

## **Miglioramento della sopravvivenza del neuroblastoma infantile nel periodo 1979 – 2005. Risultati del Registro Italiano Neuroblastoma**

*Improved survival of childhood neuroblastoma between 1979 and 2005: A report of the Italian Neuroblastoma Registry - Journal of Clinical Oncology, 2010. In corso di stampa*

Quanto sopra è la traduzione italiana e l'originale inglese di una pubblicazione comparsa nel 2010 sulla prestigiosa rivista medica *Journal of Clinical Oncology*. I dati riportati nell'articolo dimostrano che i risultati del trattamento del neuroblastoma sono notevolmente migliorati nell'arco di un trentennio. L'articolo è importante perché la letteratura sul neuroblastoma fornisce scarse informazioni su casistiche numerose diagnosticate in un lungo periodo. Alla pubblicazione hanno contribuito i Centri Italiani di Oncologia Pediatrica dell'AIEOP (Associazione Italiana Ematologia ed oncologia Pediatrica), coordinati dall'Istituto Giannina Gaslini, a Genova. Abbiamo intervistato a tale proposito Bruno De Bernardi, fondatore del Gruppo Neuroblastoma AIEOP.

### ***Dott. De Bernardi, ci dica qualcosa del Gruppo Neuroblastoma AIEOP.***

Per farlo, devo esporre (lo farò in breve, lo prometto) la storia dell'Oncologia Pediatrica in Italia, una storia recente perché vede la nascita negli anni '60. A quell'epoca, la guaribilità dei tumori infantili era bassissima, tra il 5 ed il 10%. Proprio allora fecero la loro comparsa i primi farmaci antitumorali, ed iniziò l'integrazione di chemioterapia, chirurgia e radioterapia nei protocolli multidisciplinari, con i quali quella percentuale crebbe rapidamente al 30-40% degli anni '70. Questi progressi indussero i Centri italiani di Oncologia Pediatrica (che in precedenza non comunicavano tra loro) a collaborare sempre più strettamente, adottando gli stessi protocolli di cura e creando delle "banche" dove mettere in comune i dati dei propri pazienti. La collaborazione si concretò in Gruppi di Studio, il primo dei quali (focalizzato sulla leucemia, il tumore più frequente del bambino) si costituì nel 1974. Il Gruppo Neuroblastoma, il primo riguardante un tumore solido, vide la luce l'11 febbraio 1976. All'epoca, la guaribilità per questo tumore era attorno al 30%. Commuove un po' ricordare che il primo protocollo aveva solo sei pagine e le schede di raccolta dei dati erano due: una per la diagnosi ed una per la risposta alla terapia. Che contrasto con i protocolli e le schede di oggi, che sono veri e propri volumi !

### ***Dott. De Bernardi, come è evoluta l'attività del Gruppo Neuroblastoma AIEOP?***

All'inizio, solo un terzo dei Centri italiani aderì al Gruppo, ma fu presto evidente che l' "esserci" consentiva di essere parte di una vasta esperienza culturale e scientifica, e di contribuire attivamente alla ideazione dei nuovi protocolli.

Un momento d'importanza critica per il Gruppo fu quando si comprese che le caratteristiche biologiche del tumore influenzavano il decorso clinico e quindi la strategia terapeutica. Questo rese obbligatorio lo studio di queste caratteristiche in tutti i tumori. A tale scopo venne realizzato un vero e proprio laboratorio *ad hoc*, con sede nel Centro di Biotecnologie Avanzate di Genova, sotto la guida di Gian Paolo Tonini. Ciò fu possibile perché l'Associazione Italiana per la Lotta al Neuroblastoma si sobbarcò da sola il gravoso peso economico dell' iniziativa.

### ***Dott. De Bernardi, ci parli della pubblicazione.***

Abbiamo valutato i risultati del trattamento su 2226 bambini affetti da neuroblastoma diagnosticato nel corso di 27 anni in 22 Centri AIEOP. Il periodo di studio è stato suddiviso in 4 periodi di 7 anni ciascuno per verificare se l'evoluzione dei protocolli terapeutici si è tradotta in un progressivo incremento della guaribilità. Innanzitutto, colpisce che il numero di bambini registrati nei protocolli sia aumentato considerevolmente nel tempo (da 58/anno del primo rispetto ai 102/anno del quarto periodo), dimostrando come il Gruppo abbia esercitato una crescente attrazione nei confronti dei Centri AIEOP (vedi figura 1).

***Dott. De Bernardi, le caratteristiche cliniche dei bambini si sono modificate in modo significativo nel tempo?***

Segnalerei due modificazioni:

1. la percentuale dei bambini in età alla diagnosi inferiore ai 18 mesi è aumentata dal 36% al 48%, come conseguenza della miglior attenzione medica e dell'uso della ecografia pre- e post-natale.
2. i casi di stadio 1 sono aumentati dal 6% al 23% (per le ragioni esposte al punto 1), quelli di stadio 2 sono diminuiti dal 17% all'11%, e quelli di stadio 4 dal 48% al 39%. Purtroppo, la riduzione di percentuale per lo stadio 4 non si è tradotta in una riduzione del numero assoluto.

***Dott. De Bernardi, ci può spiegare come è migliorata la sopravvivenza?***

La figura 2 mostra chiaramente che la sopravvivenza dopo un tempo di osservazione mediano di 10 anni è aumentata dal 35% del periodo 1979-1984, al 53%, 59%, e 65% dei tre periodi successivi. Il miglioramento risulta particolarmente evidente tra il primo e il secondo periodo (dal 35% al 53%). La ragione principale del cambiamento è identificabile, a mio modo di vedere, nel fatto che, a partire dal 1985, si resero disponibili i cateteri venosi centrali, con i quali fu possibile erogare chemioterapie intensive, dare nutrizione parenterale, trasfondere derivati ematici quando necessario, e di curare in modo appropriato le infezioni. Non ultimo, i cateteri hanno modificato profondamente la qualità di vita dei bambini, riducendo drasticamente le punture venose, comprensibilmente poco gradite ai bambini.

***Dott. De Bernardi, ci può mostrare se il miglioramento ha interessato i diversi stadi della malattia?***

La figura 3 illustra i cambiamenti intervenuti per i singoli stadi.

Per quanto riguarda gli stadi 1 e 2, sembra evidente che i risultati, già buoni nel primo periodo, stanno progressivamente avvicinandosi al 100%, grazie al miglioramento delle tecniche chirurgiche.

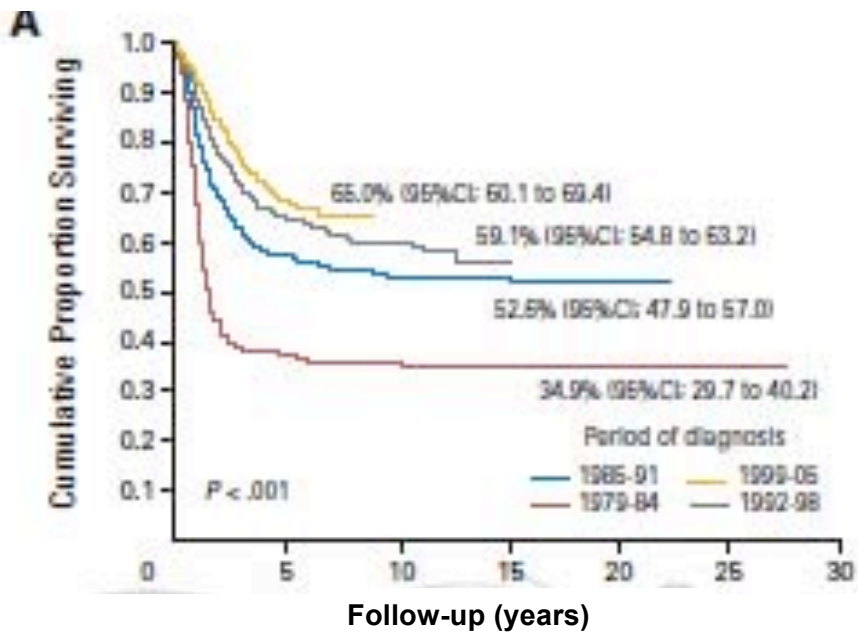
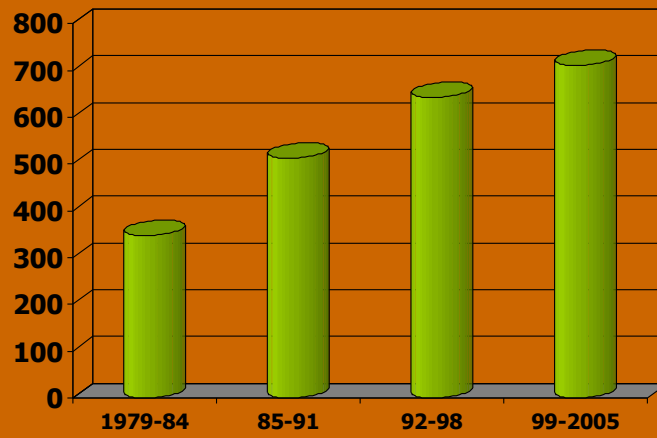
Per lo stadio 3, il miglioramento è stato veramente importante, passando dal 33% all'88%. E' chiaro che il merito principale di questo rilevante progresso è nell'uso della chemioterapia intensiva, cioè nella possibilità di somministrare in modo sicuro elevate quantità di farmaci antitumorali, che conseguente possibilità di asportare chirurgicamente tumori di grandi dimensioni. Non va ovviamente sottovalutato il grande impegno e lo straordinario spirito collaborativo disponibilità dei chirurghi italiani.

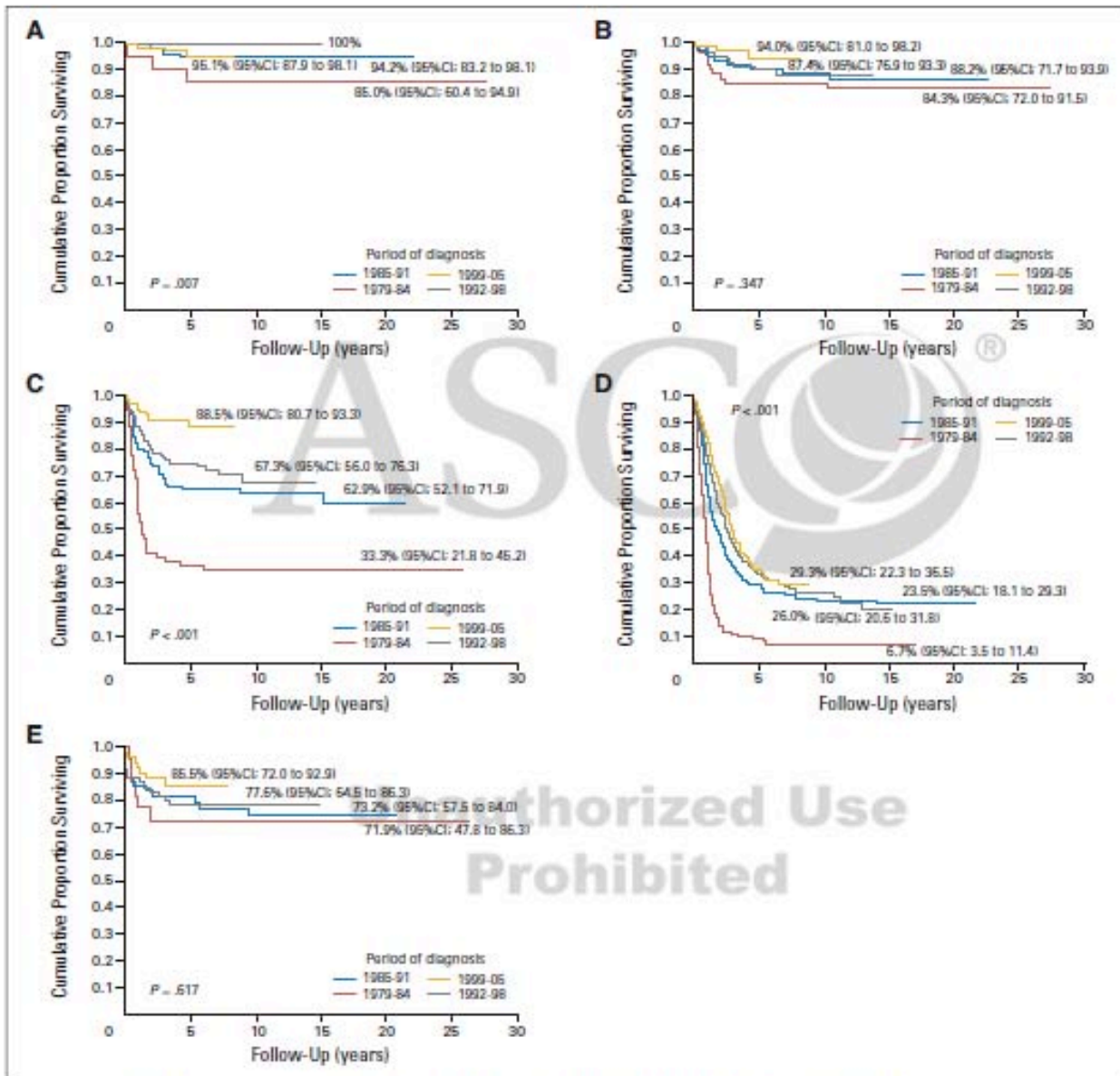
Per quanto riguarda lo stadio 4, un qualche miglioramento si è verificato, visto che la sopravvivenza è passata dal 7% al 29%, ma questa percentuale è lungi dall'essere soddisfacente. Il neuroblastoma stadio 4 continua a rappresentare uno dei maggiori problemi dell'oncologia pediatrica, per i quali la ricerca biologica sta cercando di identificare terapie capaci cioè di distruggere in modo specifico la cellula tumorale.

Concludo con lo stadio 4S, che comprende i bambini di pochi mesi di vita con malattia disseminata al fegato, midollo osseo e cute, che per la maggioranza dei quali tende a regredire spontaneamente, con guaribilità aumentata dal 72% all'85%.

# CASISTICA AIEOP

1979-2005 (n = 2216)





**Fig 3.** Ten-year overall survival by stage and enrollment period. (A) Stage 1; (B) stage 2; (C) stage 3; (D) stage 4; (E) stage 4S.

***Dott. De Bernardi, con questi risultati la missione dell'Associazione Italiana per la Lotta al Neuroblastoma è forse conclusa ?***

No, ancora no. Il miglioramento c'è stato, ma l'opera va continuata e portata a termine. La presente pubblicazione consente di definire gli obiettivi per l'immediato futuro, diciamo per il prossimo decennio:

1. per la malattia localizzata operabile (Stadi 1 e 2), puntiamo alla guarigione per il 100% dei bambini. Ce la possiamo fare, con l'impegno dei vari componenti dell'équipe multidisciplinare.
2. per la malattia localizzata inoperabile (Stadio 3), l'obiettivo è simile, ma bisogna identificare e curare in modo personalizzato i pazienti con caratteristiche cliniche e biologiche sfavorevoli.
3. per la malattia disseminata (stadio 4), dobbiamo sperimentare e validare armi terapeutiche "nuove", capaci cioè di colpire efficacemente le cellule tumorali, che si aggregano in piccoli gruppi nel midollo (foto?), proteggendosi così dall'azione dei farmaci anti-tumorali "tradizionali". Nel mondo, l'impegno della ricerca a questo proposito è quasi spasmodico. Credo ne vedremo a breve i frutti, alla XII Conferenza Mondiale sul Neuroblastoma (ANR Giugno 2010, Stoccolma,) (foto?)

In conclusione, la sfida continua, ma la metà è più vicina.