

## **NUOVE STRATEGIE TERAPEUTICHE IN ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA**

Nicoletta Bertorello; Elisa Tirtei; Elvira De Luna; Debora Botta - Oncoematologia Pediatrica Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino; Franca Fagioli - Direttore S.C. Oncoematologia Pediatrica Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino

Nei bambini le neoplasie sono una patologia rara, ma, nel mondo Occidentale, restano la prima causa di morte da malattia; ogni anno in Italia si ammalano di tumore 2.100 bambini e adolescenti (1).

I più recenti protocolli di terapia hanno portato ad un notevole miglioramento nel trattamento dei pazienti pediatrici con diagnosi di patologia oncoematologica, con tassi di guarigione compresi tra l'82% (bambini) e l'86% (adolescenti) (2); tuttavia, per i bambini con malattia recidivata o refrattaria o affetti da patologie neoplastiche più aggressive, la prognosi rimane tutt'ora infausta. In questi pazienti è pertanto necessario introdurre nuovi farmaci e nuovi schemi terapeutici al fine di migliorarne la probabilità di guarigione senza peraltro determinare un aumento della tossicità correlata alla terapia.

Fino ad un recente passato, le aziende farmaceutiche nutrivano scarso interesse a sviluppare nuovi farmaci in ambito pediatrico oncologico, soprattutto perché il limitato numero di pazienti non era tale da giustificare i costi da sostenere per lo sviluppo di nuove molecole e per la conduzione di studi sperimentali. Inoltre, in passato, la legislazione specifica (in Europa e Paesi extra-europei) poneva numerose problematiche in ambito sia etico che legale. Successivamente, dapprima in USA e più recentemente anche in Europa, le autorità competenti hanno progressivamente introdotto provvedimenti che hanno facilitato la sperimentazione clinica in pediatria, soprattutto per studi atti a valutare il profilo di sicurezza/tossicità (studi di fase I) o di efficacia (studi di fase II) dei nuovi farmaci. Attualmente stiamo attraversando un'era caratterizzata dal fervido sviluppo di nuove molecole, guidata dalle più recenti conoscenze sulle basi molecolari della patologia tumorale e sempre più indirizzata a colpire selettivamente i più rilevanti *targets* intra/extracellulari.

Tra le nuove strategie:

### **A. MOLECOLE DIRETTE CONTRO RECETTORI E VIE DI TRASDUZIONE DEL SEGNALE**

- EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) è un recettore ad attività tirosin-chinasica coinvolto nelle vie di trasduzione del segnale che regolano la crescita e il differenziamento cellulare e rappresenta uno dei bersagli molecolari ultimamente più studiati nello sviluppo di nuovi farmaci. Due sono le principali strategie farmacologiche che lo coinvolgono: 1) anticorpi monoclonali che si legano al dominio extracellulare del recettore impedendo competitivamente il legame con il suo naturale ligando; 2) piccole molecole che agiscono con azione inibitoria a livello del dominio intracellulare tirosin-chinasico del recettore stesso.

**Cetuximab** è un anticorpo monoclonale ricombinante chimerico umano/murino specifico per EGFR. Il legame Cetuximab/EGFR impedisce la fosforilazione del recettore e dei suoi domini dotati di attività chinasica intrinseca, inibendo così il reclutamento di una serie di

proteine coinvolte nei processi di sopravvivenza e proliferazione cellulare. L'uso di Cetuximab è attualmente approvato nel trattamento del carcinoma colon-retto in recidiva o in stadio avanzato e nel trattamento delle neoplasie testa-collo dell'adulto. In ambito pediatrico sono in corso alcuni studi internazionali di Fase I-II per il trattamento di tumori pontini diffusi alla diagnosi, astrocitomi di alto grado, tumori solidi refrattari a terapie di prima linea e sarcomi dell'osso/sarcomi dei tessuti molli metastatici o localmente avanzati (3,4,5).

**Panitumumab** è un anticorpo monoclonale ricombinante umano IgG2 anti EGFR. Si utilizza nel trattamento dei pazienti adulti con carcinoma colon-retto metastatico in recidiva. In ambito pediatrico è attivo uno studio clinico di Fase I per valutarne sicurezza e farmacocinetica in bambini affetti da tumori solidi (6).

Il panorama oncologico pediatrico internazionale sta studiando anche l'efficacia di **Nimotuzumab**, anticorpo monoclonale che blocca l'interazione tra fattore di crescita epidermico (EGF) e il suo recettore: in monoterapia e in associazione a trattamento radioterapico è stato valutato in pazienti con glioma ad alto grado (HGG) alla diagnosi dimostrando la fattibilità di somministrazione prolungata di Nimotuzumab e una prima evidenza di beneficio clinico in questi pazienti (7). Uno studio multicentrico sull'uso di Nimotuzumab in associazione a radioterapia nei gliomi pontini diffusi non ha dimostrato un'aumentata sopravvivenza, ma miglioramento della qualità di vita e assenza di severi effetti collaterali (8).

Il secondo gruppo di molecole dirette contro EGFR compete in modo reversibile con il legame fra ATP e dominio intracellulare tirosin-chinasico di tale recettore: a questa classe appartengono Gefitinib ed Erlotinib. Tali farmaci sono indicati nel trattamento di pazienti adulti con diagnosi di carcinoma polmonare non a piccole cellule. In oncologia pediatrica, studi clinici di fase I in pazienti affetti da neuroblastoma, glioma e tumori solidi in fase avanzata hanno dimostrato la buona tollerabilità di **Gefitinib** nella popolazione pediatrica, suggerendo l'avvio di nuovi studi (9,10). E' in corso uno studio di Fase II che valuta l'efficacia di tale molecola in associazione a radioterapia nel trattamento dei gliomi cerebrali (11). Meno ricca è la letteratura medica che riguarda l'uso di **Erlotinib** in età pediatrica: in pazienti affetti da tumori solidi in fase avanzata è stato effettuato uno studio di Fase I che ha permesso di identificare la dose raccomandata per la fase II (12).

**Lapatinib**, potente, reversibile e selettivo inibitore dei domini intracellulari tirosinchinasici di un altro EGFR (HER2), induce apoptosi e inibizione della crescita delle cellule tumorali che esprimono tale recettore. Nell'adulto è approvato per il trattamento del carcinoma della mammella HER2/NEU positivo, in stadio avanzato o metastatico. Per la sua capacità di oltrepassare la barriera ematoencefalica, in ambito pediatrico Lapatinib è stato valutato in uno studio di Fase I in pazienti con tumore cerebrale refrattario o recidivato che ha permesso di identificare la DLT (tossicità limitante la dose) in questa popolazione (13).

- La traslocazione reciproca tra il braccio lungo dei cromosomi 9 e 22 porta alla formazione del gene di fusione BCR-ABL (Ph+), presente nel 95% dei casi di LMC e nel 5% circa dei casi di Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA) del bambino; la proteina codificata dal cromosoma Philadelphia è un recettore tirosin chinasico costitutivamente attivato e coinvolto nella trasduzione intracellulare del segnale, diverse sono le molecole in grado di

inibire tale proteina di fusione.

**Imatinib** si è dimostrato in grado di determinare remissione molecolare a lungo termine nei pazienti adulti affetti da LMC e, nel 2011, è stato approvato anche per il trattamento della LMC del bambino. Inoltre, associato a trattamento polichemioterapico, Imatinib si è rivelato efficace nella terapia della LLA, determinando una sopravvivenza libera da eventi a 3 anni significativamente superiore (80.5%) a quella ottenuta con il controllo storico (35%), in assenza di significativi eventi avversi (14,15). A seguito di questi recenti studi, nel 2013 la Food Drug Administration ha approvato l'impiego di Imatinib per il trattamento di bambini con recente diagnosi di LLA Ph+. Dasatinib e Nilotinib hanno mostrato efficacia maggiore di Imatinib, anche se in valutazioni ancora a breve termine (16). Attualmente sono in corso uno studio di fase II (BMS CA180226) sull'uso di **Dasatinib** in monoterapia in pazienti pediatriche con LMC all'esordio o con LMC in fase cronica/accelerata/crisi blastica o con LLA Ph+ resistenti a Imatinib e uno studio di fase II (BMS CA180372) che prevede l'uso di Dasatinib in associazione a polichemioterapia in pazienti pediatriche con diagnosi di LLA Ph+. Tale farmaco è anche in fase di valutazione preclinica in tumori solidi pediatriche di natura mesenchimale, inclusi neuroblastoma e sarcomi (17,18).

**Nilotinib** è coinvolto in diversi studi in ambito pediatrico tra cui uno di fase I per valutarne la farmacocinetica in pazienti con LMC in fase cronica/accelerata/crisi blastica resistente o refrattaria o pazienti affetti da LLA Ph+ in recidiva o refrattaria (NCT01077544) (6) e uno studio di fase II che valuta sicurezza ed efficacia di Nilotinib in pazienti con LMC Ph+ (NCT01844765) (6).

**Midostaurina** inibisce numerose tirosin-chinasi C tra cui FLT3, coinvolta in processi di ematopoiesi (19-20) ed è pertanto dotata di attività antiproliferativa e pro-apoptotica nei confronti di cellule che esprimono e sono dipendenti dal segnale del recettore FLT3 mutato o che sovra esprimono FLT3 *wild-type*. La presenza della mutazione FLT3 nella leucemia mieloide acuta (LMA) dell'infanzia e la sovraespressione di FLT3 *wild-type* in alcuni casi di LLA con riarrangiamento del gene MLL si associano a prognosi sfavorevole. Midostaurina è efficace in monoterapia in pazienti affetti da LMA o sindrome mielodisplastica e, se associata ad altri chemioterapici standard per il trattamento della LMA, possiede un'attività sinergica o additiva (Novartis CPKC412A2106). E' attualmente attivo uno studio di fase I/II che si propone di valutare sicurezza, tollerabilità e farmacocinetica di Midostaurina in pazienti pediatriche con LLA e riarrangiamento del gene MLL o con LMA con mutazione di FLT3 refrattarie o in prima o successiva recidiva (Novartis CPK412A2114).

- Approvata con l'indicazione di immunosoppressore per pazienti sottoposti a trapianto d'organo, **Rapamicina** si è successivamente rivelata in grado di inibire mTOR (mammalian target of rapamycin), una serina/treonina chinasi la cui attivazione supporta la crescita di cellule tumorali in diverse patologie neoplastiche (21). **Sirolimus** è stato impiegato in associazione a Mitoxantrone, Etoposide e Citarabina (MEC) in uno studio di fase I in pazienti affetti da LAM in recidiva o refrattaria dimostrando la fattibilità di tale combinazione in termini di tossicità (22). Attualmente è attivo uno studio di fase II (06-429 NCT00874562) in pazienti pediatriche con leucemia acuta o con linfoma in recidiva/refrattario che prevede l'associazione di Sirolimus e Metotrexate per via orale. **Everolimus** e **Temsirolimus** sono analoghi della Rapamicina approvati per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma renale (23-24); Temsirolimus è approvato anche per il trattamento dei

pazienti adulti con linfoma mantellare recidivato o refrattario (25). Entrambe le molecole sono attualmente in fase di studio in diverse patologie neoplastiche del bambino (tumori cerebrali, neuroblastoma, sarcomi) (21).

- **Vismodegib** appartiene ad una nuova classe di farmaci antitumorali, il cui meccanismo d'azione, colpendo la proteina *Smoothed*, comporta l'inibizione delle vie di trasduzione del segnale *Hedgehog* coinvolte nei processi di crescita e differenziazione tissutale durante lo sviluppo embrionale. E' attualmente approvato per il trattamento di pazienti adulti con diagnosi di carcinoma basocellulare metastatico sintomatico o localmente avanzato, non candidato alla chirurgia o alla radioterapia. Essendo implicato anche nella patogenesi del medulloblastoma (26), è stato avviato uno studio di fase I su sicurezza ed efficacia di Vismodegib in pazienti pediatrici con diagnosi di medulloblastoma recidivato in cui sia stata dimostrata l'attivazione delle vie di trasduzione del segnale Hedgehog (Novartis CLDE225C2301).

- Recenti ricerche precliniche hanno studiato l'enzima Farnesil Transferasi come possibile bersaglio di nuove terapie antitumorali: le molecole che lo inibiscono impediscono l'attivazione di proteine Ras mutate e la successiva proliferazione cellulare non controllata. Nel 2011 il COG (Children Oncology Group) ha presentato i dati di uno studio di fase I sull'uso di **Tipifarnib**, inibitore di Farnesil Transferasi, in bambini e adolescenti affetti da LAM, LMC M3 o JMML refrattarie a precedenti trattamenti standard: è stato possibile identificare la dose raccomandata di questo composto nella popolazione pediatrica, suggerendo l'avvio futuro di nuovi studi clinici. Negli USA sono stati condotti alcuni studi di fase I e II per il trattamento di gliomi pontini diffusi con scarsi risultati in termini di sopravvivenza (27-28).

- L'oncogene ALK risulta essere un promettente bersaglio molecolare nel trattamento di alcune malattie neoplastiche: recenti studi hanno infatti dimostrato che una mutazione attivante a livello del suo dominio tirosin-chinasico è fra le più frequenti cause di neuroblastoma ereditario ed è presente anche nel 7-10% dei casi sporadici di neuroblastoma. Altri studi descrivono che la sovraespressione di tale oncogene possiede un ruolo cardine nella patogenesi del carcinoma polmonare, carcinoma tiroideo, glioblastoma multiforme e raiomiosarcoma. **Crizotinib** è una piccola molecola che inibisce in modo competitivo il recettore tirosin-chinasico ALK e le sue varianti oncogeniche, con conseguente potente e selettiva attività inibitoria sulla crescita cellulare; studi in vitro hanno descritto l'induzione di apoptosi in linee cellulari tumorali che presentavano prodotti di fusione di ALK o che mostravano amplificazione dei geni ALK o MET. Al momento attuale, Crizotinib è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (Non-small Cell Lung Cancer, NSCLC) positivo per ALK, in stadio avanzato. Studi preclinici hanno dimostrato l'attività citoriduttiva di Crizotinib in linee cellulari di neuroblastoma e linfoma anaplastico a grandi cellule con alterazioni a carico di ALK (29).

## **B. MOLECOLE IMPLICATE NEL CONTROLLO TRASCRIZIONALE**

**Agenti demetilanti e inibitori dell'istone deacetilasi:** in diverse patologie neoplastiche è stata fatta l'ipotesi che i promotori ipermetilati e gli istoni deacetilati portino al silenziamento di geni oncosoppressori e aumentino la resistenza farmacologica. **5-Azacitidina** e' indicata per il trattamento di pazienti adulti non eleggibili al trapianto di

cellule staminali emopoietiche con sindrome mielodisplastica (a rischio intermedio-2 e alto secondo l'International Prognostic Scoring System), leucemia mielomonocitica cronica (con il 10-29% di blasti midollari senza disordine mieloproliferativo) e LMA (con 20-30% di blasti e displasia multilineare) (30). E' in corso uno studio ITCC (Innovative Therapy for Children with Cancer) sull'utilizzo di 5-Azacitidina in pazienti pediatriche con MDS e JMML di nuova diagnosi o refrattarie (31). **Decitabina**, una molecola di simile struttura, è stata approvata in Europa il trattamento pazienti adulti affetti da LAM non candidati a chemioterapia standard. E' stato recentemente pubblicato uno studio con casistica pediatrica limitata sull'uso di Decitabina in soggetti con LMA recidivata o refrattaria (32).

**Vorinostat**, inibitore dell'istone deacetilasi, è stato approvato per il trattamento del linfoma cutaneo a cellule T dell'adulto (33). Uno studio di Fase I del COG in pazienti con tumori cerebrali sull'uso di Vorinostat con temozolamide ha indicato la dose raccomandata per la Fase II (34). L'uso di tale molecola in associazione con Bortezomib è stato valutato nei tumori solidi con indicazione a successivi studi di Fase II (35).

### **C. INIBITORI DEL PROTEOSOMA**

**Bortezomib** (acido dipeptil-boronico) agisce interferendo con il sistema ubiquitina-proteosoma, bloccando la proliferazione e la sopravvivenza cellulare in diversi modi, soprattutto con l'inibizione di NFκB. Attualmente è approvato dall'FDA e dall'EMA per il trattamento del mieloma multiplo. Uno studio di fase I del COG in pazienti pediatriche con diagnosi di LLA/LMA refrattaria ha individuato che la MTD (Dose Massima tollerata) di bortezomib usato in monoterapia è 1.3 mg/m<sup>2</sup> (36). Risultati preliminari nei bambini con LLA in recidiva e molti studi negli adulti dimostrano che, alla sua MTD, bortezomib può essere combinato con chemioterapia. Attualmente sono attivi uno studio ITCC (ITCC021) e uno studio COG (AALL07P1), entrambi di fase II, in cui bortezomib è utilizzato rispettivamente con chemioterapia standard e con multichemioterapia a blocchi in pazienti pediatriche con LLA in recidiva.

### **D. ANTICORPI MONOCLONALI NON COINVOLTI NEI SEGNALI INTRACELLULARI**

**Blinatumomab** è un anticorpo bispecifico che porta alla distruzione delle cellule leucemiche CD19 positive, creando un "ponte di connessione" tra queste e i linfociti T via CD3. E' in corso uno studio di fase I/II per pazienti in età pediatrica affetti da LLA plurirecidivata o refrattaria che prevede la somministrazione di blinatumomab fino a 5 cicli con successivo trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) nei pazienti che hanno ottenuto remissione di malattia (ITCC027).

**Rituximab**: CD20 è un antigene largamente espresso dalle cellule di linfoma. L'anti CD20 è stato il primo anticorpo monoclonale approvato per il trattamento di patologie neoplastiche (FDA,1997) e oggi è regolarmente inserito nei Protocolli di terapia per pazienti adulti affetti da Linfoma a cellule B. Sia negli adulti che nei bambini Rituximab è anche il trattamento standard per i disordini linfoproliferativi post trapianto (PTLD). Poiché nei linfomi non Hodgkin pediatriche a cellule B vi è un'alta percentuale di risposta con la terapia convenzionale e Rituximab può determinare severi effetti collaterali, è in corso un trial randomizzato internazionale per valutare il potenziale beneficio dell'aggiunta di Rituximab a

chemioterapia standard (Intergroup trial for children or adolescents with-B-cell NHL or B-ALL).

**Epratuzumab** è un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro il CD22, una glicoproteina espressa nel citoplasma delle cellule pre-B e sulla superficie delle cellule B mature IgM+ e IgD+. In uno studio condotto dal COG in bambini con diagnosi di LLA in recidiva è stato dimostrato che l'utilizzo di epratuzumab in associazione a chemioterapia risulta essere efficace e ben tollerato e ha permesso di ottenere la remissione completa nel 75% dei casi (37,38).

**Moxetumomab Pasudotox** è una tossina ricombinante composta dall'anticorpo monoclonale anti-CD22 e dall'esotossina A di *Pseudomonas Aeruginosa*. Uno studio di fase I del gruppo americano di Bethesda condotto in collaborazione con il St. Jude Children's Research Hospital ha presentato i risultati dell'utilizzo di questa immunotossina nelle LLA resistenti/refrattarie del bambino stabilendone una dose con un profilo di tossicità accettabile ed evidenziandone una buona attività in monoterapia (39).

**SNG-30:** un altro potenziale target nei pazienti pediatrici include le cellule di linfoma CD30 positive e quelle di linfoma a larghe cellule anaplastiche (ALCL). L'anticorpo chimerico anti CD30 ha mostrato attività in due studi di fase II condotti rispettivamente in pazienti adulti con Linfoma di Hodgkin (LH) e linfoma anaplastico a larghe cellule (40) e con linfomi cutanei a larghe cellule anaplastici (41). E' in corso uno studio COG in bambini con ALCL CD30 positivo in recidiva (NCT01421667) (6).

**ANTI GD2:** è un anticorpo monoclonale chimerico murino/umano che in vitro induce morte delle cellule tumorali attraverso meccanismi anticorpo-mediati e complemento-mediati. L'anticorpo ch14.18 riconosce il disialoganglioside GD2 presente in diversi tumori umani, tra cui melanoma, neuroblastoma, carcinoma del polmone a piccole cellule, osteosarcoma e sarcomi delle parti molli. La molecola anticorpale chimerica ch14.18SP2/0 è stata testata in studi di fase I/II, da sola o in combinazione con altre terapie tra cui IL-2, dimostrandosi attiva. Facendo riferimento a pregressi studi clinici condotti da SIOP (International Society of Paediatric Oncology) e COG, l'attuale trattamento del Neuroblastoma IV stadio prevede una fase finale di mantenimento con terapia differenziativa con AcMo GD2 in associazione o meno a IL2 e Roaccutan (Protocollo AIEOP NB-AR 01).

## **E. FARMACI INIBENTI L'ANGIOGENESI O DIRETTI CONTRO LO STROMA NEOPLASTICO**

L'angiogenesi tumorale è un processo strettamente controllato dall'interazione di fattori angiogenetici, fattori di crescita, citochine, enzimi e proteine antiangiogenetiche (42) I fattori proangiogenetici facilitano l'invasione delle cellule endoteliali all'interno del tessuto tumorale, tra questi VEGF (vascular endothelial growth factor), bFGF (fibroblast growth factor), PDGF (platelet derived growth factor receptors), IGF (insulin growth factor).

**Bevacizumab** è un anticorpo anti VEGF che è stato testato in vari studi clinici di fase III per il trattamento di alcune neoplasie nel paziente adulto, in particolare nel carcinoma colon-retto metastatico, carcinoma renale, carcinoma della mammella e NCLSC. Recentemente l'FDA ha approvato l'uso di Bevacizumab nel trattamento del glioblastoma refrattario. Studi condotti su modelli animali di tumori pediatrici (rhabdomyosarcoma, neuroblastoma, tumore di Wilms, epatoblastoma) hanno dimostrato che Bevacizumab

inibisce il processo di neoangiogenesi (43). Attualmente l'uso di tale anticorpo nella popolazione pediatrica sta cercando conferme con studi di Fase I e II condotti in pazienti affetti da neoplasie del sistema nervoso centrale, inclusi gliomi di alto e basso grado e recidive extracraniche di tumori solidi, compresi sarcomi e neuroblastoma (43,44).

**Sorafenib** è un inibitore multichinasico attivo per via orale che, in particolare, interferisce con PDGFR, VEGFR e FLT3. E' approvato per il trattamento di seconda linea per il carcinoma renale e, in prima linea, per casi di epatocarcinoma non operabile. Uno studio di Grignani et al del 2011 ha descritto l'attività di Sorafenib nel trattamento di osteosarcoma ad alto grado; al momento attuale sono in corso studi clinici che prevedono l'uso di Sorafenib in adolescenti affetti da osteosarcoma (45). L'utilizzo di sorafenib in combinazione con clofarabina e citarabina in uno studio di fase I in pazienti pediatriche con LMA e LLA ricaduta/refrattaria ha portato a remissione completa il 50% dei pazienti e si è dimostrato ben tollerato (46).

**Sunitinib** e **Pazopanib**: sono due inibitori multichinasici per uso orale. **Sunitinib** inibisce VEGFR, PDGFR, c-KIT, Flt3, CSF-1 (il recettore per colony stimulating factor receptor 1) e il proto-oncogene RET (REarranged during Transfection). Nell'adulto è stato approvato per il trattamento di prima linea di pazienti con diagnosi di tumore renale e per il trattamento di seconda linea di pazienti affetti da GIST resistenti a imatinib. In modelli animali ha mostrato attività di inibizione contro numerosi tumori solidi pediatriche (47,48). Uno studio COG di Fase I sull'utilizzo di Sunitinib in pazienti pediatriche con tumori solidi in recidiva o refrattari non ha ottenuto risultati in termini di risposta, ma ha determinato la massima dose tollerata in pazienti senza pregressa tossicità cardiaca (49). **Pazopanib** inibisce VEGFR 1, 2 e 3, PDGFR  $\alpha$  e  $\beta$  e KIT. E' approvato per il trattamento di prima e seconda linea di pazienti adulti con carcinoma renale metastatico.

Negli ultimi anni le nuove strategie di terapia antineoplastica hanno anche visto lo sviluppo di nuove molecole caratterizzate da azione specifica contro i vari componenti dello stroma neoplastico fra cui nuovi vasi sanguigni e linfatici, cellule immunitarie (linfociti e macrofagi con attività pro e antitumorale) e fibroblasti. **Mepact** è un derivato di sintesi del muramyl dipeptide (MDP), un componente ad azione immunostimolante della parete di batteri Gram+ e Gram-. Le caratteristiche lipofile di MDP ne consentono l'incapsulamento all'interno dei liposomi i quali vengono rapidamente fagocitati dal sistema macrofagico, in particolare a livello epatico e splenico. Tale farmaco è in grado di sviluppare una risposta infiammatoria e immunitaria verso le cellule di osteosarcoma. E' approvato per il trattamento di pazienti con osteosarcoma non metastatico, dopo resezione chirurgica completa in combinazione con chemioterapia post operatoria. Attualmente Mepact viene utilizzato nel Protocollo italiano di prima linea per il trattamento di pazienti con osteosarcoma che presentano espressione di glicoproteina P, fattore prognostico negativo (ISG- OS2).

## **F. ANALOGHI NUCLEOSIDICI**

**Nelarabina** è un pro-farmaco dell'ara-G, analogo della deossiguanosina, che determina l'accumulo di ara-GTP nei blasti leucemici con inibizione della sintesi del DNA e conseguente apoptosi. Nelarabina è attualmente indicata per il trattamento di pazienti affetti da leucemia linfoblastica acuta a cellule T (T-ALL) e da linfoma linfoblastico a cellule T (T-LBL) refrattari o in recidiva dopo trattamento con almeno due regimi di chemioterapia. Uno studio pilota

del COG ha valutato l'aggiunta di Nelarabina alla polichemioterapia in pazienti con nuova diagnosi di LLA T, che è stata ben tollerata e ha permesso di ottenere una sopravvivenza libera da malattia del 73% nei pazienti trattati con nelarabina rispetto al 69% di quelli che non hanno ricevuto Nelarabina (50). Attualmente lo studio Nectar si propone di valutare efficacia e sicurezza di Nelarabina, Etoposide e Ciclofosfamide in pazienti pediatriche con diagnosi LLA o Linfoma T refrattari o recidivati dopo trattamento convenzionale (NCT00981799) (6)..

**Clofarabina** è un analogo purinico di seconda generazione, un ibrido tra Fludarabina e Cladribina, entrambi utilizzati nel trattamento di neoplasie ematologiche. Similmente ai suoi analoghi nucleosidici, Clofarabina trifosfato, mediante inibizione della DNA polimerasi e della ribonucleotide reductasi (RnR), blocca la formazione dei deossiribonucleotidi (deplezione pool dCTP) essenziali per la sintesi del DNA (51). Data la sua struttura chimica presenta un'elevata resistenza alla fosforilasi batterica con conseguente riduzione del rilascio della base alogenata 2-F-adenina che ha attività neurotossica (52). In due studi di Fase II condotti in parallelo in pazienti pediatriche rispettivamente con LLA e LMA recidivata e refrattaria, Clofarabina ha ottenuto risposte nel 39% e 26% dei pazienti, dimostrandosi ben tollerata e priva della neurotossicità osservata con altri suoi analoghi purinici. Ha ricevuto l'approvazione da parte della Food and Drug Administration (FDA) nel 2004 e da parte dell'European Medicine Agency (EMA) nel 2006 ed è attualmente indicata per il trattamento della LLA recidivata/refrattaria in pazienti pediatriche che abbiano ricevuto almeno due precedenti regimi. Il COG ha valutato la combinazione ARA-C e Clofarabina in uno studio di fase I/II in pazienti pediatriche con diagnosi di leucemia acuta in recidiva; lo schema utilizzato è risultato sicuro e ben tollerato (53). Studi di fase II condotti in pazienti pediatriche affetti da LLA refrattaria o con più recidive hanno impiegato Clofarabina in associazione con Ciclofosfamide ed Etoposide, nel regime CLOVE. Lo schema terapeutico è risultato sicuro ed efficace ottenendo un tasso di risposta completa superiore al 50% (54). Dalla necessità di superare i limiti conferiti dalla neurotossicità di Fludarabina, è scaturito uno studio di fase II, attualmente in corso in 6 Centri in Italia (centro coordinatore: O.I.R.M., S.C. Oncoematologia e Centro Trapianti, Torino), che valuta efficacia e sicurezza della combinazione terapeutica Clofarabina, Citarabina e Myocet® (CLA-My) in pazienti pediatriche con diagnosi di LLA in recidiva/refrattaria o di LMA in recidiva/refrattaria/secondaria. I pazienti arruolati riceveranno un primo ciclo CLA-Myocet® (3 dosi di Myocet) e, ad eccezione di quelli che siano in progressione di malattia, un secondo ciclo CLA-My (una sola dose di My il giorno 3). I pazienti che abbiano successivamente ottenuto una RC/RP (Remissione Parziale), qualora dispongano di un donatore compatibile, verranno sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT).

I Protocolli con farmaci innovativi attualmente in uso presso la S.C. Oncoematologia e Centro Trapianti, OIRM-Città della salute e della Scienza di Torino, sono riportati nella tabella 1.

**Tabella 1**

<b>LLA</b>	CA180-372: a phase II multi-center, historically-controlled study of Dasatinib added to standard chemotherapy in pediatric patients with newly diagnosed philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia
	CPCCK412A2114: a phase I/II, open label, dose-escalating study to evaluate the safety, tolerability and pharmacokinetics of twice daily oral Midostaurin and to evaluate the preliminary clinical and pharmacodynamic response in pediatric patients with relapsed or refractory leukemia
	CA180-226: a phase II study of Dasatinib therapy in children and adolescent with newly diagnosed chronic phase chronic myelogenous or with Ph+ leukemias resistant or intolerant to Imatinib
	ITCC021- Bortezomib and childhood relapsed ALL study
	CLA-MY: studio di fase II sull'utilizzo di Clofarabina in combinazione con Citarabina e Doxorubicina liposomiale in pazienti pediatrici con diagnosi di leucemia linfoblastica acuta (LLA) e leucemia mieloide acuta (LMA) in recidiva o refrattaria o di leucemia mieloide acuta secondaria
	Studio no-profit CILI: studio multicentrico di fase II per valutare l'attività e la tossicità della Citarabina Liposomiale nel trattamento di bambini ed adolescenti con leucemia acuta linfoblastica e localizzazione meningea resistente o in ricaduta dopo trattamento sistemico e intrarachideo
<b>LMC</b>	CA180-226: a phase II study of Dasatinib therapy in children and adolescent with newly diagnosed chronic phase chronic myelogenous or with Ph+ leukemias resistant or intolerant to Imatinib
<b>LAM</b>	CPCCK412A2114: a phase I/II, open label, dose-escalating study to evaluate the safety, tolerability and pharmacokinetics of twice daily oral Midostaurin and to evaluate the preliminary clinical and pharmacodynamic response in pediatric patients with relapsed or refractory leukemia
	CLA-MY: studio di fase II sull'utilizzo di Clofarabina in combinazione con Citarabina e Doxorubicina liposomiale in pazienti pediatrici con diagnosi di leucemia linfoblastica acuta (LLA) e leucemia mieloide acuta (LMA) in recidiva o refrattaria o di leucemia mieloide acuta secondaria

<b>OSTEOSARCOMA</b>	ISG OS2 Espressione di ABVB1/P-glycoprotein come fattore per la stratificazione biologica dell'osteosarcoma non metastatico delle estremità: studio prospettico
<b>SARCOMA DI EWING</b>	ISG/AIEOP EW-2: protocollo terapeutico con chemioterapia ad alte dosi, radioterapia, terapia di mantenimento con Ciclofosfamida a basse dosi e anti-COX 2 per sarcoma di Ewing metastatico
<b>RABDOMIOSARCOMA E SARCOMI TESSUTI MOLLI</b>	ROSCHE BO20924C: open label, multicentre, randomized phase II study evaluating the addition of Bevacizumab to chemotherapy for childhood and adolescent patients presenting with metastatic rhabdomyosarcoma and non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma International randomized phase II trial of the combination of Vincristine ad Irinotecan with or without Temozolamide (VI or VIT) in children and adults with refractory or relapsed rhabdomyosarcoma
<b>NEUROBLASTOMA</b>	NB-AR-01 Emend 07: primo studio cooperativo europeo per il neuroblastoma ad alto rischio
<b>TUMORI SNC</b>	Protocol CLDE225C2301 Novartis: a phase III, multi-center, open-label, randomized, controlled study of the efficacy and safety of oral LDE225 versus Temozolomide in patients with Hh-pathway activated relapsed medulloblastoma BO25041/ ITCC-019 / HGG-01: an open-label, randomized, multi-centre comparative study of Bevacizumab-based therapy in paediatric patients with newly diagnosed supratentorial high-grade glioma
<b>RETINOBLASTOMA</b>	RTB AIEOP 012: protocollo diagnostico e terapeutico per il retinoblastoma alla diagnosi
<b>LINFOISTIOCITOSI EMOFAGOCITICA</b>	Prot. NI-0501-04 Novimmune: a pilot, open label, single arm, multicentre study to explore safety, tolerability, pharmacokinetics and efficacy of intravenous multiple administrations of NI-0501, an anti-interferon gamma (anti-IFNY) monoclonal antibody, in paediatric patients with primary Haemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH) which has reactivated
<b>LNH</b>	Intergroup trial for children or adolescents with B-Cell NHL or B-AL: Evaluation of Rituximab efficacy and safety in high risk patients

<b>TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE</b>	Clo3o: clinical phase II trial to evaluate the safety and efficacy of Clofarabine and Treosulfan conditioning prior to peripheral blood stem cells transplantation in paediatric and adult patients with advanced haematological malignancies
	Studio prospettico randomizzato sul ruolo della fotochemioterapia extracorporea pre-condizionamento versus condizionamento standard nella prevenzione della malattia da trapianto contro l'ospite
	Prospective, phase I/II, non-randomized, open label, multicenter study to determine safety and efficacy of Nilotinib in a population with steroid-refractory/or steroid-dependent cGVHD
	Studio clinico di fase II, multicentrico, per la valutazione della sicurezza e dell'efficacia del farmaco Treosulfano nella terapia di preparazione al trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche in pazienti affetti da talassemia major
	DF VOD-2012-01 TUP: guidance for the therapeutic use of Defibrotide for the prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease (VOD) pursuant to the Ministerial Decree of 8 May 2003
<b>TERAPIE DI SUPPORTO</b>	Protocollo 029-01 Merck: a phase IIb, partially-blinded, randomized, active comparator-controlled study to evaluate the pharmacokinetics/pharmacodynamics, safety and tolerability of Fosaprepitant in pediatric patient for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) associated with chemotherapy

## BIBLIOGRAFIA

1. aieop.org
2. Italian cancer figures, report 2012: cancer in children and adolescents. AIRTUM Working Group, CCM, AIEOP Working Group. *Epidem Prev* 2013
3. A Phase II Trial of External Beam Radiation Therapy and Cetuximab Followed by Irinotecan and Cetuximab for Children and Young Adults With Newly Diagnosed Diffuse Pontine Tumors and High-Grade Astrocytomas (POE08-01; Memorial Sloan-Kettering Cancer Center).
4. Study of Erbitux™ (Cetuximab) in Pediatric Patients With Refractory Solid Tumors (Bristol-Myers Squibb).
5. Trial of Cetuximab in Patients With Metastatic and/or Locally Advanced Soft Tissue and Bone Sarcomas (University of Michigan Cancer Center).
6. Clinicaltrials.gov
7. Treatment of children with high grade glioma with nimotuzumab: A 5-y institutional experience. Cabanas R. et al. *Landes Bioscience* 2013.
8. Nimotuzumab for pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas. Massimino M et al. *Expert Opin Biol Ther* 2011.
9. Phase I and pharmacokinetic study of gefitinib in children with refractory solid tumors: a Children's Oncology Group Study. Daw NC et al. *J Clin Oncol* 2005.
10. A single-arm pilot phase II study of gefitinib and irinotecan in children with newly diagnosed high-risk neuroblastoma. Furman WL et al. *Invest New Drugs* 2012.
11. A phase II study of gefitinib and irradiation in children with newly diagnosed brainstem gliomas: a report from the Pediatric Brain Tumor Consortium. Pollack IF et al. *Neuro Oncol* 2011.
12. Pediatric phase I and pharmacokinetic study of erlotinib followed by the combination of erlotinib and temozolomide: a Children's Oncology Group Phase I Consortium Study. Jakacki RI et al. *Clin Oncol* 2008.
13. Phase I trial of lapatinib in children with refractory CNS malignancies: a Pediatric Brain Tumor Consortium study. Fouladi M et al. *JCO* 2010.
14. Imatinib mesylate is effective in children with chronic myelogenous leukemia in late chronic and advanced phase and in relapse after stem cell transplantation. Millot F et al. *Leukemia* 2006.
15. Improved early event-free survival with imatinib in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a children's oncology group study. Schultz KR et al. *JCO* 2009.
16. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. Druker BJ. *N Engl J Med* 2001.
17. Activity of tyrosine kinase inhibitor Dasatinib in neuroblastoma cells in vitro and in orthotopic mouse model. Vitali r et al. *Int J Cancer* 2009.
18. Dasatinib inhibits migration and invasion in diverse human sarcoma cell lines and induces apoptosis in bone sarcoma cell dependent on SRC kinase for survival. Shor AC. *Cancer Res* 2007.
19. Inhibition of mutant FLT3 receptors in leukemia cells by the small molecule tyrosine kinase inhibitor PKC412. Weisberg et al. *Cancer Cell* 2002.
20. Inhibition of FLT3 in MLL. Validation of a therapeutic target identified by gene expression based classification. Armstrong SA et al. *Cancer Cell* 2003.
21. New targets and targeted drugs for the treatment of cancer: an outlook to pediatric oncology. Rossig C et Al. *Pediatric Hematology and Oncology* 2011.

22. A phase I study of the mammalian target of rapamycin inhibitor sirolimus and MEC chemotherapy in relapsed and refractory acute myelogenous leukemia. Perl AE et al. Clin Cancer Res. 2009.
23. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. Hudes G et al. N Engl J Med 2007
24. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial. Motzer RJ et al. Lancet 2008.
25. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Hess G et al. Lancet 2008.
26. Suppression of the shh pathway using a small molecule inhibitor eliminates medulloblastoma in Ptcl (+/-)p53(-/-). Romer JT et al. Cancer Cell 2004.
27. Phase II trial of tipifarnib and radiation in children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine gliomas. Daphne A et al. Neuro Oncology 2011.
28. Phase I Trial and Pharmacokinetic Study of the Farnesyl Transferase Inhibitor Tipifarnib in Children and Adolescents with Refractory Leukemias: a Report From the Children's Oncology Group. Brigitte C. et al. Pediatr Blood Cancer 2011.
29. Safety and activity of Crizotinib for paediatric patients with refractory solid tumours or anaplastic large cell lymphoma: a children's Oncology Group. Pha Poplack et al. Lancet Oncol 2013.
30. [ema.europa.eu](http://ema.europa.eu)
31. [itcc-consortium.org](http://itcc-consortium.org)
32. Low dose decitabine in very high risk relapsed or refractory acute myeloid leukaemia in children and young adults Phillips CL et al. Br J Haematol. 2013.
33. Phase II trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) for refractory cutaneous T-Cell lymphoma (CTCL). Duvic M et al. Blood 2007.
34. A Pediatric Phase 1 Trial of Vorinostat and Temozolomide in Relapsed or Refractory Primary Brain or Spinal Cord Tumors: A Children's Oncology Group Phase 1 Consortium Study. Hummer TR et al. Pediatric Blood and Cancer 2013.
35. A phase I trial of vorinostat and bortezomib in children with refractory or recurrent solid tumors: a Children's Oncology Group phase I consortium study (ADVL0916). Muscal JA et al. Ped Blood Cancer 2013.
36. A phase 1 study of the proteasome inhibitor bortezomib in pediatric patients with refractory leukemia: a Children's Oncology Group study. Horton TM et al. Clinical cancer research. 2007.
37. Chemoimmunotherapy reinduction with epratuzumab in children with acute lymphoblastic leukemia in marrow relapse: a Children's Oncology Group Pilot Study. Raetz EA et al. Journal of Clinical Oncology 2008.
38. Anti-CD22 therapy in acute lymphoblastic leukaemia. Hoelzer D. Lancet Oncol. 2012.
39. A novel anti-CD22 Immunotoxin, moxetumomab pasudotox: phase I study in pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL). Wayne AS et al. Blood 2011.
40. A phase II study of SGN-30 (anti-CD30 mAb) in Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma. Forero-Torres A. et al. Br J Hematol 2009.
41. A phase II study of SGN-30 in cutaneous anaplastic large cell lymphoma and related lymphoproliferative disorder. Duvic M et al. Clin Cancer Res 2009.
42. Hallmarks of cancer: the next generation. Hanahan D et al. Cell. 2011.
43. Phase I trial and pharmacokinetic study of bevacizumab in pediatric patients with refractory solid tumors: a Children's Oncology Group Study. Glade Bender JL et al. JCO 2008.

44. Phase II study of Bevacizumab plus temozolamide during and after radiation therapy for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. Lai A et al. JCO 2011.
45. A phase II trial of sorafenib in relapsed and unresectable high grade osteosarcoma after failure of standard multimodal therapy: an Italian Sarcoma Group study. Grignani et al. Ann Oncol 2011.
46. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the multikinase inhibitor sorafenib in combination with clofarabine and cytarabine in pediatric relapsed/refractory leukemia. Hiroto Inaba et al. JCO 2011.
47. Initial testing (stage 1) of sunitinib by the pediatric preclinical testing program. Maris JM et al. *Pediatr Blood Cancer* 2008.
48. *In vivo* antitumor and antimetastatic activity of sunitinib in preclinical neuroblastoma mouse model. Zhang L et al. *Neoplasia* 2009.
49. Phase I and Pharmacokinetic Study of Sunitinib in Pediatric Patients with Refractory Solid Tumors: A Children's Oncology Group Study. DuBois SG et al. Clin Cancer Res 2011.
50. Pilot study of nelarabine in combination with intensive chemotherapy in high-risk T-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. Dunsmore KP et al. JCO 2012.
51. Biochemical pharmacology and resistance to 2-chloro-2'-arabino-fluoro-2'-deoxyadenosine, a novel analogue of cladribine in human leukemic cells Lotfi K et al. Clin Cancer Res. 1999.
52. 2-fluoro-ATP: a toxic metabolite of 9-β-D-arabinofuranosyl-2 fluoroadenine. Avramis VI et al. Biochem Biopsy Res Comm 1983.
53. AAMLO523: A report from the children's oncology group on the safety of clofarabine in combination with cytarabine in pediatric patients with relapsed acute leukemia. Cooper T et al. Blood 2009.
54. Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide as single-course re-induction therapy for children with refractory/multiple relapsed acute lymphoblastic leukaemia. Locatelli F et al. Br J Haematol. 2009.