati come terapia di prima linea per l'AI da alcune importanti società scientifiche: *Infectious Disease Society of America*, *German Society of Hematology and Oncology*, *European Conference on Infections in Leukaemia*.<sup>9,11</sup>

Contrariamente all'adulto, i dati relativi alla terapia dell'AI nei pazienti pediatrici, neutropenici o sottoposti a TCSE, sono molto limitati, e negli studi prospettici in cui sono arruolati bambini o adolescenti, i dati pediatrici quasi sempre non sono riportati separatamente.<sup>7,8</sup> Questo ha finora impedito l'elaborazione di raccomandazioni specifiche per l'età pediatrica per cui le scelte terapeutiche sono tuttora basate sull'estrapolazione dei risultati degli studi prospettici condotti negli adulti, oppure su dati di studi osservazionali, protocolli di salvataggio e studi non controllati. Questo può determinare un ritardo accesso dei pazienti pediatrici a farmaci salvavita, oppure un loro utilizzo *off-label* senza le adeguate conoscenze di farmacocinetica e di posologia ottimale. Il voriconazolo è stato il primo tra i farmaci di nuova generazione ad essere usato in ambito pediatrico come seconda linea in pazienti refrattari ed intolleranti all'amfotericina-B desossicolata con percentuali di risposta completa o parziale promettenti: 43% in caso di aspergillosi, 63% in caso di *Scedosporium*, e 38% nei pazienti sottoposti a TCSE allogenico.<sup>12</sup> Si deve però sottolineare che nei primi anni di utilizzo della preparazione endovenosa nel bambino è stato impiegato ad una posologia insufficiente

te ad ottenere dei livelli ematici ottimali superiori a 1000 ng/mL: 8 mg/kg/die invece di 14 mg/kg/die. Valori ematici di voriconazolo inferiori a questa soglia sono stati associati ad un aumento della mortalità di 2.6 volte.<sup>13</sup> Altro esempio è il posaconazolo, antifungino ad ampio spettro dimostratosi efficace nel trattamento di salvataggio di AI e di altre micosi da muffe non aspergillari, che ad oggi non è nota la posologia ottimale per il bambino, soprattutto di età inferiore a 8 anni.<sup>14</sup>

Un recente analisi multicentrica su 139 casi di AI pediatrici diagnosticati tra il 2000 e il 2005 ha mostrato che il farmaco più usato negli Stati Uniti è l'amfotericina liposomiale (Ambisome), impiegata nel 57% dei casi seguita dal voriconazolo, usato nel 53% dei pazienti e dalla caspofungina, usata nel 42%. Un dato interessante è che solo il 21% dei pazienti sono stati trattati con 1 solo antifungino dopo la diagnosi di AI mentre il 34% è stato trattato con almeno 2 antifungini e il 45% con almeno 3 antifungini.<sup>1</sup> Nonostante la possibilità data dai nuovi farmaci di variare la terapia antifungina, la mortalità da AI in età pediatrica è rimasta elevata, pari al 52.5% ed è rimasta particolarmente sfavorevole per i pazienti sottoposti a TCSE allogenico, pari al 78%. Sempre in questo studio, in caso di AI, il TCSE allogenico si associava ad una probabilità di decesso 6.5 volte superiore rispetto ai pazienti non sottoposti a TCSE. La possibilità di eseguire la chirurgia riduceva invece il rischio di decesso del 70%.

La disponibilità di farmaci antifungini con meccanismo d'azione diverso ha aperto la strada al loro uso combinato nel tentativo di ottenere un effetto sinergico positivo e di aumentare la percentuale di risposte soprattutto nei pazienti più a rischio come i soggetti sottoposti a TCSE. Uno studio pilota di qualche anno fa in pazienti adulti aveva trovato che la combinazione di voriconazolo e caspofungina si associava ad una maggiore sopravvivenza a 3 mesi dalla diagnosi di AI rispetto a un gruppo di controllo storico trattato solo con voriconazolo.<sup>15</sup> Uno studio più recente in pazienti ematologici neutropenici adulti ha trovato una percentuale superiore di risposte favorevoli, 67% contro 27%, con l'uso di Ambisome e caspofungina rispetto al solo Ambisome.<sup>16</sup> In realtà, la superiorità della

terapia di combinazione deve ancora essere dimostrata e attualmente è viene considerata una scelta basata su evidenze limitate. In uno studio retrospettivo condotto dal CSD-Infezioni dell'AIEOP è stato analizzato l'efficacia e la sicurezza della terapia di combinazione su 13 pazienti pediatrici sottoposti a TCSE allogenico. In questo studio la sopravvivenza dopo 100 giorni dalla diagnosi di AI è stata del 52% mentre la sopravvivenza globale è stata del 32% dopo una mediana di follow-up di 0,7 anni. Il TCSE assieme alla ricaduta della malattia di base sono risultati in analisi multivariata fattori predittivi sfavorevoli per la sopravvivenza.<sup>4</sup> Questo conferma ulteriormente che l'AI nel paziente trapiantato presenta sempre una prognosi peggiore rispetto ad altre categorie di immunodepressi anche se è stato possibile osservare un incremento delle risposte favorevoli e della sopravvivenza rispetto agli anni novanta. In genere, la grave compromissione del sistema fagocitario rappresenta uno dei principali fattori di rischio per la comparsa di AI nei soggetti in chemioterapia. Nel paziente trapiantato invece, fino ai 2/3 dei casi di AI si verifica in pazienti non neutropenici e ad attecchimento avvenuto. Questo fatto ha posto l'attenzione sull'importanza della risposta immunitaria T mediata contro le infezioni fungine. I pazienti che superano un'AI mostrano infatti un significativo aumento di linfociti T aspergillus-specifici in grado di produrre interferon gamma. Il controllo dell'infezione sembra quindi legato a meccanismi di attivazione di una risposta di tipo T-helper specifica. Il mantenimento di questa immunità specifica mediante l'allestimento preventivo di cloni anti-aspergillari e la loro infusione nel primo mese post-TCSE è in grado di proteggere il paziente sottoposto a TCSE aploidentico, marcatamente immunodepresso dalla comparsa di AI. Perruccio e coll. usando un metodo di terapia cellulare immunoadottiva antiaspergillare hanno ottenuto la guarigione di 9 di 10 pazienti con AI mentre in un gruppo di controllo storico la semplice terapia antifungina aveva ottenuto la solo in 6 su 13 pazienti.<sup>17</sup> La terapia immunoadottiva richiede laboratori sofisticati, abilitati alla preparazioni cellulari per uso clinico e l'identificazione del candidato alla terapia cellulare prima dell'effettuazione del trapianto stesso

dato il tempo necessario all'allestimento delle colture specifiche (almeno 25 giorni). Recentemente, è stato messo a punto un sistema che permetterebbe di abbreviare il tempo necessario per la preparazione delle linee cellulari specifiche per l'aspergillo in 1-13 giorni.<sup>18</sup> Questo sistema potrebbe favorire la diffusione della terapia immunoadottiva soprattutto nei pazienti ad alto rischio che sono gravati ancora da un'elevata mortalità.

In conclusione, la prognosi dei pazienti con AI dopo TCSE è sicuramente migliorata in questo ultimo decennio anche se i risultati non sono ancora soddisfacenti. Le nuove classi di farmaci hanno contribuito in maniera decisiva a questo miglioramento ma, al momento, l'effetto positivo del loro uso sembra aver raggiunto un limite non superabile. L'uso combinato di farmaci antifungini associato ad una chirurgia aggressiva, laddove possibile, e ad una diagnosi rapida e precoce rappresentano i cardini futuri per tentare di migliorare ulteriormente i risultati finora ottenuti. Il miglioramento del recupero immunologico post-TCSE mediante l'uso di terapia immunoadottiva rappresenta invece lo strumento più promettente per abbattere l'elevata mortalità da AI nei pazienti sottoposti a TCSE.

## Bibliografia

- Burgos A, Zautis TE, Dvorak CC et al. Pediatric invasive aspergillosis: a multicenter retrospective analysis of 139 contemporary cases. *Pediatrics* 2008;121:1286-94.
- Segal BH, DeCarlo ES, Kwon-Chung KJ et al. *Aspergillus nidulans* infection in chronic granulomatous disease. *Medicine* 1998;77:345-54.
- Rubio PM, Sevilla J, Gonzalez-Vincent M et al. Increasing incidence of invasive aspergillosis in pediatric hematology oncology patients over the last decade: a retrospective single centre study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:642-6.
- Cesaro S, Giacchino M, Locatelli F et al. Safety and efficacy of caspofungin-based combination therapy for treatment of proven or probable aspergillosis in pediatric hematological patients. *BMC Infect Dis* 2007;7:28.
- Crassard N, Hadden H, Pondarré C et al. Invasive aspergillosis and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: a 15-year experience. *Transpl Infect Dis* 2008;10:177-83.
- Abbasi S, Shenep JL, Hughes WT, Flynn PM. Aspergillosis in children with cancer: a 34-year experience. *Clin Infect Dis* 1999;29:1210-9.
- Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347:408-15.
- Cornely OA, Maertens J, Bresnik M et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis* 2007;44:1289-97.
- Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46:327-60.
- Bohme R, Ruhnke M, Buchheidt D et al. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients—recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology. *Ann Hematol* 2009;88:97-110.
- Herbrecht R, Fluckiger U, Gachot B et al. Antifungal therapy in leukemia patients. 2009 update of ECIL1 and ECIL 2 guidelines. <http://www.ebmt.org/5WorkingParties/IDWP/wp-arties-id.html>
- Walsh TJ, Lutsar I, Driscoll T et al. Voriconazole in the treatment of aspergillosis, scedosporiosis and other invasive fungal infections in children. *Ped Infect Dis J* 2002;21:240-8.
- Neely M, Rushing T, Kovacs A et al. Voriconazole pharmacokinetics and pharmacodynamics in children. *Clin Infect Dis* 2010;50:27-36.
- Krishna G, Sansone-Parsons A, Martinho M et al. Posaconazole plasma concentrations in juvenile patients with invasive fungal infections. *Antimicrob Agent Chemother* 2007;51:812-8.
- Marr K, Boeckh M, Carter RA et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2004;39:797-802.
- Caillot D, Thiebaut A, Herbrecht R et al. Liposomal amphotericin B in combination with caspofungin for invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies. *Cancer* 2007;110:2740-6.
- Perruccio K, Tosti A, Burchielli E et al. Transferring functional immune responses to pathogens after haploidentical hematopoietic transplantation. *Blood* 2005;106:4397-406.
- Tramsen L, Koehl U, Tonn T et al. Clinical-scale generation of human anti-*Aspergillus* T cells for adoptive immunotherapy. *Bone Marrow Transplant* 2009;43:13-9.

# Drepanocitosi: linee guida di follow-up e terapia

G. Russo

*Centro di Riferimento Regionale di Ematologia ed Oncologia Pediatrica Università di Catania*

## Introduzione

La malattia drepanocitica è la più frequente emoglobinopatia presente in Italia. Essa è presente sia nella forma omozigote (SS) che nella forma di eterozigosi composta (S-Th), condizione dovuta alla interazione del gene dell'Hb S con il gene  $\beta$  talassemico e, in una minoranza di casi, come eterozigosi composta Hb S/altra emoglobina (HbC, Hb Lepore, Hb D etc.).

In particolare, essa è endemica in Sicilia e nell'Italia meridionale. In seguito alle migrazioni nazionali, verificatesi nel dopoguerra, la malattia si è diffusa in tutto il territorio nazionale, soprattutto nelle aree industrializzate dell'Italia settentrionale.<sup>1</sup>

Durante gli ultimi anni il dilagante fenomeno dell'immigrazione da paesi dove la malattia ha una elevata prevalenza ha contribuito ad una ulteriore diffusione della SCD in Italia.<sup>2</sup> Pertanto, nel giro di pochi anni, molti centri di Ematologia Pediatrica si sono trovati a dovere prestare assistenza sanitaria ad un numero consistente e crescente di bambini affetti da SCD,<sup>3</sup> con tutte le difficoltà conseguenti alla gestione di una condizione cronica, che affligge pazienti immigrati e quindi con prevedibile disagio economico-sociale-culturale, condizione per la quale, finora, non c'è stata una rete assistenziale nazionale che abbia uniformato la gestione clinica dei pazienti.

## Metodi

Durante la riunione del CSS AIEOP "Patologia del Globulo Rosso", coordinato da Silverio Perrotta, tenutasi a Napoli il 22/02/2008, è stato quindi avviato il progetto "Raccomandazioni nella gestione del bambino con anemia drepanocitica" con l'obiettivo di preparare un documento fruibile sul sito AIEOP rivolto ai Medici, agli Operatori Sanitari coinvolti nella gestione del bambino con malattia drepanocitica e ai genitori/pazienti, contenente informazioni, basate sulle evidenze disponibili, utili e condivise.

L'iniziativa è stata presentata a tutti i centri AIEOP, con relativo invito ad aderire al progetto a chiunque fosse interessato. È stato quindi costituito un gruppo di lavoro costituito da ematologi pediatri dei centri AIEOP, che ha indivi-

duato gli argomenti da trattare. Ogni componente del gruppo ha quindi preparato una bozza preliminare di uno o più argomenti, che è stata poi sottoposta a revisione collegiale.

Per la preparazione dei singoli capitoli, la metodologia seguita è stata la seguente.

I Raccolta dei dati esistenti in letteratura utilizzando, come fonti, Pubmed, Cochrane, EMBASE, etc. ed attribuzione a ciascuna voce bibliografica pertinente del grado di evidenza secondo la seguente scala:

- I (il più alto) Studio clinico randomizzato con alto valore statistico
- II Studio clinico randomizzato con valore statistico limitato
- III Studio clinico non randomizzato con gruppo di controllo
- IV Studio clinico non randomizzato con gruppo di controllo storico
- V (il più basso) Descrizione di casistica, senza gruppo di controllo

2. Sulla base delle conoscenze desumibili dalla letteratura, sono stati preparati i diversi capitoli contenenti una breve parte descrittiva, in cui è riassunta lo stato delle conoscenze; e una parte delle raccomandazioni, formulata in enunciati. Ogni enunciato è scaturito dalle evidenze della letteratura; laddove le evidenze non fossero sufficienti, il gruppo di lavoro ha formulato specifiche affermazioni, validate in sede plenaria, riportate nel documento come parere e non evidenza. Accanto ad ogni enunciato è stata quindi riportato uno score di forza della raccomandazione stessa secondo la seguente classificazione:

**A** enunciato fondato sull'esistenza di almeno uno studio randomizzato (livello di evidenza della letteratura I-II)

**B** enunciato desumibile da studi di buona qualità, anche se non randomizzati (livello di evidenza III-IV)

**C** enunciato basato su casi clinici (livello di evidenza V), esperienza clinica di gruppi autorevoli, review, opinione del gruppo di lavoro.

Tutte le parti dell'intero documento sono state lette, riviste, discusse, corrette dall'intero gruppo durante le seguenti riunioni collegiali, tenutesi tutte in Clinica Pediatrica a Napoli.

29 settembre 2008

2-3 febbraio 2009

20-21 aprile 2009

24-25 novembre 2009

3 maggio 2010 (in programma al momento della preparazione del presente documento)

I componenti del gruppo sono: Maddalena Casale (Napoli), Andrea Ciliberti (S. Giovanni Rotondo), Raffaella Colombatti (Padova), Domenico De Mattia (Bari), Gian Carlo Del Vecchio (Bari), Benedetta Fabrizzi (Ancona), Paola Giordano (Bari), Valentina Kiren (Trieste), Saverio Ladogana (S. Giovanni Rotondo), Nicoletta Masera (Monza), Agostino Nocerino (Udine), Lucia Notarangelo (Brescia), Giovanni Palazzi (Modena), Claudia Pasqualini (Ancona), Silverio Perrotta (Napoli), Anna Pusiol (Udine), Giovanna Russo (Catania), Laura Sainati (Padova), Piera Samperi (Catania), Paola Saracco (Torino), Marco Zecca (Pavia).

## Risultati

Riporto di seguito il contributo che ciascun capitolo apporta in maniera significativa alla gestione della SCD. Per la trattazione sistematica rimando all'intero documento che sarà presto disponibile in versione finale sul sito AIEOP.

*Screening neonatale.* Sebbene non vi siano studi randomizzati e controllati che provino l'efficacia dello screening neonatale, l'importanza dello stesso è supportata dal trial sull'utilizzo della profilassi con penicillina.<sup>4</sup> Pertanto lo screening neonatale è raccomandato; allo screening deve seguire un programma di informazione e follow-up, la presa in carico del paziente con la messa in atto delle adeguate misure.

*Crisi dolorose vaso occlusive (VOC).* Le VOC possono essere considerate la manifestazione clinica distintiva della malattia drepanocitica, possono interessare tutti i distretti corporei, variano per gravità e per tempo che intercorre fra una crisi e l'altra, possono essere il punto di inizio di altre complicazioni gravi, quali lo stroke, o la sindrome acuta polmonare (ACS). I punti di forza di questo capitolo sono: la proposta di scale per la valutazione del dolore adatte alle varie età, di facile applicazione e ampiamente diffuse nella pratica clinica; la conseguente "stadiazione" del dolore, premessa indispensabile alla individuazione del tipo di approccio farmacologico necessario; la descrizione della Scala Analgesica; la raccomandazione di trattare il dolore prontamente, efficace-

mente, con invito alla rivalutazione tempestiva e relativo eventuale aggiustamento della terapia; la descrizione delle indicazioni, laddove necessario, all'uso di morfina, farmaco oggi sottoutilizzato anche a causa di pregiudizi circa una sua eventuale pericolosità in pediatria.

**Prevenzione e terapia delle infezioni.** La maggiore causa di mortalità e morbilità nei lattanti e nei bambini piccoli con malattia drepanocitica sono le infezioni invasive, dunque risulta evidente che prevenzione e trattamento immediato ed aggressivo sono il cardine della corretta gestione del paziente drepanocitico.

La profilassi penicillinica, da quando è stata introdotta, ha prodotto una netta riduzione delle infezioni pneumococciche invasive, tanto da incentivare il ricorso a programmi di screening neonatale, che consentano l'inizio della profilassi antibiotica dal secondo mese di vita.<sup>4</sup> È raccomandato quindi iniziare la profilassi antibiotica tra il 2° e il 3° mese di vita nei bambini che hanno avuto diagnosi neonatale di malattia drepanocitica. Vengono anche riportati schemi alternativi laddove la somministrazione di penicillina non sia attuabile.

I bambini con malattia drepanocitica devono eseguire tutte le vaccinazioni previste per i bambini sani e praticare ulteriori vaccinazioni al fine di prevenire le infezioni a cui risultano più esposti. Vengono riportate le raccomandazioni per le vaccinazioni contro pneumococco, haemophilus, meningococco, influenza, epatite B, salmonella. Per ognuna di queste vengono descritti in dettaglio dosi, tempi, modalità, distinti, ove necessario, per fascia di età.

Viene affrontato l'approccio al bambino con febbre, con una guida pratica per individuare il paziente ad alto rischio di complicanze infettive con indicazioni specifiche circa il ricovero e il tipo di monitoraggio da effettuare.

**Accidenti cerebrovascolari.** Gli eventi cerebrovascolari (stroke) rappresentano una delle più frequenti complicanze della SCD. Il capitolo riporta i trattamenti appropriati per la terapia in acuto dello stroke, ma soprattutto espone lo stato attuale delle conoscenze sulla prevenzione di questa invalidante e frequente complicazione. La profilassi primaria si fonda sull'identificazione dei pazienti a rischio di stroke, prima che abbiano un evento cerebrovascolare. Questo oggi è possibile tramite lo screening con eco-doppler trans cranico (TCD), metodica non invasiva che permette di misurare la velocità di flusso sanguigno di alcune arterie cerebrali. È dimostrato che velocità di flusso elevate si associano ad un rischio di stroke significativamente più elevato. Si raccomanda screening TCD annuale a partire dai 24 mesi di vita.<sup>5</sup> Se il test è normale si raccomanda la ripetizione dopo 12 mesi; se il test è tra 170-200 va ripetuto entro 3 mesi. I soggetti con TCD >200 cm/s devono ripetere un secondo test e se confermato patologico è raccomandato il programma trasfusionale. La profilassi secondaria, cioè per chi ha già avuto

un episodio cerebro-vascolare, si rende necessaria per l'elevato rischio di ricorrenza; anche in questo caso c'è l'indicazione al regime trasfusionale cronico; vengono discusse le controverse circa la durata del trattamento trasfusionale, le modalità (trasfusioni semplici o ex sanguino-trasfusione), le possibili alternative non trasfusionali, quali la somministrazione di idrossiurea.

**Manifestazioni polmonari.** L'ACS viene definita come comparsa di un nuovo infiltrato all'Rx torace in associazione con una delle seguenti: febbre, dispnea, dolore toracico, desaturazione. Rappresenta la seconda causa di ricovero per pazienti con SCD ed una delle principali cause di mortalità. Vengono descritte le caratteristiche cliniche specificatamente pediatriche e vengono riportate idonee raccomandazioni per la diagnosi, il monitoraggio clinico-strumentale e per la terapia. Le raccomandazioni sono: l'ACS è una manifestazione grave e pertanto il paziente va ricoverato; è necessario un inquadramento diagnostico iniziale che preveda valutazione clinica, Rx torace e parametri vitali, i quali vanno poi monitorati nelle ore successive; i provvedimenti terapeutici utili sono: somministrazione di O<sub>2</sub>, idratazione, analgesia, trasfusione precoce, broncodilatatori; la terapia antibiotica è sempre indicata con ceftriaxone o cefotaxime + macrolide; l'uso della "incentive spirometry" è efficace; l'uso dell'idrossiurea è indicato nella prevenzione secondaria dell'ACS.<sup>6</sup>

**Priapismo.** Il priapismo è una manifestazione frequente e di difficile gestione, che molto spesso i pazienti non sono preparati ad affrontare anche perché non sufficientemente informati. Vengono descritte le misure che possono essere utilizzate anche a domicilio, sufficienti nella maggior parte degli episodi: minzione, analgesici, moderato esercizio, bagno o doccia calda.

In assenza di risoluzione entro 2 ore l'episodio va considerato una emergenza urologica, è indicato il trattamento ospedaliero, che prevede terapia medica immediata (idratazione, analgesia), con indicazione alla consulenza urologica, che può esitare in aspirazione dei corpi cavernosi, irrigazione con adrenalina, exsanguino-trasfusione, shunt chirurgico. Tutte queste misure vengono dettagliate secondo tempi, modalità e precauzioni; vengono anche riportati consigli circa la prevenzione degli episodi ricorrenti.

**Crisi aplastiche.** Vengono descritte le caratteristiche cliniche dell'infezione da Parvovirus B19, il relativo approccio diagnostico e le indicazioni alla terapia trasfusionale.

**Sequestrazione splenica e splenectomia.** Sono descritte le caratteristiche cliniche, i criteri diagnostici e l'approccio terapeutico. Particolarmente significativi sono i punti relativi alla prevenzione primaria, con raccomandazioni circa l'addestramento dei genitori a palpare la milza, e, soprattutto, secondaria, con indicazione al regime trasfusionale cronico o alla splenecto-

mia. Quest'ultima viene trattata, con riguardo non soltanto alle indicazioni, ma anche alle controindicazioni, alla complicità infettive e tromboemboliche e a tutte le precauzioni consigliate: vaccinazioni, profilassi, follow-up, etc.

**Disturbi endocrini nutrizionali e metabolici.** Vengono descritte le diverse alterazioni metaboliche ad endocrinologiche, dovute non solo alla malattia stessa e agli effetti delle crisi vasocclusive ma anche alle complicanze della terapia trasfusionale cronica. Viene proposto uno schema di sorveglianza auxologica ed endocrinologica, di grande utilità pratica.

**Manifestazioni oculari.** La principale complicazione oftalmologica è la retinopatia proliferativa, manifestazione asintomatica all'ini-zio, ma evolutiva verso stadi più avanzati; si raccomanda quindi una visita oculistica completa a scadenza annuale anche per i pazienti asintomatici.

**Manifestazioni osteo-articolari.** La necrosi avascolare dell'osso è un fenomeno più frequente nei pazienti adolescenti e nei giovani adulti; costituisce una complicazione fortemente invalidante, per cui è raccomandato prevedere durante le visite di controllo un approfondimento anamnestico osteo-articolare (dolore, impotenza etc), con eventuale esecuzione della RMN; il riconoscimento precoce, in fase ancora asintomatica, è alla base della possibilità di intervenire con approcci conservativi. La chirurgia, indicata nelle fasi avanzate, è gravata di numerose complicazioni.

Altra manifestazione rilevante è l'osteomielite, la cui diagnosi non è sempre facile, in quanto altre complicazioni, caratteristiche della SCD, entrano in diagnosi differenziale.

La sindrome mani-piedi, ovvero una dattilite delle piccole ossa delle mani e dei piedi è una manifestazione tipicamente pediatrica; infatti colpisce maggiormente i bambini sotto i 2 anni; viene consigliata una terapia medica conservativa.

**Complicazioni renali.** Ematuria, ipostenuria, proteinuria e insufficienza renale, ipertensione arteriosa vengono descritti, con particolare riguardo ai percorsi diagnostici e alla sorveglianza che opportunamente occorre attuare nei pazienti con SCD.

**Ulcere cutanee.** È una complicazione rara nei bambini. Eziologia, fisiopatologia e terapia sono controverse, con pochissime evidenze disponibili. Vengono discusse le più utilizzate strategie terapeutiche e particolare attenzione viene dedicata all'uso dell'idrossiurea, sia come agente terapeutico, ma anche come possibile fattore patogenetico.

**Preparazione ad interventi chirurgici ed anestesia.** I pazienti con anemia falciforme hanno un maggior rischio di complicanze non specifiche (febbre, infezioni, emorragie, trombosi, embolie), ma soprattutto specifiche (crisi dolorose e sindrome toracica acuta). Comuni raccomandazioni includono la prevenzione dell'ipos-

sia, dell'ipotermia, dell'acidosi e l'idratazione. Molto controverso è il ruolo delle trasfusioni preoperatorie, la cui indicazione va considerata tenendo conto di numerosi fattori legati alla gravità della malattia, al tipo di intervento, ai potenziali effetti indesiderati delle trasfusioni.

**Gestione della gravidanza.** in corso di gestazione si registra un aumentato rischio di complicanze sia legate alla patologia stessa, quali l'anemia, le crisi vaso-occlusive, le infezioni materne, la sepsi, sia di carattere ostetrico, quali la pre-eclampsia, il distacco placentare, le emorragie, il parto pretermine, la rottura prematura delle membrane, il ritardo di crescita intrauterina, il basso peso alla nascita e la mortalità perinatale.

L'impostazione del programma profilattico e/o terapeutico in gravidanza deve basarsi sulla valutazione del trattamento in atto prima del concepimento e dei fattori di rischio della paziente.

In particolare un regime trasfusionale cronico dovrebbe essere proseguito anche nel corso della gestazione. Il trattamento con idrossiurea dovrebbe essere sospeso prima del concepimento dalla paziente.

In pazienti non sottoposte a regime trasfusionale cronico al di fuori della gravidanza, risulta controverso il ruolo delle trasfusioni profilattiche.

**Terapia con idrossiurea.** Il farmaco, grazie principalmente alla sua capacità di indurre un aumento dell'HbF circolante, è in grado di produrre diversi effetti ematologici e clinici. La sua efficacia è ampiamente dimostrata,<sup>6</sup> per cui le indicazioni, oggi consolidate sono: frequenti crisi dolorose, ACS, ipertensione polmonare, anemia sintomatica con allo immunizzazione, prevenzione primaria e secondaria dello stroke quando il regime trasfusionale non sia attuabile. Vengono descritte anche le indicazioni controverse; gli effetti indesiderati più temuti sono quelli teratogeni e cancerogeni; per questa ragione c'è stata una certa diffidenza verso l'uso di questo farmaco nei bambini; tuttavia gli studi pediatrici finora pubblicati sono rassicuranti e indicano che l'uso del farmaco è destinato a diffondersi sempre più.

**Terapia trasfusionale.** Argomento di difficile inquadramento: si tratta di un'opzione terapeutica molto usata, ma per la cui valutazione esi-

stono pochi studi randomizzati e controllati. Il capitolo differenzia con chiarezza la trasfusione occasionale dal regime regolare, la trasfusione semplice dall'exsanguino-trasfusione; per ciascuna di esse vengono descritte le indicazioni, le non indicazioni, le controindicazioni; vengono altresì forniti una serie di raccomandazioni pratiche, inclusa la modalità di esecuzione della exsanguino-trasfusione con metodica manuale, da attuare qualora la macchina per aferesi non sia disponibile.

**Sovraccarico di ferro e terapia chelante.** Il problema dell'accumulo marziale riguarda i pazienti con SCD, al pari di altre anemie emolitiche croniche. Finora le scelte terapeutiche sono state mutate dalla gestione dei pazienti affetti da talassemia; negli ultimi anni però ci si è resi conto che nella SCD il metabolismo marziale è abbastanza differente; inoltre il carico trasfusionale è molto variabile da paziente a paziente, da centro a centro; in più la disponibilità di farmaci alternativi alla classica desferrioxamina ha aperto nuovi scenari, che vengono descritti, in modo da fornire dei chiari riferimenti per decidere se sottoporre il paziente a terapia chelante, quando, con quale farmaco.

**Supporto psico-sociale.** Il capitolo riferisce le evidenze disponibili che indicano come questa malattia cronica, complessa nelle sue svariate manifestazioni cliniche, richieda un'attenzione speciale agli aspetti psicologici e comportamentali sia del paziente stesso che della famiglia. Vengono illustrate alcune strategie di supporto, già efficacemente utilizzate.

**Trapianto di cellule staminali emopoietiche.** Il trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (TCSE), soprattutto se effettuato prima dell'insorgenza di un danno d'organo irreversibile, rappresenta ancora l'unica strategia terapeutica potenzialmente in grado di curare definitivamente i pazienti con SCD. Ad oggi, non è stato condotto nessuno studio clinico prospettico randomizzato che fornisca dati concreti sull'impiego del trapianto per la cura di questa malattia. Vengono quindi riportate le condizioni che al momento costituiscono indicazione al TCSE, fermo restando che ogni caso va valutato singolarmente. Vengono descritte le procedure oggi disponibili, inclusi i regimi di condizionamento, le strategie di profilassi della graft-versus-host disease.

## Conclusioni

La raccolta di raccomandazioni affronta tutti gli aspetti clinici rilevanti per la gestione di questa malattia; per alcuni argomenti il dibattito, in sede plenaria, è stato molto approfondito e ha sviscerato in maniera esaustiva, alla luce delle conoscenze attualmente disponibili, anche i punti più controversi.

Si è scelto sempre di dare un taglio pratico, soprattutto tenendo conto delle peculiarità del bambino rispetto all'adulto, dell'organizzazione sanitaria italiana, della disponibilità commerciale dei farmaci in Italia etc; tuttavia le raccomandazioni che sono state prodotte sono da considerarsi uno strumento che potrà aiutare gli operatori sanitari nel prendere decisioni sulla gestione del bambino affetto da SCD. Esso non va inteso come un insieme di regole inflessibili da seguire. La decisione finale riguardante la gestione sarà presa dal curante alla luce dei dati personali del paziente e degli strumenti diagnostici e terapeutici disponibili.

## Bibliografia

1. Russo-Mancuso G, Romeo MA, Guardabasso V, Schilirò G. Survey of sickle cell disease in Italy. *Haematologica* 1998;83:875-81.
2. Russo-Mancuso G, La Spina M, Schilirò G. The changing profile of SCD in Italy. *Eur J Epidemiol* 2003;18:923-4.
3. Colombatti R, Dalla Pozza IV, Mazzucato M et al. Hospitalization of children with sickle cell disease in a region with increasing immigration rates. *Haematologica* 2008;93:463-4.
4. Gaston MH, Verter JI, Woods G et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia: A randomized trial. *New Engl J Med* 1986;314:1594-9.
5. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1998;339:5-11.
6. Charache S, Terrin ML, Moore RD et al. Effects of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1995; 332:1317-22.

## Diagnosticare e curare le nuove immunodeficienze primitive

F. Porta, L.D. Notarangelo, S. Cavagnini, E. Soncini, V. Bennato, C. D'Ippolito, A. Lanfranchi, F.R. Schumacher

*Ospedale dei Bambini, Brescia, Italia*

Le immunodeficienze primarie (PID) sono disturbi rari, diagnosticati in genere quando il bambino è troppo grave per poter procedere a trattamenti risolutivi quali il trapianto di cellule staminali. È una constatazione: i pediatri pensano spesso alla diagnosi di altre malattie rare, ma talvolta non pensano alle PID. Questo approccio non è più accettabile, perché i trattamenti di ultima generazione offrono per molte di queste condizioni una probabilità di cura pari almeno all'80%.

Le PID gravi note da tempo e più note a esito fatale osservate durante l'infanzia comprendono:

- immunodeficienza combinata grave (SCID);
- sindrome di Omenn;
- immuno-disregolazione, poliendocrinopatia, enteropatia, legata all'X (IPEX);
- sindrome di Wiskott Aldrich (WAS);
- linfocitocitosi emofagocitica (HLH);
- deficit dell'adesione leucocitaria (LAD)
- malattia granulomatosa cronica (CGD);
- neutropenia congenita grave (SCN).

Dobbiamo ricordare che le immunodeficienze primitive gravi sono "emergenze immunologiche" pediatriche, malattie che impongono un intervento urgente!

### Quando pensare a una immunodeficienza combinata grave

#### Sospetto clinico

- infezioni ricorrenti gravi o persistenti;
- mancato accrescimento ponderale nei primi 6 mesi di vita;
- anamnesi familiare positiva per precedenti decessi in età pediatrica dovuti a infezioni;
- consanguineità.

#### Segni e sintomi iniziali (nel neonato e/o nel lattante)

- candidosi orale e da pannolino persistenti;
- bronchiolite cronica da RSV / para-influenza/CMV o da *Pneumocisti carinii*;
- polmonite interstiziale;
- diffusione del BCG dopo vaccinazione;
- diarrea persistente associata a marcato arresto della crescita;
- epatite/encefalite secondaria a infezione

- disseminata da CMV, EBV, adenovirus;
- linfadenopatia, epatosplenomegalia e rash cutaneo esteso, eritematoso, associato a ispessimento cutaneo;
- ritardata caduta del funicolo (> 15 giorni);
- linfadeniti; ascessi (per esempio a carico del fegato).

#### Anomalie osservate nei comuni test di screening

- *Emocromo con formula leucocitaria:*
- *Linfociti  $\leq 2.700 \text{ mm}^3$  (anomalo < 1 anno)*
- Neutropenia +/- trombocitopenia o neutrofilia
- Eosinofilia
- Anemia
- *Radiografia del torace*
- Interstiziopatia
- Iperinflazione
- Assenza timo
- Coste a coppa, arrotondamento corpo scapolare

Queste evidenze identificano una possibile "emergenza immunologica"; è perentorio il ricorso *immediato* a ulteriori indagini nonché a un consulto presso un centro specializzato.

### Prima fase quando si sospetta una SCID (o una qualsiasi immunodeficienza)

- Conservare i campioni (cellule, siero e DNA) per ulteriori indagini di approfondimento
- Trasfondere solo emoderivati irraggiati, filtri e CMV negativi
- Trattare in modo aggressivo qualsiasi infezione con agenti antivirali, antimicotici e antibiotici
- Inviare urgentemente il paziente presso un centro specializzato.

### Ulteriori indagini nei casi di "emergenza immunologica" (conta leucocitaria $\leq 2.700 \text{ mm}^3$ )

#### Indagini di laboratorio

- Ripetizione emocromo con formula

- Valutazione delle sottopopolazioni linfocitarie
- Dosaggio IgG, IgA, IgM
- Dosaggio anticorpi anti-tetano e anti-*Haemophilus influenzae*
- Test di Coombs diretto e dosaggio isoelettrolitico IgM
- Dosaggio anticorpi antitoroidei e anticorpi anti-beta cellula pancreatica
- PCR per CMV, *Adenovirus*, EBV, HHV6
- *Suzione campione nasofaringeo:*
- PCR e colture virali (RSV, parainfluenzale I-IV, Adenovirus, CMV, HHV6, rinovirus)
- analisi microscopica e colture batteri e funghi
- *Analisi delle feci*
- PCR e colture virali (*Adenovirus*, *Rotavirus*, *Enterovirus*, *Norovirus*)
- RCR e analisi microscopica *cryptosporidium*

### Ulteriori indagini da effettuare dopo l'analisi iniziale in caso di "emergenza immunologica"

I risultati delle indagini iniziali possono fornire indizi sulla forma di immunodeficienza presente. La successiva esecuzione dei seguenti tests può agevolare la formulazione di una diagnosi precisa:

#### Linfopenia

- Attività ADA nelle emazie (ADA o altra SCID)
- Analisi di mutazione sul gene ADA o su altri geni responsabili di SCID (ADA o altre SCID)

#### Cute ispessita, eczematosa e linfadenopatia

- Biopsia linfonodale - cutanea (Omenn o SCID con attecchimento di cellule materne intrauterine MFGVHD)
- Test molecolare/citogenetico per l'identificazione di eventuali cellule materne o di terze parti (SCID con MFGVHD)

#### Pancitopenia

- Aspirazione midollo osseo (disgenesia reticolare o HLH)

#### Neutropenia

- Aspirazione midollo osseo (Kostmann o SCN)

#### Ritardata caduta del funicolo ombelicale

- Espressione di CD11a, CD11b, CD11c e CD18 sui linfociti (deficit adesione leucocitaria)

Tabella 1. Conta assoluta sottopopolazioni linfocitarie nel sangue.\*

Sottopopolazioni linfocitarie	Intervallo età				
	Neonatale (n = 20)	1 sett. - 2 mese (n = 13)	2 - 5 mese (n = 46)	5 - 9 mese (n = 105)	9 - 15 mese (n = 70)
Linfociti	4,8 (0,7 - 73)	6,7 (3,5 - 13,1)	5,9 (3,7 - 9,6)	6,0 (3,8 - 9,9)	5,5 (2,6 - 10,4)
Linfociti B CD19+	0,6 (0,04 - 1,1)	1,0 (0,6 - 1,9)	13 (0,6 - 3,0)	1,3 (0,7 - 2,5)	1,4 (0,6 - 2,7)
Linfociti T CD3+	2,8 (0,6 - 5,0)	4,6 (2,3 - 7,0)	3,6 (2,3 - 6,5)	3,8 (2,4 - 6,9)	3,4 (1,66,7)
Linfociti T CD3+/CD4+	1,9 (0,4 - 3,5)	3,5 (1,7 - 5,3)	2,5 (1,5 - 5,0)	2,8 (1,4 - 5,1)	2,3 (1,0 - 4,6)
Linfociti T CD3+/CD8+	1,1 (0,2 - 1,9)	1,0 (0,4 - 1,7)	1,0 (0,5 - 1,6)	1,1 (0,6 - 2,2)	1,1 (0,4 - 2,1)
Linfociti T CD3+/HLA-DR+	0,09 (0,03 - 0,4)	0,03 (0,03 - 3,4)	0,02 (0,07 - 0,5)	0,02 (0,07 - 0,5)	0,02 (0,1 - 0,6)
CD3-/CD 16-56+	1,0	0,5	0,3	0,3	0,4
Cellule NK	(0,1 - 1,9)	(0,2 - 1,4)	(0,1 - 1,3)	(0,1 - 1,0)	(0,2 - 1,2)

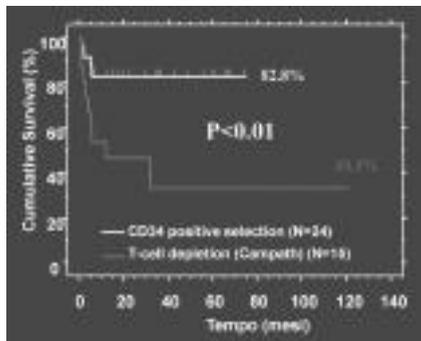
Conte assolute ( $\times 10^9/L$ ): mediana e percentili (5° e 95° percentile)  
\*Adattato da Comans-Bitter et al. The journal of pediatrics 1997.

Tabella 2. Livelli sierici di IgG, IgM e isoemoagglutinine (IHA) a diverse età.\*

Età	IgG mg/dL	IgA mg/dL	IgM mg/dL	Titolo saggio
Cordone ombelicale	1112 (862-1434)	Non misurabile	9 (5-14)	0
1-3 mesi	468 (231-947)	24 (8-74)	74 (26-210)	1:5 (0-1:10)
4-6 mesi	434 (222-846)	20 (6-60)	62 (28-39)	1:10 (0-1:160)
7-12 mesi	569 (351-919)	29 (10-85)	89 (38-204)	1:80 (0-1:640)
13-24 mesi	801 (264-1509)	54 (17-178)	128 (48-337)	1:80 (0-1:640)

Valori medi; tra parentesi +/- 2 deviazioni standard

\*Adattato da A.G. Ugazio e al., 2a edizione Casa Editrice Ambrosiana



Dept. Pediatrics, Univ. of Brescia, Italy

Figura 1. Manipolazione cellulare e sopravvivenza in bambini affetti da immunodeficienza primitiva sottoposti a trapianto allogenico.

#### Eczema e trombocitopenia

- Volume piastrinico medio, espressione WASP e analisi mutazione gene WASP (Wiskott Aldrich)

#### Assesi e neutrofilia

- Test del burst respiratorio dei neutrofilici con diidrorodamina (malattia granulomatosa cronica)

#### Diarrea, eczema ed emolisi

- Espressione FoxP3 sui linfociti analisi mutazione del gene IPEX (sindrome IPEX)

### Le nuove immunodeficienze primitive

La classificazione generale delle immunodeficienze primitive è rimasta sostanzialmente immutata. Le immunodeficienze infatti sono classificate in 7 gruppi. Di seguito vengono riportate le nuove forme di immunodeficienza per ogni gruppo:

- **Immunodeficienze combinate dei T e B linfociti:** il Deficit di Coronina-1° che comporta un difetto di out-put timico; il Deficit della Subunità Catalica della Protein-Chinasi DNA-attivata che determina una forma grave di SCID; tra i difetti del canale del Calcio lo STIM-1 che determina una grave immunodeficienza con miopia e autoimmunità; una nuova forma di disgenesia reticolare dovuta a mutazioni del gene dell'adenilato chinasi 2; due nuove cause responsabili della sindrome di Omenn, mutazioni a carico della DNA ligasi IV (LIG4) e di gamma chain.
- **Difetti anticorpali:** TACI e BAFF (mutazioni degli attivatori transmembrana e del fattore di attivazione dei linfociti B) sono due nuove forme di agammaglobulinemia
- **Immunodeficienze associate a Sindromi:** PMS2, segregazione post-meiotica 2, è un nuovo difetto del riparo del DNA con immunodeficienza, instabilità centromerica e anomalie faciali.
- **Malattie da immuno-disregolazione:** ITK, il deficit di chinasi dei T linfociti IL-2 indotto, è ora classificato come causa molecolare di

sindrome linfoproliferativa.

- **Difetti congeniti del numero e della funzionalità dei granulociti:** i difetti di G6PT1 e di G6PC3 sono nuove basi molecolari riconosciute di neutropenia congenita
- **Difetti congeniti dell'immunità innata:** il difetto di MyD88 è causa di infezioni ricorrenti da piogeni, mentre il difetto di CARD9 è la base molecolare della candidiasi mucocutanea cronica.

La nuova classificazione delle immunodeficienze è stata riformulata per aiutare a diagnosticare tempestivamente queste forme, che molto spesso, non vengono diagnosticate. Tuttavia queste malattie possono presentarsi con manifestazioni fenotipiche assai differenti, per cui la classificazione non va considerata in modo troppo dogmatico. Questa variabilità è dovuta sia alle conseguenze di mutazioni differenti nell'ambito dei geni responsabili di immunodeficienza, sia del ruolo giocato da altri fattori genetici, epigenetici e ambientali che possono modificarne il fenotipo.

### Curare le nuove immunodeficienze primitive

L'Associazione di Ematologia ed Oncologia Pediatrica, mediante il suo programma IPINET/CINECA, ha prodotto protocolli diagnostico terapeutici che aiutano ad inquadrare e trattare correttamente le principali forme di immunodeficienza primitiva. Sostanzialmente per tutti i gruppi di immunodeficienza primitiva

Tabella 3. Novel IE EBMT conditioning.

Donor/stem cell source	Serotherapy	Chemotherapy	GVHD prophylaxis	Diseases
		<b>Reduced Intensity</b>		
UD PBPCs	Camp 1mg/kg	Fludarabine 150 mg/m <sup>2</sup> Melphalan 140 mg/m <sup>2</sup>	CYA/MMF	T cell deficiency, HLH, LAD, XLP, CD40 ligand def
UD PBPCs	Camp 1mg/kg	Treosulphan 42 g/m <sup>2</sup> Fludarabine 150 mg/m <sup>2</sup>	CYA/MMF	WAS, SCID, gut disorders (cscd)
		<b>Modified Ablative</b>		
Any	ATG / Campath	Busulphan (N) (wt or AUC dosing) Fludarabine 160 mg/m <sup>2</sup>	CYA/MMF	CGD, all

Avoid Melphalan 140mg/m<sup>2</sup> < 1 year of age unless HLH.  
Consider dropping Campath dose to 0.6 mg/kg if Bone Marrow  
Treosulphan 36g/m<sup>2</sup> < 1 year of age

va esiste o in corso di formulazione un protocollo diagnostico terapeutico dedicato. Questo è particolarmente vero per quelle forme di immunodeficienza che non necessitano di trapianto di cellule staminali emopoietiche.

Le indicazioni al trapianto di midollo osseo sono ora relative al tipo di difetto immunologico che caratterizza la forme di immunodeficienza. Infatti viene posta indicazione al trapianto nei bambini con:

- assenza numerica/funzionale dei T linfociti
- assenza numerica/funzionale delle cellule NK

- immunodeficienze gravi associate a sindromi.

Nell'esperienza dell' 'Ospedale dei Bambini di Brescia, operativo dal 1990 dove sono stati realizzati più di 200 trapianti di midollo osseo in immunodeficienze primitive, il 78% dei bambini giunti presso il Centro Monica e Luca Folonari, con queste caratteristiche diagnostiche, candidati al trapianto, erano affetti da una o più infezioni sistemiche maggiori, dimostrando uno hiatus diagnostico ancora importante.

Il 90% dei bambini durante il ricovero pre-

trapianto in flusso laminare con terapie specifiche sono comunque migliorati clinicamente.

La scelta del donatore nel campo delle immunodeficienze è dettata dal necessità di trovare tempestivamente un donatore anche non compatibile, dal momento che i risultati del trapianto aploidentico in questa coorte di pazienti, sono incoraggianti. Infatti il tempo limite indicato dal Gruppo Europeo per attendere un donatore volontario è di 4-6 settimane.

Recentemente il Gruppo Inborn Errors dell'EBMT ha cambiato le linee guide relative alla terapia di condizionamento suggerita per i vari tipi di immunodeficienze. Precedentemente ogni forma di immunodeficienza prevedeva un tipo di condizionamento dedicato, ora sono previsti solo quattro regimi di condizionamento (Tabella 3), due ridotti, due mieloablativi. Tutte le forme di immunodeficienza primitiva potranno quindi essere trattate con uno dei 4 regimi come indicato dal board del gruppo sul sito EBMT.

## Bibliografia

- Casanova et al. Revisiting human primary immunodeficiencies. J Intern Med 2008; 264:115-27.
- Notarangelo et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update J Allergy Clin Immunol 2009;124:1161-78.
- Porta et al. Stem cell transplantation for primary immunodeficiencies Bone Marrow Transplant 2008;41:S83-6.

# Emoglobinopatie alla luce dei nuovi flussi migratori: epidemiologia e clinica

R. Galanello<sup>1</sup>, S. Campusa<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinica Pediatrica <sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologie - Università di Cagliari, Ospedale Regionale Microcitemie ASL8, Cagliari, Italy

## Rilevanza del problema

Il fenomeno dell'immigrazione, negli ultimi decenni, è entrato prepotentemente a far parte anche della realtà del nostro Paese. L'ISTAT nel censimento aggiornato al 1 gennaio 2009 (<http://demo.istat.it/>) ne ha quantificato l'entità. In Italia su una popolazione residente di 60.045.068 soggetti, 3.891.295 e quindi il 6.5%, sono rappresentati da cittadini stranieri. Il 32% in più rispetto al 2006. A queste valutazioni sfugge una quota, difficilmente quantificabile, rappresentata da chi non è in regola con il permesso di soggiorno. La distribuzione nelle varie regioni italiane appare disomogenea, con una prevalenza in aumento da sud (13%) verso nord (62%). I dati forniscono anche indicazioni relative alla provenienza dei migranti. Il 53.5% proviene dall'Europa (per lo più Europa dell'Est), il 22.4% giunge dall'Africa (per lo più Nord Africa), il 15.8% dall'Asia (per lo più Sud-Est Asiatico) e il restante 8.3% dalle Americhe e Oceania (Tabella 1). L'estrema eterogeneità della popolazione straniera residente in Italia, si riflette anche nell'estrema eterogeneità genetica che la caratterizza. La provenienza degli immigrati da aree in cui le emoglobinopatie sono particolarmente frequenti (Sud-Est asiatico e Africa), fa sì che queste patologie rappresentino un problema sanitario rilevante (Figura 1).

Altro aspetto da non trascurare sono le condizioni di disagio ed inferiorità, delle condizioni di vita dei migranti che traggono origine spesso dalla loro condizione socio-culturale svantaggiata e dalla ristrettezza economica. Le difficoltà relazionali-comunicative, indotte anche dalle diversità linguistiche, e la discriminazione da parte della società rendono ancora più complesso il processo di integrazione.

## Problemi assistenziali

Un buon livello di assistenza offerto alla popolazione residente, straniera e non, non può prescindere da un'adeguata conoscenza dei problemi presenti nel territorio nazionale. È noto come in ogni popolazione siano presenti delle particolari mutazioni che rendono

ragione dell'alta prevalenza di determinate patologie tipiche di quel determinato gruppo etnico, rare invece nel contesto italiano.

La diretta conseguenza di questa situazione, con la quale si deve cominciare a familiarizzare, è non solo la comparsa di patologie pressoché sconosciute nel nostro paese, comuni invece nei paesi di origine degli immigrati, ma anche l'insorgenza di "nuove interazioni" con le mutazioni autoctone il cui effetto fenotipico è ancora da scoprire.

Un esempio di questa nuova situazione è rappresentata dalle emoglobinopatie.

Le emoglobinopatie rappresentano delle patologie a trasmissione autosomica recessiva molto eterogenee dal punto di vista clinico e molecolare. Più del 5% della popolazione mondiale è costituito da portatori sani di una o più emoglobinopatie.<sup>1</sup> Essendo patologie a trasmissione autosomica recessiva, il rischio di avere un figlio affetto, in coppie in cui entrambi i genitori sono portatori sani, è di 1:4 per ogni gravidanza. Le mutazioni descritte determinano una modificazione quantitativa e/o qualitativa delle catene globiniche, che concorrono alla formazione dell'emoglobina. Fino ad oggi sono state descritte più di mille, tra varianti emoglobiniche e mutazioni talassemiche, variamente distribuite nel mondo con una epidemiologia tipica di ogni zona. (<http://globin.cse.psu.edu/>)

Nel bacino del Mediterraneo per esempio, sono frequenti le beta talassemie dovute a ridotta o assente produzione di catene beta-globiniche. Accanto a forme caratterizzate da anemia grave trasfusione dipendente (fenotipo major), ve ne sono delle altre, più lievi, che consentono la sopravvivenza in assenza di un regime trasfusionale regolare (fenotipo intermedio). Le mutazioni cd 39 C→T, IVS1-110 G→A, IVS1-1 G→A e IVS1-6 C→T rappresentano circa il 90% delle mutazioni presenti in Italia che, variamente combinate, possono dar luogo ai fenotipi, di gravità variabile, sopra riportati. Ciò che di nuovo si osserva è che i soggetti di diversa etnia, con fenotipo talassemico, presentano mutazioni diverse da quelle che siamo abituati a vedere nella popolazione italiana residente. Infatti, come è noto ogni gruppo etnico ha uno spettro specifico di mutazioni, per fortuna in genere limitato a 8-10, che coprono oltre il 90% delle mutazioni

presenti in quella determinata popolazione. Questo crea soprattutto problemi di carattere diagnostico in quanto è necessario disporre di set di sonde molecolari specifiche per ogni gruppo etnico. Esempi di mutazioni beta talassemiche proprie di alcune popolazioni sono riportate nella Tabella 2. Le alfa talassemie sono invece legate a delezioni, più o meno estese, del cluster dei geni alfa globinici ( $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ ). Il risultato è una riduzione più o meno marcata della produzione di catene alfa con quadri clinico-ematologici estremamente variabili. Si va dai portatori silenti ( $-\alpha/\alpha\alpha$ ) all'anemia lieve ( $-\alpha/-\alpha$ ) o moderata (malattie da emoglobina H da delezione e non delezione) fino al quadro grave, incompatibile con la vita extrauterina, dell'idrope fetale da Hb di Bart ( $-/--$ ). La bassissima frequenza nella popolazione italiana del genotipo con la delezione in cis ( $-/\alpha\alpha$ ) non rende necessario lo screening sistematico per l'alfa talassemia<sup>2</sup> Ma qualcosa negli anni è cambiato. L'arrivo, anche in Italia, di soggetti provenienti dal Sud-Est asiatico ha comportato un aumento della frequenza del genotipo  $-/\alpha\alpha$ . La relativa frequenza della delezione *in cis* di entrambi i geni  $\alpha$  (aplotipi  $--SEA, --Fil$ ) rende possibile in omozigosi gravidanze a rischio di idrope fetale con Hb di Bart ( $\gamma'$ ) che può indurre gravi complicanze (gestosi gravidica) anche nella madre<sup>3</sup> Va anche ricordata la possibile presenza dell'Hb Constant Spring che, in associazione con la delezione *in cis* di due geni alfa, dà luogo a quadri gravi di malattia da HbH.<sup>4</sup>

Lo scenario al quale eravamo abituati, ha subito dunque negli ultimi anni cambiamenti importanti con l'arrivo di sempre un maggior numero di immigrati da regioni nelle quali le emoglobinopatie erano particolarmente diffuse. Per tale motivo non avrà più molto senso parlare di aree endemiche e non, visto che l'Europa tutta dovrà ormai essere considerata un'area a rischio.

Va inoltre ricordato che nei cittadini stranieri che provengono dal Sud-Est asiatico o Africa, molto comuni sono le mutazioni a carico del gene beta globinico, che danno luogo a varianti emoglobiniche insolite (HbE, HbC, HbD, HbO-Arab) responsabili di quadri fenotipici nuovi o aumentano la frequenza della anemia falciforme (HbS) già presente in Italia, ma solo in alcune aree (Sicilia, Sud-

Italia), ed in genere in interazione con la beta talassemia (microdrepanocitosi). Nuove interazioni sono i composti genetici HbE/ $\beta$  talassemia che danno un fenotipo talassemico la cui gravità può essere variabile. L'HbE è, per frequenza, la seconda emoglobinopatia dopo l'HbS. La catena beta dell'HbE è sintetizzata in quantità ridotta in quanto la mutazione, nella posizione 26 della catena  $\beta$ , crea un sito di splicing alternativo all'interno di un esone. L'omozigosi per HbE da luogo ad una lieve anemia emolitica mentre l'interazione con la beta talassemia da luogo a quadri clinici variabili da una forma major ad una intermedia anche in presenza della stessa mutazione talassemica<sup>5</sup>. L'HbD è legata alla sostituzione in posizione 121 della catena beta globinica dell'acido glutamico con la glicina. Una condizione di omozigosi per l'HbD (così come per l'HbC e l'HbO-Arab) è caratterizzata da quadri di modesta anemia emolitica cronica.

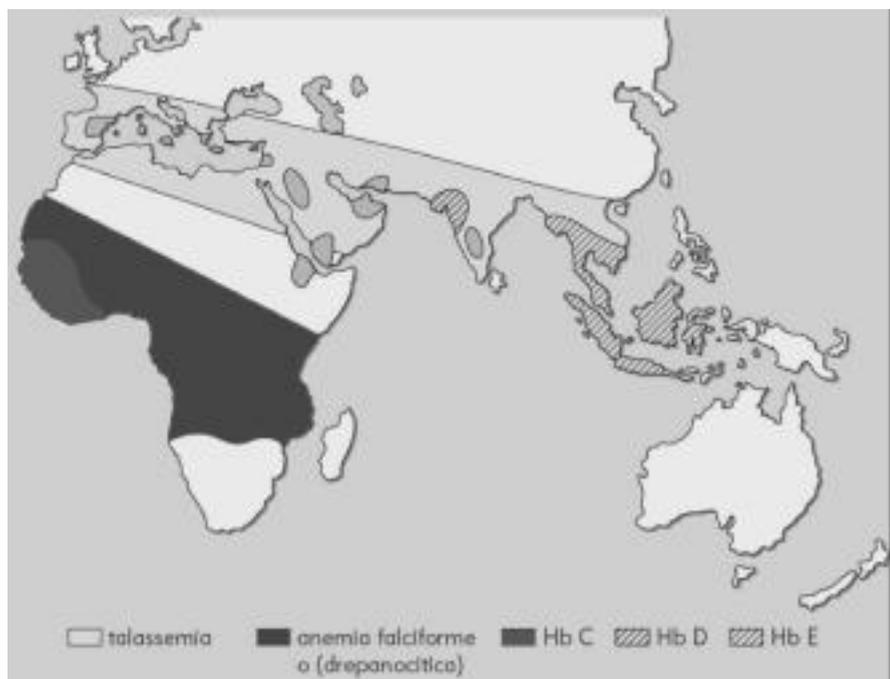
### Prevenzione

Fatte queste premesse è facile capire la necessità di programmi di prevenzione efficaci nel ridurre l'incidenza di queste patologie. L'obiettivo da raggiungere è quello di fornire la migliore cura possibile ai soggetti affetti ma prima ancora identificare i portatori così da informarli del rischio riproduttivo e renderli edotti circa le opzioni terapeutiche disponibili, identificare le coppie o le gravidanze a rischio allo scopo di proporre nelle forme gravi la diagnosi prenatale.

In alcune regioni del Mediterraneo, la prevenzione della beta talassemia è offerta alle coppie a rischio da almeno 30 anni, e l'incidenza delle gravi emoglobinopatie è stata ridotta di più del 90%.<sup>6,7</sup> Il risultato di una tale campagna di prevenzione ha dimostrato come le emoglobinopatie possano essere efficacemente prevenute. Obiettivo dello screening, nelle sue svariate forme, è dunque quello di fornire alle coppie a rischio informazione e possibilità di scelta. È da sottolineare però come un efficace programma di prevenzione non sia routinariamente offerto alle coppie considerate a rischio in alcune regioni, per cui solo pochi sufficientemente sensibilizzati, chiedono di essere sottoposti ad indagine genetica. Per attuare un buon programma di prevenzione è fondamentale raggiungere tutta la popolazione di soggetti potenzialmente a rischio. Questo scopo è difficilmente realizzabile se si considera che una buona parte della popolazione straniera residente legalmente in Italia, vive in una condizione di isolamento sociale, siano essi clandestini o no, che giustifica la carenza di informazioni che vengono loro fornite. Molti non sanno dunque di essere portatori sani oppure, sono scarsa-

**Tabella 1. Aree di provenienza della popolazione straniera residente in Italia (dati ISTAT aggiornati al 31 dicembre 2008).**

Continenti	N°	% relativa	Area specifica	N°
Europa	2.084.093	53,5%	Unione Europea	1.131.767
			Europa Centro-Orientale	939.701
			Altri paesi europei	12.625
Africa	871.126	22,4%	Africa settentrionale	606.556
			Africa occidentale	204.757
			Africa orientale	41.815
			Africa centro-meridionale	17.998
Asia	616.060	15,8%	Asia occidentale	24.795
			Asia centro-meridionale	286.947
			Asia orientale	304.318
America	316.676	8%	America Settentrionale	17.816
			America Centro-Meridionale	298.860
Oceania	2.547	0,3%		
Apolidi	793			
Totale	3.891.295			



**Figura 1. Distribuzione geografica delle emoglobinopatie.**

mente informati circa il loro rischio genetico.

L'identificazione dei portatori può essere fornita in diversi momenti: in epoca preconcezionale, nel corso della gravidanza, in epoca postnatale.

Una domanda a cui è difficile dare una risposta è quali soggetti dovrebbero essere esaminati. Non bisogna dimenticare l'aumento dei matrimoni tra soggetti di diversa etnia. I gruppi misti sono particolarmente esposti a difficoltà di identificazione specialmente quando lo screening dei portatori viene riservato esclusivamente a gruppi di etnia non europea: questa politica non potrà essere più sostenuta negli anni che verranno.

### Screenings neonatali

Oltre allo screening per l'identificazione dei portatori sani vanno ricordati gli screenings neonatali che rappresentano un valido strumento in grado di identificare precocemente i soggetti affetti da una emoglobinopatia così da ridurre la morbilità e mortalità. Nell'Europa occidentale diversi Stati hanno adottato lo screening neonatale per l'anemia falciforme, per ridurre il rischio di complicanze nei primi anni di vita. Questo può essere limitato a regioni nelle quali è presente un'alta percentuale di immigrati, come in Inghilterra e

**Tabella 2. Mutazioni beta talassemiche identificate in Italia e in immigrati delle comunità più numerose (Prevention of Thalassaemias, Volume 1 TIF).**

Italia	Albania	Tunisia	Tailandia	Cina	India
Cd 8 -AA	-101 (C→T)	-30 (T→A)	-28 (A→G)	-29 (A→G)	Cap +1 (A→C)
IVSI-6 (CT)	IVSI-1 (GA)	Cd 5 -CT	Cd 17 (AT)	-28 (AG)	Cd 8/9 + G
IVSII-745 (C→G)	IVSI-6 (T→C)	Cd 6 -A	Cd 19 (A→G)	Cd 17 (A→T)	Cd 30 (G→C)
Cd 39 (CT)	IVSI-110 (GA)	IVSI-6 (TC)	Cd 41/42 -TCTT	IVSI-1 (GT)	IVSI-1 (GT)
IVSI-110 (G→A)	Cd 39 (C→T)	IVSI-110 (G→A)	IVSII-654 (C→T)	IVSI-2 (T→C)	IVSI-5 (G→C)
FSC6	Cd 44 -C	Cd 39 (CT)		IVSI-5 (GC)	Cd 41/42 -TCTT
IVSI-1 (G→A)	IVSII-1 (G→A)	Cd 44 -C		Cd 35 -C	-619 bp del
IVSII-1 (GA)	Poly AAA GAA	IVSII-745 (CG)		Cd 41/42 -TCTT	
				IVSII-654 (C→T)	
				Poly AAA GAA	

Belgio, oppure coprire l'intero territorio come in Francia. Può inoltre essere esteso a tutti i neonati (screening universale), come nella regione di Brussels, oppure essere indirizzato a coppie nelle quali i genitori originano da regioni nelle quali le emoglobinopatie hanno un'elevata prevalenza (Francia). Gli omozigoti identificati attraverso lo screening neonatale vengono sottoposti a profilassi antibiotica per prevenire le possibili complicanze infettive da asplenia funzionale, vengono vaccinati e consigliate misure preventive (idratazione) per la prevenzione delle crisi falcemiche. I genitori vengono anche informati su complicanze come la febbre e l'ingrandimento della milza con possibilità di sequestro splenico, che richiedono un pronto intervento rappresentando delle vere e proprie emergenze<sup>8</sup>.

### Esperienze europee

Nel 1999 nel Regno Unito è stato istituito un registro nazionale nel quale sono contenuti i dati di tutti i pazienti con diagnosi di talassemia ( $\beta$  talassemia major,  $\beta$  talassemia intermedia e HbE/ $\beta$  talassemia e anemia falciforme). La disponibilità di un simile strumento, continuamente aggiornato, ha permesso di avere informazioni longitudinali non solo sulla reale prevalenza delle emoglobinopatie nel territorio nazionale, ma anche indicazioni sulla etnia dei pazienti affetti (prima perlopiù ciprioti poi pakistani e indiani), sul numero di assistiti per centro (pochissimi centri con più di 50 affetti) e relativo outcome, nonché sulla reale fruizione della diagnosi prenatale all'interno dei gruppi a rischio (utilizzata da più del 90% dei soggetti di origine Mediterranea contro il 20% degli Asiatici).

La disponibilità di un registro nazionale si è dimostrato dunque essere un potente strumento in grado di identificare le debolezze del sistema sanitario così da superarle per avere un servizio migliore.<sup>9</sup>

In Germania si sta focalizzando l'attenzione sulla raccolta dei dati di pazienti affetti così da diffondere una cultura medica in merito alle emoglobinopatie. In Belgio si pratica uno screening neonatale universale per l'anemia falciforme nella regione di Brussels dal 1994.<sup>10</sup>

In Francia si pratica in maniera estensiva lo screening neonatale selettivo per l'anemia falciforme in gruppi a rischio dal 2000 e politiche locali sull'identificazione dei portatori nelle scuole.<sup>11</sup>

In Italia non esistono programmi nazionali o regionali di screening neonatale per le emoglobinopatie.

### Conclusioni

L'Italia è diventata negli ultimi anni uno dei paesi europei con il maggior numero di immigrati, provenienti in gran parte da paesi con elevata incidenza di emoglobinopatie. Anche se in Italia l'assistenza e la prevenzione di queste patologie è diffusa, va ricordata la possibile comparsa di quadri clinici poco conosciuti e la necessità di percorsi diagnostici clinici e di laboratorio a volte complessi. In particolare va tenuto presente l'aumento di pazienti con anemia falciforme, che per la gravità della patologia rappresentano un rilevante problema assistenziale, l'aumento del numero di pazienti a rischio per forme gravi di alfa talassemia e sindromi HbE-associate. Si dovrà anche valutare la possibilità di attuare screening neonatali almeno nelle gravidanze a rischio per anemia falciforme. Accanto agli aspetti diagnostici ed assistenziali non si può però prescindere dalle problematiche della integrazione culturale e dell'informazione, nel rispetto delle tradizioni e delle religioni degli immigrati. Solo in questo modo sarà possibile attuare delle strategie per la promozione e per la tutela della salute dell'intera società.

### Bibliografia

1. Borgna-Pignatti C, Galanello R. Thalassaemias and related disorders: quantitative disorders of hemoglobin synthesis. In: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business. *Wintrob's Clinical Hematology*. Philadelphia 2009;1081-131.
2. Pirastu M, Lee KJ, Dozy AM et al. Alpha-thalassaemia in two Mediterranean populations. *Blood* 1982;60:509-12.
3. Kutlar F, Reese AL, Hsia YE et al. The types of hemoglobins and globin chains in hydrops fetalis. *Hemoglobin* 1989;13:671-83.
4. Schrier SL, Bunyaratvej A, Khuhapinant A et al. The unusual pathobiology of hemoglobin constant spring red blood cells. *Blood* 1997;89:1762-9.
5. Tachavanich K, Viprakasit V, Chinchang W et al. Clinical and hematological phenotype of homozygous hemoglobin E: revisit of a benign condition with hidden reproductive risk. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2009;40:306-16.
6. Cao A, Furbetta M, Galanello R et al. Control of homozygous beta-thalassaemia by carrier screening and antenatal diagnosis in Sardinia. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1982;18:303-11.
7. Angastiniotis MA, Hadjiminias MG. Prevention of thalassaemia in Cyprus. *Lancet* 1981;1:369-71.
8. Roberts I, de Montalembert M. Sickle cell disease as a paradigm of immigration hematology: new challenges for hematologists in Europe. *Haematologica* 2007;92:865-71.
9. Modell B, Khan M, Darlison M et al. A national register for surveillance of inherited disorders:  $\beta$ -thalassaemia in the United Kingdom. *Bull World Health Organ* 2001;79:1006-13.
10. Dickerhoff R, Genzel-Boroviczeny O, Kohne E. Haemoglobinopathies and newborn haemoglobinopathy screening in Germany. *J Clin Pathol* 2009;62:34.
11. De Montalembert M, Bonnet D, Lena-Russo D, Briard ML. Ethical aspects of neonatal screening for sickle cell disease in Western European countries. *Acta Paediatr* 2005;94:528-30.

# I tumori dell'adulto in età pediatrica

A. Ferrari

*Oncologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano*

## Il problema

Molte delle neoplasie tipiche dell'età adulta, come melanomi, tumori del tratto gastroenterico, carcinomi delle vie aeree, possono insorgere anche nel bambino: rappresentano buona parte dei cosiddetti "tumori rari dell'età pediatrica" e sono malattie per le quali l'approccio diagnostico e terapeutico è spesso completamente diverso da quello comunemente utilizzato nel mondo dell'oncologia pediatrica per i tipici tumori embrionali del bambino. L'esperienza degli oncologi e dei chirurghi pediatri nella gestione di queste malattie è estremamente ridotta. Come spesso capita anche per la situazione opposta (tumori pediatrici che insorgono negli adulti), la comunicazione e la collaborazione tra i centri di oncologia pediatrica e i centri di oncologia medica è talvolta subottimale, se non deficitaria, e questo si traduce potenzialmente in una gestione clinica dei pazienti non adeguata.<sup>1</sup> L'interscambio di informazioni con i colleghi che si occupano delle stesse patologie nell'adulto è condizione indispensabile per assicurare ai bambini con tumore di tipo adulto il trattamento migliore possibile; ma non è condizione sufficiente. Farsi suggerire da altri come curare bene un tumore non vuol dire avere capacità ed esperienza necessaria per farlo. Inoltre spesso le cose sono più complicate di quello che possono sembrare. Il bambino non è un "piccolo adulto" e le fisiologiche differenze ormonali e metaboliche rispetto all'adulto possono condizionare un diverso rapporto tra ospite e tumore, possono indurre differenze biologiche e cinetiche nelle cellule neoplastiche, possono comportare differenze nei risultati dei trattamenti, in termini di efficacia e in termini di morbilità. Ci sono oggi molte evidenze che dimostrano come alcuni tumori abbiano caratteristiche biologiche e comportamenti clinici molto diversi quando insorgono in individui di età differente. Questo fa sì che in alcune situazioni sia indicato mutare le linee guida di trattamento dagli atteggiamenti terapeutici dei colleghi adulti, ma in altre sia invece necessario sviluppare strategie adatte alle peculiarità del tumore pediatrico.

## L'incidenza

Stiamo parlando di neoplasie estremamente rare in età pediatrica: i carcinomi di tipo adulto hanno però un'incidenza molto bassa nel bambino pre-pubere, meno nell'adolescenza. Per il carcinoma del colon-retto, ad esempio, il registro epidemiologico italiano AIR-TUM stima un'incidenza annuale inferiore a 0.1 per milione di individui in età 0-14 anni (meno di un caso atteso all'anno).<sup>2</sup> Una recente revisione dei dati epidemiologici SEER nord-americani riporta un'incidenza di 0.38 per milione/anno per bambini e adolescenti (0-19 anni), paragonata alla cifra di 802/milione/anno per gli adulti.<sup>3</sup> Ma alcune neoplasie dell'adulto cominciano a comparire in modo più significativo se si considera il gruppo di pazienti adolescenti. Carcinomi della tiroide e melanomi, ad esempio, hanno incidenze annuali inferiori a 1/milione per la popolazione sotto i 10 anni, ma poi l'incidenza cresce con l'età e tra 15 e 17 anni l'incidenza riportata da AIRTUM è rispettivamente di 13 e 8.7 per milione, con circa 25 casi di tumore della tiroide e 15 casi di melanoma attesi ogni anno in Italia in questa fascia di età.<sup>2</sup>

## Qualche esempio

Il carcinoma del colon-retto è uno dei "big-killers" dell'oncologia ed uno dei tumori meglio conosciuti anche dal punto di vista patogenetico (il cammino di trasformazione da cellula normale a carcinoma invasivo e i diversi geni coinvolti sono ben caratterizzati). Le casistiche pediatriche sono davvero esigue, ma tendono tutte a suggerire come in età pediatrica il carcinoma del colon-retto si distingua per la sua prognosi spesso infausta (20-25% di sopravvivenza a 5 anni, contro il 60% circa delle serie dell'adulto), che pare correlata a peculiari caratteristiche cliniche: ritardo diagnostico (sia la famiglia che il pediatra tendono a sottovalutare i potenziali sintomi), stadio avanzato alla diagnosi, neoplasie biologicamente aggressive (alta incidenza di istotipi sfavorevoli, come il carcinoma poco differenziato e l'adenocarcinoma mucinoso, che rappresentano il 70% delle casistiche pediatriche; instabilità dei microsatelli-

ti).<sup>3,4</sup> Un discorso a parte merita il problema della ereditarietà: il tumore dell'intestino può essere considerata la neoplasia ereditaria più frequente, per la sua associazione (nel 10-20% dei casi) con la poliposi familiare (FAP) o con sindrome HNPCC (hereditary non-polyposis colorectal cancer).

L'associazione è però più forte nei giovani adulti che non nei bambini, dove appare meno frequente di quanto si pensi, proprio perché probabilmente la patogenesi dei carcinomi pediatrici è diversa dal ben noto meccanismo carcinogenetico multi-step, che richiede in genere una decina di anni.

Il trattamento del carcinoma del colon-retto nel bambino, per quello che si sa oggi, non deve differire da quanto proposto oggi nel mondo dell'adulto. Anzi, insieme alla diagnosi precoce (e quindi al sospetto e al tempestivo invio), la stretta collaborazione con un centro di chirurgia e oncologia dedicato alla cura di questa patologia è cruciale per massimizzare le possibilità di guarigione dei pazienti. In questa patologia, infatti, esistono più studi che correlano la prognosi dei pazienti con l'esperienza del centro (misurata ad esempio con il numero di casi/anno).<sup>5</sup> Inoltre la collaborazione, se non l'invio diretto, ad un centro di comprovata esperienza nel trattamento multidisciplinare del carcinoma del colon-retto permette di poter usufruire dell'esperienza del chirurgo (soprattutto per i casi che richiedono resezioni multiviscerali), ma anche delle possibili nuove tecniche come la chemioiperfusione ipertermica intraperitoneale (HIPEC), delle corrette indicazioni per la radioterapia, delle opzioni farmacologiche più nuove e potenzialmente più attive (oxaliplatino, irinotecan, inibitori di EGFR e VEGFR).

Una situazione differente è quella del **carcinoma differenziato della tiroide** del bambino (nello specifico il carcinoma papillare, il più frequente istotipo dell'età pediatrica), che è una malattia completamente diversa dalla controparte dell'età adulta. Al momento della diagnosi si presenta spesso come malattia estremamente aggressiva (multifocale in metà dei casi, con metastasi linfonodali in oltre tre quarti dei casi, con metastasi polmonari non infrequenti) ed ha un rischio di recidiva in oltre un terzo dei casi. Ma, nonostante questo quadro pessimistico, questo tumore

così aggressivo ha una prognosi eccellente, con sopravvivenza virtualmente del 100%, molto diversa da quello che succede negli adulti (in particolare nei casi con presentazioni simili). Quello che è più interessante, poi, è che non vi è alcuna correlazione tra l'estensione iniziale di malattia, la modalità di trattamento e la sopravvivenza.<sup>6</sup>

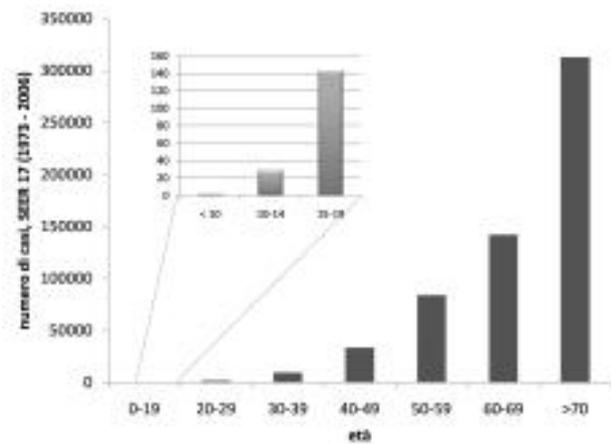
Evidenze recenti sottolineano inoltre come questo peculiare comportamento clinico del carcinoma della tiroide nel bambino paia avere un corrispettivo biologico. In età pediatrica è tipica la variante istologica solida/trabecolare, che rispetto ai sottotipi dell'adulto appare caratterizzata dalla traslocazione di RET/PCR3<sup>7</sup>. La variante più tipica dell'adulto - "tall cell", a cellule alte - è invece caratterizzata dalla mutazione di BRAF, che conferirebbe il rischio di differenziamento e quindi cattiva prognosi; ebbene, quando presente in età pediatrica (dove è rara), questa variante pare avere caratteristiche biologiche diverse dall'adulto, in particolare l'assenza della mutazione di BRAF.<sup>8</sup>

L'impatto di queste evidenze sul trattamento (ed in particolare sull'aggressività chirurgica) è evidente, anche se estensione della tiroidectomia, estensione della dissezione linfonodale e indicazioni alla terapia con radioiodio restano talvolta ancora argomento di discussione, proprio perché molti pazienti sono comunque trattati in contesti "adulti", o comunque mutuando l'approccio terapeutico direttamente da ciò che viene consigliato dai chirurghi dell'adulto, senza tener conto della peculiarità clinica di questa malattia nei bambini. In età pediatrica dovrebbe essere raccomandato, quando possibile, il ricorso a chirurgie limitate (asportando cioè solo la malattia macroscopicamente evidente: emitiroidectomia per i tumori macroscopicamente confinati ad un

**Tabella 2. Alcuni tumori di tipo adulto in pazienti di età inferiore a 18 anni, registrati nel Progetto TREP dal 2000 al 2009.**

Gene	Banda cromosomica
MYCL1	1p34.2
MYCN	2p24.3
PDGFRA	4q12
KIT	4q12
TERT	5p15.33
CDK6	7q21.2
MYST3	8p11.21
MYC	8q24.21
JMJD2C	9p24.1
miR-17/92	13q31.3
IRS2	13q34
FOXP1	14q12
OTX2	14q23.1

**Figura 1. Numero di casi di carcinoma del colon-retto raccolti nel registro epidemiologico nord-americano SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) dal 1973 al 2006 in relazione all'età.**



lobo, tiroidectomia totale se tumore esteso bilateralmente, dissezione solo dei linfonodi clinicamente patologici). Il rischio di importante morbidità è infatti rilevante dopo chirurgie estese (ipoparatiroidismo, deficit del nervo ricorrente, deficit del nervo spinale accessorio) o dopo radioterapia metabolica, senza che esista di fatto la reale necessità di distruggere ogni minimo focolaio neoplastico, essendo il carcinoma differenziato della tiroide estremamente ormono-sensibile, e la terapia TSH-soppressiva (con levotiroxina) in grado di controllare la malattia residua, minima e non.<sup>5</sup>

Anche nel caso di un altro tumore tipico dell'adulto, il melanoma, sono descritte caratteristiche peculiari (cliniche, anatomopatologiche, biologiche) per i casi che insorgono in età pediatrica. Nel bambino sembrano non avere lo stesso significato i criteri clinici normalmente utilizzati per l'identificazione di una lesione pigmentata "a rischio", come la regola mnemonica ABCDE, basata su modificazioni di forma (Asimmetria), margini (Bordi irregolari), pigmentazione (Colore scuro e/o variegato), diametro (Dimensioni superiori a 5 mm) e se la lesione appare rapidamente evolutiva (Evoluzione). Nel bambino in fase di crescita, modificazioni lente e costanti di nevi preesistenti possono essere del tutto fisiologiche; inoltre, i melanomi pediatrici spesso si presentano con aspetti atipici, cioè depigmentati, o amelanotici, e rilevati, con aspetti che possono richiamare il granuloma piogenico.<sup>9</sup> Essendo il melanoma una neoplasia essenzialmente chirurgica, il momento fondamentale della storia clinica resta quello del riconoscimento diagnostico precoce. Ecco che dati questi elementi che rendono così difficile la diagnosi anche per occhi esperti di dermatologi o chirurghi dell'adulto, non è pensabile che il pediatra possa considerarsi in grado di giudicare la potenziale pericolosità di una lesione pigmentata. Compito del pediatra è quello di sapere che il melanoma può insorgere anche nel bambino, e quindi riferirlo a colleghi più esperti per il momento diagnostico e, eventualmente, terapeutico. Una rete di collaborazione tra i centri

di oncologia pediatrica e i centri specialisti del melanoma dell'adulto è quindi fondamentale, anche perché varie casistiche pediatriche riportano il dato non incoraggiante di un ritardo diagnostico maggiore e di uno stadio di malattia generalmente più avanzato rispetto agli adulti.<sup>9</sup>

Anche la diagnosi istopatologica è particolarmente difficile per il melanoma del bambino: la diagnosi differenziale con i nevi di Spitz, per esempio, non è sempre facile, e occorre ricordare inoltre che esistono nevi di Spitz "atipici", con atipie cellulari e strutturali, che possono presentare un certo rischio di dare metastasi linfonodali o ematogene. Gli studi biologici sul melanoma del bambino sono pochissimi: recentemente sono state evidenziate alterazioni molecolari (attivazione dell'oncogene BRAF, perdita del gene CDKN2A), caratteristici anche del melanoma dell'adulto, che suggeriscono quindi un possibile comune meccanismo patogenetico, ma anche quadri particolari come alterazioni di c-Kit, che possono invece suggerire l'esistenza di pathway specifici dell'età pediatrica.

Un ultimo esempio interessante, infine, può essere rappresentato dai GIST (gastro-intestinal stromal tumor). Entità "scoperta" da un decennio, oggi è diventata la più frequente neoplasia mesenchimale, con un'incidenza di 1,5/100.000/anno, e deve la sua fama soprattutto al fatto di essere diventata il modello per i moderni studi molecolari e lo sviluppo dei nuovi farmaci target, dopo che l'imatinib ha drammaticamente modificato la storia naturale di questa malattia. Oggi si sa che i GIST del bambino sono molto diversi da quelli dell'adulto.<sup>11</sup> Poco più di 100 casi di età inferiore a 21 anni sono descritti in letteratura:<sup>12</sup> l'incidenza in età pediatrica potrebbe essere intorno a 0.02/milione/anno, ma è verosimile che sia ampiamente sottostimata. I GIST pediatrici sono tipici delle femmine, insorgono nello stomaco, si associano alla triade di Carney (con tumori adrenocorticali, leiomiomi dell'esofago e condromi polmonari), hanno decorso lento e forse generalmente più favorevole rispetto

all'adulto, ma soprattutto sono biologicamente diversi, essendo wild-type per c-KIT e PDGFRA in oltre il 90% dei casi, fatto che comporta anche una differente efficacia degli inibitori delle tirosino-chinasi (gli inibitori di seconda generazione paiono essere più efficaci di imatinib).<sup>12</sup> Un altro elemento importante, poi, è che queste caratteristiche sembrano condivise dai GIST del bambino e da quelli del giovane adulto, almeno fino alla terza decade. In questo contesto, la collaborazione nazionale e internazionale tra pediatri e esperti oncologi dell'adulto è vitale; e, per una volta almeno, operativa.

nostre conoscenze e ottimizzarne le cure dei pazienti con malattie così rare in oncologia pediatrica, in un contesto di collaborazione multidisciplinare su scala nazionale. Questo, comunque, potrebbe essere un modello efficace e eventualmente da riproporre anche in altri contesti, a livello internazionale, o, localmente, per altri tumori come per esempio i sarcomi delle parti molli che insorgono sia nel bambino sia nell'adolescente e nel giovane adulto, per i quali esistono ancora significative disparità di trattamento in relazione all'età.<sup>1</sup>

## Il Progetto TREP

Molti dei tumori inclusi nella lista del Progetto TREP, iniziato nel 2000 per sviluppare gli studi clinici e la ricerca di base sui tumori rari dell'età pediatrica, sono di fatto tumori frequenti nell'adulto che, incidentalmente, insorgono nel bambino. Per queste neoplasie, il gruppo TREP è riuscito a sviluppare un database nazionale centralizzato per la raccolta dei dati, a produrre linee guida diagnostico-terapeutiche per ogni singolo tumore, ad attivare studi biologici. Soprattutto, però, per i tumori tipici dell'adulto, passo fondamentale è stata la creazione, o perlomeno il tentativo di creazione, di un network di cooperazione con specialisti dell'adulto, chirurgi, dermatologi, endocrinologi.<sup>13,14</sup> In alcuni situazioni questo schema è parso funzionare bene, altre cose vanno sicuramente implementate per migliorare le

## Bibliografia

- Ferrari A. Harmonizing adult and pediatric approaches to the treatment of soft tissue sarcoma. *Expert Review Anticancer Therapy* 2009;9:1541-3.
- Pastore G, De Salvo GL, Bisogno G et al. Evaluating the access to pediatric cancer care centers of children and adolescents with rare tumors in Italy: the TREP project. *Ped Blood Cancer* 2009;53:152-5.
- Sultan I, Rodriguez-Galindo C, El-Tani et al. Colorectal cancer in children and adolescents: a population based study of 159 cases with comparison to adult cases. *Cancer* 2009 Dec 2. [Epub ahead of print].
- Ferrari A, Rognone A, Casanova M et al. Colorectal carcinoma in children and adolescents: the experience of the Istituto Nazionale Tumori of Milan, Italy. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:588-93.
- Porter GA, Soskolne CL, Yakimets WW, Newman SC. Surgeon-related factors and outcome in rectal cancer. *Ann Surg* 1998;227:157-67.
- Massimino M, Collini P, Fagundes Leite S et al. Conservative surgical approach for thyroid and lymph-node involvement in papillary thyroid carcinoma of childhood and adolescence. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:307-13.
- Collini P, Mattavelli F, Pellegrinelli A et al. Papillary carcinoma of the thyroid gland of childhood and adolescence: morphologic subtypes, biologic behavior and prognosis: a clinicopathologic study of 42 sporadic cases treated at a single institution during a 30-year period. *Am J Surg Pathol* 2006;30:1420-6.
- Kumagai A, Namba H, Saenko VA et al. Low frequency of BRAF1796A mutations in childhood thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4280-4.
- Ferrari A, Bono A, Baldi M et al. Does melanoma behave better in younger children than in adults? A retrospective study on 33 cases of childhood melanoma from a single institution. *Pediatrics* 2005;115:649-54.
- Daniotti M, Ferrari A, Frigerio S et al. Cutaneous melanoma on childhood and adolescence shows frequent loss of INK4A and gain of KIT. *J Invest Dermatol* 2009;129:1759-68.
- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998;279:577-80.
- Benesch M, Wardelmann E, Ferrari A et al. Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) in Children and Adolescents: A Comprehensive Review of The Current Literature. *Ped Blood Cancer* 2009;53:1171-9.
- Ferrari A, Bisogno G, De Salvo GL et al. The challenge of very rare tumors in childhood: the Italian TREP project. *Eur J Cancer* 2007;43:654-9.
- Ferrari A. The challenge of very rare pediatric tumors: the Italian TREP project. *Educational Book, 2009, American Society of Clinical Oncology Annual Meeting: 620-4.*

# Uso degli inibitori di tirosin-chinasi nel trattamento della leucemia mieloide cronica in età pediatrica

G. Lucchini, A. Biondi

*Clinica Pediatrica Università Milano Bicocca. AO S.Gerardo-Fondazione MBBM, Monza*

La leucemia mieloide cronica (LMC) è una malattia rara in età pediatrica rappresentando circa il 2% delle leucemie del bambino e adolescente. La malattia è stata descritta clinicamente a metà dell'Ottocento dapprima in Francia, poi in Gran Bretagna,<sup>1</sup> ma solo nel 1986 è stato possibile definirla come entità nosologica, per la dimostrazione di una caratteristica alterazione citogenetica: la traslocazione [t(9;22)(q34;q11)]. Come conseguenza di tale traslocazione si genera il gene di fusione *BCR-ABL*<sup>2</sup> che condiziona la trascrizione di una oncoproteina di 210 kD nota come *BCR-ABL1* della classe delle tirosin-chinasi.

Oltre 25 anni con il trapianto di midollo è stato dimostrato che l'eradicazione del clone cellulare Philadelphia-positivo consentiva la guarigione dalla malattia. L'interferone-alfa fu il primo immunomodulatore a offrire un'alternativa al trapianto e, a partire dal 1983, divenne il trattamento di scelta per pazienti affetti da LMC, generalmente associato a citarabina. Solo il 5-10% dei pazienti tuttavia era possibile una risposta adeguata unicamente con questo approccio, pertanto, fino al 2000, le indicazioni cliniche universalmente condivise suggerivano di avviare a percorso trapiantologico qualsiasi paziente affetto da LMC di giovane età e con adeguato donatore.<sup>3</sup>

La scoperta e la caratterizzazione di *BCR-ABL* e della sua funzione ha dato l'avvio, negli anni Novanta, alla ricerca di terapie innovative in grado di agire direttamente sull'oncoproteina responsabile della patologia. Nel 1998 un composto della famiglia delle fenilamminopirimidine, noto come Imatinib mesilato, fu utilizzato per la prima volta in clinica per trattare pazienti adulti affetti da LMC e resistenti alla terapia con interferone-alfa.<sup>4</sup> Il suo meccanismo di azione consiste nell'occupare il sito di legame dell'ATP sulla oncoproteina *BCR-ABL1* inibendone l'attività fosforilativa. Il farmaco viene somministrato per via orale e dimostra una biodisponibilità del 100% in volontari sani. Si lega estesamente alle proteine plasmatiche, in particolare alla glicoproteina acida alfa-1 ed è metabolizzato nella sua forma attiva prevalentemente mediante trasformazione epatica da parte del sistema multienzimatico del citocromo P450. Ben nota è la farmacocinetica e la

farmacodinamica di Imatinib nel bambino.<sup>5</sup> Si evidenzia, a tale proposito, che la rilevante variabilità inter-individuale osservata sembra riflettere l'ampio spettro di attività nella popolazione generale del CYP3A, uno degli enzimi principali nel sistema del citocromo P450.

Nella popolazione adulta Imatinib è attualmente registrato per la cura di LMC e dei tumori tipo GIST, in ambito pediatrico il solo utilizzo per il quale il farmaco è registrato dal 2003 è la LMC. L'efficacia di Imatinib nella LMC dell'adulto è sostenuta da numerose e solide osservazioni, compreso uno studio di fase III con oltre 1000 pazienti affetti da LMC in fase cronica in cui Imatinib è risultato superiore alla prima linea di terapia con interferone-alfa e citarabina.<sup>6</sup>

Nell'ambito pediatrico, considerata la rarità della patologia, le evidenze di efficacia di trattamento prima e dopo l'avvento di Imatinib, si avvalgono di studi su campioni molto meno numerosi. Il primo studio prospettico europeo inerente la popolazione pediatrica di pazienti LMC fu realizzato tra il 1995 e il 2004 dal consorzio Berlin-Frankfurt-Muenster (BFM). Lo studio prevedeva di sottoporre a trapianto allogenico tutti i pazienti arruolati, entro 6 mesi dalla diagnosi nel caso fosse disponibile un donatore familiare, entro 12 mesi in caso di donatore volontario da banca. Su 200 bambini e adolescenti arruolati 174 furono sottoposti a trapianto (158 in corso di fase cronica di malattia, 9 in fase accelerata, 9 in crisi blastica).<sup>7</sup> Per i riceventi da donatore familiare lo studio dimostrò una sopravvivenza globale a 5 anni dell'87±11%. Tale dato si riduceva al 52±9% nei riceventi di donatore volontario HLA identico e al 45±16% nel caso di donatore volontario HLA non identico. Questo studio, che mostrò anche una probabilità di recidiva di malattia a 5 anni del 20±12%, è ad oggi un punto di riferimento attendibile per la valutazione dei rischi trapiantologici in questa popolazione di pazienti. Il *Children's Oncology Group* (COG) intraprese nel 2000 uno studio multicentrico di fase I con Imatinib in 31 soggetti di età inferiore ai 22 anni con lo scopo di valutare la tossicità e la cinetica del farmaco in pazienti affetti da leucemie Philadelphia positive refrattarie o ricorrenti.<sup>8</sup> Il campione

studiato presentava tra gli altri 14 pazienti con LMC in fase cronica e 6 con LMC in crisi blastica. Imatinib fu somministrato in dose da 260-570 mg per mq/die in cicli di 28 giorni ripetuti. La frequenza degli eventi tossici non ematologici fu variabile dal 4% di nausea ed innalzamento dei valori di transaminasi transitorie a meno dell'1% di edemi e ritenzione di liquidi. La maggior parte di tali eventi furono di grado 1-2 secondo la classificazione NCI/CTC. Tutti i 14 pazienti con LMC in fase cronica presentarono completa risposta ematologica e l'83% degli stessi associarono una completa remissione citogenetica. Tra il 2001 e il 2003 un consorzio di 8 Paesi europei arruolò 30 pazienti di età pediatrica affetti da LMC in uno studio di fase II per determinare l'efficacia e la tollerabilità del trattamento con Imatinib.<sup>9</sup> I criteri di inclusione comprendevano fasi avanzate di malattia, ricaduta dopo trapianto o fallimento della terapia con interferone-alfa. I soggetti ricevettero Imatinib ad una dose di 260-340 mg per mq die per 1-38 mesi. Nei pz con LMC in fase cronica si ottenne una risposta ematologica completa nell'80% dei casi, mentre la remissione citogenetica e molecolare si ottennero rispettivamente nel 60% e 50% dei casi. Nessuno dei pazienti in fase accelerata o in crisi blastica raggiunse la remissione molecolare, ma la maggior parte di essi ottenne una risposta ematologica. La frequenza di eventi avversi non ematologici fu variabile dal 3 al 17%, anche in questo caso con prevalenza di eventi di tossicità minore. La maggior frequenza di eventi avversi in questo studio rispetto allo studio del COG è probabilmente attribuibile alla più lunga esposizione ad Imatinib. In un secondo trial, condotto tra il 2004 e il 2009, il BFM arruolò 51 pazienti in uno studio prospettico sull'uso di Imatinib quale terapia di prima linea per la LMC in età pediatrica, con l'obiettivo di valutare l'efficacia del trattamento e con l'indicazione per tutti i pazienti a ricevere trapianto allogenico in tempistiche diverse a seconda della risposta presentata al trattamento con Imatinib.<sup>10</sup> Questo studio ha dimostrato che nell'ambito dei pazienti con malattia in fase cronica all'esordio il 95% raggiunge la completa risposta ematologica al 3° mese di tratta-

mento, il 93% raggiunge la risposta citogenetica al 12° mese di terapia e l'85% presenta risposta molecolare a 18 mesi dall'inizio di Imatinib. Due pazienti in questo studio hanno sospeso il trattamento con Imatinib per scarsa tolleranza (mialgia) e hanno iniziato la terapia con Dasatinib con migliore compliance. Accettando modifiche al disegno iniziale dello studio dovute a evidenze scientifiche in continua evoluzione, il 50% dei pazienti che non hanno presentato risposta citogenetica al 12° mese o molecolare al 18° sono stati avviati a percorso trapiantologico, il restante 50% ha iniziato terapia con Dasatinib. Con un follow up mediano di 19 mesi (range 0-63) tutti i 47 pazienti entrati nello studio con malattia in fase cronica sono vivi. Nei pazienti in fase avanzata di malattia (3 in crisi blastica e 1 in fase accelerata) è stata dimostrata una risposta ematologica completa in 3 casi su 4. È importante sottolineare che per nessuno dei 6 pazienti in terapia con Imatinib da oltre 36 mesi con risposta completa di malattia si sia optato per la procedura trapiantologica. Questo studio riporta che solo 3 pazienti su 47 trattati a partire da una fase cronica di malattia sono stati avviati a trapianto, dimostrando che l'efficacia e la tollerabilità di Imatinib giustifica, ad oggi, nella popolazione pediatrica, la possibilità concreta di riservare il trapianto allogenico ad una seconda linea di terapia almeno in pazienti selezionati.

Come dimostrato da più studi, Imatinib è in grado di ridurre il rischio di progressione della LMC da fase cronica ad altre fasi di malattia all'1% annuo. Imatinib tuttavia non è in grado di eradicare la patologia perchè un certo numero di cellule Philadelphia positive persiste sostanzialmente in tutti i pazienti in trattamento con Imatinib. Esiste inoltre la possibilità, nell'adulto quantificata intorno al 30%, che il soggetto trattato con Imatinib sviluppi resistenza al farmaco in corso di trattamento, soprattutto nel corso dei primi 3 anni di terapia. I meccanismi di acquisizione della resistenza a Imatinib sono multipli ed in parte ancora non chiaramente elucidati. Di sicuro l'amplificazione del gene *BCR-ABL*, l'alterato flusso o efflusso di Imatinib nella cellula, lo sviluppo di mutazioni che alterino la struttura sterica (e quindi la possibilità di legame tra Imatinib e il suo sito) ed altri meccanismi meno noti possono essere di rilievo in maniera diversa nei diversi sottogruppi di pazienti.<sup>11</sup>

Se l'utilizzo di Imatinib in prima linea per pazienti che ricevano nuova diagnosi di LMC è ormai il trattamento di scelta anche per l'età pediatrica, molto più difficile è l'approccio a pazienti che perdano il controllo della malattia durante terapia con Imatinib o che ricadano dopo procedura trapiantologica. Cwynarski e coll. hanno riportato una probabilità di sopravvivenza del 30% a 3 anni per bambini trapiantati in fase accelerate di malattia.<sup>12</sup> Pertanto,

qualsiasi tentativo di raggiungere una seconda fase cronica di malattia deve essere perseguito. In generale è possibile osservare una risposta ad Imatinib nelle fasi avanzate di malattia, ma risulta di breve durata. Come già documentato negli adulti, per questi bambini va intrapresa terapia con Imatinib partendo da dosaggi più elevati (400 mg/mq se in fase accelerata e 500 mg/mq se in fase blastica con dosi massime di 600 e 800 mg die rispettivamente), oppure è possibile pensare di passare a terapia con un inibitore di tirosin kinasi di seconda generazione. In questo caso si segnala che l'adeguato screening alla ricerca di traslocazioni che comportino la resistenza farmacologica è mandatorio e che, ad oggi nella popolazione pediatrica, è avviato un singolo studio inerente l'utilizzo di Dasatinib. Tale studio di fase I è noto come CA180-018 e raccoglie pazienti tra 1 e 21 anni di età da 12 Paesi Europei. I dati preliminari disponibili riguardano 8 pazienti in fase cronica e 12 pazienti in fase avanzata di LMC tutti refrattari o resistenti ad Imatinib. In questa popolazione fortemente pretrattata, Dasatinib è stato ben tollerato fino a 120 mg/mq dose (incremento delle dosi non ancora completato nell'ambito dello studio), con tossicità di grado 3 o 4 (nausea) nel 2% dei casi. Una risposta ematologica completa è stata ottenuta nel 75% dei pazienti in fase cronica di LMC all'ingresso nello studio e una risposta citogenetica nell'88% dello stesso gruppo di pazienti. Lo studio, al momento ancora in corso, non ha ad oggi consentito di individuare una dose limite di trattamento e ha mostrato buona attività del farmaco in forme di LMC pretrattate e refrattarie o resistenti a Imatinib.<sup>13</sup>

Si potrebbe ipotizzare, sull'esperienza della popolazione adulta e della storia di Imatinib, che pazienti che ottengano adeguata risposta ad un inibitore di tirosin kinasi di seconda generazione possano un giorno beneficiare di una singola terapia protratta nel tempo, ma dati in merito a tossicità e resistenza non sono ancora disponibili per avallare tale atteggiamento. Ad oggi, pazienti che presentino una ripresa di malattia durante la prima linea di terapia con Imatinib devono essere considerati eleggibili a trapianto allogenico, preferibilmente dopo aver ottenuto una fase cronica di malattia.

Un problema ancora aperto in merito all'utilizzo di Imatinib in età pediatrica concerne certamente gli effetti tossici in corso di trattamento in fase acuta e a lungo termine. Studi condotti sull'adulto hanno dimostrato che circa il 10% dei pazienti trattati con Imatinib a lungo termine sviluppano anomalie cromosomiche in cellule Philadelphia negative.<sup>14</sup> Queste anomalie si evidenziarono soprattutto a carico dei cromosomi Y, 7 e 8 nella forma delle alterazioni tipiche delle sindromi mielodisplastiche. Le loro conseguenze cliniche non sono chiare, ma

semberebbe trattarsi di anomalie transitorie, peraltro meno frequenti nei pazienti di età più giovane. Nonostante nell'adulto un simile riscontro non abbia, ad oggi, un correlato clinico significativo, tale dato giustifica un monitoraggio longitudinale a lungo termine della morfologia e citogenetica midollare in pazienti sottoposti a terapia con Imatinib. Negli studi riportati con popolazione adulta l'insufficienza cardiaca congestizia è stata descritta in circa l'1% dei pazienti trattati con Imatinib. A questo proposito studi eseguiti in modelli murini hanno evidenziato il medesimo danno cardiaco dopo somministrazione di Imatinib, ma solo in modelli con deficit mitocondriali preesistenti al trattamento. Un'analisi di Atallah e coll.<sup>15</sup> ha dimostrato peraltro che l'impatto della patologia cardiaca nei pazienti in terapia con Imatinib era sovrapponibile a quello della popolazione generale.

Nell'ambito di uno studio clinico nazionale francese di fase IV per l'uso di Imatinib in LMC è emerso un ritardo di crescita in un gruppo di 22 bambini con una riduzione mediana nello Z score dell'altezza dello 0.37 nel primo anno di terapia.<sup>16</sup> Questo effetto potrebbe essere rilevante, poichè fu descritto il caso di un bambino la cui altezza è passato dal 74° al 9° centile nel corso di 3 anni di terapia con Imatinib.<sup>17</sup> Segnalazioni di ritardo di crescita in pazienti ricevanti Imatinib per oltre 4 anni hanno condotto un gruppo di Australiani ad esaminare l'effetto del farmaco sulla crescita ossea nel modello murino.<sup>18</sup> È stata così evidenziata una riduzione dello spessore delle cartilagini di accrescimento attraverso l'inibizione della proliferazione dei condrociti, forse mediata dalla riduzione di attività del recettore PDGF beta, noto stimolante dei condrociti. Nonostante la velocità di crescita sembri riprendere alla sospensione del farmaco, è importante considerare l'impatto di questa terapia sul lungo termine. In casi sporadici la diminuzione della velocità di crescita è stata associata ad una riduzione della densità minerale ossea, in un solo caso a ginecomastia, incremento di FSH e riduzione di inibina B. Tale osservazione ha suggerito che il problema potesse comportare osteopenia attraverso l'alterazione dell'attività di KIT.<sup>19</sup> Numerose indagini hanno inoltre sottolineato come Imatinib sia in grado di alterare l'omeostasi calcio-fosforo, causando ipofosfemia di grado moderato in circa il 50% dei pazienti in trattamento, con conseguente incremento dei livelli di ormone paratiroideo e di vitamina D3 nella sua forma attivata. Un'elegante revisione della letteratura recentemente pubblicata descrive i diversi meccanismi con cui Imatinib è in grado di perturbare l'equilibrio osseo, aumentando l'attività osteoblastica ed inibendo l'osteoclastogenesi e l'attività osteoclastica fino a determinare marcata alterazione del rimodellamento osseo il cui effetto a lungo termine è ancora misconosciuto.<sup>20</sup>

L'osservazione protratta dei pazienti in terapia con Imatinib rimane pertanto mandatoria ed ha portato nel 2009 alla creazione di un Registro Europeo dei pazienti pediatrici affetti da LMC, la cui compilazione sarà fondamentale nel tempo per una costante e adeguata raccolta e analisi dei dati sensibili (*International Registry of Chronic Myeloid Leukaemia. Treatment and Outcomes in Children and Adolescents*).

## Bibliografia

1. Geary CG. The story of chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2000;110:2-11.
2. Armstrong SA, Look AT. Molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23:6306-15.
3. Pavlovsky C, Kantarjian H, Cortes JE. First line therapy for chronic myeloid leukaemia: past, present and future. *Am J Hematol* 2009;84:287-93.
4. Drucker BJ, Talpaz M, Resta DJ et al. Efficacy and safety of specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukaemia. *N Engl J Med* 2001;344:1031-7.
5. Petain A, Kattygnarath D, Azard J et al. Population pharmacokinetics and pharmacogenetics of imatinib in children and adults. *Clin Cancer Res* 2008;14:7102-9.
6. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA et al. Imatinib compared with interferon and low dose cytarabine for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;348:994-1004.
7. Suttrop M, Claviez A, Bader P et al. Allogeneic stem cell transplantation for pediatric and adolescent patients with CML: Results from the prospective trial CML-PAED I. *Klin Padiatr* 2009; 221:351-357.
8. Champagne MA, Capdeville R, Krailo M et al. Imatinib mesylate (STI 571) for treatment of children with Philadelphia chromosome-positive leukemia: results from a Children's Oncology Group phase I study. *Blood* 2004;104:2655-60.
9. Millot F, Guilhot J, Nelken B et al. Imatinib mesylate is effective in children with chronic myelogenous leukemia in late chronic and advanced phase and in relapse after stem cell transplantation. *Leukemia* 2006;20:187-92.
10. Suttrop M, Thiede C, Tauer JT et al. Chronic myeloid leukemia in pediatrics - first results from study CML-PAED II. *Blood* 2009;114:45 (abstr 342).
11. Bixby D, Talpaz M. Mechanisms of resistance tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia and recent therapeutic strategies to overcome resistance. In: *Hematology, ASH Education Program Book* 2009:461-76.
12. Cwynarski K, Robert IA, Iacobelli S et al. Stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in children. *Blood* 2003;102:1224-31.
13. Zwaan CM, Rizzari C, van der Velden VHJ et al. Dasatinib in Children and Adolescents with Relapsed or Refractory Leukemia: Interim Results of the CA180-018 Phase I Study from the ITCC Consortium. *Blood* 2009;114.
14. Jabbour E, Kantarjian HM, Abruzzo LV et al. Chromosomal abnormalities in Philadelphia chromosomenegative metaphases appearing during imatinib mesylate therapy in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Blood* 2007;110:2991-5.
15. Atallah E, Kantarjian H, Cortes J. In reply to 'Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate'. *Nat Med* 2007;13:14.
16. Millot F, Baruchel A, Guilhot J et al. Imatinib is efficient but has a negative impact on growth in children with previously untreated chronic myelogenous leukemia (CML) in early chronic phase (CP): Results of the French national phase IV trial. *Blood* 2009;114:356 (abstr 863).
17. Schmid H, Jaeger BAS, Lohse J, Suttrop M. Longitudinal growth retardation in a prepubertal girl with chronic myeloid leukemia on long-term treatment with imatinib. *Haematologica* 2009;94:1177-9.
18. Vandyke K, Dewar AL, Fitter S et al. Imatinib mesylate causes growth plate closure in vivo. *Leukemia* 2009;23:2155-9.
19. Berman E, Nicolaides M, Malo RG et al. Altered bone and mineral metabolism in patients receiving imatinib mesylate. *N Engl J Med* 2006;354: 2006-13.
20. Vandyke K, Fitter S, Dewar AL et al. Dysregulation of bone remodeling by imatinib mesylate. *Blood* 2010;115:766-74.

# Nuove tecniche radioterapiche in oncologia pediatrica: Radioterapia conformazionale tridimensionale e Protonterapia

L. Gandola

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

La radioterapia costituisce una modalità terapeutica fondamentale nel trattamento di molti pazienti pediatrici affetti da neoplasia. Fino a due decenni fa, in oncologia pediatrica, la radioterapia veniva più frequentemente utilizzata come trattamento per la profilassi del sistema nervoso centrale nella leucemia linfoblastica acuta, mentre negli approcci terapeutici attuali il suo utilizzo è principalmente rivolto ai tumori solidi del bambino. In casi eccezionali, come il retinoblastoma, la radioterapia può essere utilizzata come unica modalità terapeutica in età pediatrica e molto raramente, come nel caso di alcuni tumori intracranici non maligni come il craniofaringioma, rappresenta l'unica terapia complementare alla chirurgia. Nella maggior parte delle neoplasie pediatriche, invece, il trattamento radiante è parte di una terapia combinata che prevede, oltre ad una eventuale chirurgia, l'utilizzo sistematico della chemioterapia. Fino ad un decennio fa, la ricerca clinica sul ruolo della radioterapia in oncologia pediatrica era quasi completamente finalizzata, grazie alla dimostrata efficacia della chemioterapia in questo gruppo di neoplasie, alla limitazione delle indicazioni e alla riduzione delle dosi del trattamento radiante. L'obiettivo attuale della ricerca in radioterapia pediatrica è, invece, principalmente indirizzato all'ottimizzazione del rapporto rischi-benefici e alla definizione dei parametri dell'irradiazione, quali ad esempio i volumi bersaglio, in relazione alle diverse situazioni cliniche. Un'analisi del St. Jude Children's Research Hospital di Memphis, USA ha dimostrato che la percentuale di bambini con una nuova diagnosi di tumore solido e trattati anche con radioterapia è aumentata nel corso degli ultimi 10 anni passando dal 40% al 60% circa e che la loro età media si è ridotta da 11.4 anni a 9.6 anni. Questo maggior utilizzo della radioterapia in età pediatrica riflette i significativi miglioramenti realizzati, grazie alle nuove tecniche e tecnologie, nell'ottenere una distribuzione della dose terapeutica altamente conformata intorno al volume bersaglio con una conseguente riduzione dell'esposizione alle radiazioni delle strutture critiche normali che circondano il letto tumorale.

L'utilizzo di radiazioni ionizzanti in età pediatrica richiede un accurato ed esperto bilancio tra la loro documentata efficacia nella

cura delle più frequenti neoplasie del bambino e l'altrettanto documentato rischio di tossicità a lungo termine. Le sequele tardive da radioterapia sono molto più significative nei bambini che negli adulti, in particolare per quanto riguarda alterazioni somatiche, ad esempio sviluppo ed accrescimento dei tessuti muscoloscheletrici, ed alterazioni funzionali come quelle neurocognitive o endocrine. Un altro aspetto importante della radioterapia pediatrica riguarda il problema della carcinogenesi secondaria che corrisponde ad un rischio globale di secondo tumore dal 5% al 10% nelle 3 decadi successive all'irradiazione.<sup>1</sup> La lunga aspettativa di vita dei bambini guariti da una neoplasia e l'aumentato rischio di secondo tumore in alcuni tessuti irradiati durante lo sviluppo, come la ghiandola mammaria nel periodo periadolescenziale, impongono una particolare attenzione nell'utilizzo della radioterapia in età pediatrica e un'accurata selezione delle tecniche radioterapiche che possono consentire di limitare i volumi di tessuti sani esposti alle radiazioni e quindi, potenzialmente, il rischio di carcinogenesi radioindotta.

## Le tecniche conformazionali in radioterapia pediatrica

L'introduzione di sistemi tridimensionali per la pianificazione del trattamento radiante e l'utilizzo di tecniche molto avanzate per la somministrazione dell'irradiazione hanno avuto un impatto notevole nel migliorare il rapporto rischi-benefici in radioterapia pediatrica. Il termine di "radioterapia conformazionale" si riferisce a qualsiasi tecnica radioterapica che consenta di conformare la distribuzione della dose terapeutica intorno al volume bersaglio tumorale con una contemporanea riduzione del livello di dose assorbito dai tessuti sani circostanti. Una limitata esposizione alle radiazioni di organi e tessuti non coinvolti dalla neoplasia è chiaramente una premessa indispensabile per una potenziale riduzione delle sequele tardive correlate ai trattamenti in oncologia pediatrica. La radioterapia conformazionale richiede l'acquisizione di immagini diagnostiche del volume di interesse di elevata qualità, tomografia assiale computerizzata e/o risonanza magnetica

per delineare con estrema accuratezza l'estensione del volume tumorale e i suoi rapporti anatomici con le strutture normali circostanti. La precisa definizione del bersaglio tumorale e l'adozione di sistemi di immobilizzazione del paziente affidabili, che consentono di riprodurre quotidianamente il posizionamento del paziente minimizzandone le variazioni, permettono di adottare fasci di radiazioni di dimensioni molto ridotte ovvero limitati all'apertura necessaria per includere in modo adeguato il bersaglio tumorale nella dose terapeutica con un sostanziale risparmio dei tessuti circostanti. La radioterapia conformazionale può essere realizzata adottando diverse tecniche che utilizzano fasci di raggi X (fotoni) quali la radioterapia conformazionale tridimensionale a fasci fissi, la radioterapia stereotassica ad archi multipli e la radioterapia a modulazione d'intensità (IMRT). Infine, un altro nuovo e promettente approccio è quello che sfrutta le peculiari caratteristiche fisiche degli adroni, in particolare dei fasci di protoni, per aumentare la conformabilità dell'irradiazione incrementando il risparmio dei tessuti sani.<sup>2,3</sup>

## Radioterapia conformazionale tridimensionale con fasci fissi di fotoni

La tecnica di radioterapia conformazionale 3D con multipli fasci fissi di fotoni di alta energia permette di ottenere una distribuzione conformazionale della dose mediante l'intersezione di diversi fasci al centro del bersaglio tumorale. I fasci di raggi X ad alta energia entrano nei tessuti e depositano, nel loro tragitto per raggiungere il tumore, una dose di radiazione relativamente elevata. Energia viene quindi depositata a livello del bersaglio tumorale ed un'ulteriore, ridotta dose di radiazioni viene depositata, con decremento esponenziale, oltre il tumore nel percorso che il fascio di radiazioni segue per uscire dal paziente. La percentuale di dose che viene depositata da un fascio di fotoni ad ogni centimetro di profondità nei tessuti, rispetto al punto d'entrata, è funzione della sua energia. Utilizzando fasci multipli che provengono da diverse direzioni e che si sovrappongono solo a livello del tumore, il bersaglio tumorale riceve una dose di radiazioni elevata e relativamente omogenea mentre i tessuti sani circostanti assorbono una dose significativamente più bassa, ovvero soltanto la dose

depositata da un singolo fascio nel tragitto percorso, in entrata ed in uscita, per raggiungere il target. Poiché anche la radioterapia convenzionale utilizza fasci di fotoni di alta energia, le cui modalità di interazione con la materia sono governate da leggi fisiche che non possono essere modificate, i vantaggi della radioterapia conformazionale 3D risiedono fondamentalmente nella disponibilità di sistemi computerizzati più sofisticati che permettono una migliore pianificazione del trattamento radiante. I sistemi 3D per la pianificazione della radioterapia utilizzano, come già detto, una migliore identificazione del volume bersaglio e degli organi critici e modalità di calcolo che consentono di valutare, prima dell'inizio del trattamento, la distribuzione della dose, al tumore e ai tessuti sani, in 3 dimensioni. Questo permette, anche mediante la generazione di istogrammi dose-volume, di quantificare con precisione la percentuale di volume di una determinata struttura che assorbe una determinata dose e, quindi, di modificare il piano di trattamento, ovvero la geometria dei fasci e il loro peso relativo o la conformazione dei singoli fasci mediante schermature personalizzate, per ottenere una migliore copertura con la dose terapeutica del volume bersaglio oppure una riduzione di dose agli organi critici circostanti.<sup>4</sup>

La radioterapia conformazionale con 4 fasci fissi di fotoni, disegnati con un margine di 5-10 mm intorno al volume tumorale, è stata utilizzata per trattare, ad una dose di 50-55 Gy, 14 bambini con glioma a basso grado inoperabile o in progressione. La sopravvivenza a 3 anni (100%) e la sopravvivenza libera da progressione (87%) sono, in questa casistica, identiche a quelle di casistiche storiche nelle quali campi di radioterapia significativamente più ampi erano stati utilizzati.<sup>5</sup> Il St. Jude Children's Research Hospital ha riportato i risultati preliminari di uno studio di fase II che ha utilizzato la radioterapia conformazionale 3D in 102 bambini con glioma a basso grado o ependimoma. In questo studio prospettico, una dose totale di 54-59.4 Gy è stata somministrata, mediante fasci fissi di fotoni, al bersaglio tumorale con un margine di 15 mm. Ad un follow-up mediano di 17 mesi, è stata documentata soltanto una recidiva isolata in un'area adiacente il bersaglio della radioterapia conformazionale.<sup>6,7</sup> Oltre a consentire l'utilizzo di fasci di radiazioni di dimensioni inferiori rispetto ai trattamenti convenzionali, la radioterapia conformazionale permette di meglio identificare le strutture critiche normali e, quindi, di pianificare il trattamento con l'obiettivo di ridurre al massimo la dose assorbita da determinate strutture. Ad esempio, per i pazienti con medulloblastoma, che sono a rischio di sviluppare deficit uditivi dovuti al trattamento combinato radiante e chemioterapico, la radioterapia conformazionale permette, durante la somministrazione della sovradosa sulla fossa cranica posteriore, di ridurre la dose alla coclea

a circa il 65% della dose assorbita con un trattamento convenzionale.<sup>8</sup> Questi ed altri studi dimostrano che con la radioterapia conformazionale è possibile ridurre, almeno in alcune patologie pediatriche, il volume irradiato senza compromettere il controllo locale e con un sostanziale risparmio dei tessuti sani. Sono però necessari studi prospettici per dimostrare che la radioterapia conformazionale 3D, grazie ai più sofisticati strumenti di identificazione dei volumi e di pianificazione della distribuzione della dose, comporta una significativa riduzione delle sequele tardive da radioterapia.

### Radiochirurgia e radioterapia stereotassica frazionata

La radioterapia stereotassica permette di trattare, con notevole precisione, principalmente piccoli volumi intracranici e richiede l'utilizzo di un apposito localizzatore stereotassico che deve essere fissato in modo rigido al paziente. Il localizzatore stereotassico costituisce la base di un sistema assoluto di riferimento all'interno del quale tutti i parametri geometrici, posizione del paziente, localizzazione della neoplasia e assetto dei fasci, vengono definiti rispetto alle coordinate stereotassiche del localizzatore stesso. Il localizzatore stereotassico può essere fissato chirurgicamente al cranio del paziente quando la dose viene somministrata in un'unica frazione, radiochirurgia, o può essere di tipo riposizionabile per i trattamenti realizzati in frazioni multiple, radioterapia stereotassica frazionata. La tecnica stereotassica, in ogni caso, implica l'utilizzo di un numero estremamente elevato di fasci di radiazioni di dimensioni molto piccole che, convergendo al centro del tumore, creano un elevato gradiente di dose alla periferia del volume bersaglio con notevole risparmio dei tessuti sani circostanti.

### Radioterapia stereotassica frazionata ad archi multipli

Con questa tecnica la testata dell'acceleratore lineare che produce il fascio di raggi X si muove seguendo un arco intorno al paziente, con il tumore al centro dell'arco. Adottando archi multipli con gradi diversi e diverse rotazioni del lettino di trattamento è possibile ottenere una distribuzione della dose terapeutica che riproduce la forma del bersaglio tumorale in modo più preciso rispetto ad una tecnica con fasci fissi di fotoni. La tecnologia stereotassica viene più frequentemente utilizzata, almeno in ambito pediatrico, a livello cerebrale in quanto il cranio offre un'eccellente immobilizzazione del paziente e non presenta movimenti d'organo al suo interno. La radioterapia stereotassica frazionata ad archi multipli consente, inoltre, di somministrare una dose totale e per singola frazione uguale ai trattamenti conformazionali 3D (frazionamento convenzionale). Per la rapida caduta di dose alla periferia del volume bersaglio con il conseguente risparmio dei tessuti

circostanti, questa modalità radioterapica è indicata, in particolare, per il trattamento di lesioni cerebrali di dimensioni ridotte, inferiori o uguali a 5 cm, non infiltranti, radiologicamente ben definite e responsive alla radioterapia convenzionale, quali i gliomi a basso grado e i craniofaringiomi.<sup>9,10</sup> Questa particolare tecnica stereotassica può anche essere adottata per somministrare, in casi molto selezionati, trattamenti ipofrazionati, quali sovradosi su residui tumorali di particolari istotipi, ad esempio ependimoma, al termine di trattamenti convenzionali.<sup>11</sup>

### Radiochirurgia

È una tecnica che implica la somministrazione, ad un piccolo volume intracranico, di una dose di radiazioni relativamente elevata in una singola seduta di trattamento. La radiochirurgia può essere realizzata mediante 201 sorgenti di cobalto 60, Gamma-Knife, oppure con una tecnica ad archi che utilizza fasci di fotoni prodotti da un acceleratore lineare. Un limite della radiochirurgia in oncologia pediatrica è che questa metodica, somministrando una dose elevata in una singola frazione, comporta un rischio significativo di alcune sequele a lungo termine, quale la radionecrosi, raramente osservabili dopo irradiazione con tecniche che consentono un frazionamento convenzionale. Per questo motivo, la radiochirurgia in neurooncologia pediatrica viene generalmente utilizzata soltanto come sovradosa dopo un trattamento convenzionale o nei bambini ricaduti dopo radioterapia a dosi piene somministrata con frazionamento convenzionale. Infatti, in una casistica del Massachusetts General Hospital di Boston<sup>12</sup> la radiochirurgia con acceleratore lineare è stata utilizzata in 90 bambini con tumori del sistema nervoso centrale ricaduti (62 pazienti) o con persistenza di malattia (28 pazienti) dopo radioterapia convenzionale. Il controllo locale attuariale a 3 anni variava con l'istologia, passando dal 29% per i bambini con ependimoma al 57% per quelli con medulloblastoma, ma 19 pazienti (21%) hanno richiesto un reintervento per la comparsa di radionecrosi associata a declino neurologico progressivo.

### Irradiazione con fasci di adroni in oncologia pediatrica

In ambito pediatrico, l'esperienza clinica relativa all'uso degli adroni è, al momento attuale, ristretta all'utilizzo di fasci di protoni.

I protoni sono particelle cariche con massa uguale a 1, vengono prodotti da appositi acceleratori di particelle (ciclotroni e sincrotroni) ed hanno un'efficacia biologica simile a quella dei raggi X (Efficacia Biologica Relativa, RBE, uguale a 1.1). Il vantaggio clinico dell'utilizzo dei protoni risiede esclusivamente nella loro peculiare distribuzione fisica della dose. Infatti,

la dose rilasciata da un fascio di protoni nel penetrare attraverso i tessuti, aumenta molto gradualmente con la profondità per poi rilasciare, in modo brusco, tutta la rimanente energia in una regione limitata (Picco di Bragg) e ad una profondità che dipende dall'energia del fascio di protoni (range dei protoni). Questa caratteristica modalità di interazione dei protoni con i tessuti permette di ottenere una migliore conformazione della dose di irradiazione al tumore con una significativa riduzione della dose integrale. Studi comparativi di irradiazione con protoni e fotoni dimostrano, infatti, che la radioterapia con protoni è in grado di ridurre la dose ai tessuti sani circostanti la neoplasia di almeno il 50%.<sup>13</sup> I vantaggi dosimetrici dei protoni possono essere sfruttati, nella pratica clinica, per aumentare la dose al tumore, in caso di neoplasie radioresistenti, senza però superare la dose soglia agli organi critici, oppure per ottenere lo stesso controllo locale che si ha con i fotoni ma con una drastica riduzione della dose ai tessuti sani, con una potenziale riduzione dell'entità delle sequele tardive, grazie alla rapida caduta di dose che si ha alla profondità oltre il range dei protoni. Questo secondo approccio è sicuramente quello più promettente nella maggior parte delle neoplasie pediatriche.

L'idea di sfruttare le caratteristiche fisiche dei protoni nella radioterapia clinica risale al 1946, ma la diffusione di questo approccio è stata a lungo limitata dal fatto che le prime apparecchiature nascevano principalmente per la ricerca in ambito fisico ed erano, quindi, poco adattabili al trattamento della maggioranza dei tumori. Più recentemente, lo sviluppo di apparecchiature dedicate all'uso medico con fasci di energia maggiore in grado di raggiungere sedi profonde, dimensioni di campi di trattamento simili a quelli degli acceleratori lineari e testate che possono compiere movimenti rotatori, ha notevolmente ampliato il numero di pazienti candidabili al trattamento radiante con protoni con potenziale miglioramento dell'indice terapeutico. Inoltre, il costo elevato di questa tecnologia e, di conseguenza, la diffusione relativamente limitata di queste apparecchiature sul territorio, hanno rappresentato un ostacolo ad un routinario utilizzo clinico della radioterapia con protoni.

Per poter realizzare i fasci di protoni necessari al trattamento di neoplasie di qualunque forma e dimensione, poste anche in tessuti o organi profondi, due sono le tecniche attualmente disponibili: il primo metodo utilizza sistemi passivi (passive scattering mode), come fogli diffusori di materiale opportuno interposti lungo il percorso del fascio di protoni, che permettono di espandere il sottile fascio che emerge dal ciclotrone o dal sincrotrone, conformando

il fascio e modulandolo in energia, mentre il secondo metodo sfrutta, invece, direttamente il sottile fascio di protoni, il quale viene già prodotto con l'energia richiesta in un dato punto, e il trattamento del volume bersaglio viene realizzato attraverso un processo di scansione puntuale (Scanning mode). Questa seconda tecnica, meno diffusa, in quanto di più recente introduzione, offre un importante vantaggio, soprattutto in pediatria, che consiste nel fatto che non utilizzando accessori interposti tra l'uscita del fascio e il paziente non si ha la produzione di radiazione secondaria che normalmente comporta un aumento della dose integrale.<sup>14</sup>

Le esperienze riguardanti l'utilizzo della radioterapia con fasci di protoni in oncologia pediatrica sono per ora limitate, almeno per quanto riguarda casistiche pubblicate. Inoltre, i lavori della letteratura fanno riferimento spesso a numeri piccoli di pazienti, a volte con un periodo di osservazione insufficiente per documentare una significativa riduzione delle sequele tardive oppure sono solo studi comparativi dosimetrici effettuati su casi pediatrici. Le esperienze cliniche e gli studi dosimetrici pubblicati riguardano in particolare il medulloblastoma,<sup>15</sup> i cordomi e condrosarcomi della base cranica,<sup>16</sup> i glomi a basso grado,<sup>17</sup> il retinoblastoma,<sup>18</sup> i sarcomi<sup>19</sup> e il craniofaringioma.<sup>20</sup> Non c'è dubbio, però, che l'esperienza in questo settore sia destinata ad espandersi rapidamente in quanto in diversi studi prospettici elaborati dalle principali Società Scientifiche di Oncologia Pediatrica europee e americane è previsto l'utilizzo anche dei protoni così come rilevanti Istituzioni oncologiche pediatriche in collaborazione con ormai consolidati Centri per la radioterapia con protoni, quali in Europa il Paul Sherrer Institute in Svizzera o l'Orsay in Francia, stanno implementando gli studi clinici in questo ambito.

## Bibliografia

1. Gold DG, Neglia JP et al. Second neoplasm after megavoltage radiation for pediatric tumors. *Cancer* 2003; 97:2588-6.
2. Yock T, Schneider R et al. Proton radiotherapy for orbital rhabdomyosarcoma: clinical outcome and a dosimetric comparison with photons. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63: 1161-8.
3. Hug EB, Muenster MW et al. Conformal proton radiation therapy for low-grade astrocytomas. *Strahlenther Onkol* 2002;178:10-7.
4. Smitt MC, McPeak EM et al. The advantages of three-dimensional conformal radiotherapy for treatment of childhood cancer. *Radiat Res* 1998; 150: S170-S177.
- 5) Saran FH, Baumert BG et al. Stereotactically guided conformal radiotherapy for progressive low-grade glioma of childhood. *Int J Radiat Oncol Biol*

*Phys* 2002;53:43-51.

- 6 Merchant TE, Zhu Y et al. Preliminary results phase II trial of conformal radiation therapy for pediatric patients with localized low-grade astrocytoma and ependymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:325-32.
- 7 Merchant TE, Mulhern RK et al. Preliminary results from a phase II trial of conformal radiation therapy and evaluation of radiation-related CNS effects for pediatric patients with localized ependymoma. *J Clin Oncol* 2004;22:3156-62.
- 8 Fukunaga-Johnson N, Sandler HM et al. The use of 3D conformal radiotherapy (3D CRT) to spare the cochlea in patients with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:77-82.
- 9 Tarbell NJ, Barnes P et al. Advances in radiation therapy for craniopharyngiomas. *Pediatr Neurosurg* 1994;21:101-7.
- 10 Marcus KJ, Goumnerova I et al. Stereotactic radiotherapy for localized low grade glioma in children. Final results of a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:374-9.
- 11 2° Protocollo di diagnosi e cura degli ependimomi in età pediatrica. Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP) 2003.
- 12 Hodgson DC, Goumnerova LC et al. Radiosurgery in the management of pediatric brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:929-35.
- 13 Schneider U, Lomax A et al. Comparative risk assessment of secondary cancer incidence after treatment of Hodgkin's disease with photon and proton radiation. *Radiat Res* 2000;154:382-8.
- 14 Miralbell R, Lomax A et al. Potential reduction of the incidence of radiation-induced second cancers by using proton beams in the treatment of pediatric tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:824-9.
- 15 Lin R, Hug EB et al. Conformal proton radiation therapy of the posterior fossa: a study comparing protons with three-dimensional planned photons in limiting dose to auditory structures. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1219-26.
- 16 Hug EB, Sweeney RA et al. Proton radiotherapy in management of pediatric base of skull tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:1017-24.
- 17 Hug EB, Muenster MW et al. Conformal proton radiation therapy for pediatric low-grade astrocytomas. *Strahlenther Onkol* 2001;78:10-7.
- 18 Lee CT, Bilton SD. Treatment planning with protons for pediatric retinoblastoma, medulloblastoma, and pelvic sarcoma: how do protons compare with other conformal techniques? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:362-72.
- 19 Timmermann B, Shuuck A et al. Spot-scanning proton therapy for malignant soft tissue tumors in childhood: first experience at the Paul Sherrer Institute. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67: 497-504.
- 20 Fitzek MM, Linggood RM, Adams J, Munzenrider JE. Combined proton and photon irradiation for craniopharyngioma: long-term results of the early cohort of patients treated at Harvard cyclotron laboratory and Massachusetts General Hospital. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:1348-54.

# La radioterapia a modulazione d'intensità e tomoterapia

S. Barra

**\*SS Radioterapia infantile e tecniche speciali, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, IST e Università di Genova**

La radioterapia in pediatria presenta alcune peculiarità rispetto a quella dell'adulto. I bambini affetti da neoplasie presentano un tasso di sopravvivenza molto alto dal 65% al 100% come ad esempio per i medulloblastoma e germinomi puri. È quindi importante di fronte a tali incoraggianti risultati valutare con attenzione il ruolo della radioterapia per migliorare alcuni aspetti come: qualità di vita, effetti collaterali tardivi, rischio di cancerogenesi radioindotta, particolare radiosensibilità dei tessuti in presenza di alcune patologie congenite (Li Fraumèni, neurofibromatosi). Indubbiamente l'obiettivo principale di qualunque trattamento radioterapico è finalizzato ad aumentare il controllo locale della malattia con più risparmio possibile ai tessuti sani.

Negli ultimi otto anni siamo stati testimoni di una importante innovazione tecnologica come l'utilizzo degli IMRT (*Intensity Modulated Radiotherapy*) nella pratica clinica e l'avvio della Tomoterapia. La radioterapia ad intensità modulata può essere considerata una forma avanzata di radioterapia conformazionale 3D (*3D-CRT three dimensional conformal radiotherapy*). Si basa sull'uso di fasci radianti non uniformi la cui configurazione è determinata mediante procedure di ottimizzazioni computerizzate. Uno dei vantaggi maggiori è la capacità di generare distribuzioni di dosi con rapidi gradienti spaziali e conformate strettamente attorno al target anche in presenza di geometrie concave, questo permette di aumentare la dose al tumore mantenendo a livelli accettabili le dosi agli organi e tessuti sani circostanti. La produzione di un fascio IMRT prevede la presenza di alcuni componenti essenziali: collimatori multilamellari (MLC), sistema di pianificazione inverso (IP) il cui sistema di calcolo modula la dose totale al target in funzione della dose massima tollerata a gli organi sani (*constraints*), emissione di fasci non uniformi ma capaci di variare all'interno del target la fluenza per soddisfare i *constraints* richiesti. La modalità di irradiazione con IMRT può essere ottenuta con diverse attrezzature. La più diffusa è attraverso l'utilizzo dell'acceleratore lineare (Linac) con collimatori multi lamellari. Questa tecnica può essere suddivisa in tecnica statica (*step and shoot*) e dinamica (*sliding window*). Quando gli IMRT sono prodotti da gantry rotanti si possono ottenere fasci modulati ad arco (*IMAT intensity modulated arc therapy*) e tecniche a fascio aperto (*fan beam*). Queste ultime sono

realizzate con MLC binari e danno luogo alla tomoterapia elicoidale. Il CyberKnife è un acceleratore montato su un robot dotato di 6 gradi di libertà, collimatori circolari da 5 a 60 mm, caratterizzati dalla isocentricità e non complanarietà. Questa tecnica permette di ottenere un fascio d'irradiazione sottile (pencil beam) e quindi ideale per la radiochirurgia (Tabella 1).

Alla luce di un ampio ventaglio di possibilità tecnologiche per l'ottimizzazione della radioterapia appare importante in campo pediatrico un'attenta valutazione sul costo e beneficio che queste possono apportare.

Le prime segnalazioni su l'utilizzo degli IMRT risalgono al 2002, ora non esistono studi randomizzati che confrontano i risultati clinici in termini di risposta e tossicità con tecnica 3D-CRT. Gli studi pubblicati riportano dati sulla qualità della distribuzione della dose soprattutto per volumi complessi, target vicini ad organi a rischio, ampi campi di irradiazione e ritrattamenti.

## Vantaggi nell'utilizzo degli IMRT in pediatria

### Tumori cerebrali

L'irradiazione craniospinale è una tecnica molto complessa utilizzata per la cura di alcune neoplasie del sistema nervoso centrale che possono sviluppare metastasi alla leptomenige come il medulloblastoma o i germinomi. Le problematiche che rendono difficile questa modalità d'irradiazione, sono le seguenti: la complessità del volume, le diverse profondità del target, l'estensione del campo, la necessità di utilizzare in sequenza campi diversi per consentire l'irradiazione di tutto il sistema nervoso centrale per singola seduta. La radioterapia 3D-CRT presenta alcune criticità come la non omogenea irradiazione del target e la necessità di suddividere il volume del trattamento in più campi. Questo rende complessa la tecnica per giustapporre le aree irradiate. Gli errori possono essere cause zone di sottodosaggio e quindi a rischio di ricaduta o di sovrapposizione all'interno del midollo spinale con gravi effetti collaterali. Per facilitare la verifica dell'esattezza del trattamento si è sempre preferito porre il paziente in posizione prona: questo ha creato dei limiti per l'irradiazione di bam-

bini non collaboranti per i quali la radioterapia deve essere eseguito in sedazione. Il primo lavoro pubblicato su l'utilizzo degli IMRT per l'irradiazione craniospinale è stato presentato da Huang e coll. nel 2002.<sup>1</sup> I risultati dimostravano una riduzione dell'ototossicità di 3 e 4 grado dal 64% al 13%. Questo risultato clinico era ottenuto con un riduzione della dose totale alle coclee del 20% con tecnica IMRT (54.2 Gy vs 36.7 Gy). Parker e coll.<sup>2</sup> presenta i risultati dosimetrici tra 3D-CRT e IMRT sulla copertura del target e sulla dose a gli organi critici. Dai dati pubblicati appare evidente che gli IMRT assicurano una omogeneità della dose a tutto il nevrasse e una netta riduzione del volume che riceve un dose maggiore di 10 Gy (V10) nei seguenti organi: fegato, tiroide, cuore, intestino, rene, vertebra.

L'uso della tomoterapia elicoidale con IMRT dinamici è stata attualmente utilizzata per l'irradiazione craniospinale e recentemente Parker ha presentato un confronto su 4 pazienti con la 3D-CRT.<sup>3</sup> I vantaggi su l'utilizzo di questa metodica sono molteplici e in particolare: assenza di giunzione dei campi, riduzione della dose a gli organi critici e la possibilità di ritrattamenti (Figura 1).

Gli ependimomi richiedono una importante dose sul tumore per controllare la malattia. L'uso degli IMRT non appare ridurre l'incidenza della ricaduta locale ma permette una riduzione di dose a gli organi limitrofi come: ipofisi, tronco encefalico, lobo temporale, chiasma, nervo ottico e cristallino.<sup>4</sup>

In presenza di volumi complessi come l'irradiazione dei ventricoli per i pazienti affetti da germinomi la tecnica a fascio modulato può facilitare la conformazione della dose e diminuire l'irradiazione del resto dell'encefalo.<sup>5</sup> (Figura 2).

### Tumori extra-cranici

I tumori più frequenti in età pediatrica come il sarcoma di Ewing o il rabdomiosarcoma si presentano molto spesso con morfologie complesse e spesso si sviluppano vicino a organi suscettibili di tossicità tardiva. Le tecniche d'irradiazione standar come la 3D-CRT spesso non permette una irradiazione del volume tumorale mantenendo la variazione della dose  $\pm 5\%$  della dose di prescrizione. Inoltre spesso per non superare i *constraints* degli organi critici interessati si accetta nel treatment plannig una maggiore disomogeneità o una riduzione della dose.

Tabella 1. Apparecchiature utilizzate per la produzione degli IMRT.

	Geometria del fascio	Sistemi di verifiche del trattamento
Acceleratore Lineare (Linac)	Cone beam	Fluoroscopia, KV, TAC
Tomoterapia Elicoidale	Fan beam	Megavoltaggio TAC
CyberKnife	Pencil beam	Radiografie bipolari

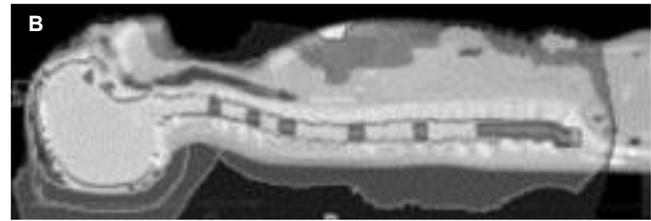
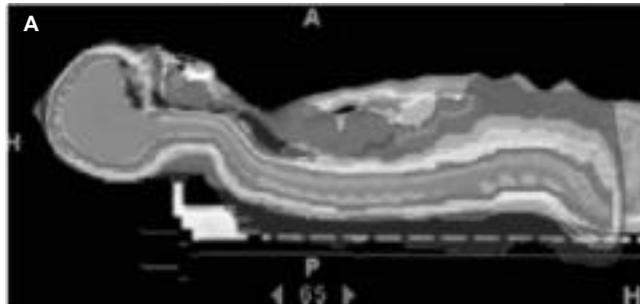


Figura 1. A Distribuzione della dose in Tomoterapia. B Ritrattamento con Tomoterapia dopo una craiospinale.

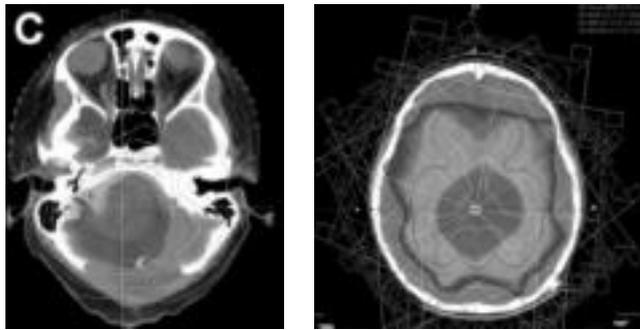


Figura 2. A IMRT per il trattamento dell'ependimoma. B IMRT per l'irradiazione dei ventricoli e pineale.

L'esperienza del Memorial Sloan Kettering su 60 bambini affetti da sarcoma di Ewing e sottoposti a radioterapia dimostra che nel 40% è necessario l'utilizzo degli IMRT per garantire un trattamento corretto.<sup>6</sup>

Il neuroblastoma non appare avvantaggiarsi della tecnica IMRT. Dal confronto con la 3D l'irradiazione a fascio modulato non mostra una differenza significativa. La dose relativamente bassa per controllare questa malattia (range 21 vs. 30 Gy) consente il rispetto dei constraints.

L'irradiazione omogenea del corpo vertebrale rimane un problema nella radioterapia dei tumori paravertebrali. L'irradiazione disomogenea, in bambini prepuberi, può essere causa di grave scogliosi. L'utilizzo degli IMRT riduce notevolmente questo rischio. Quando è necessario una irradiazione dell'emi-addome o dell'addome in toto gli IMRT possono ridurre la dose a gli organi ai reni, alle gonadi, al fegato. Uno studio condotto da Rochet e coll. sull'utilizzo della tomoterapia nella pan-irradiazione addominale riporta una dose totale di 30 Gy in tutto il volume addominale e una dose media al fegato e ai reni di 21 e 9.7 Gy rispettivamente.<sup>7</sup>

### Svantaggi nell'utilizzo degli IMRT in pediatria

#### Compliance del paziente

Gli IMRT sono una tecnica complessa che comporta una procedura lunga e dettagliata. È importante la riproducibilità del trattamento per ogni singola seduta, quindi è indispensabile che tutti i pazienti abbiano dei sistemi d'immobilizzazione. In alcuni casi, come per esempio nella radioterapia stereotassica frazionata, eseguita con tomoterapia bisogna costruire un casco personalizzato non invasivo come quello di Gill-Thomas. La riproducibilità e la riduzioni di movimento durante il trattamento sono più importanti con gli IMRT rispetto alla 3D. Questo è legato al treatment plannig utilizzati per il calcolo della dose con tecnica a fascio modulato. In questi casi l'espansione dei volumi, necessaria per correggere i movimenti d'organo e gli errori di riposizionamento, sono minori. L'identificazioni del target deve essere accurato e deve avvalersi di tutte le metodiche di image possibili (RM, PET). Le nuove tecnologie sono tutte dotate di sistemi di verifica del posizionamento del paziente. Per esempio la tomoterapia elicoidale è dotato di un sistema

IGRT (*Image-Guided-Radiotherapy*) integrato che permette una registrazione del target e dei tessuti limitrofi durante il trattamento e una correzione automatica del posizionamento.

I tempi di esecuzione sono pertanto inevitabilmente maggiori. Questo può causare difficoltà per i bambini scarsamente collaboranti o nei casi in cui il trattamento deve essere eseguito in sedazione profonda.

#### Dose integrale

La dose integrale è la dose totale assorbita dal corpo, si esprime come prodotto della massa di tessuto irradiato con la dose assorbita. Questa misura espressa in  $K_g \times Gy$  è un parametro da valutare quando si vuole comparare tecniche radioterapiche. Ogni campo di trattamento contribuisce a depositare su i tessuti lontani dal target una dose. Quindi all'aumentare del numero dei fasci utilizzati aumenta il volume irradiato. L'applicazione degli IMRT, ottenuti attraverso l'impiego di numerosi campi sagomati con MLC, determina un aumento della dose integrale. Yang<sup>9</sup> ha calcolato il valore della dose integrale al corpo e a gli organi pelvici per pazienti affetti da tumore dell'utero confrontando 3D-CRT IMRT e tomoterapia. I risultati confermano un aumento

Tabella 2.

	Patologia	Vantaggi con IMRT
Tumori cranici	Medulloblastoma	Riduzione delle alte dosi a gli organi critici, migliore omogeneità, assenza di giunzioni dei campi in tomoterapia
	Ependimoma	Riduzione della dose all'orecchio interno, ipofisi, lobo temporale, chiasma, nervi ottici, possibilità di ritrattamenti.
	Germinoma	Irradiazione dei ventricoli, riduzione di dose a gli organi critici.
Tumori extracranici	Neuroblastomi	Omogenea irradiazione della vertebra
	Rabdomiosarcomi Ewing	Maggiore omogeneità della dose per volumi complessi, riduzione di dose nei tessuti limitrofi
	Nefroblastoma	Rispetto dei constraints nella pan irradiazione

Tabella 3.

### Raccomandazioni per l'utilizzo degli IMRT

Discussione sistematica per le indicazioni deli IMRT

Discussione e consenso informato con i genitori

Privilegiare gli adolescenti

Comparare in modo sistemico 3D-CRT e IMRT

Calcolare la dose integrale in tutti i pazienti

Creare un registro dei pazienti irradiati con IMRT, Tomoterapia, e radioterapia stereotassica

della dose integrale quando si utilizzano fasci modulati. Ma il dato più interessante è il diverso valore in funzione della intensità del fascio (6 MV *vs.* 18 MV). L'autore conclude che l'uso dei 18 MV migliora la dose integrale ai tessuti sani e al corpo rispetto alla tomo terapia e alla 3D con fascio da 6 MV. Tra le nuove tecnologie utilizzate la Tomoterapia potrebbe essere maggiormente responsabile di irradiare con basse dosi ampi volumi. I motivi sono da ricercare dal fascio utilizzato e dall'uso di 51 campi per singola rotazione intorno al target.

Alcuni studi di confronto tra IMRT e Tomoterapia non hanno dimostrato una importante differenza.<sup>8</sup> La migliore conformazione della dose e il maggior risparmio di dose elevata agli organi a rischio possono non far aumentare di troppo la dose integrale. Uno studio condotto a Milano conferma questo dato. I risultati dimostrano un modesto aumento di 1.2-1.1% della dose integrale tra tomoterapia e IMRT a 5 campi.<sup>10</sup>

### Cancerogenesi radioindotta

La radioterapia è responsabile dell'aumento del rischio di seconda neoplasia. Non esistono studi randomizzati e i tassi di incidenza sono ricavati da studi retrospettivi su pazienti lungo sopravvissuti. L'aumento del rischio dovuto alla radioterapia è generalmente espresso in termini di rischio relativo (RR) che si ottiene dal rapporto tra osservati/attesi. In un dei più grossi studi pubblicati su oltre 50.000 casi di pazienti affetti da tumore prostatico il RR dopo radioterapia rispetto alla chirurgia era 1.3 dopo

10 anni.<sup>11</sup> In età pediatrica il RR aumenta rispetto all'adulto fino ad un valore di 14.8 riportato da Oeffinger e coll.<sup>12</sup> I fattori sono da ricercare tra: lunga sopravvivenza, maggiore radiosensibilità dei tessuti e un quadro genetico più incline allo sviluppo di neoplasie. L'uso degli IMRT appare aumentare la cancerogenesi. Hall e coll.<sup>13</sup> hanno calcolato il rischio di seconda neoplasia dopo IMRT rispetto alla 3D-CRT. I risultati dimostrano una incidenza di 1.75 % *vs.* 1% dopo l'utilizzo del fascio a modulazione di intensità. Kry ha pubblicato un interessante lavoro per valutare la correlazione tra 3D e tecnica con fascio a intensità modulata sullo sviluppo di neoplasie dopo la radioterapia della pelvi. L'autore partendo dalla dose assorbita da gli organi sani ,misurata in Sev (energia per unità di massa) ha calcolato la percentuale di rischio. I risultati dimostrano un valore di 1.7% dopo la radioterapia convenzionale fino a 5.1% dopo IMRT con fasci da 18 MV.<sup>14</sup>

Rimane comunque importante dire che attualmente non esistono dei modelli matematici per la corretta relazione tra dose e cancerogenesi. Con diversi modelli proposti la curva dose-cancerogenesi presenta un picco intorno a 5-10 Gy.<sup>15</sup>

### Conclusioni

L'utilizzo degli IMRT con Linac o con tomoterapia devono essere ancora convalidate. Non per questo dobbiamo escluderli nel tratta-

to dei tumori pediatrici.

Childhood Cancer Survivor Study nel 2006<sup>12</sup> ha pubblicato uno studio retrospettivo di 10397 pazienti lungo sopravvissuti dopo una neoplasia in età infantile. I dati ottenuti sono stati confrontati con un gruppo di 3034 fratelli sani. I risultati, oltre l'aumento del RR per la seconda neoplasia, riportano dati drammatici sullo sviluppo di effetti collaterali tardivi. Dopo 30 anni dalla diagnosi l'incidenza dei danni cronici era 73.4% di cui il 42.2% era di grado severo. Questo comportava nella maggior parte dei casi importanti disabilità, gravi compromissioni della qualità della vita e in alcuni casi la morte poteva essere imputabile al danno. Il RR per i danni cognitivi, cardiaci, coronarici, cerebrovascolari, renali, uditivi, visivi, e ovarici erano rispettivamente: 10.5, 15.1, 10.4, 9.3, 8.9, 6.3, 5.5 e 3.5.

Alla luce di questi dati appare importante valutare con molta attenzione se l'utilizzo delle nuove tecnologie che consentono una maggiore omogeneità di dose, rispetto dei constraints possono ridurre gli effetti tardivi. Questi risultati potrebbero andare a compensare un possibile aumento della cancerogenesi.

Attualmente l'uso degli IMRT deve essere attentamente studiata per capire quali possibili vantaggi possano apportare. Rimane importante valutare i singoli casi e confrontare sempre la distribuzione della dose con la tecnica 3D-CRT.

Leseur<sup>16</sup> ha pubblicato le raccomandazioni del Ministero della Salute Francese su l'uso degli IMRT in pediatria.<sup>17</sup> Queste potrebbero essere una guida utile da utilizzare nei centri che si occupano di radioterapia pediatrica.

## Bibliografia

- Huang E, Alektiar K et al. Intensity-modulated radiation therapy for pediatric medulloblastoma: early report on the reduction of ototoxicity. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2002;52:599-605.
- Parker W, Filion E et al. Intensity-modulated radiotherapy for craniospinal irradiation: target volume consideration, dose, constraints, and competing risks. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2007;69:251-7.
- Parker W, Brodeur M et al. Standar and nonstandar craniospinal radiotherapy using helical tomotherapy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2010; 1-6 article in press.
- Schroeder TM, Chintagumpala M et al. Intensity-modulated radiotherapy in childhood ependymoma. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2008;71: 987-93.
- Chen JM, Santos A et al. Intensity-modulated and 3D-conformal radiotherapy for whole-ventricular irradiation ad compared with conventional whole-brain in the management of localized central nervous system germ cell tumors. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2010;76:608-14.
- La TH, Meyers PA et al. Radiation therapy for Ewing's sarcoma: results from Memorial Sloan-Kettering in the modern era. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2006;64:544-50.
- Rochet N, Strzing F et al. Helical Tomotherapy as a new treatment technique for whole abdominal irradiation. *Strahlentherapie und Onkologie* 2008;184:145-9.
- Aoyama H, Westerly DC et al. Integral dose to normal structures with conformal external beam radiation. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2006;64:962-7.
- Yang R, Xu S et al. Integral dose in tree-dimensional conformal radiotherapy, intensty-modulated radiotherapy and Helical Tomotherapy. *Clin Oncol* 2009;21:706-12.
- Fiorino C, Dell'Oca I et al. Significant improvement in normal tissue sparing and targer coverage for head and neck cancer, by means of Helical Tomotherapy. *Radiother Oncol* 2006;78: 276-82.
- Brenner DJ, Cutis RE et al. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer* 2000;88:398-406.
- Oeffinger KC, Mertens A et al. Chronic health condition in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006;12:1572-82.
- Hall J, Wu C. Radiation-induced second cancer:the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2003;56:83-8.
- Kry S, Salehpour M et al. The calculated risk of fatal secondary malignancies from intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2005;62:1195-203.
- Schneider U, Lomax A et al. The impact of IMRT and proton radiothetrapy on secondary cancer incidence. *Strahlentherapie und Onkologie* 2006;182:647-52.
- Leuseur J, Carrie C et al. Radiotherapie conformationnelle par modulation d'intensité des tumeurs pediatriques. *Cancer Radiotherapie* 2009;13:536-42.
- Anon. Rapport de la Haute autorité de santé. Radiothérapie confoformationnelle avec modulation d'intensité. Décembre 2006.

# Linfoma di Hodgkin in età pediatrica: e il paziente adolescente chi lo tratta?

R. Burnelli, S. Rinieri, G. Guerrini

**Dipartimento Riproduzione ed Accrescimento - Sezione Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara**

È conveniente trattare i pazienti adolescenti con linfoma di Hodgkin (LH), con un'età compresa tra 15 e 19 anni, nei protocolli utilizzati per l'età pediatrica, oppure è opportuno includerli nei trattamenti riservati ai pazienti adulti? La domanda scaturisce dallo stato "ibrido" degli adolescenti, per cui spesso vengono inviati dal Medico Curante a centri di Ematologia dell'Adulto dove sono inclusi nei protocolli terapeutici per il LH dell'adulto e non sempre da qui inviati alle sezioni di Ematologia pediatrica. Tale scelta esercita un peso sulla prognosi di questi pazienti oppure è assolutamente indifferente? Il parere del Pediatra onco-ematologo propende verso i protocolli pediatrici, basandosi non solo sulla convinzione che il medico che meglio conosce l'adolescente e le sue problematiche sia il Pediatra, ma anche su di un'articolata serie di motivazioni che andremo ad illustrare.

## Caratteristiche del LH nel bambino e nell'adolescente

Il LH, la cui incidenza è di circa 2-4 nuovi casi per 100.000 soggetti per anno, costituisce circa il 4-5% di tutte le neoplasie dell'età pediatrica, definita come età < 15 anni, ed aumenta fino al 16% nell'adolescenza, definita come età compresa tra > 15 ed < 20 anni,<sup>1</sup> rappresentando così la neoplasia più frequente dell'adolescenza. Studi europei e nordamericani hanno registrato un incremento del numero di casi di LH nei soggetti di età compresa fra i 10 ed i 24 anni nel periodo 1975-1995, in contrasto con il calo dell'incidenza nell'età adulta. Sia in Europa che in America i casi di sesso maschile sono il doppio del sesso femminile, mentre nell'adolescenza il numero è sovrapponibile. Inoltre, mentre nei Paesi in via di sviluppo il LH nell'età pediatrica colpisce prevalentemente le classi socioeconomiche più deboli, nei Paesi economicamente avanzati è caratteristico dell'età adolescenziale, dove costituisce il primo picco d'incidenza e si manifesta nelle classi socioeconomiche più elevate; il secondo picco nei Paesi avanzati si verifica negli adulti di età > 50 anni, appartenenti alle fasce socioeconomiche più alte.<sup>2</sup>

La distribuzione dei sottotipi istologici varia a seconda dell'età in modo significativo: mentre la cellularità mista si verifica nel 35% dei casi dell'età pediatrica, scende al 15% negli adolescenti e nell'età adulta; inversamente la sclerosi nodulare si registra nel 40-50% dei bambini, ma arriva all'80% negli adolescenti e ridiscende al 60% nell'adulto. La prevalenza linfocitaria è rara nell'adolescente mentre costituisce il 10% dei casi sia nell'età pediatrica che adulta.<sup>3</sup>

## Trattamenti terapeutici utilizzati in età pediatrica-adolescenziale

È considerato trattamento "standard" quello che consiste nell'utilizzazione della polichemioterapia (CT) associata a trattamento radiante (RT) a campi limitati ed a basse dosi, adattata alla fascia di rischio cui appartiene il paziente.<sup>4</sup> La stratificazione prevede, in genere, 3 fasce di rischio: una fascia a basso rischio, con malattia limitata (stadio I-II), asintomatica e senza lesioni di grandi dimensioni ("bulky"); una fascia ad alto rischio, che include pazienti con malattia sintomatica ed estesa (stadio III e IV); una fascia di rischio intermedia che comprende i pazienti in stadio I-II, ma sintomatici e/o con grosse masse linfonodali e/o mediastiniche e/o localizzazioni extranodali. Altre caratteristiche proprie del soggetto o della malattia possono, peraltro, far collocare il paziente in una o nell'altra fascia, a seconda del protocollo terapeutico utilizzato.

### Trattamento radiante

Il tentativo di ridurre gli effetti collaterali iatrogeni, almeno in alcune categorie di pazienti, ha portato i diversi ricercatori a focalizzare l'interesse da un lato sulla necessità o meno della RT e dall'altro sull'identificazione di schemi polichemioterapici meno tossici, privi o con dosi ridotte di antraciclinici e di alcalinanti o bleomicina.

Tra gli studi internazionali che hanno valutato la possibilità di omettere la RT, il CCG-5942 ha randomizzato i pazienti in completa remissione (RC) al termine della CT (4-6 cicli COPP/ABV secondo la fascia di rischio + ARA-

C, etoposide e ciclofosfamide nei IV stadi) a ricevere o meno RT (IF, 21 Gy): la EFS a 3 anni è risultata significativamente superiore per il trattamento combinato.<sup>5</sup> Un grande contributo è stato dato dal gruppo tedesco che, in studi consecutivi a partire dal 1978, ha proposto una progressiva modificazione sia della CT che della dose radioterapica erogata. Partendo da 35, 30 e 25 Gy a campi limitati (IF) adottati nello studio DAL-HD-82 per i pazienti rispettivamente in stadio I-IIA (gruppo 1), IIB-IIIA(+I<sub>E</sub>, II<sub>E</sub>A) (gruppo 2) e IIB-IV (+II<sub>E</sub>B, III<sub>E</sub>) (gruppo 3),<sup>6</sup> si è passati, nello studio DAL-HD 90, a dosi di 25, 25 e 20 Gy su campi "locali", cioè irradiando solo le aree interessate all'esordio (abbandonando gli IF);<sup>7</sup> successivamente, lo studio GPOH-HD95, prevedeva l'eliminazione della RT per i pazienti in RC al termine del trattamento CT, riservando "localmente" 20 Gy ai casi di risposta parziale (RP). La sopravvivenza libera da malattia dei pazienti del gruppo 1 non risultava influenzata dall'impiego o meno della RT (DFS: 94% vs. 97% con o senza RT p=0.51), mentre quella dei pazienti in gruppo 2 & 3 non irradiati era significativamente inferiore (DFS 2&3: 91% vs. 79% p=0.0008).<sup>8</sup> Sulla base di questi dati si poteva concludere che, almeno per i pazienti con malattia disseminata o ad alto rischio, la RT costituisce un presidio necessario. Tuttavia nella continua ricerca di limitarne l'impiego ad una popolazione selezionata, lo studio GPOH-HD 2003 introduceva l'impiego della FDG-PET per valutare residui vitali di neoplasia al termine della CT, unitamente alla radiologia tradizionale, ed identificare i pazienti in cui adottare un piano di trattamento 3D ed una dose limitata a 20 Gy (anziché 30 Gy come in precedenza) sul residuo neoplastico, evitando però la RT nei soggetti in RC. Nel medesimo studio, la valutazione della risposta precoce mediante FDG-PET dopo 2 cicli<sup>9</sup> poneva le basi per la strategia terapeutica attuale del protocollo europeo EuroNet-PHL-C1 per la terapia del LH varietà comune.

In Italia già dal 1996 nello studio dell'Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica AIEOP-MH'96, è stato introdotto il concetto di "ridurre" la RT, evitando la nei pazienti in stadio I-IIA a prognosi favorevole (non masse bulky, non adenopatie ilari, interessamento di <4 sedi linfonodali) che non

Tabella 1. Studi pediatrici che includono adolescenti.

Bibliografia	No.	Età	% adolescenti	Stadio	Chemioterapia	Radioterapia (Gy)	Analisi dell'età	EFS/FFP/FFS % (a 5 anni)	OS (%)	FUP mediano (anni)
Cramer, 1985 <sup>20</sup>	72	5-19	40 (16-19 aa)	IA-IIIB	3-6 MOPP o 3 CVPP	35-40 IFRT o EFRT	Si, p=ns	87.6	91.6	6.8
Weiner, 1991 <sup>19</sup>	62	3-22	nn	IIB-IV	4 MOPP/ABVD	10.5-21 (TNI o mod TNI)	Si, p=ns	77 (3aa)	91 (3aa)	2.9
Oberlin, 1992 <sup>14</sup>	238	2-18	nn	I-IV (IV poi esclusi)	4 ABVD o	20-40 IFRT ± 20 2-3 MOPP/ABVD	no	86 (6aa)	92 (6aa)	6.0
Hudson, 1993	85	4-20	-	IIA-IVB	5 COP/ABVD	20 IFRT	no	93	93	4.1
Weiner, 1997 <sup>13</sup>	179	4-20	nn	IIB-IV	4 MOPP/ABVD	R ± 10.5-21 TNI o sub-TNI	<13 aa EFS 89% >13 aa EFS 72% (p=0.017)	79	92	nn
Hutchinson, 1998	111	<21	nn	III o IV	3 MOPP/ABVD (A) o 6 ABVD (B)	21 IFRT (B)	no	82 (4aa)	87 (4aa)	6.2
Schellong, 1999 <sup>7</sup>	578	<18	23.9 (15-19 aa)	I-IV	2 OPPA ♀/OEPA ♂ ± 2-4 COPP	20-25 IFRT (± boost a 25-35)	Si, p=ns	91	98	5.1
Donaldson, 2002 <sup>11</sup>	110	<21	41 (13-16 aa)	I-II	2-4 VAMP	15-25.5 IFRT	no	93	99	5.6
Friedmann, 2002 <sup>12</sup>	56	<19	nn	sfavorevole	6 VEPA	LD-IFRT	no	67.8	81.9	8.9
Landman-Parker, 2000 <sup>16</sup>	202	<18	Nn	I-II	4 VBVP poor responder 1-3 OPPA	20-40 IFRT	Si, p=ns	91.1	97.5	6.2
Nachman, 2002 <sup>5</sup>	829	<21	40 (15-19 aa)	I-IV	GT 1: 4-6 COPP/ABV ibrido GT 3: 2 multiCT intensiva*	Se RC R: LD-IFRT (21 Gy) vs no RT	no	87 (3aa)	98-99	2.0

MOPP: mecloretamina, vincristina, procarbazine, prednisone; CVPP: CCNU, vinblastina, procarbazine, prednisone; ABVD: adriamicina, vinblastina, bleomicina, dacarbazina; OPPA: vincristina, procarbazine, prednisone, adriamicina; OEPA (alternativa a OPPA per ragazzi): procarbazine sostituita da etoposide; COPP: ciclofosfamide, vincristina, procarbazine, prednisone; VAMP: vinblastina, doxorubicina, metotrexate, prednisone; COP: ciclofosfamide, vincristina, procarbazine; VEPA: vinblastina, etoposide, prednisone, adriamicina; VBVP: vinblastina, bleomicina, prednisone; COPP/ABV: ciclofosfamide, vincristina, procarbazine, prednisone/doxorubicina, bleomicina, vinblastina; Multidrug chemotherapy\*: citarabina, etoposide, COPP/ABV CMT: doxorubicina e vinblastina; ibrido ChiVPP/EVA: cloramfucile, vincristina, procarbazine, etoposide, prednisone, adriamicina, vinblastina; VAPEC-B: adriamicina, ciclofosfamide, etoposide, vincristina, bleomicina, prednisone; BEACOPP: ciclofosfamide, vincristina, etoposide, procarbazine, prednisone, adriamicina, bleomicina; Stanford V: adriamicina, vinblastina, mecloretamina, etoposide, vincristina, bleomicina, prednisone; PABIOE: prednisolone, adriamicina, bleomicina, vincristina, etoposide; MOPP-like: β-MOPP (bleomicina, mecloretamina, vincristina, procarbazine, prednisone), MOP (mecloretamina, vincristina, procarbazine), LOPP (leukeran, vincristina, procarbazine, prednisone); alternati/ibridi: LOPP/EVAP (leukeran, vincristina, procarbazine, prednisone alternati etoposide, vinblastina, adriamicina, prednisolone), LOPP/EVA (leukeran, vincristina, procarbazine, prednisone alternati etoposide, vinblastina, adriamicina). HD4: 40 EF-RT o 30 EF-RT+10 IF-RT; HD7: EF-RT o 2ABVD + EF-RT; HD5: 2COPP/ABVD+EF-RT o 2 COPP/ABV/IMEP (ifosfamide, metotrexate, etoposide, prednisone) + EF-RT; HD8: 2COPP/ABVD + EF-RT o 2COPP/ABVD + IF-RT; HD6: 4COPP/ABVD + RT locale o 4COPP/ABV/IMEP + RT locale; HD9: 4COPP/ABVD + RT locale o 8BEACOPP + 8BEACOPP escalated; FR: fattori di rischio; CT: chemioterapia; CMT: terapia combinata; TNI: irradiazione linfonodale totale; sub-TNI: irradiazione linfonodale subtotale; RT: radioterapia; IF-RT: radioterapia involved field; EF-RT: radioterapia extended field; FFP: freedom from progression; FFS: failure free survival; PFS: progression-free survival; FFFT: freedom from treatment failure; EFS: event free survival.

avevano localizzazioni mediastiniche e che conseguivano la RC dopo 3 cicli ABVD; sulla base dei risultati ottenuti, Sopravvivenza e Sopravvivenza libera da Progressione a 5 anni pari a 100% e 95.5% rispettivamente,<sup>10</sup> nello studio successivo attualmente in corso LH-2004 la RT è omessa in tutti i pazienti in RC al termine della CT.

### Tattamento chemioterapico

Se da una parte si è ridotta o addirittura eliminata la RT, dall'altra si è provveduto a modificare gli schemi polichimioterapici, cercando di limitare, o meglio evitare, la cardiotoxicità, le neoplasie secondarie e la sterilità soprattutto maschile, nonché gli altri effetti collaterali iatrogeni di cui i pazienti fuori terapia per LH sono i principali portatori nell'ambito del folto gruppo dei lungo-sopravvissuti da cancro.

Il GPOH ha dato un grande contributo anche in questo settore poiché ha documentato, nello studio DAL-HD90, l'efficacia di schemi privi di alchilanti, quali l'OEPA (vincristina, etoposide, prednisone, adriamicina), impiegato nei pazienti di sesso maschile al posto dello schema OPPA (procarbazine anziché etoposide) riservato al sesso femminile<sup>7</sup> e, dopo uno stu-

dio pilota (GPOH-HD 2003),<sup>9</sup> ha introdotto lo schema COPDAC (procarbazine sostituita con la dacarbazina nel COPP) che è randomizzato con il COPP nel protocollo europeo attualmente in corso, con l'obiettivo di ridurre ulteriormente gli alchilanti mantenendo gli stessi risultati. Combinazioni chemioterapiche meno tossiche sono state ricercate, alcune efficaci come lo schema VAMP (vinblastina, adriamicina, methotrexate e prednisone) che ha confermato la possibilità di trattamenti alternativi nei pazienti a prognosi favorevole,<sup>11</sup> altre come il VEPA che hanno tradito le aspettative nei pazienti in stadio avanzato.<sup>12</sup>

### Risposta al trattamento

La *risposta alla terapia*, espressione clinica di *chemiosensibilità della neoplasia*, nel tempo ha mostrato una valenza prognostica sempre più importante<sup>13,14,15</sup> acquisendo il ruolo di parametro utile per programmare l'intensificazione del trattamento chemioterapico.

La valutazione della risposta terapeutica veniva effettuata, nella maggior parte dei Centri, al termine della CT: il protocollo della Società Francese di Oncologia Pediatrica (SFOP) HD90, ad esempio, prevedeva la RT (20 Gy) per i

pazienti in RC o RP > 70% dopo 4 cicli VBVP, riservando un'intensificazione chemioterapica (2-4 cicli OPPA) a quelli in RP <70% prima di procedere al trattamento radiante (20-40 Gy).<sup>16</sup> Successivamente ha prevalso il concetto di "early response", definito come buona risposta dopo i primi cicli chemioterapici, determinando una "terapia basata sulla risposta". Infatti il POG nei protocolli 9426 e 9425, rispettivamente per i pazienti a basso rischio (stadio I, IIA, IIIA<sub>1</sub> no bulky) o intermedio/alto, prevede per i primi la somministrazione di 2 cicli ABVE (adriamicina, bleomicina, vinblastina, etoposide) se "early responders" o di 4 cicli ABVE se "slow responders" seguiti dalla RT, mentre nei secondi 3 o 5 cicli ABVE-PC (prednisone, ciclofosfamide) in base alla velocità della risposta terapeutica seguiti da RT.<sup>17</sup> Analogamente, nello studio multicentrico del St Jude Children's Research Hospital, Stanford University-Dana-Farber Cancer Institute and Maine Children's Cancer Program utilizzato per i pazienti a prognosi sfavorevole (stadio I-II o III-IV con massa mediastinica bulky o adenomegalie > 6 cm o presenza di sintomi B) in caso di RC nelle sedi linfonodali non bulky ottenuta dopo 2 cicli chemioterapici (VAMP/COP) era prevista la riduzione della dose

**Tabella 2. Studi dell'adulto che includono adolescenti.**

Bibliografia	No.	Età	% adolescenti	Stadio	Chemioterapia	Radioterapia (Gy)	Analisi dell'età	EFS/FFP/FFS/PFS/FFT % (a 5 anni)	OS 5 anni (%)	FUP mediano (anni)
Canellos, 1992	361	16-72	Nn	III-IV	R: 6-8 MOPP vs 12 ABVD/MOPP vs 6-8 ABVD	-	no	MOPP 50 ABVD 61 MOPP-ABVD 65	MOPP 66 ABVD 75 MOPP-ABVD 75	nn
Tesch, 1998	60	16-65	8 (<20 aa)	IIB-IV	Esc BEACOPP	30-40	no	90	91	2.7
Brusamolino, 2000	78	15-64	17 (<20 aa)	I-II (escluso B)	4-6 ABVD	30-44	no	97	98	5
						IFRT o EFRT				
Press, 2001	326	17-85	Nn	IA, IEA, IIA, IIEA	R CMT vs no CT	sub-TNI 36-40	no	CMT 94 Sub-TNI 81 (3aa)	CMT 98.2 Sub-TNI 95.7	3.3
Hancock, 2001	638	15-69	Nn	I-II bulky o I-II B o III-IV	R: 6-8 PABIOE vs 3-4 PABIOE/ChIVPP	R: 35 su bulky vs no RT	Si, p=ns	ChIVPP/PABIOE 77 PABIOE 58 (3aa)	ChIVPP/PABIOE 91 PABIOE 85 (3aa)	2.7
Radford, 2002	282	16-73	Nn	I-II con med bulky ± sintomi B III-IV	R: ChIVPP/EVA vs VAPEC-B	± 30 (bulky o residuo)	no	ChIVPP/EVA 78 VAPEC-B 58	ChIVPP/EVA 89 VAPEC-B 79	4.9
Horning, 2002	47	16-56	Nn	III-IV (med bulky)	Stanford V	± 36 (bulky o milza pos)	no	85	96	4.8
Diehl, 2003	1195	16-65	nn	IIA-IIB con FR, III-IV	R: BEACOPP vs Esc BEACOPP vs COPP/ABVD	30-40 IFRT	no	COOP/ABVD 69 BEACOPP 76 Esc BEACOPP 87	COOP/ABVD 83 BEACOPP 88 Esc BEACOPP 91	6 4.5 4.3
Gatta, 2003	2482	15-24	63 (20-24 aa)	I-IV	nn	nn	nn	nn	89	-
Yung, 2004 <sup>21</sup>	209	15-17	-	I-IV	MOPP o MOPP-like o alter/ibridi o PABIOE	IFRT o EFRT o TNI	-	50	81	16.6
Foltz, 2006 <sup>23</sup>	1149	16-45	22.5 (16-21 aa)	I-IV	ABVD o MOPP/ABV ibrido o RT	IFRT o EFRT o CT	Si, p=ns	16-21 aa 83 (5aa); 77 (10aa) 22-45 aa: 82 (5aa); 80 (10aa)	94 (5aa); 91 (10aa) 95 (5aa); 89 (10aa)	8.5 7.8
Herbertson, 2008	145	15-25	43.4 (15-19 aa)	I-IV	-	-	Si, p=ns	59.9 (15-19 aa) 69.7 (20-25 aa)	85.4 (15-19 aa) 91.4 (20-25 aa)	-
Eichenauer, 2009 <sup>22</sup>	3785	15-45	14.7 (15-20 aa)	I-IV	HD4/HD7 HD5/HD8 D6/HD9	-	OS > 20 90.9 <20: 93.6 vs (p= 0.008)	15-20 aa : 80.2 (6aa) 21-25 aa : 79.7 (6aa)	93.6 (6aa) 90.9 (6aa)	-

di RT a 15 Gy (anziché 25.5 impiegata nelle RP);<sup>18</sup> stesso approccio radioterapico per i pazienti con malattia localizzata a prognosi favorevole (Stadio I-II non bulky), trattati con 4 cicli VAMP.<sup>11</sup>

Anche l'AIEOP già nel penultimo protocollo MH'96 aveva previsto l'intensificazione del trattamento, in base alla risposta terapeutica, nei pazienti che dopo i primi due cicli chemioterapici (ABVD o ibrido COPP/ABV) non avevano raggiunto una riduzione > 50% della malattia e la stessa filosofia è stata adottata nell'ultimo studio in corso AIEOP-LH 2004, in cui sono stati introdotti due ulteriori cicli chemioterapici (IEP: ifosfamide, etoposide, prednisone) nei pazienti in risposta parziale prima della RT.

La sempre più ampia diffusione della FDG-PET e l'esperienza acquisita anche in età pediatrica l'ha resa l'indagine strumentale più importante e determinante nella valutazione precoce della risposta, su cui modulare l'atteggiamento terapeutico successivo, come già riportato sopra anche nel protocollo europeo aperto nel 2007.

## Risultati terapeutici

La Sopravvivenza (OS) e la Sopravvivenza libera da Eventi (EFS) a 5 anni registrate con i protocolli pediatrici utilizzati negli anni '90 sono rispettivamente pari al 95-99% e 92-93% per i pazienti con malattia localizzata e pari al 93-96% e 68-92% per coloro con malattia disseminata. Poco si evince in merito ai risultati ottenuti negli adolescenti affetti da LH, ma la sopravvivenza risulta inferiore rispetto ai bambini di età < 15 anni.<sup>1</sup> Non esistono studi clinici randomizzati in cui si confrontino le popolazioni pediatriche e/o adulte con quella adolescenziale e perlopiù le casistiche che includono pazienti di età compresa fra 15-18 anni non ne specificano la percentuale e non ne mostrano la prognosi. Il confronto tra EFS e OS di studi differenti è difficile; inoltre, soprattutto nell'analisi della prognosi della popolazione pediatrica ed adolescenziale è fondamentale considerare gli effetti collaterali a lungo termine, specialmente le seconde

neoplasie maligne (SNM) per cui è più indicato valutare la EFS rispetto alla OS ed è necessario un lungo periodo d'osservazione. Quando però si analizzano i risultati a lungo termine, spesso si confrontano strategie terapeutiche "datate", considerata l'evoluzione del trattamento negli ultimi 10 anni.

Adolescenti trattati con protocolli pediatrici in alcuni studi non hanno mostrato una prognosi peggiore rispetto ai più giovani.<sup>7,16,19,20</sup> Diversamente i protocolli dell'adulto in alcuni casi hanno determinato risultati insoddisfacenti, ma potrebbe essere secondario all'impiego di protocolli ormai superati,<sup>21</sup> poiché adottando schemi più attuali i risultati sono buoni ed analoghi a quelli registrati nei giovani adulti (19-45 anni).<sup>22,23</sup> È però necessario considerare che gli schemi per l'adulto, anche i più attuali, non prevedono una modulazione della chemio-radioterapia tale da minimizzare gli effetti collaterali iatrogeni che l'evoluzione dei protocolli pediatrici ha raggiunto negli ultimi anni (Tabelle 1&2).

## Effetti collaterali del trattamento nei lungo sopravvissuti dal LH

Gli adolescenti, così come i bambini, trattati per LH sono a rischio di numerosi effetti collaterali a distanza, secondari alla CT che alla RT. Tra i chemioterapici, l'adriamicina che può causare cardiomiopatia, la bleomicina responsabile di fibrosi polmonare, gli alchilanti associati sia a tossicità gonadica ed infertilità, soprattutto nel sesso maschile, sia a mielodisplasie e leucemie secondarie. Il trattamento radiante è stato associato all'insorgenza di carcinoma mammario, soprattutto per RT mediastinica erogata a giovani adolescenti, così come a malattia ischemica del miocardio, disfunzione tiroidea, incluso il carcinoma, alterazioni dell'accrescimento ed elevato rischio di tumori solidi. A causa della lunga latenza è necessario che il follow-up di questi pazienti continui per moltissimi anni, forse per tutta la vita, come affermano alcuni Autori.

## Conclusioni

Non è possibile giungere ad una conclusione definitiva in merito al fatto che sia meglio per gli adolescenti essere trattati presso i Centri pediatrici piuttosto che dell'Adulto. Solo studi clinici randomizzati potrebbero dare una risposta scientificamente valida. Sarebbe già un grande risultato se gli adolescenti rientrassero in studi clinici, così come avviene per i pazienti più giovani e per quelli più vecchi, invece di appartenere ad una "terra di nessuno", senza poter usufruire delle massime potenzialità che la ricerca finora ha offerto per i pazienti con LH. I protocolli più recenti oggi giorno, perlomeno in Italia, includono i ragazzi fino al compimento della maggiore età. Non è così ovunque e non è così per altre neoplasie. Le conferme della perdita del valore prognostico del fattore età nei protocolli pediatrici attuali potrà confermare tale scelta. Certamente la cura e l'attenzione rivolte a minimizzare gli effetti collaterali iatrogeni, seppur presenti nei protocolli per l'adulto, difficilmente raggiungono i livelli propri di quelli pediatrici perché da tanto tempo applicati e fanno pendere la bilancia verso la scelta pediatrica. Sicuramente la collaborazione e la condivisione delle esperienze tra i due staff medici sarebbero l'opzione migliore perché, oltre alla qualità della terapia, è importantissima la qualità delle cure e l'adolescente rappresenta una figura "in transizione" che potrebbe scegliere talvolta i reparti dell'adulto, pur mantenendo un trattamento pediatrico.

## Bibliografia

1. Bleyer WA, O'Leary M, Barr R. & Ries, L.A.G. (eds) (2006) *Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15-29 Years of Age, Including SEER Incidence and Survival, 1975-2000*. National Cancer Institute, NIH Pub. No. 06-5767 Bethesda, MD.
2. Cartwright R. Epidemiology of haematological malignancies. In: Selby P, Bailey C, eds. *Cancer and the adolescent*. BMJ Publishing group 1996;22-9.
3. Herbertson R, Hancock BW. Hodgkin lymphoma in adolescents. *Cancer Treat Rev* 2005;31:339-60.
4. Donaldson SS. A discourse: The 2002 Wataru W. Sutow Lecture Hodgkin disease in children. *Perspectives and progress. Med Ped Oncol* 2003; 40:73-81.
5. Nachman JB, Sposto R, Herzog P et al. Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemo-therapy. *J Clin Oncol* 2002; 20:3765-71.
6. Schellong G, Hornig I, Schwarze EW, Wannemacher M. Risk factor adapted treatment of Hodgkin's lymphoma in childhood: strategies and results of three consecutive multicenter studies in the Federal Republic of Germany. *Recent Results Cancer Res* 1989;117: 205-13.
7. Schellong G, Potter R, Bramswig J et al. High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian multicenter trial DAL-HD-90. *J Clin Oncol* 1999;17:3736-44.
8. Dorffel W, Luders H, Ruhl U et al. Preliminary results of the multicenter trial GPOH-HD 95 for the treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents: analysis and outlook. *Klin Padiatr* 2003;215:139-45.
9. Korholz D, Claviez A, Hasenclever D et al. The concept of the GPOH-HD 2003 therapy for pediatric Hodgkin's disease: evolution in the tradition of the DAL/GPOH studies. *Klin Padiatr* 2004;216:150-6.
10. Burnelli R, Filippini B, Vecchi V et al. Can favourable localized Hodgkin's disease be cured with minimal therapy? Experience of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). *Ann. Oncol* 2002;13:30.
11. Donaldson SS, Hudson MM, Lamborn FR et al. VAMP and low-dose, involved-field radiation for children and adolescents with favourable, early-stage Hodgkin's disease: results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol* 2002;20:3081-7.
12. Friedmann AM, Hudson MM, Weinstein HJ et al. Treatment of unfavorable childhood Hodgkin's disease with VEPA and low-dose, involved-field radiation. *J Clin Oncol* 2002;20:3088-94.
13. Weiner MA, Leventhal B, Brecher ML et al. Randomized study of intensive MOPP-ABVD with or without low-dose total-nodal radiation therapy in the treatment of stages IIB, IIIA2, IIIB, and IV Hodgkin's disease in pediatric patients: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1997;15:2769-79.
14. Oberlin O, Leverger G, Pacquement H et al. Low-dose radiation therapy and reduced chemotherapy in childhood Hodgkin's disease: the experience of the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 1992;10:1602-8.
15. Kung FH, Schwartz CL, Ferree CR et al. POG 8625: a randomized trial comparing chemotherapy with chemoradiotherapy for children and adolescents with stages I, IIA, IIIA1 Hodgkin disease: a report from the Children's Oncology Group. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28:362-8.
16. Landaman-Parker J, Pacquement H, Leblanc T et al. Localized childhood Hodgkin's disease: response-adapted chemotherapy with etoposide, bleomycin, vinblastine, and prednisone before low-dose radiation therapy - Results of the French Society of Pediatric Oncology Study MDH90. *J Clin Oncol* 2000;18:1500-7.
17. Schwartz CL, Tebbi C, Constine L et al. Response based therapy for pediatric Hodgkin's disease (HD): Pediatric Oncology Group (POG) protocols 9425/9426. *Med Ped Oncol* 2001;37: 263.
18. Hudson MM, Krasin M, Link MP et al. Risk-adapted, combined-modality therapy with VAMP/COP and response-based, involved-field radiation for unfavorable pediatric Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2004;22:4541-50.
19. Weiner MA, Leventhal BG, Marcus R et al. Intensive chemotherapy and low-dose radiotherapy for the treatment of advanced-stage Hodgkin's disease in pediatric patients: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1991;9:1591-8.
20. Cramer P, Andrieu JM. Hodgkin's disease in childhood and adolescence: results of chemotherapy-radiotherapy in clinical stages IA-IIIB. *J Clin Oncol* 1985;3:1495-502.
21. Yung L, Smith P, Hancock BW, et al. Long term outcome in adolescents with Hodgkin's lymphoma: poor results using regimens designed for adults. *Leuk Lymphoma* 2004;45: 1579-85.
22. Eichenauer DA, Bredenfeld H, Haverkamp H et al: Hodgkin's Lymphoma in adolescents treated with adult protocols: a report from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2009;27: 6079-85.
23. Foltz LM, Song KW, Connors JM: Hodgkin's Lymphoma in Adolescents. *J Clin Oncol* 2006; 24:2520-6.

# Trombocitemie pediatriche

M.C. Putti<sup>1</sup> e M.L. Randi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Clinica Emato-oncologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliera, Università di Padova;* <sup>2</sup>*Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Medicina Interna CLOPD, Università di Padova, Italy*

## Introduzione

Elevate conte piastriniche non sono rare in pediatria, tanto che si stima che 5-6% dei bambini ricoverati presentino una trombocitosi,<sup>1</sup> quasi esclusivamente di natura reattiva. I valori raggiunti sono spesso molto alti, con conte anche maggiori di  $1000 \times 10^9/L$ . Le cause più comuni sono ben note: infezioni, traumi e fratture ossee, interventi chirurgici, malattie infiammatorie (s. Kawasaki, malattie reumatiche).

D'altra parte, la persistenza di valori elevati di piastrine per tempi prolungati senza una causa riconosciuta suggerisce la diagnosi di forma primitiva, evento invece caratteristico dell'età avanzata.

La trombocitemia essenziale (TE), pur rara in pediatria, ha una incidenza stimata di 0.9/1.000.000 bambini/anno<sup>2,3</sup> e rappresenta comunque la forma più frequente di neoplasia mieloproliferativa cronica Philadelphia negativa (NMPC) nei bambini, per la eccezionalità delle altre forme (policitemia vera e mielofibrosi). La TE si può peraltro osservare anche in giovani adulti e in letteratura sono presentati casi pediatrici fin dal 1960.<sup>3</sup> Nei bambini la diagnosi differenziale fra trombocitosi secondaria e primitiva è sempre stata difficile, proprio per la elevata frequenza della situazioni reattive e per l'alta conta piastrinica tipiche in questa età.<sup>4,5</sup> Inoltre esistono casi di trombocitosi familiari, in alcune delle quali è stato possibile identificare mutazioni a carico dei geni interessati nella regolazione della trombocitopoiesi (recettore della trombopoietina, *MPL*).<sup>6</sup> La diagnosi di MPD è fondata sull'applicazione di criteri clinici ed ematologici, inizialmente stabiliti dal Polycythemia Vera Study Group (PVSG) e poi dal World Health Organization (WHO) e ha avuto carattere di esclusione fino al 2005. La diagnosi di TE secondo i criteri pubblicati dal WHO nel 2001 e revisionati nel 2008,<sup>7</sup> si basa sulla presenza dei seguenti criteri: conta piastrinica  $> 450 \times 10^9/L$ ; proliferazione di megacariociti maturi in assenza di fibrosi midollare; assenza di cause di trombocitosi reattiva; presenza di marcatore clonale. Per lungo tempo la identificazione della clonalità nelle TE ha rappresentato una difficoltà diagnostica: infatti gli studi necessa-

ri, quali la crescita di colonie e di progenitori eritrocitari (EEC), lo studio di clonalità tramite XCIPIs test, oltre ad essere eseguibili con difficoltà se non in centri di riferimento, hanno delle limitazioni intrinseche. In particolare, le EEC non sono specifiche della TE nemmeno negli adulti e la XCIPI si può eseguire solamente nelle femmine e non sempre dà risultati attendibili (per il fenomeno dello "skewing").

Nel 2005 è stato identificato da più ricercatori quasi contemporaneamente<sup>8,9,10</sup> il primo marcatore molecolare delle NMPC, la mutazione somatica del gene *JAK2*. Janus Kinase 2 è una proteina tirosina chinasi coinvolta nella trasmissione del segnale proliferativo via STAT5; la mutazione acquisita (*JAK2V617F*: valina-617 a fenilalanina) è a carico del dominio autoinibitore della TK e determina una attivazione costitutiva del segnale con conseguente proliferazione non controllata di cellule normalmente maturanti. Nelle NMPC la mutazione *JAK2V617F* coinvolge le cellule della linea mieloide e risparmia tipicamente i linfociti. La sua espressione in linee ematopoietiche determina proliferazione delle tre filiere mieloidi. Essa è presente circa nel 95% delle PV e in oltre metà delle TE e MFP degli adulti<sup>8</sup> permettendo quindi la diagnosi di certezza nella maggioranza dei pazienti. La reale incidenza di *JAK2V617F* non è noto per i bambini.<sup>11,12</sup>

La possibilità di diagnosticare con certezza le forme primitive tramite test molecolari permette anche di chiarire l'incidenza reale di queste malattie e di valutarne il significato clinico e prognostico.<sup>13</sup>

## Quadro clinico e prognosi

Di tutte le NMPC, la TE ha la prognosi meno grave e si ritiene non abbrevi la vita di chi ne soffre: la sopravvivenza mediana è di oltre 20 anni con probabilità di sopravvivenza a 10 anni dell'88%.<sup>14</sup> Il suo decorso è gravato però da complicanze trombotiche ed emorragiche che colpiscono circa il 10.5-30% dei pazienti; fattori di rischio per le complicanze sono l'età avanzata ( $> 60$  anni) e la presenza di altri cofattori cardiovascolari, mentre una conta piastrinica molto elevata ( $> 1500 \times 10^9/L$ ) si associa ad aumentato rischio emorragico. Meno certo è invece il ruolo della conta leucocitaria e della positività per la mutazione *JAK2V617F* nei con-

fronti del rischio trombotico.<sup>15</sup> L'evoluzione in mielofibrosi o leucemia è descritta nel 2-3 % dei pazienti: Questi dati suggeriscono quindi come la TE nell'adulto sia una malattia cronica relativamente indolente.

In un bambino la diagnosi di TE assume invece una connotazione prognostica più incerta. In letteratura le segnalazioni di casi clinici non superano il centinaio; per lo più sono caratterizzati da quadri clinici peculiari e spesso complicati o fatali (15-30% di trombosi o emorragie, 2-4% decessi, alcuni casi di evoluzione leucemica).<sup>12,3,4</sup> Questo quadro clinico e prognostico severo può suggerire una certa aggressività terapeutica nei bambini anche pauci- o asintomatici.

La nostra esperienza,<sup>16</sup> che si estende a casi in osservazione e cura anche da 15-20 anni, è decisamente diversa; la selezione dei casi in letteratura può essere stata pregiudicata dalla gravità clinica. Poiché la diagnosi corretta di TE, la sua comunicazione alla famiglia con identificazione di una prognosi accurata e quindi la scelta di un trattamento adeguato rappresentano una reale difficoltà in pediatria, abbiamo studiato i casi di bambini con diagnosi di TE, seguiti nei centri di Ematologia pediatrica dell'AIEOP (Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica).<sup>17</sup> Abbiamo potuto quindi descrivere 90 bambini di età inferiore a 16 anni, in cui la diagnosi di TE era stata eseguita secondo i criteri WHO del 2001, seguiti per un minimo di 2 anni (mediana 5 anni). Essi si presentavano con conte piastriniche piuttosto elevate (mediana  $1350 \times 10^9/L$ ), un quadro sintomatologico solitamente modesto (58% dei casi erano asintomatici, cefalea e splenomegalia erano presenti in circa 20% dei casi) e con rari casi di complicanze trombotiche (3%), quindi anche meno grave di quanto osservato negli adulti. Gli studi biologici hanno mostrato la presenza di marcatori clonali in una minoranza dei pazienti: in particolare, la mutazione di *JAK2V617F* era positiva nel 24 % dei pazienti. La crescita di precursori emopoietici e lo studio di clonalità nelle femmine con XCIPI, seppure studiati in una minoranza dei casi, hanno mostrato positività in 35% e 43% dei casi rispettivamente. In generale questi casi pediatrici hanno mostrato una minore incidenza di marcatori clonali. È interessante invece notare che i casi positivi per *JAK2V617F* erano quelli con gravi trombosi venose profonde.

Un gruppo particolare di trombocitemia è rappresentato dalle forme familiari, analogamente a quanto osservato da tempo per le eritrocitosi. Lo studio dei geni per la trombopoietina (*TPO*) aveva inizialmente mostrato la possibilità di mutazioni a suo carico; altre anomalie genetiche sono state dimostrate coinvolgere il gene del recettore per *TPO* (*MPL*). La possibilità di una forma familiare deve sempre essere tenuta in conto nei bambini, specialmente per quanto riguarda eventuali forme a carattere recessivo.<sup>6</sup>

L'insieme di tali dati suggerisce che la TE pediatrica sia una patologia eterogenea, non del tutto sovrapponibile a quella dell'adulto e la cui origine mieloproliferativa sembra dubbia dato che solo un quarto dei casi ha la mutazione di *JAK2*.<sup>11,18,19</sup>

## Trattamento

La terapia della TE si basa sulla necessità di controllare i sintomi e di evitare o ridurre le complicanze e quindi la mortalità.<sup>20</sup> In particolare, negli adulti si trattano con citostatici i pazienti con maggior rischio tromboemorragico, cioè di età avanzata, con conte piastriniche elevate e con anamnesi positiva per pregresse trombosi. Nei soggetti con co-presenza di fattori di rischio cardiovascolare in genere si utilizzano gli antiaggreganti piastrinici ed è provata l'utilità dell'acido acetilsalicilico a basse dosi negli adulti che non presentino altre controindicazioni.<sup>15</sup>

Non esistono invece in pediatria chiari criteri per iniziare o meno un trattamento e quale scelta effettuare. Nell'esperienza AIEOP, così come nella letteratura, i pazienti con TE sono stati trattati in modi eterogenei.<sup>17</sup>

Nella nostra esperienza l'aspirina è stata efficace nel controllare i sintomi (cefalea, eritemelalgie, parestesie) ed è stata usata, da solo o in combinazione, nel 32 % dei pazienti della casistica AIEOP, con un solo caso di sospensione per emorragia mucosa.

Gli agenti citoriduttivi (oggi restano in uso idrossiurea e interferone alfa e si è aggiunta anagrelide) sono efficaci nel ridurre la conta piastrinica, ma in modo solo temporaneo e quindi prevedono l'uso continuativo. Molti bambini nello studio AIEOP hanno ricevuto terapia citoriduttiva, in particolare 29% con idrossiurea, 18% con interferone alfa e 29% con anagrelide (che non ha ancora indicazione in età pediatrica e dovrebbe essere prescritta solo se l'idrossiurea è inefficace o controindicata). Alcuni bambini (5,5%) hanno sospeso anche queste terapie per effetti collaterali. Gli effetti a lungo termine di un trattamento citoriduttivo non sono noti, in particolare tenendo in conto numerosi fattori: l'età molto giovane e quindi la necessità di trattamenti molto prolungati; la possibilità di leucemogenesi in malattie clonali e di fibrosi midollare; gli effetti sulla crescita staturale e la fertilità (OHU).

## Conclusioni

Mentre per le NMPC nell'adulto i nuovi studi biologici hanno chiarito la patogenesi e facilitato la diagnosi, l'eterogeneità della patologia nei bambini richiede ulteriori studi. È necessario identificare altri marcatori genetici, poiché quelli attualmente noti sono presenti solo in una minoranza di bambini e le forme familiari hanno una importante incidenza. Il numero di vere TE sporadiche resta quindi da definire in età pediatrica. Inoltre la gravità del quadro clinico, l'incidenza di complicanze e in definitiva la prognosi ripercorrono l'eterogeneità di patogenesi di queste forme. È quindi necessario che la popolazione di bambini affetti da TE sia studiata con i test biologici oggi disponibili e osservata a lungo termine, per proporre e validare criteri diagnostici omogenei. In base ad essi si dovrà valutare la necessità di trattamento; la scelta della terapia e la sua durata andranno quindi pesati con i dati sulla sua efficacia e gli effetti collaterali, identificando anche linee guida terapeutiche.

L'identificazione di nuovi farmaci "biologici", in particolare gli inibitori di *JAK2*, è un altro stimolante scenario che offre altre prospettive di studio e ricerca.

## Bibliografia

- Dame C, Sutor AH. Primary and secondary thrombocytosis in childhood. *Br J Haematol* 2005;129:165-77.
- Cario H. Childhood polycythemia/erythrocytosis: classification, diagnosis, clinical presentation and treatment. *Ann Hematol* 2005;84:137-45.
- Dror Y, Zipursky A, Blanchette VS. Essential thrombocythemia in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999;21:356-63.
- El-Moneim AA, Kratz CP, Boll S, Rister M, Pahl H, Niemeyer CM. Essential versus reactive thrombocythemia in children: retrospective analysis of 12 cases. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49:52-5.
- Teofili L, Giona F, Martini M, Cenci T, Guidi F, Torti L et al. The revised WHO criteria for Ph-negative myeloproliferative diseases are not appropriate for the diagnostic screening of childhood polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood* 2007;110:3384-86.
- Teofili L, Giona F, Torti L, Ricerca BM, Rumi C, Nunes V et al. *MPLSer505Asn* induced hereditary thrombocytosis is associated with a high thrombotic risk, splenomegaly and progression to bone marrow fibrosis. *Haematologica* 2009; doi:10.3324/haematol.2009.007542.
- Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasm: the 2008 world health organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia* 2008; 22: 14-22.
- Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR et al. A gain-of-function mutation of *JAK2* in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005;352:1779-90.
- Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase *JAK2* in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005;365:1054-61.
- Levine RL, Wadleigh M, Cools J, Ebert BL, Wernig G, Huntly BJ et al. Activating mutation in the tyrosine kinase *JAK2* in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell* 2005;7: 387-97.
- Randi ML, Putti MC, Scapin M, Pacquola E, Tucci F, Micalizzi C et al. Pediatric patients with essential thrombocythemia are mostly polyclonal and V617F/*JAK2* negative. *Blood* 2006;108: 3600-2.
- Nakatani T, Imamura T, Ishida H, Wakaizumi K, Yamamoto T, Otake O et al. Frequency and clinical features of the *Jak2V617F* mutation in pediatric patients with sporadic essential thrombocythemia. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51:802-5.
- Campbell PJ, Scott LM, Buck G et al. Definition of subtypes of essential thrombocythemia and relation to polycythemia vera based on *Jak2* mutation status: a prospective study. *Lancet* 2005; 366:1945-53.
- Cervantes F, Passamonti F, Barosi G (2008) Life expectancy and prognostic factors in the classic BCR/ABL-negative myeloproliferative disorders. *Leukemia* 22:905-14.
- Passamonti F, Rumi E, Arcaini L, Boveri E, Elena C, Pietra D et al. Prognostic factors for thrombosis, myelofibrosis and leukemia in essential thrombocythemia: a study of 605 patients. *Haematologica* 2008;93:1645-51.
- Randi ML, Putti MC. Essential thrombocythemia in children: is a treatment needed? *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:1009-14.
- Putti MC, Giona F, Consarino C, Fiori GM, Giordano P, Ladogana S et al. Retrospective evaluation of 90 children with essential thrombocythemia: the AIEOP experience. *Blood (ASH abs)* 2008;112:664.
- Teofili L, Giona F, Marini M, Cenci T, Guidi F, Torti L et al. Markers of myeloproliferative diseases in childhood with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *J Clin Oncol* 2007;26:1048-53.
- Randi ML, Putti MC, Pacquola E, Luzzatto G, Zanescio L, Fabris F. Normal thrombopoietin and its receptor (*c-mpl*) genes in children with essential thrombocythemia. *Pediatr Blood Cancer* 2004;43:1-4.
- Finazzi G, Barbui T. Evidence and expertise in the management of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Leukemia* 2008;22: 1494-502.

# Trombocitemia essenziale dell'adulto, cenni di biologia e terapia

F. Passamonti

**Divisione di Ematologia, Dipartimento di Oncologia ed Ematologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia**

La Trombocitemia essenziale (TE) è inquadrata all'interno delle neoplasie mieloproliferative. Tra queste vi sono anche la policitemia vera (PV) e la mielofibrosi primaria (MF). La TE è una malattia dell'età adulta: l'età media di insorgenza supera i 60 anni.<sup>1</sup> Vi sono però anche casi giovanili con età alla diagnosi inferiore ai 50 anni,<sup>2</sup> o casi pediatrici.<sup>3</sup> La TE è una malattia rara con un'incidenza di 2.5 casi x 100.000 persone/anno.<sup>4</sup> Si manifesta con un incremento del numero delle piastrine che raramente si accompagna ad un incremento del numero dei leucociti. In circa il 20% dei casi, i pazienti presentano alla visita splenomegalia usualmente di piccole dimensioni differenziandosi così dalla mielofibrosi primaria, in cui quasi tutti i pazienti presentano splenomegalia di cospicue dimensioni. Tra le manifestazioni cliniche più frequenti vi sono gli episodi tromboembolici e meno raramente quelli emorragici. Il decorso della malattia è caratterizzato dalla presenza di eventi trombotici o di evoluzione in mielofibrosi e in leucemia acuta.

In una serie di 605 pazienti con TE osservati per un periodo mediano di circa 10 anni, l'11% ha avuto trombosi durante il follow-up con un rischio del 14% a 10 anni. Gli eventi trombotici sono stati l'infarto del miocardio (2%) l'angina pectoris (<1%), lo stroke cerebrale (2%), il TIA (3%), l'embolia polmonare (1%), l'arteriopatia periferica (1%), la trombosi venosa profonda (2%), la tromboflebite superficiale (4%). L'evoluzione in mielofibrosi è stata riscontrata nel 2.8% con un rischio a 10 anni pari al 3.9%. Tale situazione clinica si deve sospettare in presenza di un incremento della splenomegalia, associato al calo dell'emoglobina. L'evoluzione in leucemia acuta occorre nel 2.3% dei casi con un rischio del 2.6% a 10 anni.<sup>5</sup> La leucemia può insorgere acutamente o dopo una fase di mielofibrosi di durata variabile. Nelle leucemie acute secondarie a TE o a PV la prognosi è grave, con sopravvivenza mediana dalla diagnosi inferiore ai tre mesi.<sup>6</sup> Le attuali conoscenze riportano un'aspettativa di vita non inferiore a quella della popolazione generale con una sopravvivenza mediana che sorpassa i 20 anni.<sup>4</sup>

La patogenesi della TE non è ancora del tutto definita, ma la scoperta della mutazione

V617F del gene *JAK2* nel 2005 ha chiarito alcuni aspetti patogenetici.<sup>7</sup> La mutazione *JAK2* (V617F) è presente nel 50-60% dei pazienti con TE e, se si studia la carica allelica V617F sui neutrofili di pazienti con TE, si osserva che questa è ridotta, significativamente inferiore rispetto a quella dei neutrofili riscontrata nella policitemia vera.<sup>8</sup> La presenza di *JAK2* (V617F) correla con un fenotipo clinico vicino a quello della policitemia vera.<sup>9</sup> Infatti i pazienti con TE che presentano la mutazione tendono ad avere un valore di emoglobina superiore, un valore di eritropoietina inferiore, una maggior espansione della linea eritropoietica e mieloide a livello midollare rispetto ai pazienti che non presentano la mutazione. Molti lavori hanno studiato le correlazioni tra la presenza della mutazioni e le complicanze vascolari ottenendo risultati contrastanti, ma una recente meta-analisi ha dimostrato che avere la mutazione *JAK2* (V617F) espone ad un rischio maggiore di complicanze vascolari.<sup>10</sup> Inoltre un alto carico allelico V617F correla con un più elevato rischio vascolare.<sup>11</sup> Oltre alla mutazione di *JAK2*, altre mutazioni sono state individuate in circa il 3-6% dei pazienti con TE. Queste mutazioni coinvolgono il gene *MPL*.<sup>12</sup> I pazienti con trombocitemia *MPL*<sup>pos</sup> hanno un livello di emoglobina più basso, un più alto numero di piastrine, una cellularità midollare ridotta ed un'eritropoietina maggiore rispetto ai pazienti con trombocitemia *JAK2* (V617F)<sup>pos</sup>.<sup>13</sup> Le più recenti mutazioni identificate nelle malattie mieloproliferative coinvolgono il gene *TET2*.<sup>14</sup> La classificazione WHO del 2008 ha definito i criteri per porre la diagnosi di trombocitemia essenziale.<sup>1</sup> Tali criteri si articolano sulla combinazione di dati istologici, molecolari e parametri bioumorali. La biopsia osteomidollare è una procedura fondamentale per la diagnosi di TE in quanto aiuta nella diagnosi differenziale con la mielofibrosi primaria. La caratteristica istopatologica della TE è l'iperplasia della linea megacariocitaria con un quadro di cellularità midollare nei limiti per l'età del paziente. Non vi sono in genere alterazioni della linea mieloide o eritroide. Le anomalie molecolari richieste sono la mutazione *JAK2* (V617F) o una delle mutazioni del gene *MPL* oppure anomalie citogenetiche (più rare). Devono essere escluse altre cause di piastrinosi sia secondarie che prima-

rie. Ricordiamo infatti che la piastrinosi si può riscontrare nella policitemia vera, nella mielofibrosi o nelle sindromi mielodisplastiche.

Come descritto nei paragrafi precedenti la complicanza più frequente della TE è la trombosi. I fattori di rischio identificati e universalmente accettati capaci di predire questo rischio sono l'età avanzata (maggiore di anni 60) e l'anamnesi positiva per manifestazioni vascolari.<sup>15</sup> I pazienti, in base alla presenza di questi fattori di rischio, vengono stratificati in due categorie di rischio: basso rischio (età minore di 60 anni e non trombosi precedenti) o alto rischio (età maggiore di 60 anni o precedenti eventi vascolari). Esiste anche una terza categoria di rischio detta intermedia costituita dalla presenza di cofattori vascolari come l'ipertensione arteriosa, l'obesità, il fumo, il diabete. Recentemente, un numero elevato di leucociti è stato identificato come fattore di rischio cardiovascolare,<sup>16</sup> anche se non vi è un accordo internazionale. Nella nostra esperienza il numero di leucociti non correlava con gli eventi vascolari,<sup>5</sup> mentre se si studia l'incremento dei leucociti in un arco di tempo di due anni, allora il parametro correla con le trombosi successive.<sup>17</sup>

Per i pazienti con TE a basso rischio (età minore di 60 anni e non trombosi/emorragie) la scelta terapeutica è l'osservazione senza farmaci citoriduttivi. Questa scelta è supportata da un studio prospettico su 65 pazienti affetti da TE a basso rischio (età < 60 anni, non trombosi né emorragie, piastrine < 1.500 x 10<sup>9</sup>/L), il cui rischio vascolare è stato confrontato con quello di una popolazione di controllo.<sup>18</sup> Dopo un tempo mediano di 4,1 anni, l'incidenza di trombosi era 1,9 e 1,5/100 persone/anno per i pazienti e i controlli rispettivamente, senza una differenza significativa. Nel paziente a basso rischio noi consigliamo l'aspirina a basse dosi con attento monitoraggio clinico ed ematologico. Il paziente ad alto rischio (età minore di 60 anni, o pregresse trombosi/emorragie) deve ricevere un trattamento citoriduttivo fin dalla diagnosi. Tale scelta è giustificata da uno studio prospettico che ha confrontato il rischio vascolare dei pazienti con TE ad alto rischio randomizzati a ricevere terapia citoriduttiva (idrossiurea) o sola osservazione clinica.<sup>19</sup> L'idrossiurea è il farmaco maggiormente impiegato nella tera-

pia della trombocitemia essenziale ad alto rischio. Il farmaco è somministrato per os alla dose iniziale di 500-1.500 mg al giorno. Non vengono consigliate dosi superiori a 2.000 mg al giorno. L'idrossiurea è molto efficace: circa l'80-90% dei pazienti ottiene una risposta ematologica completa (piastrine inferiori a  $400 \times 10^9/L$ ) in 2-3 mesi, e tutti i pazienti ottengono una conta inferiore a  $600 \times 10^9/L$ . L'interferone- $\alpha$  ricombinante viene somministrato alla dose di 3 MU al giorno fino all'ottenimento della risposta. La dose di mantenimento viene modulata sulla base della risposta ematologica. Circa il 75-85% dei pazienti ottiene una riduzione della conta piastrinica ( $<600 \times 10^9/L$ ) in 2-3 mesi. L'entità e la rapidità della risposta sono dose-dipendenti. Per una maggior tollerabilità del farmaco è indicata la *dose-escalation*. Durante la terapia con  $\alpha$ -IFN, l'effetto collaterale più frequente è la *flu-like syndrome*, che tende progressivamente ad attenuarsi e che si avvantaggia della contemporanea assunzione di paracetamolo. Altri effetti collaterali clinicamente rilevanti sono l'insorgenza di patologia tiroidea, per cui è consigliato un monitoraggio degli ormoni tiroidei, e la patologia psichiatrica con induzione di stati depressivi spesso gravi. Circa il 20% dei pazienti interrompe la cura per effetti collaterali. È indicato nei pazienti non suscettibili a terapie convenzionali, cioè giovani e donne fertili. L'anagrelide è un composto imidazo-chinazolinico che viene somministrato per os a dosi variabili tra 0,5 e 2 mg al giorno. È consigliata una dose escalation partendo da 0,5 mg ogni 12 ore. Il farmaco può dare alcuni problemi, tra i più frequenti cefalea e palpitazioni. Una quota variabile dal 15% al 40% dei pazienti in trattamento con anagrelide sospende il farmaco per gli effetti collaterali. È stato pubblicato lo studio prospettico del Medical Research Council su 809 pazienti con TE ad alto rischio randomizzati a ricevere idrossiurea e aspirina o anagrelide e aspirina.<sup>20</sup> Dopo un tempo mediano di 39 mesi, i pazienti trattati con anagrelide hanno avuto un numero significativamente maggiore di

trombosi arteriose, di emorragie severe, e di trasformazione in mielofibrosi, ed un numero significativamente minore di trombosi venose. Anagrelide è attualmente registrato come farmaco di seconda linea nei pazienti con trombocitemia.

In conclusione, la terapia della trombocitemia deve essere basata sulla presenza o meno dei fattori di rischio. la scelta sul tipo di farmaco si basa sull'età del paziente.

## Bibliografia

1. Tefferi A, Thiele J, Orazi A et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood* 2007;110:1092-7.
2. Passamonti F, Rumi E, Malabarba L et al. Long-term follow-up of young patients with essential thrombocythemia treated with pipobroman. *Ann Hematol* 2004;83:495-7.
3. Teofilii L, Cenci T, Martini M et al. The mutant JAK2 allele burden in children with essential thrombocythemia. *Br J Haematol* 2009;145:430-2.
4. Passamonti F, Rumi E, Pungolino E et al. Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Med* 2004;117:755-61.
5. Passamonti F, Rumi E, Arcaini L et al. Prognostic factors for thrombosis, myelofibrosis, and leukemia in essential thrombocythemia: a study of 605 patients. *Haematologica* 2008;93:1645-51.
6. Passamonti F, Rumi E, Arcaini L et al. Blast phase of essential thrombocythemia: A single center study. *Am J Hematol* 2009;84:641-4.
7. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 2005;352:1779-90.
8. Passamonti F, Rumi E, Pietra D et al. Relation between JAK2 (V617F) mutation status, granulocyte activation, and constitutive mobilization of CD34<sup>+</sup> cells into peripheral blood in myeloproliferative disorders. *Blood* 2006;107:3676-82.
9. Campbell PJ, Scott LM, Buck G et al. Definition of subtypes of essential thrombocythemia and relation to polycythemia vera based on JAK2 V617F mutation status: a prospective study. *Lancet* 2005;366:1945-53.
10. Lussana F, Caberlon S, Pagani C et al. Association of V617F Jak2 mutation with the risk of thrombosis among patients with essential thrombocythemia or idiopathic myelofibrosis: A systematic review. *Thromb Res* 2009;124:409-17.
11. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P et al. Clinical profile of homozygous JAK2 617V>F mutation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Blood* 2007;110:840-6.
12. Pardanani AD, Levine RL, Lasho T et al. MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: a study of 1182 patients. *Blood* 2006;108:3472-6.
13. Guglielmelli P, Pancrazzi A, Bergamaschi G et al. Anaemia characterises patients with myelofibrosis harbouring Mpl mutation. *Br J Haematol* 2007;137:244-7.
14. Delhommeau F, Dupont S, Della Valle V et al. Mutation in TET2 in myeloid cancers. *N Engl J Med* 2009;360:2289-301.
15. Cervantes F, Passamonti F, Barosi G. Life expectancy and prognostic factors in the classic BCR/ABL-negative myeloproliferative disorders. *Leukemia* 2008;22:905-14.
16. Carobbio A, Antonioli E, Guglielmelli P et al. Leukocytosis and risk stratification assessment in essential thrombocythemia. *J Clin Oncol* 2008;26:2732-6.
17. Passamonti F, Rumi E, Pascutto C, Cazzola M, Lazzarino M. Increase in leukocyte count over time predicts thrombosis in patients with low-risk essential thrombocythemia. *J Thromb Haemost* 2009;7:1587-9.
18. Ruggeri M, Finazzi G, Tosi A et al. No treatment for low-risk thrombocythemia: results from a prospective study. *Br J Haematol* 1998;103:772-7.
19. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M et al. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med* 1995;332:1132-6.
20. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G et al. Hydroxyurea compared with anagrelide in high-risk essential thrombocythemia. *N Engl J Med* 2005;353:33-45.

# L'alleanza terapeutica: quali sono i protagonisti

M. Jankovic

*Clinica Pediatrica, Università di Milano-Bicocca, A.O.San Gerardo di Monza*

## Premessa

La diagnosi di una malattia maligna in un bambino provoca improvvisi e gravosi cambiamenti per la famiglia. Una fase iniziale di paura, shock ed incredulità è comune, spesso seguita da reazioni complesse e contraddittorie. Dall'ansietà e dallo stress possono conseguire prostrazione o isolamento. La maggior parte delle prime modalità di intervento richiede la mobilitazione di intensa energia.

A seconda del carattere delle persone e delle circostanze, queste energie possono esprimersi in vari modi. Da una parte, ci possono essere rifiuto, rabbia e combattività; dall'altra, passività e abbandono. Dall'altra ancora, un obbligo a saperne di più sulla malattia e il suo trattamento, un bisogno di trattare positivamente gli amici e la famiglia, un bisogno di fare tutto il possibile per il bambino e un desiderio di collaborare attivamente nell'assistenza medica. Spesso questi comportamenti coesistono e si alternano nel tempo, e sono espressi diversamente dai componenti della famiglia.

Anche per il personale sanitario, specialmente medici e infermiere, c'è un grande coinvolgimento emotivo nell'occuparsi di bambini con tumore. Spesso, comunque, tali energie sono disperse e indebolite dal bisogno di risolvere problemi burocratici, sostenere il loro ruolo come esperti, occuparsi di una possibile perdita di risorse, e rispondere alle incomprensioni, paure e dubbi dei componenti della famiglia a proposito del trattamento e la prognosi del loro bambino malato.

Il desiderio dei genitori, del bambino, degli altri componenti della famiglia e degli amici di combattere la malattia, insieme con l'equipe di assistenza, si esprime in ogni paese, e in ogni classe economica attraverso diversi modelli di comportamento sociali e culturali. In molti paesi e centri medici, si sono formate associazioni di genitori-familiari e di volontari per sostenersi l'un l'altra ed aiutare lo staff assistenziale nel proprio lavoro. Queste associazioni sono esempi evidenti della manifestazione di attenzione, energia e solidarietà collettive.

## Quali sono le Alleanze Terapeutiche

Il dispendio inutile di energia negativa da parte delle persone coinvolte potrebbe essere

utilizzato in modo più proficuo, e a turno si potrebbero mobilitare nuove ed anche più efficaci energie positive, attraverso la cooperazione espressa come alleanza terapeutica per combattere la malattia. Questa alleanza potrebbe assumere una o entrambe le due forme: 1) un'alleanza tra i singoli componenti della famiglia - genitori e bambini - e i singoli componenti dell'equipe medica; e 2) un'alleanza tra le famiglie come gruppo e i componenti dell'equipe di assistenza sanitaria come gruppo. Queste alleanze terapeutiche si formano quando entrambe le parti lavorano insieme con il comune proposito di unire le risorse per un comune obiettivo: curare il tumore e rendere minimi gli effetti collaterali medici e psicosociali della terapia, e mobilitare le energie di tutti i membri della Società per questo fine (Figura 1).

Non esistono regole precise su come impostare un'alleanza terapeutica ma suggerimenti volti alla realizzazione, in ogni centro di cura, di un'alleanza tra i singoli componenti della famiglia e i singoli componenti dell'equipe di assistenza sanitaria e tra le famiglie come gruppo e i componenti dell'equipe di assistenza sanitaria come gruppo. Crediamo che ogni genitore e ogni operatore medico o dell'area psicosociale coinvolto nell'assistenza del bambino sia responsabile di quella cooperazione volta al miglior interesse del bambino. Dal momento che gli obiettivi e le procedure del trattamento si modificano durante il decorso delle cure e dopo, anche il ruolo e l'importanza di ogni individuo coinvolto in questa alleanza cambieranno nel tempo.

In qualunque attività di carattere psicosociale è fondamentale la cooperazione famiglia-equipe.<sup>1,5</sup> Le alleanze che abbiamo messo a fuoco sottolineano la duplice natura di questa collaborazione nel dare assistenza al bambino con tumore. Ogni componente - bambino, genitori ed equipe di assistenza sanitaria - ha dei specifici obblighi e specifiche responsabilità in questa relazione. Tra queste vi è il dovere dell'equipe sanitaria di fornire l'assistenza migliore da un punto di vista tecnico-scientifico e il legittimo diritto del bambino di riceverla. Il bambino e i genitori hanno il dovere di chiedere la realizzazione dei loro bisogni personali e l'equipe ha il dovere di indicare e discutere i programmi medici o psicosociali necessari. Una reciproca responsabilità è

quella di riconoscere e rispettare le specifiche e spesso differenti capacità e competenze dei componenti della famiglia e dei componenti dell'equipe. L'equipe, per esempio, è esperta sulla malattia e sul suo trattamento, mentre i genitori e i bambini sono indiscutibilmente esperti sia su ciò che riguarda la loro particolare situazione sia sui conseguenti bisogni/preferenze.

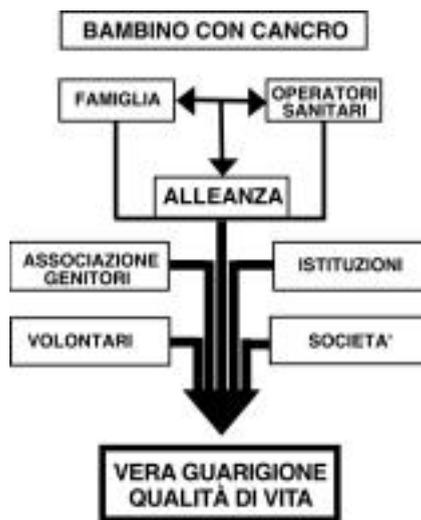
## La relazione tra i singoli membri della famiglia e i membri dell'equipe

Il ruolo dei medici e dei componenti dell'equipe di assistenza sanitaria è quello di:

1. Trattarsi l'un l'altro (medici, infermiere, psicologi, assistenti sociali, educatori sanitari, ecc.) con rispetto per la loro differente esperienza professionale e i loro differenti interessi.
2. Trattare i genitori e i bambini con rispetto tenendo conto dei loro particolari valori umani e delle loro capacità.
3. Chiedere ai genitori e ai bambini le loro preferenze e i loro bisogni per una più adeguata assistenza psicosociale.
4. Informare i genitori e i bambini sulla diagnosi e sulla terapia, e coinvolgerli in modo appropriato nelle decisioni critiche che riguardano il trattamento.
5. Assicurarsi che gli altri componenti della famiglia capiscano la diagnosi e il relativo trattamento.
6. Aiutare i genitori a gestire gli aspetti negativi della burocratizzazione medica.
7. Tenere regolari "incontri dell'equipe" (settimanalmente se possibile) a cui partecipino medici, infermiere, componenti del gruppo psicosociale per discutere i problemi psicosociali dei bambini e delle famiglie così da migliorare l'integrazione con loro. Cercare di discutere in queste revisioni di casi psicosociali le relazioni tra i componenti dell'equipe e i componenti della famiglia.
8. Dare al singolo bambino/genitore/ragazzo la guida e il supporto di cui ha bisogno per recuperare e stabilire la sua personale autonomia dopo gli inconvenienti e le limitazioni che si verificano durante il trattamento.

Il ruolo dei componenti della famiglia è quello di:

1. Assicurarsi che ci sia una aperta comunicazione tra il bambino, i genitori e gli altri



componenti della famiglia.

2. Chiedere informazioni all'intera equipe.
3. Trattare l'equipe con il dovuto rispetto per la sua esperienza e capacità (con un rapporto nè di dipendenza nè di completa autonomia).
4. Fornire informazioni importanti per un più idoneo intervento medico e psicosociale.

### La relazione tra le famiglie come gruppo e l'equipe di assistenza sanitaria come gruppo

Il ruolo dei medici e dei componenti dell'equipe di assistenza sanitaria è quello di:

1. Dedicare tempo, energia e iniziativa per collaborare attivamente con le associazioni dei genitori suggerendo e organizzando incontri comuni e offrendo consulenza.
2. Incoraggiare tutti i genitori, specialmente quelli timidi o riservati, a far parte di un'associazione, i genitori quelli più attivi invece ad organizzare simili associazioni specie dove siano già esistenti.
3. Fare in modo che i componenti dell'associazione dei genitori, insieme con i componenti dell'equipe di assistenza sanitaria, collaborino nel mettere a punto il programma di

intervento globale medico, psicosociale e socio-culturale, per il quale tutti facciano convergere le proprie energie.

4. Fare tutto ciò che è in loro potere per assicurare che i bambini e i ragazzi guariti siano reinseriti nella società con successo, senza essere penalizzati nè a scuola, nè nel mondo del lavoro, nè nelle relazioni sociali o nell'insicurezza per aver avuto un tumore da bambini.

Il ruolo delle famiglie è quello di:

1. Lavorare con lo staff assistenziale per assicurare che i bambini con tumore ricevano non solo assistenza medica, ma un intervento globale che allo stesso modo comprenda assistenza psicosociale, educativa, sociale ed economica.
2. Collaborare con i componenti dell'equipe di assistenza sanitaria per aiutarli a fronteggiare i problemi nella terapia di supporto, nel trattamento e nella ricerca.
3. Prendere l'iniziativa nel suggerire ed organizzare incontri con i componenti dell'equipe di assistenza sanitaria, volontari, operatori ospedalieri/clinici e componenti di una più ampia comunità.
4. Prestare attenzione ai bisogni dei bambini e dei ragazzi per formare le loro associazioni, basate sui loro particolari diritti, responsabilità e richieste.
5. Diventare consapevoli dei propri obblighi e delle proprie responsabilità, e dei ruoli che possono occupare, come componenti di associazioni di genitori, sia all'interno del sistema di assistenza medica, sia sforzandosi di mobilitare energie di ogni strato della società (componenti di tutta la famiglia, volontari, amici, più in generale la gente, le autorità sanitarie e governative) per migliorare l'assistenza dei bambini con tumore.
6. Organizzare le associazioni di genitori a vari livelli:
  - a. *Localmente*, all'interno dell'ospedale dove il bambino è sottoposto a terapia. Ai componenti dello staff medico dovrebbe essere richiesto di agire come informatori e consulenti per chiarire le strategie di

intervento medico o sociale. I genitori, senza eccezioni, dovrebbero essere i primi responsabili dell'orientamento dell'associazione stessa e della raccolta e distribuzione delle risorse economiche e non. Dove l'energia e le risorse della famiglia e della comunità sono modeste, i componenti dell'equipe sanitaria possono aiutare a organizzare e a proporsi come guida temporanea. È importante che l'associazione dei genitori abbia incontri frequenti, promuova e sostenga attività autonome, e comunichi con tutti i genitori attraverso una sorta di notiziario.

- b. *Nazionalmente*: far sì che le Associazioni possano conferire in una Confederazione che in Italia è la FIAGOP come partner alla pari dell'Associazione medica AIEOP nelle attività di carattere sociale e di promozione.
- c. *Internazionalmente*: l'obiettivo dovrebbe essere quello di aumentare la consapevolezza delle strutture istituzionali, dei corpi governativi, e dell'opinione pubblica sui risultati in oncologia pediatrica, attraverso mezzi scritti e visivi. Molte organizzazioni nazionali di associazioni di genitori e la Confederazione Internazionale delle Organizzazioni di Genitori di Bambini con Tumore (ICCCPO) sono particolarmente dedite a questi sforzi.

### Bibliografia

1. Masera G, Spinetta JJ, D'Angio GJ et al. Critical commentary. *Med Pediatr Oncol* 1993;21:627-8.
2. Masera G, Jankovic M, Deasy-Spinetta P et al. Guidelines for school/education. *Med Pediatr Oncol* 1995; 25:429-30.
3. Masera G, Chesler M, Jankovic M et al. Guidelines for care of long-term survivors. *Med Pediatr Oncol* 1996;27:1-2.
4. Masera G, Chesler M, Jankovic M et al. Guidelines for communication of the diagnosis. *Med Pediatr Oncol* 1997;28:382-5.
5. Spinetta JJ, Jankovic M, Masera G et al. Optimal care for the child with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:904-7.

## Prevenzione e trattamento della sindrome da lisi tumorale nell'era della urato-ossidasi ricombinante

A. Pession

**Oncologia Ematologia Pediatrica "Lalla Seràgnoli". Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Bologna. Policlinico S.Orsola-Malpighi. Bologna**

La Sindrome da Lisi Tumorale (TLS, *tumor lysis syndrome*) si configura come una serie di anomalie metaboliche e cliniche che possono insorgere in conseguenza di una rapida, massiva e sincrona immissione in circolo di cataboliti intracellulari a seguito di una lisi tumorale. Le anomalie metaboliche caratteristiche della TLS comprendono l'iperuricemia, in rapporto al catabolismo purinico degli acidi nucleici, accompagnata da squilibri elettrolitici quali iperpotassiemia, iperfosfatemia e ipocalcemia.<sup>1,5</sup> I segni ed i sintomi sono dipendenti dalla compromissione di alcuni organi ed apparati quali il rene, con l'insufficienza renale acuta, il cuore con alterazioni del ritmo fino all'arresto cardiaco e il sistema nervoso centrale con quadri variabili dalle semplici convulsioni fino allo stato di male. La TLS si verifica solitamente all'inizio di una terapia antitumorale, che comprende farmaci citotossici, agenti biologici, corticosteroidi o altro, generalmente in soggetti con disordini linfomi o mielo proliferativi o anche tumori solidi, altamente sensibili al trattamento antitumorale. Raramente la TLS avviene spontaneamente.<sup>2</sup> La TLS compare più frequentemente nei Linfomi non Hodgkin (NHL), in particolare il linfoma di Burkitt, e nella leucemie acute linfoidi (LAL) B mature, ma complica anche l'esordio di malattia anche nelle leucemie acute mieloidi (AML) e nelle LAL.<sup>6-14</sup> L'incidenza cumulativa della TLS è di circa il 5% con differenze tra le leucemie acute 3-7%<sup>7,12,15</sup> e i linfomi 4-11%,<sup>6,7,16</sup> con picchi intorno al 25% per i linfomi di Burkitt e le LAL B mature.<sup>5,12,17</sup> Un terzo circa delle morti precoci può essere ricondotta alla TLS. A seguito dello sviluppo di una TLS il 5% circa dei casi va incontro a dialisi ed è da considerarsi a rischio di insufficienza renale cronica.

Nella TLS si possono distinguere una fase laboratoristica (L-TLS, *laboratory TLS*) ed una fase clinica (C-TLS, *clinical TLS*) come illustrato in tabella I e II.<sup>5,8</sup> Le manifestazioni cliniche, generalmente presenti dopo 12-72 ore dall'inizio del trattamento, possono comprendere insufficienza reale, convulsioni e aritmie cardiache.<sup>2,4,8</sup> In considerazione della rapidità con la quale può progredire fino alla insufficienza renale acuta (IRA), complicità associata ad un'alta mobilità, la TLS deve

essere considerata come un'entità potenzialmente letale.

La TLS è dunque un'emergenza oncologica la cui prevenzione rappresenta l'indispensabile misura da adottarsi secondo un efficace algoritmo terapeutico di trattamento. L'applicazione di algoritmi di stratificazione in fasce di rischio sembra migliorare in maniera significativa la probabilità di sopravvivenza.<sup>3,5,19</sup>

La prevenzione della TLS si basa sull'identificazione dei pazienti a rischio che possono beneficiare, oltre che di uno stretto monitoraggio, di una precoce implementazione delle opportune misure preventive.<sup>8,20</sup> D'altro canto, il trattamento dei pazienti con TLS conclamata richiede un rapido e complesso approccio multidisciplinare in grado di prevenire le temibili complicanze renali, neurologiche e cardiache che il quadro comporta.<sup>8,20</sup>

I fattori di rischio relativi a patologia, tipo e caratteristiche d'esordio, nonché correlati alle condizioni cliniche del paziente sono riportate in tabella III.<sup>8,21,22</sup> Questi fattori di rischio includono età, istotipo, entità della massa tumorale (stadio, LDH numero globuli bianchi) nonché l'eventuale compromissione della funzione renale. I sistemi di stratificazione del rischio sono stati elaborati da diversi gruppi<sup>6,8,12,19,20,22,23</sup> mentre delle vere e proprie linee guida per l'età pediatrica sono state definite solo dalla French Society for the Prevention of Cancer in Children and Adolescents (SCFE)<sup>23</sup> limitatamente ai disordini linfomi e mieloproliferativi, e dal Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) Group<sup>6,22</sup> per i linfomi, mentre le più recenti raccomandazioni proposte da panel di esperti internazionali non coprono tutte le patologie e non considerano il fattore compromissione renale.<sup>8</sup> Solo la recentissima proposta di Cairo e Coll<sup>24</sup> a cui abbiamo avuto modo di contribuire per la parte pediatrica, appare esaustiva ed estremamente pratica. Questo nuovo sistema di classificazione del rischio per bambini ed adulti omnicomprensivo di tutte le patologie oncologiche che tenga conto di diversi fattori prognostici ed anche dell'eventuale presenza di una compromissione renale è importante nella misura in cui la TLS è un'entità clinica estremamente rapida e potenzialmente

drammatica, ma anche assolutamente prevenibile. Secondo questo modello la valutazione del rischio si basa su tre fasi sequenziali. Primariamente si stabilisce la presenza o meno di una L-TLS definita secondo i criteri e gli standard riportati in tabella I allorché il paziente abbia due o più anomalie biochimiche.<sup>2</sup> In una seconda fase le malattie ematologiche maligne ed i tumori solidi vengono classificate a basso, medio o alto rischio anche in rapporto agli altri fattori paziente e patologia dipendenti. Infine, terza ed ultima fase, il rischio viene valutato e definitivamente assegnato in rapporto alla presenza o meno di una alterata funzione renale o di una compromissione renale.

Le raccomandazioni per la profilassi relativamente all'età pediatrica sono riepilogate in tabella III. In generale i pazienti a basso rischio devono essere solo monitorati e trattati con normale idratazione e nessuna profilassi dell'iperuricemia se non in caso di alterazioni metaboliche, malattia con massa importante e/o alto indice proliferativo, con solo allopurinolo. I pazienti a rischio intermedio invece dovranno essere iperidratati (3L/m<sup>2</sup>/die) e ricevere allopurinolo (100-300 mg, po, ogni 8h, die) senza alcalinizzazione. I pazienti ad alto rischio, oltre ad monitoraggio più stretto ed ad un'iperidratazione, qualora non abbiano i segni di una IRA, dovranno ricevere rasburicase (0.2 mg/kg) per una dose da ripetersi fino a risoluzione del quadro clinico. In soggetti con deficit di G6PD, rasburicase è controindicato e il ricorso all'allopurinolo mandatorio. Infine dovranno ricevere rasburicase anche i pazienti che sviluppano una L-TLS anche se classificati a basso o medio rischio.

Oltre ad una vigorosa idratazione, si potrà ricorrere all'uso di diuretici, in soggetti non ipovolemici o con uropatia ostruttiva, allo scopo di mantenere un flusso urinario >100 mL/h.

Nei pazienti con iperuricemia, la precipitazione di acido urico nei tubuli renali causa frequentemente un quadro di IRA. Sebbene l'alcalinizzazione delle urine con bicarbonato di sodio sia stata per anni considerata un caposaldo della prevenzione della TLS per la sua capacità di incrementare la solubilità del-

**Tabella 1. TLS laboratoristica.**

Acido Urico	Incremento > 25 % del valore basale (se disponibile) o valori $\geq$ 476 mmol/L (8 mg/dL)
Potassio	Incremento > 25 % del valore basale (se disponibile) o valori $\geq$ 6.0 mmol/L (6 mEq/dL)
Fosforo	Incremento > 25 % del valore basale (se disponibile) o valori $\geq$ 1.45 mmol/L (4.5 mg/dL) per pazienti adulti valori > 2.1 mmol/L (6.5 mg/dL) per pazienti in età pediatrica
Calcio	Incremento > 25 % del valore basale (se disponibile) o valori $\leq$ 1.75 mmol/L (7 mg/dL)

**Tabella 2. TLS clinica.**

	I	II	III	IV	
Insufficienza renale	creatininemia clearance della creatinina	1.5 UNL 30-45 mL/min	1.5-3 UNL 10-30 mL/min	3-6 UNL 10-20 mL/min	>6 UNL <10 mL/min
Aritmia cardiaca	Intervento non necessario	Intervento indicato ma non urgente	Sintomatica e incompletamente controllata o controllata con presidio (es.: defibrillatore)	Pericolo di vita (es.: insufficienza cardiaca, ipotensione, sincope, shock)	
Convulsioni	nessuna	Scossa singola generalizzata ben controllata o infrequenti scosse motorie	Scosse con alterazione dello stato di coscienza o crisi subentranti poco controllate dalla terapia medica	Stato di male	

**Tabella 3. Stratificazione per fasce di rischio e raccomandazioni per la profilassi della TLS in età pediatrica (Modificata da Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A; on behalf of the TLS Expert Panel. Br J Haematol 2010).**

Basso rischio (low risk disease, LRD)	Rischio intermedio (intermediate risk disease, IRD)	Alto rischio (high risk disease, HRD)
ST*	N/A	N/A
NHL indolenti	N/A	N/A
HL	N/A	N/A
AML con GB <25 $\times$ 10 <sup>9</sup> /L e LDH <2 $\times$ ULN	AML con GB 25-100 $\times$ 10 <sup>9</sup> /L AML con GB <25 $\times$ 10 <sup>9</sup> /L e LDH $\geq$ 2 $\times$ ULN	AML e GB $\geq$ 100 $\times$ 10 <sup>9</sup> /L
N/A	NHL grado intermedio stadio III/IV con LDH <2 $\times$ ULN	N/A
N/A	ALL con GB <100 $\times$ 10 <sup>9</sup> /L e LDH <2 $\times$ ULN	ALL e GB $\geq$ 100 $\times$ 10 <sup>9</sup> /L e/o LDH $\geq$ 2 $\times$ ULN
N/A	BL e LDH <2 $\times$ ULN	BL stadio III/IV e/o LDH $\geq$ 2 $\times$ ULN
N/A	LL stadio I/II e LDH <2 $\times$ ULN	LL stadio III/IV e/o LDH $\geq$ 2 $\times$ ULN
N/A	N/A	IRD con disfunzione renale e/o interessamento renale IRD con acido urico, potassio e/o fosfati >ULN
Prophylaxis recommendations		
Monitoraggio	Monitoraggio	Monitoraggio
Idratazione	Idratazione	Idratazione
$\pm$ Allopurinolo	Allopurinolo	Rasburicase

ST, *solid tumours*, tumori solidi; NHL, *non-Hodgkin lymphoma*, linfoma non-Hodgkin; HL, *Hodgkin lymphoma*, linfoma di Hodgkin; AML, *acute myeloid leukaemia*, leucemia mieloide acuta; GB, globuli bianchi; LDH, lattico deidrogenasi; ULN, *upper limit of normal*, valori normali superiori; ALCL, *anaplastic large cell lymphoma*, linfoma a larghe cellule anaplastiche; N/A, non applicabile; ALL, *acute lymphoblastic leukaemia*, leucemia acuta linfoblastica; BL, *Burkitt lymphoma/leukaemia*, linfoma di Burkitt/leucemia B matura; LL, *lymphoblastic lymphoma*, linfoma linfoblastico.

l'acido urico con riduzione del rischio di precipitazione intratubulare,<sup>25</sup> di recente si sono acumulate diverse evidenze sperimentali che suggeriscono come l'alcalinizzazione delle urine, non solo può essere inefficace nel prevenire la nefropatia da acido urico in assenza di flusso intratubulare elevato, ma può addirittura indurre IRA attraverso diversi mecca-

nismi che comprendono l'incremento della precipitazione di xantine e fosfati di calcio specie in soggetti con iperfosfatemia.<sup>19,24,26,27</sup> Dunque l'alcalinizzazione delle urine è oggi alquanto controversa.<sup>19,20,24</sup> L'alcalinizzazione in soggetti che ricevono terapia anti-iperuricemica con inibitori della xantina ossidasi quali l'allopurinolo è particolarmente

problematica poiché l'ambiente alcalino riduce la solubilità di xantine e ipoxantine che vanno accumulandosi, aumenta il rischio di cristallizzazione delle xantine nei tubuli renali e dunque il rischio di una uropatia ostruttiva xantinica ovvero di una nefropatia xantinica.<sup>19</sup> Allo stato delle conoscenze dunque l'alcalinizzazione delle urine non è più da

Tabella 4. Confronto tra agenti anti-iperuricemici: allopurinolo versus rasburicase.

	Allopurinolo	Rasburicase
Formulazione	Orale e endovenosa	Endovenosa
Meccanismo d'azione	Inibizione della xantina ossidasi	Conversione da acido urico in allantoina 5-10 volte più solubile <sup>3</sup>
Effetti sull'uricemia	Riduce, dopo l'inizio della somministrazione, i livelli di acido urico Nessun effetto sull'iperuricemia persistente	Riduce, dopo l'inizio della somministrazione, i livelli di acido urico Riduce l'iperuricemia persistente
Tempi d'azione	Lenti (giorni)	Rapidi (h)
Latenza rispetto alla terapia antitumorale	24-48 ore	4-6 ore
Dose	EU: <15 aa 10-20 mg/kg/d fino a un max di 400 mg/d OS: US: <10 aa dosi di attacco più basse (300 mg/d per 6-10 aa, 150 mg/d per <6 aa) EV: 200 mg/m <sup>2</sup> dose iniziale poi 200-400 mg/m <sup>2</sup> (max 600 mg/die)	EU: 0.20 mg/kg/d ev 30' max 7 d. US: 0.15-0.20 mg/kg/d ev 30' max 5 d, 4-24 h prima dell'inizio della chemioterapia
Emivita plasmatica	1-2 h per allopurinolo 15 h per oxopurinolo (metabolita attivo)	16 h per 0.15-mg/kg dose 21 h per 0.20-mg/kg dose
Necessità di aggiustamento di dose in caso di disfunzione d'organo	Si Riduzione in caso di insufficienza renale	No
Potenziale interazione con altri farmaci	Diuretici tiazidici, 6-mercaptopurina, ciclofosfamide, ciclosporina, clorpropamide, ampicillina, amoxicillina.	No dato su studi in vivo. No induzione o inibizione del citocromo P450.

considerarsi indicate per la prevenzione o il trattamento della TLS,<sup>19,24</sup> eccetto in determinate circostanze.<sup>20</sup> Altra pratica controversa è rappresentata dall'utilizzo di diuretici per mantenere un alto flusso urinario. È noto però come i diuretici siano associati ad un aumentato rischio di morte e IR cronica in soggetti con IRA.<sup>28</sup> D'altro canto un adeguato apporto idrico è in grado di sostenere un tasso di filtrazione glomerulare in grado di facilitare l'escrezione di acido urico e di fosfati.<sup>29</sup> I diuretici, dunque possono essere utilizzati per il mantenimento della diuresi, ma solo a fronte di adeguato riempimento volumetrico. I diuretici dell'ansa quali la furosemide, appaiono come indicati in tal senso sebbene non manchino dati che contrastano con questa indicazione.<sup>30</sup> La dialisi è indicata ogni qual volta si manifestassero i segni di una IRA correlata alla TLS ed in particolare in caso di iperkaliemia persistente, acidosi severa, ritenzione idrica diuretici resistente, specie se associati a pericardite e severa encefalopatia.<sup>20</sup> L'indicazione ad una dialisi precoce per rimuovere i prodotti del catabolismo purinico oltre all'acido urico e per correggere iperkaliemia, iperfosfatemia e ipocalcemia eventualmente presenti nell'intento di prevenire le serie conseguenze della IRA,<sup>20</sup> non gode di un generale pieno consenso. Infatti esiste una raccomandazione condivisa da un panel internazionale e da uno italiano, a cui abbiamo partecipato, in merito all'indicazione assoluta in caso di iperfosfatemia

severa,<sup>8,20</sup> ma a nostro parere anche la ipocalcemia severa e sintomatica trova indicazione oltre al fatto che durata e frequenza della dialisi dovrebbero essere correlate alla rapidità di catabolismo purinico.<sup>20</sup>

La terapia anti-iperuricemica rappresenta il cardine della prevenzione della TLS e trova assoluta indicazione nei soggetti a rischio alto od intermedio di sviluppare una TLS così come in caso di trattamento di una iperuricemia nell'ambito di una TLS. L'allopurinolo (inibitore della xantina ossidasi) e la rasburicase (urato ossidasi ricombinante) rappresentano due opzioni distinte ed alternative.<sup>1,5,31</sup> Entrambi i farmaci controllano i livelli di acido urico circolante interferendo sul processo catabolico delle purine ma a livelli diversi e con meccanismi totalmente differenti e tali da controindicare l'uso contemporaneo. Il profilo dei due farmaci è sinteticamente messo a confronto in tabella IV.<sup>32-34</sup> Il diverso meccanismo d'azione delle due molecole, comporta importanti differenze anche solo sotto il profilo dell'efficacia clinica: sebbene entrambi gli agenti prevengano l'accumulo di acido urico, solo rasburicase è in grado di correggere rapidamente l'iperuricemia degradando l'acido urico prodotto prima dell'inizio della terapia. Una urato-ossidasi non ricombinante è stata disponibile in Francia dal 1975 ed in Italia dal 1984.<sup>5,35</sup> Sebbene l'effetto anti-iperuricemico fosse superior a quello dell'allopurinolo in termini di entità e rapidità, l'utilizzo di questi prodot-

ti è stato fortemente limitato da frequenti (5%) reazioni di ipersensibilità nonché notevoli difficoltà di produzione ed approvvigionamento del farmaco.<sup>36</sup> Allo scopo di risolvere questi problemi di sicurezza del prodotto il gene dell'urato ossidasi di un ceppo di *Aspergillus flavus* è stato inserito con tecniche di DNA ricombinante in colonie di *Saccharomyces cerevisiae*, consentendo così la produzione su vasta scala di grandi quantità di urato ossidasi pura (rasburicase).<sup>34</sup> È importante sottolineare come il trial più importante per la registrazione della rasburicase è stato condotto in età pediatrica. In questo studio condotto su soggetti d'età < 20 anni affetti da leucemie e linfomi non hodgkin, che ricevevano rasburicase alla dose di 0.15 - 0.20 mg/kg per 5-7 giorni, dimostrarono che il farmaco non si accumula ad entrambi le dosi 37 Basandosi su numerose sperimentazioni cliniche di diverso tipo, si può affermare che rasburicase è altamente efficace e superiore ad ogni altro trattamento nel prevenire e correggere la TLS del bambino e dell'adulto.<sup>37-45</sup> In tutti gli studi disponibili il farmaco si è dimostrato ben tollerato con una percentuale di reazioni da ipersensibilità di circa 1%.<sup>42</sup> Essendo che gli unici eventi importanti si sono verificati in soggetti con deficit di G6PD il farmaco appare controindicato in casi simili.<sup>34</sup>

Attualmente l'uso di rasburicase è autorizzato per uso pediatrico in US e anche per adulti in EU alla dose di 0.15 o 0.20 mg/kg/d in

infusion ev per 30', 4-24 ore prima dell'inizio di una chemioterapia, per 5 giorni.<sup>42</sup> La dose raccomandata dall'EMA è invece di 0.20 mg/kg/d sia per i bambini che per gli adulti. La durata del trattamento può essere prolungata fino ad un massimo di 7 giorni considerando i livelli di uricemia.<sup>46</sup> Sono stati sperimentati schemi più brevi e/o a dosaggi ridotti che sono apparsi altrettanto efficaci in particolari situazioni cliniche.<sup>47-51</sup> Un aspetto estremamente rilevante da ricordare per la rilevanza che può avere nella pratica clinica è relativa alla modalità con la quale è assolutamente necessario raccogliere e conservare il campione ematico per il controllo dell'uricemia in soggetti trattati con rasburicase: è infatti indispensabile assicurare il prelievo, la conservazione ed il processo nel rispetto della catena del freddo pena la permanente degradazione enzimatica *ex vivo* e il valore falsato che ne consegue.<sup>34</sup>

Concludendo possiamo dire che la TLS è disordine metabolico potenzialmente pericoloso che deve essere prontamente riconosciuto, ma soprattutto sempre prevenuto inquadrando ogni caso oncologico anche in rapporto al rischio che ha di sviluppare i segni ed i sintomi correlati ad una lisi tumorale massiva.

## Bibliografia

- Bessmertny O, Robitaille LM and Cairo MS. Rasburicase: a new approach for preventing and/or treating tumor lysis syndrome. *Curr Pharm Des* 2005;11:4177-85.
- Cairo MS and Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Brit J Haematol* 2004;127:3-11.
- Hochberg J and Cairo MS. Tumor lysis syndrome: current perspective. *Haematologica* 2008;93:9-13.
- Locatelli F, Rossi F. Incidence and pathogenesis of tumor lysis syndrome. *Contrib Nephrol* 2005;147:61-8.
- Pession A, Melchionda F, Castellini C. Pitfalls, prevention, and treatment of hyperuricemia during tumor lysis syndrome in the era of rasburicase (recombinant urate oxidase). *Biologics: Targets & Therapy* 2008;2:129-41.
- Wossmann W, Schrappe M, Meyer U et al. Incidence of tumor lysis syndrome in children with advanced stage Burkitt's lymphoma/leukemia before and after introduction of prophylactic use of urate oxidase. *Ann Hematol* 2003;82:160-5.
- Annemans L, Moeremans K, Lamotte M et al. Incidence, medical resource utilisation and costs of hyperuricemia and tumour lysis syndrome in patients with acute leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in four European countries. *Leuk Lymphoma* 2003;44:77-83.
- Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A and Cairo MS. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol* 2008;26:2767-78.
- Akoz AG, Yildirim N, Engin H et al. An unusual case of spontaneous acute tumor lysis syndrome associated with acute lymphoblastic leukemia: a case report and review of the literature. *Acta Oncol* 2007;46:1190-2.
- Hochberg J and Cairo MS. Childhood and adolescent lymphoblastic lymphoma: end of the beginning and future directions. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:917-9.
- Konuma T, Ooi J, Takahashi S et al. Fatal acute tumor lysis syndrome following intrathecal chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia with meningeal involvement. *Intern Med* 2008;47:1987-8.
- Montesinos P, Lorenzo I, Martín G et al. Tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: identification of risk factors and development of a predictive model. *Haematologica* 2008;93:67-74.
- Chen RL, Chuang SS. Transient spontaneous remission after tumor lysis syndrome triggered by a severe pulmonary infection in an adolescent boy with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:76-9.
- Choi KA, Lee JE, Kim YG et al. Efficacy of continuous venovenous hemofiltration with chemotherapy in patients with Burkitt lymphoma and leukemia at high risk of tumor lysis syndrome. *Ann Hematol* 2009;88:639-45.
- Kedar A, Grow W, Neiberger RE. Clinical versus laboratory tumor lysis syndrome in children with acute leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1995;12:129-34.
- Hande KR, Garrow GC. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med* 1993;94: 133-9.
- Stapleton FB, Strother DR, Roy III S et al. Acute renal failure at onset of therapy for advanced stage Burkitt lymphoma and B cell acute lymphoblastic lymphoma. *Pediatrics* 1988;82:863-9.
- Lin CJ, Chen HH, Hsieh RK, Chen YC, Wu CJ. Acute tumor lysis syndrome in a hemodialysis patient with diffuse large B cell lymphoma. *Med Oncol* 2009;26:93-5.
- Mughal TI, Ejaz AA, Foringer JR, Coiffier B. An integrated clinical approach for the identification, prevention, and treatment of tumor lysis syndrome. *Cancer Treat Rev* 2010;36:164-76.
- Tosi P, Barosi G, Lazzaro C et al. Consensus conference on the management of tumor lysis syndrome. *Haematologica* 2008;93:1877-85.
- Rampello E, Fricia T, Malaguarnera M. The management of tumor lysis syndrome. *Nat Clin Pract Oncol* 2006;3:438-47.
- Seidemann K, Meyer U, Jansen P et al. Impaired renal function and tumor lysis syndrome in pediatric patients with non-Hodgkin's lymphoma and B-ALL: observations from the BFM-trials. *Klin Padiatr* 1998;210:279-84.
- Bertrand Y, Mechinaud F, Brethon B et al. SFCE (Société Française de Lutte contre les Cancers et Leucémies de l'Enfant et de l'Adolescent) recommendations for the management of tumor lysis syndrome (TLS) with rasburicase: an observational survey. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008;30: 267-71.
- Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A; on behalf of the TLS Expert Panel. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol* 2010.
- Ten Harkel AD, Kist-Van Holthe JE, Van Weel M, Van der Vorst MM. Alkalinization and the tumor lysis syndrome. *Med Pediatr Oncol* 1998;31:27-8.
- Halperin ML, Cheema DS and Kamel K.S. Physiology of acid-base balance: links with kidney stone prevention. *Semin Nephrol* 2006;26: 441-6.
- LaRosa C, McMullen L, Bakdash S et al. Acute renal failure from xanthine nephropathy during management of acute leukemia. *Pediatr Nephrol* 2007;22:132-5.
- Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Chertow GM. Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *JAMA* 2002;288: 2547-53.
- Jones DP, Mahmoud H, Chesney RW. Tumor lysis syndrome: pathogenesis and management. *Pediatr Nephrol* 1995;9:206-12.
- Karajala V, Mansour W, Kellum JA. Diuretics in acute kidney injury. *Minerva Anestesiol* 2009; 75:251-7.
- Pession A, Barbieri E. Treatment and prevention of tumor lysis syndrome in children. Experience of Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica. *Contrib Nephrol* 2005; 147:80-92.
- Aloprim® (allopurinol sodium) for injection [package insert]. Boca Raton, FL: Nabi; 2003.
- Zyloprim® (allopurinol) [package insert]. San Diego, CA: Prometheus Laboratories, Inc.; 2003.
- Elitek® (rasburicase) [package insert]. Bridgewater, NJ: sanofi-aventis; 2008.
- Masera G, Jankovic M, Zurlo MG et al. Urate oxidase prophylaxis of uric acid-induced renal damage in childhood leukemia. *J Pediatr* 1982; 100:52-5.
- Pui CH, Relling MV, Lascombes F et al. Urate oxidase in prevention and treatment of hyperuricemia associated with lymphoid malignancies. *Leukemia* 1997;11: 1813-6.
- Pui CH, Mahmoud HH, Wiley JM et al. Recombinant urate oxidase for the prophylaxis or treatment of hyperuricemia in patients with leukemia or lymphoma. *J Clin Oncol* 2001;19: 697-704.
- Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ et al. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. *Blood* 2001;97: 2998-3003.
- Bosly A, Sonet A, Pinkerton CR et al. Rasburicase (recombinant urate oxidase) for the management of hyperuricemia in patients with cancer: report of an international compassionate use study. *Cancer* 2003;98:1048-54.
- Coiffier B, Mounier N, Bologna S et al. Efficacy and safety of rasburicase (recombinant urate oxidase) for the prevention and treatment of hyperuricemia during induction chemotherapy of aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of the GRAAL1 (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Trial on Rasburicase Activity in Adult Lymphoma) study. *J Clin Oncol* 2003;21:4402-6.
- Cortes J, Seiter S, Maziarz RT et al. Superiority

- of rasburicase versus allopurinol on serum uric acid control in adult patients with hematological malignancies at risk of developing tumor lysis syndrome: results of a randomized comparative phase III study [abstract 919]. In: Presented at: 50th ASH Annual Meeting and Exposition; December 6-9, 2008; San Francisco, CA.
42. Jeha S, Kantarjian H, Irwin D et al. Efficacy and safety of rasburicase, a recombinant urate oxidase (Elitek), in the management of malignancy-associated hyperuricemia in pediatric and adult patients: final results of a multicenter compassionate use trial, *Leukemia* 2005;19:34-8.
  43. Renyi I, Bardi E, Udvardi E et al. Prevention and treatment of hyperuricemia with rasburicase in children with leukemia and non-Hodgkin's lymphoma, *Pathol Oncol Res* 2007;13: 57-62.
  44. Shin HY, Kang HJ, Park ES et al. Recombinant urate oxidase (rasburicase) for the treatment of hyperuricemia in pediatric patients with hematologic malignancies: results of a compassionate prospective multicenter study in Korea, *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:439-45.
  45. Wang LY, Shih LY, Chang H et al. Recombinant urate oxidase (rasburicase) for the prevention and treatment of tumor lysis syndrome in patients with hematologic malignancies, *Acta Haematol* 2006;115:35-8.
  46. European Medicines Agency. Fasturtec European Public Assessment Report, revision 11. Published April 27, 2009.
  47. Hutcherson DA, Gammon DC, Bhatt MS and Faneuf M. Reduced-dose rasburicase in the treatment of adults with hyperuricemia associated with malignancy, *Pharmacotherapy* 2006;26: 242-7.
  48. Liu Y, Sims-McCallum RP and Schiffer CA. A single dose of rasburicase is sufficient for the treatment of hyperuricemia in patients receiving chemotherapy, *Leukemia Res* 2005;29: 463-5.
  49. McDonnell AM, Lenz KL, Frei-Lahr DA, Hayslip J and Hall PD. Single-dose rasburicase 6 mg in the management of tumor lysis syndrome in adults, *Pharmacotherapy* 2006;26:806-12.
  50. Reeves DJ and Bestul DJ. Evaluation of a single fixed dose of rasburicase 7.5 mg for the treatment of hyperuricemia in adults with cancer, *Pharmacotherapy* 2008;28:685-90.
  51. Trifilio S, Gordon L, Singhal S, Tallman M, Evens A, Rashid K et al. Reduced-dose rasburicase (recombinant xanthine oxidase) in adult cancer patients with hyperuricemia, *Bone Marrow Transplant* 2006;37:997-1001.

# L'accoglienza: una margherita che non si finisce mai di sfogliare

C. Ricciardi

**Coordinatrice infermieri, Oncoematologia pediatrica "Casa Sollievo Della Sofferenza", I.R.C.C.S. San Giovanni Rotondo**

Molti progressi sono stati fatti in questi ultimi anni in campo pediatrico dal punto di vista «Salute fisica» del bambino ricoverato in ospedale.

La messa a punto di tecniche diagnostiche altamente sensibili e l'applicazione di terapie di più ampia concezione hanno portato ad un miglioramento delle possibilità terapeutiche di natura medica.

Tuttavia l'ospedalizzazione crea sempre un turbamento nelle abitudini e nel modo di vivere del bambino e della sua famiglia; spetta dunque principalmente a noi operatori sanitari, far sì che questo momento sia il meno traumatico possibile in quanto siamo le persone deputate ad accogliere una famiglia ammalata che per la prima volta si accosta ad un luogo sconosciuto fino a quel momento.

Riflettendo sulle persone che hanno bisogno di accoglienza possiamo dire che le stesse sono in attesa di capire perché si trovano in quel reparto, indifesi di fronte ad un muro, nudi, impotenti e nello stesso tempo impazienti, desiderosi di sapere cosa gli aspetta, quale sarà il loro destino... È giusto parlare di "loro destino" perché è la famiglia che in fondo attende insieme sì, ma soli con se stessi in un ambiente nuovo, prigionieri di un evento che sta sconvolgendo la loro vita, perseguitati e condannati da un male sconosciuto senza aver la possibilità di difendersi, senza un processo, aspettando un giudizio, inermi di fronte ad una comunicazione crudele che non mostra alcuna via di fuga.

In questo scenario dove gli attori principali sono una famiglia sconvolta da un evento nuovo e misterioso subentriamo noi e l'ambiente circostante.

Nostro compito è cercare di capire in tempo breve

- chi abbiamo di fronte,
- chi è l'oggetto del nostro processo assistenziale.

È chiaro che di fronte all'accoglienza non siamo tutti propriamente pronti. È in questo lasso di tempo che ci giochiamo il rapporto con chi abbiamo davanti, spesso siamo perdenti, ma non possiamo demordere.

Come per la genitorialità così per l'accoglienza non c'è alcun manuale che ti spieghi il metodo infallibile sul come comportarti: certo è che abbiamo di fronte ogni volta una fami-

glia nuova con peculiarità seppur simili ma differenti dalle famiglie conosciute fino a quel momento.

L'osservazione protratta dei pazienti in terapia con Imatinib rimane pertanto mandatoria ed ha portato nel 2009 alla creazione di un Registro Europeo dei pazienti pediatrici affetti da LMC, la cui compilazione sarà fondamentale nel tempo per una costante e adeguata raccolta e analisi dei dati sensibili (*International Registry of Chronic Myeloid Leukaemia. Treatment and Outcomes in Children and Adolescents*).

## Cosa significa accogliere?

"Accogliere" deriva dal latino *accolligere*: ricevere alcuno con dimostrazione di affetto, ricevere bene o male.

L'accoglienza, in particolare nell'ambito ospedaliero, costituisce un valore determinante nel rapporto operatore/paziente e può essere considerato non solo il momento in cui si costruisce una "relazione terapeutica" ma un atteggiamento presente nell'operatore sempre attento ai bisogni del paziente più debole.

Difficilmente la valutazione viene vista nella sua funzione fondamentale di protezione e di tutela dei diritti dei cittadini, soprattutto di quelli più deboli.<sup>1</sup>

L'accoglienza quindi è da considerare un fattore di qualità che non va limitato al momento dell'accettazione, ma personalizzata. Essa deve essere mirata a far sentire il malato e la sua famiglia accolti ed ascoltati durante il percorso delle cure tenendo presente i bisogni del paziente e della sua famiglia: questo permette loro di comprendere come l'operatore sanitario percepisce il processo d'accoglienza sia sul piano umano che professionale quale professionista "competente". L'infermiere, nel prendersi cura quotidianamente del paziente svolge una funzione di supporto finalizzata alla presa in carico, al recupero dell'autonomia e al coping (Motta e Florian, 2000).<sup>2</sup>

Chi lavora con i bambini deve maturare la convinzione che il bambino affidato alle sue cure dovrà essere trattato con la stessa cura che avrebbe per un ospite di riguardo; più il

bambino è piccolo più è sensibile e ogni ferita psicologica lo seguirà anche nella vita adulta. Chi lavora nei reparti pediatrici dovrebbe considerare che i bambini, soprattutto quelli entro i cinque anni, sono quelli che subiscono maggiormente l'effetto traumatico dell'ospedalizzazione; le attenzioni e le giuste parole per aiutarli a capire l'esperienza che stanno vivendo, possono risultare efficaci e prevenire i disturbi emotivi conseguenti all'ingresso in ospedale, come pure l'esprimere che il distacco fisico dalla famiglia non comporta una perdita affettiva, ma che i legami affettivi permangono anche in assenza dei propri cari, renderà più sopportabile l'ospedalizzazione.

Non si deve però dimenticare che, se per certi bambini l'ospedalizzazione costituisce una separazione o la paura di una perdita affettiva, può per altri trasformarsi in una esperienza di vita e di socializzazione, dove si possono sperimentare nuovi tipi di relazioni; nell'ospedale molti bambini possono trovare una varietà di nuove possibilità di contatti sociali e culturali fino ad allora sconosciuti.

Perché ciò avvenga è determinante il rapporto che il bambino stabilisce con le persone che incontra al suo ingresso in ospedale. Per questo ogni comportamento adottato deve essere centrato sul bambino e non sulle istituzioni o sulla equipe; proprio queste figure professionali possono diventare il mediatore che permette al bambino di sperimentare nuove relazioni, ad esempio con i medici, che assumeranno caratteristiche sempre meno minacciose, con gli altri bambini e con i genitori degli altri bambini. In tal modo si prospetta a tutti i piccoli pazienti il contatto con una dimensione nuova e unica.<sup>3</sup>

## Quindi cosa non fare?

- essere insensibili al pianto del bambino
- manipolare il bambino come un oggetto
- cercare di forzare e modificare un comportamento
- essere reattivi al comportamento del bambino
- far eccessivo uso di rimproveri
- usare atteggiamenti impositivi dare regole rigide
- ottenere che il bambino sottostia alle manovre mediche dopo averlo impaurito

### Cosa fare

- comprendere perché il bambino si agita o piange e rimuoverne i motivi rapidamente
- comprendere cosa vuole esprimere con i suoi comportamenti, con le sue capricciosità o oppositività
- spiegare al bambino qualunque azione viene fatta su di lui
- rispettare i tempi necessari per accettare e metabolizzare le spiegazioni che gli si danno
- spiegare che se si fa curare non fa un favore a nessuno tranne che a se stesso
- favorire attraverso il gioco la identificazione con il medico e l'infermiere.<sup>4</sup>

Per questi motivi, "l'accoglienza" la si può paragonare ad una margherita con infiniti petali da sfogliare, tanti quanti sono i giorni che per un motivo o l'altro ci accomunano al piccolo paziente.

Sfogliando la margherita possiamo leggere che l'accoglienza è:

- La prima fonte di assistenza pertanto da essa dipende tutto l'approccio assistenziale
- Saper interpretare ed anticipare le esigenze dei piccoli pazienti
- far sentire a suo agio una persona sradicata dalle sue abitudini e dai suoi affetti
- Dare informazione professionale con un sorriso in un ambiente sereno, solare, idoneo a chi vi deve permanere
- È dimostrare all'altro che il servizio di qualità atteso, erogato, esiste realmente nella concretezza dei servizi.

Il concetto di fondo è che occorre prestare attenzione e cercare di soddisfare i bisogni non solo del bambino ma quelli di tutta la famiglia impegnata accanto a lui. "Più veloce la guarigione, minori i livelli di stress" (Heller, 1996).

Una informazione adeguata può contribuire alla messa in atto di risposte adattative funzionali e ad una buona integrazione dell'evento malattia. Soltanto considerando l'informazione come parte di un processo che si costruisce nel tempo e si sostanzia all'interno della rela-

zione di cura è possibile evitare un "accanimento informativo", che può sottoporre il paziente ad un peso emotivo inutile e destabilizzante, o al contrario sviluppare quella "congiura del silenzio" all'interno di un vuoto di informazione, che gli preclude non solo la possibilità di condividere la propria angoscia relativa alla malattia, ma soprattutto lo espone al rischio di informazioni indirette e distorte (Hans, 1997).<sup>5</sup>

Il poter disporre di informazioni adeguate rappresenta un sistema di controllo, capace di poter ridurre l'ansia legata all'evento stress (Onerheim, 2008).<sup>6</sup>

Fornire informazioni quando vengono richieste e rispettando i tempi e le capacità di comprensione, dando spazio per far esprimere dubbi e perplessità, è necessario, come il riconoscere prontamente quelle situazioni in cui la persona vorrebbe chiedere, ma non ha il coraggio di farlo.

È la percezione della disponibilità di un'ottima organizzazione che include un'adeguata informazione in modo che la persona comprende e collabori in modo attivo all'efficienza del servizio o unità operativa per una migliore qualità degli stessi.

È disponibilità dell'essere assistiti da un personale preparato nel saper fare, nel saper essere, nel saper diventare, messo nelle condizioni migliori per svolgere il proprio ruolo....

L'accoglienza può essere definita di tipo:

- Amministrativo
- relazionale come sostegno umano e psicologico dell'operatore per il paziente
- una risposta dell'operatore ad un diritto del paziente che è quello di ricevere risposte ed interventi efficaci.

Quali le proposte operative?

- Apportare, un cambiamento culturale ed organizzativo del processo di accoglienza del paziente
- un programma di formazione adeguato, mirato, multidisciplinare
- avere la visione delle risorse umane e professionali presenti in ospedale,

- sviluppare la capacità di valutazione dell'efficacia
- l'attivazione continua di un dialogo tra operatori, amministrazione e direzione aziendale per superare l'alienazione del lavoro, alla ricerca di una propria motivazione per il miglioramento continuo del servizio
- laddove risulti carente, l'umanizzazione dell'ospedale.<sup>7</sup>

Da tutto questo si evince che molto c'è ancora da fare, e forse siamo solo agli inizi di un cammino e, non dobbiamo dimenticare che:

*l'accoglienza riesce solo se l'altro vuole essere accolto, ma il nostro "altro" vorrebbe solo non essere "l'altro".*

### Bibliografia

1. La valutazione: livelli e condizioni, "Servizi sociali" (monografia su "la qualità nei servizi sociali e sanitari") Fondazione E. Zancan 1995; 3:18.
2. Motta PC, Florjan J. La relazione e comunicazione con la persona assistita. Nursing Oggi, Lauri edizioni 2000;4:14.
3. Montecchi F. Il bambino ospedalizzato, "Bambino Gesù" I.R.C.C.S. Roma.
4. Montecchi E. Problemi psichiatrici in Pediatria Borla, Roma 1991.
5. Hans J. Tecnica, medicina ed etica. Prassi del principio di responsabilità, Biblioteca Einaudi, Torino 1997;192-3.
6. Onerheim R, Racette P, Jacques A, Gagnon R. Improving the quality of surgical pathology reporters for breast cancer: a centralized audit with feedback. Arch Pathol Lab Med 2008;132: 1428-31.
7. Migliorare l'accoglienza in ospedale, (progetto di ricerca effettuato per Valutare la percezione dell'accoglienza degli operatori sanitari in alcune unità operative e servizi in Casa Sollievo Della Sofferenza), Cianciaruso D, responsabile del servizio sociale dell'ospedale "Casa Sollievo Della Sofferenza" I.R.C.C.S. San Giovanni Rotondo 2006.

## L'intervento psicologico in oncologia pediatrica

C. Favara Scacco, S. Italia, M. Marino, G. Baggione, C. Esposito, A. Militello, K. Maslack, S. Scalone

**Centro di Riferimento Regionale di Ematologia Oncologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico-Vittorio Emanuele, Catania**

Cosa può fare lo psicologo davanti al bambino investito dalla malattia oncologica e durante tutto il successivo percorso chemioterapico? Date le implicite trasformazioni dell'intero mondo che gli ruota intorno in un immutabile stato di impotenza, è probabile che garantirgli uno spazio e un tempo dentro i quali poter continuare a crescere e maturare una propria identità sia l'unica risposta plausibile. La malattia oncologica è invasiva: si arroga l'autorità suprema del corpo e innesca una dinamica di pensiero ancestrale quale è il "mors tua vita mea" che, nella logica evolutiva ontogenetica gradualmente si abbandona per dare spazio al "vita mea vita tua". È la risposta paradossale al naturale processo evolutivo. Diventa basilare poter contare sull'intervento multidisciplinare quale è il "Cure and Care" che coinvolge l'intero Team intorno al bambino. Il lavoro del singolo operatore all'interno di un team ben sintonizzato sui bisogni del bambino, può ricreare la necessaria armonia per restituire continuità al suo processo di crescita. Grazie all'attento lavoro di ricerca e ai sempre più perfezionati protocolli di cura che i Centri pediatrici offrono, i reparti di pediatria oncologica possono garantire cure all'avanguardia ed è in continua crescita la percentua-

le di guarigioni da un cancro diagnosticato in età pediatrica e dunque, sempre più elevata la probabilità che quel luogo di cura porterà via il cancro a quel bambino. Il ruolo dello psicologo implica, fare in modo che la malattia resti l'unica cosa ad essergli stata portata via. Al fine di rendere questo possibile, è auspicabile rispettare alcuni importanti passaggi: rendere l'accoglienza un tempo in cui avviare il rapporto di fiducia sia con il bambino che con i genitori, in cui offrire contenimento per ciò che all'inizio è incontenibile, destrutturante, in cui ricreare la funzione di "oggetto transizionale" per rendere sopportabile il passaggio dalla normalità alla realtà della diagnosi oncologica. Sia in fase di ricovero che nei trattamenti terapeutici in day hospital, è necessario offrire opportunità per l'elaborazione dei vissuti angoscianti sia del bambino che dei genitori dato che il percorso terapeutico oncologico non è sempre lineare o per quanto prevedibile, alcune reazioni possono sconvolgere. Diventa pertanto opportuno facilitare, sia l'adattamento funzionale alle sempre nuove realtà che si possono presentare, sia il contatto con le capacità di coping. Il bambino potrà così predisporre a riprendere le attività "normali" che caratterizzano il quotidiano dei suoi

coetanei come la scuola sia in ospedale che di appartenenza, la relazione tra pari, il gioco, l'immaginazione, etc.

Altrettanto basilare è rendere possibile a bambini e genitori il contatto con la propria intimità, con i propri desideri per non lasciare all'ingombrante presenza della malattia oncologica il dominio sull'identità. Lasciare che la creatività possa sempre trovare i modi per essere messa in pratica quale dinamico spazio vitale per controbilanciare la statica dimensione mortifera in cui il cancro può imprigionare. L'auspicio è che la ritrovata salute del corpo possa coesistere con un senso di identità integro e libero dall'esperienza disumanizzante del cancro. Solo così il bambino guarito potrà avventurarsi in modo costruttivo e intraprendente alla nuova fase "off-therapy". Quando nel braccio di ferro tra malattia e terapia quest'ultima è sconfitta, il lavoro di team è più che mai necessario ed indispensabile, l'unione delle parti costituisce la forza da offrire a questi bambini e ai loro genitori nel tentativo di proteggerli dal possibile senso di profonda solitudine e abbandono. La relazione di fiducia avviata rende possibile allo psicologo "accompagnare" il nucleo familiare in questa fase terminale.

# Nuove opportunità terapeutiche nella mobilizzazione

F. Aversa

*Oncologia & Ematologia Pediatrica, Università ed Azienda Ospedaliera di Perugia*

## Introduzione

La mobilizzazione di cellule staminali ematopoietiche (CSE) dal compartimento midollare al sangue periferico è possibile dopo somministrazione di fattori di crescita ematopoietici da soli o in combinazione con la chemioterapia. La successiva raccolta afelettica consente di ottenere quantità di CSE adeguate, sia nell'uso congelato che a fresco, a garantire una ricostituzione ematopoietica sia autologa che allogenica. La qualità e la quantità delle cellule staminali mobilizzate e congelate sono requisiti indispensabili per l'applicazione di programmi di auto-trapianto, di chemioterapia a dosi intensificate e di allotrapianto.<sup>1,3</sup>

## Trapianto autologo

Nel setting autologo, la mobilizzazione/raccolta delle CSE periferiche rispetto a quelle midollari offre il vantaggio di non dover ricorrere all'anestesia generale e soprattutto quello di poter congelare un numero elevato di CSE che possono essere impiegate anche in programmi di chemioterapia sequenziale ad alte dosi o di doppio autotrapianto. La reinfusione di un numero adeguato di CSE consente una rapida ripresa ematologica riducendo i rischi connessi con una prolungata aplasia derivante dall'intensità delle dosi dei vari regimi di chemio/radio-terapia. A motivo della ridotta durata dell'aplasia, si riducono morbidità e mortalità trapianto-correlate e i costi per la minore necessità di terapia di supporto e per la contrazione della durata della degenza. L'esperienza accumulata negli anni ha anche confermato un vantaggio nella sopravvivenza globale dei pazienti sottoposti ad autotrapianto di CSE periferiche per numerose malattie neoplastiche, in particolare le patologie linfoproliferative.<sup>1,4</sup>

## Numero minimo e ottimale di CSE raccolte per autotrapianto

È nota la correlazione tra numero delle cellule CD34<sup>+</sup> infuse e velocità e qualità della ricostituzione ematopoietica dopo autotrapianto. La dose soglia di CD34<sup>+</sup> oscilla tra 1 e 3 x 10<sup>6</sup>/kg, mentre la dose ottimale è ≥ 5 x 10<sup>6</sup>/kg laddove vengano valutate non solo il tempo

dell'attecchimento ma anche il tempo di normalizzazione del recupero piastrinico. In realtà, nella pratica clinica, non è facilmente raggiungibile il livello ottimale di cellule CD34<sup>+</sup> essendo la mobilizzazione e la raccolta influenzate da molti fattori che vanno dal tipo di malattia, numero e qualità dei pregressi trattamenti, peso del paziente, etc.

Numerosi studi hanno confrontato gli effetti del G-CSF e del GM-CSF sia usati da soli che dopo chemioterapia o anche in combinazione tra loro. Quasi tutti questi studi concordano nel riconoscere che G-CSF somministrato dopo chemioterapia è sicuramente più efficace e meglio tollerato del GM-CSF e che la combinazione del G-CSF e del GM-CSF non è vantaggiosa, a meno di un tentativo di rimobilizzazione dopo un iniziale fallimento.<sup>1,3</sup> Sebbene in qualche studio sia stato dimostrato un maggior effetto delle alte dosi, attualmente c'è concordanza nel riconoscere che la dose standard del G-CSF da solo è 10 µg/kg/die per 5 giorni con raccolte leucafetiche giornaliere fino al raggiungimento della dose target (1-5 giorni) o al fallimento della raccolta. Il tempo ottimale di raccolta delle CD34<sup>+</sup> quando il G-CSF viene somministrato dopo chemioterapia è più lungo, in genere 10-14 giorni. Sebbene in questi casi il numero delle aferesi necessarie per raggiungere il target cellulare è in genere minore, ciononostante si possono verificare variazioni in funzione del tipo di paziente, delle complicanze eventualmente occorse nella fase aplastica, etc.

## Rimobilizzazione

Il fallito raggiungimento della quota minima di CD34<sup>+</sup> (almeno 2x10<sup>6</sup>/kg) può dipendere da molteplici fattori, in genere quasi tutti connessi con la quantità e la qualità dei trattamenti radio- e chemio-terapici subiti dal paziente nella sua storia di malattia e dall'intervallo di tempo intercorso tra l'ultimo ciclo e la tentata mobilizzazione. È altresì sempre più evidente il ruolo della natura della patologia di base in quanto pazienti con malattia di Hodgkin, linfomi non-Hodgkin, mieloma multiplo o mielodisplasie sono quelli con la più elevata incidenza (dal 10% al 40%) di mancata mobilizzazione. Un programma di rimobilizzazione è stato tentato in molti casi con l'aumento del dosaggio del G-CSF (fino a 50 µg/kg/die), con la combinazione del G-CSF con altri fattori ematopoietici (GM-CSF, stem

cell factor-SCF) o con l'adozione di protocolli chemioterapici ad alte dosi seguiti sempre da stimolazione con G-CSF.<sup>1,3</sup> G-CSF peghilato (pegfilgrastim) ha il vantaggio della singola somministrazione, ma poiché condivide con G-CSF la stessa via di mobilizzazione, è poco probabile un suo impiego laddove ha già fallito la forma non-peghilata. Altri agenti mobilizzanti quali il paratormone ricombinante umano (hrPTH), che aumenta le nicchie osteoblastiche, o il Gro-β/SB-251353 che lega il recettore CXCR2, sono ancora in fase sperimentale.<sup>1</sup>

È invece già disponibile per uso clinico un nuovo fattore mobilizzante (AMD 3100 o plerixafor) in grado di inibire, in modo specifico e reversibile, il legame di stromal cell-derived factor 1 (SDF-1α, ora denominato CXCL12) con il suo chemokine receptor-4 (CXCR4) facilitando in tal modo la mobilizzazione di CSE dalla nicchia midollare nel sangue periferico. La superiorità di plerixafor + G-CSF rispetto al solo G-CSF è stato evidenziato inizialmente da Flomenberg e coll<sup>5</sup> in pazienti con mieloma o linfomi non-Hodgkin e quindi confermato, sempre in queste categorie di pazienti, in trials clinici multicentrici randomizzati *vs* placebo.<sup>6,9</sup> La somministrazione di plerixafor in combinazione con G-CSF dopo chemioterapia aumenta la quantità di CSE periferiche raccolte per singola aferesi, riduce il numero totale delle aferesi produttive per raggiungere la dose cellulare target e non aumenta la tossicità della procedura confermandosi prodotto sicuro e maneggevole. Nella recente esperienza di Dugan e coll,<sup>8</sup> la maggioranza dei pazienti raggiungeva la dose ottimale di CD34<sup>+</sup> già dopo la prima aferesi. La disponibilità di un numero elevato di cellule CD34<sup>+</sup> criopreservate può risultare di estrema utilità nei casi in cui sono previsti cicli multipli di chemioterapia ad alte dosi (schemi di chemioterapia sequenziale, doppio autotrapianto) o quando è necessario garantire un rescue cellulare in situazioni di aplasie inattese o eccessivamente prolungate secondarie a terapie immunoradiobiologiche, rigetto di allotrapianto, etc.

Un motivo di cautela nell'uso del plerixafor deriva dal fatto che mobilizzazione e homing delle CSE normali e di quelle neoplastiche avvengono utilizzando analoghi segnali e di conseguenza si potrebbe verificare, in particolare in pazienti con malattia residua, anche la mobilizzazione e la raccolta della componente neoplastica che verrebbe reinfusa, al

momento dell'autotrapianto, insieme alle cellule CD34<sup>+</sup> contribuendo, almeno in teoria, alla recidiva della malattia.<sup>1</sup> In realtà, i trials clinici finora condotti con CSE mobilizzate con plerixafor non avrebbero dimostrato un significativo aumento nell'incidenza di recidive post-autotrapianto. Del resto, è ipotizzabile che la componente neoplastica che viene reinfusa con l'autotrapianto è di gran lunga inferiore a quella residua nell'organismo ed è quindi più probabile che l'eventuale recidiva non origini dalle cellule reinfuse bensì da quelle residue nel paziente resistenti alla chemio-radio-terapia. Per contro, la possibilità di mobilizzare CSE leucemiche con plerixafor potrebbe risultare vantaggiosa per aumentare la sensibilità alla chemioterapia e quindi il killing delle stesse cellule leucemiche che circolano nel sangue periferico. Studi preclinici avevano dimostrato la rapida mobilizzazione di cellule leucemiche sfruttando l'effetto sinergico di CXCR4 e antagonisti di Very Late Antigen-4 (VLA-4).<sup>10</sup> Sono attualmente in corso studi clinici di valutazione dell'effetto della mobilizzazione delle cellule leucemiche in pazienti con leucemia mieloide refrattaria o recidivata. In considerazione dell'espressione di recettori funzionali CXCR4 su molteplici cellule ematologiche neoplastiche così come su cellule di neoplasie solide epiteliali, è possibile che gli studi on-going in questi settori possano offrire promettenti risultati nel migliorare la sensibilità antitumorale di queste cellule e quindi la risposta clinica.

Non vi è dubbio che l'asse CXCR4-CXCL12 rappresenta una nuova e attraente prospettiva nella cura della leucemia acuta. Poiché CXCR4 esercita un ruolo importante nel cross-talk tra cellule leucemiche e altre varianti cellulari di neoplasie solide e i loro microambienti, non è escluso un possibile ruolo dei CXCR4 antagonisti nella terapia anti-neoplastica.<sup>11</sup>

Lo stem cell factor (SCF) è un'altra citochina in grado di mobilizzare, in sinergia con G-CSF, un ottimale numero di progenitori ematopoietici anche con un ridotto numero di procedure aferetiche. La comparsa di severe reazioni anafilattoidi in un 5-10% dei pazienti trattati ne ha fatto rallentare l'approvazione da parte della FDA americana. SCF è in uso in Canada e Nuova Zelanda.<sup>1</sup>

## Trapianto allogenico

La vasta esperienza acquisita nel trapianto autologo con l'impiego delle CSE del sangue periferico ha progressivamente spostato la sorgente di CSE dal midollo osseo al sangue periferico anche nel trapianto allogenico.<sup>12</sup> Nel setting allogenico, le CSE sono responsabili, attraverso la loro contaminante T linfocitaria, non solo della ricostituzione ematologica ma anche dell'effetto allogenico donatore-verso-

ricevente che contribuisce alla stabilizzazione dell'attecchimento, alla eradicazione immunologica della malattia di base (effetto graft-*vs*-tumor/GvT) e talora all'induzione di un evento avverso quale la malattia trapianto-controspite (Graft-*vs*-Host Disease-GvHD). La vasta esperienza clinica accumulata in questi anni con il trapianto allogenico di CSE periferiche ha confermato che nonostante un numero decisamente elevato di T linfociti (1-2 log in più rispetto al midollo osseo), l'incidenza della GvHD acuta non è aumentata. Per contro, come era prevedibile dagli studi del fenotipo e delle funzioni delle popolazioni cellulari presenti nel materiale raccolto dopo mobilizzazione con G-CSF, è stata osservata una maggiore frequenza della forma cronica della GvHD. In effetti la somministrazione di G-CSF al donatore induce polarizzazione della risposta T cellulare in senso Th2 con produzione di citochine anti-infiammatorie e favorisce la differenziazione plasmacitoide delle cellule dendritiche del donatore che rendono ragione, a dispetto del maggior numero di T linfociti infusi, della non aumentata incidenza di GvHD acuta e della maggiore frequenza della GvHD cronica.

La maggioranza degli studi di confronto tra midollo e sangue periferico in trapianti da donatori compatibili hanno inoltre confermato la precocità dell'attecchimento e la velocità della ricostituzione ematopoietica mentre non hanno evidenziato di fatto un chiaro vantaggio in termini di sopravvivenza globale.<sup>13-15</sup>

## Numero minimo e ottimale di CSE raccolte per allotrapianto

Al pari di quanto riportato nell'autotrapianto, la dose minima di CD34<sup>+</sup> allogeniche infuse consigliata è pari a  $2 \times 10^6$ /kg. Questa dose può essere raggiunta in oltre il 90% dei donatori dopo sola somministrazione di G-CSF alla dose di 10 µg/kg/die per 5 giorni con raccolta aferetica al 4° e 5° giorno.

Per il concetto di dose ottimale c'è invece minore concordanza e questo dipende essenzialmente dal tipo di procedura trapiantologica adottata. Nel trapianto di CSE periferiche non manipolate ottenute da donatore compatibile non consanguineo, l'infusione di dosi crescenti di CD34<sup>+</sup> non sembra aumentare la sopravvivenza a causa di una maggiore incidenza di GvHD cronica e quindi della mortalità ad essa correlata.<sup>14</sup> Altri centri hanno riportato un beneficio con alte dosi di CSE periferiche in trapianti da donatori famigliari compatibili in pazienti trapiantati con malattia in fase avanzata probabilmente per un maggiore effetto GvT esercitato dalla GvHD cronica.<sup>13-15</sup>

L'infusione di un alto numero di cellule CD34<sup>+</sup> è utile qualora si adottino regimi a intensità ridotta che, a motivo della loro scarsa capacità mieloblattiva, potrebbero favorire il

rigetto se non si inducesse un vantaggioso effetto GVH attraverso l'infusione di grandi quantità sia di CD34<sup>+</sup> che di linfociti T alloreattivi del donatore. Dove poi la dose di CD34<sup>+</sup> infuse si è dimostrata indispensabile per l'attecchimento è stato nell'ambito del trapianto da donatore famigliare incompatibile (trapianto aploidentico) T-depletato. In passato, i numerosi tentativi di utilizzare, in pazienti leucemici, il midollo osseo di donatori famigliari aploidentici e 2-3 loci incompatibili sono stati largamente insoddisfacenti a motivo dell'elevata incidenza di GvHD severa dopo infusione di midollo osseo non manipolato o di rigetti dopo infusione di cellule midollare preventivamente depletate in T linfociti per prevenire la GVHD.

Il rigetto del midollo incompatibile T-depletato è stato per anni ascritto all'inadeguatezza dei convenzionali regimi di condizionamento nella immunosoppressione del paziente. Purtroppo, nonostante l'impiego di regimi di condizionamento più aggressivi di quelli convenzionali, il problema del rigetto del trapianto incompatibile T-depletato è rimasto ostacolo insormontabile. Di fondamentale importanza nel superamento della barriera dell'istoincompatibilità sono stati gli studi nel modello murino che hanno dimostrato che l'infusione di una megadose (10 volte superiore al convenzionale) di cellule midollari incompatibili T-depletate consentiva l'attecchimento con ricostituzione ematopoietica full-donor nella quasi totalità degli animali trattati.<sup>16,17</sup> La disponibilità dei fattori di crescita emopoietici e l'esperienza acquisita nel trapianto autologo con CSE periferiche hanno reso possibile, anche nell'uomo, l'infusione di megadosi di cellule emopoietiche allogeneiche ai livelli che avevano consentito, nell'animale, il superamento della barriera della isto-incompatibilità.<sup>18</sup> In questo specifico contesto, la dose di cellule CD34<sup>+</sup> deve essere la più elevata possibile ( $\geq 10 \times 10^6$ /kg) al fine di poter beneficiare di uno specifico effetto immunologico delle cellule CD34<sup>+</sup> e della loro progenie CD33<sup>+</sup> che, grazie alla loro capacità di indurre specifica delezione dei precursori citotossici T linfocidi residui nel paziente condizionato, promuovono il loro stesso attecchimento.

Nella esperienza iniziale del gruppo di Perugia, sono state testate differenti dosi e schedule di somministrazione del G-CSF al fine di identificare quelle con la maggiore capacità di mobilizzazione mantenendo un accettabile profilo di tollerabilità da parte dei donatori. Non c'è di fatto un reale vantaggio nell'aumentare le dosi di G-CSF oltre i 12 µg/kg/die mentre è utile ricordare che la distribuzione ottimale delle LTC-IC si ha nella raccolta del 2° e 3° giorno e nell'ambito della popolazione CD34<sup>+</sup>/CD38.

Poiché anche nel contesto di donatori sani la sola stimolazione con G-CSF può risultare

inappropriata (circa 10% di fallimenti), ben si comprende come nel setting allogenico il rischio della non mobilitazione sia particolarmente importante in quanto il paziente è quasi sempre già condizionato e la mancata mobilitazione può comportare un ritardo nell'infusione o addirittura la mancata infusione delle CSE cui si può sopperire solamente con il prelievo delle CSE midollari. Per queste motivazioni, in molti centri è stata adottata la politica di mobilitare e criopreservare le CSE dal donatore prima ancora di avviare il paziente al condizionamento e solo quando la raccolta è considerata ottimale si inizia la vera procedura trapiantologica.

In questo contesto l'interesse per il plerixafor è evidente ma al contempo sono anche necessarie maggiori informazioni sui possibili impatti del prodotto sulla qualità della mobilitazione da donatori sani, sull'attecchimento, sulla GvHD e sulla sopravvivenza unitamente alla conferma della sicurezza. Ad oggi i trials clinici di trapianto allogenico impiegando CSE mobilitate con plerixafor sono limitate ma confermano minime differenze nella quantità e nella qualità delle frazioni cellulari che compongono l'inoculo (minor numero di cellule CD34<sup>+</sup>, maggior numero di cellule T, B e NK) e che questo si è finora tradotto in una non significativa differenza nei principali indicatori di outcome (attecchimento, GvHD, recidiva, TRM) del trapianto da donatore familiare HLA-identico non sottoposto a manovre di T-deplezione *ex vivo*.

Le procedure di trapianto allogenico, in particolare da donatore alternativo, sono in continua evoluzione ed è ipotizzabile un ruolo chiave del plerixafor in programmi che prevedano l'assoluta necessità di impiegare alte dosi di CSE a fresco.<sup>19</sup> Ad esempio, l'utilizzo di cellule T-regolatorie (T-regs) del donatore nel setting aploidentico richiede, come recentemente dimostrato dal gruppo di Perugia, la mobilitazione delle CSE solo dopo che sia stata effettuata la linfocitoferesi produttiva per generare le T-regs.<sup>19</sup> Ne deriva che il donatore viene stimolato in contemporanea con il condizionamento del ricevente e quindi diventa cruciale poter disporre di agenti mobilitanti in grado di garantire, magari anche da soli e in un'unica somministrazione, una megadose di cellule CD34<sup>+</sup> sufficiente a mantenere elevata la probabilità di attecchimento che, come detto in precedenza, dipende in parte dall'effetto immunologico delle stesse CSE. In questa ottica, plerixafor si pone come l'agente mobilitante di maggiore interesse in quanto dai dati di Devine e coll il plerixafor da solo incrementava mediamente di 8 volte il livello di CD34<sup>+</sup> periferiche (dal livello basale di 2 cellule/ $\mu$ L a 16 cellule/ $\mu$ L) dopo appena 4 ore dalla somministrazione.<sup>20</sup>

## Conclusioni

G-CSF (10  $\mu$ /kg/die) iniziato 4 giorni prima della raccolta aferetica rimane lo schema standard di mobilitazione delle CSE periferiche nel setting del trapianto autologo. Dosaggi lievemente superiori (12  $\mu$ /kg/die) vengono impiegati nella mobilitazione delle CSE periferiche da donatore sano per allotrapianto.

Pazienti che falliscono la mobilitazione possono beneficiare di una rimobilizzazione usando sempre G-CSF ma dopo chemioterapia con ciclofosfamide o altri agenti chemioterapici mobilitanti.

Plerixafor, in combinazione con G-CSF, si è dimostrato maggiormente efficace rispetto al G-CSF da solo in particolare in pazienti affetti da disturbi linfoproliferativi responsabili della più elevata probabilità di scarsa mobilitazione. L'uso di plerixafor potrebbe rivelarsi di fondamentale utilità in programmi di mobilitazione di megadosi di cellule CD34<sup>+</sup> da infondere a fresco.

Plerixafor per la sua specifica attività può essere impiegato anche nel potenziamento della terapia delle emopatie maligne e delle neoplasie solide.

## Bibliografia

- Pusic I, DiPersio JF. The use of growth factors in hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Pharm Des* 2008;14:1950-61.
- Greinix HT, Worel N. New agents for mobilizing peripheral blood stem cells. *Transfus Apher Sci* 2009;41:67-71.
- Rosenbeck LL, Srivastava S, Kiel PJ. Peripheral blood stem cell mobilization tactics. *Ann Pharmacother* 2010;44:107-16.
- Vose JM, Ho AD, Coiffier B et al. Advances in mobilization for the optimization of autologous stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 2009;50:1412-21.
- Flomenberg N, Devine SM, DiPersio JF et al. The use of AMD3100 plus G-CSF for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization is superior to G-CSF alone. *Blood* 2005;106:1867-74.
- DiPersio JF, Micallef IN, Stiff PJ et al. Phase III prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor compared with placebo plus granulocyte colony-stimulating factor for autologous stem-cell mobilization and transplantation for patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:4767-73.
- Fruehauf S, Veldwijk MR, Seeger T et al. A combination of granulocyte-colony-stimulating factor (G-CSF) and plerixafor mobilizes more primitive peripheral blood progenitor cells than G-CSF alone: results of a European phase II study. *Cytotherapy* 2009;11:992-1001.
- Dugan MJ, Maziarz RT, Bensinger WI et al. Safety and preliminary efficacy of plerixafor (Mozobil) in combination with chemotherapy and G-CSF: an open-label, multicenter, exploratory trial in patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma undergoing stem cell mobilization. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:39-47.
- Fowler CJ, Dunn A, Hayes-Lattin B et al. Rescue from failed growth factor and/or chemotherapy HSC mobilization with G-CSF and plerixafor (AMD3100): an institutional experience. *Bone Marrow Transplant* 2009;43:909-17.
- Burger JA, Peled A. CXCR4 antagonists: targeting the microenvironment in leukemia and other cancers. *Leukemia* 2009;23:43-52.
- Kucia M, Reza R, Miekus K et al. Trafficking of normal stem cells and metastasis of cancer stem cells involve similar mechanisms: pivotal role of the SDF-1-CXCR4 axis. *Stem Cells* 2005;23:879-94.
- Carlo-Stella C, Cesana C, Regazzi E et al. Peripheral blood progenitor cell mobilization in healthy donors receiving recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Exp Hematol* 2000;28:216-24.
- Gallardo D, de la Cámara R, Nieto JB et al. Is mobilized peripheral blood comparable with bone marrow as a source of hematopoietic stem cells for allogeneic transplantation from HLA-identical sibling donors? A case-control study. *Haematologica* 2009;94:1282-8.
- Baron F, Maris MB, Storer BE et al. High doses of transplanted CD34+ cells are associated with rapid T-cell engraftment and lessened risk of graft rejection, but not more graft-versus-host disease after nonmyeloablative conditioning and unrelated hematopoietic cell transplantation. *Leukemia* 2005;19:822-8.
- Heimfeld S. Bone marrow transplantation: how important is CD34 cell dose in HLA-identical stem cell transplantation? *Leukemia* 2003;17:856-8.
- Bachar-Lustig E, Rachamim N, Li HW et al. Megadose of T cell-depleted bone marrow overcomes MHC barriers in sublethally irradiated mice. *Nat Med* 1995;1:1268-73.
- Rachamim N, Gan J, Segall H et al. Tolerance induction by "megadose" hematopoietic transplants: donor-type human CD34 stem cells induce potent specific reduction of host anti-donor cytotoxic T lymphocyte precursors in mixed lymphocyte culture. *Transplantation* 1998;65:1386-93.
- Aversa F, Tabilio A, Terenzi A et al: Successful engraftment of T-cell-depleted haploidentical "three-loci" incompatible transplants in leukemia patients by addition of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood progenitor cells to bone marrow inoculum. *Blood* 1994;84:3948-55.
- Di Ianni M, Del Papa B, Cecchini D et al. Immunomagnetic isolation of CD4+CD25+ FoxP3+ natural T regulatory lymphocytes for clinical applications. *Clin Exp Immunol* 2009;156:246-53.
- Devine SM, Vij R, Rettig M et al. Rapid mobilization of functional donor hematopoietic cells without G-CSF using AMD3100, an antagonist of the CXCR4/SDF-1 interaction. *Blood* 2008;112:990-8.

## Busulfano in formulazione endovenosa nel trapianto di cellule staminali emopoietiche in età pediatrica

A. Prete, R. Rondelli, R. Luksch, F. Fagioli, M. Ripaldi, C. Favre, E. Di Bartolomeo, E. Lanino, O. Ziino, C. Messina, A. Rovelli, D. Caselli, A. Pession, F. Locatelli

### *CSD Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche e Terapia Cellulare AIEOP*

Le possibilità di cura offerte dal trapianto di cellule staminali emopoietiche autologo (aTCSE) o allogenico (alloTCSE), variano in rapporto a fattori che insistono prima del trapianto, tipo di paziente, patologia, donatore, che non sono influenzati dalla procedura, e altri che invece sono correlati al trapianto. Tra questi ultimi, uno dei più importanti è il regime preparazione al trapianto, il cui scopo è eradicare la malattia tumorale residua, sostituire una cellula staminale malata o, in caso di trapianto allogenico, fornire una immunosoppressione in grado di prevenire il rigetto del trapianto o la malattia da trapianto verso l'ospite (GVHD).

Oltre alla tossicità emopoietica, spesso questi trattamenti sono associati ad una tossicità extramidollare, variabile per organo bersaglio ed intensità, che in taluni casi può essere fatale. D'altro canto nell'alloTCSE, una inadeguata piuttosto che insufficiente immunosoppressione può essere da un lato causa di rigetto delle cellule staminali del donatore, dall'altro responsabile di una GVHD potenzialmente fatale per il paziente.

Agli inizi degli anni '70, i regimi di preparazione al trapianto erano basati sulla TBI, ideale per ottenere un'adeguata immunosoppressione ma gravata da pesanti effetti collaterali a breve e lungo termine. Modificare dosi e modalità di somministrazione della TBI, è servito a ridurre ma non ad eliminare completamente gli effetti collaterali, soprattutto nei bambini.

Negli ultimi 20 anni la combinazione di Busulfano (BU) somministrato per via orale alla dose di 1 mg/kg per 4 volte/die per 4 giorni, associato ad altri farmaci è stata impiegata in sostituzione dei regimi contenenti TBI in maniera estensiva sia nel aTCSE, sia nell'alloTCSE, per patologie ematologiche maligne e non maligne, congenite o acquisite e per tumori solidi, sia dell'adulto che del bambino.

Il Busulfano (1,4-butanediol dimethansulfonato) è un agente alchilante bifunzionale che interferisce con la duplicazione del DNA. Penetra all'interno delle cellule per diffusione passiva e a bassa concentrazione è particolarmente tossico per i progenitori delle cellule granulocitarie mentre è molto meno tossico

per i progenitori cellulari di piastrine e globuli rossi.

È capace di azione mieloablattiva ed attività citotossica nei confronti delle cellule tumorali in fase G0 mentre l'attività di immunosoppressione è legata alla sua tossicità nei confronti dei linfociti maturi e dei loro precursori immaturi.

Dal punto di vista chimico, l'attività alchilante del BU non richiede la formazione di un intermedio attivo responsabile della alchilazione, ma una reazione di sostituzione di gruppi avidi di elettroni presenti su diverse molecole. La sua azione citotossica è bifunzionale dipendendo in parte dalla attività di alchilazione a carico del DNA con conseguente cross-linkage e rottura della doppia elica, in parte dalla reazione con gruppi sulfidrilici presenti nella struttura di aminoacidi e proteine.

L'entità del cross-linkage a carico del DNA cellulare e la conseguente attività sono dose dipendenti, non ciclo cellulare specifica anche se le cellule in attiva replicazione sono più sensibili al BU quando sono in fase G1. Le cellule in fase S, al contrario, non subiscono l'azione tossica in quanto i sistemi riparativi del DNA in questa fase del ciclo cellulare sono estremamente attivi.

Fino a poco tempo il BU fa era disponibile in commercio solo nella formulazione orale sotto forma di compresse da 2 mg.

Come la maggior parte degli agenti alchilanti impiegati in regimi terapeutici pre trapianto, anche il BU ha una sua "finestra terapeutica" definita da una esposizione sistemica (AUC) compresa tra un minimo di 900 ed un massimo di 1500  $\mu\text{M}\cdot\text{min}$ . La tossicità dose limitante è rappresentata dalla malattia venoocclusiva del fegato o VOD, grave forma di tossicità epatica la cui incidenza è variabile tra il 10% ed il 50%, ma che è comunque gravata da una mortalità superiore al 50%. Questa tossicità organo specifica è determinata dal fatto che il BU è catalizzato a livello del citocromo P-450 nella zona 3 dell'acino epatico, ad opera dell'isoenzima glutazione S-transferasi A1 determinando dapprima un depauperamento, fino all'esaurimento, delle riserve epatiche di glutazione ridotto ed un accumulo di metabolici tossici, e successivamente una possibile alterazione della farmacocinetica (PK) del BU.

Quando somministrato per os alle dosi standard di 16 mg/kg, la clearance ed il volume di distribuzione del BU è significativamente più alto nei bambini rispetto ai giovani adulti o agli anziani, di converso, la AUC è 2-4 volte più bassa nei bambini rispetto agli adulti. Questi dati hanno portato alcuni Autori a suggerire la somministrazione di dosi più elevate di BU nei bambini, impiegando come fattore di correzione la superficie corporea e passando dai 16 mg/kg ai 480-600 mg/mq.

Nonostante ciò, la variabilità inter ed intra paziente della disponibilità del BU persiste, sia nel bambino, sia nell'adulto. Infatti, non solo l'età, ma anche la variabilità nell'assorbimento, lo stato di malattia, il ritmo circadiano, l'interazione con altri farmaci e la funzionalità epatica ne influenzano la biodisponibilità.

Questo problema, ha visto per lungo tempo impegnati i farmacologi nella ricerca di una soluzione. Esiste infatti una dimostrata correlazione tra l'esposizione plasmatica espressa come AUC o la media della concentrazione plasmatica allo steady-state ( $C_{ss}$ ) di BU e l'evoluzione della procedura trapiantologica. Valori di AUC superiori a 1500  $\mu\text{M}\cdot\text{min}$  o di  $C_{ss}$  maggiori di 900  $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$  espongono ad un maggior rischio di VOD, ad una maggiore severità della tossicità correlata al trapianto (TRT) ed a una maggiore mortalità correlata al trapianto (TRM). D'altro canto valori di AUC inferiori a 900  $\mu\text{M}\cdot\text{min}$  o di  $C_{ss}$  inferiori a 600  $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$  espongono ad un maggior rischio di rigetto del trapianto o di recidiva della patologia di base.

Una possibile soluzione al problema della elevata inter ed intra-paziente variabilità della biodisponibilità del BU somministrato per via orale, è rappresentata dal monitoraggio della sua concentrazione plasmatica dopo la somministrazione della prima dose con conseguente aggiustamento delle dosi successive sulla base della AUC o  $C_{ss}$  desiderata.

Però, non tutte le Istituzioni sono in grado di effettuare queste valutazioni ed inoltre eventi quali il vomito o la difficoltà di assorbimento rappresentano un potenziale fattore di confusione nella ricerca di reali informazioni di PK. Una percentuale variabile tra il 10% e il 25% dei pazienti presenta una capacità di assorbimento del BU estremamente lenta ed il raggiungimento della concentrazione massi-

male si può avere anche dopo 4, 6 o più ore. In questi pazienti, la somministrazione del BU ogni 6 ore non consente di ottenere un valore di concentrazione plasmatica effettiva.

Con queste premesse i vantaggi che possono derivare dalla disponibilità di una formulazione di BU IV, possono così essere riassunti:

1. Adeguato controllo della dose di BU somministrata non più influenzata da disturbi dell'assunzione per via orale.
2. Riduzione della variabilità della concentrazione ematica del BU potendo somministrare il 100% della dose richiesta in ogni caso e ad ogni somministrazione, evitando così sotto o sovradosaggi che possono aumentare il rischio di recidiva della malattia di base, di rigetto o di importante tossicità d'organo.
3. Facilitare il raggiungimento della concentrazione plasmatica di BU in un range di AUC o  $C_{ss}$  considerato ottimale per ridurre il rischio di tossicità e assicurare l'attecchimento delle CSE reinfuse.
4. Eliminare il primo passaggio attraverso il fegato e ridurre così la concentrazione di BU nel fegato ed il conseguente rischio di VOD.
5. Disporre di una via di somministrazione più comoda che riduca il disagio e le difficoltà legate alla assunzione di grandi quantità di compresse per via orale.
6. Eliminare la necessità di ripetere la somministrazione di BU in caso di vomito.

I primi studi di PK del BU nella formulazione endovenosa (IV), effettuati in pazienti adulti sottoposti a TCSE, hanno dimostrato che oltre l'85% dei pazienti trattati raggiungevano valori di AUC compresi nella finestra terapeutica dopo la prima dose e li mantenevano anche nelle successive somministrazioni.

Analogamente, la somministrazione di BU IV nel contesto di regimi di condizionamento al aTCSE o alloTCSE, consentiva di ottenere probabilità di sopravvivenza e di sopravvivenza libera da malattia, rischio di rigetto del trapianto, di VOD o di TRM, sovrapponibili o addirittura migliori rispetto alla somministrazione orale.

Tuttavia nessuno degli studi pubblicati è stato condotto confrontando in modo randomizzato e controllato la somministrazione orale versus quella IV. Inoltre non tutti prevedevano il monitoraggio della PK e l'aggiustamento della dose di BU somministrato per via orale o IV.

Horowitz e *coll.*, hanno presentato i dati relativi ad uno studio caso-controllo condotto su 101 adulti affetti da patologie ematologiche che avevano ricevuto BU IV prima di un aTCSE o alloTCSE, confrontati con 216 pazienti con caratteristiche simili che avevano invece ricevuto BU per via orale. Obiettivo dello studio era confrontare l'incidenza e la mortalità per VOD, l'attecchimento e la TRM a 100 giorni dal TCSE in entrambe i gruppi.

Nessuno dei pazienti che avevano ricevuto BU IV aveva manifestato perdita del trapianto contro sei casi nell'altro gruppo ( $P=0.19$ ). L'incidenza di VOD era stata del 4,6% nel gruppo IV contro il 20,3% dell'altro gruppo ( $P<0.001$ ). La TRM a 100 giorni dal TCSE era stata del 6,2% nel gruppo IV contro il 19,2% nel gruppo che aveva ricevuto BU per via orale ( $P=0.005$ ). L'analisi multivariata ha dimostrato che la sola via di somministrazione del BU aveva un valore statisticamente significativo nel determinismo del rischio di VOD tra i due gruppi di pazienti considerati ( $P=0.004$ ). Stratificando i pazienti per tipo di trapianto si evidenziava il fatto che gli effetti benefici del BU IV erano significativi nel solo set di pazienti sottoposto a alloTCSE ( $P=0.025$ ).

Lo studio conclude che la somministrazione di BU IV comparata con la somministrazione orale offre un vantaggio nell'incidenza di VOD e della TRM a 100 giorni, soprattutto in pazienti sottoposti a alloTCSE.

La disponibilità di BU IV in pazienti in età pediatrica è interesse addirittura maggiore che nell'adulto. Occorre considerare infatti che tutti i limiti derivanti dalla somministrazione per via orale del BU nell'adulto, sono di molto amplificati nell'età pediatrica.

I primi studi di farmacocinetica del BU IV somministrato a pazienti in età pediatrica, sottoposti a aTCSE o alloTCSE, hanno confermato quanto già evidenziato nell'adulto, ossia una minor variabilità nella biodisponibilità di BU sia inter, sia intrapaziente.

L'approccio iniziale che prevedeva la somministrazione di BU alla dose di 1 mg/kg per 4 dosi giornaliere per 4 giorni per via endovenosa per 2 ore, indipendentemente dall'età del paziente, ugualmente ha dimostrato che la concentrazione plasmatica variava in rapporto all'età e che, soprattutto nei pazienti in età superiore a 4 anni, si correva il rischio di esporre il paziente a valori di AUC superiori a quelli definiti massimi dalla finestra terapeutica. Da qui la necessità di passare a dosi di 0.8 mg/kg per singola somministrazione e la confermata necessità di monitorare la PK del BU IV dopo la prima somministrazione.

Ciò non di meno il coefficiente di variabilità risulta ridotto rispetto alla formulazione orale.

La summa dei lavori fin qui analizzati consente inoltre di affermare che la somministrazione di BU IV in bambini sottoposti a aTCSE o alloTCSE:

1. Risolve i problemi legati alla difficoltà di assunzione soprattutto nei pazienti più piccoli, aumentando la compliance al trattamento.
2. Consente una riduzione della variabilità di esposizione plasmatica inter e intrapaziente,
3. Consente di raggiungere la concentrazione plasmatica definita target dalla finestra terapeutica alla prima dose con una frequenza maggiore rispetto alla formulazione

orale e riduce la necessità di aggiustare la dose.

4. Non è gravata da eventi tossici acuti o a medio e lungo termine, né da un eccesso di recidive post trapianto o di graft failure.

Riguardo agli aspetti di tossicità, Corbacioglu *et al.*, hanno di recente concluso uno studio prospettico di fase II/III che aveva lo scopo di valutare l'efficacia di un trattamento con Defibrotide nella profilassi e terapia della VOD in pazienti in età inferiore a 18 anni e sottoposti ad aTCSE o alloTCSE. Tra i pazienti arruolati, 251 hanno ricevuto BU il 64% dei quali (161), trattati con BU IV. La diagnosi di VOD entro il giorno +30, era basata sui criteri di Seattle modificati ossia sulla presenza di almeno 2 dei seguenti segni o sintomi: bilirubina  $>2$  mg/dL, ascite, epatomegalia e/o incremento di  $>5\%$  del peso corporeo rispetto al basale. L'incidenza di VOD nei pazienti trattati con BU IV è stata del 24%, contro l'8% dei pazienti trattati con BU per os. Tuttavia lo stesso Autore conclude che lo studio non era stato disegnato per valutare il rapporto esistente tra BU IV e VOD è sbilanciato e ovviamente presenta numerosi bias per altri fattori di rischio per la VOD. Ciò non di meno l'incidenza di VOD nei pazienti trattati con BU IV risulta inaspettatamente alta.

Tra il 2004 ed il 2009, presso il Registro AIEOP-TMO dell'AIEOP, sono stati registrati 758 trapianti, 463 alloTCSE (61%) e 295 aTCSE (39%), effettuati in pazienti in età compresa tra 0 e 18 anni preceduto da un regime di condizionamento che prevedeva la somministrazione di BU  $\pm$  altro. Centosessantasette pazienti (Gruppo A 22%) hanno ricevuto BU IV a dosi variabili secondo un nomogramma basato sul peso corporeo, mentre 591 (Gruppo B 78%), hanno ricevuto BU per os alla dose di 1 mg/kg per 4 volte die per 4 giorni.

Nel Gruppo A si contano 72 alloTCSE (43%) e 95 aTCSE (57%), Le patologie erano rappresentate da Neuroblastoma (48), Sarcoma di Ewing (36), LAM (33), LAL (24), SMD (5), LNH (3), mentre in 18 casi si trattava di patologie non oncologiche.

Nel Gruppo B si contano 391 alloTCSE (66%) e 200 aTCSE (34%). Le patologie erano rappresentate da LAM (160), LAL (32), SMD (30), Neuroblastoma (81), Sarcoma di Ewing (65), LNH (10) mentre in 213 casi si trattava di patologia non oncologica.

La percentuale di tossicità epatica a 30 giorni dal trapianto, secondo Bearman, riportata nell'intero gruppo di pazienti è stata del 18,2% (138/758), di cui 16,9% (50/295) nell'aTCSE e 19% (88/463) nell'alloTCSE.

La percentuale di tossicità epatica secondo Bearman, a 30 giorni dal trapianto, riportata nel Gruppo A è stata del 21,5% (36/167), di cui 18% (17/95) nell'aTCSE e 26% (19/72) nell'alloTCSE.

La percentuale di tossicità epatica secondo

Bearman, a 30 giorni dal trapianto, riportata nel Gruppo B e stata del 17,2% (102/591), di cui 16,5% (33/200) nell'aTCSE e 17,6% (69/391) nell'alloTCSE.

Ottantotto dei 138 pazienti (63%) erano stati sottoposti ad un alloTCSE, 19/36 (53%) nel Gruppo A e 69/102 (67%) nel Gruppo B.

Cinquantatre degli 88 pazienti hanno manifestato una GVHD di grado >II entro 30 giorni dal trapianto, 17/19 (89%) nel Gruppo A e 36/69 (52%) nel Gruppo B.

Dei 138 pazienti che avevano manifestato una tossicità epatica, 13 (9,4%), sono deceduti per Multi Organ Failure (7) o per VOD (6).

Si sono registrati 2 decessi su 36 (5,5%) nel Gruppo A entrambe per MOF. Uno su 95 aTCSE e 1/72 alloTCSE.

Mentre si sono registrati 11 decessi su 102 pazienti (11%) nel Gruppo B, 5 MOF e 6 VOD, nel solo gruppo alloTCSE (391 casi).

## Conclusioni

È evidente la sproporzione esistente tra i due Gruppi A e B considerati. Tale sproporzione non raggiunge la significatività nei aTCSE ma è statisticamente significativa negli alloTCSE ( $P=0.0001$ ) e di questo bisogna tenere conto quando si valuta la pressoché uguale percentuale globale di tossicità epatica secondo Bearman riscontrata tra i due Gruppi.

Altra considerazione riguarda l'eccesso di tossicità epatica registrata tra gli alloTCSE (26% vs 17,6%), appartenenti ai due Gruppi. Negli alloTCSE del Gruppo A (72 casi), vi è una maggiore incidenza di GVHD di grado  $\geq$  II (89%, 17/19) rispetto al Gruppo B (52%, 36/69) ( $P=0.001$ ) che potrebbe giustificare la differenza in termini di tossicità epatica.

Nessuna differenza statistica invece si osserva in termini di tossicità epatica nel confronto tra gli aTCSE dei due gruppi.

È da rimarcare il fatto che ad una tossicità epatica globale che si aggira intorno al 18% (138/758), le morti per MOF o VOD siano inferiori al 10% (13/138) e che tali valori siano particolarmente bassi nel Gruppo A: sia nell'aTCSE (1% vs 0); sia nell'alloTCSE (1,4% vs 2,8%).

Sarà interessante valutare se alla maggiore incidenza di GVHD e minore mortalità per tossicità epatica riscontrata negli alloTCSE del Gruppo A rispetto al Gruppo B, corrisponderà

anche un migliore out come.

Basandosi su questi risultati, si può affermare che nel trapianto autologo od allogeneico in età pediatrica, regimi di condizionamento o ablativi contenenti BU IV  $\pm$  altro, non espongono il paziente ad un maggior rischio di tossicità epatica e tanto meno ad un maggiore rischio di mortalità quando confrontati con regimi di condizionamento o ablativi contenenti BU per os  $\pm$  altro.

## Bibliografia

- Hassan M, Ljungman P, Bolme P et al. Busulfan Bioavailability. *Blood* 1994;84:2144-50.
- Schuler US, Ehrasm M, Schneider A et al. Pharmacokinetics of intravenous busulfan and evaluation of the bioavailability of the oral formulation in conditioning for haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:241-4.
- Grochow LB. Busulfan disposition: the role of therapeutic monitoring in bone marrow transplantation induction regimens. *Seminars in Oncology* 20 1993;(Suppl 4):18-25.
- Slattery JT, Sanders JE, Buckner CD et al. Graft rejection and toxicity following bone marrow transplantation in relation to busulfan pharmacokinetics. *Bone Marrow Transplant* 1995;16:31-42.
- Dix SP, Wingard JR, Mullins RE et al. Association of busulfan area under the curve with veno-occlusive disease following BMT. *Bone Marrow Transplant* 1996;17:225-30.
- Copelan EA, Bechtel TP, Avalos BR et al. Conditioning regimens : Busulfan levels are influenced by prior treatment and are associated with hepatic veno-occlusive disease and early mortality but not with delayed complications following marrow transplantation. *Bone marrow Transplant* 2001;27:1121-4.
- Ljungman P, Hassan M, Bekassy AN et al. High busulfan concentrations are associated with increased transplant related mortality in allogeneic bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transplant* 1997;20:909-13.
- Slattery JT, Clift RA, Buckner CD et al. Marrow transplantation for chronic myeloid leukaemia: the influence of busulfan levels on the outcome of transplantation. *Blood* 1997;89:3055-60.
- Radich JP. HLA-matched related hematopoietic cell transplantation for chronic-phase CML using Targeted busulfan and cyclophosphamide preparative regimen. *Blood* 2003;102:31-5.
- Deeg HJ. Conditioning with targeted busulfan and cyclophosphamide for hemopoietic stem cell transplantation from related and unrelated donors in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 2002;100:1201-7.
- Andersson BS, Kashyap A, Gian V et al. Conditioning therapy with intravenous busulfan and cyclophosphamide (IV BuCy2) for hematologic malignancies prior to allogeneic stem cell transplantation: a phase II study. *Biol Blood & Marrow Transplant* 2002;8:145-54.
- Shimoni A, Biclora B, Toren A et al. Intravenous busulfan-based conditioning prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: myeloablation with reduced toxicity. *Exp Hematol* 2003;31:428-34.
- Kashyap A, Wingard J, Cagnoni P et al. Intravenous versus oral busulfan as part of a busulfan/cyclophosphamide preparative regimen for allogeneic stem cell transplantation: decreased incidence of hepatic veno-occlusive disease (HVOD), HVOD-related mortality, and overall 100 day mortality. *Biol Blood & Marrow Transplant* 2002;8:493-500.
- Sobocinsky KA, Thal PF, Bekel N et al. Matched Pair Analysis of IV vs PO Busulfan as conditioning Agent Prior to Transplantation. Session Type: Oral Session. *Blood* 104: ASH ABSTR 349.
- Dalle HJ, Wall D, Theoret Y et al. Intravenous busulfan for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in infants: clinical pharmacokinetics results. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32:647-51.
- Nguyen L, Fuller D, Lennon S et al. I.V. Busulfan in pediatric: a novel dosing to improve safety/efficacy for hemopoietic progenitor cell transplantation recipients. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:979-87.
- Zwaveling J, Bredius RGM, Cremers SCLM et al. Intravenous busulfan in children prior stem cell transplantation: study of pharmacokinetics in association with early clinical outcome and toxicity. *Bone marrow Transplant* 2005;35:17-23.
- Oechtering D, Sciltmeyer B, Hempel G et al. Toxicity and pharmacokinetics of i.v. busulfan in children before stem cell transplantation. *Anticancer Drugs* 2005;16:337-44.
- Takamatsu Y, Ogata K, Yamauchi K et al. An evaluation of Busulfan Pharmacokinetics in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *JPN J Clin Oncol* 23: In Press, 2005.
- Corbacioglu Selim et al. Incidence of Venous Occlusive Disease with iv in Busulfan Children is higher than Expected: Preliminary results of the VOD-DF Trial. ASH Fifty-first annual meeting, December 5-8, 2009, New Orleans, Louisiana, in *Blood* Vol 114, no 22, Abs n 3344.

# Nuovi approcci al paziente emofilico

L. Banov, A.C. Molinari

*Centro di Riferimento Regionale per le Malattie Emorragiche  
Istituto Scientifico Giannina Gaslini, Genova*

## Riassunto

L'emofilia è una patologia cronica senza possibilità di trattamento risolutivo. La terapia consiste nella somministrazione endovenosa di concentrati del fattore carente che possono essere somministrati immediatamente dopo un evento emorragico, al fine di limitarne le conseguenze, o secondo regolari schemi di profilassi, nel tentativo di prevenire le emorragie.

La sicurezza in merito alla possibilità di trasmettere infezioni dei concentrati ricombinanti ha migliorato drammaticamente la qualità di vita dei bambini emofilici e dei familiari. I concentrati ottenuti con la tecnologia del DNA ricombinante per la maggior sicurezza in rapporto alla possibile trasmissione di agenti infettanti sono raccomandati come la terapia di scelta in Italia e in diversi paesi del mondo. Oggi la profilassi primaria è raccomandata negli emofilici di tutte le età e l'efficacia nei bambini è scientificamente dimostrata. Gli inibitori, alloanticorpi che si sviluppano nel 20-30% dei pazienti contro il fattore VIII infuso vanificando la terapia sostitutiva, sono la principale complicazione dell'emofilia ai giorni nostri. La profilassi avrebbe un effetto protettivo sullo sviluppo di inibitori soprattutto se iniziata precocemente. La venipuntura periferica estemporanea è l'accesso venoso raccomandato nel bambino emofilico. I cateteri venosi centrali sono utilizzati da oltre venticinque anni negli emofilici; i pazienti emofilici gravi con un CVC sono circa il 30%. Recentemente è stato introdotto l'uso della Fistola Arterio Venosa come alternativa ai CVC. In generale ai bambini emofilici si consigliano sport come il nuoto che aiuta a sviluppare e rinforzare il sistema mio - articolare evitando rischi di traumi ed eccessivo stress articolare ma recentemente è stato dimostrato che anche attività sportive pesanti non aumentano il rischio di emorragia.

## Introduzione

L'emofilia è una patologia cronica senza possibilità di trattamento risolutivo.

Le manifestazioni cliniche, a parte le emorragie cerebrali e degli organi interni, sono le emorragie anche spontanee che, se manifestatesi nelle articolazioni, portano a evoluzione cronica estremamente invalidante in un'artropatia caratterizzata da dolore cronico, ipotrofia muscolare, deformità e anchilosi.

La terapia consiste nella somministrazione endovenosa di concentrati del fattore carente che possono essere somministrati immediatamente dopo un evento emorragico (on demand) al fine di limitarne le conseguenze o secondo regolari schemi di profilassi, nel tentativo di prevenire le emorragie. Nel passato gli emofilici avevano elevate probabilità di morire in età infantile o adolescenziale. Oggi grazie alla sempre maggior disponibilità di concentrati di fattore VIII efficaci e sicuri questi pazienti possono aspirare, almeno nei paesi più sviluppati, a una vita normale con un regolare inserimento nella società e nel lavoro.<sup>1,2</sup>

## La scelta dei concentrati

L'evoluzione della terapia con concentrati nell'emofilia negli ultimi cinquant'anni ha rivoluzionato le modalità di cura dei bambini emofilici.

Negli anni 60 fu scoperta la possibilità di usare la frazione crioprecipitata del plasma, separata tramite centrifugazione e poi congelata, ricca in fattore VIII, per una terapia sistematica degli eventi emorragici. Negli anni 70 si diffusero i liofilizzati da pool di donatori grazie alla pratica regolare della plasmaferesi. Le prime segnalazioni d'inibitori risalenti al 1940 furono confermate ed esplosero casi di epatite che obbligarono a selezionare i donatori per HBV. Si era arrivati al traguardo della concentrazione di 1 U di FVIII/ml e i prodotti si diffondevano rapidamente. Cominciava l'era del trattamento domiciliare e, in alcuni paesi, della profilassi. Fu un cambiamento radicale per la vita degli emofilici.

La tragedia degli anni successivi, fino ai primi anni 80, è ancora viva nella comunità emofilica. Sull'onda dell'entusiasmo della disponibilità e dell'efficacia dei concentrati, molti emofilici presero a praticare una vita

molto più attiva, inserendosi nel lavoro e praticando attività sportiva. Le richieste di prodotti aumentavano e le ditte incrementarono la raccolta di plasma. L'epatite NonA-NonB fu il primo flagello, anche se non si conoscevano ancora le complicanze a lungo termine di quella che ora conosciamo come Epatite C; quasi contemporaneamente esplose l'epidemia di AIDS che portò a morte migliaia di emofilici. Seguì un periodo di grande sconforto e molti emofilici rifiutarono il trattamento. Solo alla fine degli anni 80 s'iniziò ad avere concentrati sicuri in merito al rischio di trasmissione di HIV, HBV e HCV. La selezione dei donatori e i vari metodi d'inattivazione virale (solvente detergente, trattamento al calore secco o umido, pastorizzazione) sono ormai regolarmente impiegati nella lavorazione dei concentrati plasma derivati.

Il cambiamento radicale però avvenne solo alla fine degli anni 80 con lo sviluppo di tecnologie del DNA ricombinante, la clonazione del gene del Fattore VIII e poi del Fattore IX, e dal perfezionamento di tecniche di purificazione proteica che consentirono di produrre concentrati di Fattore VIII e IX ricombinanti molto puri.<sup>3</sup>

La sicurezza in merito alla possibilità di trasmettere infezioni dei concentrati ricombinanti ha migliorato drammaticamente la qualità di vita dei bambini emofilici e dei familiari.<sup>4</sup>

I concentrati ottenuti con la tecnologia del DNA ricombinante per la maggior sicurezza in rapporto alla possibile trasmissione di agenti infettanti sono raccomandati come la terapia di scelta in Italia e in diversi paesi del mondo quali Stati Uniti, Canada, Svezia, Regno Unito, Spagna e Regione Basca, Olanda, Australia, Nuova Zelanda, Islanda.

Per incrementare la sicurezza in merito alla possibile trasmissione d'infezioni alcuni concentrati di Fattore VIII ricombinante di seconda generazione sono sottoposti a speciali procedure che riducono al minimo possibile tale rischio:<sup>5</sup> sono ormai disponibili concentrati di Fattore VIII, attribuibili alla terza generazione perché non incontrano traccia di proteine umane durante tutta la fase della lavorazione, teoricamente ancora più sicuri in merito al rischio di trasmettere infezioni e tra loro comparabili in termini di efficacia.<sup>6,7</sup>

## Schemi di trattamento

Con la disponibilità dei primi concentrati di Fattore VIII e IX iniziò l'era del trattamento domiciliare. Il trattamento era somministrato 'on demand' cioè il prima possibile dopo un'emorragia spontanea o dopo un trauma.

Ben presto in Svezia, partendo dall'osservazione che i pazienti con emofilia moderata (livello residuo di fattore VIII o IX tra 1 e 5%) presentavano una ridotta incidenza di emorragie e raramente sviluppavano artropatia severa, basandosi sul presupposto che la severità dell'artropatia potesse essere limitata riducendo il numero di sanguinamenti articolari, pensarono di utilizzare infusioni profilattiche (cioè regolari e somministrate prima, e allo scopo di prevenirli, degli eventi emorragici) di fattore VIII. Ben presto emerse che la profilassi riduceva il numero e la gravità degli eventi emorragici, e dopo venticinque anni di profilassi, fu dimostrato che i bambini così trattati avevano parametri ortopedici e radiologici nettamente migliori di quelli trattati 'on demand'.

La profilassi oggi è definita come la somministrazione continua (intesa per almeno quarantasei settimane con l'intento di attuarla per 52), a lungo termine, di concentrati di fattori della coagulazione prima che occorrono, e allo scopo di prevenire, gli eventi emorragici. La profilassi primaria dovrebbe iniziare comunque prima dei due anni, indipendentemente dal manifestarsi di un primo emartro.<sup>8</sup>

Oggi la profilassi primaria è considerata il trattamento di scelta. È raccomandata negli emofilici di tutte le età e l'efficacia nei bambini è scientificamente dimostrata<sup>8</sup>; infatti, un recente studio randomizzato ha dimostrato che, dopo sei anni di follow up in 65 bambini affetti da emofilia A grave, i 32 trattati con una profilassi standard (25 UI/kg a gg alterni) confrontati con 33 trattati aggressivamente on demand (40 UI/kg all'esordio dell'emartro seguite da 20 UI/kg dopo 24 e 72h) avevano una riduzione di sei volte del rischio di sviluppare un danno articolare.<sup>9</sup>

Gli inibitori sono la principale complicazione dell'emofilia ai giorni nostri. Si tratta di anticorpi che si sviluppano nel 20-30 % dei pazienti contro il fattore VIII infuso vanificando la terapia sostitutiva somministrata. Molti sono i diversi fattori di rischio storicamente presi in considerazione in merito allo sviluppo di inibitori.<sup>10</sup>

La profilassi avrebbe un effetto protettivo sullo sviluppo di inibitori soprattutto se iniziata precocemente e prevenendo altri fattori di rischio quali chirurgia elettiva per attuazione di accesso venoso; l'esperienza di due centri tedeschi dimostrerebbe che una profilassi settimanale a base dosi (25 UI/Kg) iniziata precocemente (mediana 10,7 mesi) dopo il primo episodio emorragico ridurrebbe notevolmente

l'insorgenza di inibitori confrontato con la profilassi standard (rispettivamente 1/26 contro 14/30).<sup>11</sup>

Lo schema profilattico utilizzato in Italia prevede 25-30 U di FVIII 3 volte la settimana nell'emofilia A e 30-40 U di FIX due volte la settimana nell'emofilia B.<sup>12</sup>

## Il problema dell'accesso venoso

La venipuntura periferica estemporanea è l'accesso venoso raccomandato nel bambino emofilico, in quanto scevro da complicazioni. Inevitabilmente, in molti bambini, di fronte alla necessità di ripetute e continue infusioni per la profilassi o ancor più per l'immunotolleranza è necessario posizionare un accesso venoso stabile che consenta la terapia domiciliare.

I cateteri venosi centrali (CVC) sono utilizzati da oltre venticinque anni negli emofilici; adesso i pazienti emofilici gravi con un CVC sono circa il 30%. I CVC offrono indubbi vantaggi: la prontezza del trattamento sostitutivo nel paziente trattato on demand, favoriscono la compliance nei pazienti in profilassi e rendono perseguibile la immunotolleranza. L'accesso venoso più utilizzato quanto le vene periferiche sono poco accessibili è il catetere tunnel-

lizzato totalmente impiantabile (PORT), che rimane comunque gravato da complicanze infettive (0,2-2/1000 giorni catetere) e trombotiche, documentate in una percentuale variabile dal 5 all'80 % dei cateteri impiantati in bambini emofilici.<sup>13</sup> Recentemente è stato introdotto l'uso della Fistola Artero Venosa come alternativa ai CVC.<sup>14,15</sup>

## Lo Sport

La diffusione della pratica della profilassi ha migliorato notevolmente la qualità di vita dei bambini emofilici e delle loro famiglie. Cionondimeno, la pratica sportiva per questi pazienti rimane spesso un grosso interrogativo, in merito al tipo di sport da consigliare e all'intensità della pratica da permettere. In generale ai bambini emofilici si consiglia il nuoto che aiuta a sviluppare e rinforzare il sistema mio - articolare evitando rischi di traumi ed eccessivo stress articolare. Tale strategia comporta per molti bambini (e per alcuni genitori) la rinuncia alle loro aspirazioni limitandone la qualità di vita.

Un recente articolo del gruppo di Denver confronta retrospettivamente, nel periodo 2005-2007, la frequenza di emorragie e lo sviluppo di artropatia in un gruppo di 37 bambini,

**Tabella 1. Classificazione delle attività sportive secondo la National Hemophilia Foundation (USA). Tra parentesi il numero dei bambini inclusi nello studio<sup>16</sup> che la praticavano.**

High impact	Low impact
Basketball (28)	Circuit weight training (7)
Baseball (5)	Cross country skiing (2)
Bowling (2)	Cycling (46) <sup>b</sup>
Flag football (3)	Frisbee golf (12)
Football (American) (14) <sup>a</sup>	Golf (17)
Gymnastics (1)	Hiking (20)
Hockey (4) <sup>a</sup>	Marching band (2)
Karate (8)	Recess/PE (19)
Kayaking (2)	Swimming (36)
Mountain biking (2)	Tee ball (3)
Rodeo (3)	Walking (16)
Rollerblading (11) <sup>b</sup>	
Running/jogging (11)	
Scooter (20) <sup>b</sup>	
Skateboarding (12) <sup>b</sup>	
Skiing (4) <sup>b</sup>	
Snowboarding (1)	
Soccer (16) <sup>c</sup>	
Softball (1)	
Tae kwondo (4)	
Tennis (11)	
Track and field (1)	
Trampoline (1)	

**Tabella 2. Risultati dello studio (16) sulle differenze tra bambini emofilici in profilassi che praticano attività sportive ad alto o basso rischio di danno articolare.**

Parameter	High impact <sup>a</sup>	Low impact	P
No. of subjects	27	10	-
No. of seasons of participation	288	48	-
Met criteria for participation in $\geq 2$ athletic activities in a given season, n (%)	20 (74)	5 (50)	0.24
Used prophylaxis $\geq 2$ times per week, n (%)	28 (88)	8 (80)	0.47
$\geq 1$ target joint before participation, n (%)	86 (16.2)	4 (10.8)	0.41
No. of joint hemorrhages per each season of participation, median (range)	0.05 (0.0-4.00)	0.50 (0.00-2.00)	0.06
No. of injuries per each season of participation, median (range)	0.00 (0.00-1.00)	0.00 (0.00-0.25)	0.25
Developed $\geq 1$ new target joint during participation, n (%)	1 (4)	0 (0)	0.998

<sup>a</sup>With or without additional low-impact activities.

in età scolare, affetti da emofilia A o B severa, trattati profilatticamente, che praticano attività sportive, definite, secondo i criteri della Fondazione statunitense dell'emofilia 'ad alto impatto' o a basso impatto sulle articolazioni (Figura 1). In breve, gli autori non riscontrano differenze tra i due gruppi in merito allo sviluppo o all'evoluzione dell'artropatia né all'incidenza di traumi ed emartri (Figura 2).<sup>16</sup>

concentrati, un frequente rito familiare che talvolta comporta problemi di compliance e richiede il posizionamento di CVC che costituiscono un importante fattore di rischio per trombosi e infezioni. L'imminente immissione sul mercato di prodotti a lunga emivita, che ridurranno la frequenza delle infusioni a una ogni 7-10 gg, costituirà un'ulteriore decisiva svolta verso tale traguardo.<sup>2</sup>

## Conclusioni

La disponibilità praticamente illimitata nei paesi avanzati, di concentrati di fattore VIII e IX sicuri e la pratica della profilassi ha rivoluzionato la qualità di vita dei bambini emofilici e delle loro famiglie, comprimendo moltissimo le limitazioni e consentendo loro di aspirare a una vita normale. Purtroppo la terapia sostitutiva comporta ancora un sostanziale rischio di sviluppare inibitori e rimane lo scoglio della regolare somministrazione endovenosa dei

## Bibliografia

1. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet* 2003;361:1801-9.
2. Powell JS. Recombinant factor VIII in the management of hemophilia A: current use and future promise. *Ther Clin Risk Manag* 2009;5:391-402.
3. Mannucci PM. Back to the future: a recent history of haemophilia treatment. *Haemophilia* 2008;3:10-8.
4. Franchini M, Coppola A, Molinari AC et al. Forum on: the role of recombinant factor VIII in children with severe haemophilia A. *Haemo-*

*philia* 2009;15:578-86.

5. Lee DC, Miller JL, Petteway SR Jr. Pathogen safety of manufacturing processes for biological products: special emphasis on KOGENATE Bayer. *Haemophilia* 2002;8:6-9.
6. Di PJ, Smith MP, Klamroth R et al. ReFacto and Advate: a single-dose, randomized, two-period crossover pharmacokinetics study in subjects with haemophilia A. *Haemophilia* 2007;13:124-30.
7. Meeks SL, Josephson CD. Should hemo-philia treaters switch to albumin-free recombinant factor VIII concentrates. *Curr Opin Hematol* 2006;13:457-61.
8. Coppola A, Franchini M, Tagliaferri A. Prophylaxis in people with haemophilia. *Thromb Haemost* 2009;101:674-81.
9. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007;357:535-44.
10. Astermark J, Lacroix-Desmazes S, Reding MT. Inhibitor development. *Haemophilia* 2008;14:36-42.
11. Mancuso ME, Graca L, Auerswald G, Santagostino E. Haemophilia care in children—benefits of early prophylaxis for inhibitor prevention. *Haemophilia* 2009;15: 8-14.
12. Gringeri A. Treatment protocol of haemophilia and other congenital bleeding disorders in Italy. Italian Association of Hemophilia Centers (AICE). *Haemophilia* 1998;4:423-4.
13. Ljung R. The risk associated with indwelling catheters in children with haemophilia. *Br J Haematol* 2007;138:580-6.
14. McCarthy WJ, Valentino LA, Bonilla AS et al. Arteriovenous fistula for long-term venous access for boys with hemophilia. *J Vasc Surg* 2007;45:986-90.
15. Mancuso ME, Berardinelli L, Beretta C et al. Improved treatment feasibility in children with hemophilia using arteriovenous fistulae: the results after seven years of follow-up. *Haematologica* 2009;94:687-92.
16. Ross C, Goldenberg NA, Hund D, Manco-Johnson MJ. Athletic participation in severe hemophilia: bleeding and joint outcomes in children on prophylaxis. *Pediatrics* 2009; 124: 1267-72.

# Deferasirox: l'esperienza nel tempo

S. Perrotta e M. Casale

Dipartimento di Pediatria "F. Fede", Seconda Università degli Studi di Napoli, Napoli

Il sovraccarico di ferro è una complicanza ben nota del regime trasfusionale regolare, rappresentando la maggiore causa di morbilità e mortalità nei pazienti in regime trasfusionale cronico; ed è stato dimostrato che la terapia ferrochelante ha radicalmente modificato la curva di sopravvivenza nei pazienti talassemici regolarmente trasfusi.

In Italia la talassemia è un problema sanitario molto rilevante che coinvolge un gran numero di medici che oggi, grazie ai notevoli avanzamenti della ricerca scientifica, dispongono di strumenti innovativi in grado di operare un continuo miglioramento nel management della malattia. I dati a lungo termine attualmente disponibili sull'utilizzo del deferasirox (DFX) sono considerati tra i maggiori risultati ottenuti dalla più recente ricerca clinica nell'ambito della talassemia major (TM).

Tuttavia, in seguito alle pressioni migratorie degli ultimi decenni, è stata registrata la comparsa di nuovi difetti globinici non tradizionalmente presenti sul nostro territorio che richiedono lo sviluppo di competenze capaci di affrontare un problema in rapida evoluzione.

Finora la letteratura scientifica è stata carente di dati solidi e riproducibili in merito al reale impatto del sovraccarico di ferro sullo sviluppo di complicanze d'organo e sulla mortalità nelle varie anemie trasfusionali dipendenti. Per tale ragione, il medico si trova di fronte alla reale difficoltà nel decidere quando e come prescrivere la terapia ferrochelante nelle anemie non talasemiche, non essendo stati stabiliti il timing e il valore soglia critico per lo sviluppo di complicanze d'organo e non essendo stato dimostrato il reale impatto sulla mortalità e morbilità nelle diverse forme di anemia. Queste considerazioni assumono particolare rilievo trattandosi di pazienti con malattie croniche complesse, nei quali le indicazioni alla prescrizione di una terapia vanno valutate attentamente alla luce del reale beneficio, dei possibili effetti collaterali, della compliance e dei costi per il sistema sanitario. Attualmente il DFX è l'unico chelante sottoposto a valutazione prospettica in pazienti affetti da vari tipi di anemie non talasemiche trasfusionali dipendenti con sovraccarico di ferro.<sup>1</sup>

## Deferasirox: proprietà farmacologiche

Un farmaco ferrochelante "ideale" dovrebbe possedere caratteristiche che permettono una somministrazione semplice e ben accettata dal paziente, come quella orale; una lunga emivita plasmatica, affinché il numero di somministrazioni giornaliere sia il più basso possibile a fronte di stabili e persistenti livelli circolanti del farmaco per una continua protezione dagli effetti tossici del ferro; un'alta efficacia nel chelare e formare complessi stabili con il ferro libero non legato alla transferrina (NTBI), che è quello cataliticamente attivo; la capacità di chelare il ferro depositato in organi target, come fegato e ghiandole endocrine, ma soprattutto nel cuore, dal momento che la cardiopatia secondaria a sovraccarico trasfusionale di ferro è la maggiore causa di mortalità nei soggetti in regime trasfusionale cronico. Inoltre viene richiesto un indice terapeutico alto e l'assenza di effetti collaterali.

Il DFX è il più giovane chelante oggi disponibile. È un legante tridentato selettivo per il ferro, che viene chelato con alta affinità in un rapporto 2:1. Il DFX ha una bassa affinità per zinco e rame e non causa una diminuzione costante dei livelli sierici di tali metalli. Viene somministrato per via orale e la sua lunga emivita permette la monosomministrazione giornaliera, mantenendo una concentrazione plasmatica del farmaco persistentemente nel range terapeutico.

Lo studio pivotale di confronto ha dimostrato la non inferiorità del DFX nei confronti della Deferoxamina (DFO) nell'analisi totale dei 586 pazienti affetti da TM e sovraccarico di ferro dovuto ad emotrasfusioni. Un'analisi post-hoc di questo studio ha evidenziato che nel sottogruppo di pazienti con concentrazione di ferro epatico (LIC)  $\geq 7$  mg Fe/g peso secco trattati con DFX (20 e 30 mg/kg) o DFO (da 35 a  $\geq 50$  mg/kg) sono stati raggiunti i criteri di non inferiorità. Tuttavia nei pazienti con concentrazione di ferro epatico (LIC)  $< 7$  mg Fe/g peso secco trattati con DFX (5 e 10 mg/kg) o DFO (da 20 a 35 mg/kg) non è stata stabilita la non inferiorità a causa dello squilibrio della dose dei due chelanti, in quanto ai pazienti in trattamento con DFO era permesso di rimanere alla dose assunta nella fase di pre-

studio anche se maggiore della dose specificata dal protocollo.<sup>2</sup>

Dati molto recenti indicano che il DFX è in grado di controllare i livelli plasmatici di NTBI, che è la quota maggiormente tossica per i tessuti, soprattutto grazie alla sua persistente protezione chelante. È noto che solo una piccola quota di ogni farmaco ferrochelante è in grado di legare il ferro e rimuoverlo, prima di essere metabolizzato ed eliminato dall'organismo. La quota di DFX non legata al ferro, essendo metabolizzata ed eliminata attraverso il fegato e il tratto GI, probabilmente viene riassorbita attraverso il circolo entero-epatico e la sua attività chelante è più prolungata e persistente, a differenza degli altri due farmaci disponibili. Alle dosi standard, DFO e deferiprone (DFP), somministrati in monoterapia, non sono in grado di mantenere bassi i livelli di ferro libero plasmatico, perché tra le somministrazioni si assiste ad un aumento rebound,<sup>3</sup> mentre è stato dimostrato che il DFX, somministrato una sola volta al giorno, riduce notevolmente il ferro libero plasmatico fino alla successiva somministrazione, perché le concentrazioni plasmatiche di DFX rimangono entro il range terapeutico anche quando raggiungono il valore più basso nell'intervallo tra due somministrazioni successive. I dati dell'EPIC study dimostrano che la riduzione del ferro libero plasmatico sotto il livello di normalità si mantiene per tutti i 12 mesi di studio.<sup>4</sup> L'analisi di un sottogruppo di pazienti arruolati nell'ESCALATOR study presenta dati simili in merito.<sup>5</sup>

Va notato che i livelli di ferro libero plasmatico si mantengono sotto la soglia di normalità anche prima della somministrazione di DFX dopo 12 settimane di trattamento nell'EPIC study<sup>4</sup> e dopo 16 settimane nell'ESCALATOR study.<sup>5</sup> Questi dati fanno supporre che mantenendo continuamente il ferro libero plasmatico a valori normali si riduce, e potenzialmente si annulla, il rischio di danno cellulare da produzione di radicali liberi dell'ossigeno e questo potrebbe suggerire che il trattamento con DFX può avere un effetto protettivo a lungo termine sullo sviluppo del danno d'organo ferro-correlato. Queste ipotesi diventano molto più interessanti se messe in correlazione con i dati oggi disponibili in merito al minore rischio di complicanze d'organo da sovraccarico di ferro in pazienti con anemia drepanocitica (SCD).

Si ipotizza che i soggetti con SCD possano essere protetti dal danno ossidativo indotto dall'accumulo di ferro, in quanto la componente infiammatoria caratteristica della malattia sarebbe in grado di inibire il rilascio in circolo del ferro libero, compartimentalizzandolo in aree protette del sistema reticoloendoteliale e riducendo il suo effetto tossico a carico dei tessuti. Questa ipotesi viene confermata dall'osservazione di più bassi livelli di ferro NTBI e da un indice di saturazione della transferrina minore nell'anemia drepanocitica rispetto alla talassemia major.<sup>6</sup> È ragionevole ipotizzare che se la componente infiammatoria indotta dalla peculiare fisiopatologia dell'SCD riduce il ferro libero plasmatico e in questo modo protegge dal danno d'organo, ci si può attendere lo stesso effetto protettivo dall'utilizzo del DFX in quanto è in grado di mantenere persistentemente sotto la soglia di normalità il valore di ferro libero plasmatico.

Oltre alla capacità di rimuovere il ferro labile plasmatico, un'altra proprietà farmacologica importante per un farmaco ferrochelante è la capacità di rimuovere il ferro depositato a livello cellulare e in particolare nel tessuto miocardico. Studi preclinici<sup>7</sup> e reports preliminari di studi clinici hanno dimostrato che il DFX è in grado di rimuovere il ferro cardiaco, avendo accesso al pool di ferro labile intracellulare. È stato dimostrato che DFX e DFP hanno più rapido accesso al ferro labile intracellulare a livello cardiaco rispetto alla DFO<sup>8</sup> e, nonostante i limiti di applicabilità *in vivo* di questi risultati, si ipotizza un possibile effetto cardioprotettivo di questi due chelanti. Anche in questo caso è interessante correlare le proprietà farmacologiche con i dati presenti in letteratura.

Molto recentemente sono stati presentati i risultati del primo studio prospettico multicentrico sull'efficacia del DFX nel management del sovraccarico cardiaco di ferro in pazienti con TM.<sup>9</sup> In particolare, nei pazienti senza sovraccarico cardiaco di ferro, ovvero con T2\* e frazione di eiezione del ventricolo sinistro (FE) nella norma, è stato osservato un aumento sta-

tisticamente significativo della FE rispetto al basale dopo un anno di trattamento con DFX. Non è ancora chiaro quale sia il meccanismo fisiopatologico e si discute sul significato clinico dell'aumento della FE in pazienti che presentano una contrattilità cardiaca e una FE entro i limiti della norma. L'esperienza clinica mostra che l'aumento della FE può precedere l'aumento del T2\*, perché la prima riflette la capacità contrattile cardiaca mentre il secondo riflette i depositi di ferro a livello cardiaco. Dall'analisi critica di tutti questi dati, si può ipotizzare che il DFX, così come il DFP, avendo rapido accesso al ferro labile cardiaco,<sup>8</sup> possano prevenire il danno mitocondriale ferro-correlato, con rapido ripristino e mantenimento della funzione mitocondriale e della produzione di ATP, necessari per una normale contrazione dei cardiomiociti.<sup>10</sup> L'aumento della FE in pazienti trasfusione-dipendenti senza sovraccarico cardiaco di ferro e contrattilità cardiaca nella norma, potrebbe suggerire l'esistenza di una malattia cardiaca subclinica, causata dall'effetto tossico del ferro a livello subcellulare, innanzitutto a carico dei mitocondri, che può essere prevenuta efficacemente dal DFX e dal DFP, in quanto questi due farmaci hanno accesso al ferro libero intracellulare a livello cardiaco.

Studi di farmacocinetica molto recenti hanno tentato di spiegare la scarsa risposta al dosaggio pieno di DFX in alcuni pazienti. È stato osservato che la variabile maggiormente correlata ad una risposta inadeguata al trattamento è la differente biodisponibilità, che può essere dovuta a molti fattori come l'assorbimento, l'effetto di primo passaggio, il transito intestinale e la differente attività di trasportatori di anioni organici, dovuti a polimorfismi farmacogenomici.<sup>11</sup> Sebbene non conclusivi, questi dati rappresentano l'interessante tentativo di spiegare in termini farmacocinetici differenze individuali e di personalizzare la terapia ferrochelante in quei pazienti con risposta inadeguata, individuando regimi alternativi come la somministrazione della dose totale

due volte al giorno o il ricorso a dosaggi più elevati. Infatti questi dati confermano la conoscenza comune che l'efficacia di un farmaco ferrochelante non dovrebbe essere considerata come una proprietà intrinseca e isolata della molecola ma piuttosto come una funzione condizionata da molte altre variabili intra e interindividuali che possono determinare il successo o l'insuccesso della terapia del sovraccarico di ferro.

## Applicazioni cliniche della terapia con deferasirox in varie forme di anemia

### Talassemia Major

Le attuali indicazioni per la Talassemia Major (TM) raccomandano di iniziare la terapia ferrochelante prima che il sovraccarico di ferro possa determinare i suoi effetti tossici. Nella pratica clinica il livello soglia per l'inizio della terapia, sebbene non formalmente dimostrato, è stato individuato nel raggiungimento di valori di ferritina persistentemente  $\geq 1000$  ng/dl o dopo 10-20 trasfusioni.<sup>12</sup>

Il DFX si è dimostrato efficace nel trattamento del sovraccarico di ferro trasfusionale, riducendo, con effetto dose-dipendente, la ferritina sierica e la LIC.<sup>2</sup> I dati provenienti da studi di estensione di diversi trials clinici (105E-108E)<sup>13</sup> dimostrano l'efficacia del DFX sui livelli di ferritina sierica per follow up di circa 5 anni.

È ormai noto che il dosaggio del farmaco deve essere stabilito in riferimento alla gravità del sovraccarico di ferro e all'obiettivo terapeutico che deve essere raggiunto (mantenimento in pareggio o negativizzazione del bilancio del ferro), in linea con l'intake trasfusionale<sup>14</sup> (Tabella 1). Si raccomandano dosaggi di 20 mg/kg/die in pazienti con intake trasfusionale medio (0,3-0,5 mg/kg/die) e di  $\geq 30$  mg/kg/die nei pazienti con alto intake trasfusionale ( $>0,5$  mg/kg/die) o con grave sovraccarico di ferro corporeo totale per ridurre il sovraccarico di ferro; mentre nei pazienti con basso intake trasfusionale ( $<0,3$  mg/kg/die) nei quali l'obiettivo terapeutico è il mantenimento del bilancio netto del ferro possono essere utilizzate dosi di 10-15 mg/kg/die.<sup>12</sup> L'EPIC trial<sup>15</sup> mostra che l'approccio più corretto alla terapia ferrochelante è stabilire la dose iniziale di DFX in riferimento alle richieste trasfusionali, assegnando dosaggi di 10 mg/kg/die a pazienti che richiedono  $<2$  unità di emazie concentrate mensili, 20 mg/kg/die per richieste trasfusionali 2-4 unità mensili e 30 mg/kg/die per richieste trasfusionali  $>4$  unità mensili, valutando ogni tre mesi i markers di efficacia e sicurezza, adattando continuamente la dose, con modifiche di 5 o 10 mg/kg/die. I risultati del primo anno di valuta-

**Tabella 1. Relazione tra il tasso trasfusionale, i cambiamenti della LIC e la dose di DFX (mod TIF 2008).**

Trasfusionale	% di pazienti	Cambiamenti della LIC alla dose di DFX 20 mg/kg/die	Cambiamenti della LIC alla dose di DFX 30 mg/kg/die
Bassa (intake trasfusionale $<0,3$ mg/kg/die)	24%	- 4 mg/g dw	- 9.5 mg/g dw
Intermedia (intake trasfusionale 0,3-0,5 mg/kg/die)	59%	- 2 mg/g dw	- 9.0 mg/g dw
Alta (intake trasfusionale $>0,5$ mg/kg/die)	17%	+ 1.8 mg/g dw	- 4 mg/g dw

zione mostrano che il successo terapeutico non può prescindere dalla continua valutazione di variabili strettamente associate alla terapia ferrochelante come l'intake trasfusionale di ferro e la gravità del sovraccarico marziale e che si può aumentare l'efficacia e ridurre gli effetti collaterali della terapia, sorvegliando strettamente tutti questi parametri.

Adattare la dose del farmaco all'intake trasfusionale di ferro è una regola già stabilita da decenni per la DFO, validata oggi anche per il DFX.<sup>14</sup> L'intake trasfusionale di ferro non è un parametro fisso ma può essere condizionato da diversi fattori, come qualità delle unità di emazie trasfuse, alloimmunizzazione, ipersplenismo, farmaci per comorbidità concomitanti come ipertensione polmonare o epatite C; per tale ragione è necessaria una periodica valutazione di questo parametro. Se il paziente non presenta la risposta attesa alla terapia ferrochelante, con aumento degli indici di sovraccarico di ferro, va valutata la possibilità di aumentare ulteriormente il dosaggio, considerando il rischio degli effetti collaterali oppure di cambiare farmaco ferrochelante, considerando che esistono delle differenze individuali nel metabolismo e nell'eliminazione delle molecole, ma soprattutto che la scarsa compliance è la causa maggiore di insuccesso terapeutico. L'approccio alla terapia ferrochelante va individualizzato anche in base alla gravità del sovraccarico di ferro che determina di conseguenza l'obiettivo terapeutico. Le attuali indicazioni stabiliscono che pazienti con LIC >15 mg/g/dw o con insufficienza cardiaca debbano essere trattati con una terapia intensiva in grado di ridurre molto rapidamente i depositi di ferro corporeo totale<sup>12</sup> (Tabella 2). Si dovrebbe ottenere un bilancio negativo del ferro più o meno rapidamente in pazienti con sovraccarico di ferro moderato o grave, ma senza sintomatologia acuta riferibile ad esso, non ricorrendo a regimi terapeutici intensivi, ma piuttosto scegliendo il dosaggio adeguato a tale scopo. Infine nei pazienti con sovraccarico di ferro lieve o assente è ragionevole mantenere un bilancio in pareggio con

l'intake trasfusionale di ferro, riducendo le dosi, gli effetti collaterali e i costi della terapia (Tabella 3). Inizialmente la dose più alta di DFX approvata per l'uso era 30 mg/kg/die, ma in alcuni casi sono state utilizzate dosi più alte per raggiungere l'obiettivo terapeutico. Secondo l'esperienza maturata nel nostro Centro Talassemie del Dipartimento Materno Infantile della Seconda Università degli Studi di Napoli, il dosaggio di 40 mg/kg/die riduce la LIC e/o la ferritina in pazienti non responders alla dose di 30 mg/kg/die senza aumentare la frequenza e la gravità degli effetti avversi (*personal communication*). L'effetto dose-dipendente del farmaco ha indotto una valutazione retrospettiva (107E, 108E, 109E e ESCALATOR study) dell'efficacia e della sicurezza di dosi superiori a 30 mg/kg/die in pazienti con risposta terapeutica inadeguata.<sup>15</sup> A dosaggi di 32,5- 42,5 mg/kg/die di DFX i più comuni effetti collaterali osservati sono stati i disturbi gastrointestinali, come nausea, vomito e dolore addominale, mentre non è stato osservato un incremento maggiore della creatinina sierica e delle transaminasi rispetto ai pazienti trattati con dosi più basse. Oggi dosaggi di DFX >30 ≤40 mg/kg/die possono essere utilizzati nei pazienti che hanno uno scarso controllo del sovraccarico di ferro (ferritina sierica persistentemente >2500 µg/mL senza riduzione nel tempo) utilizzando dosaggi inferiori. Attualmente non sono raccomandati dosaggi >40 mg/kg/die.

Con un follow-up di circa 5 anni, è stato osservato che molti pazienti in terapia con DFX raggiungono valori di ferritina <1000 ng/dL. Alla luce delle conoscenze sulla maggiore tossicità della DFO a bassi valori di ferritina, è stata valutata la sicurezza del DFX in questi pazienti rispetto a soggetti con ferritina ≥1000 ng/dL, osservando simili effetti collaterali per frequenza e gravità nei due gruppi di pazienti<sup>16</sup> e dimostrando anche in questo caso un buon profilo di sicurezza e di efficacia.

Alla luce delle attuali conoscenze, i criteri stabiliti per l'inizio della terapia con DFO (ferritina, numero di trasfusioni, età) non dovrebbe

berò differire per il DFX,<sup>12</sup> che è autorizzato nel trattamento di prima linea del sovraccarico di ferro dovuto a frequenti emotrasfusioni (≥7 mL/kg/mese di emazie concentrate) nei pazienti con TM di età ≥6 anni. È altresì indicato per il trattamento del sovraccarico cronico di ferro dovuto ad emotrasfusioni quando la terapia con DFO è controindicata o inadeguata in pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni; in pazienti con TM con sovraccarico di ferro dovuto ad emotrasfusioni non frequenti (<7 mL/kg/mese di emazie concentrate) e in pazienti con altre anemie.

Sono particolarmente interessanti i dati di efficacia e sicurezza nella popolazione pediatrica che dimostrano che il DFX è efficace nel controllo del sovraccarico di ferro in pazienti con TM tra 2-16 anni, senza incremento degli effetti collaterali rispetto a quelli osservati nella popolazione adulta.<sup>17</sup> Uno studio multicentrico condotto su una popolazione pediatrica ha dimostrato che in un periodo ≥ 5 anni di trattamento, il farmaco è ben tollerato e non si osservano disturbi della crescita, dello sviluppo sessuale o disturbi della funzione epatica, renale o midollare.<sup>18</sup> È stata osservata una buona compliance al trattamento<sup>2</sup> e sembra ragionevole pensare ad un ulteriore miglioramento degli effetti a lungo termine, essendo noto che l'aderenza alla terapia ferrochelante è uno dei parametri che determina la prognosi nei pazienti con sovraccarico trasfusionale di ferro.

Il DFX ha mostrato un buon profilo di efficacia e di sicurezza; gli effetti collaterali più comuni sono disturbi gastrointestinali, rash cutaneo, aumento delle transaminasi e incremento non progressivo della creatinina sierica che possono richiedere riduzione o temporanea sospensione della terapia, con risoluzione della sintomatologia che in genere è dose-dipendente e di gravità lieve.<sup>2</sup> Inoltre dati degli studi di estensione sul DFX (105E-108E) mostrano un miglioramento del profilo di sicurezza del farmaco in quanto, dopo circa 5 anni di utilizzo, non sono stati osservati nuovi effetti collaterali rispetto a quelli riportati nel primo anno di studio, che i più comuni effetti collate-

**Tabella 2. Indicazioni alla terapia ferrochelante intensiva (mod TIF 2008).**

Grave sovraccarico di ferro corporeo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ferritina sierica persistentemente elevata</li> <li>• LIC &gt; 15 mg/g dw</li> </ul> (se è presente solo uno di questi due parametri, potrebbe essere utile aumentare il dosaggio o il numero e la durata della terapia ferrochelante)
Malattia cardiaca	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aritmia cardiaca</li> <li>• insufficienza della funzione ventricolare sinistra</li> <li>• sovraccarico cardiaco di ferro grave (T2* &lt;6ms)</li> </ul>
Condizioni che richiedono una rapida riduzione del ferro corporeo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prima di una gravidanza</li> <li>• prima del trapianto</li> <li>• eventualmente prima di iniziare terapia antivirale in pazienti con epatite C e con scarso controllo del sovraccarico trasfusionale di ferro</li> </ul>

rali relativi al sistema GI sono più frequenti nel primo anno di trattamento e tendono a ridursi nel corso degli anni successivi e che l'incremento della creatinina sierica compare più frequentemente all'inizio del trattamento e non è progressivo.<sup>13</sup>

I dati attualmente a disposizione dimostrano che il DFX è un farmaco molto promettente per la possibilità della monosomministrazione orale e il suo buon profilo di efficacia e sicurezza nei pazienti con TM, in futuro potremmo disporre di dati conclusivi sul suo reale impatto clinico, in termini di riduzione della morbilità e mortalità.

### Trattamento del sovraccarico cardiaco di ferro nella TM

La patologia cardiaca secondaria al sovraccarico trasfusionale di ferro è la maggiore causa di mortalità nella TM. Possiamo distinguere diversi livelli di gravità, cercando di trarre indicazioni dai dati della letteratura per il trattamento più corretto.

Nella malattia cardiaca sintomatica (insufficienza cardiaca, aritmie, riduzione della FEV) e/o per valori di T2\* che indicano un alto rischio di disfunzione cardiaca (<6 ms) è necessario ricorrere ad una terapia chelante intensiva. Ad oggi, nella malattia cardiaca sintomatica la terapia combinata con DFO sc 24 ore al giorno 7 giorni/7 e DFP a dose piena 7 giorni/7 sembra essere il regime più appropriato per il trattamento intensivo delle complicanze cardiache e per migliorare la prognosi di questi pazienti.<sup>12</sup> Un sottostudio dell'EPIC trial mostra che anche nei pazienti con sovraccarico grave di ferro cardiaco (T2\* <10 >5 ms) ma con FEV normale, il DFX in monoterapia riduce il ferro cardiaco, aumentando significativamente il T2\*, mentre la FEV rimane ai livelli normali rispetto al basale.<sup>9</sup> Per l'esiguità di questi dati, le attuali raccomandazioni non indicano l'uso di DFX nei pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica o con riduzione della FEV.<sup>12</sup>

Per il trattamento del sovraccarico cardiaco di ferro moderato (T2\* >10 <20 ms) e asintomatico (FEV normale), le attuali indicazioni

suggeriscono di migliorare la compliance, aumentare la dose, sorvegliando l'indice terapeutico e gli effetti collaterali, prima di passare ad un trattamento intensivo o combinato.<sup>12</sup>

Ad oggi, disponiamo di dati molto interessanti sull'efficacia del DFX nel sovraccarico di ferro cardiaco moderato. Sono disponibili i dati del già citato sottostudio dell'EPIC trial che mostrano un miglioramento del valore di T2\* cardiaco, mentre la FEV viene mantenuta a valori normali in pazienti con TM e sovraccarico di ferro cardiaco moderato (T2\* <20 ms) dopo 1 anno di terapia chelante con DFX.<sup>9</sup> Ovviamente anche questi dati devono essere valutati alla luce del reale impatto sul miglioramento della sopravvivenza e/o della patologia cardiaca che rappresentano il vero outcome finale della terapia ferrochelante.

Non ci sono chiare evidenze per quanto riguarda il regime terapeutico più adatto a prevenire la malattia cardiaca secondaria al sovraccarico di ferro trasfusionale. È stata dimostrata l'efficacia del DFX nel prevenire l'accumulo di ferro nei pazienti senza sovraccarico cardiaco (T2\* ≥20 ms); infatti nessun paziente nel corso del trattamento ha presentato riduzione del valore T2\* mentre l'aumento della FEV osservato rispetto al suo valore basale (sempre nel range di normalità) fa ipotizzare che il farmaco possa avere un effetto positivo sulla malattia cardiaca subclinica,<sup>9</sup> anche se sono necessari dati che chiariscano il reale impatto di questi cambiamenti sulla patologia cardiaca secondaria e sulla sopravvivenza.

### Talassemia intermedia

Le attuali indicazioni per la Talassemia intermedia (TI) raccomandano di iniziare la terapia ferrochelante per valori di LIC ≥7 mg/g/dw. Se la valutazione della LIC non è possibile, un valore di ferritina persistentemente ≥400-500 può indicare la necessità di inizio della terapia.<sup>12</sup> Pochi studi hanno valutato la terapia ferrochelante in questo gruppo di pazienti e i dati a disposizione non sono conclusivi. È in corso il primo ampio studio per valutare l'utilizzo del DFX in >150 pazienti con TI.

### Altre anemie trasfusione-dipendenti

È stato osservato che alcune anemie sottoposte a regime trasfusionale cronico come le mielodisplasie, l'anemia di Blackfan-Diamond, l'anemia sideroblastica congenita, l'anemia diseritropoietica congenita tipo II e altre forme rare presentano sovraccarico di ferro cardiaco e anomalie dei valori di T2\* misurati attraverso RM cardiaca simili a quelle riscontrate nella talassemia major. Se questo dato rende ragionevole ricorrere alla terapia ferrochelante con le stesse modalità impiegate per la TM, altri dati suggeriscono che il sovraccarico di ferro nelle varie anemie è diverso per pattern di accumulo, per gravità, risposta alla terapia chelante e impatto sulle complicanze e sulla mortalità. Esistono piccoli studi sull'uso di DFO e DFP in pazienti con MDS e altre anemie rare. Ad oggi il più ampio studio che ha raccolto dati sulla terapia chelante in questi pazienti è l'EPIC trial, che ha dimostrato una buona efficacia e un buon profilo di sicurezza del DFX in tutti i gruppi di pazienti, che, sebbene presentassero sovraccarico di ferro, non erano mai stati sottoposti a terapia chelante.<sup>1</sup>

### Anemia drepanocitica

Nei pazienti affetti da SCD non sono disponibili dati conclusivi in merito all'entità del sovraccarico di ferro ma soprattutto in merito alla morbilità e mortalità che esso determina. I dati che dimostrano un rischio minore di complicanze d'organo in pazienti con SCD regolarmente trasfusi, nonostante sovraccarico di ferro simile ai pazienti talassemici, pongono il sospetto che le differenze fisiopatologiche tra le due malattie possano spiegare le differenze nell'evoluzione clinica del sovraccarico trasfusionale di ferro. Tuttavia è stato rilevato che il 7% delle cause di morte nei soggetti con SCD è attribuibile al sovraccarico di ferro, sottolineando l'importanza del problema anche in questa popolazione di pazienti. Uno studio randomizzato di comparazione dell'efficacia della DFO e DFX in pazienti con SCD ha

**Tabella 3. Dose di DFX all'inizio della terapia chelante in riferimento all'intake trasfusionale di ferro e all'obiettivo terapeutico.**

Richiesta Trasfusionale	Intake di ferro mg/kg/die	Obiettivo Terapeutico	Dose DFX per l'inizio della terapia chelante
Bassa	< 0,3	Mantenimento del bilancio netto del ferro	10-15 mg/kg/die
		Riduzione del bilancio del ferro	20 mg/kg/die
Intermedia	0,3 - 0,5	Mantenimento del bilancio netto del ferro	20 mg/kg/die
		Riduzione del bilancio del ferro	30 mg/kg/die
Alta	> 0,5	Mantenimento del bilancio netto del ferro	30 mg/kg/die
		Riduzione del bilancio del ferro	> 30 mg/kg/die

mostrato un simile profilo di efficacia e di sicurezza dei due farmaci sia in pazienti adulti che in pazienti pediatrici.<sup>19</sup> Dati provenienti dall'EPIC trial<sup>1</sup> non mostrano differenze statisticamente significative nel valore di ferritina dopo 1 anno di trattamento con DFX. Una possibile spiegazione risiede nello scarso valore predittivo di questo parametro, già dimostrato in altri studi, per la valutazione del sovraccarico di ferro in questi pazienti.

## Conclusioni

L'efficacia di un farmaco ferrochelante non dovrebbe essere considerata come una proprietà intrinseca e isolata della molecola ma piuttosto come una funzione condizionata da molte altre variabili che possono determinare il successo o l'insuccesso della terapia del sovraccarico di ferro.

La terapia chelante veramente "ideale" è quella adatta a rispondere alle reali necessità del paziente, valutate attraverso alcuni parametri: intake trasfusionale di ferro, gravità del sovraccarico di ferro e obiettivo terapeutico. I dati attualmente disponibili sull'utilizzo del DFX dimostrano che la valutazione globale del paziente con sovraccarico di ferro è la chiave del maggiore successo terapeutico.

Il numero crescente di pazienti con anemie non talassemiche inseriti in un programma trasfusionale regolare pone la necessità di nuovi dati di sicurezza e di efficacia della terapia ferrochelante, soprattutto in riferimento al reale impatto del sovraccarico di ferro sulle complicanze e sulla mortalità, che potrebbero differire rispetto alla TM e per questo richiedere un approccio diverso al sovraccarico trasfusionale di ferro in questi pazienti.

## Bibliografia

- Cappellini MD, Porter JB, El-Beshlawy A et al. Tailoring iron chelation by iron intake and serum ferritin: prospective EPIC study of deferasirox in 1744 patients with transfusion-dependent anemias. *Haematologica*. 2009. [Epub ahead of print].
- Cappellini MD, Cohen A, Alberti D et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. *Blood* 2006;107:3455-62.
- Cabantchik ZI, Breuer W, Zanninelli G et al. LPI-labile plasma iron in iron overload. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18:277-87.
- Porter JB, Cappellini MD, El-Beshlawy A et al. Effect of deferasirox (ExjadeR) on labile plasma iron levels in heavily iron-overloaded patients with transfusion dependent anemias enrolled in the large-scale, prospective 1-year EPIC trial. *Blood* 2008;112: abstract 3881.
- Daar S, Pathare A, Nick H et al. Reduction in labile plasma iron during treatment with deferasirox, a once-daily oral iron chelator, in heavily iron-overloaded patients with  $\beta$ -thalassaemia. *Eur J Haematol* 2009;82:454-7.
- Patrick BW, Fung EB, Harmatz P et al. Oxidative stress and inflammation in iron-overloaded patients with  $\beta$ -thalassaemia or sickle cell disease. *Br J Haematol* 2006;135:254-63.
- Wood JC, Otto-Duessel M, Gonzales I et al. Deferasirox and deferiprone remove cardiac iron in the iron-overloaded gerbil. *Transl Res* 2006;148:272-80.
- Glickstein H, El RB, Link G et al. Action of chelators in iron-loaded cardiac cell: accessibility to intracellular labile iron and functional consequences. *Blood* 2006; 108:3195-203.
- Pennell DJ, Porter JB, Cappellini MD et al. Efficacy of deferasirox in reducing and preventing cardiac iron overload in  $\beta$ -thalassaemia. *Blood* 2010;115:2364-71.
- Kakhlon O, Manning H, Breuer W et al. Cell functions impaired by frataxin deficiency are restored by drug-mediated iron relocation. *Blood* 2008; 112:5219-27.
- Chirnomas D, Smith AL, Neufeld EJ et al. Deferasirox pharmacokinetics in patients with adequate versus inadequate response. *Blood* 2009;114:4009-13.
- Thalassaemia International Federation. Guidelines for the clinical management of thalassaemia. II edition. 2008.
- Cappellini MD, Galanello R, Piga A et al. Efficacy and safety of deferasirox (ExjadeR) with up to 4.5 years of treatment in patients with thalassaemia major: a pooled analysis. *Blood* 2008;112: abstract 5411.
- Cohen AR, Glimm E, Porter JB. Effect of transfusional iron intake on response to chelation therapy in  $\beta$ -thalassaemia major. *Blood* 2008;111:583-7.
- Taher A, Cappellini MD, Vichinsky E et al. Efficacy and safety of deferasirox doses of >30 mg/kg per d in patients with transfusion-dependent anaemia and iron overload. *Br J Haematol* 2009;147:752-9.
- Porter JB, Piga A, Cohen A et al. Safety of deferasirox (ExjadeR) in patients with transfusion-dependent anaemias and iron overload who achieve serum ferritin levels <1000 ng/ml during long-term treatment. *Blood* 2008;112: abstract 5423.
- Piga A, Forni GL, Kattamis A et al. Deferasirox (ExjadeR) in pediatric patients with  $\beta$ -thalassaemia: update of 4.7 year efficacy and safety from extension studies. *Blood* 2008;112: abstract 3883.
- Piga A, Kebaili K, Galanello R et al. Cumulative efficacy and safety of 5-year deferasirox (ExjadeR) treatment in pediatric patients with thalassaemia major: a phase II multicenter prospective trial. *Blood* 2008;112: abstract 5413.
- Vichinsky E, Onyekwer O, Coates T et al. A randomized comparison of deferasirox versus deferoxamine for the treatment of transfusional iron overload in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2007;136:501-8.

# Rituximab nei linfomi non-Hodgkin

A. Rosolen, M. Pillon, L. Mussolin

**Clinica di Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera-Università di Padova e Comitato Strategico di Studio Linfoma non-Hodgkin-AIEOP**

## Introduzione

Rituximab è stato il primo anticorpo monoclonale chimerico approvato per uso clinico nella terapia antitumorale, nel 1997. Esso è un anticorpo anti-CD20 inizialmente impiegato nel trattamento di pazienti affetti da linfomi a basso grado, resistenti o recidivati. Rituximab ha rappresentato un'innovazione rilevante nella terapia del paziente affetto da linfoma non-Hodgkin (LNH) a cellule B per il reale apporto in termini di efficacia, ma ancor più per la validazione dell'immunoterapia come nuova modalità di trattamento di prima linea insieme a chemioterapia, chirurgia e radioterapia.

Rituximab ha di fatto avuto un impatto sulla prognosi di quasi tutte le neoplasie ematologiche a cellule B mature e più recentemente è stato utilizzato con successo anche in patologie non oncologiche. Tuttavia, nonostante molte migliaia di pazienti siano stati finora trattati con questo anticorpo, vi sono ancora degli aspetti non chiari circa il meccanismo d'azione e di resistenza.

Per quanto riguarda l'età pediatrica, ed in particolare l'utilizzo di Rituximab nella terapia dei LNH, i dati disponibili sono molto limitati e per lo più legati ad esperienze su piccole casistiche di pazienti. È proprio da questo che nasce l'interesse e l'esigenza dell'oncologo pediatrico di definire in modo inequivocabile il ruolo che l'anti-CD20 può avere nella gestione del paziente con LNH a cellule B mature, sia in termini di aumento di efficacia, quando associato a schemi di chemioterapia standard, che nell'ottica di una combinazione volta a ridurre gli effetti tossici dei chemioterapici tradizionali.

## Rituximab: anticorpo anti-cd20

Rituximab è un anticorpo chimerico che riconosce specificamente l'antigene di superficie CD20. Esso è costituito da regioni ipervariabili della catena pesante e della catena leggera di origine murina e regioni costanti della catena pesante e leggera di origine umana. Le regioni variabili (Fab) si legano ad alta affi-

nità all'antigene mentre le porzioni costanti (Fc) restano libere per interazioni con altri recettori cellulari. Questa situazione ha almeno due aspetti vantaggiosi. Innanzitutto si accompagna a ridotta possibilità di sviluppare reazione anticorpale contro la proteina murina *in vivo*, con conseguente aumento dell'emivita dell'anticorpo monoclonale avendo lo stesso massima parte della molecola di origine umana. Inoltre, la porzione Fc contiene dei domini effettori che includono attivazione del complemento e attrazione di cellule citotossiche: essendo la porzione Fc di origine umana, tali meccanismi sono particolarmente efficaci nel paziente.

Altri aspetti degni di nota, oltre alle caratteristiche di Rituximab, sono le peculiarità dell'antigene bersaglio CD20.

CD20 è una proteina di membrana non-glicosilata di circa 33 kDa, espressa sulla superficie di linfociti B e, molto debolmente, anche su una sottopopolazione di linfociti T. L'attivazione della sua espressione inizia negli stadi precoci dello sviluppo linfocitario B, rappresentato da cellule pre-B, e si mantiene in tutte le fasi di maturazione successiva dei linfociti B, mentre viene persa nello stadio di differenziazione terminale o plasmacellulare.

Poiché CD20 non è espresso nei precursori staminali dei linfociti B e nelle plasmacellule, Rituximab non annulla irreversibilmente la capacità rigenerativa della linea linfocitaria B e non altera in modo rilevante la produzione ed i livelli di immunoglobuline sieriche. Infatti, a distanza di 9-12 mesi dalla terapia con 4 dosi di Rituximab, il numero di linfociti B circolanti ritorna nella norma.<sup>1,3</sup> Pur non essendo completamente noto il ruolo fisiologico di CD20, si ritiene che esso sia coinvolto nella differenziazione e attivazione dei linfociti B.

Il gene di CD20 è localizzato sul cromosoma 11p12-13. La regione del promotore contiene diversi siti per numerosi fattori di trascrizione, incluse molecole appartenenti alla famiglia dei regolatori dell'espressione dell'interferone. Diverse citochine, incluso interferone alfa, GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor), interleuchina-4 e TNF-alpha (tumor necrosis factor alpha) aumentano l'espressione di CD20 *in vitro*, e parzialmente *in vivo*, con possibile aumento di effi-

cacia terapeutica di Rituximab.<sup>4</sup>

CD20 è una molecola prevalentemente intra-membranosa, che lascia solo 43 aminoacidi all'esterno della superficie cellulare. Questo tipo di struttura tiene la molecola fermamente ancorata alla membrana cellulare e contribuisce a prevenire la liberazione nel siero della proteina. Soltanto in pazienti affetti da leucemia linfatica cronica con elevata conta cellulare è stato rinvenuto CD20 solubile nel siero: in tal caso probabilmente CD20 è legato a micro-particelle di membrana cellulare in cui la molecola normalmente si trova immersa.<sup>5</sup> Questo è un aspetto di rilievo dato che il legame con antigene circolante potrebbe ridurre l'efficacia di Rituximab come conseguenza di un sequestro dello stesso. Un altro aspetto di interesse è che in parte potrebbe condizionare l'attività di Rituximab, è la presenza di CD20 in forma di dimeri, tetrameri o di altra associazione multimerica. Inoltre vi sono evidenze sperimentali che CD20 sia associato a proteine della famiglia delle src chinasi, a CD40 ed a proteine del complesso maggiore di istocompatibilità: il legame con CD20 quindi potrebbe interferire con aspetti funzionali di molecole associate a CD20.<sup>6</sup> Di notevole rilevanza è l'osservazione che quando CD20 è legato da Rituximab, esso confluisce nei cosiddetti "lipid rafts", aree della membrana citoplasmatica ricche di colesterolo in cui si concentrano molte molecole, in particolari recettori di membrana e molecole con capacità di trasmettere segnali biologicamente rilevanti per la cellula, che proprio per la loro vicinanza vengono favorite nell'interazione funzionale.<sup>7</sup>

## Meccanismi d'azione di Rituximab

L'attività di Rituximab è conseguente al suo legame con l'antigene di superficie CD20, molecola espressa sulla superficie di linfociti B normali e sulla maggior parte delle cellule di linfoma non-Hodgkin (LNH) a cellule B. Non tutti gli aspetti relativi al meccanismo d'azione di Rituximab sono noti allo stato attuale, ma verosimilmente si tratta di meccanismi diversi e molteplici (Smith, Oncogene 2003). Tra i principali meccanismi d'azione annove-

riamo i seguenti: citotossicità anticorpo dipendente (antibody dependent cellular cytotoxicity o ADCC); citotossicità mediata dal complemento (CDC); induzione diretta di apoptosi (Figura 1).

**Citotossicità anticorpo dipendente (ADCC).** Questo meccanismo coinvolge il legame della porzione Fc di Rituximab al recettore Fc-gamma espresso sulla maggior parte delle cellule con attività citotossica, tra le quali monociti, cellule NK e granulociti, con conseguente fagocitosi o rilascio di granuli citotossici contenuti nelle cellule effettrici. Le evidenze che confermano l'esistenza di questo meccanismo provengono da osservazioni *in vitro* che indicano la necessità della presenza di cellule monocitarie funzionali per la deplezione di cellule B linfomatose da parte di Rituximab.<sup>8</sup> Ancor più convincente è la dimostrazione che il polimorfismo del recettore Fc-gamma dell'ospite influenza l'efficacia della terapia con Rituximab.<sup>9,10</sup>

**Citotossicità mediata dal complemento (CDC).** L'ipotesi che tale meccanismo potesse essere rilevante per l'attività di Rituximab deriva dall'osservazione che la frazione Fc dell'anticorpo è in grado di fissare il complemento e che *in vitro* Rituximab media il killing complemento-dipendente di diverse linee cellulari di LNH B.<sup>11</sup> Inoltre, durante il trattamento con Rituximab, vi è attivazione del sistema del complemento e la modulazione di due inibitori del complemento (CD55 e CD59) si associa a variazioni di CDC. Non tutti gli aspetti di questa attività sono chiari tuttavia, dato che in

modello murino l'assenza di alcuni fattori del sistema del complemento non previene comunque la deplezione di linfociti B dopo trattamento con Rituximab.<sup>12</sup>

**Induzione diretta di apoptosi.** Studi *in vitro* hanno dimostrato che il legame di Rituximab a CD20 provoca una riduzione di fattori anti-apoptotici che coinvolgono la via metabolica di p38/MAPK e si traducono in ipo-espressione della molecola anti-apoptotica bcl-2. Più recentemente è stato osservato che la localizzazione di CD-20 nei "rafts lipidici" comporta liberazione di ioni calcio con conseguente attivazione di caspasi e conseguente attivazione di apoptosi. Ma l'evidenza più convincente deriva dall'osservazione di induzione di apoptosi in cellule di leucemia linfatica cronica *in vivo* durante terapia con Rituximab. In queste condizioni, fenomeni apoptotici sono stati osservati a tempi molto più precoci di quelli ritenuti necessari perché si manifestino meccanismi di ADCC, suggerendo quindi che l'apoptosi sia indotta direttamente dal legame di Rituximab al suo bersaglio.<sup>13</sup>

Una delle osservazioni cliniche più interessanti nell'ambito dei linfomi follicolari dell'adulto trattati con schemi terapeutici comprendenti anti-CD20, è che la risposta ad un successivo trattamento con Rituximab ottiene una risposta di durata superiore a quella conseguente alla prima terapia. Ciò indicherebbe che la lisi di cellule di LNH B *in vivo* funge da evento scatenante per una risposta citotossica T-cellulare, paragonabile a quella indotta da un approccio vaccinale. In tal senso, Rituximab

sarebbe responsabile dell'induzione di una attività immunologica anti LNH che persiste oltre la presenza di Rituximab in circolo. L'evidenza che il trattamento con Rituximab *in vitro* induce lisi cellulare e provoca la comparsa di corpi apoptotici, che sono assunti e processati da cellule in grado di presentare antigeni di derivazione linfomatosa ai linfociti T, supporta l'esistenza di tale effetto immunologico.<sup>14</sup>

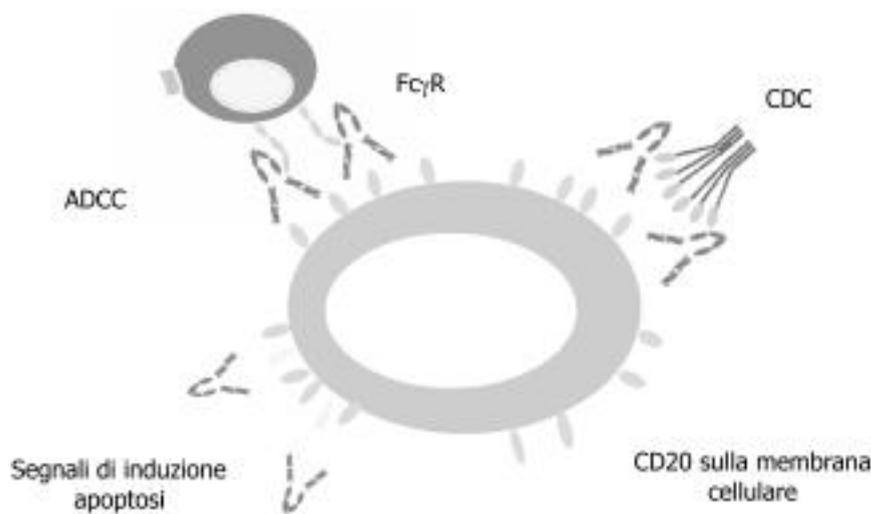
## Impiego clinico di Rituximab nei linfomi non-Hodgkin

Rituximab è entrato nell'uso clinico da diversi anni. I dati relativi alla tollerabilità ed efficacia attualmente disponibili sono i risultati di studi condotti nell'adulto, mentre molto scarsi sono i dati relativi all'impiego di Rituximab nell'ambito delle emopatie maligne dell'età pediatrica (Tabella 1). Nonostante i primi dati degli studi di fase I e II si riferiscano per lo più a casistiche di pazienti affetti da linfoma a basso grado, talora con l'inclusione di casi di linfoma follicolare, l'aspetto di maggior interesse per l'età pediatrica è il trattamento dei LNH ad alto grado, categoria alla quale appartengono pressoché tutti i LNH del bambino e dell'adolescente.

## Rituximab nel linfoma diffuso a grandi cellule B dell'adulto (DLBCL)

Uno dei primi studi di efficacia di Rituximab in pazienti affetti da DLBCL è stato condotto da Coiffier nel 1998. Questo studio di fase II ha mostrato una percentuale di risposta (CR+PR) del 37% in soggetti recidivati o con progressione di malattia dopo almeno una linea di trattamento ed ha posto le basi per una valutazione sistematica di Rituximab in associazione a chemioterapia nel trattamento di linfomi aggressivi.<sup>15</sup>

Tra gli studi di fase III che hanno dimostrato l'efficacia di Rituximab in combinazione con chemioterapia, vi è il trial condotto dal gruppo collaborativo GELA basato sull'aggiunta di Rituximab allo schema CHOP o simil-CHOP per il trattamento di pazienti di età avanzata (> 60 anni).<sup>16</sup> Il trial LNH-98-5 prevedeva la somministrazione di 8 cicli di chemioterapia secondo lo schema CHOP con o senza l'aggiunta di Rituximab all'inizio di ogni ciclo, alla dose di 375 mg/m<sup>2</sup>. I risultati hanno mostrato una percentuale di risposta più elevata per i pazienti trattati con Rituximab-CHOP (R-CHOP) rispetto<sup>21</sup> trattati con CHOP da solo (76% vs. 63%; p=0.005). EFS e OS a 2 anni erano significativamente superiori per il braccio R-CHOP. Lo studio, condotto su 400 pazienti, non ha invece evidenziato un aumento significativo di tossicità. Una rivalutazione della casistica con un tempo di osservazione di



**Figura 1. Meccanismo d'azione di Rituximab.** Rituximab può espletare attività anti-neoplastica attraverso meccanismi diretti ed immunomediati. Il legame all'antigene di membrana CD20 ha effetto di inibizione del ciclo cellulare e di induzione di apoptosi. Il legame del complemento al frammento Fc $\gamma$  stimola un meccanismo di lisi della cellula bersaglio (CDC: complement mediated cytotoxicity). Analogamente, il riconoscimento ed il legame del frammento Fc $\gamma$  da parte di specifici recettori di membrana presenti sulle cellule citotossiche, attiva la lisi cellulo-mediata della cellula bersaglio (ADCC).

**Tabella 1. Principali studi clinici pubblicati di Rituximab nei linfomi non Hodgkin a cellule B.**

Autore (voce bibliografica)	Patologia	Numero pazienti	Tipo di studio	Schema terapeutico	Evidenza conclusiva
Coiffier B <i>et al.</i> <sup>15</sup>	B-NHL alto grado recidivati/resistenti	54	Fase II	Rituximab	31% di CR+PR (37% in DLBCL)
Coiffier B <i>et al.</i> <sup>16</sup>	DLBCL > 60 anni	197+202	Fase III	CHOP vs. R-CHOP	Superiorità di R-CHOP <i>vs.</i> CHOP
Habermann TM <i>et al.</i> <sup>19</sup>	DLBCL > 60 anni	318+314	Fase III	CHOP vs. R-CHOP +/- mantenimento con Rituximab	Superiorità di R-CHOP <i>vs.</i> CHOP; efficacia mantenimento in DLBCL trattati con CHOP
Pfreundschuh <i>et al.</i> <sup>21</sup>	DLBCL a prognosi favorevole, 18-59 anni	824	Fase III	CHOP o simil-CHOP +/- Rituximab	Superiorità chemioterapia+ Rituximab
Thomas DA <i>et al.</i> <sup>22</sup>	Adulti BL e B-ALL	31	Fase II	HyperCVAD + Rituximab	86% di CR; miglioramento risultati rispetto a controllo storico (mono-istituzionale)
Hoelzer <i>et al.</i> <sup>23</sup>	BL, B-ALL, DLBCL età > 15 anni	332	Fase II	BFM90 + Rituximab (modulazione HD-MTX e HD-ARAC per età)	CR 90% in BL; 83% in B-ALL; 69% in DLBCL. Miglioramento OS da 56% a 84% <i>vs.</i> controllo storico
*Griffin TC <sup>29</sup>	BL, B-ALL e DLBCL recidivati/resistenti	20	Fase II	ICE + Rituximab	Studio chiuso anticipatamente per scarso arruolamento; 7 CR e 5 PR
*Cairo M <i>et al.</i> <sup>31</sup>	BL e DLBCL	48	Fase I-II	FAB-LMB + Rituximab	Trattamento fattibile e ben tollerato; dati di farmacocinetica; EFS 1 anno 96% <i>vs.</i> 86% storico

Sono riassunti dati ottenuti da pubblicazioni (articoli ed abstract). \*Dati relativi all'età pediatrica.

NHL= linfoma non Hodgkin; BL=linfoma di Burkitt; B-ALL=leucemia a cellule B mature; DLBCL=linfoma a grandi cellule B diffuso; R-CHOP=CHOP+Rituximab; R-ICE=ICE+Rituximab; HD-MTX=metotrexate ad alte dosi; HD-ARAC=citosina arabinoside ad alte dosi; CR=remissione completa; PR=remissione parziale.

5 anni, ha confermato il vantaggio in termini di EFS e OS per i pazienti trattati con la combinazione R-CHOP rispetto a CHOP e l'assenza di tossicità significativa, suggerendo l'utilizzo di R-CHOP come standard terapeutico per i DLBCL in età avanzata.<sup>17</sup>

Un altro aspetto interessante è rappresentato dall'analisi, sulla stessa casistica, dell'efficacia di R-CHOP nei pazienti con DLBCL bcl2+, essendo l'espressione della proteina anti-apoptica bcl2 associata a prognosi sfavorevole in questa malattia. Lo studio di 193 casi bcl2+ e 99 bcl2- ha mostrato un significativo miglioramento di EFS e OS nei pazienti bcl2+ trattati con R-CHOP, rispetto ai trattati con CHOP, suggerendo che Rituximab è in grado di prevenire la recidiva di malattia in pazienti affetti da DLBCL con caratteristiche molecolari prognosticamente sfavorevoli.<sup>18</sup>

Un secondo studio, condotto su DLBCL dell'età avanzata da un gruppo collaborativo statunitense, ha valutato con due random successivi il ruolo di Rituximab aggiunto alla terapia iniziale con cicli CHOP e come terapia di mantenimento. L'EFS ha mostrato un vantaggio per R-CHOP rispetto a CHOP, ma anche un impatto favorevole significativo su EFS del trattamento di mantenimento con Rituximab. Un'analisi ulteriore ha inoltre dimostrato che il mantenimento con Rituximab migliora l'EFS dei pazienti che nella prima fase erano stati trattati con CHOP senza Rituximab, ma non degli altri.<sup>19</sup> Parallelamente allo studio cli-

nico, la valutazione di espressione di bcl6 (associata a prognosi favorevole) mediante metodo immunostochimico, sulla coorte di pazienti trattati con CHOP o R-CHOP che non avevano ricevuto mantenimento con Rituximab, ha rivelato che l'uso del monoclonale porta ad un significativo miglioramento di EFS e OS nei pazienti bcl6-, ma non nei casi bcl6+.<sup>20</sup>

Un altro studio di rilievo per definire l'apporto di Rituximab nella terapia dei DLBCL è il trial internazionale MinT (MabThera International Trial) per adulti e giovani adulti (età 18-59 anni). Una peculiarità dello studio randomizzato è la partecipazione di ben 18 gruppi nazionali che hanno usato terapie CHOP-simili, ma non del tutto uguali tra loro. Lo studio prospettico ha arruolato 824 pazienti affetti da DLBCL a prognosi buona (stadio II-IV), stadio I con massa di elevato volume e con un solo o nessun fattore di rischio secondo l'International Prognostic Index. I pazienti sono stati trattati con 6 cicli CHOP o CHOP-simili con o senza l'aggiunta di Rituximab. Il trial ha mostrato un significativo vantaggio in termini di EFS e OS per i pazienti trattati con la combinazione chemioterapia+Rituximab rispetto a sola chemioterapia.<sup>21</sup>

### Rituximab nel linfoma di Burkitt dell'adulto

Pubblicazioni relative a trattamento di linfoma di Burkitt (BL) nell'adulto sono scarse.

Una coorte di 31 pazienti con età mediana di

46 anni, affetti da BL o leucemia acuta B/L3 (B-ALL), sono stati trattati con 8 cicli di chemioterapia secondo lo schema Hyper-CVAD, con 2 somministrazioni di Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>) in ognuno dei primi 4 cicli (totale 8 dosi). I risultati hanno mostrato una percentuale di ottenimento di remissione completa pari a 86% e OS, EFS e DFS rispettivamente di 89%, 80% e 88%. Questi dati, confrontati con una coorte storica di pazienti di simile età e affetti dallo stesso tipo di patologia, ma trattati con Hyper-CVAD senza Rituximab, ha evidenziato un sensibile miglioramento della prognosi.<sup>22</sup> Lo studio monocentrico ha molti limiti, incluso il controllo storico, la presenza di fattori di rischio non omogenei nelle due popolazioni di pazienti ed il periodo relativamente lungo in cui i pazienti sono stati arruolati, ma suggerisce che nel BL/B-ALL Rituximab può avere un ruolo di rilievo per migliorare la prognosi.

Uno studio recente del gruppo tedesco è stato presentato alla 10ma Conferenza Internazionale sui LNH di Lugano nel 2008. Lo studio B-NHL 2002 prevedeva l'uso di 8 dosi di Rituximab per la terapia di BL, B-ALL e DLBCL dell'adulto, insieme ad una riduzione di dose di metotrexate rispetto al precedente trial B-NHL90 ed all'aggiunta di ARA-C ad alte dosi nei pazienti di età inferiore a 55 anni. La valutazione preliminare dei risultati su 332 pazienti, ha mostrato un aumento di OS complessivo da 56% nella casistica del B-NHL90 a 84%, con OS a 3 anni di 91%, 79% e 90% rispettivamente per BL, B-ALL e DLBCL, in pazienti di età 15-

**Tabella 2. Nuovi farmaci immunologici in corso di valutazione per uso clinico nei linfomi non-Hodgkin a cellule B.**

Nome molecola	Tipo	Bersaglio	Fase sviluppo/caratteristiche
AME-133	mAb umanizzato	CD20	Trial clinico; aumentata ADCC rispetto a Rituximab (10x), uguale CDC
GA-101	mAb umanizzato	CD20	Studio pre-clinico; aumentata ADCC rispetto a Rituximab (10-100x), no CDC
Ofatumumab	mAb umanizzato	CD20	Trial clinico; diverso epitopo ed aumentata CDC rispetto a Rituximab
Veltuzumab	mAb umanizzato	CD20	Trial clinico; aumentata ADCC rispetto a Rituximab, mantiene CDC e induzione apoptosi
Epratuzumab	mAb umanizzato	CD22	Trial clinico; attivo da solo, aumenta efficacia di Rituximab
SGN-40	mAb umanizzato	CD40	Trial clinico; attività pro-apoptotica e ADCC
HCD122	mAb umanizzato	CD40	Trial clinico; attività pro-apoptotica e ADCC
Galiximab	mAb chimerico	CD80	Trial clinico; in combinazione aumenta efficacia di Rituximab
Bi20	mAb bi-specifico umanizzato	CD20 e CD3	Trial clinico; elevata ADCC, più efficace di Rituximab in caso di bassa espressione di CD20
AntiCD20/22 bsAb	mAb bi-specifico umanizzato	CD20 e CD22	Trial clinico; aumentata ADCC rispetto a Rituximab, no CDC
TRU-015	Immunofarmaco a basso peso molecolare, umanizzato	CD20	Trial clinico; aumentata ADCC rispetto a Rituximab, miglior diffusibilità rispetto a mAb
TRU-016	Immunofarmaco a basso peso molecolare, umanizzato	CD37	Trial clinico; elevata ADCC ed attività pro-apoptotica, miglior diffusibilità rispetto a mAb
Blinatumomab	mAb bispecifico, umanizzato	CD19 e CD3	Trial clinico; elevata ADCC mediata da cellule CD3+ diretta su cellule CD19+ (150-450x rispetto a Rituximab)

mAb= anticorpo monoclonale; bsAb=anticorpo monoclonale bi-specifico; ADCC=citotossicità anticorpo dipendente; CDC=citotossicità complemento dipendente.

55 anni.<sup>23</sup> Tali risultati indicano che Rituximab potrebbe aumentare significativamente la percentuale di guarigione di BL, B-ALL e DLBCL, anche se una parte del miglioramento potrebbe essere ascrivibile all'introduzione di ARA-C ad alte dosi ed alla riduzione di tossicità letale associata alle alte dosi di metotrexate.

Allo stato attuale, il solo trial di fase III nel BL e B-ALL dell'adulto è in corso di attuazione in Francia per pazienti di età superiore a 18 anni. Si basa sullo schema LMB pediatrico, adattato all'adulto, con dosi di metotrexate modulate secondo l'età del paziente.<sup>24</sup> Lo studio, che prevede l'uso randomizzato di Rituximab, verrà concluso entro 2-3 anni, per cui nessun dato è disponibile allo stato attuale.

### Tossicità di Rituximab

Si stima che nei primi 10 anni di utilizzo Rituximab in clinica, circa 600 mila adulti siano stati trattati con tale farmaco.<sup>25</sup> I dati disponibili permettono di confermare la buona tollerabilità ed il grado modesto di tossicità. La più frequente tossicità segnalata è la reazione infusionale, che si osserva in circa il 10% dei pazienti, soprattutto alla prima infusione. Può avere grado e manifestazioni piuttosto variabili, da febbre isolata o accompagnata a reazione muco-cutanea, ad aritmia cardiaca ed insufficienza renale. Sono state segnalate neutropenia, anemia e piastrinopenia con frequenza aumentata e di grado maggiore nei pazienti trattati con chemioterapia e Rituximab rispetto ai trattati con sola chemioterapia.

Neutropenia protratta è stata segnalata in circa lo 0.02% di pazienti dopo terapia con Rituximab.

Uno degli effetti di maggiore interesse per il pediatra è la segnalazione di riduzione dei livelli di immunoglobuline sieriche che possono persistere molto al di sotto della norma anche per diversi mesi e che sono state messe in relazione ad infezioni gravi, soprattutto di origine virale.<sup>26-27</sup> A questi eventi va aggiunta la possibilità che Rituximab favorisca l'insorgenza di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML), una patologia con mortalità del 90%, ad eziologia virale (JC-virus). In una recente revisione della letteratura e degli eventi avversi segnalati da FDA, dalla casa produttrice e da singoli medici, sono stati riportati 57 casi di PML fra pazienti per lo più affetti da emopatie maligne (52/57), trattati con schemi terapeutici comprendenti Rituximab.<sup>28</sup> Pur non essendo possibile calcolare con precisione la prevalenza di PML, non disponendo del numero esatto di soggetti trattati, l'impiego clinico di Rituximab sembra essere associato ad un aumentato rischio di manifestare una PML, malattia certamente rara ma caratterizzata da una elevatissima letalità.

### Rituximab nel linfoma di Burkitt del bambino e dell'adolescente

L'utilizzo di Rituximab nella terapia dei LNH pediatrici e dell'adolescente è legata a limitatissime esperienze cliniche e solo negli ultimi anni si sono disegnati alcuni studi con l'obiet-

tivo di definire il ruolo terapeutico del monoclonale in queste malattie (Tabella 1).

Il gruppo COG ha condotto uno studio di fase II su pazienti con BL/B-ALL resistente o recidivato, basato sull'uso di chemioterapia secondo schema ICE associato a Rituximab (R-ICE). Lo studio è stato chiuso anticipatamente per difficoltà di arruolamento. Su 20 pazienti trattati 3 di 6 DLBCL e 4 di 14 BL hanno ottenuto la RC. Sei di essi sono stati poi avviati all'intensificazione terapeutica con trapianto di cellule staminali.<sup>29</sup> Da questi dati, pur se ottenuti da uno studio incompleto, gli autori concludono che R-ICE ottiene una percentuale di risposte incoraggianti con una tossicità accettabile. Lo studio tuttavia sottolinea la necessità di avviare studi collaborativi ampi, al fine di trarre conclusioni definitive sull'utilità di Rituximab nel BL/B-ALL pediatrici.

Un ulteriore studio del gruppo COG, ha valutato la tollerabilità, l'efficacia ed i livelli sierici di Rituximab ottenuti nella terapia di B-NHL pediatrici stadio III/IV (<25 % di blasti nel midollo) trattati con chemioterapia secondo lo schema FAB/LMB.<sup>30</sup> In questa sperimentazione clinica il monoclonale è stato somministrato per 2 dosi, il giorno -2 e 0, nei primi 3 cicli di chemioterapia, per un totale di 6 dosi.

Lo studio, presentato recentemente,<sup>31</sup> ha arruolato 48 pazienti (59% BL, 24% DLBCL). I risultati salienti sono stati una tossicità molto contenuta con assenza di eventi avversi gravi attribuibili a Rituximab, un miglioramento di EFS ad 1 anno, da 86% a 96%, rispetto allo stu-

dio precedente (FAB senza anti-CD20). Questi dati, pur considerando il controllo storico, incoraggiano a valutare Rituximab nel contesto di uno studio ampio, randomizzato.

Di interesse sono anche i dati di farmacocinetica che confermano la comparabilità di livelli sierici di Rituximab nell'età pediatrica rispetto all'adulto e una indipendenza rispetto all'età (<8 anni *vs.* > 8 anni) ed al tipo di linfoma (BL *vs.* DLBCL).

Uno studio di fase II che prevedeva la somministrazione di Rituximab prima della chemioterapia per valutare la sua attività in pazienti con BL/B-ALL, era stato disegnato ed approvato nell'ambito del gruppo Europeo EICNHL. A causa di difficoltà organizzative e normative intercorse, lo studio è stato chiuso dopo che solo 3 pazienti erano stati arruolati.

Da ultimo, degno di nota e di prossima conclusione, è lo studio prospettico condotto dal gruppo BFM in cui Rituximab è somministrato come terapia iniziale, in singola dose, 5 giorni prima di instaurare il trattamento chemioterapico. L'obiettivo è la valutazione della percentuale di risposta alla sola terapia con Rituximab e la tossicità. Allo stato attuale, la comunicazione preliminare dei dati da parte del gruppo BFM, confermerebbe l'evidenza di risposte al trattamento con anti-CD 20 ed una buona tollerabilità.

## Conclusioni

Rituximab è ormai entrato nella terapia di prima linea di diverse emopatie maligne dell'adulto, inclusi LNH a cellule B. La sua efficacia è stata dimostrata in studi clinici di fase II e studi clinici randomizzati. Nell'adulto la terapia con Rituximab è considerata ben tollerata: le reazioni acute di ipersensibilità avvengono in circa il 10% dei casi, soprattutto alla prima somministrazione, ma non ostacolano nella maggior parte dei casi la regolare prosecuzione del trattamento. Tossicità grave, talora letale, è descritta, ma infrequente. Una delle complicanze più temibili recentemente descritta, è la PML o leucoencefalopatia multifocale progressiva, che ha un'elevatissima mortalità.

Complessivamente, il bilancio dell'utilizzo di Rituximab nei LNH-B dell'adulto porta a definirne il suo impiego come uno dei maggiori progressi recenti nel trattamento di queste malattie.

Molto diversa è la situazione in ambito dei LNH-B del bambino e dell'adolescente. Nonostante la maggior parte dei LNH-B pediatrici abbiano molte caratteristiche che li avvicinano ai linfomi ad alto grado dell'adulto, non vi sono dati che dimostrino in modo definitivo l'efficacia di Rituximab in queste malattie pediatriche. Diverse considerazioni si possono fare a tal riguardo, ma molte portano a sottoli-

neare la difficoltà di condurre studi significativi per valutare l'efficacia di Rituximab nei LNH-B pediatrici. Tra esse certamente va ricordata l'elevata efficacia della chemioterapia in uso, cui consegue la difficoltà di individuare casistiche sufficientemente ampie per condurre studi di fase II e soprattutto di fase III. Inoltre, diversamente dall'adulto e dall'anziano, la terapia usata in età pediatrica, pur se molto intensa e gravata da tossicità acuta di rilievo, proprio perché efficace, non permette di considerare allo stato attuale come obiettivo principale l'uso di Rituximab per ridurre la tossicità da chemioterapia, se non in condizioni particolari.

Proprio queste considerazioni hanno condizionato le scelte di numerosi gruppi nazionali di ematologia ed oncologia pediatrica, inclusa l'AIEOP. Pur di fronte alla possibilità di introdurre Rituximab in categorie di paziente con LNH-B a maggior rischio, atteggiamento considerato dall'AIEOP, si è sviluppata all'interno del gruppo europeo per i linfomi pediatrici (EICNHL) e del gruppo americano COG, una strategia per valutare in modo conclusivo il ruolo di Rituximab nel trattamento di queste malattie. È infatti in corso di definizione un trial randomizzato che vedrà l'impiego di Rituximab in pazienti con malattia ad "alto rischio" per estensione/localizzazione e per valori di lattico deidrogenasi. Il trial clinico, dopo vaglio ed approvazione da parte degli organi competenti, dovrebbe essere attivato nel corso del 2010.

Se ciò può darci qualche speranza per migliorare i risultati degli attuali protocolli terapeutici, non possiamo tuttavia guardare a questo trial come un traguardo finale della chemio-immunoterapia dei LNH B. Ciò perché ancora molto resta da definire in termini di tossicità e di efficacia di tale approccio in età pediatrica, ma anche perché ci sono in sviluppo nuovi farmaci immunoterapici che potrebbero rappresentare ulteriori miglioramenti nella combinazione chemioterapia-terapia immunologica (Tabella 2). Tra essi sono da sottolineare nuovi anticorpi monoclonali umanizzati anti-CD20, anticorpi contro antigeni di superficie diversi da CD20, espressi da cellule di LNH, e nuovi farmaci di basso peso molecolare, strutturalmente simili a frammenti di anticorpo, con specificità per due antigeni (anticorpi bi-specifici) che uniscono ad una teorica aumentata facilità di raggiungere il bersaglio, la possibilità di guidare l'attività citotossica antitumorale in modo specifico ed efficace.<sup>32</sup>

Si apre quindi un'era con nuove potenzialità nell'uso combinato di chemioterapia e terapia biologica che potrà migliorare ulteriormente i risultati degli attuali trattamenti dei LNH pediatrici e, verosimilmente, contribuirà a cambiare alcuni paradigmi su cui si basa la nostra attuale impostazione di ricerca clinica,

in particolare nel disegno e conduzione di trial clinici in malattie emato-oncologiche.

## Bibliografia

1. McLaughlin P, Grillo-Lopez A, Link BK et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998;16:2825-33.
2. Cartron G, Watier H, Golay J, Solal-Celigny P. From the bench to the bedside: ways to improve rituximab efficacy. *Blood* 2004;104:2635-42.
3. Maloney DG, Grillo-Lopez AJ, Bodkin DJ et al. IDEC-C2B8: results of a phase I multiple dose trial in patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1997;15:3266-74.
4. Davis TA, Maloney DG, Grillo-Lopez AJ et al. Combination immunotherapy of relapsed or refractory low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma with rituximab and interferon-alpha-2a. *Clin Cancer Res* 2000;6:2644-52.
5. Manshour T, Do KA, Wang X et al. Circulating CD20 is detectable in the plasma of patients with chronic lymphocytic leukemia and is of prognostic significance. *Blood* 2003;101:2507-13.
6. Leveille C, Al-Daccak R, Mourad W. CD20 is physically and functionally coupled to MHC class II and CD40 on human B cell lines. *Eur J Immunol* 1999;29:65-74.
7. Semac I, Palomba C, Kulangara K et al. Anti-CD20 therapeutic antibody rituximab modifies the functional organization of rafts/microdomains of B lymphoma cells. *Cancer Res* 2003;63:534-40.
8. Fleiger D, Renoth S, Beier I, Sauerbrück T, Schmidt-Wolf I. Mechanisms of cytotoxicity induced by chimeric mouse human monoclonal antibody IDEC-C2B8 in CD-20 expressing lymphoma cell lines. *Cell Immunol* 2000;204:55-63.
9. Cartron G, Dacheux L, Salles G et al. Therapeutic activity of humanized anti-CD20 monoclonal antibody and polymorphism in IgG Fc receptor FcγRIIIa gene. *Blood* 2002;99:754-8.
10. Ghielmini M, Rufibach K, Salles G et al. Single agent rituximab in patients with follicular or mantle cell lymphoma: clinical and biological factors that are predictive of response and event-free survival as well as the effect of rituximab on the immune system: a study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Ann Oncol* 2005;16:1675-82.
11. Smith MR. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. *Oncogene* 2003;22:7359-68.
12. Uchida J, Hamaguchi Y, Oliver JA et al. The innate mononuclear phagocyte network depletes B lymphocytes through Fc receptor-dependent mechanisms during anti-CD20 antibody immunotherapy. *J Exp Med* 2004;199:1659-69.
13. Byrd JC, Kitada S, Flinn IW et al. The mechanism of tumor cell clearance by rituximab in vivo in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: evidence of caspase activation and apoptosis induction. *Blood* 2002;99:1038-43.

14. Selenko N, Maidic O, Draxier S et al. CD20 antibody (C2B8)-induced apoptosis of lymphoma cells promotes phagocytosis by dendritic cells and cross-priming of CD8+ cytotoxic T cells. *Leukemia* 2001;15:1619-26.
15. Coiffier B, Haioun C, Ketterer N et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. *Blood* 1998;92:1927-32.
16. Coiffier B, Lepage E, Briere J et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 235-42.
17. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Group d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005;23: 4117-26.
18. Mounier N, Briere J, Gisselbrecht C et al. Rituximab plus CHOP (R-CHOP) overcomes bcl-2-associated resistance to chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Blood* 2003;101:4279-84.
19. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24:3121-7.
20. Winter JN, Weller EA, Horning SJ et al. Prognostic significance of bcl-6 protein expression in DLBCL treated with CHOP or R-CHOP: a prospective correlation study. *Blood* 2006;107: 4207-13.
21. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006;7:379-91.
22. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S et al. Chemotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2006;106:1569-80.
23. Hoelzer D. recent results in the treatment of Burkitt lymphomas. *Ann Oncol* 2008;19: abstr 8.
24. Divine M, Casassus P, Koscielny S et al. Burkitt lymphoma in adults: a prospective study of 72 patients treated with an adapted pediatric LMB protocol. *Ann Oncol* 2005;16:1928-35.
25. Held G, Poschel V, Pfreundschuh M. Rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphomas. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006;6: 175-86.
26. Aksoy S, Harputluoglu H, Kilickap S et al. Rituximab-related viral infections in lymphoma patients. *Leuk Lymphoma* 2007;48:307-12.
27. Wagner SA, Mehta AC, Laber DA. Rituximab-induced interstitial lung disease. *Am J Hematol* 2007;82:916-9.
28. Carson KR, Evans AM, Richey EA et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the research on adverse drug events and reports project. *Blood* 2009;113:4834-40.
29. Griffin TC, Weitzman S, Weinstein H et al. A study of rituximab and ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in children with recurrent/refractory B-cell (CD20+) non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:177-81.
30. Patte C, Auperin A, Gerrard M et al. Results of the randomized international FAB/LMB96 trial for intermediate risk B-cell non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: it is possible to reduce treatment for the early responding patients. *Blood* 2007;109:2773-80.
31. Cairo M, Lynch J, Harrison L et al. Safety, efficacy and Rituximab levels following chemoimmunotherapy (Rituximab+FAB chemotherapy) in children and adolescents with mature B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL): a Children's Oncology Group report. *Blood* 2008; 112: abstr 838.
32. Quintas-Cardama A, Wierda W, O'Brian S. Investigational immunotherapeutics for B-cell malignancies. *J Clin Oncol* 2010;28:884-92.

# Il management della recidiva di leucemia mieloide acuta

C. Rizzari, T. Coliva, F. Dell'Acqua, L. Locatelli, M. Spinelli

*Clinica Pediatrica, Università di Milano-Bicocca, Ospedale S. Gerardo, Monza*

## Introduzione

I risultati nel trattamento della leucemia mieloide acuta (LMA) dell'età pediatrica sono progressivamente migliorati negli ultimi venti anni grazie soprattutto all'intensificazione dei protocolli di chemioterapia (prevalentemente costituiti da blocchi basati sull'uso di farmaci somministrati ad alte dosi), ad un uso più mirato ed efficace del trapianto di midollo osseo (TMO) e al miglioramento della terapia di supporto.<sup>1</sup> Attualmente, le forme di LMA infantile con FAB non-M3 hanno, con un trattamento di prima linea, una probabilità globale di event-free-survival (EFS) a 4-5 anni collocabile intorno al 50-55%.

In Italia, dal 2002 a oggi, il trattamento front-line della LMA dell'età infantile è stato effettuato nei centri dell'AIEOP secondo il protocollo nazionale denominato AIEOP LMA 2002/01.<sup>2</sup> Tale protocollo prevede due gruppi terapeutici: uno a rischio standard [SR, pazienti con t(8;21) oppure con inv (16) ed in RC già dopo il primo ciclo di induzione] trattato con 5 blocchi di chemioterapia intensiva ed uno a rischio alto (tutti i pazienti non SR) trattato con 4 blocchi di chemioterapia intensiva seguiti da una procedura di tipo trapiantologico (Auto-TMO con purging o Allo-TMO). Con un follow-up mediano di 43 mesi (range 4-86), la probabilità a 5 anni di overall survival (OS), EFS e di disease-free survival (DFS) per l'intera coorte di pazienti è stata rispettivamente del 70%, 55% e 63%.<sup>2</sup>

Il fallimento del trattamento di prima linea è legato in maniera consistente, nei vari protocolli internazionali di trattamento di prima linea, alla mortalità precoce (5-10%), al mancato ottenimento della remissione completa (RC) dopo i primi due cicli di chemioterapia (5-10%) e alla recidiva di malattia (30-35%), evento quest'ultimo che si verifica nella maggioranza dei casi a livello midollare e, in media, dopo un anno dalla diagnosi iniziale. Per i pazienti con malattia resistente e/o recidivata (quindi circa il 35% della popolazione con prima diagnosi di LMA) è pertanto necessario prevedere adeguate strategie di salvataggio.<sup>1</sup> La sopravvivenza dei pazienti con LMA resistente o recidivata ottenuta combinando trattamenti di 2a linea e procedure trapiantologiche è oggi di circa il 25-30%. Nella tabella 1

sono sintetizzati i dati di sopravvivenza globale riportati in letteratura negli ultimi 10-15 anni da vari gruppi cooperativi internazionali in questo tipo di pazienti nel periodo 1980-2003. In considerazione di tali risultati si può desumere che la sopravvivenza globale dei bambini affetti da una qualunque forma di LMA (FAB M3 escluse) è di circa il 65-70%.<sup>1-12</sup>

## Fattori prognostici e trattamento delle forme recidivate e resistenti

Trattare con successo i pazienti con LMA resistente o recidivata rappresenta oggi una delle sfide più gravose nell'ambito dell'emato-oncologia pediatrica sia per lo sforzo terapeutico massimale già prodotto in 1a linea sia per il numero estremamente limitato di pazienti che impedisce di fatto, anche in paesi di grandi dimensioni, la conduzione di studi clinici con end-points ragionevolmente raggiungibili. Queste caratteristiche determinano spesso una notevole disomogeneità di trattamento ed una complicata e spesso poco affidabile sistematizzazione dei risultati. Valgano a titolo esemplificativo i risultati di uno studio francese condotto nei pazienti resistenti o recidivati dopo un trattamento front-line omogeneo rappresentato dal protocollo LAME 89/91.<sup>6</sup> Da questo studio emerge infatti una sorprendente varietà di approcci terapeutici che sono stati adottati in pazienti con LMA resistente o recidivata in un periodo di tempo relativamente breve; tra questi, schemi di chemioterapia intensiva seguita da un TMO allogeneico (allo-TMO) da donatore familiare o unrelated, trattamenti di tipo immunoterapico con linfociti del donatore nei pazienti recidivati subito dopo aver eseguito un allo-TMO in 1a RC, adozione di schemi di chemioterapia meno intensiva in pazienti con recidiva tardiva ed utilizzazione anche dell'auto-TMO, applicazione di terapia palliativa in alcuni casi con malattia estremamente resistente o recidivata subito dopo l'inizio del trattamento di prima linea o dopo un allo-TMO.<sup>6</sup>

I fattori tradizionalmente considerati come prognosticamente favorevoli per una risposta ad un trattamento di 2a linea sono general-

mente il tempo della recidiva (prognosi migliore nei pazienti recidivati dopo almeno un anno dalla diagnosi iniziale), l'assenza di un precedente allo-TMO e alcuni dati biologici quali l'immunofenotipo (prognosi migliore nei pazienti con LMA FAB M2 ed M4 con eosinofilia, peggiore nelle LMA M5) ed i dati di citogenetica e biologia molecolare (prognosi migliore correlata con la presenza di anomalie del CBF, peggiore per presenza di riarrangiamenti MLL). In un report del St. Jude Children's Research Hospital del 2006, Rubnitz et al hanno riportato, in una popolazione di 191 pazienti pediatrici con recidiva di LMA diagnosticata in un arco di tempo di 15 anni (1987-2002), una overall survival a 5 anni del 23.3% ± 5.7%; l'analisi multivariata eseguita in questo studio ha individuato fattori prognosticamente favorevoli nel sesso maschile, in un precedente auto-TMO, in ogni mese aggiuntivo dalla diagnosi alla recidiva e nell'effettuazione di un allo-TMO dopo la recidiva, mentre i fattori prognosticamente sfavorevoli risultavano la presenza di FAB M5 o M7.<sup>11</sup>

Il gruppo BFM ha riportato in una casistica piuttosto ampia di LMA recidivate un'overall survival a 5 anni del 21% che nei pazienti recidivati entro un anno dalla prima diagnosi era del 10% ed in quelli recidivati oltre tale limite era del 40%.<sup>8</sup> In un report del gruppo nord-americano CCG l'overall survival era del 24% con solamente l'8% per le recidive midollari verificatesi entro 1 anno dalla prima diagnosi.<sup>10</sup> Allo stesso modo il gruppo inglese MRC ha riportato una overall survival a 3 anni del 24% nei pazienti recidivati dal trial MRC AML 10 ma solamente dell'11% in quelli recidivati entro un anno dalla diagnosi.<sup>7</sup> Infine il gruppo francese LAME ha riportato un'overall survival a 5 anni del 33% con il 24% ed il 54% nei pazienti recidivati rispettivamente entro o dopo un anno dalla prima diagnosi.<sup>6</sup>

Al momento non esiste un approccio terapeutico univoco alla LMA recidivata. In generale però si ritiene importante che il trattamento di 2° linea non determini rilevante tossicità o complicanze tali da compromettere la successiva effettuazione di un allo-TMO. Gli schemi di trattamento chemioterapico utilizzati nella LMA resistente o in recidiva includono citarabina, mitoxantrone, etoposide, idarubicina e fludarabina (in generale tutti somministrati ad alte dosi) e consentono ancora di

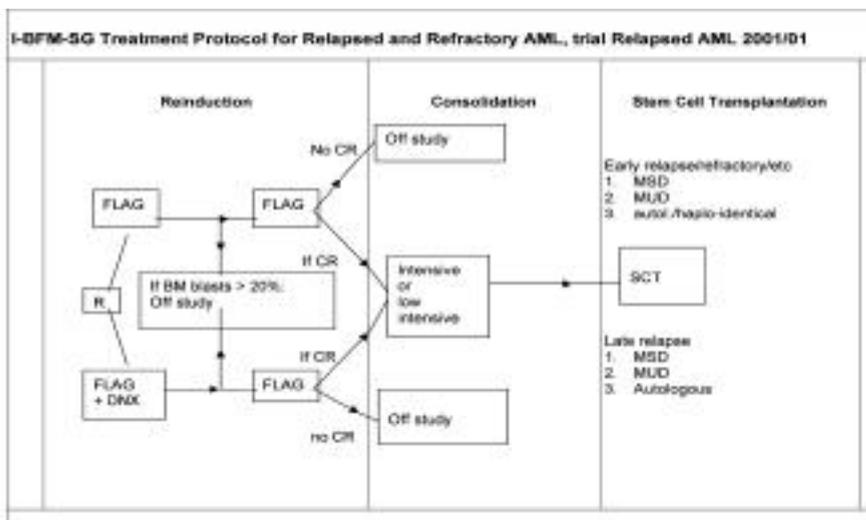
**Tabella 2. Overall survival (in ordine crescente di risultato) riportata in letteratura da vari gruppi cooperativi internazionali in bambini affetti da LMA (sono escluse le LMA con FAB M3) resistente o recidivata.**

Gruppo cooperativo	Periodo analizzato	Overall survival	Ref, autore, anno
DCOG	1980-1998	16%	3, Goemans et al., 2008
AML-BFM	1987-1996	21%	8, Stahnke et al., 1998
St. Jude	1987-2002	23%	9, Rubnitz et al., 2007
MRC AML10	1988-1995	24%	7, Webb et al., 1999
CCG 2951	1997-2001	24%	10, Wells et al., 2003
LAME 89/91	1988-1998	33%	6, Aladjidi et al., 2003
NOPHO	1988-2003	34%	4, Abrahamsson et al., 2007
I-BFM-SG 2001/01	2001-2008	35%	12, Kaspers et al., 2009

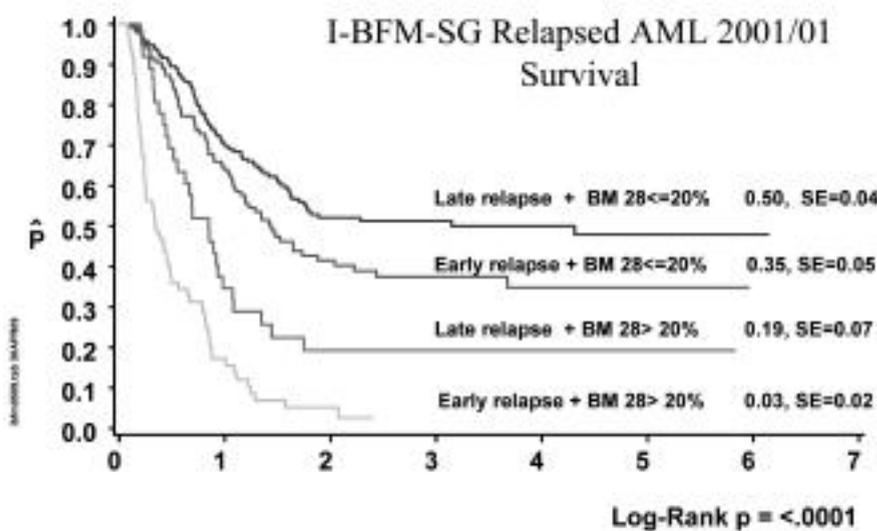
ottenere la seconda RC nel 50%-70% dei casi. Un allo-TMO viene generalmente eseguito nei soggetti che ottengono una seconda RC con risultati finali di EFS intorno al 30-40%. I moderni protocolli includono spesso per questi pazienti anche il ricorso a nuovi chemioterapici e/o a nuovi agenti biologici e/o all'uso di allo-TMO da donatore volontario non familiare o di TMO aploidentico.

## L'esperienza dell'International BFM Study Group

Un assai lodevole sforzo cooperativo di sistematizzazione del trattamento in questo campo è stato effettuato in ambito internazionale dall'International BFM Study Group con il protocollo di fase III denominato Relapsed AML 2001/01, al quale ha aderito anche l'AIEOP.<sup>12</sup> In questo protocollo un trattamento convenzionale FLAG (Fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup>/die x 5 gg, Citarabina 2 g/m<sup>2</sup>/die x 5 gg, e G-CSF 200 µg/m<sup>2</sup>/dose x 6 gg, a partire dal giorno -1) nel primo ciclo di reinduzione veniva randomizzato contro FLAG+Daunoxome (DNX 60 mg/m<sup>2</sup>/die nei gg 1, 3 and 5). Il secondo ciclo consisteva per tutti i pazienti di un ciclo FLAG. Non erano eleggibili i pazienti con età >18 anni e quelli con LMA di tipo FAB M3. Dopo aver ottenuto la RC i pazienti venivano avviati ad una procedura trapiantologica spesso preceduta da un ulteriore breve trattamento chemioterapico ad intensità variabile in funzione della tipologia di recidiva. Un allo-TMO da donatore familiare o non familiare era indicato per tutti i pazienti che raggiungevano la RC. Nei pazienti senza disponibilità di un donatore *fully-matched* (familiare o unrelated) era anche previsto un TMO aploidentico (in caso di elevato rischio di ulteriore recidiva) oppure un auto-TMO (in caso di minor rischio di ulteriore recidiva). Nella Figura 1 viene illustrato lo schema di questo protocollo terapeutico. Di particolare rilievo il fatto che in questo studio sono stati arruolati pazienti provenienti da circa 200 centri situati in 20 paesi diversi. Dal Giugno 2002 all'Aprile 2009 sono stati randomizzati ben 394 pazienti. Al momento dell'analisi il follow-up mediano è stato di 2.7 anni. La 2a CR è stata ottenuta nel 62% dei pazienti, una good response (quota blastica <20% dopo i primi 2 cicli di terapia) nel 76% dei pazienti e la sopravvivenza a 4 anni è risultata globalmente del 35% (SE 2%); la differenza di sopravvivenza a 4 anni ottenuta nei good responders (45%, SE 3%) rispetto ai poor responders (10%, SE 3%) (p<0.0001) ha messo in evidenza il positivo significato prognostico di una favorevole risposta precoce al trattamento. Differenze analoghe di sopravvivenza sono state evidenziate nei sottogruppi con early relapse (36% SE 5% vs 5% SE3%) e



**Figura 1 Schema di trattamento del protocollo I-BFM-SG Relapsed AML 2001/01 (Kaspers GJL et al, vedi voce bibliografica 12).**



**Figura 2 Sopravvivenza osservata nei 394 pazienti trattati con il protocollo I-BFM-SG Relapsed AML 2001/01 in base al tipo di recidiva (early=<1 anno, late ≥1 anno dalla primadiagnosi) ed alla quota blastica midollare (< o ≥ 20%) rilevata al giorno 28 (good vs poor response) dall'inizio del primo ciclo di terapia (Kaspers GJL et al.<sup>12</sup>).**

late relapse (53% SE 4% vs 17% SE7%). Nella Figura 2 i risultati dei pazienti con *early* o *late relapse* sono stati ulteriormente analizzati in base alla poor o good response, evidenziandosi ancora una volta la valenza prognostica favorevole di una good early response. L'overall survival a 4 anni nel braccio FLAG+DNX è stato più alto che nel braccio senza DNX ma non statisticamente significativo (FLAG 35% SE 4% vs. FLAG+DNX 40% SE 4%). I pazienti randomizzati per FLAG+DNX hanno presentato una percentuale di *good response* in migliore di quelli trattati con solo FLAG (81% vs 69%,  $p=0.009$ ). Né il pattern di tossicità né la sopravvivenza osservata a 4 anni sono peraltro risultati statisticamente differenti nei due bracci di randomizzazione. Globalmente il 21% dei pazienti ha presentato una anomalia della regione CBF [14% positivo per t(8;21) e 7% positivo per inv(16)]; questo gruppo di pazienti ha globalmente presentato, rispetto ai pazienti con altre anomalie citogenetiche o con cariotipo normale, una percentuale inferiore di poor response (3% vs 28%,  $p<0.001$ ), una percentuale migliore di seconda CR (90% vs 58%,  $p<0.001$ ) ed una probabilità di sopravvivenza a 4 anni più elevata (67% vs. 31%,  $p<0.001$ ). I risultati di questo importante studio consentono di concludere che la LMA recidivata dall'età pediatrica può ancora essere trattata con successo in una discreta quota di pazienti, soprattutto in quelli che mostrano una favorevole risposta precoce al trattamento ed un favorevole pattern citogenetico o molecolare.<sup>12</sup>

## Le nuove prospettive terapeutiche

Ulteriori miglioramenti nel trattamento della LMA recidivata o resistente richiedono soprattutto degli sforzi mirati ad una migliore comprensione degli aspetti biologici della

malattia, ad un miglior monitoraggio dello stato molecolare di RC e allo sviluppo di approcci alternativi alla chemioterapia tradizionale quali nuovi farmaci aventi targets biologici e terapie cellulari. Tra i nuovi farmaci che hanno già offerto preliminari prove di efficacia e tollerabilità vanno certamente ricordati gli inibitori delle tirosin chinasi (dasatinib), gli inibitori della istone-deacetilasi, gli inibitori di FLT3 (midostaurina, lestaurtinib) o gli anticorpi monoclonali come quello contro il CD33 (gemtuzumab ozogamicin), oppure chemioterapici di tipo più convenzionale ma apparentemente di maggiore efficacia e selettività come la clofarabina.<sup>13-15</sup> Vista la pessima prognosi correlata alla LMA resistente o recidivata è auspicabile che l'incorporazione di questi nuovi agenti nei clinical trials di seconda linea avvenga quanto più rapidamente possibile in modo da poter valutare in tempi rapidi il loro reale contributo nel guarire una malattia che necessita con urgenza di strategie più efficaci.

## Bibliografia

- Meshinchi S, Arceci RJ. Prognostic factors and risk-based therapy in pediatric acute myeloid leukemia. *Oncologist* 2007;12:341-55.
- Pession A, Rizzari C, Putti MC et al. Results of the AIEOP AML 2002/01 Study for Treatment of Children with Acute Myeloid Leukemia. *ASH 2009 annual meeting* 114;13.
- Goemans BF, Tamminga RY, Corbijn CM et al. Outcome for children with relapsed acute myeloid leukemia in the Netherlands following initial treatment between 1980 and 1998: survival after chemotherapy only? *Haematologica* 2008; 93:1418-20.
- Abrahamsson J CN, Gustafsson G, Hovi L et al. Nordic Society for Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO). Improved outcome after relapse in children with acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2007;136:229-36.
- Reinhardt D, Hempel G, Fleischhack G, Schulz A, Boos J, Creutzig U. [Liposomal daunorubicin combined with cytarabine in the treatment of relapsed/refractory acute myeloid leukemia in children]. *Klin Padiatr.* 2002; 214(4):188-94.
- Aladjidi N, Auvrignon A, Leblanc T et al. Outcome in children with relapsed acute myeloid leukemia after initial treatment with the French Leucemie Aigue Myeloide Enfant (LAME) 89/91 protocol of the French Society of Pediatric Hematology and Immunology. *J Clin Oncol* 2003; 21:4377-85.
- Webb DKH, Wheatley K, Harrison G, et al. Outcome for children with relapsed acute myeloid leukaemia following initial therapy in the Medical Research Council (MRC) AML 10 trial. *Leukemia* 1999;13:25-31.
- Stahnke K, Boos J, Bender-Götze C et al. Duration of first remission predicts remission rates and long-term survival in children with relapsed acute myelogenous leukemia. *Leukemia* 1998;12:1534-8.
- Rubnitz JE, Razzouk BI, Lensing S et al. Prognostic factors and outcome of recurrence in childhood acute myeloid leukemia. *Cancer* 2007;109:157-63.
- Wells RJ, Adams MT, Alonzo TA et al. Children's Cancer Group Study 2951. Mitoxantrone and cytarabine induction, high-dose cytarabine, and etoposide intensification for pediatric patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia: Children's Cancer Group Study 2951. *J Clin Oncol* 2003;21:2940-7.
- Rubnitz JE, Razzouk BI, Lensing S et al. Prognostic factors and outcome of recurrence in childhood acute myeloid leukaemia. *Cancer* 2007;109:157-63.
- Kaspers GJL, Reinhardt D, Gibson B et al. Addition of liposomal daunorubicin (DaunoXome®) to FLAG significantly improves early treatment response in pediatric relapsed AML: final results from the International Randomised Phase III Study Relapsed AML 2001/01. *ASH 2009 annual meeting* 114;14.
- Estey E. New drugs in acute myeloid leukemia. *Semin Oncol* 2008;35:439-48.
- Aplenc R, Alonzo TA, Gerbing RB et al. Safety and efficacy of gemtuzumab ozogamicin in combination with chemotherapy for pediatric acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008;26: 2390-5.
- Jeha S, Razzouk B, Rytting M et al. Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2009;27:4392-7.

# Recidiva di leucemia linfoblastica acuta dopo trapianto allogenico

A. Balduzzi

*Clinica Pediatrica, Università Milano Bicocca, Ospedale San Gerardo, Monza*

## Introduzione

La recidiva di leucemia linfoblastica acuta (LLA) dopo trapianto allogenico di midollo osseo (TMO) ha una prognosi infausta. La terapia è controversa e varia dalle cure palliative agli approcci sperimentali. È noto che l'infusione di linfociti del donatore (DLI) o un secondo trapianto dallo stesso o da altro donatore possono essere potenzialmente curativi. La probabilità di guarigione non è precisamente quantificata per una popolazione pediatrica con LLA, in quanto la maggioranza degli studi disponibili tratta del problema della recidiva post-trapianto accomunando adulti e bambini e varie malattie in diverse fasi al momento del trapianto. L'intervallo di tempo tra il trapianto e la recidiva e la fase di malattia al trapianto hanno un impatto prognostico. Tra le terapie innovative si profilano in un prossimo futuro le terapie con linfociti manipolati attivati contro la leucemia.

Uno studio EBMT, in particolare, pubblicato da Bosi e coll. riporta 170 pazienti affetti da leucemia acuta, 49 dei quali in età pediatrica, che sono stati sottoposti a secondo trapianto. Lo studio riporta una sopravvivenza libera da malattia del 21% a 2 anni dal secondo trapianto, con una incidenza di successiva recidiva del 63%, al prezzo di una elevata probabilità trapiantologica del 46%, che si riduceva significativamente nell'età pediatrica.

Uno studio giapponese riporta 27 adulti e bambini con LLA sottoposti a secondo trapianto dopo recidiva; la sopravvivenza libera da malattia era del 19% a 4 anni e del 9% a 4 anni.

Uno studio prospettico coreano ha riportato solo 1 sopravvissuto a 3 anni su 10 recidive post-trapianto di adulti con LLA che sono stati trattati con linfociti del donatore e chemioterapia ARA-C-IDA-VP-16.

Il National Cancer Institute degli USA ha stabilito un gruppo di lavoro internazionale su "Biology, Prevention, and Treatment of Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation" che si è riunito a Bethesda nel novembre 2009. Il resoconto della Società Americana di Ematologia ha introdotto l'argomento affermando che vi è "un imbarazzante mancanza di informazioni relative alle caratteristiche e all'outcome dei pazienti che recidivano dopo trapianto, così

come una carenza di terapie efficaci".

Tutti i maggiori gruppi concordano sulla possibilità che la misurazione della malattia residua minima (MRM) post-trapianto possa avere un impatto favorevole sulla prevenzione della recidiva e sulla sopravvivenza dopo di essa, anche se ciò non è ancora solidamente dimostrato. Knetchli ha dimostrato che la positività della MRM dopo il trapianto comportò un rischio di recidiva dell'88% nel trimestre successivo. È possibile quindi stimare il rischio di recidiva sulla base del livello di MRM pre-trapianto ed individuare gli individui a maggior rischio di recidiva, ma non vi è terapia che consenta di prevenire la recidiva. Il cosiddetto approccio di "immunomodulazione" potrebbe ridurre il rischio di recidiva e consiste nel sospendere e scalare l'immunoprofilassi della GVHD più precocemente dopo il trapianto rispetto ai protocolli convenzionali.

Tra gli interventi di "immunomodulazione" rientra la somministrazione di DLI; l'uso preventivo di DLI potrebbe efficacemente prevenire; attualmente tale approccio, nella maggior parte dei gruppi, è riservato ai pazienti la recidiva in alcuni casi selezionati ad altissimo rischio o a quelli che presentano MRM positiva nel post-trapianto.

Nelle LLA "Philadelphia-positive" sono riportate remissioni a lungo termine dopo somministrazione di inibitori delle tirosinasi, associati o meno a DLI.

## Studio Retrospettivo EBMT

Nell'ambito degli Working Parties Pediatric Diseases e Acute Leukemia dell'EBMT è in corso uno studio retrospettivo sulla recidiva di LLA in pazienti pediatrici dopo trapianto allogenico effettuato in prima o seconda remissione. Gli obiettivi principali dello studio sono quelli di quantificare la sopravvivenza specificatamente per tale popolazione e di identificare eventuali variabili prognostiche. L'obiettivo ancillare è quello di valutare la sopravvivenza dopo secondo trapianto. Tale studio fornirebbe dati specifici, utili sia per il colloquio con le famiglie di bambini che presentano recidiva dopo trapianto sia per confronti con terapie innovative.

## Criteri di eleggibilità

Erano eleggibili allo studio tutti i pazienti con LLA che sono stati sottoposti a primo trapianto da donatore allogenico di qualunque tipo in prima o seconda remissione ad un'età inferiore a 18 anni tra il 1 gennaio 1998 e il 31 dicembre 2007 e che sono stati riportati al Registro EBMT.

## Scopo dello studio

L'obiettivo primario dello studio è quello di quantificare la probabilità di sopravvivenza a 2 anni di bambini che recidivano dopo un allovertrapianto effettuato in prima o seconda remissione. Gli obiettivi secondari sono quelli di 1) misurare la probabilità di recidiva dopo trapianto per LLA in prima o seconda remissione; 2) studiare i fattori prognostici della sopravvivenza dopo recidiva, in particolare la fase di malattia, il tipo di donatore, il tipo di condizionamento, il tempo di recidiva dopo il trapianto; 3) quantificare la proporzione di pazienti che viene sottoposta a secondo trapianto e il suo esito; 4) valutare la gestione della recidiva post-trapianto, in particolare l'impatto delle infusioni di linfociti del donatore.

## I risultati

I risultati dello studio sono stati presentati preliminarmente al Congresso dell'European Blood and Marrow Transplantation nel marzo 2010. L'arruolamento ha annoverato oltre 800 pazienti riportati al Registro dell'EBMT che recidivano dopo trapianto allogenico, con una probabilità globale di recidiva tra tutti i pazienti pediatrici sottoposti a trapianto allogenico per LLA in prima o seconda remissione pari al 25%. La metà dei pazienti recidivati erano stati trapiantati in prima remissione e metà in seconda; metà di essi avevano come donatore un fratello HLA identico e metà un altro tipo di donatore, prevalentemente da banca.

Tra i pazienti recidivati oltre l'80% muoiono, indipendentemente dal tipo di trattamento, ad una mediana di 2 mesi dalla recidiva. La probabilità di sopravvivenza si avvicina al 10% a 5 anni dalla recidiva. La probabilità di sopravvivenza è, come atteso, maggiore per i pazienti che ricadono più tardivamente dopo il trapianto. Meno del 5% dei pazienti che ricadono nel primo trimestre dal trapianto sopravvivono a 2 anni. L'analisi multivariata ha identi-

ficato il tempo di recidiva dopo il trapianto come la variabile con maggiore impatto sulla sopravvivenza tra quelle analizzate.

Circa il 20% dei pazienti che recidivano dopo trapianto vengono sottoposti ad un secondo trapianto; dalla analisi preliminare dei dati, che andranno verificati sulla base delle risposte dei centri al questionario inviato, vi è evidenza che tale approccio sia associato ad una migliore sopravvivenza.

---

### “What’s next”

La terapia cellulare potrà forse offrire in futuro una concreta possibilità di cura ai pazienti con LLA che recidivano dopo trapianto. Alla maggior parte di questi pazienti viene offerta oggi terapia palliativa, ma vi è crescente domanda da parte dei genitori di terapie sperimentali innovative in grado di offrire la guarigione.

Attualmente è in via di approntamento uno studio che si prefigge di utilizzare dei linfociti

T transdotti con vettori retrovirali specifici contro i linfociti B-lineage. L'ipotesi è che il recettore chimerico frutto della manipolazione cellulare consenta di superare la mancanza di antigeni tumorali immunogenici sulla superficie dei blasti leucemici.

In conclusione, la recidiva post trapianto di LLA ha prognosi sfavorevole. Lo studio retrospettivo dell'EBMT consentirà una stima della possibilità di cura a lungo termine, che attualmente si stima essere dell'ordine del 10%.

---

### Bibliografia

1. Bosi A, Laszlo D, Labopin M et al. Second Allogeneic Bone Marrow Transplantation in Acute Leukemia: Results of a Survey by the European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2001;19:3675-84.
2. Kishi K, Takahashi S, Gondo H et al. Second allogeneic bone marrow transplantation for post-transplant leukemia relapse: results of a survey of 66 cases in 24 Japanese institutes. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:461-7.
3. Choi SJ, Lee JH, Lee JH et al. Treatment of relapsed acute lymphoblastic leukemia after allogeneic bone marrow transplantation with chemotherapy followed by G-CSF-primed donor leukocyte infusion: a prospective study. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:163-9.
4. Massenkeil G, Nagy M, Lawang M et al. Reduced intensity conditioning and prophylactic DLI can cure patients with high-risk acute leukaemias if complete donor chimerism can be achieved. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:339-45.
5. Collins RH Jr, Goldstein S, Giralt S et al. Donor leukocyte infusions in acute lymphocytic leukaemia. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:511-6.
6. Porter DL, Collins RH Jr, Hardy C et al. Treatment of relapsed leukemia after unrelated donor marrow transplantation with unrelated donor leukocyte infusions. *Blood* 2000;95:1214-21.
7. Bader P, Kreyenberg H, Henze GH et al. ALL-REZ BFM Study Group. Prognostic value of minimal residual disease quantification before allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: the ALL-REZ BFM Study Group. *J Clin Oncol* 2009;27:377-84.
8. Rössig C, Pscherer S, Landmeier S, et al. Adoptive cellular immunotherapy with CD19-specific T cells. *Klin Padiatr* 2005;217:351-6.

# XXXVI Congresso Nazionale Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica

## Sessione infermieristica

### COMUNICAZIONI ED ABSTRACTS

#### **Terapie complementari alla cura del dolore nel bambino oncologico**

C. Pernice, A. Barone, A. Alonzi

*Servizio di Oncologia Pediatrica, Seconda Università degli Studi di Napoli*

#### **Introduzione**

L'incidenza del dolore in corso di malattia oncologica in età pediatrica è elevata: nel 50% dei casi è presente all'esordio e/o durante il decorso della malattia. Nel 100% dei bambini è presente dolore iatrogeno, secondario a procedure diagnostiche e/o terapeutiche.

L'International Association for the Study of Pain ha definito il dolore come "una sgradevole esperienza sensoriale ed emozionale, associata a un reale o potenziale danno tissutale, o descritta in termini di tale danno". Questa definizione delinea due importanti aspetti: quando un bambino riporta un dolore, esso riflette un'esperienza sensoriale ed una risposta cognitiva-emozionale. La relazione tra l'esperienza di dolore e il danno tissutale non è quindi né uniforme, né costante.

#### **Diagnosi personalizzata del dolore**

Il dolore investe la persona, non un suo organo o un suo apparato. Non sono sufficienti scale e strumenti di misurazione quantitativi. Solo attraverso la comprensione dialogica del bambino, dei significati che lui attribuisce all'esperienza del dolore è possibile pianificare correttamente l'assistenza da prestare.

#### **Pain Management**

Ancora oggi non esiste un metodo universalmente accettato e facilmente applicabile. Tuttavia, la valutazione del dolore è di fondamentale importanza, non solo per rilevarne la presenza ma anche per valutare l'efficacia degli interventi adottati.

L'attuale pratica assistenziale richiede interventi medici e infermieristici combinati. L'approccio multidisciplinare deve considerare la risposta verbale del bambino stesso e/o delle persone a lui vicine, i cambiamenti comportamentali (pianto, atteggiamento, relazione) e le modificazioni fisiologiche ed ematochimiche (FC, FR, dosaggi ematochimici ed ormonali).

Le strategie utilizzate per gestire adeguatamente il dolore devono tener conto del livello di sviluppo del bambino, delle sue capacità di comprensione, della sua sensibilità, delle caratteristiche della sua personalità e della modalità con cui affronta le situazioni critiche. Per ogni bambino è necessario "personalizzare" il trattamento e trovare la tecnica migliore, a seconda dei suoi bisogni e delle sue caratteristiche personali.

#### **Trattamento non farmacologico**

Le terapie non farmacologiche sono parte integrante della terapia del dolore nei bambini, dalla diagnosi ai trattamenti. Le terapie complementari possono modificare molti fattori che tendono ad incrementare il dolore. In alcuni casi stimolando i sistemi sensoriali che bloccano i segnali del dolore, in altri attivando sistemi interini inibitori del dolore. Queste terapie forniscono "strategie di

coping": sono molto utili per abbassare la percezione del dolore, diminuire l'ansia, aumentare l'efficacia degli analgesici.

I trattamenti complementari si distinguono in:

- Terapie di supporto (sostengono e danno forza al bambino e alla famiglia)
- Terapie cognitive (influenzano i pensieri e l'immaginazione)
- Terapie comportamentali (modificano i comportamenti)
- Terapie fisiche (interessano il sistema sensoriale)

Le tecniche non farmacologiche possono essere proposte dalle infermiere del reparto: la distrazione, il rilassamento muscolare e l'immaginazione guidata sono tecniche semplici da imparare e possono essere utilizzate, dopo adeguata preparazione, anche con bambini piccoli.

#### **Conclusioni**

L'approccio "dolce" alle cure del bambino e il trattamento del dolore richiedono una metodologia interdisciplinare integrata. La medicina olistica mette insieme terapie tradizionali e terapie complementari per le quali vi siano prove scientifiche di alta qualità per la sicurezza e l'efficacia della cura. Molti studi hanno dimostrato una reale efficacia di questi metodi nel controllo del dolore. Miglioramenti fisici e psico-emozionali, riduzione del dolore, aumento della capacità di reazione, riduzione di ansia e insonnia sono riferiti in moltissimi casi in cui è stata praticata una cura complementare.

Combattere il "dolore inutile" è possibile se si riconosce che le medicine complementari non sono l'alternativa alla medicina scientifica, né la panacea per tutti i mali. Sono terapie con i loro punti di forza e i loro limiti, che vanno sempre più studiate e chiarite, con metodo scientifico. A vantaggio della scienza e della qualità di vita di tutti i bambini affetti da patologie tumorali.

#### **Bibliografia**

- Brunner-Suddarth, "Nursing Medico-Chirurgico", CEA, Milano, 2006, vol. 1.
- W. Raffaelli M. Montalti "L'infermieristica del dolore", Piccin, Padova, 2010-03-16
- G. Lovera "Il malato tumorale" Edizioni Medico Scientifiche, Torino, 1999
- F. Pivi, G. Malewski, S. Bonarelli "Saper controllare il dolore nel bambino", Quaderni Acp, 2004
- Ivani G. "Terapia del dolore nel bambino", SEE, Firenze, 2000
- M.C. Robb, V. Montanari, Sistemi di valutazione del dolore, revisione a cura di... del centro studi EBN, Bologna
- [http://www.psicolinea.it/t\\_t/tecniche\\_non\\_farmacologiche\\_e\\_Bambini.htm](http://www.psicolinea.it/t_t/tecniche_non_farmacologiche_e_Bambini.htm)
- [http://www.PubMed.it/Health\\_care\\_professionals\\_familiarity\\_with\\_non-pharmacological\\_strategies\\_for\\_managing\\_cancer\\_pain.Psychooncology.1999.Mar-Apr;8\(2\):99-111.](http://www.PubMed.it/Health_care_professionals_familiarity_with_non-pharmacological_strategies_for_managing_cancer_pain.Psychooncology.1999.Mar-Apr;8(2):99-111)

## Migliorare la qualità dell'accoglienza infermieristica in ospedale

Gruppo di Studio Infermieristico U.O. Oncoematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

### Il primo incontro

*“Ricordarsi sempre che il modo di presentarsi è un messaggio per chi ci osserva e che il sorriso in tutte le culture ha un grande potere di acquietamento.”*

Il ricovero in un reparto di Oncoematologia Pediatrica è sempre vissuto come un evento tragico, è un trauma psicologico severo, non solo per il piccolo paziente, ma anche per la sua famiglia. Il bambino è messo a dura prova dalla malattia, dal disagio fisico che questa comporta, dalla paura delle procedure diagnostiche, dal non conoscere ciò che lo attende, dall'allontanamento dal suo habitat familiare e dall'ansia che percepisce nei suoi genitori.

L'equipe infermieristica della nostra U.O. si è posta come obiettivo primario il favorire l'ospedalizzazione del bambino, considerandolo il primo attore protagonista della degenza e non semplicemente come un oggetto di cura.

Abbiamo imparato che compito arduo, ma basilare è riuscire a mantenere, nella delicata fase dell'accoglienza, un clima sereno che consenta di contenere le paure, le angosce e le ansie dei pazienti e dei genitori, facendoli sentire seguiti e supportati da persone professionalmente preparate.

Nel rapporto che riusciamo ad instaurare con il bambino ed i familiari, entriamo a far parte di una storia: la storia di quel bambino, di quella famiglia, del percorso di cura, delle ansie e delle paure che questo comporta, delle speranze, delle attese. Dall'altra parte, quel bambino e quella famiglia entrano a far parte della nostra realtà, portando il loro contributo di esperienza e di emozioni, mettendo alla prova la nostra capacità di interagire, di ascoltare, di supportare e di assistere.

La relazione di aiuto che si crea tra infermiere e paziente è un rapporto di scambio verbale e non verbale che permette la nascita di un clima di fiducia ed empatia ed è ispirata alla concezione olistica (oloso=tutto) secondo cui la persona non è solo un complesso di cellule, ma una realtà complicata composta da corpo, mente, emozioni, socialità, sensorialità, intuizione...

Accogliere, per noi, significa presentarsi, ascoltare, osservare, verificare la documentazione di accesso, eseguire le prime prestazioni necessarie per gestire il paziente, assegnare la camera e il posto letto, illustrare il reparto e le peculiari regole che lo governano. Tutto ciò lo facciamo tenendo sempre presenti tre principali obiettivi che sono:

- mettere a proprio agio il bambino ed i suoi genitori facendoli sentire ospiti attesi e graditi in un ambiente amico, dove tutte le persone che li circondano hanno il compito di prendersi cura di loro per aiutarli a superare qualsiasi problema.
- trasmettere e diffondere all'unità bambino-genitore e famiglia la sensazione di essere arrivati nel posto giusto.
- impostare una relazione di fiducia bilaterale tra gli operatori e l'unità bambino-genitore.

La comunicazione diventa perciò elemento fondamentale per un rapporto interpersonale. Comunicare significa trasmettere, propagare, mettere in comune. Affinchè questa sia efficace è fondamentale che sia prestata attenzione all'osservazione (e non al guardare) e all'ascolto (e non all'udire).

Raccogliamo la storia del bambino per valutare i rapporti con la famiglia, per comprendere cosa quest'ultima percepisce riguardo la salute del piccolo e per ottenere informazioni circa la malattia e la sua graduale evoluzione; quando l'età lo consente, otteniamo i dati direttamente dal ragazzo/a. Consentire al bambino ed ai suoi fami-

liari di parlare liberamente e di raccontarsi, ci aiuta a cogliere elementi utili per operare nel modo migliore, ci permette di supportare e accompagnare il bambino e la famiglia in modo consapevole e maturo, senza forzature o inganni, garantendo così partecipazione, sensibilità, attenzione, rispetto, in altre parole "professionalità".

Si può comunicare in diverse forme:

- comunicazione verbale (ciò che viene detto attraverso il linguaggio parlato)
- comunicazione non verbale ( il linguaggio più istintivo costituito dalla gestualità, dalla mimica, dalla postura)
- comunicazione paraverbale, che si trova a metà strada tra le due precedenti e che considera non solo ciò che viene detto, ma come viene detto (tono della voce, velocità di esposizione, pause, borbottii, vocalizzi aggiuntivi, sbuffi...) e che non è di minore importanza...

Affinchè il paziente si senta libero di esprimere i propri pensieri e le proprie sensazioni, poniamo particolare attenzione all'espressione facciale, ai movimenti del corpo ed al tono della voce che devono essere piacevoli, non affrettati e disponibili all'ascolto. È comunque fondamentale attuare percorsi e comportamenti diversi per le varie fasce di età e la nostra esperienza ci ha permesso di identificare idonei modi di agire per andare incontro ai bisogni di ogni bambino/giovane adulto.

### Il lattante

Il lattante nutre paura in modo particolare nei confronti di stimoli improvvisi che provengono dall'ambiente circostante (suoni, lampi di luce, etc.); verso la fine del primo anno di vita mostra un timore crescente verso gli oggetti nuovi o misteriosi e le persone sconosciute.

Nel caso di un bambino molto piccolo le parole e l'attenzione che si hanno per lui servono per comunicare: la capacità del piccolo di capire ciò che si dice è generalmente maggiore della sua capacità di comunicare verbalmente.

E' quindi opportuno evitare movimenti bruschi o improvvisi e privilegiare le posizioni che permettono un continuo contatto visivo. La voce deve essere sempre calma e tranquilla e, se il bambino lo accetta, vanno incoraggiati i contatti fisici con carezze e massaggi.

### Il bambino

Nel comunicare con i bambini vanno privilegiati sicuramente la conversazione e il gioco. Conversare è piacevole anche per i bambini, ma è necessario essere poco immediati e porsi in una situazione di ascolto, immaginando ciò che il bambino ha in mente di dire, assecondandolo.

Intorno ai 6 anni il bambino prende coscienza della ciclicità della vita . La paura delle malattie, alla quale può accompagnarsi quella del dottore, diventa per lui una preoccupazione reale. Ciò che teme è il dolore fisico: è il caso degli esami invasivi, ma anche della più comune "paura delle punture".

Il modo ottimale per aiutare il piccolo paziente ad affrontare e superare le sue paure è concedergli uno spazio di ascolto dove esprimere i propri sentimenti e condividere il proprio disagio. Non dobbiamo sommergerlo di tante informazione tutte insieme, ha bisogno di tempo per capire e metabolizzare; cerchiamo invece di stimolare le sue richieste, le sue domande, il suo bisogno di aiuto. Qualsiasi messaggio venga da noi lanciato deve essere rassicurante, chiaro e semplice.

### L'adolescente

Comunicare con l'adolescente è più difficile perché si trova in quella particolare fase di crescita intrisa di crisi e scelte che la caratterizzano, dove sono fortemente in contrasto tra loro il bisogno di autonomia-indipendenza e il bisogno di protezione.

Può essere abbastanza complesso per loro affrontare la situazione del ricovero, in quanto si sentono riportati con forza in famiglia, proprio nel momento in cui stavano "per spiccare il volo" e conqui-

stare l'indipendenza.

L'adolescente manifesta la sua rabbia e il suo disagio quasi esclusivamente attraverso la comunicazione, spesso facendo di questa un campo di battaglia. Molte volte il rapporto con l'adulto diventa conflittuale, alcuni adolescenti utilizzano termini volgari e parole ingiuriose per verificare sino a che punto sono accettati così come sono.

E' importante conoscere, ascoltare, cercare di capire il punto di vista dell'adolescente e stabilire con lui un'alleanza. Le spiegazioni devono essere chiare e coerenti; le regole non devono essere viste come strumenti di potere o di coercizione, ma come misure di tutela per se stesso e la sua salute.

### **Il coinvolgimento dei genitori**

Nel comunicare con i genitori, l'infermiere deve valutare la capacità di questi nell'affrontare la patologia del figlio, deve aiutarli a comprendere la malattia e le terapie (per quanto concerne il ruolo infermieristico), coinvolgendoli direttamente nel processo assistenziale come "unità bambino-genitore" (coadiuvandoli e incoraggiandoli), deve assumere un atteggiamento ottimista, ma sincero. Il momento del primo ricovero e di conseguenza della comunicazione della diagnosi, rappresenta una situazione molto drammatica per la famiglia, con ripercussioni significative nella vita sociale e lavorativa della stessa.

I genitori provano una serie di emozioni difficili da gestire: shock iniziale, sconcerto, senso di colpa. Subentra poi una fase caratterizzata dalla ricerca di più informazioni possibili in campo terapeutico, come tentativo di controllo della malattia stessa, con alternanza tra speranza nella cura e nella remissione e sconforto legato all'ipotetica morte del bambino.

In questo primo periodo è indispensabile accompagnare la famiglia attraverso un percorso di comprensione della patologia e delle cure. E' necessario fornire spiegazioni oneste ed esaurienti e coinvolgere i genitori attivamente nell'assistenza dei figli, rendendoli alleati preziosi nel processo terapeutico.

Perché le forze attorno al bambino siano in sintonia ed efficaci, è importante che i genitori sappiano di poter contare in ogni momento sul sostegno e la professionalità del personale, sentendosi coinvolti nelle scelte di cura e di supporto, ognuno per il ruolo che gli compete. Nel mondo anglosassone questa forma di comunicazione in ospedale è definita "Partnership in care" che vuole indicare il pieno coinvolgimento dei genitori nell'assistenza al bambino.

E' infatti vantaggioso che la famiglia venga considerata come un componente attivo nel sistema sanitario, deve potersi integrare nell'équipe medica e avere il suo spazio di ascolto. Nessuno infatti conosce bene il bambino quanto i genitori che lo accudiscono da sempre e che sono in grado di fornire utili informazioni sulla gestione del proprio figlio. Numerosi studi hanno dimostrato che quando il bambino ospedalizzato può disporre della presenza costante della sua famiglia, ha un migliore recupero poichè si sente rassicurato e perché la famiglia funge da "contenitore" delle sue angosce. Nonostante la malattia infatti, il piccolo paziente ha modo di mantenere le sue relazioni significative e di "ricreare" anche in un ospedale l'ambiente familiare.

Fra le mura tranquille di un ospedale un clown dalle scarpe gigantesche e dall'enorme naso rosso irrompe improvvisamente da una porta e percorre a grandi passi il corridoio. Attenti pazienti... le risate sono contagiose!!!

Giocare per un bambino con problemi importanti di salute, non è stare alla larga da esperienze difficili e dolorose, ma è l'espressione del tentativo di attraversarle senza soccombervi, è la strada per sopravvivere alla malattia potendola "pensare". Il gioco è, per i bambini, necessario quanto il cibo, il riposo e le terapie ed aiuta a trasformare situazioni difficili in situazioni "accettabili... solo di transito...". È un supporto importante che crea un momento di benessere interiore, uno svago simpatico che può divenire, terapeutico. C'è la sana, grassa e divertita risata... ma anche il sorriso dolce, appena abbozzato, che illumina un viso... il fragore improvviso che scatena l'ilarità e gli occhi di un bimbo che ridono

no con te...

D'altra parte il sorriso ci apre la porta a qualunque tipo di comunicazione, non importa chi abbiamo di fronte, né la lingua che parla, il potere di un sorriso ci aprirà le porte del suo cuore e ci porterà la sua fiducia. All'interno della nostra U.O. è in atto, da diversi anni, un Progetto che prevede la presenza di animatori e di clown nei tre settori: Day Hospital/Ambulatorio, Degenza e TMO, per creare momenti di spensieratezza e di allegria con il gioco e il divertimento facendo diventare i bambini NON SOLO SPETTATORI, ma primi attori del loro vivere.

Il medico Clown è un elemento estremamente importante all'interno di un reparto così particolare come il nostro... e proprio perché è un elemento chiave, la sua modalità operativa non può essere improvvisata, data al caso, considerata superficialmente. Esperienza e professionalità sono infatti doti imprescindibili dal ruolo di medico Clown. Tatto, sensibilità, riguardo, premura, ma anche prudenza, sono le doti fondamentali per esercitare l'attività. La padronanza delle tecniche di improvvisazione e di divertimento costituisce la base di tutte le qualifiche del Dott. Sorriso. Tra le qualità indispensabili per questo tipo di lavoro figurano la capacità di sapere ascoltare, la sensibilità, la pazienza, il rispetto, la disponibilità, la serietà e l'amore per i bambini.

Dai palloncini colorati, ai divertenti giochi e scherzetti, con simpaticissime magie, i "Dottor Sorriso" accompagnano il bambino nel suo ricovero con il semplice, ma difficile compito, di strappargli un sorriso, e di farlo così "evadere" dalla tristezza che la degenza in ospedale comporta; sono anche loro perciò che possono aiutarli a contenere, comprendere, elaborare le loro emozioni e abbandonare tante paure e molte diffidenze.

La reazione dei bambini è positiva e accettano subito con entusiasmo questo momento di svago e felicità.

Ad ogni bambino viene lasciata la libertà di giocare, o no, col "Dottor Sorriso" che lo visita. Da spettatori, i bambini diventano attori degli sketch creati su misura per loro. Il momento peggiore del nostro percorso terapeutico è sicuramente il Trapianto....dover rimanere per molto tempo isolati, senza poter vedere e toccare le persone che amiamo, che condividono con noi la vita di tutti i giorni, significa sentire maggiormente la solitudine ed avvertire in modo tangibile il senso dell'abbandono. Ma...ecco magico l'intervento dei nostri amici medici clown: non sei solo, non ti abbiamo abbandonato.....cambiamo solo il modo di starti vicino, magari affittiamo una gru!!

### **Conclusioni**

- L'assistenza infermieristica assume notevole rilievo nell'approccio al bambino con patologia tumorale ed alla sua famiglia
- Oltre ai bisogni inerenti la dimensione fisica del bambino malato, emerge la necessità di porre attenzione alla presenza di bisogni psicosociali del piccolo paziente e della sua famiglia.

E' importante erogare un'assistenza infermieristica basata sulle esigenze psicologiche di ciascun paziente e sui membri della sua famiglia, in cui la relazione infermiere-paziente-famiglia sia fondata sulla professionalità e sulla competenza.

*"...l'infermiere è colui che è capace di fornire aiuto e assistenza in caso di necessità e che di fatto lo farà..".*

### **Bibliografia**

- L. Cunico " La comunicazione nell'assistenza al paziente " Ed. Massara, Milano
- Mariotti, N. Crestana, A.I. Trevisani " Psicologia e Professione Infermieristica " Ed. ambosiana, Milano 1955
- B. F. Tiranti "Elementi di Psicologia per operatori sanitari" Ed. Piccin, Padova 1985
- S. M. Nettina "Il Manuale dell'Infermiere" vol.I-vol.II 7a

Edizione Piccin editore Padova 2003

- P.Albinelli K.Cottafavi,P.Ferri”L’infermiere tra teoria e prassi” Ed.Athena Modena 2008
- Narrative based Medicine
- Notiziario Ist. Superiore Sanità 2007; 20 (9 Suppl.):18-19
- BMJ 1999;318:48-50 (2January) Education and debate
- Milne AA. The house at Pooh corner. London: Methuen , 1974.
- Widdershoven G. The story of life: hermeneutic perspectives on the relationship between narrative and life history. In: Josselson R, Lieblich A, eds. The narrative study of lives. London: Sage Publications , 1993(Quoting B Hardy.)
- Berger J, Mohr J. A fortunate man: the story of a country doctor. Harmondsworth: Penguin , 1967.
- Brody H. My story is broken: can you help me fix it? Lit Med 1994; 13: 91-94.
- Holmes J. Narrative in psychotherapy. In: Greenhalgh T, Hurwitz B, eds. Narrative based medicine: dialogue and discourse in clinical practice. London: BMJ Books, 1998:176-184.

### **Il bisogno di igiene nel paziente pediatrico sottoposto a trapianto di cellule staminali emopoietiche: che cosa c'è di nuovo?**

M. Francesca Berta, S. Calza, M. Angeli, E. Cervetto, M. Cotrozzi, C. Dell’Aversana, L. Marini, A. Raiola, A. Toscano  
*U.O. Trapianto di cellule staminali emopoietiche, Dipartimento di Emato-Oncologia pediatrica, I.R.C.C.S. Giannina Gaslini, Genova*

*Background.* Secondo Virginia Henderson il bisogno di igiene e confort rappresenta un bisogno fondamentale di ogni individuo. Nella pianificazione dell’assistenza infermieristica da erogare, è necessario contemplarlo e possedere dei percorsi clinici e/o linee guida interne per fornire all’utente bambino famiglia, tutte le informazioni necessarie per poter espletare in sicurezza tale bisogno. E’ quindi una competenza infermieristica valutare tutte le peculiarità, non solo in ambito pediatrico, ma a maggior ragione, col bambino immunodepresso sottoposto a TCSE, come caldeggiato dalla letteratura internazionale consultata.

*Obiettivo.* L’obiettivo primario è stato progettare un percorso clinico/ linea guida interna per la pianificazione delle cure igieniche in TCSE, alla luce degli standards richiesti dalle certificazioni all’ecellenza di Joint Commission International, ISO 9001 e JACIE. Obiettivo secondario, ma non meno importante, e’ stata la condivisione e disseminazione della linea guida ,così’ elaborata, all’interno dell’equipe multidisciplinare del U.O. TCSE

*Materiali/Metodi.* E’ stata eseguita una revisione sistematica della letteratura in merito al tema, attraverso le maggiori banche dati on line e motori di ricerca. Sono stati ricercati sul mercato presidi innovativi per garantire le cure igieniche, grazie alla collaborazione continuo con le Infermiere del Gruppo Operativo Controllo Infezione.

*Conclusioni.* La linea guida è stata progettata e disseminata all’interno dell’equipe. Nuovi presidi sono stati adottati e testati all’interno del settore, sempre considerando la fragilità della cute del paziente sottoposto a TCSE . Attenzione particolare è stata fornita alla cute del paziente con GVHD cutanea. Circa l’educazione / informazione del bambino famiglia si puo’ affermare che il ruolo dell’infermiere è cruciale. L’utente va informato circa la necessità di adeguate cure igieniche e incoraggiato anche all’utilizzo dei presidi innovativi. Tutto nell’ottica della maggior autonomia realizzabile e con un occhio attento all’osservazione della cute del paziente e alle possibili infezioni, specie in aplasia.. Ci pare di poter concludere dicendo che la standardizzazione delle cure igieniche ha aumentato anche la relazione educativa e la “care” che è fornita al paziente. Da interviste non strutturate con il bambino-famiglia, ci è parso di capire che tali prodotti siano confortevoli per il paziente e di semplice utilizzo.

### **L’infermiere tra l’essere ed il fare**

E. Manzoni

*Istituto Palazzolo Bergamo Università degli Studi di Milano Bicocca*

L’oggi è sempre un risultato. Una combinazione tra passato, presente e percorsi di futuro. La netta separazione tra attività di ideazione e prassi dei gesti, nella cultura e nella scienza del mondo occidentale moderno, è il frutto del lungo cammino del pensiero filosofico che risale perlomeno al pensiero greco post-socratico.

L’uomo occidentale, e l’infermiere tra essi, accetta con disinvoltatura la impostazione delle cose per la quale la teoria – il pensiero – è divisa e distinta dalla prassi – il gesto.

Forse è bene meglio interpretare il rapporto tra pensiero e gesto come la frazione tra teoria e prassi. Il rapporto tra teoria e prassi non è una frazione di tipo oppositivo ma un rapporto mimetico. Non esiste teoria senza prassi; non esiste prassi senza teoria. Possiamo addirittura affermare che i due concetti non sono così distinti come normalmente appare e come una relazione di convegno riesce a dimostrare: la teoria ha aspetti di evidenza empirica così come la prassi ha elementi conoscitivi sostanziali.

Si pensi alla “saggezza pratica” di Aristotele. In altri termini, il pensiero è reale e presente nella realtà tanto quanto il gesto è un *modus* di pensare.

Il luogo di riconciliazione tra l’Essere e il Fare è il Gesto infermieristico. Il gesto è luogo di senso sia per chi lo effettua e sia per chi lo riceve. I gesti di assistenza infermieristica dicono la dignità della persona che abbiamo preso in carico, e danno significato al concetto di alterità. La persona anziana che riceve un gesto sente la sua dignità sollevarsi, il suo essere persona confermarsi, la sua vita gemere. Ma il gesto fa nascere dignità anche in chi lo effettua e non solo a chi lo contempla ricevendolo. Attraverso i gesti non solo si dicono i sensi del vivere ma si costruisce la forma del pensiero. I gesti raccontano la voglia e la necessità dell’incontro, primo passo della realizzazione dello scopo disciplinare e quindi di qualsiasi apparato teorico

### **L’importanza della formazione nella crescita professionale dell’infermiere**

F. Coscetti

*Pisa*

Le scoperte scientifiche, le innovazioni tecnologiche, la limitazione delle risorse economiche, la maggiore consapevolezza dei cittadini nella fruizione del diritto salute sono state lo stimolo perché si avviasse nel nostro Paese un forte processo di cambiamento del sistema sanitario. Questo nuovo corso non poteva non tener conto del contributo della professione infermieristica nella rideterminazione dei processi organizzativi e dei percorsi assistenziali all’interno delle Aziende Sanitarie.

È su questi presupposti che negli anni 90 ha avuto inizio, con l’emanazione del decreto sul profilo professionale, il processo di professionalizzazione degli Infermieri, fino ad arrivare, attraverso le norme sull’autonomia e la responsabilità professionale alla definizione della dirigenza infermieristica all’interno delle Aziende Sanitarie.

La formazione in tutte le sue sfaccettature, di base, permanente, complementare e specialistica, è stato il motivo conduttore del cambiamento che nell’arco di dieci anni ha consentito all’infermiere di acquisire e consolidare le conoscenze e le competenze specifiche tipiche della scienza infermieristica fornendogli così gli strumenti per gestire in autonomia i processi assistenziali.

La formazione è un processo continuo che genera consapevolezza e competenza. Senza formazione non c’è né innovazione né crescita professionale.

## Progetto di formazione infermieristica per l'implementazione di un nuovo programma di TCSE in Syria

C. Soliman,<sup>1</sup> R. Mouna,<sup>3</sup> S. Agazzi,<sup>2</sup> A. Assanelli,<sup>3</sup> S. Markt,<sup>1</sup> M. Roncarolo,<sup>1</sup> F. Ciceri,<sup>2</sup> V. Matozzo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unità di Immunoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo; <sup>2</sup>Unità Operativa di Ematologia e Trapianto di Midollo Osseo IRCCS San Raffaele, Milano; <sup>3</sup>Unità Operativa di Trapianto di Midollo Osseo, Ospedale Tishreen, Damascus, Syria

Nel 2007, l'Istituto Mediterraneo di Ematologia (IME) ha promosso un programma di formazione per il personale infermieristico con lo scopo di assicurare l'inizio dell'attività del primo Centro Trapianti di Midollo in Syria. Lo staff medico-infermieristico delle Unità di Immunoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo ed Ematologia dell'Ospedale San Raffaele di Milano ha realizzato questo progetto in collaborazione con l'equipe dell'Ospedale Tishreen di Damasco. Da maggio 2007 ad ottobre 2008, 8 infermiere siriane sono state formate acquisendo competenza rispetto all'assistenza infermieristica al paziente adulto sottoposto a trapianto di midollo osseo autologo.

Gli scopi del programma di formazione erano quelli di accrescere le conoscenze e le abilità necessarie a garantire un'assistenza infermieristica qualitativamente efficace al paziente adulto sottoposto a trapianto di cellule staminali emopoietiche e, inoltre, uniformare la competenza. La metodologia acquisita dagli infermieri è stata utilizzata per introdurre le procedure operative e gli strumenti di registrazione dell'attività infermieristica quotidiana dell'Unità di Trapianto (documentazione infermieristica). La formazione è stata realizzata in due periodi: il primo in Italia e il secondo in Syria. In Italia si è svolta all'Ospedale San Raffaele, dove collaborarono diverse infermiere tutor italiane all'addestramento teorico-pratico delle infermiere siriane, che, in questa prima fase della durata di due mesi, avevano obiettivi prevalentemente di tipo osservativo. La formazione in Syria è stata realizzata presso l'Ospedale Tishreen con la collaborazione di un'infermiera italiana, che si trasferì a Damasco per un mese, dove svolse prevalentemente attività di insegnamento teorico-pratico e supervisione dell'attività infermieristica gestita dal personale siriano. La valutazione del raggiungimento degli obiettivi formativi è stata realizzata con una check list, che ha permesso di misurare i risultati tramite l'utilizzo di specifici indicatori. La fase di formazione in Italia coinvolse 8 infermiere siriane e un traduttore, quella in Syria 7 infermiere e il coordinatore infermieristico del Centro Trapianti dell'Ospedale Tishreen. Al termine del programma di formazione ciascuna infermiera raggiunse le conoscenze e abilità sufficienti a gestire autonomamente i pazienti adulti sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali. Le infermiere dimostrarono forte motivazione e interesse. Inoltre, implementarono la prima procedura infermieristica relativa alla gestione del catetere venoso centrale e iniziarono ad utilizzare la documentazione infermieristica per le annotazioni giornaliere. La realizzazione di questo progetto ha permesso di sottolineare l'importanza di una costante ed adeguata formazione per il personale infermieristico che opera in un Centro di Trapianti di Midollo Osseo, al fine di garantire un'assistenza sicura e di qualità elevata ai pazienti. Inoltre, questa esperienza ha dimostrato l'importanza di una collaborazione tra professionisti provenienti da paesi diversi per condividere e sviluppare la professionalità.

### Il percorso di formazione dell'Infermiere neo-assunto

L. Dallai, E. Ciriello

*Oncoematologia AOU Meyer Firenze*

Al fine di ottimizzare l'assistenza e uniformare gli atteggiamenti professionali, così come previsto dai Sistemi Gestione Qualità, è stato rivisitato il percorso di inserimento dell'infermiere neo-assunto o di nuova acquisizione.

Identificato il tutor di riferimento ha inizio un percorso di affiancamento di sei mesi suddiviso in tre step per il raggiungimento di obiettivi a:

- breve termine (1 mese) competenze di base,
  - medio termine (2 mesi) attività comuni dell'UO e ottenimento di un livello sufficiente di autonomia del professionista,
  - lungo termine (6 mesi) acquisizione attività più complesse.
- Sono state individuate dodici macro aree, scomposte in varie attività/competenze, ognuna soggetta a criteri di valutazione (osservazione, domanda scritta o verbale, simulazione dell'evento ...) di:
- standard di carattere generale che vengono valutati positivamente o negativamente,
  - standard specifici assistenziali valutati mediante l'attribuzione di un punteggio.

In base ai punteggi ottenuti, in automatico, viene determinata l'idoneità, la rivalutazione o la non idoneità del neo assunto.

Il percorso di inserimento è stato accreditato e, previo superamento di una prova teorica, rilascia crediti ECM sia al neo - inserito che al tutor.

Al termine del percorso formativo, al fine di ottimizzare la selezione/motivazione/preparazione del docente, il discente formula una valutazione scritta del tutor inerente a chiarezza, evidenza, ripetibilità e rintracciabilità delle informazioni ricevute.

L'iter formativo si completa con la compilazione del piano di autovalutazione del personale infermieristico esperto, dall'analisi del quale discende parte della programmazione dei percorsi del Piano Aziendale di Formazione del settore specifico.

### Modelli assistenziali ad intensità di cure

M. Scateni

*U.O. Professioni Infermieristiche e Ostetriche A.O.U.P. - Pisa*

#### Nuovo modello di ospedale per intensità di cura

L'Ospedale per intensità di cura è un modello organizzativo che si colloca in continuità con un generale ed ormai lungo cambiamento dell'ospedale, volto a caratterizzare lo stesso sempre più come un luogo di cura delle acuzie. Nella Legge che in Toscana attualmente regola il sistema sanitario (L.R. 40/2005) all'art. 68 "l'intensità di cure" rappresenta l'elemento - guida nell'attuale scenario di cambiamento in atto.

La riorganizzazione per intensità di cure tiene conto di 4 elementi fondamentali del sistema: la direzione ospedaliera (assetto organizzativo e strutturale), i professionisti della clinica (modelli di presa in carico e meccanismi operativi), la direzione sanitaria nel suo complesso (con particolare riferimento all'interazione tra cure ospedaliere e territoriali), il paziente utente cittadino ed i suoi bisogni.

Questo nuovo cambiamento prevede una riorganizzazione della presa in carico del paziente affinché sia il più possibile personalizzata, univoca e condivisa attraverso tutti i livelli di cura. Occorre quindi passare al principio del "case management", all'idea di cura non più basandosi solo sulla malattia ma anche sulla presa in carico del malato e della famiglia. Questo determina la necessità di introdurre modelli di lavoro multidisciplinari per processi ed obiettivi con definizione di linee guida e protocolli condivisi, e presuppone la creazione e lo sviluppo di ruoli coerenti con il nuovo sistema.

A livello dell'interfaccia diretta con il paziente emerge la necessità che vi siano due figure nuove che realizzino una effettiva presa in carico: il medico tutor e l'infermiere referente.

Il medico tutor prende in carico il paziente, stende il piano clinico ed è responsabile del percorso del paziente preso in carico e collabora con l'infermiere referente nella gestione dei percorsi assistenziali.

Per la professione infermieristica è stato un periodo di profonde trasformazioni e conquiste, la legge 251/00 attribuisce all'infermiere diretta responsabilità e gestione delle attività di assistenza infer-

mieristica, e delle connesse funzioni, con autonomia professionale. Con il nuovo modello organizzativo dell'ospedale per intensità di cure si introduce la filosofia infermieristica del Primary nursing, la quale individua: l'*infermiere referente* (Primary nurs), l'*infermiere associato* e l'*operatore di supporto*. Si parla, inoltre, di "modelli di assistenza personalizzata". Ciò comporta il cambiamento della presa in carico del paziente, con la figura dell'infermiere referente responsabile dell'assistenza al paziente affidatogli e del risultato del progetto assistenziale (Primary nurs). I casi sono assegnati all'infermiere referente in base alla sua competenza clinica e/o di pianificazione. Gli altri infermieri svolgono il ruolo di "associati": erogano prestazioni secondo programma e garantiscono la continuità assistenziale in assenza dell'infermiere referente. Affinché l'infermiere possa compiere tale ruolo e concentrarsi sull'assistenza avanzata è necessario l'inserimento e la rivalutazione degli operatori socio sanitari a cui trasferire attività alberghiere. I Percorsi clinici integrati rappresentano lo strumento fondamentale perché possa compiersi la nuova presa in carico del paziente e realizzare i nuovi ruoli professionali. Se il filo conduttore che anima la riorganizzazione dell'ospedale per intensità di cure è la centralità del paziente i percorsi clinici integrati consentono la realizzazione di tale obiettivo tramite l'integrazione delle competenze professionali e l'uniformità dei processi di cura alle migliori evidenze scientifiche, consentendo una presa in carico unica del paziente.

La Cartella clinica integrata è il principale strumento di integrazione professionale, comune tra le varie figure professionali che ruotano attorno al paziente. Accompagnerà il paziente in tutte le fasi dell'intensità di cura e rappresenta uno dei presupposti della continuità e della personalizzazione dell'assistenza.

L'ospedale per intensità di cure impone il consolidamento dell'offerta territoriale, la necessità di misurare le performance del territorio e il potenziamento delle figure del MMG e dell'Infermiere territoriale i quali dovranno acquisire competenze nuove e potenziare sempre più quelle già possedute.

Nel passaggio dall'attuale modello organizzativo dell'ospedale per reparti specialistici al riassetto per Intensità di Cure è necessario verificare quale impatto questo cambiamento comporta per il paziente. Essenziale è il coinvolgimento del paziente come "partner" del cambiamento organizzativo. Se adeguatamente informato, orientato, ascoltato e responsabilizzato il paziente può essere il più grande alleato dell'organizzazione per affrontare il cambiamento.

### **Mucosite orale e disfagia: valutazione ed interventi infermieristici**

M. Terachi, E. Caboni, P. Gennai, R. Ghignoli, E. Mammone, A. Puccinelli, A. Squarcella

*U.O. Oncoematologia Pediatrica A.O.U.P. - PISA*

La mucosite orale è una complicità comune e debilitante della chemioterapia e radioterapia che si riscontra nel 40% dei pazienti sottoposti a terapia antitumorale e/o radioterapia e nell'87% dei pazienti sottoposti a TCSE.

La disfagia (di tipo organico) è la difficoltà a deglutire cibi solidi e/o liquidi, e nei casi più gravi l'impossibilità di deglutire la propria saliva, che spesso accompagna la mucosite, dimostrandosi la sua più importante manifestazione.

Nella letteratura infermieristica, sia su riviste specializzate che su internet, sono praticamente inesistenti lavori che trattano la mucosite nel paziente pediatrico.

Una corretta valutazione dei sintomi e del grado di evoluzione del disturbo, è elemento assolutamente necessario per una corretta assistenza infermieristica. Questa rilevazione ci ha portati ad approntare una scala di valutazione adeguata e necessaria ad un reparto pediatrico, che affronta in maniera distinta il grado di mucosite del

cavo orale dal grado di disfagia (avvalendosi di un'osservazione esterna e oggettiva e di un'informazione soggettiva del paziente o del genitore).

L'ipotesi di lavoro è stata che il trattamento previsto potesse contribuire alla prevenzione della mucosite e, conseguentemente alla riduzione del dolore, nonché dei tempi di ospedalizzazione. La scheda prodotta avendo come scopo quello di intervenire soprattutto in termini di valutazione attenta e continua, tende a conferire la possibilità di effettuare in ogni momento la soluzione più adeguata alla gravità manifestata.

Questo lavoro ha come scopo la verifica dell'ipotesi che un corretto approccio infermieristico alla mucosite, abbinato ad una terapia medica adeguata, possa rendere questo disturbo meno invalidante e più agevole da sopportare sia in termini di tempo che di fastidio relativo.

In conclusione crediamo di poter affermare che la scheda di rilevazione proposta ha svolto adeguatamente il compito previsto essendo stata in grado sia di rilevare facilmente e velocemente la patologia, sia di classificarla nella sua evoluzione.

### **Valutazione di un sintomo: il dolore**

S. Allegrini

*Struttura Complessa di Ematologia e Trapianto di Midollo Osseo, Azienda Ospedaliera di Perugia*

Le persone, nella stragrande maggioranza, più che della morte, hanno paura della sofferenza, quella sofferenza sia fisica che esistenziale che può spingere fino alla disperazione. Come diceva Tolstoj "il dolore non è mai cosa da nulla" perché nella pratica quotidiana il "basta che non soffra" è la richiesta più frequente della persona e della sua famiglia mentre il sintomo dolore è ancora troppo spesso sottostimato e sottovalutato.

Il dolore continua ad essere una dimensione cui non viene riservata adeguata attenzione, nonostante sia stato scientificamente dimostrato quanto la sua presenza sia invalidante dal punto di vista fisico, sociale ed emozionale.

Il dolore oncologico, in particolare nel paziente pediatrico si caratterizza per vari aspetti, correlato alla patologia (invasione tissutale e compressione ecc), derivato da interventi terapeutici (mucosite, processi infiammatori, ecc) o conseguente a procedure diagnostiche terapeutiche (puntura midollare, biopsie, ecc.)

Diverse e diversificate devono essere, quindi, le strategie per approcciarlo, affrontarlo ed eventualmente risolverlo in modo corretto.

In oncologia pediatrica il dolore rappresenta, prima di tutto, un sintomo che necessita di una attenta valutazione e di un adeguato intervento terapeutico.

Il dolore rappresenta per il bambino, ancora più che per l'adulto, una esperienza spiacevole sia a livello sensoriale che emozionale e che può mettere a rischio l'intero risultato dell'intervento assistenziale.

Quando il malato è un bambino, il problema assume una diversa configurazione e una maggiore complessità in quanto il bambino difficilmente riesce ad esprimere, localizzare, quantificare la sua sofferenza anzi spesso ne è proprio incapace.

La complessità dell'approccio alla sofferenza del piccolo paziente oncologico e la particolarità dei suoi bisogni necessita della costruzione di una rete di collaborazioni interdisciplinari per la definizione degli strumenti necessari a soddisfare i bisogni assistenziali che di volta in volta si presentano.

Un corretto intervento assistenziale finalizzato al controllo o all'eliminazione del dolore non può prescindere da una sistematica valutazione dello stesso attraverso l'utilizzo da parte dell'infermiere e di tutta l'equipe assistenziale di strumenti scientificamente provati e validati.

La valutazione del dolore necessita di una altrettanto corretta diagnosi assistenziale del bisogno espresso dal bambino oncologico,

in questo senso risulta fondamentale differenziare il dolore acuto da quello cronico, poiché l'attenzione infermieristica sarà diversa nei due diversi casi specifici.

I principali metodi per la valutazione del dolore in ambito pediatrico oncologico si basano su tre principi, fondamentali, quello fisiologico, quello psicologico e quello comportamentale.

Un'attenta e sistematica valutazione del dolore, soprattutto nei piccoli pazienti, permette di migliorare la qualità dell'assistenza attraverso l'identificazione sistematica di quelli affetti da dolore, permette di migliorare la qualità dei rapporti operatore paziente, operatore familiari/care giver e non meno importante quello tra paziente e la sua famiglia.

Permette inoltre un migliore approccio terapeutico e la possibilità di provare e documentare la risposta all'intervento terapeutico assistenziale. In questo senso diventa fondamentale l'utilizzo di uno strumento per la documentazione assistenziale come la cartella infermieristica all'interno della quale dovrà essere predisposta una parte dedicata alla rilevazione del bisogno del bambino di essere libero dal dolore, con la possibilità di formulare corrette diagnosi infermieristiche strutturate in piani di assistenza personalizzati.

Una diagnosi infermieristica/assistenziale ben formulata aiuta l'infermiere a sviluppare un piano di assistenza personalizzato e appropriato al bisogno espresso dal bambino.

La corretta valutazione del dolore garantisce una adeguata presa in carico del bambino, considerando non solo la mera rilevazione del dolore fisico, ma con la completa comprensione dell'esperienza dolorosa che il bambino che vive in quel momento e della sua richiesta di aiuto. Quindi e soprattutto non mera e asettica somministrazione di farmaci, ma anche presenza, comunicazione e contatto.

Scopo principale di questo approccio è quello di liberare quanto più possibile la persona, soprattutto se questa è un bambino dal dolore e di restituire dignità alle persone anche nella sofferenza mediante uno sforzo interdisciplinare di miglioramento della qualità della vita del bambino e della sua famiglia.

L'OMS sottolinea l'importanza di attuare precocemente interventi assistenziali finalizzati al controllo del dolore indipendentemente dallo stadio della malattia. È quindi fondamentale creare una cultura condivisa tra i professionisti coinvolti nella gestione del malato oncologico, anche se questi è un bambino, sia in ospedale che a casa.

## Bibliografia

- Judit M. Wilkinson. Diagnosi infermieristiche con NIC e NOC. Casa Editrice Ambrosiana  
 Clinical Evidence Edizione italiana n. 2. Ministero della Salute  
 G. Bernini; A. Messeri: Raccomandazioni per il controllo del dolore da procedura. Az. Ospedaliera Universitaria Mayer Firenze.  
 Pratical Pain management: C.David Tollison - John R. Satterthwaite - Joseph W. Tollison  
 Linee guida OMS

## La dimissione pianificata

R. Aversa, D. Cagliostro, S. Morgione, C. Consarino  
*Ematologia pediatrica Azienda Ospedaliera Pugliese-Ciaccio Catanzaro Direttore Caterina Consarino*

Nel novembre 2001 a Milano medici ed infermieri di 16 centri aieop si sono incontrati per partecipare ad un progetto triennale a sostegno tecnico e metodologico dei centri disponibili a realizzare esperienze e progetti che avessero come minimo comune denominatore l'integrazione tra medici e infermieri. I tre laboratori a scadenza annuale (Milano, Roma e Napoli) hanno scandito le tappe del progetto

a) Selezione del problema e articolazione del progetto per ciascun centro partecipante

b) Attivazione del progetto, raccolta dati e definizione della modalità di valutazione

c) Valutazione dei risultati e definizione delle modalità di consolidamento delle esperienze.

Gli incontri sono stati anche l'occasione di valutazione e confronto tra i gruppi che hanno analizzato criticamente i singoli progetti, offerto suggerimenti, consigli ma anche condiviso problemi e difficoltà. Nell'ambito di questo laboratorio è nato il progetto della "dimissione pianificata".

La prima dimissione è un momento essenziale nel processo di presa in cura del paziente. La necessità di condizionare, dal punto di vista terapeutico, igienico, dietetico, comportamentale e relazionale anche le fasi di permanenza a domicilio dei pazienti evidenzia la criticità di un'efficace interazione tra il personale medico ed infermieristico nello sforzo di addestrare e preparare il paziente e la sua famiglia prima della dimissione. Infatti, è proprio questo momento ad essere avvertito come destabilizzante dal gruppo familiare e perfino dal paziente, assumendo il significato di una nuova rottura di un equilibrio faticosamente raggiunto. Il rientro a domicilio può coincidere con la necessità di affrontare nuove incognite senza la vicinanza immediata dell'equipe d'assistenza. Prima di questo laboratorio il medico di turno formalizzava la dimissione secondo il suo personale stile di lavoro esplicitando diagnosi, prescrizioni terapeutiche ed operando una sintesi del decorso su un foglio di carta intestata del reparto che poi consegnava ai famigliari. La nostra U.O. ha deciso di avviare il programma di prima dimissione eseguita congiuntamente da medici ed infermieri il più possibilmente uniforme ed esplicativa. A questo proposito è stata allestita una scheda di prima dimissione con uno spazio per le note ed i consigli degli infermieri. La nuova modalità di dimissione è stata attivata dal Gennaio 2003. Si è resa indispensabile anche per le successive dimissioni. Infatti, grazie all'addestramento da parte dell'equipe d'assistenza prima della dimissione, ed ai consigli dati al momento della stessa questi riuscivano a gestire il paziente con meno ansia e meno errori nel quotidiano. Il riscontro è stato una minore richiesta d'aiuto da parte delle madri telefonicamente o controlli non programmati.

Dal Gennaio 2003 al Dicembre 2009 sono state stilate circa 1500 dimissioni pianificate pari al 90% delle dimissioni totali. Da Gennaio 2010 la scheda di dimissione è in via di revisione perché necessita di spazi più ampi per il riporto di un più dettagliato percorso diagnostico e di assistenza durante il ricovero.

## Caring together: "dal curare al prendersi cura" (Percorso assistenziale multidisciplinare)

T. Del Carlo M. Apostolo, E. Colombini, A. Iudica, B. Nieri, C. Pierotti, A. Riccetti

*U.O. Oncoematologia Pediatrica A.O.U.P. - Pisa*

L'insorgere di una patologia oncoematologica pediatrica, malattia così importante ed ancora potenzialmente mortale, determina nella famiglia un impatto disorganizzante che distrugge, o mette a dura prova, stravolgendo completamente il quotidiano.

Per curare il bambino ed aiutare lui ed i suoi genitori a sentirsi non oggetti, ma soggetti di cure, è indispensabile un approccio multidisciplinare integrato che metta in comune competenze e conoscenze attraverso una comunicazione il più possibile accurata ed efficace. Questo non è facile da realizzare sia per la molteplicità di figure implicate nel processo di cura sia per i ritmi ospedalieri spesso incalzanti.

È su queste basi però che si può costruire un'alleanza terapeutica consapevole e condivisa, all'interno della quale il complesso iter della malattia (indagini diagnostiche, trattamenti, guarigioni, ricadute ecc.), seppure con le innegabili difficoltà, possa essere affrontato da tutti coloro che, a vario titolo, sono coinvolti con lo spirito di un percorso comune.

Sebbene in diversi ambiti il lavoro multidisciplinare e di équipe sia ormai un modello operativo acquisito, questo non sempre avviene nella realtà ospedaliera che tende spesso a frammentare e spezzettare i vari interventi, a discapito di una visione globale della cura e del paziente lasciando da parte, o sottovalutando, i percorsi della formazione permanente, dell'acquisizione delle tecniche di comunicazione e del modello operativo del lavoro di gruppo multidisciplinare.

### La complessità assistenziale: metodi e strumenti

A. Lenzini

*Azienda U.S.L. 5, Pisa*

A supporto della rimodulazione organizzativa per intensità di assistenza e cura è necessario procedere ad un'attenta pianificazione formativa che permetta alla compagine infermieristica e di supporto all'assistenza di definire e validare una "bussola concettuale" per migliorare ulteriormente il servizio erogato nonché valorizzare il proprio ruolo, funzioni e responsabilità. Una bussola concettuale infermieristica, validata e sperimentata, è il modello delle complessità assistenziale di M. Cantarelli. Modello italiano che tiene conto della nostra cultura e dei relativi percorsi formativi. Valorizza altresì le funzioni e l'autonomia dell'Infermiere. Permette altresì di valutare la complessità assistenziale del paziente, individuando spazi per l'inserimento nel processo assistenziale del personale di supporto. Il modello di M. Cantarelli si basa sul principio cardine che l'assistenza infermieristica è un elemento centrale nel processo assistenziale e l'infermiere, responsabile dell'assistenza infermieristica generale e specialistica, utilizza metodi di lavoro che garantiscono un'assistenza personalizzata erogata in una logica di integrazione e di multidisciplinarietà con le altre figure professionali componenti il team assistenziale. La complessità assistenziale viene definita su 5 livelli di intervento rispetto al soddisfacimento dei bisogni assistenziali (dall'indirizzo alla sostituzione). Questo consente all'infermiere di inserire l'OSS nel team assistenziale assegnandogli specifiche competenze in base alle criticità della persona, nonché alla complessità della prestazione richiesta nel rispetto del profilo e della formazione ricevuta dall'OSS. L'assistenza infermieristica è un comportamento osservabile e misurabile, pertanto l'impegno assistenziale deve essere necessariamente legato all'oggettività dei risultati raggiunti; infatti il modello consente di documentare e misurare l'attività infermieristica e del personale di supporto risultando così uno strumento utile per la determinazione dei carichi di lavoro. La scelta di questo modello concettuale di riferimento si armonizza con l'organizzazione per intensità di cura e permette una precisa e puntuale definizione del carico di lavoro in base all'indice di complessità assistenziale.

### La comunicazione infermiere-neonato: non solo questione di tatto

E. Vagli

*U.O. Neonatologia A.O.U.P., Pisa*

Il titolo ha in se qualcosa di ambivalente nella sua interpretazione e questo mi consente di correlarlo alle due principali modalità di fare assistenza al neonato:

- tatto: come primo organo sensoriale del neonato che egli utilizza per conoscersi e comunicare con il mondo esterno. Attraverso la pelle riconosce il calore offerto, ma può anche percepire le stimolazioni dolorose, per questo, per il neonato si parla di "pelle psichica".
- tatto: inteso come "delicatezza", "rispetto", "attenzione" e capacità da parte del caregiver di osservare il neonato e riconoscere e interpretare i segni comportamentali, i gesti e le espressioni del

viso, al fine di modulare l'assistenza in funzione dei suoi bisogni, cioè "prendersi cura" di lui. La "care neonatale" non è altro che un insieme di cure, di premure, di sollecitudini che si attuano per farlo star bene e ridurre al massimo i fattori che gli possono creare stress quali: luci, rumori, dolori ecc.

Ma non si può parlare di "care neonatale" se non si coinvolge la famiglia nel percorso assistenziale. Essa è infatti fondamentale per lo sviluppo psicoevolutivo del neonato "family centered care".

### La complessità della assistenza infermieristica: modelli di valutazione a confronto

S. Calza

*Trapianto di cellule staminali emopoietiche. Dipartimento di emato-oncologia pediatrica. Istituto G. Gaslini, Genova*

Il personale infermieristico rappresenta una risorsa importante nella sanità italiana. Come meglio impiegare queste risorse e come quantificarne il bisogno in relazione alla complessità dell'assistenza infermieristica da erogare è soggetto di dibattito a livello della comunità scientifica internazionale.

Qualità dell'assistenza infermieristica, pianificazione, risk management, organizzazione, personale infermieristico e di supporto sono alcune delle parole chiave che vanno considerate se si tratta di complessità dell'assistenza.

La metodologia utilizzata per arrivare a descrivere i modelli europei ed italiani maggiormente utilizzati nella valutazione della complessità assistenziale, si è avvalsa della ricerca bibliografica sulle maggiori banche dati on-line.

Sono stati valutati i pro e i contro di ognuno di essi ed è stato analizzato l'unico modello di valutazione della complessità assistenziale in ambito pediatrico.

Ad oggi esistono molti modelli di valutazione della complessità, sia italiani che stranieri. Va sottolineata la sensibilità di alcune regioni italiane al tema. Da considerare, altresì, la necessità di contenere i costi ma sempre nell'ottica di salvaguardare la sicurezza del paziente e la qualità dell'assistenza da erogare. Uno stimolo forte è anche dato dall'informatizzazione e dalla sempre più stringente necessità di pianificazione e classificazione del paziente, anche in ambito pediatrico.

### Analisi del rischio nel processo terapeutico assistenziale

P. Tedeschi, C. Diaconescu, S. Gambacciani, R. Gennai, D. Iossa, S. Leoni, S. Ragusa, V. Tozzi

*U.O. Oncoematologia Pediatrica A.O.U.P., Pisa*

Si definisce rischio clinico la probabilità che un paziente sia vittima di un evento avverso, cioè subisca un "qualsiasi danno o disagio imputabile, anche se in modo involontario, alle cure mediche prestate durante il periodo di degenza, che causa un prolungamento del periodo di degenza, un peggioramento delle condizioni di salute o la morte".

L'attenzione alla sicurezza del paziente è una delle basi della nostra attività assistenziale e il Consiglio Mondiale degli Infermieri ha stabilito che questo sia un elemento fondamentale per garantire la qualità delle cure infermieristiche. L'Unione Europea ha recentemente raccomandato che la sicurezza dei pazienti occupi un posto rilevante nei programmi delle autorità sanitarie dei governi locali e la Regione Toscana ha intrapreso un programma di azioni finalizzato a migliorarla e garantirla, istituendo il Centro Regionale per la Gestione del Rischio Clinico e l'Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana ha costituito un apposito Gruppo di lavoro per la Gestione del Rischio Clinico e formato facilitatori, medici ed infermieri, per le varie UU.OO.

Lo studio condotto ha focalizzato l'attenzione sulle fasi del processo terapeutico che coinvolgono il personale infermieristico ed è stato effettuato al fine di poter:

- individuare i possibili comportamenti a rischio da parte degli operatori durante il processo terapeutico;
- identificare il grado di criticità legato all'organizzazione;
- comprendere il grado di presa coscienza del personale infermieristico riguardo alle varie problematiche del processo;
- disporre di informazioni specifiche sulle modalità operative in uso a cui poter attingere per eventuali azioni preventive o correttive.

L'elemento più importante su cui agire rimane la sensibilizzazione degli operatori. È indispensabile puntare ad un aggiornamento permanente dei professionisti, con una specificità sulle tematiche della sicurezza, al fine di garantire la presenza nei reparti di personale motivato, formato ed informato che partecipi attivamente e con serietà alla gestione del rischio clinico in quanto l'analisi e la valutazione dei processi, così come il monitoraggio dei casi avversi, sono fondamentali per incrementare la qualità dell'assistenza erogata.

### **Dall'errore terapeutico alla progettazione di un percorso di miglioramento: un caso clinico**

L. Duranti

*Struttura Complessa di Ematologia e Trapianto di Midollo Osseo, Azienda Ospedaliera di Perugia*

Nel nostro centro, durante l'esecuzione di una procedura diagnostica invasiva, si è verificato un errore di somministrazione terapeutica. Veniva somministrato un farmaco di uso sottocutaneo in vena scambiando accidentalmente le due preparazioni.

Dopo aver monitorato il paziente, avvisato i genitori dell'errore e dei relativi rischi futuri, si compilava la scheda aziendale per la segnalazione dell'incident reporting.

Coinvolgendo tutto il personale sanitario del Centro (Medici Infermieri OSS) si progettavano una serie di incontri per discutere il caso, risalendo alle cause che avevano portato al manifestarsi dell'errore. Non avendo al momento una procedura scritta e condivisa dal personale sull'esecuzione di quella procedura diagnostica invasiva si intraprese un percorso per stipulare un documento scritto sul tema in esame. La Direzione Aziendale vista la scheda di incident reporting proponeva al personale del centro l'elaborazione di una procedura per la somministrazione della terapia endovenosa con le relative correzioni per prevenire il ripetersi dell'evento con la proposta di esportarla poi ad altri centri dell'azienda stessa.

Il presente lavoro descrive i passi con cui il personale del centro è arrivato alla costruzione di una procedura per la preparazione e somministrazione dei farmaci per via endovenosa.

### **La ricerca infermieristica: le ricadute sull'assistenza e sulla persona**

L. Vagliano

*Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche ed Oncologia Umana, Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza, Università degli Studi di Torino*

Il campo di attività e di responsabilità degli infermieri, pediatrici e non, è, per legge, determinato dai contenuti dei Profili Professionali, dagli Ordinamenti Didattici (formazione di base e post-base) e dal Codice Deontologico. Nei tre riferimenti citati, la ricerca emerge come una precisa responsabilità degli infermieri, al pari di ogni altro contenuto.

Ma perché la ricerca infermieristica è necessaria? La ricerca infermieristica, come ogni altra Disciplina, offre una base di conoscen-

ze, scientifiche e specialistiche, che consentono alla professione di prevenire e soddisfare le sempre mutevoli richieste della popolazione assistita e di sviluppare e implementare il ruolo della professione all'interno della società, rafforzando anche il suo riconoscimento.

Nel 1997, l'ANA (*American Nurses Association*) citava: "... l'infermiere deve essere un utente informato della ricerca, in grado di criticare i lavori svolti e di utilizzare le norme esistenti per valutare il merito e la fruibilità di un lavoro scientifico nell'attività pratica...". Nel 2001 l'ANA definisce più precisamente la responsabilità dell'infermiere ed arriva a dichiarare che "... tutti gli infermieri devono essere impegnati nel progresso del Nursing, attraverso la conduzione di ricerche e l'utilizzo dei dati che ne derivano nell'attività pratica... l'indagine scientifica promuove la responsabilità, che è un tratto distintivo della professione infermieristica...".

Anche gli infermieri italiani, in virtù del tanto auspicato riconoscimento della responsabilità e dell'autonomia, sono tenuti a fondare le loro decisioni cliniche su informazioni scientifiche documentate, anche per promuovere l'eccellenza nella pratica clinica attraverso lo sviluppo della conoscenza. È necessario però migliorare le competenze nell'ambito della ricerca, sia comprendendo lo stesso processo della ricerca, sia sviluppando progetti che aumentino le informazioni disponibili, per spiegare, modificare e migliorare la pratica clinica.

Per concretizzare il concetto della ricerca infermieristica, si può affermare che la ricerca è un processo sistematico che permette agli infermieri di porsi quesiti, con l'obiettivo di generare nuove conoscenze per migliorare l'assistenza erogata alle persone assistite. Il processo sistematico è una indagine che utilizza il metodo scientifico, tipico di tutte le ricerche, costituita dalle seguenti fasi: selezione e definizione del problema, formulazioni delle domande e delle ipotesi, raccolta dei dati, analisi dei dati e comunicazione dei risultati ottenuti.

Ma come può nascere una ricerca infermieristica? La ricerca può nascere da impressioni, sensazioni, intuizioni, osservazioni, idee o problematiche che derivano dalla pratica clinica. In genere queste idee ed intuizioni vengono meglio circoscritte e chiarite da una ricerca bibliografica, la quale, se condotta in modo rigoroso, è in grado di far ricavare lo stato d'arte attuale della conoscenza in quel determinato ambito e di indirizzare una nuova ricerca, per sviluppare eventualmente progetti precedenti o per aprire un nuovo filone.

L'*Evidence Based Nursing* (EBN) è il processo attraverso il quale gli infermieri professionisti assumono le decisioni cliniche, utilizzando le migliori evidenze scientifiche disponibili al momento. La ricerca bibliografica non è sinonimo di ricerca infermieristica, ma è una delle fasi di quest'ultima.

Per fare ricerca infermieristica ed accrescere le conoscenze della Disciplina è necessario quindi identificare e recuperare in modo più o meno sistematico, attraverso *database* scientifici, la letteratura disponibile sul tema o sull'ambito che si vuole andare ad indagare ed è oggetto della ricerca infermieristica.

L'EBN quindi deve essere considerata come una strategia attraverso la quale il professionista infermiere cerca di trovare le risposte ai bisogni di sapere che nascono dalla propria attività clinico-professionale; l'EBN mette l'infermiere nelle condizioni di formulare in maniera corretta il quesito clinico per il quale si voglia trovare una risposta nella letteratura scientifica.

Le fasi dell'EBN si possono quindi schematizzare come segue:

- convertire il bisogno di informazione in *quesiti clinici* ben definiti
- ricercare con la massima efficienza le *migliori evidenze* disponibili
- *valutare criticamente* la loro validità
- *integrare le conoscenze* nelle proprie decisioni cliniche
- *rivalutare continuamente* la propria *performance professionale* (riflessione personale, audit clinici e revisione tra pari).

La ricerca bibliografica dovrebbe quindi essere partire dalla formulazione di un "buon" quesito clinico, il quale dovrebbe essere com-

posto da alcuni elementi fondamentali: Problema/situazione, Intervento proposto, Confronto con un secondo Intervento (standard), *Output* (risultato/esito).

L'acronimo *P.I.C.O.* può essere considerato uno strumento della metodologia EBN che permette di effettuare una ricerca bibliografica efficace, con una ricaduta positiva sulla formazione "autogestita" dei professionisti infermieri e sulla qualità dell'assistenza infermieristica erogata alle persone assistite.

Gli strumenti di raccolta dati (questionari validati, *format* costruiti *ad hoc*, ecc...), la raccolta e la conduzione dell'analisi dei dati ottenuti devono essere pianificati a priori, in modo scrupoloso ed accurato, nel protocollo di ricerca. Il protocollo è il documento che guida il professionista nella conduzione dello studio e deve essere costruito anche seguendo le regole delle *Good Clinical Practice* e degli altri documenti che regolano l'attività di ricerca (come ad esempio l'*Human Right Guidelines for Nurses in Clinical and Other research dell'American Nurses Association*).

La costruzione di un "buon" Protocollo di ricerca clinica (PRC) prevede la formulazione precisa e chiara dell'obiettivo dello studio, il quale determina lo scopo per il quale si struttura il PRC. L'obiettivo poi indirizza e determina il disegno dello studio (osservazionale/sperimentale, prospettico/retrospettivo, monocentrico/multicentrico, ecc.), la selezione e l'arruolamento del campione/popolazione, del tempo di studio, del tipo di analisi e degli strumenti che possono essere utilizzati per prevenire gli eventuali *bias* (errori sistematici).

La fase della comunicazione dei dati è estremamente importante per la diffusione capillare delle conclusioni cui il ricercatore è giunto ed è qui che gli infermieri devono sviluppare competenze avanzate. La capacità degli infermieri di "scrivere" lavori scientifici e di saperli comunicare alla comunità scientifica deve essere implementata. La produzione di lavori, siano essi comunicazioni orali e poster a Congressi, articoli scientifici pubblicati su riviste anche autorevoli, non può essere improvvisata, ma deve oggetto di formazione del professionista.

Generalmente, ogni lavoro scientifico dovrebbe essere prodotto seguendo la struttura IMRaD (Introduzione, Materiali e Metodi, Risultati and Discussione) e se pensato per essere pubblicato su una rivista scientifica, deve seguire quelle che sono le norme editoriali proprie della rivista, le quali includono anche i diversi stili bibliografici (*Harvard Style, Vancouver Style, ecc.*).

## Bibliografia

Lo Biondo – Wood G, Haber J. Metodologia della ricerca infermieristica (5° ed.). Traduzione italiana a cura di Palese A. e Spiani L. Milano: McGraw - Hill, 2004

Fain JA. La ricerca infermieristica. Leggerla, comprenderla e applicarla (2° ed.). Edizione italiana a cura di Vellone E. Milano: McGraw - Hill, 2004

www.evidencebasednursing.it

## Metodologia della ricerca bibliografica nel settore infermieristico

M. Vaglini

Centro Documentazione dell'A.O.U.P., Pisa

Fino a qualche anno fa la ricerca bibliografica era una peculiarità del campo medico, difficilmente un infermiere si poteva accingere ad un approccio del genere. L'evoluzione della professione ha reso indispensabile anche per i numerosi dirigenti infermieri, ma in generale per tutta la categoria, un'autoformazione e un aggiornamento continuo delle conoscenze culturali. Ecco che il sapersi orientare nel vasto mondo della letteratura scientifica se da una parte diviene una vera e propria necessità, dall'altra sembra affer-

marsi ancora con il metodo "fai da te", con il passa parola delle informazioni. La metodologia della ricerca bibliografica è in realtà una vera e propria disciplina, fatta di regole e di principi, che in qualche modo vanno conosciuti e nella stessa maniera saputi applicare. Oggi è ormai noto che fare una ricerca su internet può essere anche facile, ma con quali risultati? A volte si trova troppo, a volte si trova poco, non sempre si riesce a trovare quello che si cerca ed in ogni caso non c'è mai certezza che quello che è stato recuperato sia una letteratura validata.

Un'altra considerazione riguarda i piani di studio scolastici: è opportuno precisare che un conto è la ricerca infermieristica, diversa è la ricerca bibliografica in campo infermieristico; sono due settori diversi, anche se ad un certo punto possono trovare un contatto. La prima è compito del dirigente infermieristico, la seconda è propria di coloro che in Europa vengono definiti *clinical librarian*, o, per usare un termine italiano, *documentalisti della sanità*, che provengono da una cultura umanistica di indirizzo bibliotecario.

La ricerca bibliografica in campo infermieristico non può sfuggire dalla conoscenza dei principi nazionali ed internazionali, che regolano il sempre più complesso mondo della biblioteconomia. Non è più sufficiente verificare il proprio operato su qualche libro o su qualche rivista, anche per le nuove responsabilità dirette che la nuova qualifica attribuisce alla funzione infermieristica. Oggi occorre sapersi muovere nel mondo delle banche dati, delle riviste on line, dei meta motori, delle basi di dati riguardanti le linee guida, saper ricercare gli atti dei convegni, i progetti in corso su uno specifico studio, saper collegarsi con esperienze di altri colleghi e non per ultimo un approccio comunicativo con il paziente.

Occorre imparare a distinguere la ricerca fatta su un motore di carattere generale, come, per esempio, Google, Virgilio e via dicendo, da una ricerca su motori specifici della sanità in generale (da Pubmed, usando il limit "nursing" a Getaway, da Cinhal a Nursing o alla Cochrane).

La scelta della banca dati deve essere fatta con consapevolezza e con discernimento. Condurre una ricerca su Pubmed, quantunque compiuta nel modo più corretto possibile, implica la conoscenza del campo di applicabilità di questo importante strumento di lavoro, che riguarda più di cinquemila riviste. Certamente è una grande opportunità, ma occorre anche sapere che nel mondo ne circolano ventimila. Se poi le limitiamo al settore infermieristico i numeri scendono vorticosamente. Pubmed va usato nel modo migliore, per cui è indispensabile saper costruire una precisa strategia di ricerca, tante sono le opportunità che la banca offre con tutti i suoi *Tools* e le sue *Sources*. È facilmente intuibile che un infermiere, ma in generale un ricercatore, abbia la necessità di recuperare una letteratura in poco tempo. Anche questo va messo in conto nella strategia di ricerca da elaborare. Ed allora bisogna imparare ad usare il data base MeSH (*Medical Subject Headings*), e nella fattispecie i *Subheadings* e restringere la ricerca ai *Major Topics*, ove il caso lo richieda ad attivare il *Clinical Queries*, a saper usare gli operatori booleani e di vicinanza e molte altre opportunità. Le banche dati più specifiche del settore infermieristico sono Nursing e Cinhal. Qui è possibile recuperare un'ampia letteratura del settore infermieristico, ma anche in questo caso è determinante sapersi muovere all'interno dei programmi, che prevedono una ricerca semplice, avanzata o addirittura visuale. Altra importante banca dati della *National Library of Medicine* di Bethesda nel Maryland è Gateway, da cui è possibile ricavare non solo articoli, ma anche i *full text biomedical book*, gli abstracts dei meetings, tutte le fonti per i pazienti contemplate in Medline plus, un fondamentale settore per comunicare anche con i pazienti stessi, nonché numerose immagini di storia della medicina ed infine, gli studi in corso su un determinato argomento.

Non può essere messa in discussione la conoscenza delle linee guida e protocolli di lavoro, altrimenti chiamate anche raccomandazioni. Dove trovarle? Un motore di ricerca molto facile da usare è TripDatabase, ma occorre saper valutare anche le più importanti linee guida dei singoli paesi, ma è indispensabile conoscere e saper usare la banca dati delle metanalisi, nota con il nome del suo inven-

tore Cochrane.

Al di là dei numerosi strumenti che oggi la ricerca bibliografica informatizzata offre, rimane un dato basilare: sapere cosa cerco, come va scritto, dove lo cerco, che cosa mi aspetto dalla mia ricerca. Il documentalista della sanità ha questo compito, deve essere come un maestro invisibile, che spiega come usare la penna all'utente nel miglior modo possibile, ma la scrittura è dell'utente, in questo caso dell'infermiere.

---

### **Casa dolce casa: l'ospedale a quattro ruote**

Bianchini E, Gregori M, Agostino S, Iachetti F, Pellegrini L, Ciscato C, De Sio L, Locatelli F.

Tra gli interventi socio-sanitari che l'ospedale ha messo in atto vi è l'assistenza domiciliare ai bambini affetti da patologie oncoematologiche. I piccoli pz sono sottoposti a ripetuti e lunghi ricoveri necessari per la somministrazione delle chemioterapie, per il trattamento delle complicanze infettive e tossiche che queste comportano. L'ospedale su quattro ruote nasce appunto per evitare ai bambini lunghi periodi di ospedalizzazione dove possibile. Nelle mura domestiche è possibile eseguire prelievi ematici, terapie antibiotiche ed infusionali, chemioterapie, terapie del dolore oltre che la manutenzione del CVC, rilevazione dei parametri vitali e nei pz terminale l'accompagnamento senza dolore alla morte.

L'equipe è formata da un medico responsabile, un medico dedicato all'assistenza diretta dei pz, un coordinatore infermieristico, le infermiere, una psicologa e l'assistente spirituale. Il personale infermieristico coinvolto, che lavora presso il reparto di ematologia dell'Ospedale Bambino Gesù, svolge la propria attività d'assistenza presso i domicili dei bambini fuori dall'orario di lavoro. Usfruiscono di quest'assistenza i pz identificati dal medico: pz post ciclo di chemioterapia che devono eseguire controlli ematologici ed eventuali trasfusioni di emoderivati; pz post-trapianto; pz che devono eseguire la manutenzione del cvc e le medicazioni; pz che necessitano del supporto nutrizionale; pz sottoposti ad antibiotico-terapia ev; pz terminali.

Il programma si articola attraverso un colloquio medico con la famiglia ed il bambino che vengono presi in carico dall'infermiere e dal medico responsabile. Si stabilisce un piano d'intervento, degli accessi programmati e si redige una cartella di assistenza, dove annotare le terapie, i parametri e la valutazione del dolore.

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

*“Da quando ho iniziato la terapia domiciliare, senza dubbio, la qualità della mia vita è migliorata, ora ho più tempo per stare con le persone a cui tengo, come famigliari e amici, sono circondato da cose mie, appartenenti alla mia vita e non ad un ambiente asettico e neutrale come l'ospedale.*

*Nicola, 16 anni*

- Alaggio R., 35  
 Algeri M., 38  
 Avanzini S., 29  
 Aversa F., 94
- Baggione G., 93  
 Balduzzi A., 118  
 Balter R., 52  
 Banov L., 100  
 Barra S., 72  
 Basso S., 38  
 Bennato V., 57  
 Biondi A., 66  
 Bonetti E., 52  
 Buffa P., 29  
 Burnelli R., 76
- Campusà S., 60  
 Capasso M., 32  
 Caprino D., 12  
 Casazza G., 18  
 Caselli D., 46,97  
 Caudullo D., 38  
 Cava M., 38  
 Cavagnini S., 57  
 Cecchetto G., 26  
 Cesaro S., 52  
 Chiodi M., 46  
 Ciceri F., 16  
 Ciotti F., 16  
 Coliva T., 109  
 Comoli P., 38  
 Conte M., 29  
 Cordova Diaz E., 16  
 Cugno C., 52
- D'Angelo P., 6  
 D'Ippolito C., 57  
 Danesi R., 18  
 Del Re M., 18  
 Dell'Acqua F., 109  
 Di Bartolomeo E., 97  
 Di Benedetto V., 29  
 Di Venosa B., 35  
 Dini G., 12  
 Dufour C., 6,20
- Esposito C., 93
- Fagioli F., 97  
 Farruggia P., 6  
 Favara Scacco C., 93  
 Favre C., 18,97  
 Ferrari A., 63  
 Ferro M.M., 29
- Galanello R., 60  
 Gamba P., 29  
 Gandola L., 69  
 Garaventa A., 29  
 Girmenia C., 48  
 Guerini P., 38  
 Guerrini G., 76  
 Guido I., 38  
 Gurrado A., 38
- Italia S., 93  
 Iwanaka T., 29
- Jankovic M., 84  
 Jasonni V., 29
- Lanfranchi A., 57  
 Lanino E., 97  
 Locatelli F., 97  
 Locatelli L., 109  
 Lucchini G., 66  
 Luksch R., 97
- MacKinlay G., 29  
 Marino M., 93  
 Markt S., 16  
 Maslack K., 93  
 Matarese S.M.R., 1  
 Mattioli G., 29  
 Menconi M., 18  
 Messina C., 23,97  
 Militello A., 93  
 Molinari A.C., 100  
 Montobbio G., 29  
 Morland B., 40  
 Mussolin L., 103
- Nardi M., 18  
 Nobili B., 1  
 Notarangelo L.D., 57
- Ottonello G., 38
- Perrotta S., 103  
 Passamonti F., 82  
 Pession A., 86,97  
 Pillon M., 103  
 Porta F., 57  
 Prete A., 97  
 Putti M.C., 80
- Quadrelli C., 38  
 Quartuccio G., 38
- Randi M.L., 80  
 Recupero S., 38  
 Redaelli A., 16  
 Ricciardi C., 91  
 Riccipetitoni G., 29  
 Rinieri S., 76  
 Ripaldi M., 97  
 1509  
 Roncarolo M.G., 16  
 Rondelli R., 10,97  
 Rosolen A., 109  
 Rossi F., 1  
 Rovelli A., 97  
 Russo G., 54
- Saracco P., 4  
 Scalone S., 93  
 Schumacher F.R., 57  
 Soliman C., 16  
 Soncini E., 57  
 Spinelli M., 109  
 Svahn J., 20
- Tascini C., 43  
 Till H., 29  
 Trizzino A., 6  
 Tucci F., 6
- Valla J.S., 29
- Zaccaron A., 52  
 Ziino O., 97