



GOLD FOR KIDS, L'IMPEGNO DI FONDAZIONE UMBERTO VERONESI NELL'ONCOLOGIA PEDIATRICA:

COSA VORREMMO FARE NEL 2018

Nel 2014 nasce il progetto Gold for Kids di **Fondazione Umberto Veronesi** a sostegno dell'oncologia pediatrica. L'obiettivo di Gold for Kids è sostenere le migliori cure secondo i più elevati standard internazionali per i pazienti di oggi e favorire la ricerca clinica per i pazienti di domani.

Per fare questo, Fondazione Umberto Veronesi lavora in sinergia con **AIEOP (Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica)** e la sua fondazione, **FIEOP**, a cui vengono devoluti i fondi raccolti per sostenere le spese di apertura e gestione dei protocolli di cura nei reparti di oncologia pediatrica di tutta Italia.

Grazie alla generosità di molti, **dall'inizio del progetto sono stati raccolti oltre 2 milioni e mezzo di euro.**

Nel **biennio 2014-2015** ciò ha reso possibile l'**apertura di due studi clinici** (leucemia mieloide acuta e linfoma di Hodgkin) e **tre studi osservazionali** (MOD 1.01, ROT e leucemia mieloide cronica).

Nel 2016, i fondi sono stati destinati a tre protocolli di cura per i **tumori cerebrali**, i più diffusi in età pediatrica dopo le leucemie ma più difficili da curare: uno per l'**ependimoma**, uno per il **medulloblastoma a rischio standard (PNET5)** e uno per il **medulloblastoma metastatico ad alto rischio.**

Nel 2017 sono stati sostenuti due studi clinici: uno sul trattamento dei **sarcomi ossei metastatici** e l'**innovativo** progetto **SAR-GEN, che mira ad analizzare i profili genetici** di pazienti affetti da sarcomi, per proporre terapie mirate e specifiche.

Ma vogliamo fare ancora di più. Per il 2018 Fondazione Veronesi ha deciso di sostenere cure innovative per la **leucemia linfoblastica acuta**, il tumore più diffuso in età pediatrica, e per le forme recidivanti di **sarcomi e i tumori delle parti molli, ancora difficili da trattare.**

Per questo, sostenere i migliori protocolli di cura è così importante.



**Fondazione
Umberto Veronesi**
– per il progresso
delle scienze

LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA

La leucemia linfoblastica acuta (LLA) rappresenta il **75% di tutti i casi di leucemia infantile**, a sua volta insieme di neoplasie più frequenti in età pediatrica. Il numero stimato di nuovi casi all'anno è di circa 5.000 bambini in Europa e circa **350-400 in Italia**.

Il picco di incidenza è **tra i 2 e i 5 anni di età**.

L'aumento della sopravvivenza dei bambini con diagnosi di LLA rappresenta uno dei maggiori successi dell'oncoematologia pediatrica; il tasso di sopravvivenza libera da malattia a 5 anni dalla diagnosi per i pazienti di età inferiore a 18 anni è infatti passato gradualmente da meno del 10% nei primi anni '60 all'attuale 80%, con una sopravvivenza a lungo termine che è passata da meno del 10% nei primi anni '60 a circa il 75% alla fine degli anni '90.

Questi risultati sono stati ottenuti grazie all'utilizzo di protocolli di polichemioterapia intensiva.

L'obiettivo è arrivare a curare il 100% dei piccoli malati di LLA; studi recenti dimostrano che è assai difficile migliorare i risultati mediante l'intensificazione della chemioterapia che può essere ritenuta ormai massimale, tale per cui una ulteriore intensificazione sarebbe associata ad una tossicità eccessiva. Il nuovo protocollo AIEOP-BFM ALL 2017 vuole valutare **nei trattamenti di prima linea l'efficacia di terapie innovative non basate su farmaci chemioterapici**, secondo la logica della "*precision medicine*". Il protocollo è caratterizzato da una fase di **diagnostica estremamente complessa** che consente di adattare al meglio possibile il trattamento per ogni sottogruppo di pazienti e in casi specifici anche per singoli pazienti, accoppiando l'uso di farmaci non chemioterapici, in sinergia con essa.

Protocollo internazionale AIEOP-BFM ALL 2

- ▶ **Obiettivo:** migliorare sempre di più i tassi di guarigione dalla LLA pediatrica.
- ▶ **Strategia:** sviluppare protocolli di trattamento della LLA mirati sui diversi sottogruppi di malattia, stratificando i pazienti con una diagnostica all'avanguardia e mettendo a punto combinazioni terapeutiche di chemioterapia e farmaci non chemioterapici.
- ▶ **Durata:** 5 anni
- ▶ **Pazienti curati:** 1000 all'anno per 5 anni di cui 350 all'anno italiani
- ▶ **Età:** da 0 a 18 anni

I tumori maligni dell'osso rappresentano infatti circa il **5% di tutti i tumori delle prime due decadi di vita**. L'età più colpita è quella **adolescenziale**, mentre solo raramente queste neoplasie insorgono sotto i 10 anni. Si distinguono due forme maligne, molto diverse tra loro sia per il comportamento biologico, sia per il tipo di cure applicate: l'**osteosarcoma**, che è più frequente (nei due terzi dei casi), e il **sarcoma di Ewing**.

Il **sarcoma di Ewing** fu descritto per la prima volta nel 1921 da James Ewing: rappresenta il 16% di tutti i tumori delle ossa collocandosi per frequenza al secondo posto tra i tumori maligni primitivi delle ossa dell'infanzia e dell'adolescenza. La sua maggiore incidenza nei maschi, e la netta prevalenza nell'etnia bianca caucasica, inducono a considerare l'importanza di fattori genetici nell'insorgenza della malattia.

Dagli anni '80 ad oggi, i tassi di sopravvivenza sono migliorati grazie all'avvio di protocolli di cura multidisciplinari e internazionali. Tuttavia la sopravvivenza nel sarcoma di Ewing varia molto a seconda della sede di insorgenza e del grado di avanzamento del tumore alla diagnosi, che nei casi più seri si aggira intorno al 30%.

L'**osteosarcoma** costituisce circa il 3% di tutti i tumori pediatrici: In Italia ci sono circa 100 nuovi casi all'anno. È il più comune tipo di tumore osseo primitivo nel bambino e nell'adolescente e colpisce le cellule ossee immature le quali, normalmente, formano nuovo tessuto.

Può insorgere in qualunque osso del corpo anche se in genere interessa la zona del ginocchio o della spalla.

L'osteosarcoma comprende diverse varianti, anche a basso grado di malignità, ma quella che ricorre più frequentemente è la forma ad alto grado di malignità, che costituisce circa l'80% di tutti i casi. Nel 20% dei casi sono già presenti metastasi alla diagnosi. L'osteosarcoma è tra le patologie oncologiche che negli ultimi 20 anni hanno maggiormente beneficiato dei trattamenti integrati: la sopravvivenza è passata da meno del 20% a più del 60%, ma occorre impegnarsi per migliorare ancora questo risultato.

► **Obiettivo:** sviluppare una terapia basata sull'attivazione delle cellule immunitarie del paziente.

► **Strategia:** fra le nuove e promettenti strategie terapeutiche per i sarcomi ossei e dei tessuti molli recidivati e che non rispondono alle terapie convenzionali, vi è l'utilizzo della terapia cellulare che sfrutta i meccanismi immunologici adottivi del paziente. Recentemente è stata messa a punto una strategia che riguarda la generazione in vitro di una popolazione di linfociti T denominata "CIK" (cellule killer indotte da citochine).

Le cellule CIK autologhe del paziente, che riducono notevolmente il rischio di rigetto, vengono reinfuse ed esercitano la loro attività anti-tumorale riconoscendo in modo specifico le cellule tumorali residue in circolo.

Attualmente sono stati eseguiti studi preclinici su in vitro e in vivo e si sta avviando un Protocollo di Fase I per studiare la sicurezza di quest'approccio terapeutico nei pazienti pediatrici.

► **Durata:** 2 anni

► **Numero di pazienti:** 30

ALTRI PROGETTI DA SOSTENERE IN ONCOLOGIA PEDIATRICA

PASSAPORTO DEL GUARITO IN ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA

I progressi compiuti nel trattamento del cancro infantile sin dal 1960 sono stati eccellenti: ad oggi sono **500.000 i sopravvissuti a un tumore infantile in Europa**.

Tali risultati sono dovuti ad un miglioramento dei trattamenti: chemioterapie più precise e sofisticate combinate spesso con radioterapia, chirurgia, trapianto di cellule staminali e medicina di precisione.

Purtroppo questi trattamenti proposti durante l'età della crescita non sono esenti da effetti tardivi e rischi per la salute in grado di influenzare anche la qualità della vita nelle sue varie dimensioni, compresa l'area emotiva e relazionale.

I sopravvissuti a tumore infantile sono infatti un gruppo **altamente vulnerabile di individui** che molto probabilmente avrà almeno una condizione cronica all'età di **40 anni**: ad esempio, **complicanza cardiaca o polmonare, insorgenza di un secondo tumore**.

Il sistema sanitario è tenuto non solo a sorvegliare attentamente i sopravvissuti a un tumore infantile, ma anche a standardizzare interventi su misura e a risolvere alcune criticità. Per molti guariti, infatti, **il percorso di follow-up a lungo termine è inefficace** rendendo poco tempestivo il monitoraggio delle complicazioni tardive. Inoltre, **inefficace sembra anche il percorso di transizione dal sistema di cura pediatrico a quello dell'adulto**, per carenza di expertise da parte dei professionisti che se ne occupano. Vi è anche **manca di scambio di informazioni mediche e documentazione scritta**, particolarmente importante nel momento di transizione al mondo dell'adulto o anche solo quando i pazienti si spostano in un altro ospedale, regione o paese. Tutto questo può condurre alla formulazione di una diagnosi scorretta o alla prescrizione di terapie inutili o dannose.

Survivorship Passport-SurPass: Passaporto dei Sopravvissuti da tumore pediatrico o adolescenziale

► **Obiettivo: sviluppare una piattaforma informatizzata multilingue per la gestione a lungo termine dei dati clinici di sopravvissuti a tumore pediatrico.**

Il SurvPass è un passaporto digitale, sviluppato dal Consorzio Interuniversitario per il Calcolo Automatico (CINECA), che riassume tutte le informazioni rilevanti per un paziente: **dati anagrafici, tipo di patologia tumorale, cure effettuate e proposte**, sulla base di linee guida internazionali, **le raccomandazioni per un follow-up ottimale e personalizzato**. Il passaporto viene generato attraverso una **piattaforma web multilingue**, integrata con database nazionali delle varie società scientifiche. La piattaforma include un **sito dedicato** che i pazienti potranno utilizzare per visionare i propri dati, ottenere i documenti in una delle lingue disponibili e aggiornare il proprio passaporto digitale nell'arco di tutta la vita.

L'adozione della piattaforma consentirà ai Centri AIEOP di consegnare ai pazienti guariti da tumore pediatrico il **sommario delle cure ricevute** e l'accesso al sito web dedicato contenente i dati di diagnosi e terapia relativi al tumore, le immagini diagnostiche e le raccomandazioni per monitorare l'eventuale insorgenza di possibili effetti a distanza causati dai trattamenti ricevuti.



**Fondazione
Umberto Veronesi**
— per il progresso
delle scienze



LA RIABILITAZIONE PER I PAZIENTI PEDIATRICI ONCOLOGICI

Ad oggi, ogni anno in Italia circa 1400 i bambini sotto i 14 anni e 800 adolescenti tra 15 e 19 anni si ammalano di tumore maligno, senza differenze sostanziali per area geografica. Grazie alla ricerca biologica e clinica e all'uso di protocolli cooperativi nazionali ed internazionali sempre più efficaci, la probabilità di guarigione in oncematologia pediatrica è passata da meno del 40% negli anni '70 a più dell'80% odierno.

Oltre alle terapie di supporto per il controllo degli effetti collaterali e ai vari interventi psico-socio-assistenziale, **la riabilitazione ha acquisito un ruolo sempre più importante** nella prevenzione degli effetti tardivi delle cure nel miglioramento della qualità di vita dei piccoli pazienti.

La riabilitazione oncologica pediatrica ha lo scopo di ottimizzare la qualità della vita del malato, aiutando il paziente e la sua famiglia ad adattarsi a standard di vita quanto più simili a quelli precedenti la malattia: **limitare al minimo la disabilità fisica, il deficit funzionale, cognitivo e psicologico**, che spesso si manifesta a seguito del tumore o delle terapie correlate.

► **Obiettivo: stabilire protocolli riabilitativi evidence-based, creare una rete tra i vari centri oncologici pediatrici, standardizzare protocolli riabilitativi sulla base di dati epidemiologici.**

LA GESTIONE DEI DATI CLINICI PER LA RICERCA EPIDEMIOLOGICA IN ONCOLOGIA PEDIATRICA: REGISTRO MODELLO 1.01 E BANCHE DATI CINECA

Il tumore nel bambino e nell'adolescente rappresenta una patologia rara, di grande interesse biologico e di estrema rilevanza in termini sociali e di sanità pubblica, nella quale un approccio multidisciplinare ha comportato un evidente miglioramento della prognosi e della qualità di vita.

Negli ultimi trent'anni, la ricerca medica ha investito notevoli risorse per la diagnosi e la terapia delle neoplasie dell'età pediatrica, riuscendo spesso a modificare la storia naturale della malattia, e notevole è stato l'impatto che la ricerca clinica ha prodotto sulla pratica medica corrente.

Al fine di **costituire un osservatorio epidemiologico**, a partire dal 1 gennaio 1989 è stato adottato un sistema di **rilevazione univoca** di tutti i casi pediatrici (0-14 anni) affetti da tumore maligno diagnosticati e/o visti per la prima volta nei centri AIEOP, denominato **Modello 1.01 (Mod.1.01)**.

A partire dal 2000 è stato realizzato, grazie alla collaborazione col **CINECA** (Consorzio Interuniversitario senza scopo di lucro formato da 70 università italiane, 5 Enti di Ricerca Nazionali e dal MIUR), un sistema di archiviazione automatica periferica dei dati, che consente l'accesso via Internet alla Banca Dati del Mod.1.01.

Centralizzazione, condivisione e accesso a distanza dei dati ad oggi sono strumenti indispensabili per arruolare i pazienti nelle sperimentazioni cliniche randomizzate e per consentire analisi epidemiologiche sulle patologie pediatriche tumorali. Attualmente risultano registrati con Mod.1.01 **circa 53.000 casi diagnosticati** dal 1 gennaio 1975 al 2016, con un incremento stimato di circa 2000 pazienti all'anno sia pediatrici che adolescenti.

► **Obiettivo: sostenere i costi di gestione e aggiornamento dei registri e delle banche dati degli studi clinici in oncologia pediatrica, per favorire la ricerca epidemiologica e migliorare sempre di più i protocolli terapeutici per bambini e adolescenti malati di tumore.**