

# Oncologia pediatrica: dalla diagnosi alla terapia, presente e futuro

## Parte seconda

PAOLO PAOLUCCI<sup>1</sup>, ILARIA MARIOTTI<sup>2</sup>, ELENA BIGI<sup>3</sup>, SIMONE SCHIAVO<sup>3</sup>, CARMEN CANO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UO di Ematologia e Oncologia Pediatrica; <sup>2</sup>Scuola di Specializzazione in Pediatria;

<sup>3</sup>Medico Frequentatore, UO di Ematologia e Oncologia Pediatrica, Università di Modena e Reggio Emilia

*La terapia dei tumori pediatrici ha registrato negli ultimi quarant'anni una serie di successi, dovuti da una parte alla elaborazione e alla continua rivalutazione di protocolli internazionali condivisi, dall'altra all'utilizzazione associata della chirurgia (per i tumori solidi), della radioterapia e della chemioterapia, infine alla stratificazione dei livelli di rischio ai quali corrispondono schemi di trattamento diversamente aggressivi. Il trasferimento delle conoscenze di biologia molecolare dei tumori pediatrici alla clinica ha consentito di continuare, a piccoli passi, in un miglioramento della prognosi che non sembra esaurito. In sostanza la guaribilità media (sopravvivenza a 5 anni) va dal 50% per l'alto rischio al 90% per il basso rischio. NB. Questo non è un testo "per imparare", piuttosto per "capire" o, meglio, per "avere un'idea" di quello che succede fuori dal quotidiano, nella pediatria difficile e avanzata, che è sempre pediatria.*

### Acronimi

CHIR = chirurgia  
CT = chemioterapia  
LLA = leucemia linfoblastica acuta  
NB = neuroblastoma  
RMS = raiobdmosarcoma  
RT = radioterapia  
SUR = sopravvivenza  
SUR EFS = sopravvivenza libera da eventi  
TBI = total body irradiation  
TCSE = trapianto di cellule staminali ematopoietiche  
TSFE = tumori della famiglia dei sarcomi di Ewing

L'evoluzione della sperimentazione clinica in oncologia pediatrica negli ultimi quarant'anni è legata allo sviluppo di protocolli di diagnosi e cura (*clinical trial*) e alla capacità di aggregare casistiche idonee, nazionali e internazionali, per valutare i risultati clinici prefissati (*primary end point*).

### PAEDIATRIC ONCOLOGY: EVOLUTION OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

(*Medico e Bambino* 2009;28:156-161)

#### Key words

Paediatric oncology, Diagnosis, Treatment

#### Summary

The objective of treatment for more than 70% of children with cancer outlines the successful routes built up by paediatric oncologists over the latest 40 years. In addition to the evolution of diagnostic routes reported in our former article, the second backbone of this successful story stands for the development of multicenter (national, international), cooperative, non-profit clinical trials. The therapeutic approach is based on limited surgery, radiotherapy and, principally, on chemotherapy protocols, part of controlled clinical studies as consequence of the progressive use of new drugs, new drug schedules and doses. However, about 25% of children still die without additional efficacious therapeutic options and the treatment may often represent cause of early toxic events and even of long term sequelae. The progress of our understanding of the molecular bases of the neoplastic transformation has opened the possibility to interfere directly with genes and their altered products inside the tumour cell. Of course, the "dream" to rely upon more specific substances selectively directed towards known "targets" evokes the advantages of a personalized and more specific medicine in favour of the reduction of early and long term toxicity, which does represent an important objective to pursue also with the presently available therapies.

Questo significa che dallo studio dei tumori in generale, con i futuri apporti della farmacogenetica e della farmacogenomica, sono già stati otte-

nuti importanti contributi alla conoscenza e allo sviluppo di terapie innovative e personalizzate, e più ne sono attesi.

**AGENTI ANTICANCRO  
IMPIEGATI IN ONCOLOGIA  
PEDIATRICA**

Steroidi	1949
Tiotepa	1950
6-mercaptopurina	1952
Methotrexate	1953
Busulfano	1954
6-tioguanina	1955
Desametasone	1958
Doxorubicina	1960
Citosin-araboside	1961
Ciclofosfamide	1962
Vincristina	1963
Asparaginasi	1963
Actinomicina D	1964
Adriamicina	1964
Daunomicina	1964
Lomustina	1972
Teniposide (VM-26)	1975
Cisplatino	1978
Retinoidi	1982
Etoposide (VP-16)	1983
Mitoxantrone	1987
Carboplatino	1989
Temozolomide	1989
Fludarabina	1989
Vinorelbina	1990
Irinotecan	1992
Tretinoioin-ATRA	1995
Gemcitabina	1996
Topotecan	1997
Imatinib (mesilato)	1998
Clofarabina	2004

Tabella I

L'armamentario terapeutico a disposizione della pediatria oncologica è tuttora relativamente ristretto, se si tiene conto che la stragrande maggioranza delle sostanze fino a oggi attivamente impiegate risale agli anni '50-'80, con ben 25 molecole su 31 già disponibili prima del 1990 (Tabella I). Per oltre l'80% di queste molecole non ci si è mai giovati di un'appropriata sperimentazione in età pediatrica<sup>1</sup>.

## LA STORIA DEI PROGRESSI

La curabilità dei tumori infantili fa riferimento primariamente al successo conseguito nella cura della **leucemia linfoblastica acuta** (LLA) a partire dagli anni '70, quando il gruppo tede-

sco "Berlino, Francoforte, Monaco" (BFM) ha introdotto una poli-chemioterapia (poli-CT) di induzione prolungata e intensa, utilizzando quasi tutti i farmaci ancora oggi impiegati per il trattamento della LLA, portando la sopravvivenza (SUR) libera da eventi (EFS) a 5 anni al 50%, da poco più di zero quale era negli anni '60.

Per la prima volta, in quell'occasione, sono stati utilizzati criteri di stratificazione per fasce di rischio, basati sulle caratteristiche clinico-laboratoristiche presenti alla diagnosi.

Nello stesso tempo è stata introdotta nel protocollo terapeutico una fase di reinduzione, in sostanza un "rinforzo" della remissione, ottenuta con una riduzione della "malattia residua", cioè delle cellule blastiche comunque rimaste nel midollo. La reinduzione è simile, per composizione farmacologica, alla terapia di induzione e viene intrapresa 4 mesi dopo il raggiungimento della remissione.

La pratica della reinduzione ha prodotto un consistente miglioramento dei primi risultati, soprattutto nei pazienti ad alto rischio, ottenendo una EFS globale superiore al 65%.

Questa "aggressività" terapeutica (induzione e reinduzione), accolta all'inizio con molte perplessità per i possibili effetti collaterali, è stata poi gradualmente adottata in tutti i Paesi avanzati<sup>2</sup>, e costituisce oggi lo schema base della terapia per la LLA.

Un altro progresso, che ha consentito di migliorare la stratificazione e l'attribuzione di protocolli differenziati in funzione della fascia di rischio, è stato ottenuto mediante l'attribuzione di un valore prognostico alla risposta precoce alla terapia steroidea (7 giorni), valutata sul periferico.

Un altro progresso ancora riguarda la prevenzione della complicità meningea, dovuta al passaggio di linfoblasti nel liquor, e la migliore conoscenza degli effetti collaterali a lungo termine della radioterapia (RT). In conseguenza di questi riscontri, nei protocolli BFM-ALL 86, 90 e 95, l'indicazione alla RT craniale è stata progressivamente ridotta, sostituita dall'uso del methotrexate ad alte dosi, in grado di superare le barriere farmacologiche, di penetrare nei "santuari" e di ridurre quin-

di l'incidenza delle recidive extramidollari.

Attualmente, la SUR a 5 anni per la leucemia linfatica acuta a rischio standard è vicina al 90%.

In Italia, il trattamento multicentrico è iniziato negli anni '70 sotto l'egida dell'Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica (AIEOP), coinvolgendo oltre 50 centri nel territorio nazionale, con un aumento progressivo del reclutamento di pazienti: un terzo dei casi attesi negli anni '70; più di due terzi dei casi attesi negli anni '80; infine, più del 95% negli anni '90. Dall'impiego di protocolli meno intensivi si è passati, dal 1988, all'adozione di un protocollo BFM modificato, la cui fattibilità ed efficacia, nell'ambito della rete dei centri AIEOP, si sono rese presto evidenti (EFS 67% rispetto al 35% del protocollo precedente)<sup>3</sup>.

Con il protocollo AIEOP-LLA 91 ha avuto inizio uno studio randomizzato, con somministrazione di L-asparaginasi ad alte dosi nei pazienti a rischio non alto: questa esperienza ha però evidenziato l'inadeguatezza della casistica dei singoli gruppi al fine di ottenere dati scientificamente solidi; e ha quindi imposto la necessità di eseguire ricerca clinica su grandi numeri, attraverso la cooperazione internazionale.

Con il protocollo LLA 2000, i gruppi AIEOP e BFM hanno iniziato uno studio prospettico comune randomizzato sull'efficacia del desametasone rispetto al prednisone nella terapia di induzione, i cui risultati non sono ancora disponibili.

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) è divenuto parte integrante della strategia terapeutica solo degli ultimi due protocolli AIEOP-BFM. Esso trova indicazione in prima remissione completa in meno del 5% di pazienti, che presentano già all'esordio caratteri di altissimo rischio di recidiva, e inoltre nel 25% dei casi di recidiva.

Il **medulloblastoma** è un tumore solido, endocranico, della fossa posteriore, il più tipico dei tumori endocranici del bambino, specie nel bambino più giovane.

Per il medulloblastoma la CHIR (radicale), la RT (asse cranio-spinale con boost in fossa cranica posteriore) e la CT sistemica a più farmaci (ciclofosfamide, vincristina, methotrexate ev e intratecale, carboplatino, etoposide) costituiscono i capisaldi della terapia.

L'attuale SUR a 5 anni dei pazienti a rischio standard supera l'80%, un valore del tutto sovrapponibile a quello ottenuto nelle più favorevoli neoplasie solide extra-cerebrali<sup>4-6</sup>. Questo vale, si è detto, per i casi a rischio standard; la prognosi dei pazienti ad alto rischio è meno soddisfacente; ma l'ultimo pro-

toocollo SIOP (CT iniziale a dosi sovramassimali, seguita dalla reinfusione di cellule staminali autologhe) permette già di vedere un miglioramento prognostico significativo.

Gli effetti a distanza della terapia originariamente attuata erano tali da metterne in discussione l'eticità, specie per quanto riguarda la RT: disturbi dell'asse ipotalamo-ipofisario, alterazione di sviluppo delle vertebre, danni vascolari cerebrali, rischio di secondo tumore radio-indotto e grave compromissione dello sviluppo psico-cognitivo. Ma emerge oggi che la RT iperfrazionata è molto meno lesiva sul parenchima cerebrale rispetto a quella convenzionale. Dalla fine degli anni '90, la CT sistemica post-RT è universalmente riconosciuta quale parte del trattamento standard.

Il trial clinico prospettico cooperativo europeo (anni '90) (CHIR massimale, laddove possibile, RT cranio-spinale a dosi massimali, CT sistemica) permette di conseguire, nei casi ad alto rischio, una SUR a 3 e 5 anni pari al 50% e 44%, rispettivamente, e una SUR libera da eventi (EFS) a 3 e 5 anni rispettivamente del 40% e del 35%<sup>7</sup>.

Un possibile miglioramento della prognosi potrebbe venire dall'uso della CT ad alte dosi con TCSE, in aggiunta al trattamento convenzionale<sup>8</sup>.

Il **nefroblastoma**, o tumore di Wilms, è uno dei tumori solidi che più e prima hanno risentito dei miglioramenti culturali e tecnici dell'oncologia pediatrica, con un indice di guaribilità per le forme localizzate che è passato dal 10% del 1920 al 40% degli anni '50, quando la radioterapia è stata utilizzata nella fase pre- e post-operatoria ed è passata al 90% di guaribilità ancora negli anni '80, grazie all'impiego di programmi terapeutici multidisciplinari, con approccio chirurgico, radioterapico e chemioterapico.

CHIR, CT e RT costituiscono anche le basi del trattamento del **neuroblastoma** (NB), che fa riferimento a tre fasce di rischio di recidiva di malattia (basso, intermedio, alto), rischio basato sull'età alla diagnosi, sull'estensione e sulle caratteristiche biologiche all'esordio<sup>9,10</sup>.

Per il neuroblastoma, la SUR varia molto in funzione della presentazione: dall'80% nello stadio I, con esordio clinico molto precoce e

possibilità di regressione spontanea, al 20% per lo stadio IV. In prima linea, farmaci attivi sono risultati gli agenti alchilanti, gli analoghi del platino, le epidofilosine e la doxorubicina, la cui combinazione ha migliorato la percentuale di risposta, anche se la SUR resta insoddisfacente.

Il topotecan (inibitore della topoisomerasi I) e la temozolomide mostrano una significativa attività antitumorale in pazienti in ricaduta<sup>11</sup>. Lo studio della malattia midollare residua<sup>12</sup> dimostra che la persistenza di cloni resistenti dopo CT costituisce l'ostacolo principale alla guarigione. Per questo motivo si è cercato di eliminare i blasti residui mediante anticorpi monoclonali diretti contro il ganglioside GD2, antigene espresso ad alta densità su cellule di NB e a un livello molto più basso in alcuni tessuti sani<sup>13</sup>. Recentemente, il gruppo europeo ha iniziato uno studio randomizzato per la somministrazione di questo anticorpo (immunoterapia) in associazione a trattamento differenziativo con acido cis-retinoico.

Altre prospettive di cura riguardano i retinoidi (differenziazione e/o apoptosi) e farmaci inibitori della neoangiogenesi, vista la correlazione della prognosi con il grado di vascolarizzazione tumorale e l'espressione di fattori angiogenici<sup>14</sup>.

In fase preliminare è anche il tentativo di veicolazione selettiva dei farmaci sul bersaglio tumorale mediante liposomi rivestiti di anticorpi monoclonali (*immunotargeting*).

Istologia, sede e dimensioni del tumore, età del paziente, estensione della malattia e risultato della CHIR iniziale determinano l'indirizzo terapeutico nei **rabdomiosarcomi** (RMS). Particolarmente attiva contro il RMS è la doxorubicina, ma nuovi farmaci, quali topotecan e irinotecan (derivati della camptotecina), sono risultati attivi in studi randomizzati (fase I-II).

Oggi (sebbene la variabilità della presentazione clinica e dello stato del tumore al momento della diagnosi siano molto consistenti e rendano difficile la prognosi all'esordio) possiamo dare come acquisita una SUR a 5 anni, per i casi a rischio standard superiore a 80%, mentre nelle forme con metastasi a distanza la SUR scende al 40%.

Uno studio recente ha confrontato il regime VTC (vincristina, topotecan, ciclofosfamide) con lo standard VAC per i pazienti a rischio intermedio<sup>15</sup>, come pure l'associazione di irinotecan e vincristina<sup>16</sup>. È in corso la sperimentazione con vinorelbina, attiva nel RMS pretrattato (studio EpSSG), mentre la CT sovramassimale seguita da TCSE dopo trattamento standard, o più precocemente, non ha migliorato i risultati. Viceversa, è stata dimostrata la fattibilità dell'intensificazione della terapia riducendo l'intervallo fra i cicli da 3 a 2 settimane con il supporto di fattori di crescita. Infine, l'impiego prolungato di CT a basse dosi dopo CT standard ha prodotto risultati mi-

gliori rispetto al trattamento ad alte dosi, seppure a breve termine<sup>17</sup>. Un ulteriore studio (EpSSG) randomizza i pazienti in remissione completa per concludere il trattamento alla fine della terapia standard o continuarlo con basse dosi di ciclofosfamide e vinorelbina settimanalmente.

Ma non esiste ancora un trattamento standard<sup>18</sup> per gli altri SPM (fibrosarcoma, sarcoma sinoviale, sarcoma neurogenico, tumore neuroectodermico periferico), per i quali si sta valutando il possibile ruolo di ifosfamide e doxorubicina in pazienti ad alto rischio (EpSSG NRSTS 2005).

Studi non controllati riguardano infine la possibilità di innescare una *graft versus tumour* dopo TCSE allogeniche<sup>19</sup>. Sono stati considerati anche i farmaci antiangiogenici, in considerazione che linee cellulari di RMS esprimono il *Vascular Endothelial Growth Factor*, senza disporre ancora di dati clinici valutabili.

La rarità e complessità dei **tumori della famiglia dei sarcomi di Ewing** (TFSE) rendono indispensabile il loro trattamento presso centri specializzati e multispecialistici (pediatri oncologi, chirurghi ortopedici, osteoncologi, chirurghi generali e toracici, anatomopatologi esperti in sarcomi, radioterapisti, esperti in riabilitazione, psicologi, personale infermieristico dedicato) al fine di migliorare la SUR e la qualità di vita dei pazienti a breve e lungo termine.

Prima dell'avvento della CT, meno del 10% dei pazienti con TFSE sopravvivevano, nonostante la sensibilità alla RT del tumore<sup>20</sup>, a causa di metastasi entro due anni dall'esordio, dimostrando la necessità di un trattamento sistemico.

Con l'avvento dei moderni regimi di terapia multimodale (CT, CHIR, RT) può essere ottenuta una SUR di oltre il 50%<sup>21,22</sup>.

La CT ha significativamente modificato la prognosi del SE, precedendo il trattamento locale chirurgico e/o radioterapico. La finalità di tale approccio è quella di determinare una riduzione della neoplasia in modo da facilitare l'intervento chirurgico (CT neoadiuvante). I farmaci utilizzati in prima linea sono vincristina, actinomicina-D, ciclofosfamide, doxorubicina (VACD), che rappresentano lo standard terapeutico. L'aggiunta di ifosfamide e di etoposide (VACD-IE) o la sostituzione di ciclofosfamide con ifosfamide (VAID) possono aumentare l'efficacia terapeutica in alcuni sottogruppi di pazienti. Nel protocollo attualmente in corso in Italia, i pazienti che mostrano una non completa efficacia del trattamento di induzione a dosi standard (secondo la valutazio-

ne istologica della percentuale di necrosi tumorale ottenuta), pur in presenza di buona risposta clinica e radiologica, vengono avviati, dopo la CHIR, a un trattamento intensificato con alte dosi di busulfano e melfalan, seguite da TCSE autologo. Questo trattamento è stato associato in passato alla *total body irradiation* (TBI). Dalla revisione dei dati della letteratura sembra che in questo gruppo di pazienti la TBI non offra particolari vantaggi, mentre l'utilizzo delle alte dosi di CT appare più giustificato.

Alcuni Autori ritengono che, a fronte della tossicità di tali programmi di intensificazione terapeutica, questo tipo di trattamento dovrebbe essere riservato solo a pazienti a rischio molto alto, con malattia metastatica presente all'esordio o con recidiva di malattia.

Resta in generale la considerazione della sostanziale sistemicità del SE *ab initio*, donde l'indicazione a programmi di intensificazione terapeutica per migliorare la quota di guarigione. Non vi sono attualmente segnalazioni che riportino l'efficacia dell'uso di procedure che utilizzino il TCSE allogenico (cellule staminali da donatore) in questo sottogruppo di pazienti<sup>23</sup>.

## LE TERAPIE MOLECOLARI

Le anomalie genetiche riscontrate nei tumori dell'età evolutiva (riarrangiamenti, amplificazioni, mutazioni, delezioni ecc.)<sup>24</sup> hanno permesso di riconoscere motivi ricorrenti della trasformazione tumorale e di identificare almeno due processi che sembrano essenziali in tale percorso.

Lo screening delle anomalie genetiche presenti nella cellula tumorale (genomica) o quelle delle proteine (proteomica) rappresentano i punti di partenza fondamentali, seguendo il concetto di base di identificare ciò che distingue la cellula tumorale dalla controparte normale.

Dimostrata la rilevanza di un target noto in modelli preclinici di tumore, è possibile sviluppare molecole che possano interferire con la sua funzione. Complementarmente, prodotti farmacologici di sintesi o naturali possono essere studiati per le loro capacità di interferire in vitro con queste mutate funzioni della cellula tumorale, che la diversificano dalla cellula normale e ne fanno così un target obiettivo.

In particolare, i geni coinvolti nelle traslocazioni cromosomiche (anomalie caratteristiche delle neoplasie ematologiche, ma di frequente riscontro an-

che nelle altre neoplasie di interesse pediatrico) codificano per fattori trascrizionali, proteine che svolgono un ruolo cruciale nella regolazione della trascrizione<sup>24,25</sup>. Proprio per il ruolo centrale che queste anomalie svolgono nella patogenesi delle neoplasie ematologiche, tali bersagli sono stati considerati ideali per potere "aggredire" la cellula tumorale. In realtà, la possibilità di interferire attraverso piccole molecole di sintesi con il legame tra il dominio del fattore trascrizionale e le sequenze specifiche del DNA dei geni, la cui trascrizione è da essi controllata, si è rivelata più complessa del previsto<sup>25</sup>. Ciononostante, lo sviluppo di terapie mirate contro molecole selettivamente espresse dalla cellula tumorale costituisce una realtà e offre la concreta speranza di potere disporre di farmaci sempre più selettivi e meno tossici.

Un importante esempio in tale direzione della ricerca farmaceutica è l'utilizzo dell'acido all-trans-retinoico (ATRA), analogo della vitamina A, nel trattamento della **leucemia promielocitica acuta** (LPA)<sup>26</sup>, che presenta una specifica traslocazione cromosomica t(15;17), che fonde una parte del gene codificante per il recettore alfa dell'acido retinoico (RAR $\alpha$ ) con il gene PML, che codifica per un fattore trascrizionale<sup>27</sup>. La proteina di fusione PML-RAR $\alpha$ , che si genera come risultato della traslocazione, recluta complessi di proteine con attività repressoria, determinando il blocco della normale differenziazione. L'ATRA svolge la sua funzione legandosi a RAR $\alpha$ , causando la degradazione della proteina PML-RAR $\alpha$ , la dissociazione del legame dei complessi repressori con la conseguente promozione della differenziazione dei blasti leucemici lungo la normale linea di maturazione. Attualmente, la combinazione dell'ATRA con la CT costituisce la terapia standard della LPA sia nell'adulto sia nel bambino<sup>28</sup>.

Più promettente appare la possibilità di interferire con i geni ad attività tirosin-chinasica che risultino mutati. Tale ottimismo si fonda principalmente sul successo che *Gleevec* (imatinib mesilato), farmaco ben tollerato, ha avuto nel trattamento della **leucemia mieloide cronica** (LMC) e contro la leucemia acuta Ph+ [traslocazione t(9;22)]<sup>30</sup>. Si tratta di una piccola molecola che si lega in modo specifico alla proteina prodotta dalla traslocazione, che risulta essere costitutivamente attiva<sup>30</sup> nella sua funzione di tirosin-chi-

nasi, come conseguenza della traslocazione. Tale proteina svolge un ruolo centrale nella patogenesi della malattia perché, sia in vitro sia in vivo, il gene BCR-ABL ha attività trasformante. I risultati dei primi studi clinici hanno generato una grande speranza sulla possibilità di "aggredire" proteine mutate con attività tirosin-chinasica, costituendo il primo esempio di terapia molecolare efficace.

Per quanto concerne i tumori solidi, la famiglia dei recettori per l'*Epidermal Growth Factor* (EGFR) è costituita da quattro distinte molecole (EGFR/ ERBB1, ERBB2, ERBB3 e ERBB4), i cui geni sono mutati o sovraespressi in una varietà di tumori solidi, inclusi i tumori del SNC del bambino (gliomi, ependimi, medulloblastomi)<sup>31</sup>. Due anticorpi monoclonali umanizzati diretti contro ERBB2 (*Herceptin*) e contro ERBB1 (*Erbbitux*) risultano efficaci nel trattamento del tumore del seno in presenza di metastasi e nel tumore del colon-retto, rispettivamente.

L'interferenza con l'attività del recettore mutato si può realizzare anche neutralizzando la funzione di una delle proteine coinvolte nella trasduzione intracellulare del segnale.

La proteina RAS, attiva in diversi tumori, può essere neutralizzata interferendo con la farnesilazione, processo necessario per la sua attività. Si stanno sperimentando farmaci inibitori della farnesilazione, potenzialmente attivi sia nella condizione in cui i geni RAS sono mutati sia nella condizione in cui a "monte" è mutato un recettore che utilizza questa via per la trasduzione del suo segnale<sup>32</sup>.

Analoga possibilità esiste per mTOR (*Mammalian Target of Rapamycin*), una proteina con attività serin-treonin-chinasica, implicata in molti tumori (sarcomi delle parti molli, tumori del SNC), per la quale numerosi inibitori sono attualmente in sperimentazione sia nell'adulto sia nel bambino<sup>33</sup>.

Ulteriori prospettive di esplorare tutto il genoma di una cellula, a livello di DNA e di espressione, sono state aperte dalla tecnologia dei *microarray*<sup>34</sup>.

L'identificazione di un gene ignoto amplificato o deletato in modo selettivo in un determinato tumore a confronto con la controparte normale può permettere di ricostruire le conseguenze di tali anomalie e di identificare quale possa essere il bersaglio "aggredibile", esplorando prima in vitro e poi in vivo

### MESSAGGI CHIAVE

□ L'oncologia pediatrica ha compiuto progressi spettacolari, dovuti prevalentemente allo sviluppo di protocolli multicentrici collaborativi, diversi per le diverse fasi di rischio, e al continuo studio collegiale dei risultati in funzione della stratificazione.

□ La malignità pediatrica più comune, la leucemia linfoblastica acuta (LLA), ha oggi una sopravvivenza a 5 anni senza eventi sfavorevoli superiore al 90% nei casi a rischio standard.

□ Per il medulloblastoma, la più importante malignità solida (endocranica) del bambino, l'attuale SUR a 5 anni per i pazienti a rischio standard supera l'80%.

□ Per il neuroblastoma, la SUR varia molto in funzione della presentazione: dall'80% nello stadio I (con esordio clinico molto precoce e possibilità di regressione spontanea) al 20% per lo stadio IV.

□ Per il tumore di Ewing i moderni regimi di terapia multimodale (CT, CHIR, RT) hanno permesso di ottenere una SUR a 5 anni > 50%.

□ Per il rhabdomyosarcoma, nelle forme a rischio standard, la SUR è > 80%, mentre è molto inferiore nelle forme con metastasi a distanza.

□ Per tutti i tumori pediatrici è comunque in corso una continua sperimentazione con molecole e/o protocolli nuovi, che sta migliorando la prognosi anno per anno e dalla quale si continuano a ricavare nuove conoscenze e nuove strategie.

piccole molecole di sintesi che possano interferire con esso.

Per fare un esempio, prendiamo un gene, il FLT3 (*FMS-Like Tyrosine-kinase 3*), che è diversamente espresso in alcune malignità del bambino: in fase preclinica diversi inibitori sintetici di FLT3 hanno dimostrato efficacia nel controllare la crescita del tumore in vitro e in vivo<sup>35,36</sup>.

### LA TOSSICITÀ A LUNGO TERMINE

Il problema della tossicità a lungo termine costituisce un argomento di studio, ancora in larga parte inesplorato: è infatti solo negli ultimi anni che

sono stati avviati programmi sistematici di monitoraggio sugli effetti collaterali a distanza e sulla qualità di vita dei bambini sopravvissuti.

La ragione di questo apparente ritardo culturale sta essenzialmente nel fatto che i pediatri oncologi sono stati in qualche modo "costretti" a guardare più all'efficacia dei trattamenti (peraltro mutuati dagli studi di fase dell'adulto) che alle loro conseguenze negative, soprattutto a causa dello scarso interesse da parte dell'industria farmaceutica a promuovere adeguate sperimentazioni in soggetti dell'età evolutiva. La prima norma europea, a proposito della registrazione dei farmaci, prevede una mandatoria e appropriata sperimentazione delle molecole anche nei soggetti dell'età evolutiva solo a partire dal gennaio 2007<sup>37</sup>.

Un grande progresso sulle possibilità di comprendere e quindi prevedere gli effetti collaterali severi della terapia è offerto dalla farmacogenomica.

La questione è resa complessa, oltre per ciò che riguarda le molecole tradizionali, anche per i nuovi inibitori biologici selettivi, per il fatto che i geni mutanti della cellula tumorale codificano per molecole essenziali alla vita di ogni cellula. Da non dimenticare anche la possibilità che insorgano resistenze anche nei confronti delle terapie molecolari: un problema rilevante, che potrà forse essere superato dalla combinazione di diversi farmaci diretti contro target differenti e dalla possibilità di poter incorporare i nuovi farmaci all'interno di schemi terapeutici convenzionali.

### Indirizzo per corrispondenza:

Paolo Paolucci

e-mail: [paolo.paolucci@unimore.it](mailto:paolo.paolucci@unimore.it)

### Bibliografia

1. Paolucci P, Jones KP, del Carmen Cano Garcinuno M, Catapano M, Iolascon A, Ceci A. Challenges in prescribing drugs for children with cancer. *Lancet Oncol* 2008;9:176-83.
2. Gaynon PS, Desai AA, Bostrom BC, et al. Early response to therapy and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1997;80:1717-26.
3. Conter V, Aricò M, Valsecchi MG, et al. Long-term results of the Italian Association of

Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) acute lymphoblastic leukemia studies, 1982-1995. *Leukemia* 2000;14:2196-204.

4. Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, et al. Phase III prospective randomized study of craniospinal radiation therapy followed by one of two adjuvant chemotherapy regimens for newly-diagnosed average risk medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4202-8.

5. Packer RJ, Sutton LN, Elterman R, et al. Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU and vincristine chemotherapy. *J Neurosurg* 1994;81:690-8.

6. Taylor RE, Bailey CC, Robinson K, et al. Results of a randomized study of pre-radiation chemotherapy vs radiotherapy regimen alone for non-metastatic (M0-M1) medulloblastoma. The SIOP/UKCCSG PNET-3 study. *J Clin Oncol* 2003;21:1581-91.

7. Taylor RE, Bailey CC, Robinson KJ et al. Outcome of patients with metastatic (M2-3) medulloblastoma treated with SIOP/ UKCCSG PNET-3 chemotherapy. *Eur J Cancer* 2005; 41:727-34.

8. Finaly JL, Goldman S, Wong MC, et al. Pilot study of high-dose thiotepa and etoposide with autologous bone marrow rescue in children and young adults with recurrent CNS tumors: the Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1996;14:2495-503.

9. Asgharzadeh S, Pique-Regi R, Spoto R, et al. Prognostic significance of gene expression profiles of metastatic neuroblastomas lacking MYCN gene amplification. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1193-203.

10. George RE, London WB, Cohn SL, et al. Hyperdiploidy plus nonamplified MYCN confers a favorable prognosis in children 12 to 18 months old with disseminated neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005;23:6466-73.

11. Rubie H, Chisholm J, Defachelles AS, et al. Phase II study of temozolomide in relapsed or refractory high-risk neuroblastoma: a joint Société Française des Cancérs de l'Enfant and United Kingdom Children Cancer Study Group-New Agents Group Study. *J Clin Oncol* 2006;24:5259-64.

12. Viprey VF, Corrias MV, Kagedal B, et al. Standardisation of operating procedures for the detection of minimal disease by QRT-PCR in children with neuroblastoma: quality assurance on behalf of SIOPEN-R-NET. *Eur J Cancer* 2007;43:341-50.

13. Modak S, Cheung NK. Disialoganglioside directed immunotherapy of neuroblastoma. *Cancer Invest* 2007;25:66-77.

14. Ponthan F, Wickstrom M, Gleissman H, et al. Celecoxib prevents neuroblastoma tumor development and potentiates the effect of chemotherapeutic drugs in vitro and in vivo. *Clin Cancer Res* 2007;13:1036-44.

15. Breitfeld PP, Meyer WH. Rhabdomyosarcoma: new windows of opportunity. *Oncologist* 2005;10:518-27.

16. Pappo AS, Lyden E, Breitfeld P, et al. Children's Oncology Group. Two consecutive phase II window trials of irinotecan alone or in combination with vincristine for the treatment of metastatic rhabdomyosarcoma: the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007;25: 362-9.

17. Klingebiel T, Boos J, Int-Veen C, et al. High dose chemotherapy versus oral maintenance: result of HD CW 96 study for treatment of patients with metastasized soft tissue sarcoma. *Med Ped Oncol* 2006;47:426.

- 
18. Ferrari A, Casanova M, Collini P, et al. Adult-type soft tissue sarcomas in pediatric-age patients: experience at the Istituto Nazionale Tumori in Milan. *J Clin Oncol* 2005;23:4021-30.
  19. Koscielniak E, Gross-Wieltsch U, Treuner J, et al. Graft-versus-Ewing sarcoma effect and long-term remission induced by haploidentical stem-cell transplantation in a patient with relapse of metastatic disease. *J Clin Oncol* 2005;23:242-4.
  20. Ewing J. Further report on endothelial endothelioma of bone. *Proc NY Pathol Soc* 1924;24:93-101.
  21. Phillips RF, Higinbotham NL. The curability of Ewing's endothelioma of bone in children. *J Pediatr* 1967;70:391-7.
  22. Bacci G, Forni C, Longhi A, et al. Long-term outcome for patients with non-metastatic Ewing's sarcoma treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapies. 402 patients treated at Rizzoli between 1972 and 1992. *Eur J Cancer* 2004;40:73-83.
  23. Yukihide I. Diagnosis and treatment of Ewing's Sarcoma. *Jpn J Clin Oncol* 2007;37:79-89.
  24. Look AT. Oncogenic transcription factors in the human acute leukemias. *Science* 1997;278:1059-64.
  25. Gilliland DG, Jordan CT, Felix CA. The molecular basis of leukemia. *Haematology Am Soc Haematol Educ Program* 2004;3:80-97.
  26. Rambaldi A, Biondi A. Acute Promyelocytic Leukemia. In: Henderson ES, Lister TA, Greaves MF (Eds). *Leukemia*. 7th edition. Saunders, 2002:529-43.
  27. Lo Coco F, Diverio D, Falini B, et al. Genetic diagnosis and molecular monitoring in the management of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1999;94:12-22.
  28. Testi AM, Biondi A, Lo Coco F, et al. GIMEMA-AIEOP AIDA protocol for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL) in children. *Blood* 2005;106:447-53.
  29. Savage DG, Antman KH. Imatinib mesylate-a new oral targeted therapy. *N Engl J Med* 2002;346:683-93.
  30. Druker BJ. Imatinib as a paradigm of targeted therapies. *Adv Cancer Res* 2004;91:1-30.
  31. Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F, et al. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995;19:183-232.
  32. Downward J. Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2003;3:11-22.
  33. Bjornsti MA, Houghton PJ. The TOR pathway: a target for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2004;4:335-48.
  34. den Boer ML, Pieters R. Microarray-based identification of new targets for specific therapies in pediatric leukemia. *Curr Drug Targets* 2007;8:761-4.
  35. Stubbs MC, Armstrong SA. FLT3 as a therapeutic target in childhood acute leukemia. *Curr Drug Targets* 2007;8:703-14.
  36. Armstrong SA, Kung AL, Mabon ME, et al. Inhibition of FLT3 in MLL. Validation of a therapeutic target identified by gene expression based classification. *Cancer Cell* 2003;3:173-83.
  37. Regulation (EC) n. 1902/2006 of the European Parliament and of the Council of 20 December 2006 amending Regulation 1901/2006 on medicinal products for pediatric use. *Official Journal of the European Union*, 27.12.2006, L378/20-L378/21.