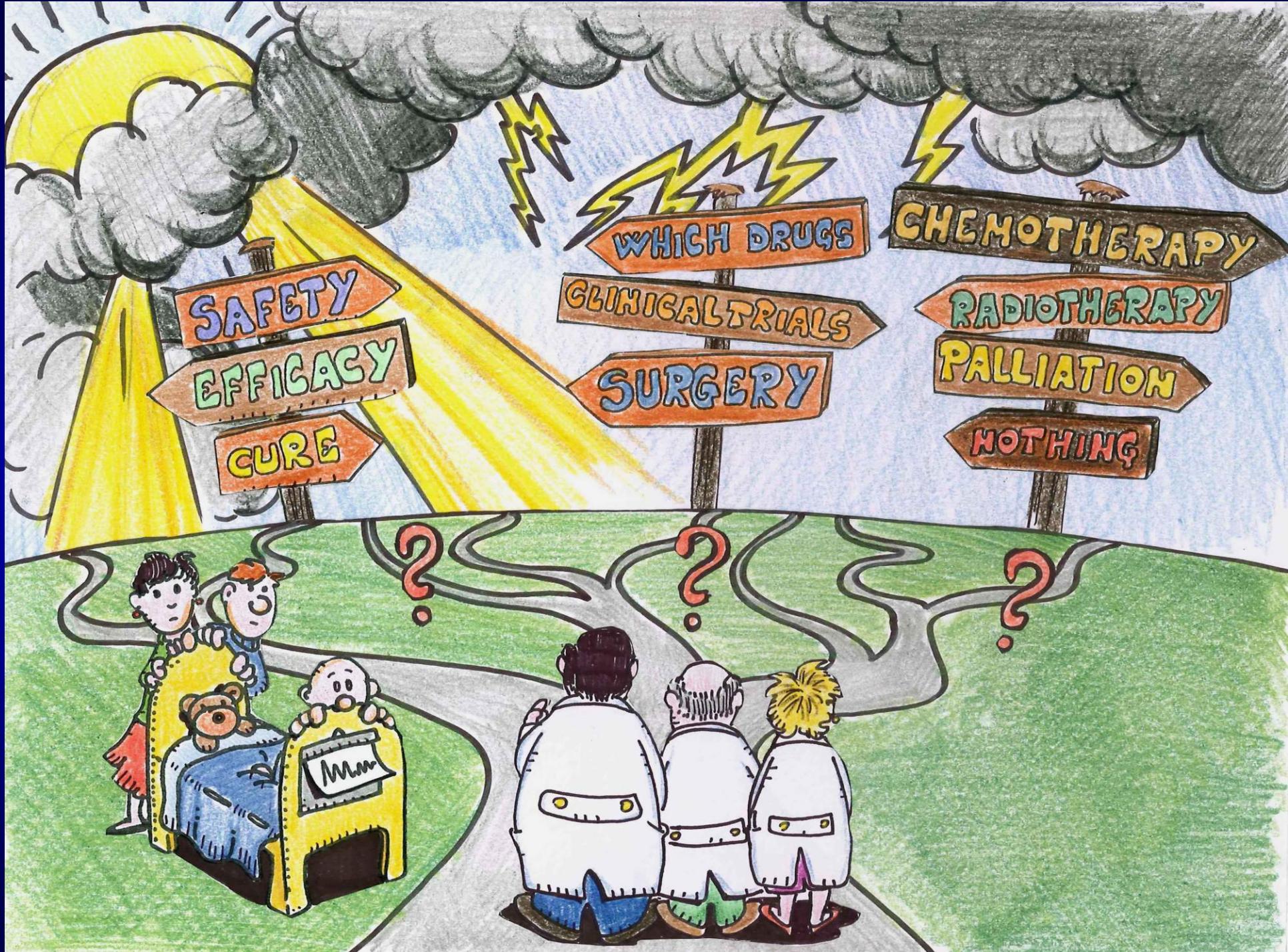


Storia dell'Oncologica Pediatrica

Prof. Paolo Paolucci

Dipartimento Materno Infantile
Azienda Ospedaliero Universitaria
Policlinico di Modena



SAFETY

EFFICACY

CURE

WHICH DRUGS

CLINICAL TRIALS

SURGERY

CHEMOTHERAPY

RADIOTHERAPY

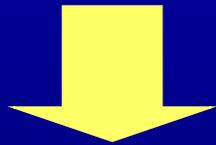
PALLIATION

NOTHING

Nessuna terapia non è una opzione

Qualunque terapia non sempre è la migliore terapia possibile

La terapia migliore è l'opzione



L'opzione è: una terapia efficace/sicura/di qualità

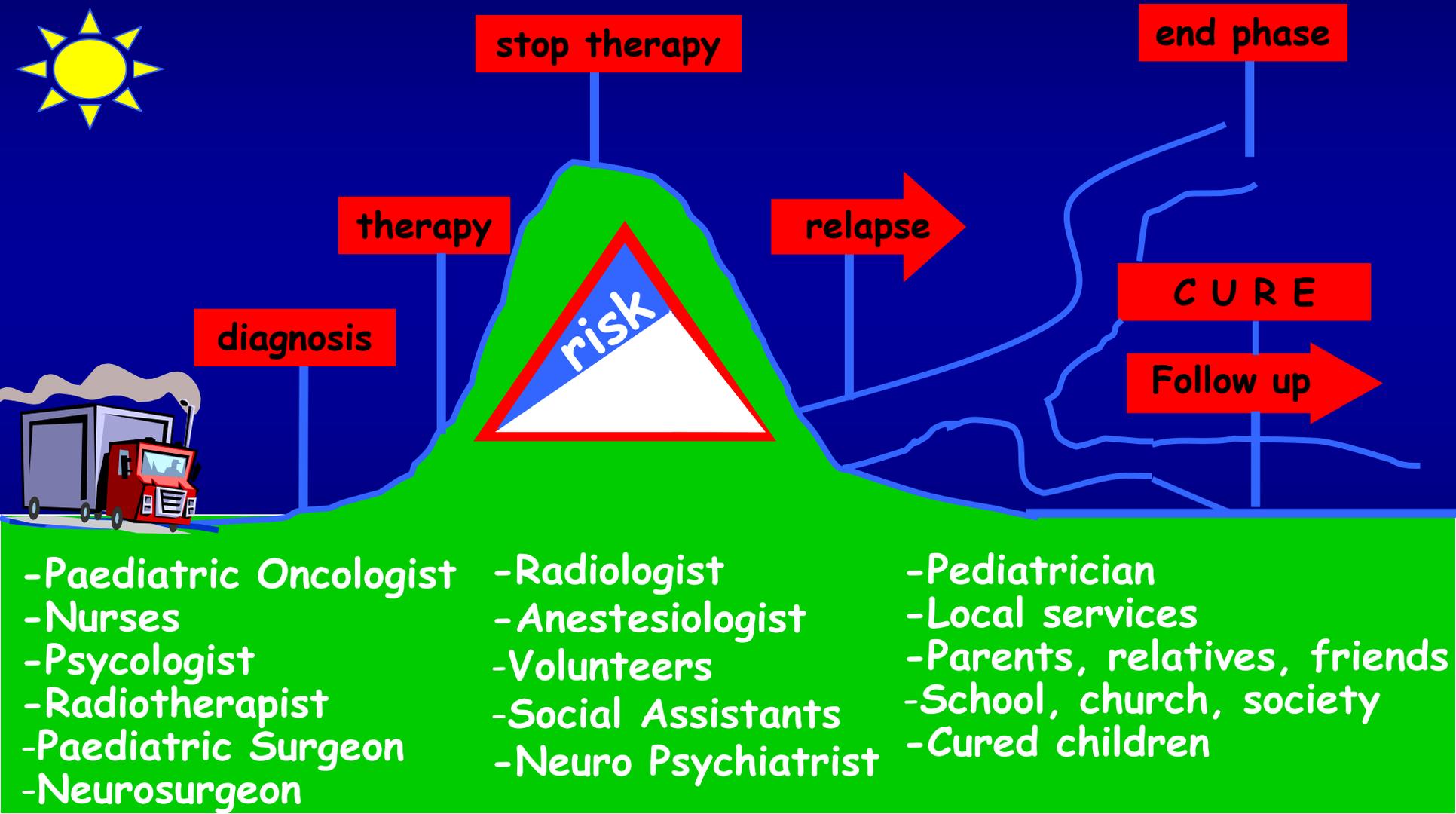


La migliore
opzione è il
migliore
equilibrio tra
efficacia
qualità
sicurezza

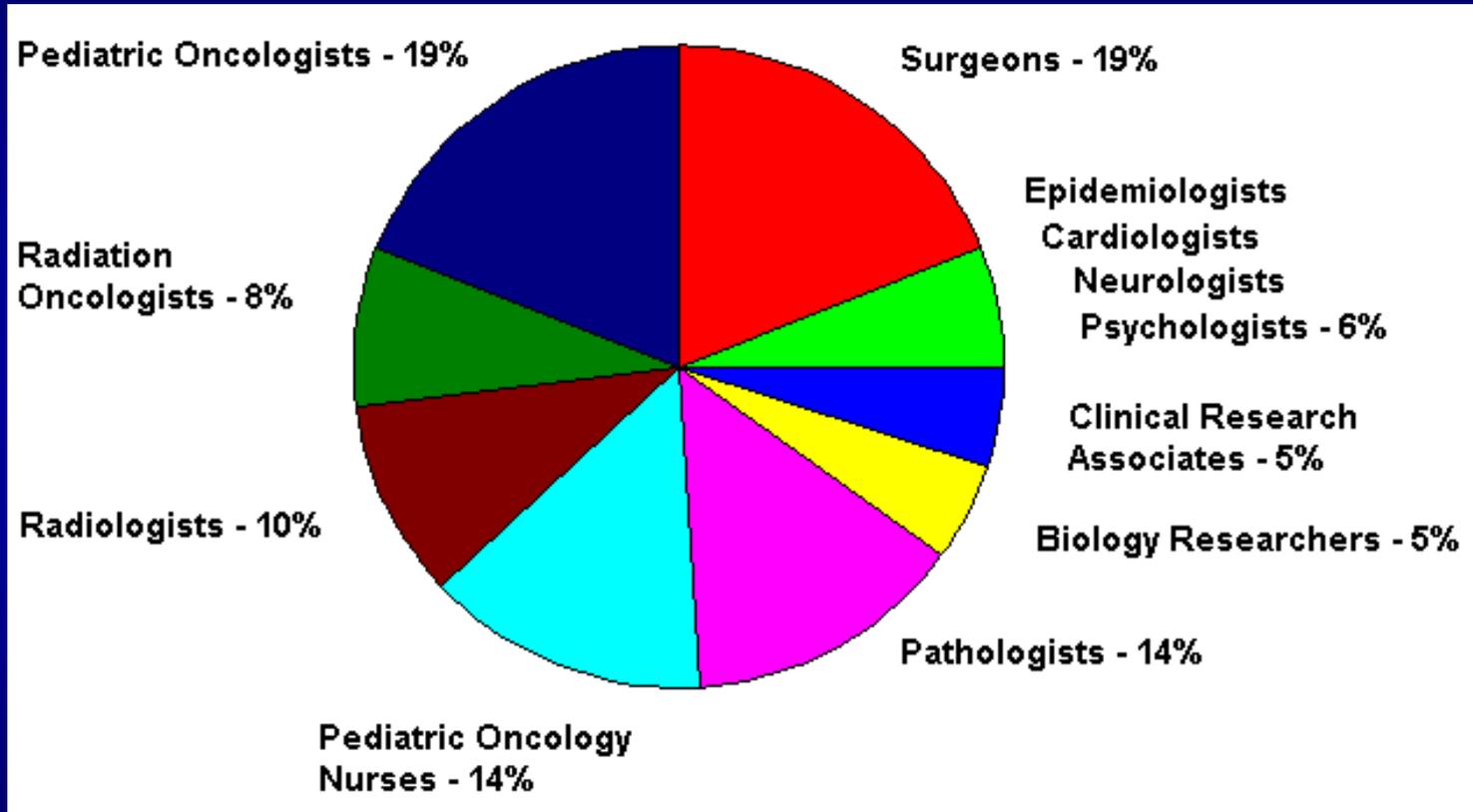
Evoluzione storica dell'OncoEmatologia Pediatria in Italia (1950-1975)

<i>PERIODO</i>	<i>EVENTI PRINCIPALI</i>
<i>1950-55</i>	<ul style="list-style-type: none">• Sviluppo di monochemioterapia su basi empiriche
<i>1955-60</i>	<ul style="list-style-type: none">• Primi sviluppi della polichemioterapia
<i>1960-65</i>	<ul style="list-style-type: none">• Primi risultati nella terapia di leucemie e linfomi
<i>1965-70</i>	<ul style="list-style-type: none">• Primi risultati nella terapia di alcuni tumori solidi
<i>1970-75</i>	<ul style="list-style-type: none">• <u>Sviluppo di strategia terapeutica multidisciplinare</u> <i>Costituzione AIEIP (Associazione Italiana di Ematologia Immunologia Pediatrica)</i>

The multistep - multidisciplinary approach of Paediatric Oncology



Multidisciplinary Team

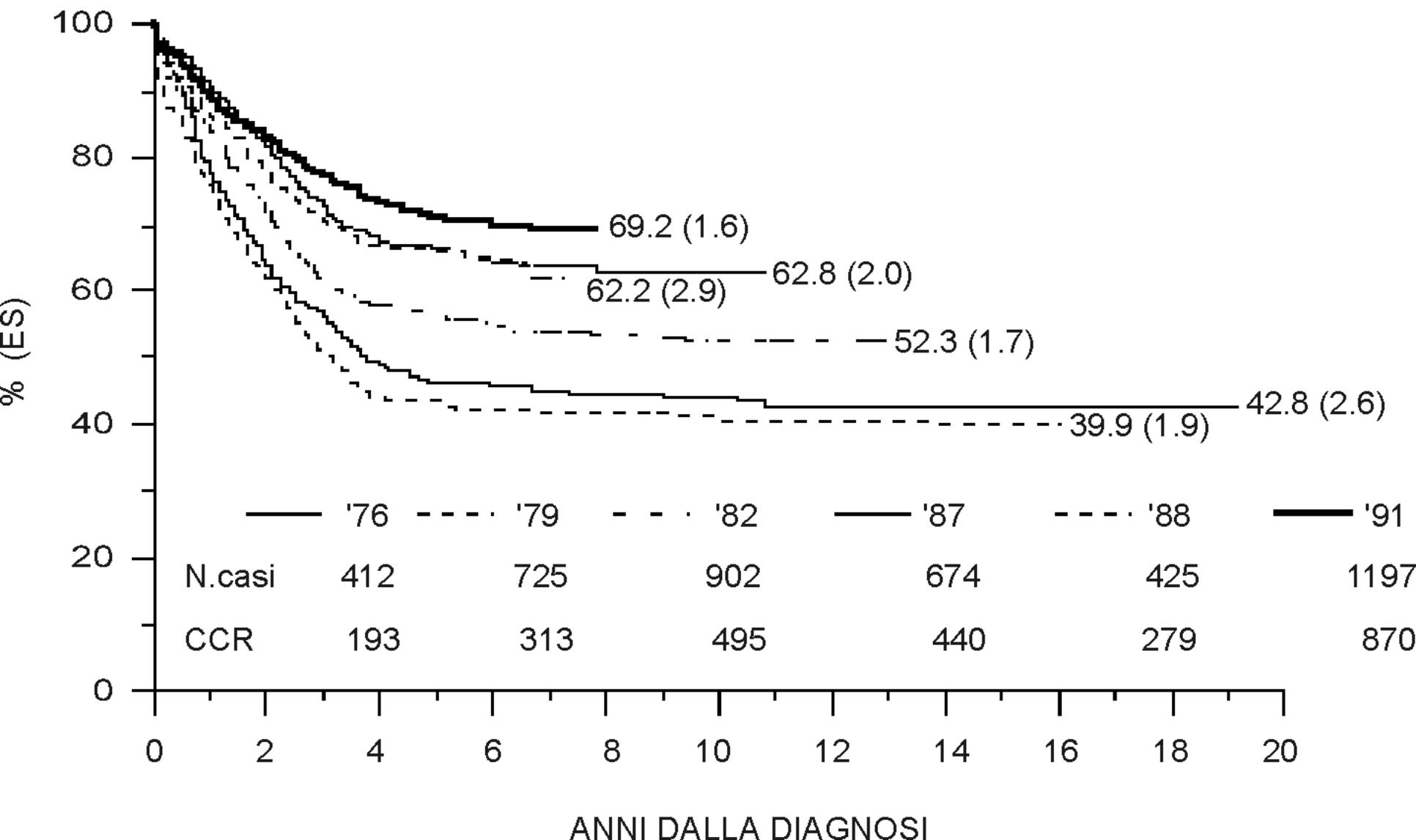


Evoluzione storica dell'Oncoematologia Pediatria in Italia (1975-1985)

<i>PERIODO</i>	<i>EVENTI PRINCIPALI</i>
<i>1975-80</i>	<ul style="list-style-type: none">• <i>Costituzione AIEOP (Associazione Italiana di Ematologia Oncologia Pediatrica)</i>• Organizzazione primi protocolli multicentrici
1980-85	<ul style="list-style-type: none">• Perfezionamento della terapia di supporto• Trapianto autologo di CSE nei t. solidi• CT ad alte dosi con fattori di crescita emopoietici

AIEOP / Protocolli LAL

Sopravvivenza Libera da Eventi per Generazione



Evoluzione storica dell'Oncoematologia Pediatria in Italia (1975-1985)

<i>PERIODO</i>	<i>EVENTI PRINCIPALI</i>
1975-80	<ul style="list-style-type: none">• <i>Costituzione AIEOP (Associazione Italiana di Ematologia Oncologia Pediatrica)</i>• <i>Organizzazione primi protocolli multicentrici</i>
1980-85	<ul style="list-style-type: none">• Perfezionamento della terapia di supporto• <i>Trapianto autologo di CSE nei t. solidi</i>• <i>CT ad alte dosi con fattori di crescita emopoietici</i>

Principali microrganismi patogeni in Oncoematologia Pediatrica (I)

- | | |
|------------------------------|---|
| Batteri Gram-positivi | <ul style="list-style-type: none">· Stafilococco (coagulasi-positivo, coagulasi negativo)· Streptococca (emolitico, gruppo D)· Corynebacterium· Listeria· Clostridium difficile |
| Batteri Gram-negativi | <ul style="list-style-type: none">· Enterobatteri (E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter)· Pseudomonas· Anaerobi (Bacteroides sp.) |
| Miceti | <ul style="list-style-type: none">· Candida spp.· Aspergillus spp.· Phycomycetes· Cryptococcus |

Principali microrganismi patogeni in Oncoematologia Pediatrica (II)

Virus

- Herpes simplex
- Herpes zooster
- Cytomegalovirus
- Virus di Epstein-Barr
- Virus respiratorio sinciziale
- Adenovirus
- Haemophilus influenzae
- Rotavirus

Altri

- Pneumocystis carinii
- Toxoplasma gondii
- Strongyloides stercoralis
- Cryptosporidium

Evoluzione storica dell'Oncoematologia Pediatria in Italia (1975-1985)

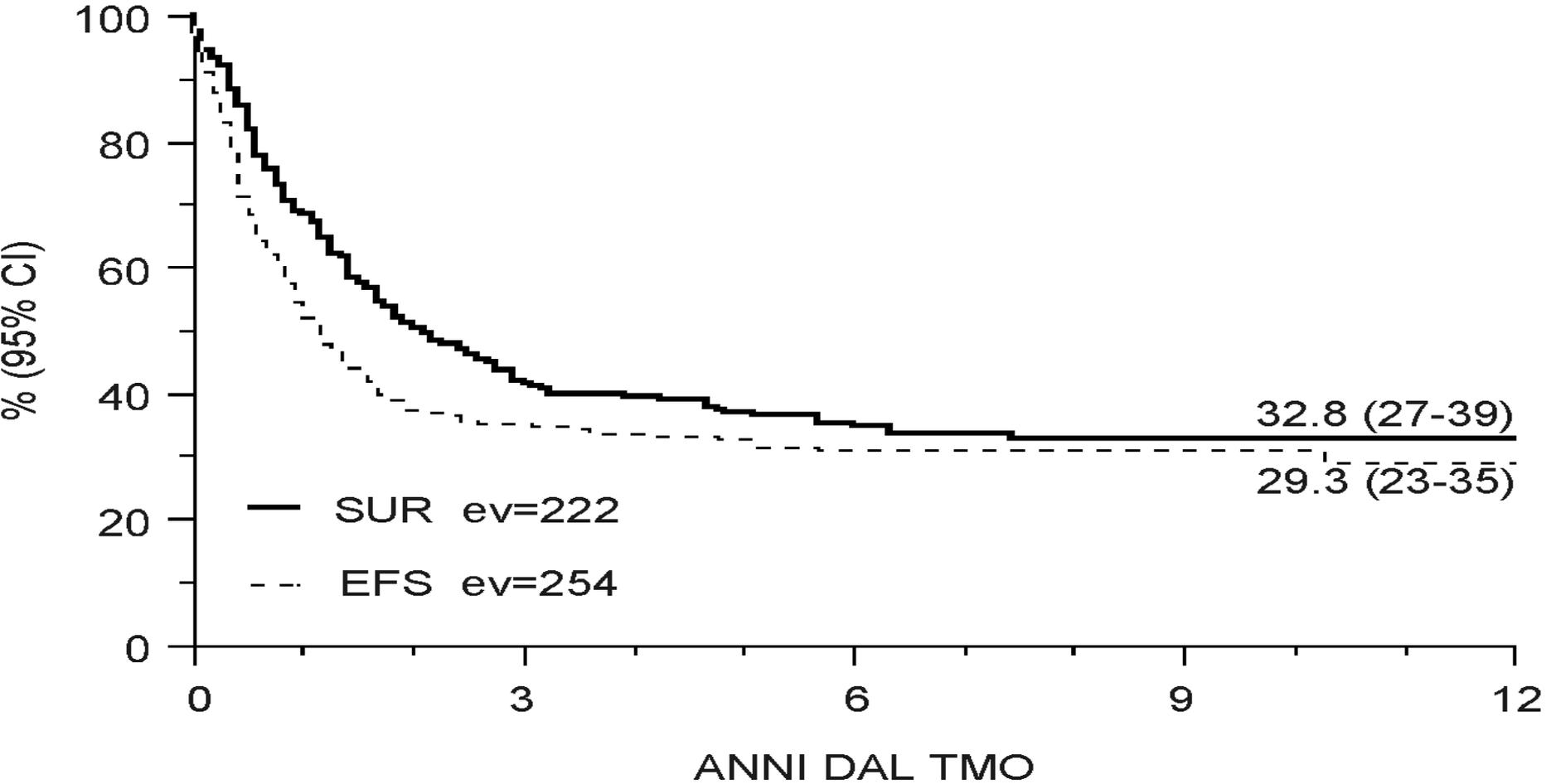
<i>PERIODO</i>	<i>EVENTI PRINCIPALI</i>
1975-80	<ul style="list-style-type: none">• <i>Costituzione AIEOP (Associazione Italiana di Ematologia Oncologia Pediatrica)</i>• <i>Organizzazione primi protocolli multicentrici</i>
1980-85	<ul style="list-style-type: none">• <i>Perfezionamento della terapia di supporto</i>• Trapianto autologo di CSE nei t. solidi• <i>CT ad alte dosi con fattori di crescita emopoietici</i>

REGISTRO AIEOP TMO

Tumori Solidi

TMO Autologo

Sopravvivenza e Sopravvivenza Libera da Eventi



Numero di pazienti a rischio:

434

100

46

23

SUR

434

83

41

21

EFS

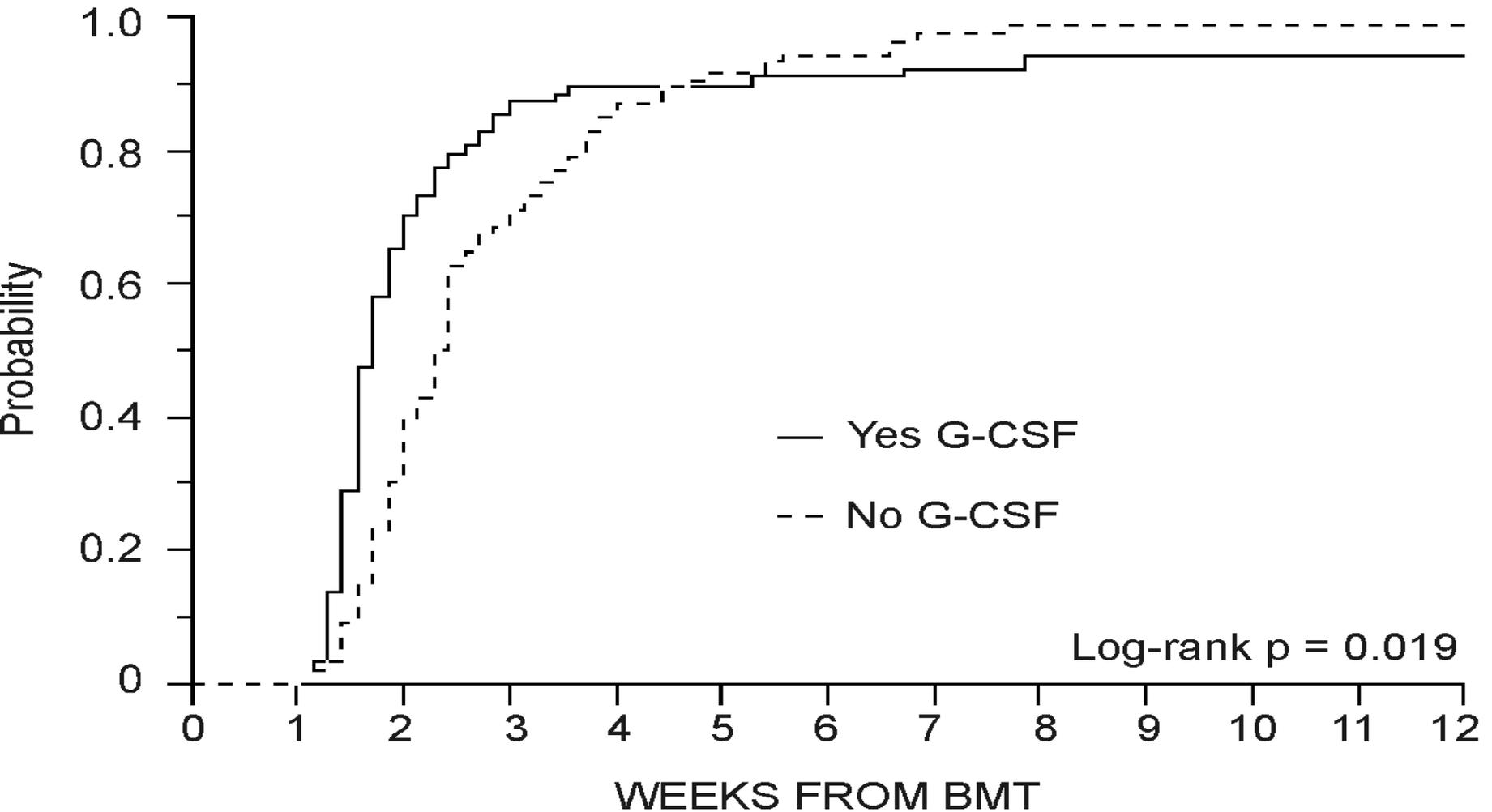
Evoluzione storica dell'Oncoematologia Pediatrica in Italia (1975-1985)

<i>PERIODO</i>	<i>EVENTI PRINCIPALI</i>
1975-80	<ul style="list-style-type: none">• <i>Costituzione AIEOP (Associazione Italiana di Ematologia Oncologia Pediatrica)</i>• <i>Organizzazione primi protocolli multicentrici</i>
1980-85	<ul style="list-style-type: none">• <i>Perfezionamento della terapia di supporto</i>• <i>Trapianto autologo di CSE nei t. solidi</i>• CT ad alte dosi con fattori di crescita emopoietici

AIEOP BMT REGISTRY

Phase III Study of G-CSF in Children undergoing BMT

Granulocytes Engraftment by Random



Evoluzione storica dell'Oncoematologia Pediatria in Italia (1985-1995)

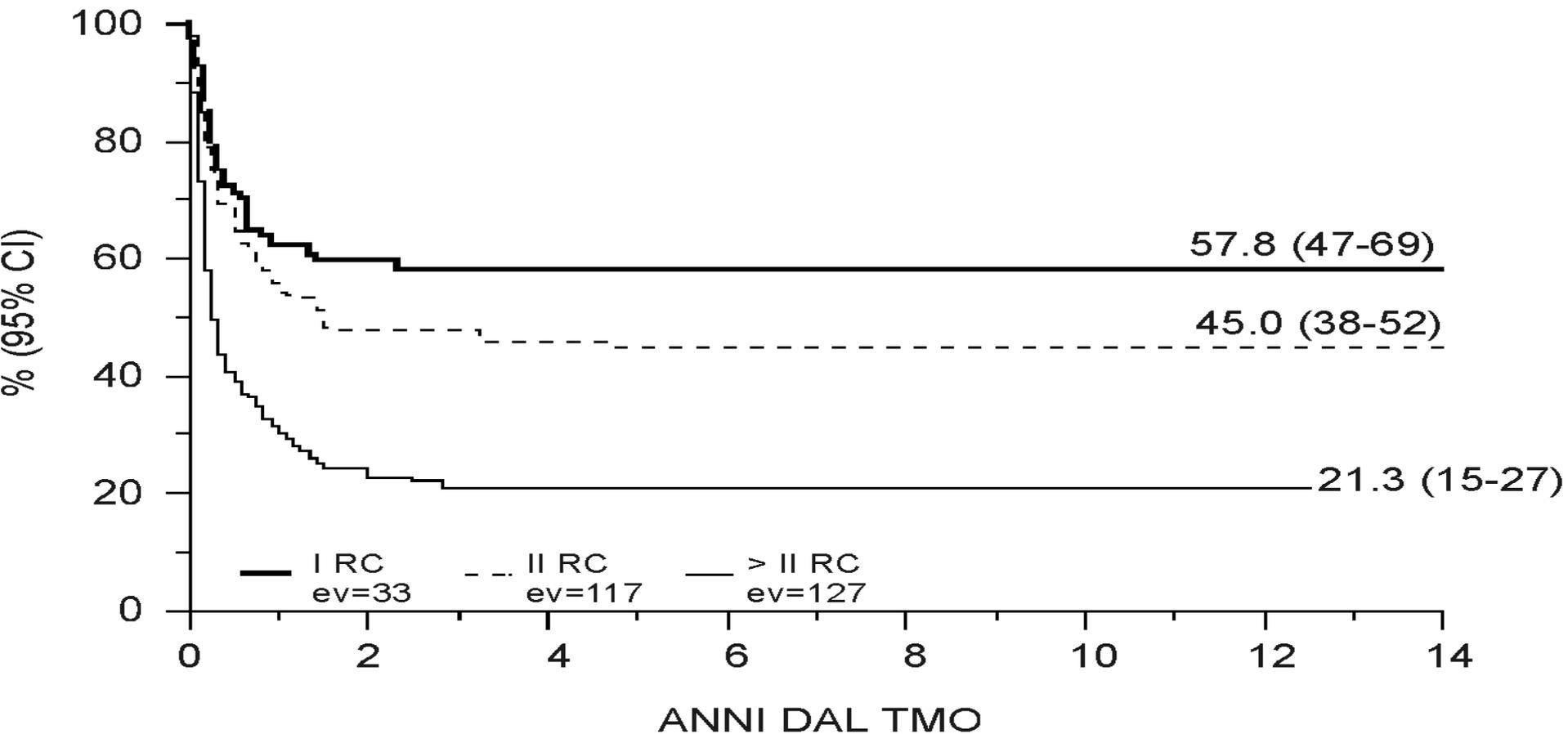
<i>PERIODO</i>	<i>EVENTI PRINCIPALI</i>
1985-90	<ul style="list-style-type: none">• Trapianto allogenico di CSE nelle leucemie• Immunoterapia• <i>Costituzione FONOP (Forza Operativa Nazionale Oncologia Pediatrica)</i>
1990-95	<ul style="list-style-type: none">• Ricerca traslazionale• Chemioterapia ad alte dosi sequenziali

REGISTRO AIEOP TMO

Leucemia Acuta Linfoblastica

TMO Allogenico

Sopravvivenza Libera da Eventi per stato di malattia al TMO



Numero di pazienti a rischio:

81	26	10	1	I RC
230	57	27	11	II RC
169	23	10	2	> II RC

Evoluzione storica dell'Oncoematologia Pediatria in Italia (1985-1995)

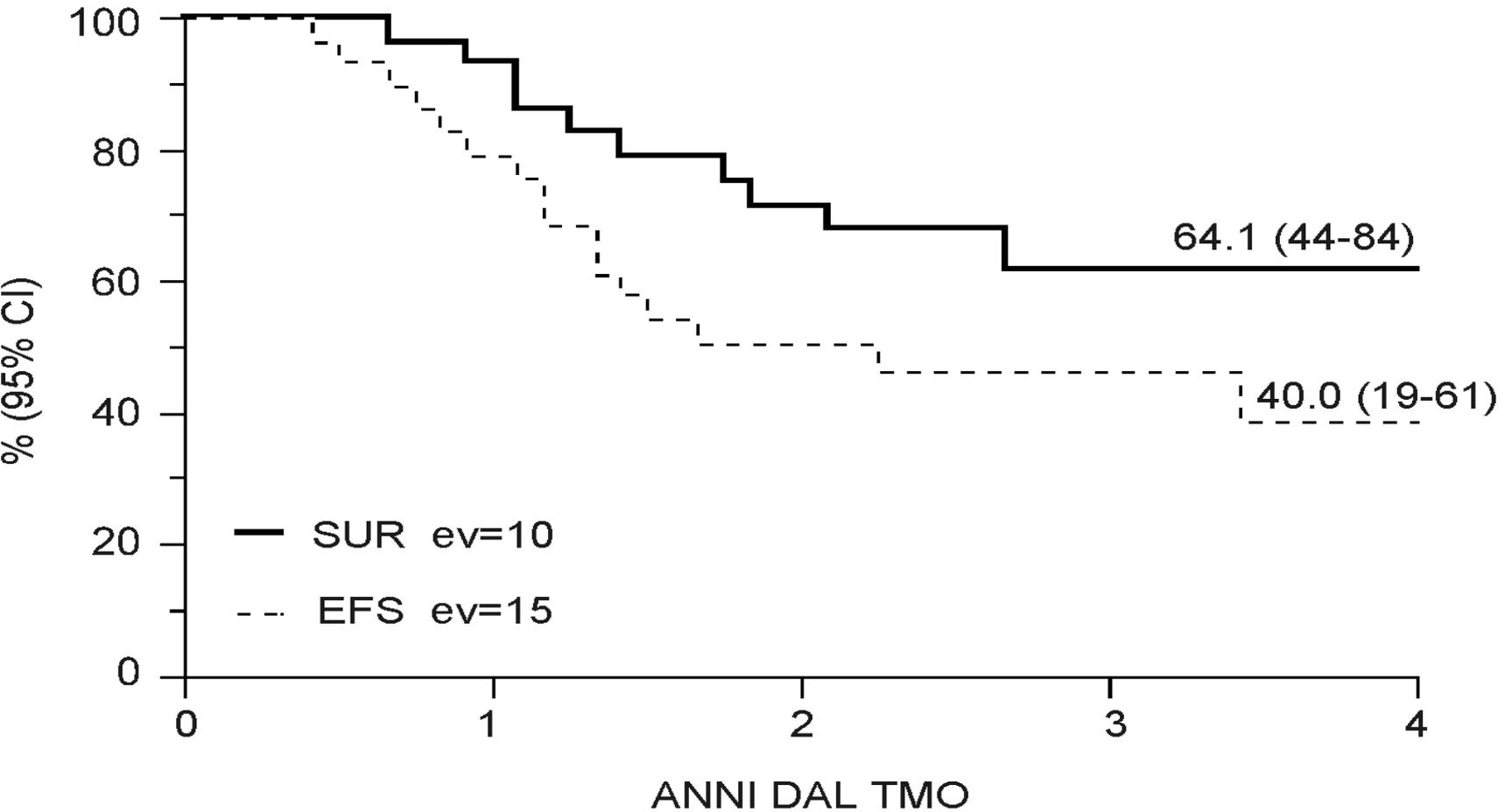
<i>PERIODO</i>	<i>EVENTI PRINCIPALI</i>
1985-90	<ul style="list-style-type: none">• Trapianto allogenico di CSE nelle leucemie• Immunoterapia• <i>Costituzione FONOP (Forza Operativa Nazionale Oncologia Pediatrica)</i>
1990-95	<ul style="list-style-type: none">• Ricerca traslazionale• Chemioterapia ad alte dosi sequenziali

REGISTRO AIEOP TMO

Neuroblastoma ad alto rischio in 1° Remissione

Immunoterapia con rHuIL-2 dopo TMO

Sopravvivenza e Sopravvivenza Libera da Eventi



Numero di pazienti a rischio:

28	26	19	7	5	SUR
28	23	13	6	3	EFS

Evoluzione storica dell'Oncoematologia Pediatria in Italia (1985-1995)

<i>PERIODO</i>	<i>EVENTI PRINCIPALI</i>
1985-90	<ul style="list-style-type: none">• Trapianto allogenico di CSE nelle leucemie• Immunoterapia• <i>Costituzione FONOP (Forza Operativa Nazionale Oncologia Pediatrica)</i>
1990-95	<ul style="list-style-type: none">• Ricerca traslazionale• Chemioterapia ad alte dosi sequenziali

FONOP

Coordinatore Prof. Guido Paolucci

AIEOP

Presidente: Dott. Andrea Pession

COMITATO CENTRALE

Membri: Prof. Carlo Guazzelli
Prof. Enrico Madon
Prof. Franco Mandelli
Prof. Giuseppe Masera
Prof. ssa Luisa Massimo
Prof. Francesco Schetini
Prof. Luigi Zanescò

TESORERIA

Tesoriere: Prof. Carlo Guazzelli
AMMISTRAZIONE
Rag. Mario Ciocca

CONSIGLIO DIRETTIVO

Vice Presidente: Dott. Momcilo Jankovic
Consiglieri: Prof. Renzo Galanello
Dott. Riccardo Haupt
Dott. Franco Locatelli
Prof. Paolo Paolucci
Dott. Ugo Ramenghi
Past Pres: Prof. Gino Schilirò

COMITATO SCIENTIFICO EMATOLOGIA ONCOLOGICA

Referenti: Prof. Franco Mandelli
Prof. Giuseppe Masera

COMITATO SCIENTIFICO TUMORI SOLIDI

Referenti: Prof. Enrico Madon
Prof. Luigi Zanescò

COMITATO SCIENTIFICO EMATOLOGIA/COAGULAZIONE

Referente: Prof. Achille Iolascon

COMMISSIONI SCIENTIFICHE PROTOCOLLI

Patologia/Settore

Referente

Leucemia Acuta Linfoblastica	Prof. G. Masera
Leucemia Acuta non Linfoblastica	Prof. F. Mandelli
Linfomi Non Hodgkin	Prof. L. Zanescò
Linfoma di Hodgkin	Prof. G. Paolucci

COMMISSIONI SCIENTIFICHE PROTOCOLLI

Patologia/Settore

Referente

Tumori Sistema Nervoso Centrale	Prof. L. Cordeiro di Montezemolo
Neuroblastoma	Dott. B. De Bernardi
Sarcoma dei Tessuti Molli	Prof. M. Carli
Tumore di Wilms	Dott. ssa F. Fossati Bellani
Sarcoma di Ewing	Prof. P. Rosito
Tumori Epatici	Dott. G. Perilongo
Retinoblastoma	Dott. A. Acqua viva
Tumori Rari	Prof. ssa M. Lo Curto
Istiocitosi	Prof. ssa A. Ceci

COMMISSIONI SCIENTIFICHE

Patologia/Settore

Referente

Ematologia Neonatale	Prof. D. De Mattia
Thalassemia	Prof. R. Galanello
Coagulazione	Prof. D. De Principe
Difetti di Membrana	Prof. A. Iolascon
Fattori di Crescita	Prof. ssa V. Gabuti
Anemia di Fanconi	Prof. B. Nobili
Immunodeficienze	Prof. L. Notarangelo

GRUPPI DI LAVORO

Settore

Referente

Biologia per Ematologia Oncologica	Prof. G. Basso
Biologia per Tumori Solidi	Dott. G. P. Tonini
Trapianto di Midollo Osseo	Dott. F. Locatelli
Terapia di Supporto	Dott. G. Izzi
Terapia Intensiva	Dott. G. Marino

Settore

Referente

Tossicità ed Effetti Tardivi	Dott. M. Jankovic
Istopatologia	Prof. V. Ninfo
Chirurgia	Prof. M. Guglielmi
Psicosociale	Dott. ssa M. L. Cristiani
Farmacologia Clinica	Dott. M. D'Incalci

Settore

Referente

Epidemiologia	Prof. B. Terracini
Statistica	Dott. ssa M. G. Valsecchi
Nuovi Farmaci	Dott. A. Donfrancesco

COMITATO METODOLOGICO CENTRO OPERATIVO

Referente: Dott. Roberto Rondelli

TRATTAMENTO MULTIDISCIPLINARE INTEGRATO

Supporto metabolico

CHIRURGIA

RADIO
TERAPIA

CHEMIO
TERAPIA

Supporto
immunologico

Supporto
trasfusionale

Supporto anti-infettivo

SEQUENZIALITA' DELLE TAPPE VERSO LA GUARIGIONE

- Scomparsa di ogni segno clinico e strumentale di malattia



- Raggiungimento del punto in cui il rischio di ricaduta è minimo o nullo dopo la sospensione delle cure



- Normalità di sviluppo fisiologico, auxologico, neurologico, con assenza di sequele o menomazioni



Guarigione biologica

SEQUENZIALITA' DELLE TAPPE VERSO LA GUARIGIONE



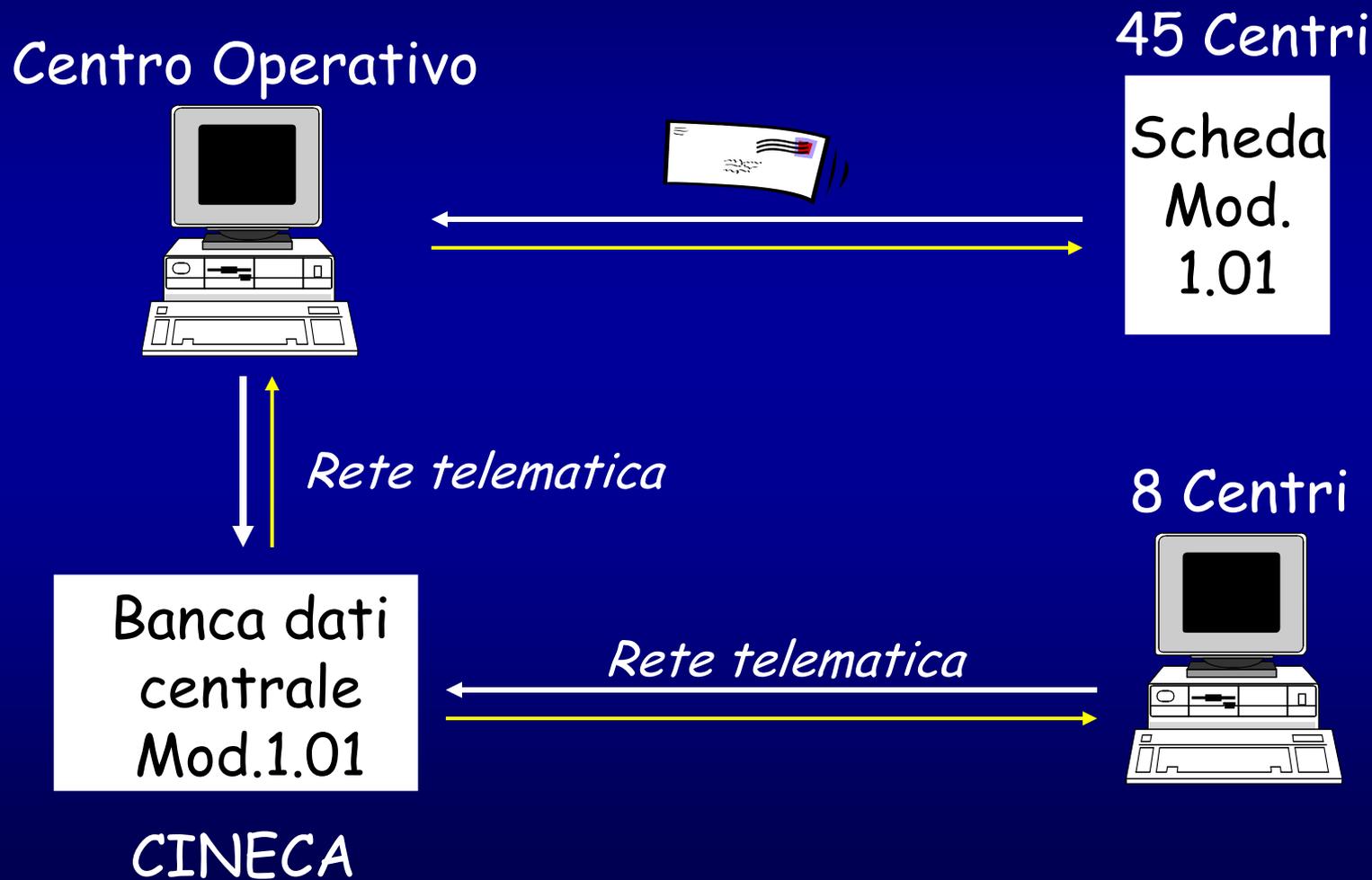
Il Centro Operativo AIEOP/FONOP

Compiti

- Gestione del flusso informativo
- Consulenza in fase di disegno, stesura, programmazione
- del protocollo di ricerca
- Preparazione e distribuzione della modulistica
- Raccolta, gestione, controllo, aggiornamento dei dati
- Analisi statistica dei dati
- Consulenza metodologica nell'elaborazione dei risultati

Mod.1.01

Flusso delle informazioni



Mod.1.01

Media annuale dei casi osservati (*O*) nel periodo 1989-94 e dei casi attesi (*A*) e rapporto *O/A* (*I*)

<i>Diagnosi</i>	<i>O</i>	<i>A</i>	<i>O/A</i>
LAL	338.2	361.7	0.93
LAM	59.5	62.0	0.96
Altre L.	13.3	8.3	1.61
T.SNC	113.8	318.7	0.36
T.SNS	99.5	109.3	0.91
LH	48.5	46.7	1.04
LnH	85.8	67.3	1.27

Mod.1.01

Media annuale dei casi osservati (O) nel periodo 1989-1994 e dei casi attesi (A) e rapporto O/A (II)

<i>Diagnosi</i>	<i>O</i>	<i>A</i>	<i>O/A</i>
STM	64.8	100.0	0.65
T.Osso	65.5	87.7	0.75
T.Rene	63.2	93.3	0.68
RTB	15.2	10.7	1.42
T.Tiroide	1.7	4.0	0.42
Altri T.	82.7	73.0	1.13
<i>Totale</i>	<i>1051.7</i>	<i>1342.7</i>	<i>0.78</i>



- Organigramma
- Centri
- Attività
- Servizi
- Novità
- Partners
- Mailing List
- Genitori e Bambini
- Newsletters
- Pubblicazioni
- Bibliografia
- Registrazione Membri



 [Click here for the English version](#)

Forza Operativa Nazionale di Oncologia Pediatrica - FONOP

La Forza Operativa Nazionale di Oncologia Pediatrica - FONOP è un'organizzazione nata nel 1989 con il principale obiettivo di migliorare i servizi e l'assistenza dei bambini affetti da malattia neoplastica in Italia.

Circa il 90% delle Istituzioni Pediatriche Italiane coinvolte nel trattamento dei tumori del bambino fanno parte della FONOP, comprendendo tutti i Centri dell'Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP).

Inviare commenti e suggerimenti a [Webmaster](#) 

Sei il visitatore numero **003652** dal 15 Febbraio 1997

Ultimo aggiornamento 17 novembre 1998

Oncoematologia Pediatrica

Linee Guida

LA RETE

- Medici di Base (Assistenza Sanitaria di Base e Specialistica)
- Unità Satelliti (Assistenza Integrata in Presidi e Aziende USL e Ospedaliere)
- Centri Oncoematologici Pediatrici di Riferimento (Assistenza Integrata in Aziende Ospedaliere e/o Policlinici Universitari)
- Istituti di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico
- Centri Oncoematologici Pediatrici di Riferimento Regionale

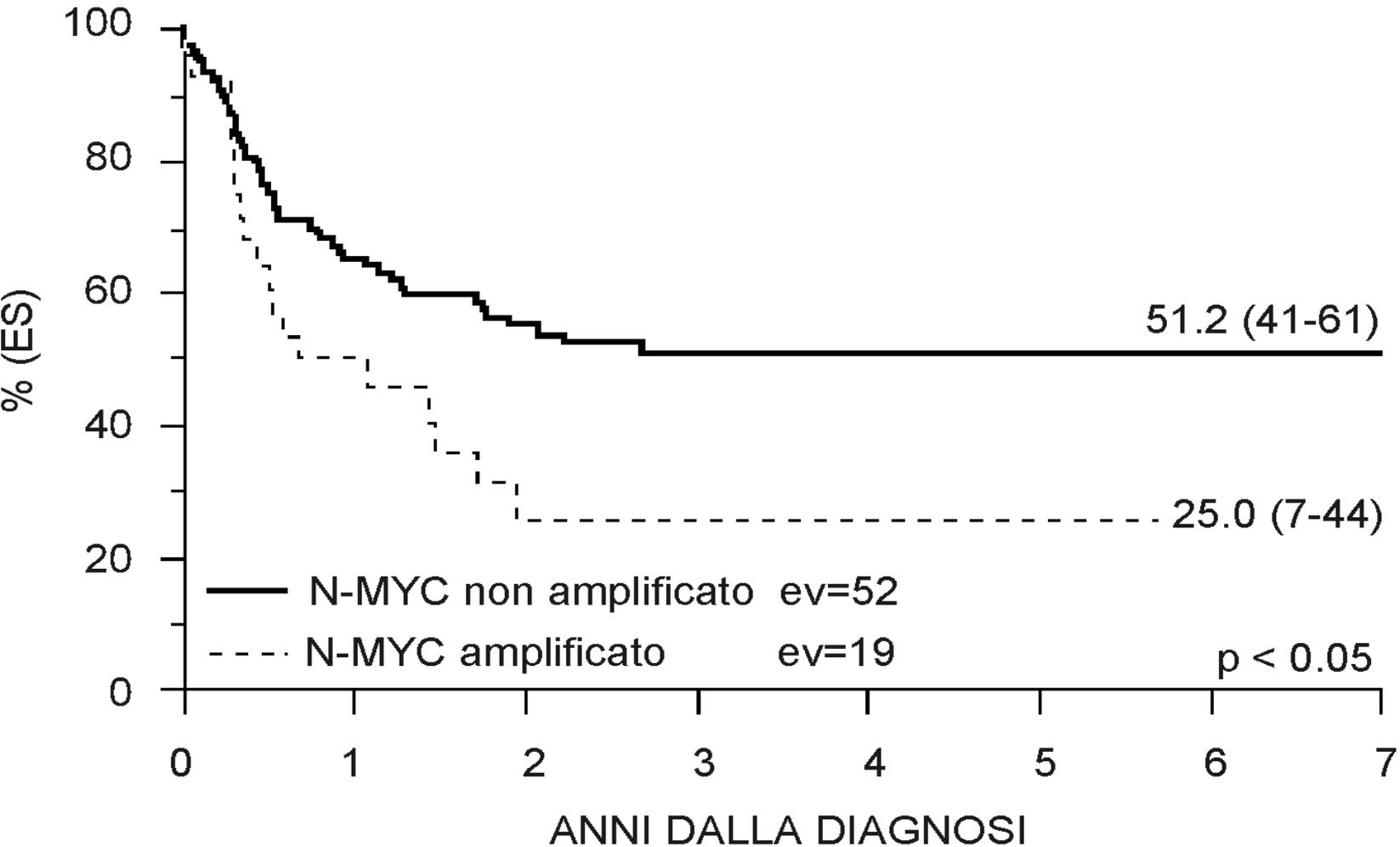
Evoluzione storica dell'Oncoematologia Pediatria in Italia (1985-1995)

<i>PERIODO</i>	<i>EVENTI PRINCIPALI</i>
1985-90	<ul style="list-style-type: none">• Trapianto allogenico di CSE nelle leucemie• Immunoterapia• <i>Costituzione FONOP (Forza Operativa Nazionale Oncologia Pediatrica)</i>
1990-95	<ul style="list-style-type: none">• Ricerca traslazionale• Chemioterapia ad alte dosi sequenziali

Marcatori genotipici e fenotipici utilizzabili per la precisazione diagnostica e prognostica dei tumori solidi del bambino

CLASSE	FAMIGLIA	ONCOTIPO	ISTOTIPO	ALTERAZIONI CITOGENETICHE	RIARRAGIAMENTO MOLECOLARE	IMMUNO - ISTOCHEMICA	PROGNOSI
SRCT	-	NB		3n del(1)2n, 4n	- -	TRKA alto TRKA basso	Buona Intermedia
				del(1) dns e hrsr 2n, 4n	Amplificazione <i>n-Myc</i>	TRKA basso	Cattiva
					-	CD44	Buona
					Sovraespressi oe MDR1	Pgp	Cattiva
SRCT	STS	RMS	Alveolare	t(2;13) (q35;q14) t(1;13) (p36;q14)	PAX3/FKHR PAX7/FKHR		Cattiva
			Embrionale	- 2n, multiploide	LOH 11p -	Buona Cattiva	
SRCT	EFT	ES		t(11;22) (q24;q12) t(21;22) (q22;q12)	FLI1/EWS ERG/EWS	- -	
SRCT	EFT	pPNET		t(11;22) (q24;q12) t(21;22) (q22;q12)	FLI1/EWS ERG/EWS	- -	
SRCT	OSRCT	BS		-	MYF5 sovraespresso FLI1/EWS	- -	
SRCT	OSRCT	DSRCT		t(11;22) (p13;q12)	WT1/EWS	-	
PNET				i(17p)	TP53	TR53 intatta	Buona
CGT				i(12p) / del (1)	-	-	
L	LNH	ALCL		t(2;5) (p23;q35)	ALK/NPM	p80	Buona

Sopravvivenza Libera da Eventi per N-MYC



Numero di pazienti a rischio:

120

42

14

N-MYC non amplificato

28

4

2

N-MYC amplificato

Presentazione clinica

Diagnosi
fianle

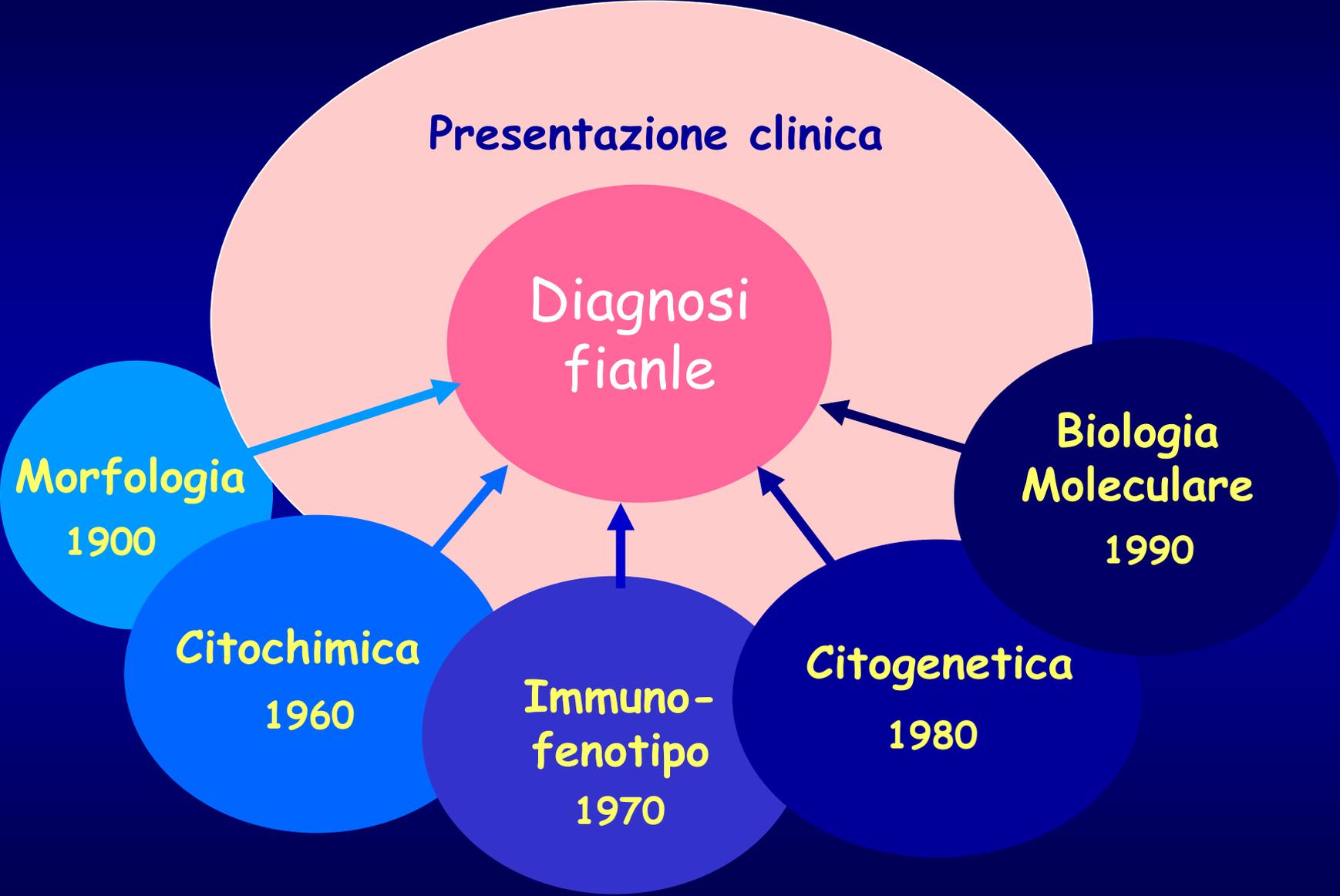
Morfologia
1900

Citochimica
1960

Immuno-
fenotipo
1970

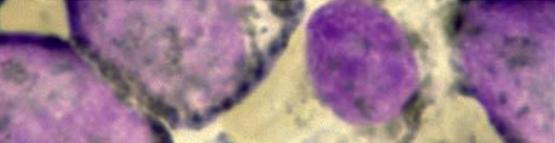
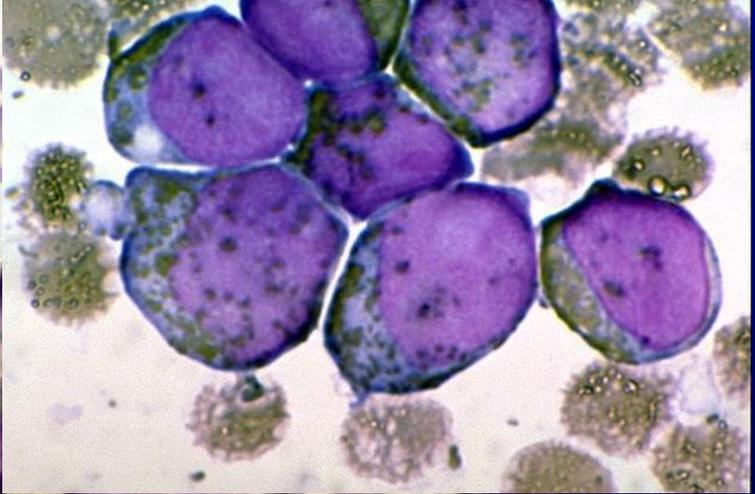
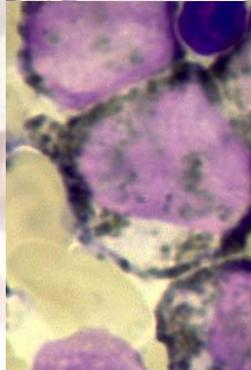
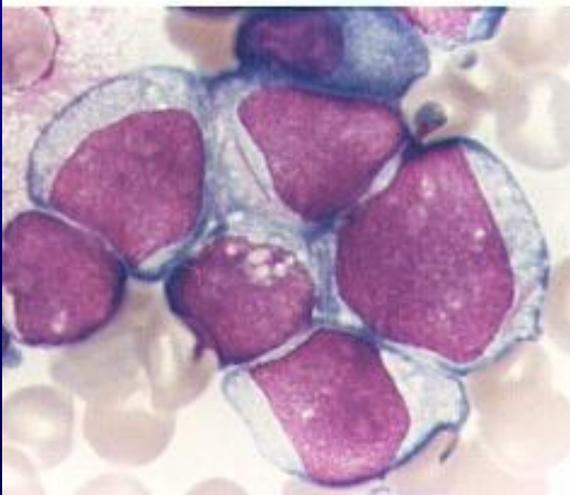
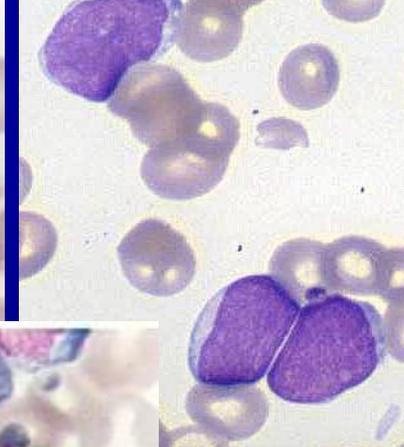
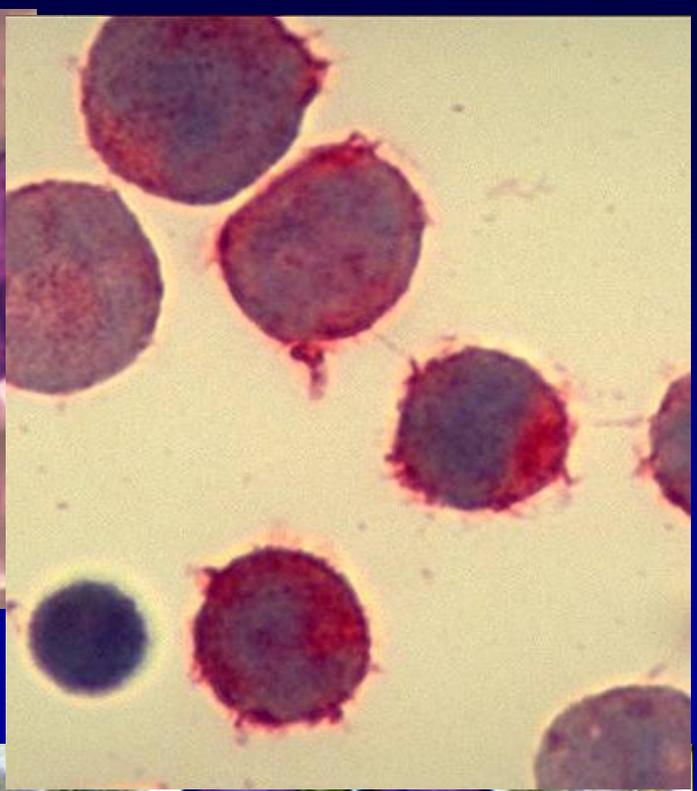
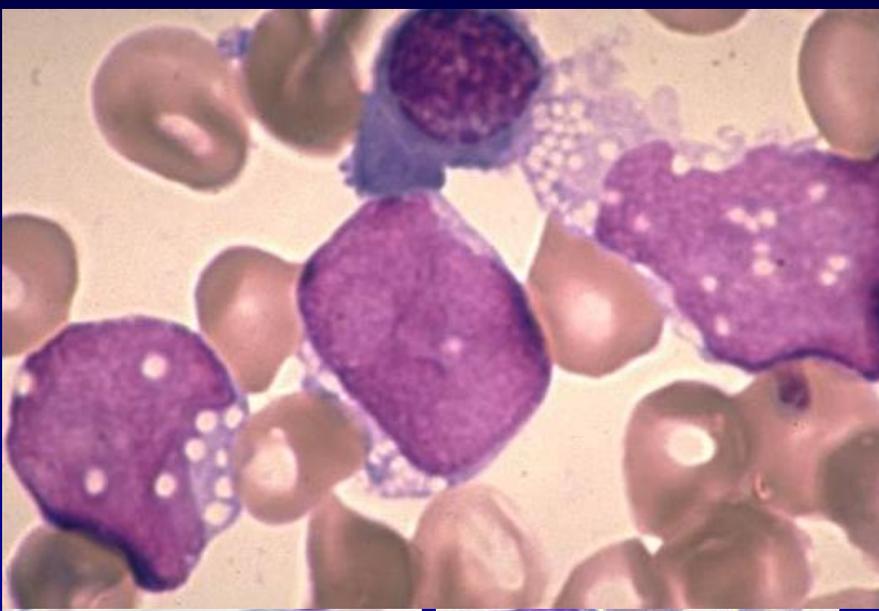
Citogenetica
1980

Biologia
Molecolare
1990



Clinica LLA

epato-splenomegalia	68 %
febbre	61 %
linfadenopatia	50 %
sanguinamento (petecchie, ematomi)	48 %
dolore osseo	23 %
interessamento del SNC	10-15 %



Diagnosi LLA

1. Sospetto clinico (segni e sintomi)

2. Esame sangue periferico

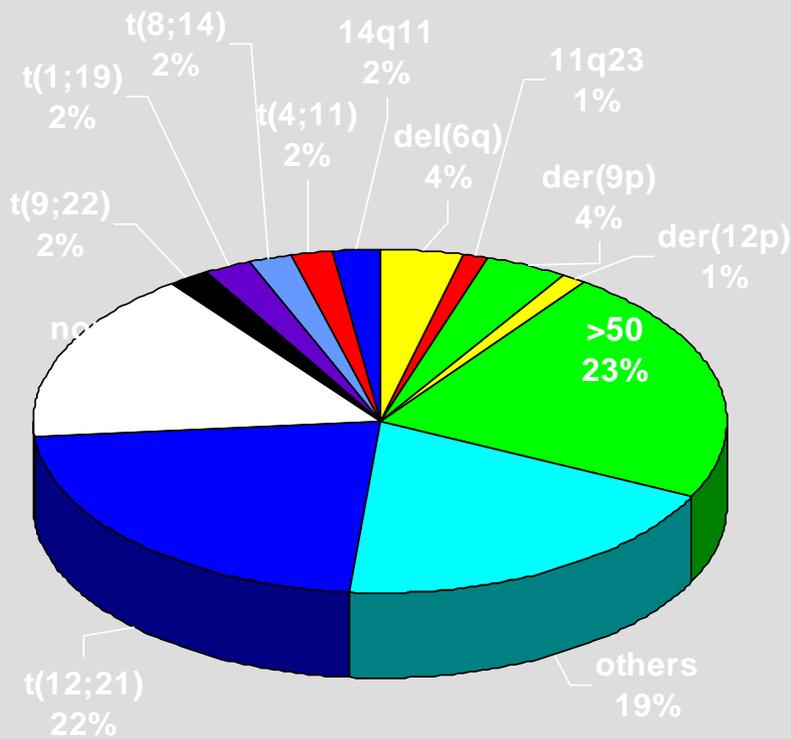
- anemia normocromica normocitica
- piastrinopenia
- globuli bianchi ↑, raramente ↓
- ± linfociti atipici (linfoblasti)

3. Aspirato midollare (25-90% di linfoblasti atipici)

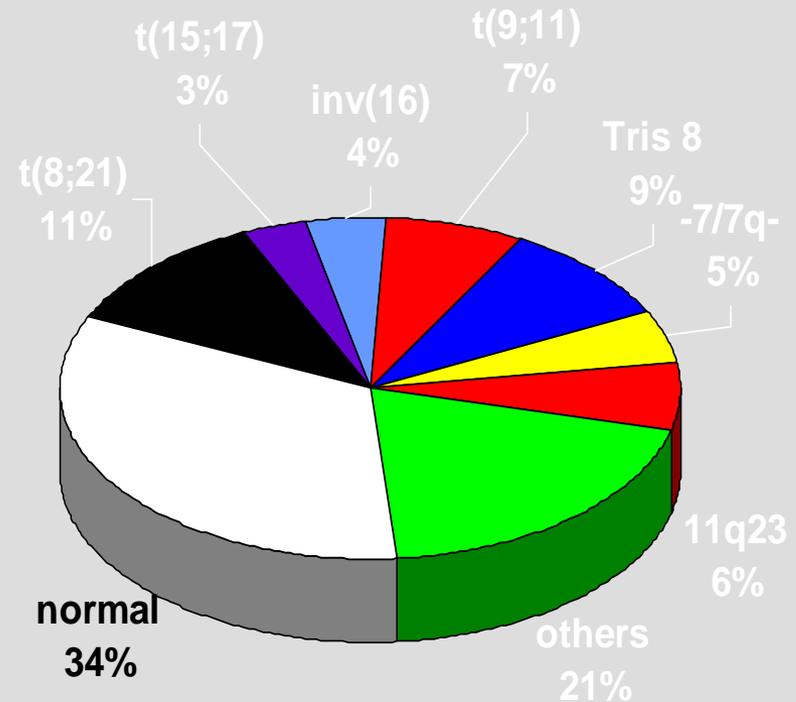
- citochimica: PAS ±, perossidasi -, sudan -, Esterasi -, Fosfatasi Acida +
- citomorfolgia (sec. FAB): L1, L2, L3
- fenotipo immunologico: - B (pre-preB, preB, B matura, CALLA)
- T (pre-T, T intermedia, T matura)
- citogenetica: t(9;22), t(4;11), t(12;21), t(1;19)
- studio molecolare: microarray

Frequenza delle alterazioni cromosomiche nella leucemia infantile

ALL



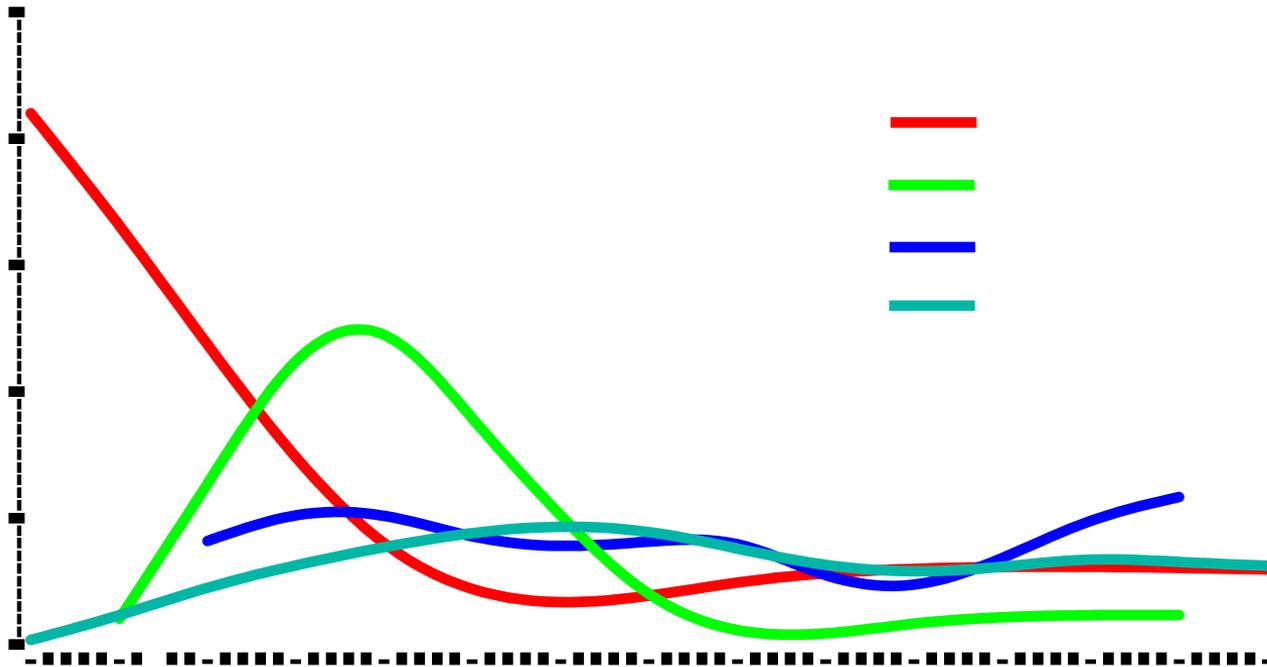
AML

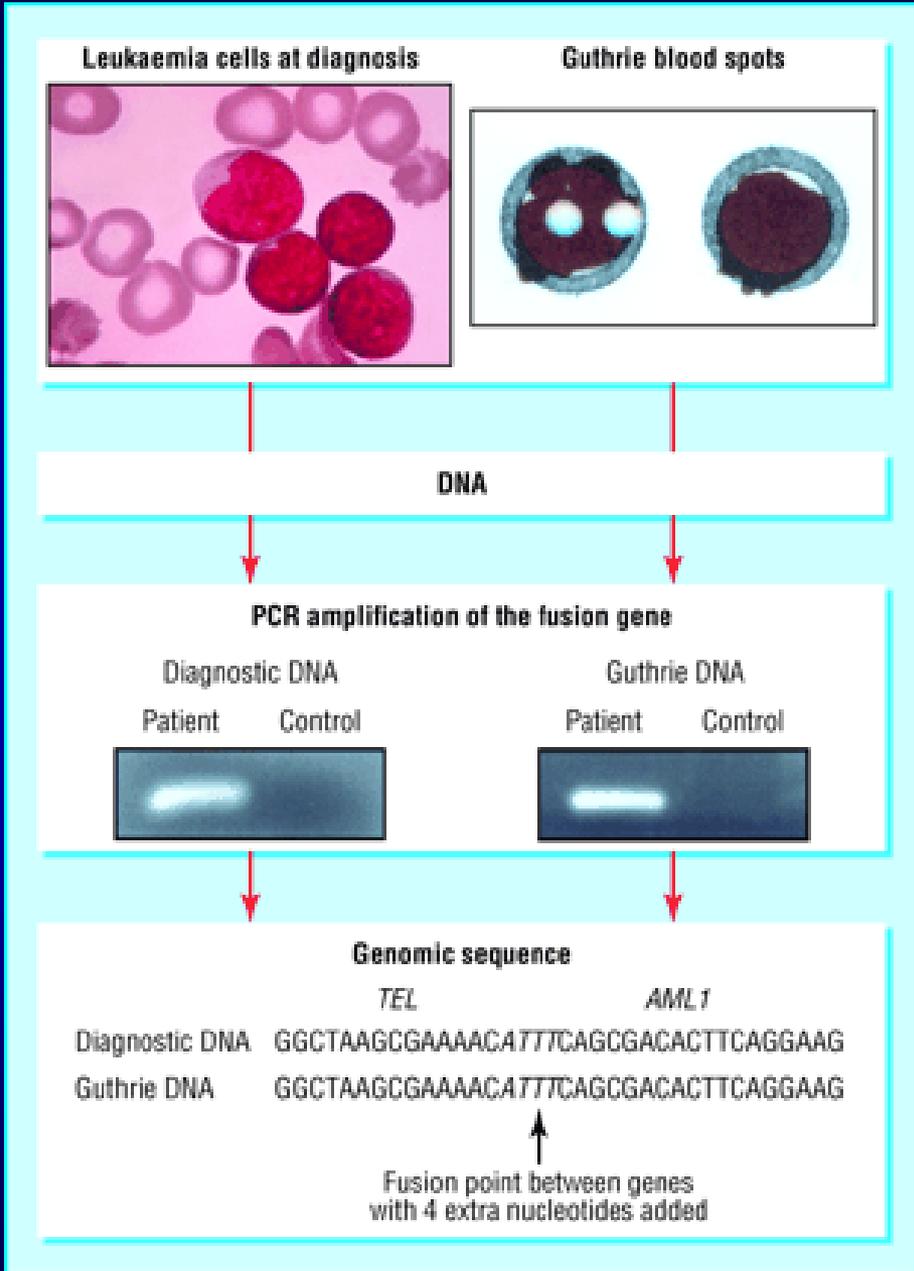
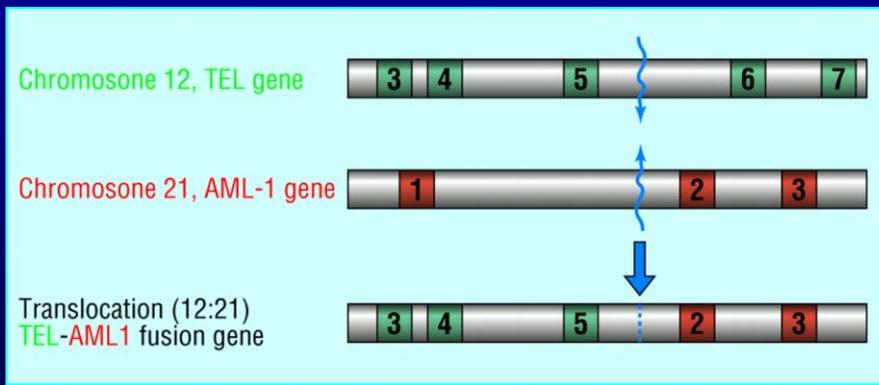
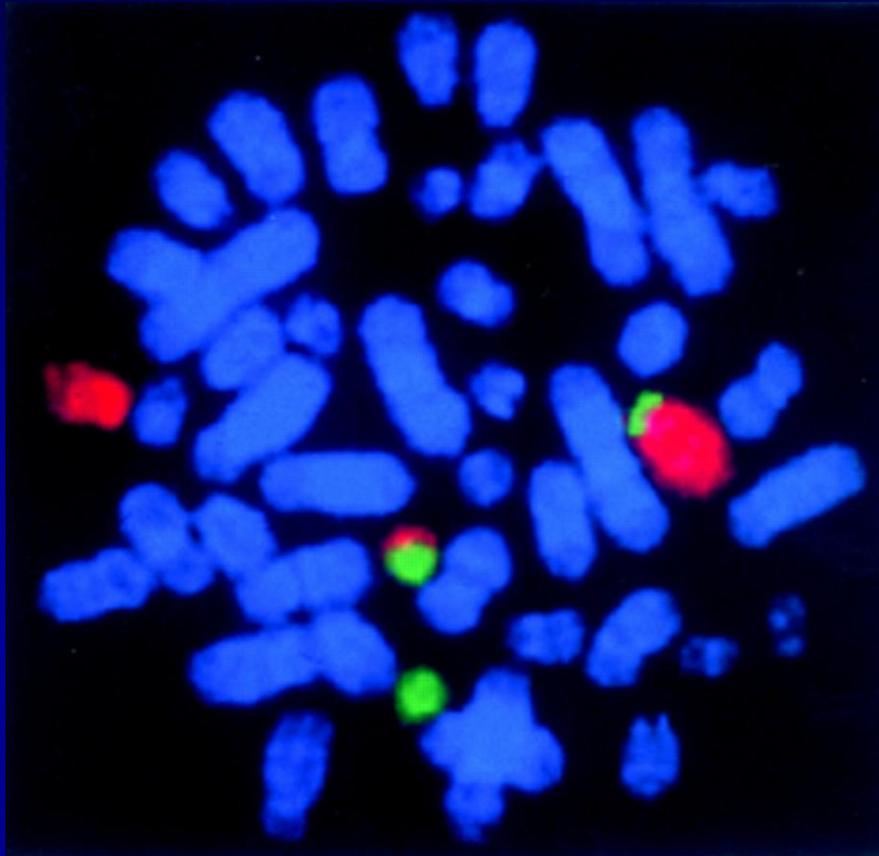


L'analisi citogenetica mette in evidenza anomalie cromosomiche clonali in circa 80-90% dei casi

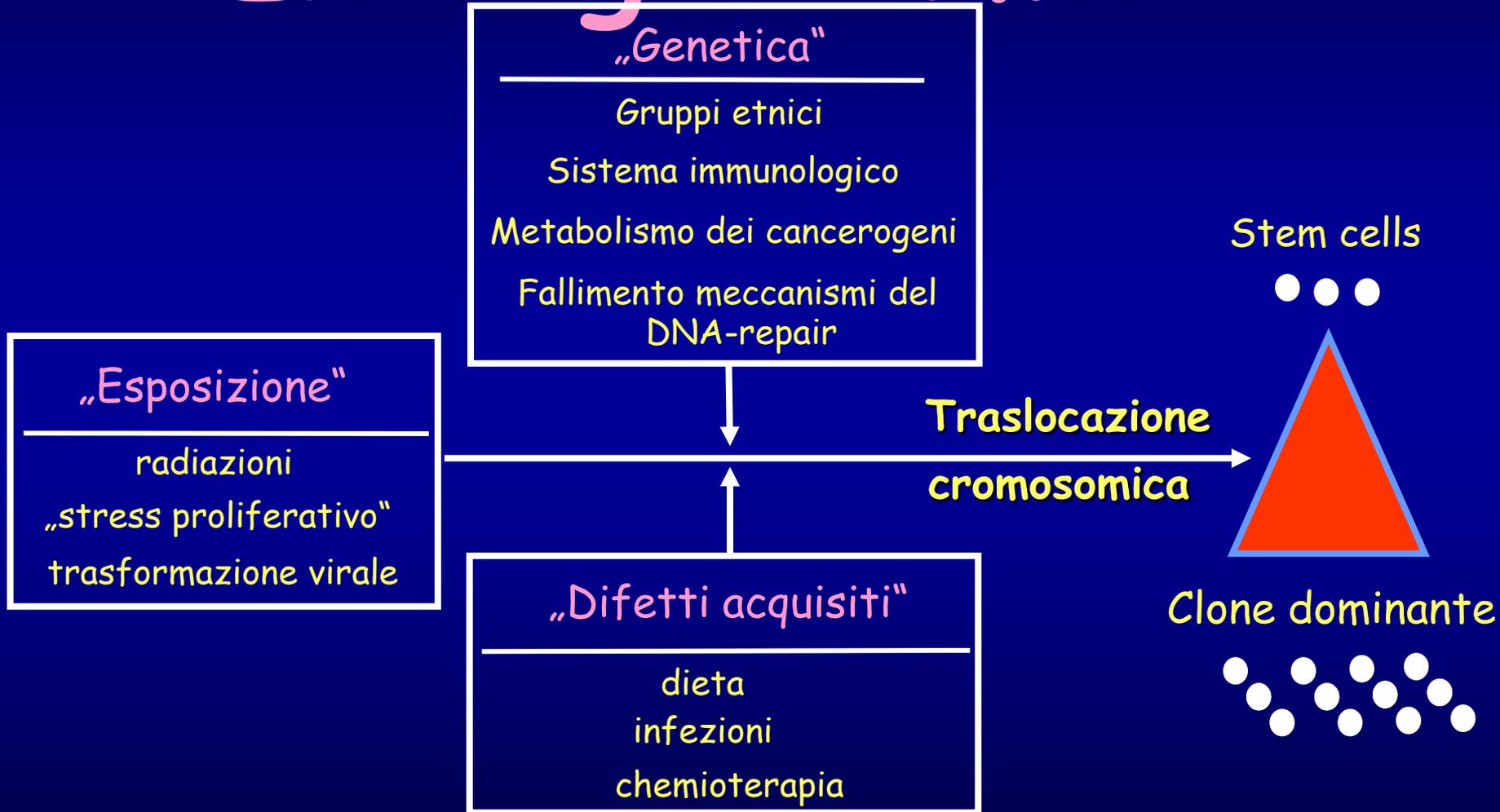
Epidemiologia LAL

- 28-36 nuovi casi/anno/1.000.000 di soggetti di età < 15 anni
- 350-400 nuovi casi/anno in Italia
- picco d'incidenza: 3-5 anni
- 75-80% delle leucemie dell'età pediatrica





Eziologia tumori



Initiation
(common)



Transition to
acute leukaemia
(rare)



Covert preleukaemia



Birth

15 years old

Summary points

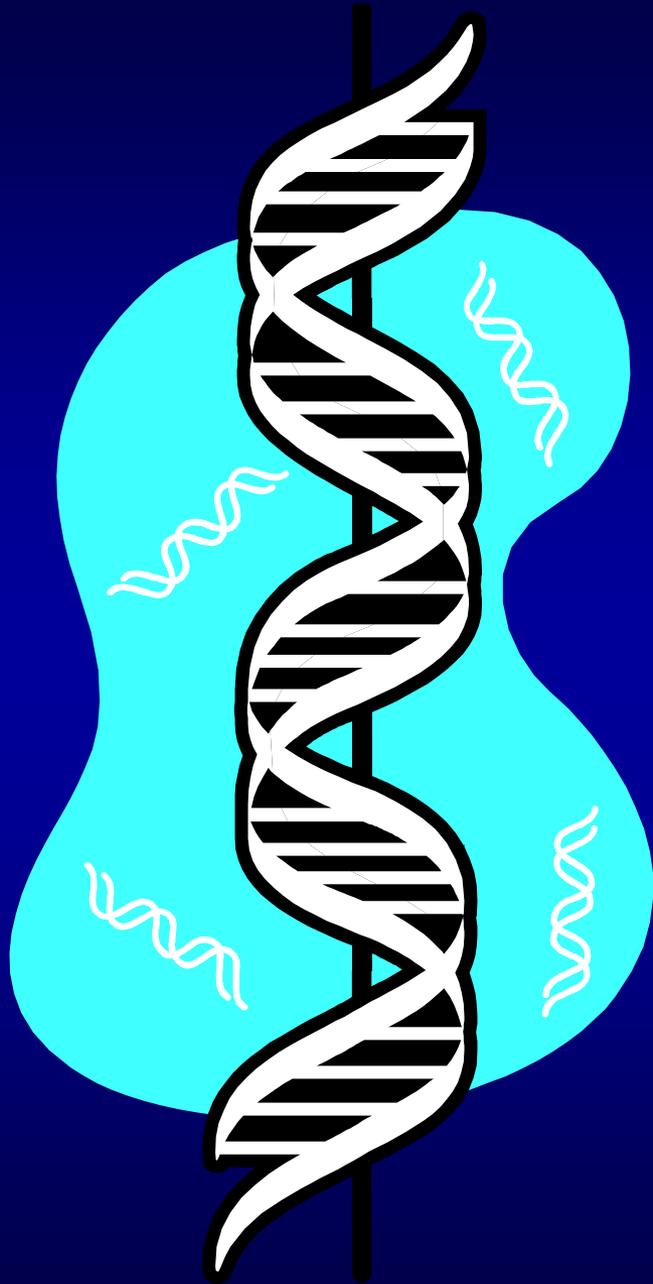
Different chromosomal and gene abnormalities in leukaemia define biological subsets of disease with prognostic importance

Chromosome translocations generate chimeric fusion genes, which provide stable sensitive markers that are unique for each patient's leukaemic clone and can be used to track its origins and response to treatment

The common chromosome translocations in childhood leukaemia seem to initiate disease and often arise prenatally

One or more postnatal genetic alterations are also needed for leukaemia development, and in childhood acute lymphoblastic leukaemia these may be caused by abnormal immune responses to infection

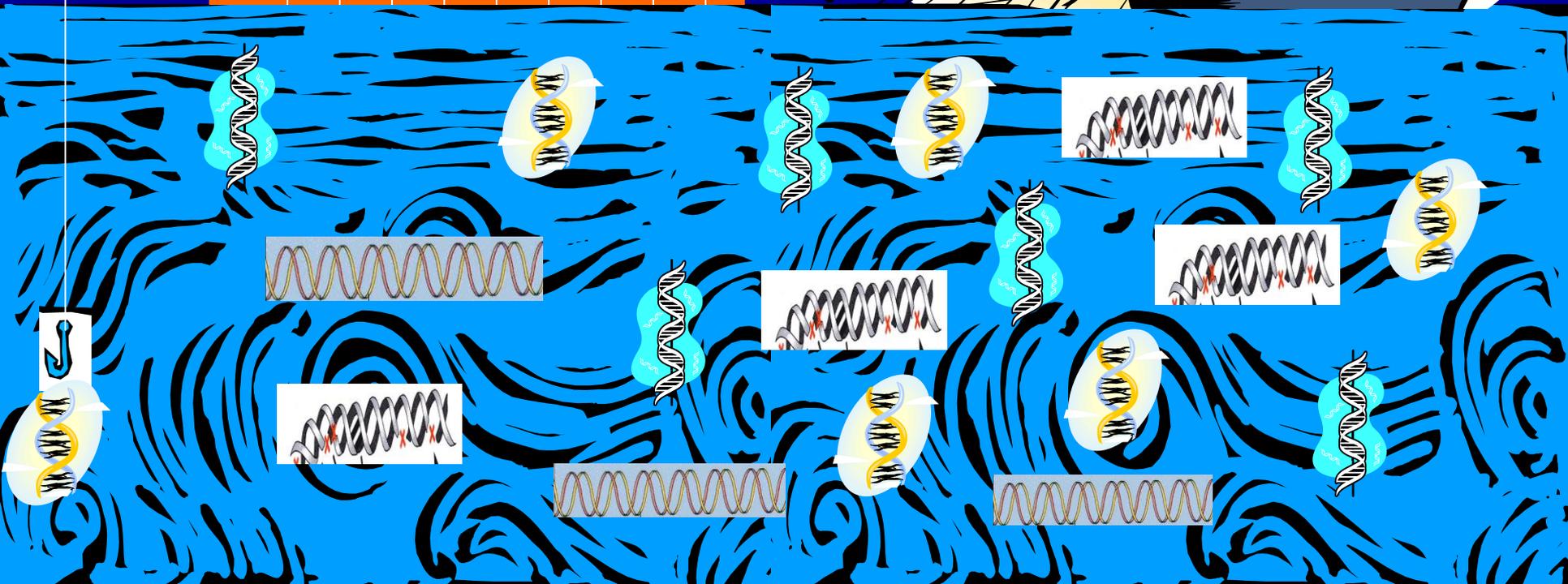
Proteins coded by fusion genes operate principally by blocking cell differentiation in leukaemic cells and provide potential targets for new treatments



**Human
biological
complexity
and the
"post-genome
era"**

Post-genomic Dept.

Genetic Dept.



RT-PCR del trascritto di fusione

<u>traslocazione</u>	<u>riarrangiamento</u>
----------------------	------------------------

t(9;22)

Bcr/Abl

t(4;11)

MLL/AF4

t(15;17)

PML/RAR alfa

t(8;21)

AML/ETO

inv(16)

CBFB/MYH11

t(1;19)

E2A/PBX1

... alterazioni genetiche che sottendono la patogenesi di diversi sottotipi individuali di leucemia

Expression profiling of pediatric ALL

Patients and methods

- 327 diagnostic BM samples (known prognostic subgroups distribution)
- Affymetrix oligonucleotide microarrays (12.600 probe sets)
- Two-dimensional hierarchical clustering algorithm to group:
 - leukaemia samples (similarity of expression patterns of genes expressed)
 - genes (similarity of expression patterns over the samples)



Six major leukemia subtypes identified

T-ALL

Hyperdiploid > 50 chromosomes

BCR/ABL t(9;22)

E2A-PBX1 t(1;19)

TEL-AML1 t(8;21)

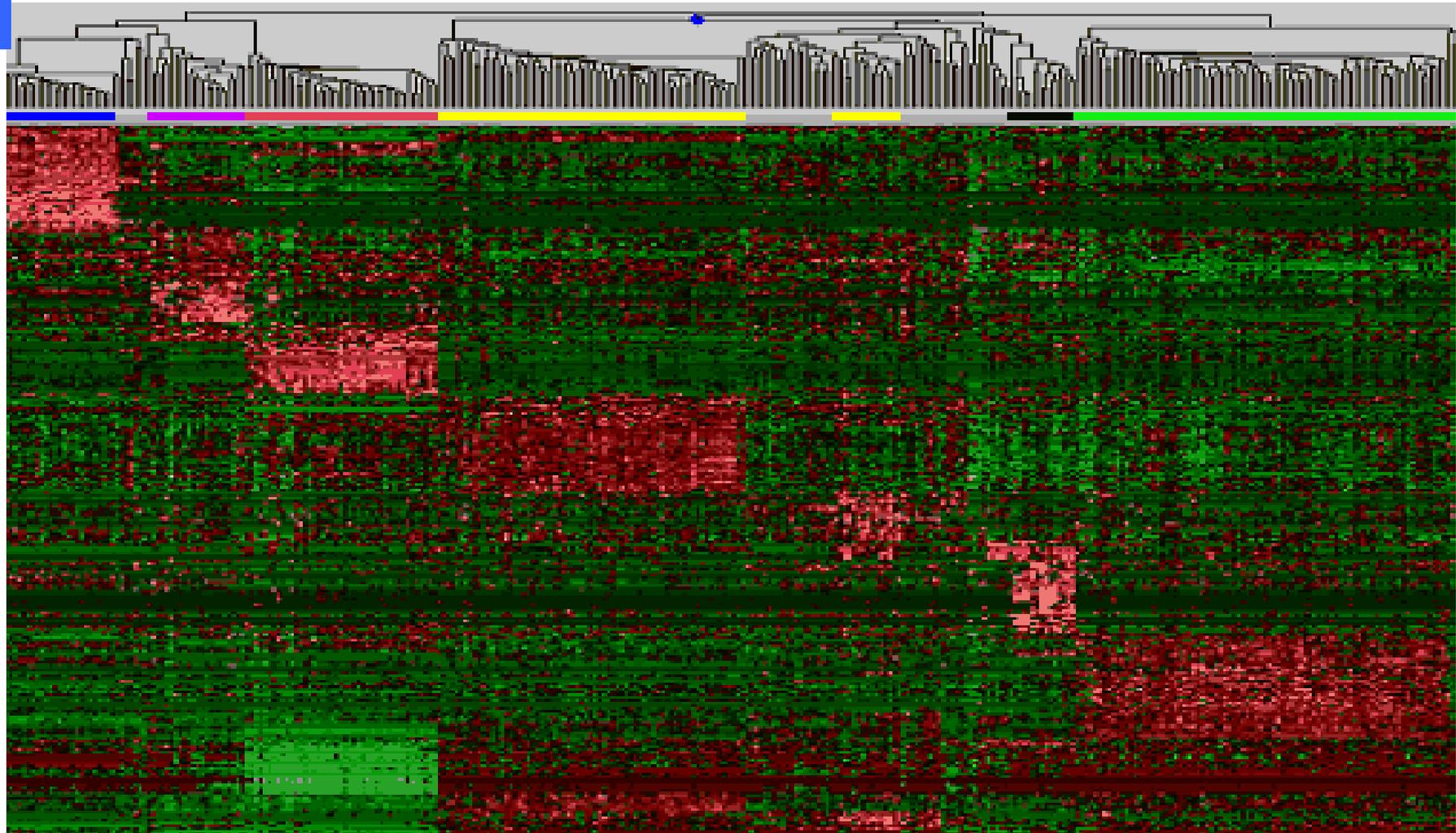
MLL/AF4 t(4;11)

+ a novel subgroup of 14 cases with a distinct GEP

Two-dimensional hierarchical clustering algorithm

Diagnostic ALL BM samples (n=327) (Chi-square metric)

Genes for class distinction (n=271)



E2A-
PBX1

MLL

T-ALL

Hyperdiploid >50

BCR-
ABL

Novel

TEL-AML1

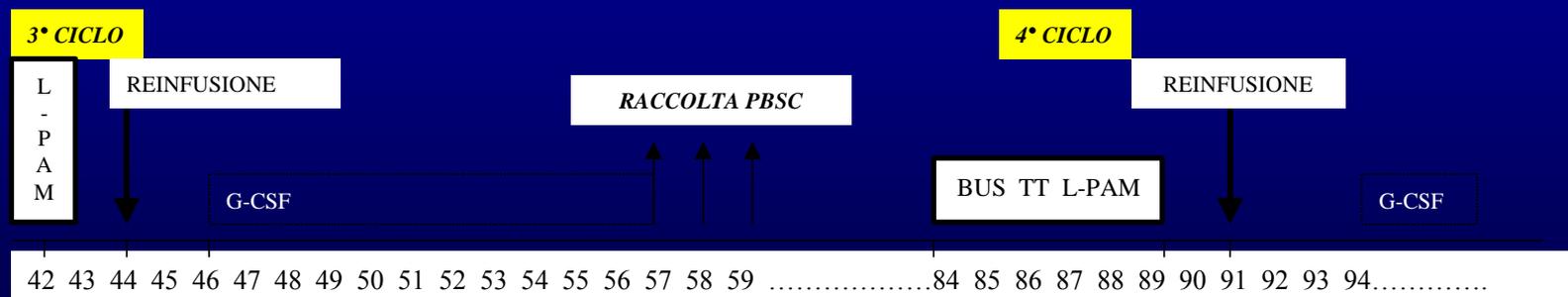
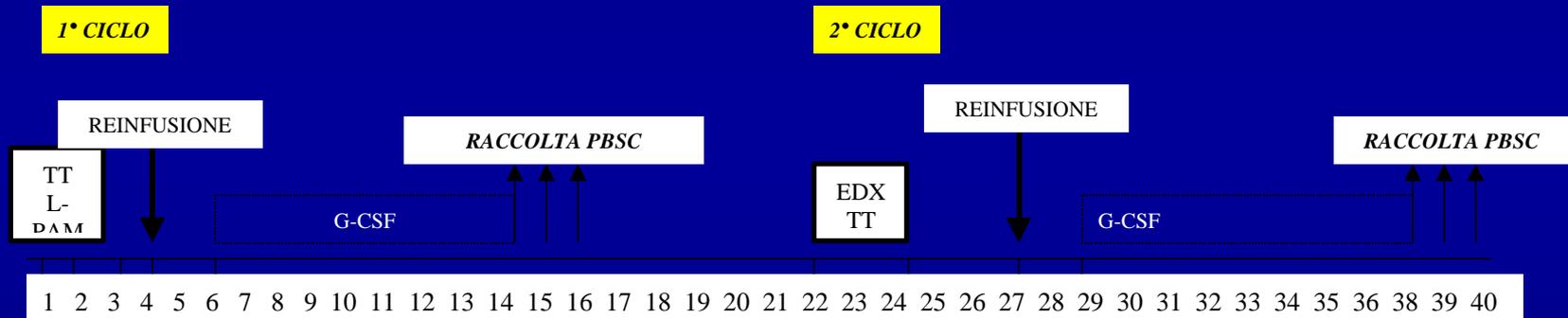
(no cluster = 20% = heterogeneous leukemias)



Evoluzione storica dell'Oncoematologia Pediatria in Italia (1985-1995)

<i>PERIODO</i>	<i>EVENTI PRINCIPALI</i>
1985-90	<ul style="list-style-type: none">• Trapianto allogenico di CSE nelle leucemie• Immunoterapia• <i>Costituzione FONOP (Forza Operativa Nazionale Oncologia Pediatrica)</i>
1990-95	<ul style="list-style-type: none">• Ricerca traslazionale• Chemioterapia ad alte dosi sequenziali

Chemioterapia ad alte dosi sequenziali



Indicatori di efficienza ed efficacia della politica sanitaria dei 58 centri afferenti all'AIEOP

Dati relativi a 9949 pazienti diagnosticati dal 1.1.1989 al 31.12.1997

<i>Patologia</i>	<i>Numero assoluto di nuovi casi registrati per anno in Italia</i>	<i>Percentuale di casi arruolati in protocolli ufficiali</i>	<i>Percentuale di casi "guariti" ovvero sopravvissuti a 5 anni dalla diagnosi</i>
Leucemie / Linfomi	533	82 %	75 %
Tumori Solidi *	278	74 %	72 %
Globale	811	78 %	74 %

** (Neuroblastomi, Sarcomi dei tessuti molli,, Tumori di Wilms, Tumori ossei)*

Nuove Prospettive in Oncoematologia Pediatrica (I)

- Diagnostica molecolare
 - Malattia residua minima
 - Marcatura cellulare
- Terapia genica/cellulare
 - Diretta contro il tumore
 - Modulante il sistema immunitario
 - Protettiva verso i tessuti dell'ospite
- Nuovi farmaci
 - Inibitori dell'angiogenesi
 - Nuove molecole citotossiche
 - Inibitori della tirosin chinasi

Nuove Prospettive in Oncoematologia Pediatrica (II)

- Qualità delle cure e qualità di vita
 - Supporto tecnologico
 - Terapie palliative
- Terapie alternative
 - Omeopatia
 - Antroposofia
- Psico-sociale
 - Estensione del modello assistenziale ad altre patologie
 - Trasferibilità del modello assistenziale a Paesi in via di sviluppo

Survival of children with cancer

