

**INSTANT
BOOK**



**Neurofibromatosi di tipo 1:
il percorso diagnostico-terapeutico
del neurofibroma plessiforme
in età pediatrica**

Introduzione

La neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) è una malattia genetica rara e complessa, a trasmissione autosomica dominante. Questa sindrome precancerosa aumenta il rischio per chi ne è colpito di sviluppare tumori con una probabilità superiore alla norma. In Italia, almeno 20.000 persone sono affette da neurofibromatosi.

Il neurofibroma plessiforme è certamente la manifestazione più tipica e più disabilitante della neurofibromatosi di tipo 1, interessando infatti circa il 50% dei pazienti affetti da questa malattia genetica. Si tratta di un tipo di tumore benigno che si sviluppa lungo i nervi e si diffonde diffusamente nei tessuti circostanti. Può causare deformità e disfunzioni a causa della sua crescita infiltrante.

Selumetinib è la prima terapia approvata dall'AIFA per il trattamento dei neurofibromi plessiformi sintomatici e non operabili nei pazienti pediatrici con neurofibromatosi di tipo 1, a partire dai tre anni di età.

Per massimizzare i benefici clinici della terapia è cruciale costruire un rapporto di fiducia con pazienti e caregiver. Iniziare il trattamento precocemente è fondamentale per evitare complicazioni e migliorare la qualità della vita a lungo termine e un percorso terapeutico ben definito e personalizzato garantisce cure adeguate per ogni paziente.

Creare una rete tra centri specializzati e non, condividendo esperienze tra gli specialisti, è essenziale per assicurare un trattamento di alta qualità. Infine, potenziare i centri di riferimento con team multidisciplinari e supporto psicologico è vitale per affrontare sia gli aspetti clinici che emotivi della malattia, migliorando così la vita dei pazienti.

Sommario

- 04** Neurofibromatosi di tipo 1:
dove si nasconde la rarità
-
- 11** Storia naturale del neurofibroma plessiforme:
evoluzione e sintomi
-
- 15** Storia di uno SPRINT:
dall'inibizione di MEK al futuro del paziente
-
- 21** Il percorso diagnostico-terapeutico del bambino
con neurofibromatosi di tipo 1
-
- 28** Il punto di vista delle Associazioni di Pazienti
-



Neurofibromatosi di tipo 1: dove si nasconde la rarità

Maria Cristina Diana

*UOC Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari
Centro alta Specialità NF1
IRCCS G. Gaslini, Genova*

La neurofibromatosi di tipo 1, pur essendo considerata una malattia rara, tra queste è una delle meno rare, in quanto ha un'incidenza di un caso ogni 2500-3000 nati. Globalmente i pazienti sono circa oltre 1 milione e mezzo, all'incirca 20.000 in Italia.

Si tratta di una patologia multisistemica; è caratterizzata dalla predisposizione a sviluppare dei tumori, ma presenta molti altri segni e sintomi, che coinvolgono numerosi organi ed apparati. È anche caratterizzata da un'estrema variabilità, che riguarda sia l'evoluzione clinica sia la gravità, anche all'interno di pazienti appartenenti alla stessa famiglia.

L'eziologia della neurofibromatosi di tipo 1

È noto il coinvolgimento del gene NF1 (17q,11.2) nel cromosoma 17; questo gene codifica la neurofibromina, proteina con azione oncosoppressiva in quanto attivante la RAS GTPasi; questa a sua volta entra a far parte della catena dei geni responsabili della cascata RAS-MAPK, correlata a malattie che predispongono al cancro. È il coinvolgimento di questo pathway che determina la predisposizione allo sviluppo di tumori.

Si tratta di una patologia autosomica dominante, a penetranza completa, ma con un'espressività estremamente variabile; il gene NF1 è infatti un gene molto ampio, del quale sono note oltre 3000 varianti. Dal punto di vista genetico, in circa il 50% dei casi la malattia è ereditata da un genitore ma, nei restanti casi, è legata a una mutazione de novo.

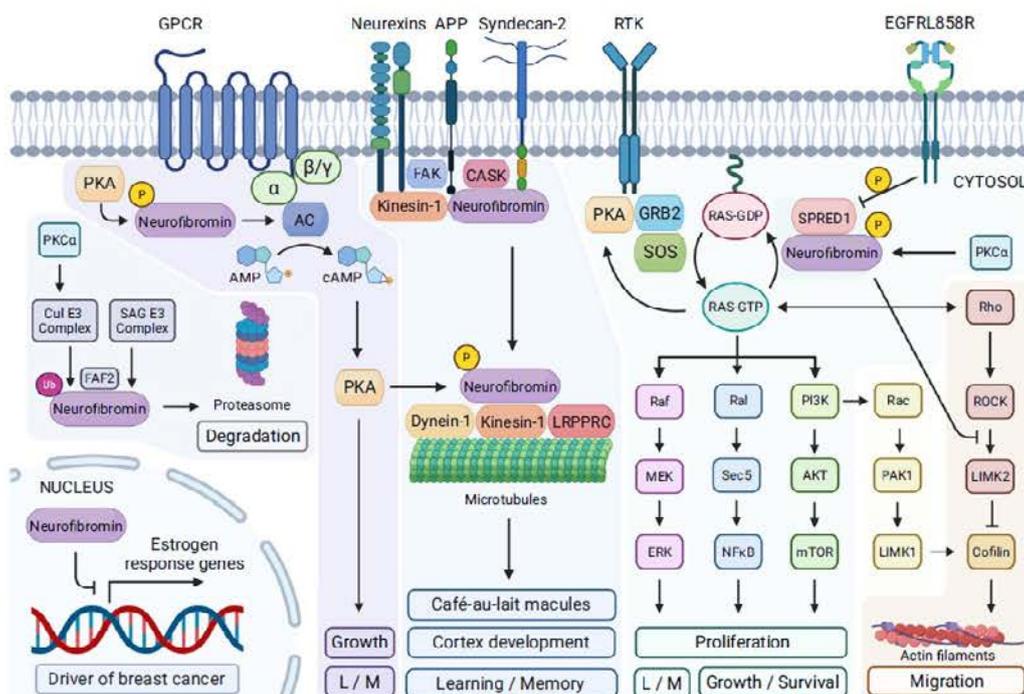


Fig. 3 Signaling pathways downstream of neurofibromin. Neurofibromin is involved in several cell signaling pathways, including the Ras/MAPK, Akt/mTOR, Ral, ROCK/LIMK/cofilin, and cAMP/PKA pathways. From the cytosol to the nucleus neurofibromin regulates many fundamental cellular processes, such as expression of estrogen response genes, proliferation, migration, cortex development, learning and memory (L/M).

La **Figura** evidenzia i diversi pathway della neurofibromina; quello principale per lo sviluppo di neurofibromatosi di tipo 1 coinvolge RAF e MEK e comporta un'iperproliferazione cellulare, causa della complicità più temibile della malattia, il neurofibroma plessiforme.

La sintomatologia e i criteri diagnostici

La neurofibromatosi è una patologia multisistemica; l'interessamento principale riguarda la cute, le ossa, gli occhi e il sistema nervoso.

Se la prima segnalazione di questa patologia data intorno all'anno 1000 dC, solo nel 1881 von Recklinghausen ha definito i tumori benigni della guaina dei nervi come neurofibromi ed è nel 1987, con l'individuazione del gene responsabile, che sono stati formulati i primi criteri diagnostici classici, molto specifici e sensibili per la popolazione adulta, ma con una minore sensibilità in caso di pazienti pediatrici, in quanto c'è una penetranza età-dipendente della neurofibromatosi. Nel frattempo, inoltre, sono stati scoperti nuovi geni e nuove patologie con sindromi simili, con conseguente maggiore difficoltà a riconoscere questa patologia nei pazienti pediatrici e paucisintomatici.

Nel 2021 sono stati quindi formulati nuovi criteri diagnostici da Legius e dai suoi collaboratori. Per porre diagnosi di neurofibromatosi è necessario che il paziente soddisfi almeno due dei seguenti criteri.

Il primo criterio diagnostico è avere almeno sei **macchie caffelatte**, con un diametro uguale o superiore a 0,5 cm in età prepubere o a 1,5 cm in età postpubere. Tali macchie si presentano con bordi netti e sono il primo segno visibile di malattia; sono presenti già alla nascita o si sviluppano entro i primi due anni di vita. Si osservano in oltre il 95% dei pazienti. Costituiscono quindi un segno distintivo e altamente predittivo di neurofibromatosi, anche se altre patologie che si presentano con macchie caffelatte (e di questo bisogna tenere conto in corso di diagnosi differenziale). Possono inoltre aumentare di numero e di dimensioni almeno fino all'adolescenza.

La **lentiginosi** si presenta con macchie molto piccole, di 1-3 mm di diametro, di solito a livello ascellare, inguinale, sottomammario o al collo. Queste sono il secondo segno visibile di patologia, presente in circa il 90% dei pazienti in età pediatrica, e compaiono di solito verso i 2-3 anni.

Un altro criterio diagnostico è il **glioma delle vie ottiche**, il tumore più frequente nella neurofibromatosi pediatrica. Si verifica in circa il 20% dei pazienti, ma forse il dato è sottostimato; la diagnosi avviene solitamente verso i quattro anni e mezzo ma

sicuramente ci sono dei bambini che già sotto i 3 anni cominciano a presentare dei sintomi, siano essi visivi (quali nistagmo, edema, ridotta acuità visiva, strabismo) ma anche endocrinologici (quali pubertà precoce) o segni neurochirurgici (quali l'aumento della pressione intracranica): la presenza di questi sintomi può consentire di effettuare una diagnosi più precoce. L'atteggiamento nei confronti di queste formazioni è comunque di vigile attesa o di monitoraggio e la chemioterapia è riservata solo in una piccola percentuale dei casi, quando la crescita del glioma è veramente importante e va a danneggiare il nervo ottico. La terapia chirurgica viene indicata solo nelle complicanze neurochirurgiche o in situazioni deturpanti, quando il glioma coinvolge l'orbita o l'occhio. La radioterapia è assolutamente sconsigliata per le complicanze che ne possono derivare.

A livello oculare possono essere presenti i **noduli di Lisch**, amartomi dell'iride benigni e asintomatici; di solito compaiono verso gli 8 anni di età e sono presenti nel 50% dei pazienti in età pediatrica e nel 90% degli adulti. Sono visualizzabili tramite la lampada a fessura e il reperto di due o più noduli di Lisch è considerato un criterio diagnostico.

Un criterio diagnostico inserito recentemente è il riscontro di **anomalie della coroide**, ovvero i noduli coroideali che si possono vedere tramite l'OCT; si tratta di una proliferazione delle cellule di Schwann e dei melanociti, che si osserva in tempi più precoci rispetto ai noduli di Lisch. Queste anomalie si presentano anche in pazienti sani, ma in questi di solito sono singole anomalie, mentre nella neurofibromatosi tipicamente sono multiple e bilaterali. L'82% dei pazienti presenta noduli coroideali.

A livello osseo, un segno distintivo è la **displasia dello sfenoide**, un difetto di ossificazione primaria a livello della grande ala; può essere monolaterale e spesso è asintomatica. Si tratta di una lesione congenita, ma può essere evidente dopo due anni di vita e provocare una distruzione orbitale, con conseguente grave deturpazione, esoftalmo e deformità facciale. Si può anche accompagnare a un neurofibroma plessiforme dell'orbita, condizione che risulta come criterio unico. Altre displasie ossee possono essere l'incurvamento anterolaterale della tibia e la displasia delle ossa lunghe, che si verifica in circa il 5% dei pazienti con NF1. Il sito più frequente è la tibia, della quale si osserva la curvatura nel 3-4% dei pazienti con NF1. Altri siti coinvolti possono essere l'ulna, il radio e il perone. Di solito la displasia delle ossa lunghe è unilaterale ed è già evidente nel primo anno di vita. La **pseudoartrosi congenita della tibia** è peculiare della neurofibromatosi, in quanto vi è associata nell'85% dei casi.

Altri segni cutanei sono i **neurofibromi cutanei**, di dimensioni variabili da pochi millimetri a 2-3 cm; hanno una consistenza molle e sono pedunculati. Possono comparire durante l'adolescenza e aumentare con l'età e sono presenti nella quasi totalità degli adulti. Sono tumori benigni, ma possono dare un im-

portante problema estetico, perché sono molto visibili e a volte possono provocare prurito per la presenza di mastociti. Possono essere pochi, ma a volte molto numerosi e presenti in diverse parti del corpo. Spesso asintomatici, talvolta possono essere dolorosi e provocare parestesie e sintomi da compressione, soprattutto se sono di grosse dimensioni. Possono essere trattati con la chirurgia, il laser o l'ablazione a radiofrequenza, ma bisogna ricordare l'importante rischio di recidiva o gli esiti cicatriziali in caso di interventi su neurofibromi di grosse dimensioni o particolarmente numerosi.

I **neurofibromi plessiformi** sono la complicanza più temibile della neurofibromatosi: sono abbastanza frequenti, nel 40-60% dei pazienti con NF1. Seguono il decorso dei nervi e dei plessi nervosi e formano delle lesioni multinodulari che inglobano diversi fascicoli e formano una "bag of worms", un "groviglio di vermi" che può essere molto invasivo; spesso la cute sovrastante i neurofibromi plessiformi può essere iperpigmentata con eccessiva crescita pilifera. Sono caratterizzati da una crescita altalenante, con una crescita molto rapida, quasi esponenziale alternata a dei periodi di quiescenza. Sono benigni, ma possono dare importanti deficit in quanto, se vicini a degli organi vitali, possono provocare un effetto massa e creare difficoltà alla deglutizione, comprimere le vie aeree, causare problemi a livello sfinteriale ma soprattutto provocare dolore neuropatico. Significativo è anche l'impatto psicologico, in quanto possono provocare una grave deturpazione. Nel 5-10% dei casi è inoltre possibile una degenerazione con sviluppo di tumore maligno delle guaine nervose periferiche.

Tra i criteri diagnostici non bisogna dimenticare anche la presenza di una variante patogenetica della NF1, così come la presenza di un genitore affetto da neurofibromatosi.

La presentazione clinica

La neurofibromatosi si può presentare in diversi organi e apparati; a livello osseo, oltre ai problemi che sono considerati criteri diagnostici, si può avere: scoliosi, macrocefalia, pectus excavatum (in letteratura presente in meno dell'1% dei pazienti, ma i dati clinici fanno pensare a percentuali maggiori).

Oltre al glioma del nervo ottico, si possono presentare altri tumori gliali del sistema nervoso centrale, ma anche sindromi mielodisplastiche, leucemie (in particolare la leucemia mielomonocitica giovanile), carcinoma mammario, tumori gastrointestinali e la complicanza più temuta, i tumori maligni delle guaine dei nervi periferici.

Si possono presentare problemi cardiovascolari, in particolare la stenosi dell'arteria renale, a volte associata a ipertensione, ma anche ipertensione essenziale, stenosi dell'arteria polmonare o coartazione aortica. Merita un approfondimento particolare la

sindrome di moyamoya, un disordine cerebrovascolare che, in associazione con la neurofibromatosi, ha una prevalenza dello 0,6%; l'avvento di esami di neuroimaging più precoci rispetto a un tempo ha aumentato il numero delle diagnosi. Si tratta di una progressiva occlusione dell'arteria carotide interna, con la formazione di un'anomala rete cerebrovascolare di compenso che determina un aspetto cosiddetto "a nuvola di fumo". Può essere completamente asintomatica o presentare come unici sintomi quelli connessi alle eventuali lesioni ischemiche. È fondamentale una diagnosi precoce perché il trattamento con aspirina o la rivascolarizzazione diretta, indiretta e combinata può essere utile a evitare lesioni ischemiche nelle zone ipoperfuse.

I principali problemi endocrinologici che si possono presentare sono la pubertà precoce, presente nel 40% dei pazienti con glioma dei nervi ottici, e la bassa statura, ma si osserva anche deficit di ACTH e sindromi di iperaccrescimento.

Tra le problematiche neurologiche meritano un approfondimento gli **UBOs** (*Unidentified Bright Objects*, oggetti luminosi non identificati), in quanto sono patognomonic della neurofibromatosi: la loro presenza alla risonanza magnetica in sostanza conferma la diagnosi, al punto tale da essere stati proposti proprio come criterio diagnostico. Si tratta di lesioni iperintense, di solito asintomatiche, che si osservano a livello dei nuclei della base, del tronco encefalico, del talamo e della sostanza bianca sottocorticale; non danno effetto massa e non hanno un correlato clinico. Possono essere responsabili di deficit dell'attenzione e dell'apprendimento, di cui è affetto una discreta percentuale di casi di pazienti con neurofibromatosi, e di epilessia.

Altre manifestazioni cutanee sono gli xantogranulomi e il nevus anemico.

La gestione clinica dei pazienti con neurofibromatosi

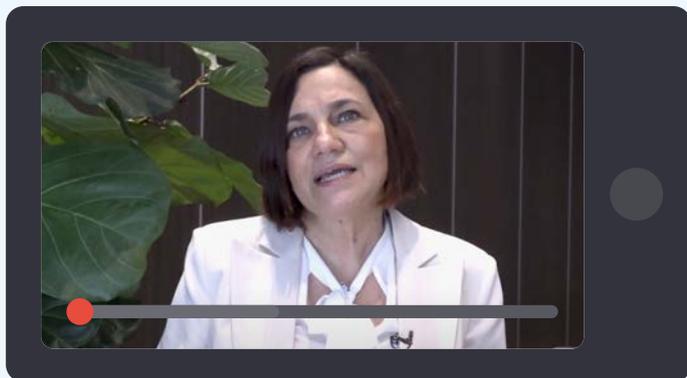
In questi pazienti è fondamentale un approccio multidisciplinare, visto la complessità dei sintomi e dei segni che la malattia presenta; solo un team multispecialistico può infatti garantire un riconoscimento e una diagnosi precoce, fornire un trattamento appropriato e soprattutto offrire un accompagnamento al paziente per alcuni aspetti della neurofibromatosi, a volte anche solo estetici ma che per questo hanno un grande impatto psicologico.

Inoltre, l'imprevedibilità di questa patologia è determinata soprattutto dal fatto che manca una terapia risolutiva e impone controlli periodici multidisciplinari, con l'invio a un centro di riferimento a fronte della diagnosi o anche solo del sospetto di malattia; tutto questo è ancora più fondamentale adesso che esiste un trattamento farmacologico per i neurofibromi plessiformi.

Neurofibromatosi di tipo 1: dalla diagnosi alla cura, importanza di un percorso multidisciplinare

Dott.ssa Maria Cristina Diana

La neurofibromatosi di tipo 1 è una rara malattia genetica multisistemica con un'incidenza di circa 1 su 2500/3000 nuovi nati, in Italia sono circa 20mila ad oggi le persone che ne sono affette. Questa è una malattia complessa caratterizzata da numerosi segni e sintomi che colpiscono vari organi e apparati dell'organismo. Tra le manifestazioni cutanee troviamo la presenza di macchie color caffelatte, a livello oculare sono riscontrabili i noduli di Lisch e i noduli coroideali, ci possono essere anche manifestazioni a livello osseo come, ad esempio, la displasia dello sfenoide. La patologia si caratterizza per un'elevata predisposizione allo sviluppo di tumori. Questi tumori sono di natura benigna e tra questi troviamo il glioma del nervo ottico, neurofibromi cutanei e neurofibromi plessiformi. Proprio per il trattamento di quest'ultima complicanza è stato da poco approvato in Italia, selumetinib, un nuovo farmaco per il trattamento dei neurofibromi plessiformi sintomatici non operabili. Approfondiamo questi temi con la dottoressa Maria Cristina Diana che abbiamo incontrato a Milano a margine di un evento che ha trattato proprio questi argomenti.



CLICCA E GUARDA IL VIDEO

Durata: 09' 12"



**Storia naturale
del neurofibroma
plessiforme:
evoluzione e sintomi**

Marina Macchiaiolo

*UOC Malattie Rare e Genetica Medica
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - Roma*

La neurofibromatosi di tipo 1 è una patologia nota da tempo e la possibilità di diagnosi era relativamente agevole, pur trattandosi di una malattia rara; l'eventuale terapia era però unicamente sintomatica mentre non erano disponibili opzioni terapeutiche approvate per un vero e proprio trattamento delle cause. Le novità terapeutiche di questi ultimi anni hanno migliorato le prospettive, soprattutto per la complicità più grave della malattia, il neurofibroma plessiforme, un tumore benigno dei nervi periferici contraddistinto da un pattern di crescita plessiforme.

Il riscontro dei neurofibromi plessiformi

In letteratura la frequenza dei neurofibromi plessiformi risulta molto varia: a seconda degli studi sembra andare dal 20 a oltre il 50% dei pazienti con neurofibromatosi.

La distribuzione è quasi equivalente tra i due sessi, mentre si è osservata una distribuzione bimodale riguardo l'età di identificazione di neurofibroma plessiforme sintomatico, con due picchi intorno ai 3 e agli 11-18 anni; questo andamento bimodale è comprensibile se si considera che la maggior parte dei neurofibromi plessiformi sono congeniti e vanno incontro a crescita nelle fasi di maggior sviluppo.

La localizzazione e la sua correlazione con sintomatologia e gravità

La sintomatologia è più frequente quando il neurofibroma presenta specifiche localizzazioni, soprattutto a livello di testa-collo, mentre diminuisce nel momento in cui sono coinvolte le estremità, il tronco e il mediastino.

I neurofibromi plessiformi a livello della testa e del collo possono presentarsi in modo molto variabile, da condizioni molto lievi a invalidanti, in quanto possono arrivare a causare deformazioni estreme e portare al coinvolgimento di strutture vitali; un esempio può essere la presenza di un neurofibroma a livello del volto e soprattutto dell'orbita.

La sintomatologia è spesso causata da compressione, con lesioni deturpanti, erosione ossea e coinvolgimento d'organo; la compressione delle radici nervose spesso comporta dolore neuropatico.

Sono meno sintomatici i neurofibromi plessiformi delle regioni paravertebrali e degli arti inferiori, mentre le forme che coinvolgono il torace possono causare sintomatologie piuttosto importanti, con compressione delle alte e basse vie aeree o del pericardio.

Complicanze comuni della neurofibromatosi di tipo 1 con neurofibromi plessiformi includono dolore nel 35% dei casi, deturpazione nel 30% dei casi, crescita nel neurofibroma plessiforme nel 13% dei casi, e compromissione della funzionalità motoria. Il dolore caratterizza più frequentemente la popolazione adolescente e adulta rispetto a quella pediatrica, che prova normalmente dolore solo in presenza di grossi volumi.

La crescita dei neurofibromi plessiformi è maggiore nei pazienti più giovani e il tasso di crescita è correlato a un maggior volume tumorale totale. Non si evidenzia invece alcuna differenza statisticamente significativa nei tassi di crescita del neurofibroma plessiforme in età peripuberale e puberale.

Il dolore in generale andrebbe caratterizzato in modo preciso, perché dovrebbe essere considerato un campanello di allarme molto importante per la possibile evoluzione verso il tumore delle guaine nervose, una delle evoluzioni più temibili, con una probabilità di sviluppo nel corso della vita che varia tra l'8 e il 13%. Il cambiamento della tipologia di dolore dovrebbe infatti guidare gli approfondimenti diagnostici necessari a intercettare precocemente questa grave complicanza e potrebbe quindi cambiare la prognosi del paziente. Occorre notare che uno studio retrospettivo ha riconosciuto il tumore delle guaine nervose come la causa di morte prevalente in pazienti sintomatici.

Si tratta di tumori aggressivi e mortali, con un'alta incidenza di metastasi e un tasso di sopravvivenza generalmente inferiore a 5 anni. Oltre l'80% dei pazienti con tumore delle guaine nervose presenta un neurofibroma benigno coesistente o preesistente, il che suggerisce che i neurofibromi plessiformi possono evolvere in tumori delle guaine nervose.

Quale qualità della vita?

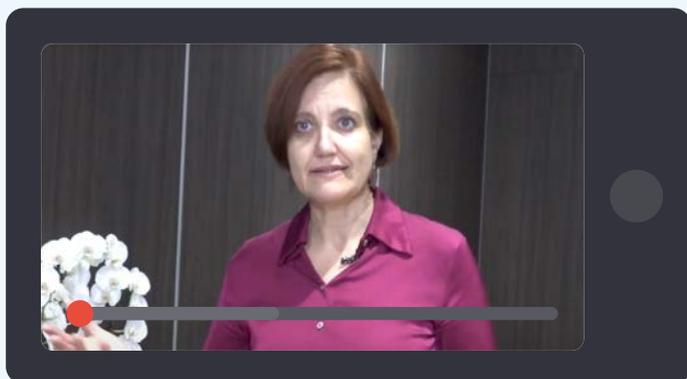
Parlando di malattie che possono essere deturpanti, è facile comprendere che queste abbiano un impatto anche significativo sulla qualità della vita.

Per quanto riguarda l'impatto dei neurofibromi plessiformi sulle persone, gli studi sulla qualità della vita evidenziano che sintomi d'ansia e grandi volumi tumorali sono predittivi di interferenza del dolore nella vita quotidiana; quest'ultimo e lo stress sociale sono predittivi di scarsa qualità della vita.

L'impatto sulla qualità della vita dell'interferenza del dolore, della gravità della malattia e dei problemi socio-emotivi evidenzia l'interazione tra stato fisico e psicologico nei pazienti con neurofibromatosi di tipo 1 e neurofibromi plessiformi.

Dopo la diagnosi, inoltre, il paziente spesso è spaventato dalle informazioni e inizia a documentarsi in rete, trovando immagini

che lo proiettano verso la condizione peggiore, che non sempre è la realtà. Una corretta comunicazione al paziente deve allora prevedere anche una comprensione delle percentuali di rischio connesse allo sviluppo delle diverse forme della malattia.



CLICCA E GUARDA IL VIDEO Durata: 08' 49"

Svolta nel trattamento dei neurofibromi plessiformi non operabili: approvato selumetinib

Dott.ssa Marina Macchiaiolo

I neurofibromi plessiformi sono dei tumori benigni che possono crescere in qualsiasi distretto corporeo, possono comportare gravi problemi per le persone che ne sono affette a causa delle dimensioni considerevoli che possono raggiungere o della parte che colpiscono. Possono determinare un impatto significativo sulle funzioni motorie e sulle funzioni degli organi interessati. Questi neurofibromi plessiformi sono una delle principali complicanze della neurofibromatosi di tipo 1, si sviluppano in una percentuale variabile tra il 30 e il 50% delle persone malate. Questa condizione può essere anche piuttosto grave e incide profondamente sulla qualità di vita delle persone che ne sono colpite. fino a poco tempo fa l'unica opzione era l'intervento chirurgico, quando possibile effettuarlo. C'è però stata una svolta: a gennaio 2024 è stato approvato in Italia un nuovo farmaco, selumetinib, utilizzabile per il trattamento dei neurofibromi plessiformi sintomatici inoperabili. Questa nuova opzione terapeutica ha permesso una svolta nel trattamento di questa complicanza. Ci siamo fatti spiegare questi argomenti dalla dottoressa Marina Macchiaiolo che abbiamo incontrato a Milano a margine di un evento incentrato proprio su queste tematiche.



**Storia di uno SPRINT:
dall'inibizione di MEK
al futuro del paziente**

Enrico Opocher

*UOC Oncoematologia Pediatrica,
Azienda Ospedaliera Università degli Studi di Padova*

Selumetinib è la prima terapia rimborsata da AIFA per il trattamento dei neurofibromi plessiformi sintomatici e non operabili nei pazienti pediatrici con neurofibromatosi di tipo 1, a partire dai tre anni di età. Il farmaco blocca gli enzimi specifici (MEK1 e MEK2), coinvolti nello stimolo alla crescita delle cellule. Nella neurofibromatosi di tipo 1, questi enzimi sono iperattivi e fanno sì che le cellule tumorali crescano in modo sregolato. Bloccando questi enzimi, selumetinib rallenta la crescita delle cellule tumorali.

I primi dati clinici su selumetinib sono emersi dallo studio SPRINT, un trial accademico lanciato dal National Cancer Institute di Bethesda. Già nello studio di fase 1, mirato a valutare la tossicità e la dose ottimale del farmaco, si erano osservate risposte radiologiche molto significative. Nello studio, circa il 70% dei pazienti aveva mostrato una riduzione del volume del neurofibroma e ciò rappresenta un dato significativo. È interessante notare che sono state osservate risposte cliniche radiologiche a vari livelli di dosaggio, anche se in alcuni casi si è verificata una ricrescita del tumore quando il farmaco veniva interrotto per tossicità o le dosi dovevano essere ridotte.

La dose identificata nello studio di fase 1 è stata di 25 mg/m² di superficie corporea ogni 12 ore, sulla base della tolleranza e della sicurezza del farmaco. Gli effetti collaterali principali identificati nello studio di fase 1 erano prevalentemente lievi o moderati, con una frequenza maggiore di eventi a livello gastrointestinale.

Successivamente si è passati allo studio di fase 2, mirato a valutare la risposta oggettiva al trattamento, con il coinvolgimento di un numero maggiore di pazienti. Mentre nella fase 1 i soggetti arruolati erano circa 24, nella fase 2 sono stati valutati 50 pazienti, di età compresa tra 2 e 18 anni, con neurofibroma plessiforme definito come inoperabile e sintomatico.

Lo studio di fase 2 è stato condotto in aperto, a braccio singolo, senza un gruppo di controllo randomizzato, con la dose identificata di 25 mg/m². Gli endpoint principali erano di tipo radiologico, basati su criteri volumetrici definiti dal gruppo nordamericano REiNS [Response Evaluation in Neurofibromatoses and Schwannomatoses]. Gli endpoint secondari miravano a valutare la durata della risposta, la sicurezza, la farmacodinamica/farmacocinetica, il miglioramento clinico e la qualità della vita.

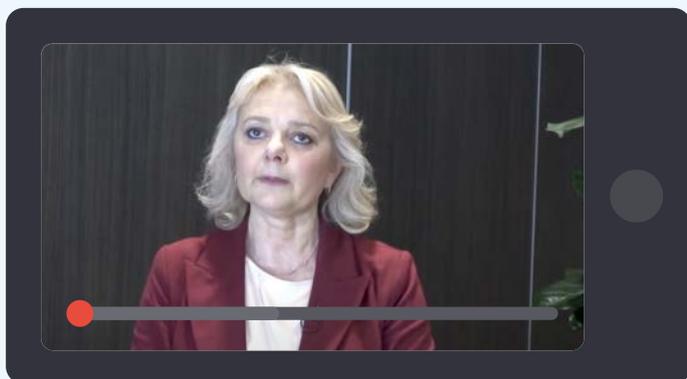
I pazienti avevano un'età variabile tra 2 e 18 anni, con un numero mediano di sintomi o morbilità di circa tre, indicativi di un carico sintomatico piuttosto significativo. Metà di questi pazienti aveva mostrato una progressione della malattia prima dell'inizio del trattamento.

Risultati di efficacia

È interessante notare che il volume dei neurofibromi plessiformi era molto variabile. Tutti i pazienti hanno mostrato una risposta. I pazienti sottoposti a trattamento per un periodo più lungo hanno mostrato una risposta più significativa. In termini quantitativi, si è osservata una riduzione volumetrica di circa il 30% rispetto al volume iniziale.

Non ci sono state risposte complete, ossia non si è mai assistito a una scomparsa totale del neurofibroma. Tuttavia, il tasso di risposta si è confermato simile a quello osservato nella fase 1, con circa il 70% di risposte parziali. Un altro aspetto interessante è il tempo della risposta: il tempo mediano per una risposta radiologica del 20% era di circa 8 cicli, mentre la "best response" poteva richiedere fino a 16 cicli. Questo implica che il beneficio radiologico in termini di riduzione volumetrica richiede spesso un tempo prolungato, che veniva spesso preceduto da un beneficio clinico.

Il confronto principale dei dati dello studio Sprint è stato effettuato con un gruppo di popolazione storica di pazienti con neurofibromatosi di tipo 1 di un braccio di confronto (storia naturale) di un studio randomizzato e meno recente. Sebbene il confronto sia storico (e quindi indiretto), si nota un netto ed inequivocabile miglioramento della progressione libera da malattia nei pazienti trattati con selumetinib, rispetto alla tendenza a una crescita, seppure variabile, nei pazienti non trattati.



CLICCA E GUARDA IL VIDEO

Durata: 06' 26"

Neurofibromi plessiformi non operabili: un nuovo farmaco cambia la vita dei pazienti

Dott.ssa Veronica Saletti

La neurofibromatosi di tipo 1 è una malattia genetica, rara, multisistemica che coinvolge diversi organi e apparati dell'organismo. Questa patologia può avere diverse complicanze e circa il 50% delle persone che ne è affetta sviluppa i neurofibromi plessiformi, un tipo di tumore benigno della guaina dei nervi periferici. Questo tumore, per quanto benigno, può causare, in base alla sede di insorgenza e alle dimensioni che assume, delle sequele molto significative per il paziente. Fino a poco tempo fa l'unica soluzione disponibile era l'opzione chirurgica ma questo tipo di soluzione in alcuni casi non è praticabile a causa delle caratteristiche del neurofibroma plessiforme o della sua sede di insorgenza o comunque non sempre è completamente risolutiva. Per fortuna è disponibile e rimborsato in Italia da febbraio 2024 un nuovo farmaco che ha permesso una svolta nel trattamento dei neurofibromi plessiformi sintomatici non operabili. Noi ne abbiamo parlato con la dottoressa Veronica Saletti che abbiamo incontrato a Milano in occasione di un evento che ha trattato proprio questi temi.

Risultati di sicurezza

Nello studio di fase 2 sono stati confermati i principali effetti indesiderati del trattamento, di tipo dermatologico: rash maculopapulare nei bambini piccoli e rash acneiforme o follicolite nei ragazzi in età post-puberale.

Sono stati descritti anche effetti gastrointestinali, effetti a livello ungueale e alterazioni laboratoristiche, con frequenti alterazioni asintomatiche nei livelli di CPK (creatinchinasi) e, più raramente, alterazioni delle transaminasi o della conta dei neutrofili. Analizzando il timing dell'insorgenza di questi effetti indesiderati, si è osservato fin dai primi cicli di trattamento un aumento degli effetti cutanei, come rash acneiforme o paronichia, e l'elevazione della CPK. Questi effetti tendevano a mitigarsi nei cicli successivi, raggiungendo una stabilità relativa nel tempo.

I ricercatori dello studio SPRINT hanno recentemente combinato i dati dei pazienti arruolati nella fase 1 e nella fase 2, estendendo il periodo di monitoraggio e follow-up, per analizzare l'andamento dei pazienti nel tempo, la durata del trattamento e i profili di sicurezza ed efficacia.

Dopo una mediana di trattamento di quasi 6 anni è stato confermato che la maggior parte degli effetti indesiderati era di grado 2 o inferiore. Spesso è stata necessaria una modulazione della dose a causa di questi effetti collaterali, mentre circa il 10-11% dei pazienti ha dovuto interrompere definitivamente il trattamento a causa della gravità degli effetti collaterali. È importante considerare che, nel follow-up a lungo termine, alcuni effetti indesiderati noti potevano riapparire, rendendo necessario un monitoraggio continuo durante tutto il trattamento.

Le tossicità gravi hanno richiesto l'interruzione del trattamento nell'11% dei pazienti e sono state legate a varie problematiche come mucosite, nausea significativa, e aumento della CPK, sebbene prevalentemente asintomatico. In qualche caso, è stata descritta una tossicità cardiaca con riduzione della frazione di eiezione, che in tutti i pazienti è risultata sostanzialmente asintomatica e, nella maggior parte dei casi, si è stabilizzata nel corso del tempo senza richiedere particolari modulazioni o interruzioni della terapia.

Confrontando i pazienti della fase 1 con quelli della fase 2, si è evidenziata una curva di apprendimento dei clinici coinvolti nello studio clinico che ha permesso di migliorare la gestione e la prevenzione degli effetti collaterali. Ciò ha ridotto la percentuale di pazienti che necessitavano di interrompere o ridurre la dose, garantendo una maggiore continuità del trattamento.

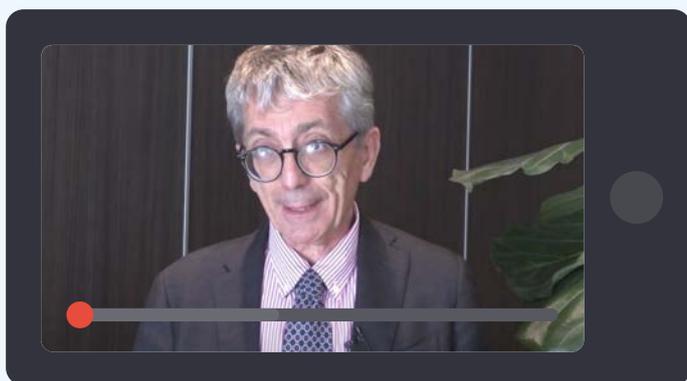
Dati di efficacia a lungo termine

Il tasso di risposta, anche a lungo termine, si è confermato attorno al 68-70% di risposte parziali confermate. Il tempo mediano per la prima risposta è di 8 cicli, con le risposte migliori osservate fino a un tempo mediano di 16 cicli.

Analizzando i pazienti trattati per un periodo più lungo, si è visto che più della metà di essi aveva una risposta duratura e consistente nel tempo. La variazione volumetrica è stata del 27% circa, confermando i dati della fase 2 e dimostrando il beneficio radiologico.

Dei pochi pazienti identificati (12) che hanno mostrato una ricrescita radiologica del tumore, si è osservato che, rispetto al volume migliore raggiunto, c'era una ricrescita di circa il 20%. Tuttavia, raramente questa ricrescita portava il volume del neurofibroma plessiforme a superare il livello basale, indicando la raggiunta stabilizzazione del tumore, rallentando in maniera importante la ricrescita del PN.

Lo studio di fase 2 e il long-term follow up hanno cercato di individuare fattori predittivi o prognostici che potessero indicare quali pazienti avrebbero risposto meglio o peggio al trattamento. Tuttavia, nessuno dei fattori analizzati ha mostrato un'associazione significativa con la probabilità di risposta.



CLICCA E GUARDA IL VIDEO

Durata: 11' 32"

Selumetinib: una speranza concreta per i pazienti con neurofibromatosi con neurofibromi plessiformi

Prof. Martino Ruggieri

La neurofibromatosi di tipo 1 è una rara malattia genetica. Ad oggi, in Italia, sono circa 20mila le persone affette tra adulti e bambini. Essendo una patologia multisistemica può coinvolgere diversi organi e apparati ma tra le principali manifestazioni troviamo la comparsa di macchie color caffè latte a livello cutaneo, la presenza di alcune macchie peculiari all'interno dell'iride e l'insorgenza dei neurofibromi. I neurofibromi plessiformi sono dei tumori benigni che hanno origine della guaina dei nervi periferici e che possono dare delle complicanze, anche molto gravi, in base alla dimensione e alla sede in cui insorgono. Questa complicanza colpisce circa la metà dei pazienti affetti da neurofibromatosi di tipo 1. Fino a poco tempo fa, l'unica opzione possibile era l'intervento chirurgico, anche se molti casi risultano inoperabili. Da poco è disponibile e rimborsato in Italia, un nuovo farmaco per i neurofibromi plessiformi sintomatici inoperabili. Parliamo di questi argomenti con il professor Martino Ruggieri che abbiamo incontrato a Milano ad un incontro che ha visto riunita la comunità scientifica che si occupa di questa patologia.

In letteratura, sono stati riportati casi di ricrescita del tumore dopo l'interruzione del trattamento, che hanno mostrato una risposta clinica e radiologica alla ripresa del trattamento. È importante sottolineare che non è stata evidenziata un'aumentata tossicità con un trattamento prolungato, pur raccomandando un follow-up regolare del paziente e del trattamento in corso.

Al di fuori degli studi SPRINT sono state pubblicate casistiche retrospettive, sia monocentriche che multicentriche, che hanno raccolto esperienze di uso compassionevole del farmaco. Sebbene vi sia una certa variabilità nel tasso di risposta, la maggior parte dei pazienti ha mostrato un miglioramento clinico costante.

Lo studio SPRINT ha portato a disporre di un farmaco efficace con un ruolo importante in questa patologia. Tuttavia, come clinici, riteniamo che la storia non sia ancora conclusa. Piuttosto che uno "SPRINT", il percorso è una lunga e affascinante camminata che dobbiamo continuare nel corso degli anni. È necessaria una collaborazione tra le diverse figure coinvolte, quali clinici, scienziati, associazioni di pazienti, aziende farmaceutiche, istituzioni ed enti regolatori per affrontare insieme le sfide per portare le migliori terapie a disposizione per i pazienti.



Si ringrazia per la collaborazione

Enrico Opocher

*UOC Oncoematologia Pediatrica,
Azienda Ospedaliera Università
degli Studi di Padova*



Il percorso diagnostico- terapeutico del bambino con neurofibromatosi di tipo 1

Il bambino con neurofibromatosi tipo 1 viene inviato ai centri di riferimento da dermatologi o pediatri di libera scelta che visitando il piccolo notano i primi segni di questa condizione rara, ovvero le macchie caffè e latte.

Una volta preso in carico nei centri di riferimento il bambino deve iniziare un percorso diagnostico. Esistono dei criteri internazionali ben noti per effettuare una diagnosi clinica, ma che può avvalersi anche dell'utilizzo di tecniche diagnostiche di tipo molecolare.

Oggi vengono utilizzate tecniche molto avanzate che consentono di arrivare a una diagnosi di certezza in circa il 98% dei casi. Una volta effettuata la diagnosi, inizia un periodo di follow-up che perdura per tutta la vita del paziente e che prevede una serie di visite e di esami strumentali che dipendono dall'età del bambino.

“Una volta diagnosticata la malattia, ai genitori spieghiamo che si tratta di una condizione rara, che può dare delle problematiche di diverso tipo e che ogni bambino ha una storia a sé che è difficile prevedere, perché le correlazioni tra le varianti del gene NF1 e le manifestazioni cliniche sono davvero poche, per il momento, e che quindi il futuro lo conosceremo insieme seguendo il bambino”, spiega la Dott.ssa **Claudia Santoro** dell'Università della Campania Luigi Vanvitelli di Napoli.

I piccoli pazienti vengono sottoposti inizialmente a uno screening oculistico e clinico volto a monitorare le complicanze ortopediche e neuropsichiatriche infantili.

I neurofibromi plessiformi, che si presentano nel 50% dei bambini con neurofibromatosi di tipo 1, possono essere diagnosticati clinicamente, se risultano visibili all'esame obiettivo, oppure attraverso esami radiologici, quando risultano più profondi.

“Alle famiglie spieghiamo che ci possono essere delle lesioni che si localizzano all'interno dell'organismo e che possono essere pericolose, come quelle che si trovano a livello del collo, che possono portare a difficoltà respiratorie o a ingoiare il cibo”, aggiunge Santoro.

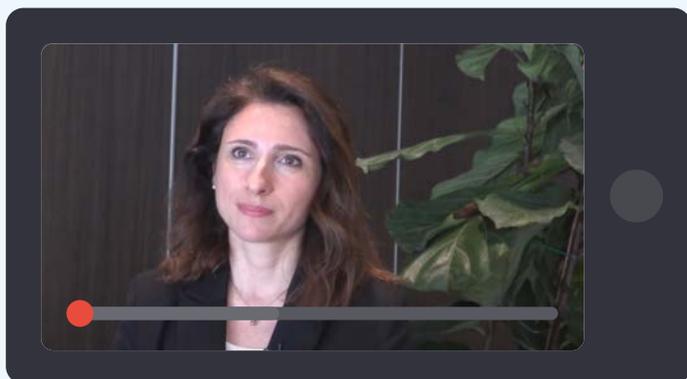
Per quanto riguarda il trattamento, il chirurgo deve entrare in campo quando la lesione può essere aggredita chirurgicamente senza grandi reliquati e con un beneficio per il paziente.

“Si interviene chirurgicamente ad esempio per decomprimere il midollo o una radice nervosa, quando si ha la necessità di ridurre il volume di una lesione molto grande che devia strutture vitali come la trachea, oppure quando si ha la preoccupazione che ci sia una degenerazione nel tessuto che nasce come benigno, ma in taluni casi può avere un'evoluzione maligna. In questo ultimo caso, la chirurgia è fondamentale anche a scopo diagnostico, per ottenere una biopsia che poi aiuti a trattare al meglio il paziente”, sottolinea la dottoressa.

Famiglie e pazienti con neurofibromatosi tipo 1: comunicazione, empatia e speranza con selumetinib

Dott.ssa Claudia Santoro

La neurofibromatosi di tipo 1 è una rara patologia genetica. È una malattia complessa caratterizzata da numerosi segni e sintomi che possono colpire vari organi e apparati dell'organismo. Tra le principali possibili complicanze troviamo l'insorgenza dei neurofibromi plessiformi, tumori benigni che originano dalla guaina dei nervi periferici che possono però dar luogo a sequele anche gravi a causa delle dimensioni o della zona in cui si sviluppano. Come gestire quindi questa complessità quando il paziente è un bambino? Qual è l'iter diagnostico e la presa in carico del piccolo paziente e della famiglia? Ce lo siamo fatti spiegare dalla dottoressa Claudia Santoro che abbiamo incontrato a Milano a margine di un evento che ha riunito i membri della comunità scientifica italiana che si occupano proprio di questa malattia.



CLICCA E GUARDA IL VIDEO

Durata: 09' 26"

Importanza dell'approccio multidisciplinare

La neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) è una malattia genetica multisistemica che coinvolge vari organi e apparati del corpo umano. Questa patologia, ereditaria e cronica, può manifestarsi con una serie di sintomi complessi e variabili, rendendo indispensabile un approccio integrato e multidisciplinare per una gestione efficace. Oltre alle manifestazioni fisiche, è essenziale considerare anche gli aspetti psicologici, poiché l'impatto della malattia sulla qualità della vita può essere significativo.

Ogni trattamento deve mirare a salvaguardare la qualità della vita del paziente, tenendo conto della loro lunga aspettativa di vita. Questo approccio implica non solo la gestione dei sintomi acuti, ma anche la prevenzione delle complicanze a lungo termine e il supporto psicologico continuo.

L'importanza del team multidisciplinare è fondamentale nella gestione della NF1. Data la varietà delle manifestazioni cliniche, è necessario l'intervento di numerosi specialisti. Per esempio, il coinvolgimento della pelle, del sistema nervoso, degli occhi, e di altri organi richiede competenze diverse. A ogni quadro clinico corrisponde quindi una specifica combinazione di specialisti, tra cui neurochirurghi, neuroradiologi, radiologi, chirurghi generali, chirurghi plastici, oculisti, odontoiatri, dermatologi e psicologi.

Il team multidisciplinare dedicato alla NF1 deve avere l'obiettivo di creare percorsi diagnostico-terapeutici condivisi, sia a livello aziendale che interaziendale, per garantire un'omogeneità delle cure in tutta Italia. Questo team si occuperà della sorve-

glianza, diagnosi, trattamento e follow-up dei pazienti, con l'obiettivo principale di limitare il più possibile gli eventi avversi a lungo termine dei trattamenti. La collaborazione tra specialisti permette di affrontare le molteplici sfide poste dalla NF1 in modo coordinato ed efficace.

L'obiettivo del team multidisciplinare è massimizzare i benefici e minimizzare i rischi associati ai trattamenti. Questo richiede una valutazione attenta di vari fattori, come l'età del paziente, la presenza di sintomi o il rischio di svilupparli. Questi fattori dipendono quasi sempre dalla localizzazione della malattia. Ad esempio, il coinvolgimento delle vie aeree o del midollo spinale può influenzare significativamente la scelta del trattamento. Altri criteri importanti includono la velocità di crescita delle lesioni e il rischio di evoluzione in tumore maligno, che può essere indicato da una rapida crescita o dall'insorgenza improvvisa di sintomi, in particolare il dolore.

Le opzioni di trattamento per la NF1 comprendono la terapia chirurgica, la terapia medica e, spesso, il monitoraggio attivo. La scelta del trattamento dipende dalla natura e dalla localizzazione delle manifestazioni della malattia, nonché dalle condizioni specifiche di ogni paziente. La terapia chirurgica può essere necessaria per rimuovere tumori o lesioni che causano sintomi gravi che sembrano o no evoluti in tumori maligni (evenienza più comune negli adulti). La terapia medica può includere farmaci per gestire i sintomi o rallentare la progressione della malattia. Il monitoraggio attivo, infine, è spesso utilizzato per sorvegliare la malattia nel tempo e intervenire solo quando necessario, riducendo così il rischio di complicanze derivanti dai trattamenti invasivi.

In conclusione, la gestione della neurofibromatosi di tipo 1 richiede un approccio integrato e personalizzato, centrato sul paziente e supportato da un team multidisciplinare di specialisti. Questo approccio permette di affrontare le diverse manifestazioni della malattia in modo efficace, migliorando la qualità della vita dei pazienti e riducendo il rischio di complicanze a lungo termine.

La gestione del bambino in trattamento con selumetinib

Il bambino affetto da neurofibromatosi di tipo 1 è un paziente complesso che necessita di un team multispecialistico che possa assisterlo e supportarlo nella diagnosi di NF1, ma anche durante la terapia. E' necessario un team di specialisti che conosca selumetinib e sappia trattare i pazienti diagnosticati con questo farmaco.

“Selumetinib è un farmaco innovativo, un inibitore selettivo di una molecola chiamata MEK. Questa molecola ha un ruolo fon-

damentale nella via di segnalazione Ras-MAP chinasi, coinvolta nella neurofibromatosi. La neurofibromina, la proteina alterata in questa rara condizione, agisce come un semaforo; quando non funziona correttamente, la via è iperattivata, inviando alla cellula segnali proliferativi superiori al normale. Ciò porta a una tendenza alla formazione di tumori. Selumetinib riesce a ripristinare l'equilibrio cellulare, agendo in maniera mirata sulla via alterata nella neurofibromatosi di tipo 1 e sta dando risultati molto incoraggianti. Infatti, nel 70% dei casi, i pazienti pediatrici tra i 3 e i 18 anni trattati con questo farmaco per neurofibroma plessiforme inoperabile e sintomatico mostrano una riduzione volumetrica del tumore, con tutti i benefici che ne conseguono, o una stabilizzazione della malattia, che è un risultato molto positivo, considerando la natura inesorabilmente progressiva del neurofibroma plessiforme”, spiega Santoro.

Selumetinib è attualmente disponibile in capsule che devono essere deglutite ogni 12 ore indipendentemente dall'assunzione di cibo. Questo può rappresentare una difficoltà per i pazienti più giovani, che devono essere istruiti su come ingerire le compresse, un compito non sempre facile per un bambino di 3-3,5 anni.

“Nella scelta di un farmaco nella pratica clinica è fondamentale bilanciare i benefici, come efficacia, convenienza ed effetto pleiotropico, con i potenziali rischi, relativi a sicurezza, tollerabilità ed effetti a lungo termine. Di conseguenza, quando si parla di un nuovo farmaco, le preoccupazioni riguardano spesso i possibili eventi avversi e la limitata conoscenza del farmaco stesso”, spiega Santoro.

“Oggi possiamo affermare che selumetinib è un farmaco che non presenta particolari criticità riguardo alla sicurezza, è maneggevole e i suoi effetti collaterali sono principalmente cutanei, come il rash acneiforme e la paronichia, che raramente comportano la sospensione del trattamento. Altri eventi avversi, comuni a numerosi altri farmaci, includono nausea, vomito, diarrea e dolori addominali. Altri ancora, come l'edema periferico, si verificano con minore frequenza e raramente richiedono l'interruzione della terapia”, aggiunge l'esperta.

“Oggi possiamo prescrivere ai nostri pazienti un farmaco specifico per la patologia e questo rappresenta un grande progresso, spiega il Prof. **Martino Ruggieri**, AOU Policlinico Vittorio Emanuele, Presidio Gaspare Rodolico, Catania. “È importante sottolineare che tutti i centri di riferimento regionali autorizzati possono prescrivere il farmaco, anche se ci saranno differenze nelle normative regionali. La prescrizione del farmaco può essere effettuata liberamente per le persone che ne hanno bisogno”.

Come sottolinea Ruggieri, un punto cruciale emerso dagli studi preliminari e dagli usi compassionevoli è l'importanza del trattamento precoce. “Abbiamo osservato che trattare precoce-

mente questi bambini porta a risultati migliori e ci consente di restituirli ad una condizione di salute ottimale. Anche se può sembrare un aspetto emotivo, è di fondamentale importanza. Non dovremmo più arrivare al punto di vedere situazioni gravi, ma dobbiamo intervenire tempestivamente, e oggi siamo in grado di farlo”.

Come sottolinea l'esperto, sebbene esistano effetti collaterali, ora i medici sono più preparati per affrontarli. La conoscenza, la prevenzione e il trattamento tempestivo forniscono gli strumenti necessari per ridurre significativamente il tasso di interruzione della terapia nei bambini. “Abbiamo abbassato notevolmente il numero di casi in cui la terapia deve essere interrotta, grazie alla nostra migliore comprensione del trattamento e alla gestione efficace degli effetti avversi”, continua Ruggieri.

Un'esperienza di pratica clinica

Il Centro dell'IRCCS Materno Infantile Burlo Garofalo di Trieste, dove lavora la Dott.ssa **Irene Bruno**, è stato uno dei primi in Italia a utilizzare selumetinib.

Nel 2016, un articolo pubblicato sul New England Journal of Medicine, aveva colpito profondamente gli esperti perché riguardava l'utilizzo di un farmaco a quel tempo ancora sperimentale (selumetinib) che dava risultati promettenti in pazienti con neurofibromi plessiformi.

Il gruppo di esperti si trovava in quel momento a gestire pazienti con gravi neurofibromi plessiformi che compromettevano la loro qualità di vita, come un bambino il cui piede non entrava più in nessuna scarpa e che non riusciva più a camminare, e un altro che non poteva più deambulare a causa del dolore provocato dall'infiltrazione midollare.

I ricercatori avevano bisogno di una soluzione non chirurgica e l'articolo del New England sembrava molto promettente, così decisero di provarci richiedendo il farmaco, all'epoca disponibile solo per uso compassionevole. Fu un'avventura condivisa da pazienti, medici e azienda.

“Partimmo con molta fiducia, supportati dalla scarsa, ma eccellente letteratura disponibile. Fondamentale fu il sostegno del professor Egidio Barbi, il direttore del Dipartimento di Malattie Rare, che credette da subito in questo progetto”, spiega la Dott.ssa Bruno.

Condivisero il percorso con le famiglie, consapevoli di essere tra i primi a trattare questi pazienti.

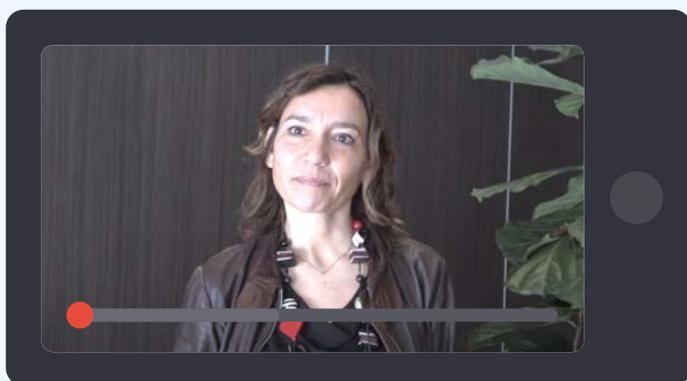
“Il primo bambino trattato aveva un piede molto grande che ora entra in scarpe normali”, racconta Bruno.

Ci sono altre storie meravigliose: una bambina con una piccola lesione alla parotide che, alla risonanza, rivelò una massa molto grande al collo che circondava la trachea e occludeva la giugulare. Era già in lista per un intervento demolitivo del collo, ma con il farmaco, nel corso degli anni, si vide una riduzione del volume della massa e una riapertura dei vasi del 66%.

“Nel 66% dei pazienti abbiamo osservato almeno una riduzione del 20% della massa del neurofibroma plessiforme. Abbiamo quindi un farmaco molto potente, una vera novità nella gestione della neurofibromatosi, che prima poteva.

Dalla chirurgia alla cura farmacologica: nuova frontiera nella lotta ai neurofibromi plessiformi **Dott.ssa Irene Bruno**

La neurofibromatosi di tipo 1 è una malattia genetica rara. È una patologia complessa che coinvolge vari distretti corporei e comporta un'elevata predisposizione del paziente a sviluppare tumori. Questi tumori, nonostante siano di natura benigna, possono comportare gravi problemi per il paziente a causa delle grosse dimensioni che possono raggiungere o del distretto anatomico che colpiscono. Possono provocare problemi motori, deformità, dolore, problemi di deglutizione, compressione delle vie aeree. Fino a poco tempo fa l'unica opzione disponibile era l'intervento chirurgico laddove possibile, infatti molti di questi neuromi plessiformi risultano inoperabili. A gennaio 2024 è stato ammesso alla rimborsabilità in Italia un nuovo farmaco, selumetinib, utilizzabile per il trattamento dei neurofibromi plessiformi sintomatici inoperabili. Abbiamo incontrato la dottoressa Irene Bruno che, insieme al suo team, ha utilizzato per prima in Italia questo farmaco già dal 2017. Ci facciamo raccontare qual è stata la sua esperienza e come stanno ad oggi i primi pazienti trattati.



▶ CLICCA E GUARDA IL VIDEO Durata: 04' 41"



**Il punto di vista
delle Associazioni
di Pazienti**

La neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) è una malattia genetica complessa che colpisce vari organi e si manifesta attraverso neurofibromi plessiformi, tumori che possono causare dolore, disabilità e disagio psicologico, soprattutto nei bambini. L'impatto di questa condizione è significativo sia per i pazienti che per le loro famiglie, richiedendo un supporto multidisciplinare e una rete di assistenza coordinata.

In questo contesto e all'interno dell'ecosistema sanitario, le Associazioni di Pazienti rivestono un ruolo fondamentale: si occupano infatti di offrire un concreto supporto ai pazienti, promuovendo attività di sensibilizzazione a tutti i livelli e si fanno portavoce dei bisogni ancora insoddisfatti dei bambini e ragazzi con NF1 e delle loro famiglie con le Istituzioni, la comunità scientifica e tutti gli attori coinvolti per migliorare il percorso di diagnosi, cura e gestione della malattia.

Oggi le Associazioni presenti in Italia e attive nell'ambito della NF1 sono ANANAS, Associazione Nazionale Aiuto per la Neurofibromatosi amicizia e solidarietà, A.N.F. – Associazione Neurofibromatosi, e Associazione LINFA Lottiamo insieme contro le neurofibromatosi e il loro contributo è cruciale per migliorare la qualità di vita delle persone affette da neurofibromatosi.

Claudio Buttarelli, fondatore dell'associazione **ANANAS**, racconta la sua esperienza personale con la NF1, diagnosticata quando era bambino. Ricorda le difficoltà emotive e fisiche causate dal neurofibroma plessiforme alla caviglia e sottolinea l'importanza di un supporto psicologico adeguato e di una comunicazione positiva. Le associazioni di pazienti, secondo Buttarelli, giocano un ruolo cruciale nel fornire informazioni e sostegno, aiutando le famiglie a comprendere e gestire la malattia nel lungo termine.

Federica Chiara, presidente dell'associazione **LINFA**, evidenzia l'importanza di fornire informazioni scientifiche precise e accessibili sia ai bambini affetti da NF1 che alle loro famiglie. Sottolinea la necessità di una formazione oggettiva per comprendere le opzioni terapeutiche e le aspettative future. Chiara ha seguito da vicino i progressi nella ricerca sui plessiformi, inclusi i trattamenti innovativi come gli inibitori della cascata RAS e MAP e il farmaco selumetinib. Sottolinea la necessità di creare una piattaforma per la condivisione delle conoscenze scientifiche e per il supporto economico dei progetti di ricerca.

Corrado Melegari, presidente dell'associazione **ANF**, sottolinea l'importanza di una presa in carico multidisciplinare per i pazienti con NF1. Evidenzia la necessità di centri specializzati che offrano cure coordinate e personalizzate, riducendo la necessità di viaggi frequenti per le famiglie e migliorando la qualità della vita dei pazienti. Melegari propone la creazione di una rete tra i vari centri regionali e un registro nazionale per facilitare la ricerca e il miglioramento delle cure.

In sintesi, vivere con la neurofibromatosi di tipo 1 richiede un approccio integrato che coinvolga specialisti, famiglie e associazioni di pazienti. È essenziale fornire supporto psicologico, informazioni accurate e accessibili, e una rete di assistenza coordinata per migliorare la qualità della vita dei pazienti e accelerare i progressi nella ricerca e nelle terapie.

Messaggi chiave

Veronica Saletti - *IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano*

Per ottenere il massimo beneficio clinico è necessario utilizzare al meglio gli strumenti terapeutici a disposizione. Questo obiettivo si raggiunge costruendo un'alleanza terapeutica solida con il paziente e il caregiver, che spesso è il genitore. Un rapporto di fiducia e collaborazione è fondamentale per garantire l'adesione al trattamento e affrontare insieme le sfide che la malattia comporta.

L'importanza di avviare il trattamento in una fase precoce non può essere sottovalutata. Intervenire tempestivamente consente di prevenire complicanze o sequele che possono limitare significativamente la qualità della vita del paziente, sia in termini di benessere fisico che psicologico. Una diagnosi e un trattamento precoci sono quindi essenziali per migliorare le prospettive di salute a lungo termine.

È altrettanto cruciale condividere un percorso diagnostico-terapeutico ben definito, individuando tempestivamente i pazienti che possono beneficiare del trattamento. Questo approccio personalizzato assicura che ogni paziente riceva le cure più appropriate in base alle proprie specifiche condizioni.

Per ottimizzare la gestione dei pazienti, è fondamentale creare un network organizzato tra i centri di riferimento e quelli non specializzati. La condivisione di esperienze e competenze tra gli specialisti coinvolti è indispensabile per garantire un trattamento di alta qualità e aggiornato secondo le ultime evidenze scientifiche.

Infine, potenziare i centri di riferimento è una necessità impellente. Questo può essere realizzato implementando il team multidisciplinare con professionisti esperti della patologia e delle sue complicanze. È importante includere anche figure di supporto psicologico per affrontare non solo gli aspetti clinici, ma anche quelli emotivi e psicologici della malattia. Solo attraverso un approccio integrato e collaborativo si può garantire il miglioramento della qualità della vita dei pazienti affetti da malattie complesse.

PHARMASTAR

www.pharmastar.it

Registrazione al Tribunale di Milano

n° 516 del 6 settembre 2007

EDITORE

MedicalStar

Via San Gregorio, 12 - 20124 Milano

info@medicalstar.it - www.medicalstar.it

AVVERTENZE PER I LETTORI

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere copiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'Editore.

L'Editore declina ogni responsabilità derivanti da errori od omissioni in merito a dosaggio o impiego di medicinali o dispositivi medici eventualmente citati negli articoli e invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza delle informazioni, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

DIRETTORE RESPONSABILE

Danilo Magliano

PROGETTO E GRAFICA

Francesca Bezzan - www.franbe.it

HA REALIZZATO LO SPECIALE



Elisa Spelta

Testi e coordinamento editoriale



Marinella Lovisone

Testi



Paola Liverani

Testi



Carol Leoni

Montaggio video

PHARMASTAR★

il Giornale online sui Farmaci

WWW.PHARMASTAR.IT