

## **"I tumori cerebrali in età pediatrica: dalla caratterizzazione biologico-molecolare allo sviluppo di nuove strategie terapeutiche personalizzate"**

Stefano Gabriele VALLERO, Daniele BERTIN, Maria Eleonora BASSO, Nicoletta BERTORELLO, Franca FAGIOLI

*S.C. ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA E CENTRO TRAPIANTI - A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino, Ospedale Infantile Regina Margherita*

I tumori del sistema nervoso centrale (SNC) sono il gruppo di neoplasie solide più frequenti in età pediatrica e costituiscono circa il 25% di tutti i tumori infantili; la loro incidenza è inferiore solo alle leucemie acute.<sup>1</sup> Secondo il Registro Piemontese dei Tumori Pediatrici, attivo dal 1967, l'incidenza annuale stimata di tumori maligni in età pediatrica in Piemonte è di circa 3-4/100.000 bambini/anno.<sup>2,3</sup>

Non è noto quali siano le cause dello sviluppo delle neoplasie cerebrali pediatriche. Ad oggi, all'interno della popolazione pediatrica generale, sono noti solo due gruppi in cui esiste un rischio aumentato di sviluppo di tumori cerebrali: bambini esposti a radiazioni ionizzanti e bambini con difetti genetici predisponenti (neurofibromatosi di tipo 1 e 2, sindrome di Li-Fraumeni, mutazioni del gene del retinoblastoma, sclerosi tuberosa, malattia di Von Hippel Lindau, ed altre condizioni sindromiche più rare).<sup>1</sup>

In Europa Occidentale, la mortalità dei bambini con diagnosi di tumore si è ridotta del 60% circa dagli anni '60 agli anni '90 del secolo scorso,<sup>4</sup> raggiungendo, nel 1997, il 33% a 5 anni dalla diagnosi per i tumori SNC.<sup>5</sup>

I recenti progressi dell'oncogenomica e della biologia molecolare hanno permesso di comprendere meglio la patogenesi dei tumori cerebrali pediatrici e negli ultimi anni sono stati pubblicati importanti risultati che potenzialmente potrebbero cambiare in modo radicale l'approccio terapeutico a questo gruppo di patologie.

Negli anni '80 del secolo scorso, la conoscenza della biologia dei tumori cerebrali era molto scarsa, al punto che tutti i bambini affetti da neoplasie maligne del SNC venivano trattati nello stesso modo, senza nessuna differenza sulla base dell'istotipo e della localizzazione.

Negli anni successivi, i progressi della ricerca clinica hanno permesso di sviluppare protocolli chemio- e radioterapici modellati sulla base dell'istologia, dell'età del paziente, della stadiazione e della radicalità dell'intervento chirurgico. Tale approccio è stato rifinito nel corso del tempo: il quadro attuale prevede la disponibilità di protocolli terapeutici molto articolati, suddivisi per tipo e sottotipo istologico, grado e stadio della malattia, presenza di residuo postchirurgico o malattia metastatica. Inoltre la radioterapia (i cui effetti collaterali, un tempo

devastanti, sono ora molto più contenuti ed accettabili) è ora divenuto uno strumento raffinato in grado di colpire il tessuto malato e risparmiare in gran parte quello sano.

Nell'ultimo decennio, i farmaci antineoplastici "intelligenti", in grado di identificare un bersaglio biologico preciso e di colpirlo selettivamente, hanno iniziato ad essere utilizzati anche in neuro-oncologia, dapprima sugli adulti e più tardi anche in pediatria. Il loro uso è al momento limitato ad alcuni sottogruppi specifici di tumori cerebrali, ma è probabile, alla luce dei sempre più numerosi progressi nel campo della genetica oncologica, che le indicazioni al loro utilizzo vadano ampliandosi sempre di più.

Descriviamo in seguito alcuni degli approcci più innovativi per il trattamento dei tumori cerebrali, soffermandoci in particolare sui protocolli di ricerca e cura in uso presso il nostro Centro.

### **GLIOMI DI BASSO GRADO**

I gliomi di basso grado (low grade glioma, LGG) sono tumori biologicamente benigni, che in seguito a chirurgia radicale non necessitano di chemioterapia adiuvante. Tuttavia, se si presentano con coinvolgimento delle vie ottiche, o causano un peggioramento della sintomatologia neurologica, è indicato il trattamento con chemioterapia a basse dosi, talvolta associata a radioterapia nel caso di pazienti di età superiore a 8 anni. La risposta alla chemioterapia di questo gruppo di tumori, anche a causa della loro scarsa aggressività biologica, è piuttosto limitata. Uno degli approcci innovativi più promettenti per il trattamento dei pazienti con LGG è l'utilizzo di farmaci antiangiogenetici, in grado di limitare la proliferazione dei nuovi vasi sanguigni che alimentano lo sviluppo e la crescita dei tumori. Il più utilizzato di questi farmaci, il Bevacizumab, è un inibitore del VEGF (vascular-endothelial growth factor) che si è dimostrato efficace nell'indurre risposte cliniche e radiologiche in pazienti con LGG che in precedenza non avevano risposto ad altri trattamenti.<sup>6</sup> Anche nel nostro Centro il Bevacizumab è utilizzato, in associazione con il chemioterapico "Irinotecan", nei pazienti con gliomi delle vie ottiche o con gliomi di basso grado che non rispondono alla terapia convenzionale. I risultati ottenuti nella casistica di pazienti trattati a Torino sono molto incoraggianti e confermano i dati della letteratura.

Nell'ultimo decennio, inoltre, nell'ambito dei LGG è stato possibile identificare alcuni marcatori genetici, e correlare la loro presenza alla risposta alla chemioterapia o alla prognosi (come nel caso del gene MGMT). Nei pazienti adulti sono molto studiate le mutazioni a carico dei geni IDH 1 e 2, e la codelezione 1p/19q degli oligodendrogliomi, ma la presenza di tali alterazioni in ambito pediatrico appare poco frequente e clinicamente poco rilevante.<sup>7</sup>

L'attenzione di ricercatori e clinici è invece attualmente focalizzata sulle alterazioni del gene BRAF, coinvolto nella patogenesi dei LGG e, soprattutto, potenziale "target" molecolare per

terapie innovative. Farmaci che agiscono sulla via metabolica di BRAF sono attualmente in studio per i melanomi ed i tumori polmonari dell'adulto, e saranno presto disponibili per l'utilizzo clinico nei gliomi pediatrici. A breve il nostro Centro sarà probabilmente coinvolto in studi clinici per la sperimentazione di tali farmaci per pazienti con LGG ed alterazioni di BRAF.<sup>8</sup>

## **GLIOMI DI ALTO GRADO**

I gliomi anaplastici e i glioblastomi, sebbene rari in età pediatrica, costituiscono uno dei gruppi di neoplasie a peggior prognosi. Il grado di resezione chirurgica è ad oggi il maggior determinante sulla possibilità di trattamento; successivamente alla chirurgia, tutti i pazienti sono sottoposti a radioterapia locale e a trattamento chemioterapico a basse dosi (solitamente con temozolomide, anche se in passato sono stati utilizzati altri farmaci quali etoposide, vincristina, vinblastina). Alcuni farmaci di nuova generazione sono attualmente inclusi in studi clinici randomizzati e controllati, nella speranza di riuscire a migliorare la prognosi di questo gruppo di pazienti.<sup>9</sup>

Nel nostro Centro è attivo lo studio "HERBY (BO2504)", per il trattamento dei gliomi di alto grado sovratentoriali in cui l'efficacia della terapia convenzionale viene comparata con un trattamento sperimentale basato sull'utilizzo di bevacizumab. Lo studio è multicentrico ed internazionale e i risultati sono attesi nel prossimo futuro.

## **TUMORI INTRINSECI PONTINI**

I tumori intrinseci diffusi del ponte (diffuse pontine intrinsic glioma, DIPG) sono in genere neoplasie maligne di alto grado, diagnosticate quasi esclusivamente in età pediatrica. Insorgono nel ponte e nel tronco cerebrale, strutture che si trovano alla base dell'encefalo e che sono responsabili del controllo di funzioni vitali come ritmo cardiaco e respirazione. Nel tronco cerebrale si trovano inoltre i nuclei dei nervi cranici, che governano alcune delle funzioni sensoriali, il controllo dei muscoli del volto e la deglutizione. I DIPG sono ad oggi malattie incurabili: il 90% dei pazienti con DIPG muoiono entro 2 anni dalla diagnosi. I DIPG non hanno indicazione neurochirurgica a scopo curativo, poiché l'asportazione completa della neoplasia è impossibile, a causa della sua localizzazione e della sua natura infiltrativa all'interno del ponte. Fino ad oggi, il trattamento dei DIPG si è basato sulla radioterapia locale, associata a un mantenimento con chemioterapia a basse dosi, che determinano un allungamento della sopravvivenza solo di alcuni mesi. L'utilizzo di chemioterapia intensiva non si è dimostrato efficace nel migliorare la prognosi. Negli ultimi anni tutti gli sforzi degli oncologi pediatri si sono quindi concentrati nel cercare di garantire ai pazienti con DIPG una qualità di vita accettabile, occupandosi in particolar modo in questi pazienti della terapia palliativa e di supporto.

Tuttavia, recenti studi di oncogenomica stanno aiutando a chiarire alcuni dei meccanismi coinvolti nello sviluppo di questa patologia. Le alterazioni genetiche rilevate più frequentemente includono una mutazione di K27M in H3.3 o H3.1 (riscontrata fino al 78% dei DIPG). Mutazioni a carico di p53 si trovano invece nel 77% dei tumori. Altri studi recenti hanno evidenziato amplificazioni di componenti molecolari della via di segnalazione intracellulare receptor tyrosine kinase/Ras/phosphatidylinositol 3-kinase, ed in particolare del PDGFR-A (platelet-derived growth factor receptor A).<sup>10</sup> Sono stati sviluppati modelli preclinici per lo studio di tali alterazioni, nella speranza di poter presto traslare i risultati in trattamenti farmacologici efficaci nei pazienti con DIPG.

In ambito clinico diversi gruppi di studio stanno cercando di utilizzare farmaci innovativi nel trattamento di questo tipo di tumori. La terapia standard per i pazienti con DIPG consiste in radioterapia associata a temozolomide per os. Il nostro Centro ha aderito ad un protocollo di fase II che prevede, in associazione alla radioterapia, l'utilizzo congiunto di farmaci di recente sviluppo (erlotinib, everolimus e dasatinib) al fine di compararne l'efficacia relativa tra loro e rispetto all'approccio tradizionale. La scelta del braccio di trattamento non è casuale (come in altri studi "randomizzati") bensì guidata dalla genetica delle cellule tumorali del singolo paziente.

### **TUMORE TERATOIDE/RABDOIDE ATIPICO (AT/RT)**

Il tumore teratoide/rabdoide atipico (AT/RT), il cui riarrangiamento a carico del cromosoma 22 (SNH/INI) è patognomonico, è un tumore che insorge in sede cerebellare nei bambini sotto i 3 anni di età e più tipicamente in sede sovratentoriale negli adolescenti. Un tempo era spesso confuso con il medulloblastoma o con forme di tumori neuroectodermici primitivi (PNET) sovratentoriali, a causa del suo eteromorfismo istologico. Tuttavia oggi, grazie alla caratterizzazione genetica, ne è stata riconosciuta la peculiarità e questo tumore è trattato in modo differenziato da PNET e medulloblastomi.<sup>11</sup>

### **MEDULLOBLASTOMA**

Il medulloblastoma, tumore di origine embrionale a localizzazione cerebellare, è il tumore cerebrale maligno più diffuso in età pediatrica. L'affinamento progressivo dell'approccio terapeutico combinato (neurochirurgia, radioterapia, chemioterapia) ha permesso di migliorare la prognosi dei pazienti affetti da questo tumore, che è curabile in circa il 70-75% dei casi. Si tratta sicuramente del tumore SNC pediatrico sul quale i progressi in ambito biologico e genetico sono stati più rilevanti. Sono state identificate alterazioni a carico dei geni WNT e beta-catenina, SHH, amplificazioni di MYC, alterazioni citogenetiche peculiari.

Finora la stratificazione terapeutica era effettuata sulla base del grado di radicalità chirurgica, della presenza di metastasi e del sottotipo istologico. Nei nuovi protocolli, i pazienti riceveranno terapia differenziata anche a seconda dell'assetto genetico del tumore (in particolare in base alla presenza di mutazioni di WNT). È stato possibile identificare, grazie ai profili di espressione genica, 4 gruppi geneticamente distinti di medulloblastoma (WNT, SHH, gruppo 3 e gruppo 4).<sup>12</sup> Comprendere la differente origine genetica dei diversi tipi di medulloblastoma può spiegare perché malattie apparentemente uguali abbiano comportamenti clinici e risposte alla terapia a volte molto differenti tra loro. Inoltre, ciò permette di adattare l'intensità del trattamento alla prognosi del gruppo genetico di riferimento ed apre la strada allo sviluppo di farmaci innovativi. Presso il nostro Centro è aperto il protocollo CLIMB LDE225, per il trattamento dei pazienti con medulloblastoma in recidiva. L'obiettivo dello studio è di valutare l'efficacia del nuovo farmaco (un inibitore della via metabolica del sonic-hedgehog, SHH, alterata nel 30% circa dei medulloblastomi) rispetto ad un trattamento più "tradizionale" con temozolomide. Questo studio è molto promettente, e i risultati avuti nel precedente studio multicentrico di fase II danno nuove speranze ai pazienti affetti da questo tumore e alle loro famiglie.

## **CONCLUSIONI**

Le recenti scoperte in ambito biologico e genomico in neuroncologia pediatrica aprono nuove speranze, mostrando uno scenario in continua espansione ed aprendo la strada a trattamenti innovativi. La terapia dei tumori cerebrali pediatrici ha visto notevoli sviluppi e progressi negli ultimi decenni, ma per alcuni gruppi di pazienti (gliomi di alto grado, DIPG, medulloblastomi ad alto rischio e recidivati) la prognosi rimane ancora molto incerta.

La comprensione delle alterazioni genetiche e molecolari alla base dello sviluppo dei tumori cerebrali ci permetterà, nei prossimi anni, di fornire una terapia progettata ed adattata al profilo genetico del paziente e del suo tumore.

Lo sviluppo di cure personalizzate ed innovative in neuroncologia pediatrica è un obiettivo importante che si sta concretizzando poco a poco e che aprirà nuove prospettive e speranze non solo per i medici e i ricercatori, ma soprattutto per i bambini e gli adolescenti affetti da tumori cerebrali e per le loro famiglie.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Fleming, A. J. & Chi, S. N. Brain Tumors in Children. *Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care* 42, 80–103 (2012).
2. Baussano, I. et al. Expected number of childhood cancers in Italy from 2001 to 2015. *Haematologica* 92, 1258–1261 (2007).
3. Dalmaso, P. et al. Temporal trends in the incidence of childhood leukemia, lymphomas and solid tumors in north-west Italy, 1967-2001. A report of the Childhood Cancer Registry of Piedmont. *haematologica* 90, 1197–1204 (2005).
4. Levi, F., La Vecchia, C., Negri, E. & Lucchini, F. Childhood cancer mortality in Europe, 1955–1995. *Eur. J. Cancer* 37, 785–809 (2001).
5. Bosetti, C. et al. Childhood cancer mortality in Europe, 1970–2007. *Eur. J. Cancer* 46, 384–394 (2010).
6. Couec, M.-L. et al. Bevacizumab and irinotecan in children with recurrent or refractory brain tumors: toxicity and efficacy trends. *Pediatr. Blood Cancer* 59, 34–38 (2012).
7. Buccoliero, A. M. et al. IDH1 mutation in pediatric gliomas: has it a diagnostic and prognostic value? *Fetal Pediatr. Pathol.* 31, 278–282 (2012).
8. Dougherty, M. J. et al. Activating mutations in BRAF characterize a spectrum of pediatric low-grade gliomas. *Neuro-Oncol.* 12, 621–630 (2010).
9. Narayana, A. et al. Bevacizumab in recurrent high-grade pediatric gliomas. *Neuro-Oncol.* 12, 985–990 (2010).
10. Schroeder, K. M., Hoeman, C. M. & Becher, O. J. Children are not just little adults: recent advances in understanding of diffuse intrinsic pontine glioma biology. *Pediatr. Res.* (2013). doi:10.1038/pr.2013.194
11. Reddy, A. T. Atypical teratoid/rhabdoid tumors of the central nervous system. *J. Neurooncol.* 75, 309–313 (2005).
12. Packer, R. J. Risk stratification of medulloblastoma: a paradigm for future childhood brain tumor management strategies. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 11, 124–126 (2011).