

Polo Emato-Oncologia-TMO

Direttore

Dr Carlo Dufour

Telefono

Segreteria: +39 (0)10 56363528

Fax

+39 (0)10 56362714

E-mail

carlodufour@gaslini.org

UOC Ematologia

Direttore Carlo Dufour

UOC Laboratorio Cellule Staminali e Terapie Cellulari

Direttore ff Dr. Marina Podestà

UOC Malattie Infettive

Direttore Dr. Elio Castagnola

UOC Oncologia

Direttore Dr. Alberto Garaventa

UOSD Assistenza Domiciliare

Direttore Dr. Sandro Dallorso

UOSD Emostasi e Trombosi

Direttore Dr. Angelo Claudio Molinari

UOSD Neuroncologia

Direttore Dr. Maria Luisa Garrè

UOSD Trapianto Midollo Osseo

Direttore Dr. Edoardo Lanino



**European
Reference
Network**

for rare or low prevalence
complex diseases

 **Network**
Hematological
Diseases (ERN EuroBloodNet)

Genova, 21 aprile 2020

Oggetto: COVID-19 e LUCEMIA IN ETA' PEDIATRICA

Le principali società scientifiche hanno formulato indicazioni per la gestione dei pazienti con patologia oncologica basandosi sulle conoscenze ad oggi disponibili.

Per i pazienti adulti con Leucemie Acute il riferimento è alle indicazioni fornite dalla American Society of Hematology (ASH).

Per quanto riguarda il comportamento da adottare nei pazienti pediatrici con Leucemia acuta la letteratura al momento è esigua.

LUCEMIA LINFOBASTICA ACUTA (ALL)

PRIMA LINEA DI TERAPIA

Pazienti all'esordio o nelle fasi aggressive di chemioterapia post-remissione

- Effettuare una accurata anamnesi e una accurata ricerca di sintomi suggestivi, Valutare l'opportunità di acquisire diagnostica per immagini (TC, Eco, Rx) .
- Il test per SARS-CoV-2 è raccomandato prima di iniziare il protocollo di chemioterapia intensiva indipendentemente dalla presenza di sintomi

suggestivi.

- Se il paziente risulta SARS-CoV-2 positivo, ritardare se possibile la chemioterapia sistemica, ma effettuare la terapia IT in presenza di sintomi/segni clinici di malattia SNC.
- E' indispensabile procedere con la chemioterapia di induzione al più presto possibile, dal momento che il ritardo può essere estremamente sfavorevole.
 - Il trattamento steroideo è cruciale nella fase iniziale della terapia e deve essere effettuato. Se i pazienti sono ad alto rischio di tossicità si può prendere in considerazione una riduzione della dose degli antraciclinici (50%) o l'utilizzo di una dose ridotta di Peg Asparaginasi (es.1000 Iu/m²).
 - Dopo il completamento del protocollo di Induzione può essere consigliabile l'utilizzo di GCSF per ridurre la durata della neutropenia.
 - È indicato prolungare il ricovero fino alla ripresa ematologica, dal momento che è più sicuro, ai fini della riduzione del rischio di esposizione al virus, il ricovero piuttosto che l'accesso ripetuto in Day Hospital.
 - Per i pazienti Ph+ ALL (in età pediatrica 2-5% della casistica) avviare immediatamente TKI e steroidi e valutare successivamente, in base alla situazione clinica, l'avvio della polichemioterapia aggressiva della fase di induzione.

Chemioterapia intensiva post-remissione

Tale fase è critica per la “cura”, si raccomanda quindi di procedere con le seguenti raccomandazioni:

- favorire per quanto possibile la terapia a domicilio (es Blocchi Citarabina) per limitare gli accessi in Day Hospital. Considerare G-CSF alla fine del Consolidamento e della Reinduzione per limitare il periodo di neutropenia e il rischio infettivo correlato..
- Per i pazienti HR ALL, procedere con il trapianto di Midollo, se indicato.

Mantenimento

Mantenere i criteri di modificazione della terapia come da protocollo e l'intervallo corretto fra le PL medicate, se previste. Alcuni autori suggeriscono di ridurre la dose del cortisone delle Pulses del 50%, ove previste (vedi protocollo EsPhALL SR, braccio COG).

Se il paziente diventa COVID+, è necessario interrompere la terapia di mantenimento per quanto possibile fino alla risoluzione dell'infezione. Ridurre per quanto possibile gli accessi in ospedale (considerare eventuale ricovero in COVID+ Hospital e favorire assistenza domiciliare).

SECONDA LINEA DI TERAPIA

Pazienti in recidiva o resistenti alla prima linea

B-ALL: utilizzare per quanto possibile terapia target per ridurre la tossicità e l'ospedalizzazione.

Per quanto riguarda l'età pediatrica i pazienti sono arruolati in protocolli AIEOP o sperimentali Internazionali di fase 1-2: si valuterà con lo sponsor/coordinatore protocollo la possibilità di arruolare i pazienti, in base alla clinica e al rischio.

L'aspetto essenziale, come per la prima linea, è la limitazione degli accessi in ospedale e in particolare in Day Hospital.

I trial che utilizzano CAR-T sono sospesi.

T-ALL: Nelarabina associata a chemioterapia verrà impiegata come da indicazione, così come le nuove molecole dei trial clinici attualmente in uso.

I pazienti che raggiungono CR2 o CR3 procederanno con Trapianto di Midollo Osseo come da indicazione del protocollo.

INTERFERENZA FRA FARMACI INDICATI PER IL TRATTAMENTO DI COVID-19 E CHEMIOTERAPIA

L'idrossiclorochina non interagisce con Methotrexate o 6-MP. Bisogna porre attenzione a utilizzo dell'Idrossiclorochina con altri farmaci che prolungano QT, come la levofloxacina o gli antiemetici.

Gli antivirali (lopinavir/ritonavir) possono aumentare la concentrazione di **Methotrexate**, ma è sufficiente il monitoraggio delle methotrexatemie e non l'aggiustamento empirico delle dosi. Può invece verificarsi un incremento delle concentrazioni ematiche di **Vincristina**, pertanto una riduzione del dosaggio deve essere adottata. Nessuna interazione con **6 MP, Daunorubicina e Peg Asparaginasi**.

LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA (AML)

Linee guida elaborate da ASH e Working Party AML

PRIMA LINEA DI TERAPIA

Pazienti all'esordio: terapia di Induzione

Testare tutti i pazienti per COVID-19 prima di iniziare l'induzione e, se possibile, ritardare l'avvio della chemioterapia per i pazienti positivi per COVID-19.

I pazienti con nuova diagnosi di AML rappresentano una emergenza terapeutica. La terapia di Induzione deve quindi essere effettuata quanto più rapidamente possibile.

In età pediatrica l'utilizzo di terapia di induzione meno aggressive con i farmaci ipometilanti associata a Venetoclax (Inibitore di Bcl2) non è indicata.

La profilassi antimicrobica (levofloxacina, posaconazolo, aciclovir) nelle fasi di aplasia prolungata deve essere valutata e discussa con gli infettivologi.

Terapia di consolidamento post-remissione

Testare i pazienti per COVID-19 prima di iniziare il consolidamento.

La terapia di consolidamento con alte dosi di Citarabina deve essere effettuata nei pazienti che raggiungono la Remissione Completa, valutando la possibilità di ridurre il numero di cicli e la dose della citarabina ($1.5\text{g}/\text{m}^2$ invece di $3\text{g}/\text{m}^2$).

Se indicato il trapianto di cellule staminali emopoietiche deve essere effettuato, ma dal momento che le cellule del donatore devono essere criopreservate prima di iniziare il condizionamento (vedi indicazioni società scientifiche BMT), potrebbe essere necessario un ciclo aggiuntivo di chemioterapia di consolidamento.

SECONDA LINEA DI TERAPIA

Nei pazienti in recidiva o resistenti alla prima linea è raccomandata l'attuazione della terapia intensiva di salvataggio. Se possibile è indicato proseguire con l'arruolamento in studi clinici che utilizzano nuove molecole.

INTERFERENZA FRA FARMACI INDICATI PER IL TRATTAMENTO DI COVID-19 E CHEMIOTERAPIA

L'attuazione della chemioterapia in presenza di infezione COVID-19 espone il paziente a un elevato rischio.

Necessario considerare inoltre l'interazione con farmaci inibitori di CYP3 e il potenziale rischio di prolungamento di QT (Midostarina, Venetoclax, Gilteritinib).

Utilizzo di Fattori di crescita e indicazione a supporto trasfusionale

Nell'evenienza di ridotta disponibilità di unità di Globuli Rossi o di Piastrine potrebbe essere necessario ridurre il cut off dell'indicazione alle trasfusioni: in assenza di sintomi si può considerare l'indicazione alla TS per livelli di Hb $< 7\text{ g/dl}$ e di Piastrine $< 10000/\text{microliter}$.

I fattori di crescita hanno un ruolo nella riduzione della durata della neutropenia e nella riduzione del rischio di neutropenia febbrile, possono pertanto essere presi in considerazione.

Farmaci anti-fibrinolitici possono essere presi in considerazione nei pazienti che richiedono un elevato supporto piastrinico o refrattari alla trasfusione di piastrine.

LEUCEMIA ACUTA PROMIELOCITICA (APL) NELL'ERA COVID-19.

Sostanzialmente il protocollo internazionale attualmente utilizzato per il trattamento dei pazienti con APL non viene modificato.

I pazienti Low-risk APL saranno trattati con ATRA e ATO.

I pazienti High-risk APL saranno prima sottoposti a citoreduzione associata a ATRA e ATO (GO/Idarubicina).

I pazienti a rischio di sindrome di differenziazione attueranno profilassi con desametasone: non è noto il ruolo della linfopenia più grave in relazione a COVID-19.

Vedi inoltre le indicazioni di:

- [AML Working Party COVID-19 recommendations](#)

COVID 19 e pazienti in età pediatrica immunodepressi e affetti da tumore, esperienza riportata in letteratura al 30 marzo 2020 :

Esperienza riportata dal centro trapianti di Bergamo (D'Antiga L, 2020): 3 pazienti sottoposti a trapianto di fegato sono risultati positivi a SARS-CoV-2. Nessuno ha sviluppato polmonite. **Pablo Velasco ha riferito (comunicazione personale) l'esperienza di Barcellona: infezione da Covid 19 in 2 pazienti affetti da ALL** Un bambino di 20-mesi con ALL HR e in aplasia al termine dell'Induzione ha presentato inizialmente neutropenia febbrile in assenza di sintomi respiratori e condizioni generali buone, quindi in 24 h aggravamento con insufficienza respiratoria. Il bambino è stato trattato con Idrossiclorochina e azitromicina e supporto respiratorio con alti flussi (FiO2 30%) con rapido miglioramento. Valutata batteriemia da Streptococcus mitis. Un bambino di 4-anni con ALL IR in fase di mantenimento ha presentato febbre in assenza di impegno respiratorio e persistenti buone condizioni. La chemioterapia di mantenimento è stata sospesa per 2 settimane, il bambino è rimasto a domicilio con costante contatto telefonico. Nella serie casistica cinese dei pazienti in età pediatrica (2% < 19 anni di età= 965 casi) è riferito un singolo paziente affetto da ALL in mantenimento, che ha presentato polmonite con grave insufficienza respiratoria. (**SARS-CoV-2 Infection in Children**. Lu X, N Engl J Med. 2020 Mar 18;NEJMc2005073. doi: 10.1056/NEJMc2005073).