

NUOVE TERAPIE A BERSAGLIO MOLECOLARE NEI SARCOMI PEDIATRICI E DELL'ADULTO

CENTRO PROPONENTE/SPONSOR dello studio

IFO-IRE Istituto Nazionale Tumori Regina Elena

PRINCIPAL INVESTIGATOR (P.I.):

Dr.ssa Rossella Loria - U.O.S.D. NCBTM

STEERING COMMITTEE

Prof. Gennaro Ciliberto – Direttore Scientifico IRE

Dr.ssa Rita Falcioni – U.O.S.D. NCBTM

Prof. Franco Locatelli – Direttore Dipt. Onco-Ematologia Pediatrica Bambino Gesù

Partecipanti IFO:

Dr. Roberto Biagini – UOC Ortopedia IRE

Dr.ssa Virginia Ferraresi – UOC Oncologia Medica 1 IRE

Dr. Renato Covello – UOC Anatomia Patologica IRE

Dr.ssa Valentina Laquintana – UOC Anatomia Patologica IRE

Dr. Matteo Pallocca – UOSD Biostatistica, Bioinformatica e Clinical Trial Center IRE

Dr.ssa Francesca De Nicola – SAFU IRE

Elaborazione statistica e monitoraggio studi clinici:

Dr.ssa Irene Terrenato

Dr.ssa Federica Falcioni

CENTRO COLLABORATORE:

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Dr. Giuseppe Milano – Dipt. Onco-Ematologia Pediatrica

Dr.ssa Rita Alaggio – UOC Anatomia Patologica

Dr.ssa Rita De Vito – UOC Anatomia Patologica

Dr. Biagio De Angelis – Dipt. Onco-Ematologia Pediatrica

Dr.ssa Concetta Quintarelli – Dipt. Onco-Ematologia Pediatrica

DESCRIZIONE SINTETICA DELLO STUDIO

I sarcomi sono neoplasie che possono svilupparsi sia nei tessuti molli di diverse sedi anatomiche che nelle ossa pertanto sono caratterizzati da una elevata eterogeneità. Sono definiti tumori rari poiché nella popolazione europea si osservano 4-5 casi per 100.000 abitanti e rappresentano circa il 2% di tutte le neoplasie maligne.

Tra i sarcomi ossei, l'osteosarcoma e il sarcoma di Ewing sono le forme più aggressive dal punto di vista della capacità di dare metastasi per via sistemica; metastasi che in molti casi sono virtualmente presenti già al momento della diagnosi iniziale. Per il trattamento della malattia localizzata, la resezione del tumore è la terapia di elezione ed è associata a chemioterapia (somministrata prima e dopo l'intervento chirurgico) e in alcuni casi anche a radioterapia. In caso di malattia metastatica il ruolo del trattamento chemioterapico è generalmente di tipo palliativo.

Negli ultimi anni, grazie alla cosiddetta medicina di precisione sono state introdotte terapie innovative, più mirate ed efficaci per il trattamento di molte neoplasie con un conseguente miglioramento della sopravvivenza globale. Ad oggi il cardine del trattamento dei sarcomi è ancora costituito, come già sottolineato, da farmaci chemioterapici con risultati buoni nella malattia localizzata ma deludenti nella malattia avanzata. Questo "ritardo" nell'introduzione di nuove terapie più efficaci è legato alle difficoltà che si riscontrano nel condurre studi clinici in quanto la bassa incidenza dei sarcomi, associata alla loro eterogeneità, rende spesso molto difficile reclutare un numero sufficiente di pazienti.

Ulteriori studi sono dunque fondamentali per migliorare la cura e, di conseguenza, la prognosi dei pazienti affetti da questi rari sarcomi ossei.

Tra gli approcci terapeutici più innovativi introdotti di recente nella pratica clinica va sicuramente annoverata l'immunoterapia con le cellule CAR-T, ovvero con linfociti T prelevati dal paziente e geneticamente modificati in laboratori specializzati in modo da esprimere nuove molecole di superficie capaci di riconoscere selettivamente dei bersagli chiamati "antigeni tumorali" presenti anch'essi sulla superficie delle cellule cancerose. I linfociti T ingegnerizzati re-infusi nel paziente legano in maniera mirata gli antigeni espressi sulla superficie delle cellule tumorali e ne causano la morte. Affinché un antigene possa rappresentare il bersaglio di elezione nel contesto di approcci come le CAR-T è necessario che sia presente in elevate quantità sulle cellule tumorali e assente nei tessuti sani.

Dopo aver dato risultati eccellenti nel trattamento di leucemie e linfomi sono in corso numerose sperimentazioni per valutare l'efficacia della terapia con le CAR-T nei tumori solidi tra cui anche l'osteosarcoma e il sarcoma di Ewing. Benché i risultati di queste sperimentazioni siano promettenti, vi è la necessità di individuare nuovi bersagli sulle cellule tumorali, per proporre ad ogni paziente con osteosarcoma e/o sarcoma di Ewing la terapia più appropriata.

Inoltre recenti studi, condotti su osteosarcomi e sarcomi di Ewing, hanno dimostrato il ruolo fondamentale svolto dal microambiente tumorale sia nella disseminazione della malattia (formazione di metastasi) che nella capacità del tumore di evadere dalla sorveglianza del sistema immunitario.

Lo studio, **finanziato dall'associazione ALE CON NOI O.N.L.U.S.**, si propone pertanto di analizzare lesioni di osteosarcoma e sarcoma di Ewing, sia pediatriche che dell'adulto, tramite l'utilizzo di metodologie innovative dirette ad identificare nuovi bersagli terapeutici di superficie da utilizzare nell'ambito della terapia con le CAR-T. Ci proponiamo, inoltre, di caratterizzare a fondo il ruolo svolto dal microambiente tumorale sia nella progressione della malattia che nella risposta alle terapie.

Lo studio sarà condotto in collaborazione con l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù.