

La “terra di nessuno”: le difficoltà di arruolamento nella fascia 15-39 anni

Paola Quarello

SC Oncoematologia Peditrica
Ospedale Infantile Regina Margherita
Università degli Studi di Torino

AIEOP
ASSOCIAZIONE ITALIANA EMATOLOGIA ONCOLOGIA PEDIATRICA

AIEOP MEDICI
LECCE, 12-14 ottobre 2026
HILTON GARDEN INN

Nothing to disclosure

ONCOLOGIA PEDIATRICA

- Approccio strutturato e percorsi dedicati
- Elevata multidisciplinarità
- Attenzione allo sviluppo, alla famiglia e alla qualità di vita a lungo termine

AYA
15–39 anni

- Transizione tra sistemi di cura
- Approcci terapeutici e linee guida differenti
- Criteri di inclusione spesso basati sull'età
- Bisogni psicologici, educativi e sociali specifici e spesso non soddisfatti

ONCOLOGIA DELL'ADULTO

- Ampia disponibilità di studi clinici
- Maggiore esperienza su specifiche neoplasie
- Percorsi di cura consolidati per la popolazione adulta

ESMO OPEN

Adolescents and young adults (AYA) with cancer: a position paper from the AYA Working Group of the European Society for Medical Oncology (ESMO) and the European Society for Paediatric Oncology (SIOPE)

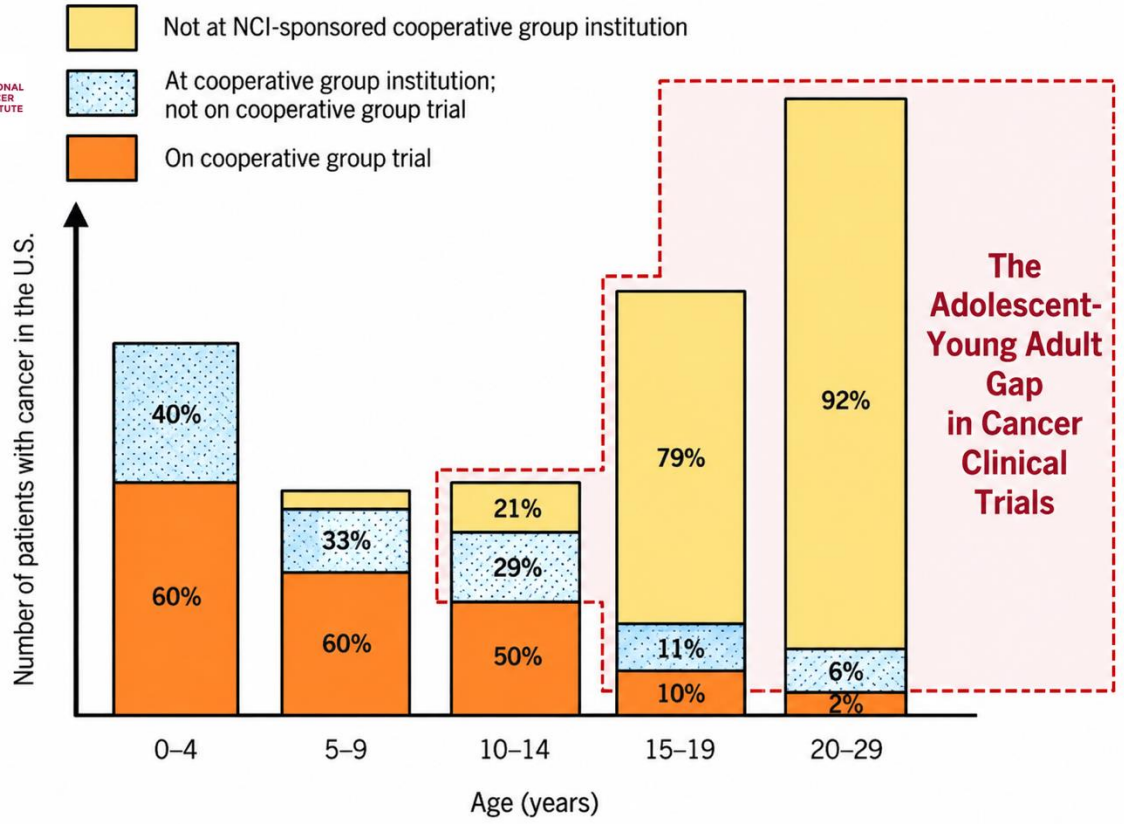
A. Ferrari[1*†‡], D. Stark[2*†‡], F. A. Peccatori[3], L. Fern[4], V. Laurence[5], N. Gaspar[6], I. Bozovic-Spasojevic[7], O. Smith[8], J. De Munter[9], K. Derwich[10], L. Hjorth[11], W. T. A. van der Graaf[12], L. Soanes[13], S. Jezdic[14], A. Blondeel[15], S. Bielack[16], J.-Y. Douillard[14], G. Mountzios[17] & E. Saloustros[18]

Volume 6 ■ Issue 2 ■ 2021

Table 1. Special cancer care issues in the AYA (age 15-39 years) cancer population

Issue	Uniqueness
Epidemiology	A unique spectrum of cancer types, with both paediatric- and adult-type tumours (need for multidisciplinary competencies with both paediatric and adult oncologists). Most common malignancies (>90% of cases) are leukaemias, lymphomas, sarcomas, melanoma, breast cancer, testicular cancer, colorectal cancer, thyroid cancer and brain tumours.
Biology	For many histotypes, tumour genomics, biology and clinical behaviour may differ in AYA compared with children and older adults. Age-specific molecular features are poorly understood for most AYA cancers. The biology of the host may also differ according to age, with distinct pharmacokinetics and potential impact on therapy efficacy and toxicity profiles. Clinical management cannot simplistically be a children's or adult's standard of care approach to AYA.
Hereditary cancer issues	The percentage of AYA with cancer who carry pathogenic variants in genes that predispose to cancer is significant. Counselling and genetic testing is essential for cancer prevention of both the patient and their family.
Early diagnosis and awareness	Insufficient awareness (among the general population and scientific community) that cancer may occur in this age group; complex symptom appraisal process and pathway to diagnosis, with risks of long and complex diagnostic pathways and/or difficult access to specialised care.
Accrual to clinical trials	Internationally-recognised limited participation in clinical research (reported rate of entering clinical trials ranges from 5% to 34% in published series).
Survival rates	Only modest survival gains compared with other age groups. For some tumour types, survival in AYA is poorer than in children with the same disease.
Fertility	Impaired reproductive function and possible infertility are major concerns for survivors of AYA cancers. Need for age-specific counselling and fertility preservation before the initiation of any cancer treatment.
Psychosocial care	Complex (and often unmet) psychological needs: • Physical changes. • Development of self-image, identity, relationships, sexuality and independence. • Age-appropriate information and communication challenges, shared decision making, compliance and treatment adherence. • Privacy and peer support. • Peculiar behaviours of this age and risk-taking (including alcohol/substance abuse). • Need for age-specific psychological support.
Survivorship and transition	Multiple medical, psychosocial and behavioural late effects. Specific transitions from cancer patients to cancer survivors (and to independent adulthood); transitions in medical management. Comprehensive assessment for patients' needs and hospital and community support (rehabilitation programmes, screening physical and psychosocial late effects and support services, occupational and financial support services, individual tailored survivorship care plan).
Holistic approach	Need for multidisciplinary care by a team that focuses on AYA-specific issues and concerns (e.g. age-specific supportive care, fertility counselling, appropriate psychological support, education and career development, body image, sexuality and relationships, and alcohol/substance abuse). Need for special staff training and continuous education.
Environment	Referral to age-appropriate clinical environments with dedicated facilities and programmes, tailored to their unique developmental needs is essential.
End-of-life care	Challenging aspects of palliative and end-of-life care, death and bereavement; difficult adjustment to short life expectancy in this age group, difficult acceptance of treatments of non-curative intent. Early referral to palliative care services pathway, coordination between hospital and community of the decision-making process, are highly recommended.
Advocacy, patient and public involvement	Young patients are eloquent advocates for the services they value; need to actively listen to the patient's voice; importance of partnership with patient advocates and networking with health care policy and research groups.

AYA, adolescents and young adults.



-Ridotta partecipazione ai trial clinici dei gruppi cooperativi NCI

- Alta percentuale di pazienti trattati in centri non appartenenti ai gruppi cooperativi sponsorizzati dall'NCI

Bleyer et al., J Adolesc Health, 1997, e Albritton e Bleyer, European Journal of Cancer, 2003.

2009

EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 45 (2009) 328–334

Adolescents with cancer in Italy: Entry into the national cooperative paediatric oncology group AIEOP trials

Andrea Ferrari[a,k], Elisa Dama[b], Andrea Pession[c], Roberto Rondelli[c], Cristiana Pascucci[d], Franco Locatelli[e], Stefano Ferrari[f], Maurizio Mascarin[g], Franco Merletti[b], Giuseppe Masera[h], Maurizio Aricò[i], Guido Pastore[b,j,k,]*

2011

Pediatric Hematology and Oncology, Early Online:1–7, 2011

Upper Age Limits for Accessing Pediatric Oncology Centers in Italy: A Barrier Preventing Adolescents with Cancer from Entering National Cooperative AIEOP Trials

Andrea Ferrari, MD,[1] Maurizio Aricò, MD,[2] Giorgio Dini, MD,[3] Roberto Rondelli, MD,[4] and Fulvio Porta, MD[5]

2016

Pediatr Blood Cancer 2016;63:1116–1119

Adolescents with Cancer in Italy: Improving Access to National Cooperative Pediatric Oncology Group (AIEOP) Centers

Andrea Ferrari, MD,[1]* Roberto Rondelli, MD,[2] Andrea Pession, MD,[2] Maurizio Mascarin, MD,[3] Carlotta Buzzoni, MSc,[4] Maria Luisa Mosso, MD,[5] Milena Maule, PhD,[5] Elena Barisone, MD,[6] Marina Bertolotti, Carlo Alfredo Clerici, MD,[7] Momcilo Jankovic, MD,[8] Franca Fagioli, MD,[6] and Andrea Biondi, MD[8]

2019

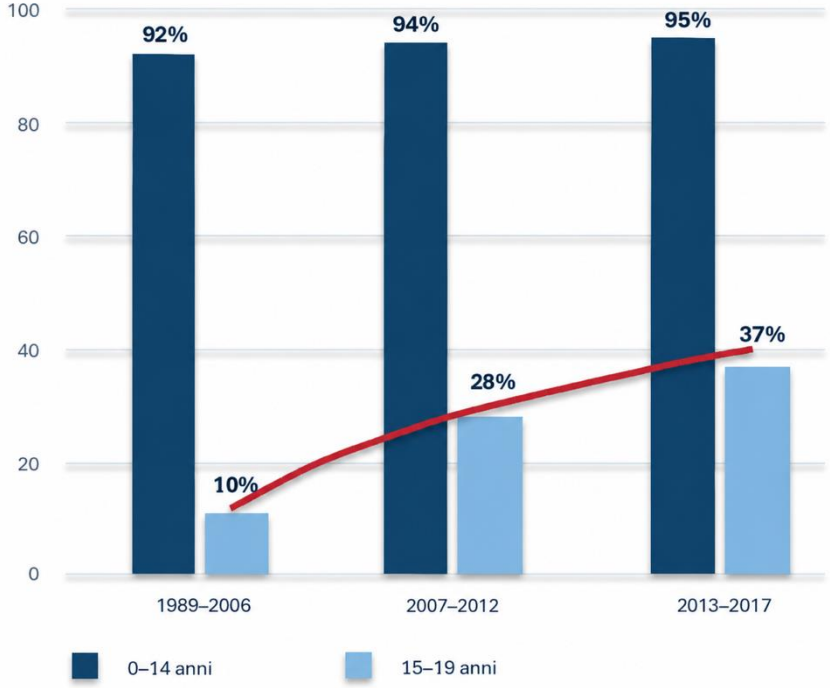
JOURNAL OF ADOLESCENT AND YOUNG ADULT ONCOLOGY
Volume 00, Number 00, 2019
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/jayao.2019.0134

Evolving Services for Adolescents with Cancer in Italy: Access to Pediatric Oncology Centers and Dedicated Projects

Andrea Ferrari, MD,[1] Paola Quarello, MD, PhD,[2] Maurizio Mascarin, MD,[3] Giuseppe M. Milano, MD,[4] Assunta Tornesello, MD,[5] Marina Bertolotti, MD,[6] Marco Spinelli, MD,[6] Pamela Ballotta, RN,[7] Marco Read Borghi, MS,[8] Milena Maule, MD,[9] Maria Luisa Mosso, MD,[9] Franco Merletti, MD,[10] Marco Zecca, MD,[11] and Andrea Pession, MD[12]

Casi osservati / attesi (%)

Confronto AIEOP–AIRTUM per fascia d'età



Received: 10 March 2024 | Revised: 3 May 2024 | Accepted: 23 May 2024

DOI: 10.1002/ijc.35074

IJC INTERNATIONAL JOURNAL of CANCER | UICC

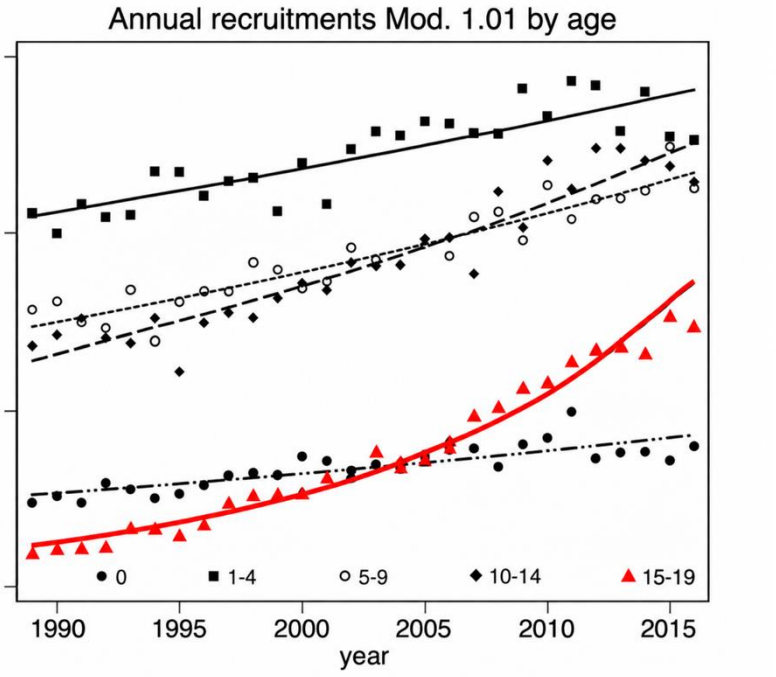
RESEARCH ARTICLE

Cancer Epidemiology

Survival rates and extra-regional migration patterns of children and adolescents with cancer in Italy: The 30-year experience of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) with the Italian hospital-based registry of pediatric cancer (Mod. 1.01)

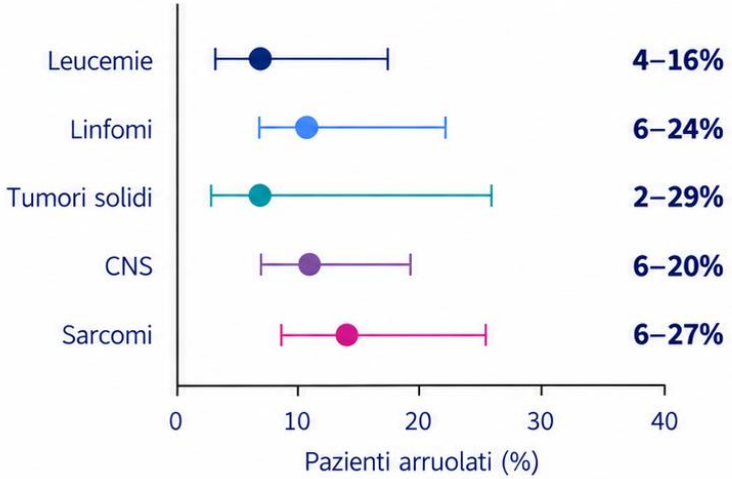
Andrea Pession[1] | Paola Quarello[2] | Marco Zecca[3] | Maria Luisa Mosso[4] | Roberto Rondelli[5] | Lorenzo Milani[6] | Marisa De Rosa[7] | Tiziana Rosso[4] | Milena Maule[4] | Franca Fagioli[2]

Mod. 1.01 patients characteristics (1989–2017)		Total patients 43,564	n	%
Gender	Female		19,146	44
	Male		24,418	56
Age (years)	0		3,904	9
	1–4		13,917	32
	5–9		10,738	25
	10–14		10,615	24
	15–19		**4,390**	**10**
Period of diagnosis	1989–1993		5,844	13
	1994–1998		6,391	15
	1999–2003		7,217	17
	2004–2008		8,147	19
	2009–2017		15,965	37



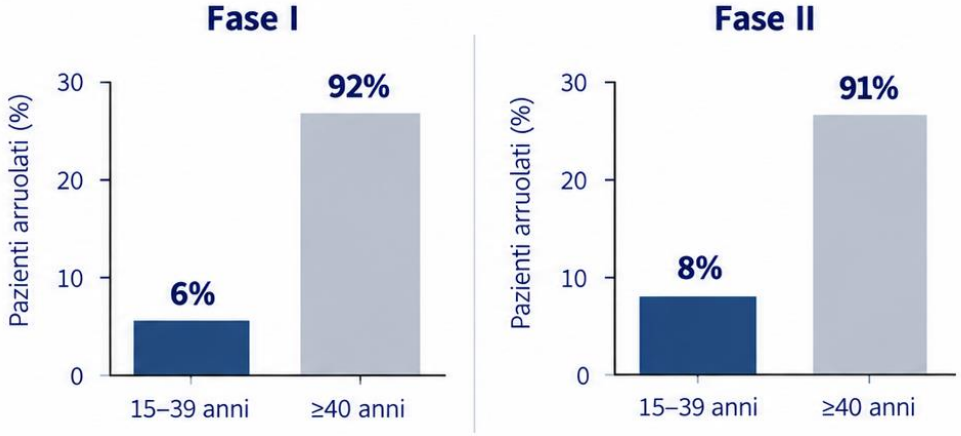
Il gap di arruolamento è ancora attuale

Bassa inclusione degli AYAs nei protocolli pediatrici



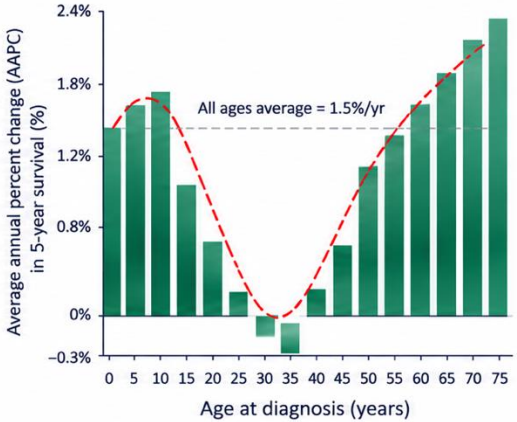
Fern et al., 2018; Siembida et al., 2018; Roth et al., 2022.

Ancora limitata inclusione degli AYAs nei trial di fase precoce dell'adulto

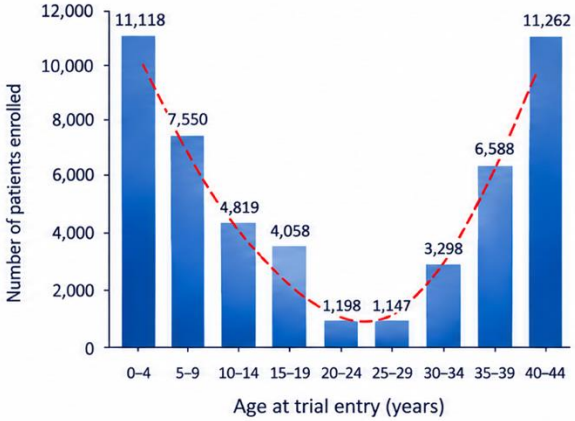


EudraCT database, 2010–2021. van de Wetering et al., Eur J Cancer. 2023.

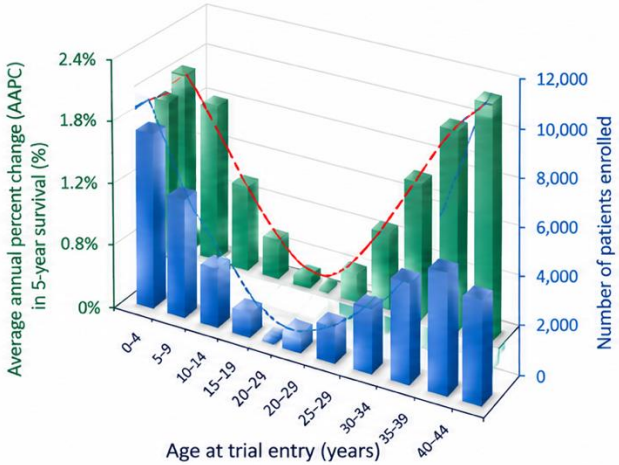
Arruolamento nei protocolli clinici e progressi nella sopravvivenza



Average annual percent change (AAPC) in 5-year survival (SEER, 1975–1997).



Entries of 51,395 patients onto U.S. NCI treatment trials, 1997–2003.



Courtesy of A. Ferrari

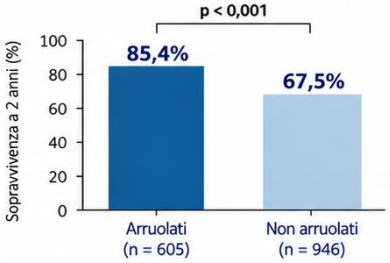
BMJ Open 2017;7:e017052.
doi:10.1136/bmjopen-2017-017052

Open Access Research

BMJ Open

Are survival and mortality rates associated with recruitment to clinical trials in teenage and young adult patients with acute lymphoblastic leukaemia? A retrospective observational analysis in England

Rachael Hough,[1] Sabrina Sandhu,[1] Maria Khan,, Anthony Moran,, Richard Feltbower,[3], Charles Stiller,[3,4,5], Mike C G Stevens,[1], Clara Rowntree,[3] Ajay Vora,[3], Martin G McCabe[3],



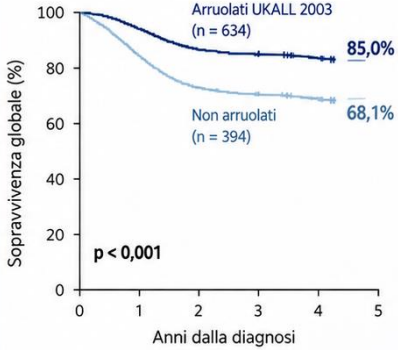
17,9% **migliore sopravvivenza a 2 anni nei pazienti arruolati al trial**
(85,4% vs 67,5%; p<0,001)

Lancet 2016;387:1541–1552.
doi:10.1016/S0140-6736(15)01189-1

THE LANCET

Results of the UKALL 2003 trial for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukaemia (ALL): a randomised controlled trial

Ajay Vora, David Goulden, Sima Mitra, Caroline Rideout, Kirsty Hough, Wendy Bown, et al.



HR 0,58
(IC95% 0,46–0,72)
p < 0,001

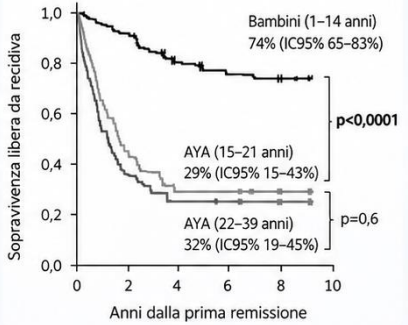
riduzione del 42% del rischio di morte nei pazienti arruolati al trial UKALL 2003

Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention
2018;27(10):1133–1141.
doi:10.1158/1055-9965.EPI-18-0430

AACR American Association for Cancer Research

Causes of Inferior Outcome in Adolescents and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia: Across Oncology Services and Regardless of Clinical Trial Enrollment

Julie A. Wolfson[2], Joshua S. Richman[2], Can-Lan Sun[3], Wendy Landier[2], Karen Leung[2], Eileen P. Smith[2], Margaret O'Donnell[2], and Smita Bhatia



HR 2,6
(p = 0,04)

Il mancato arruolamento ai trial è un predittore indipendente di recidiva negli AYA con ALL

Received: 10 March 2024 | Revised: 3 May 2024 | Accepted: 23 May 2024
DOI: 10.1002/ijc.35074

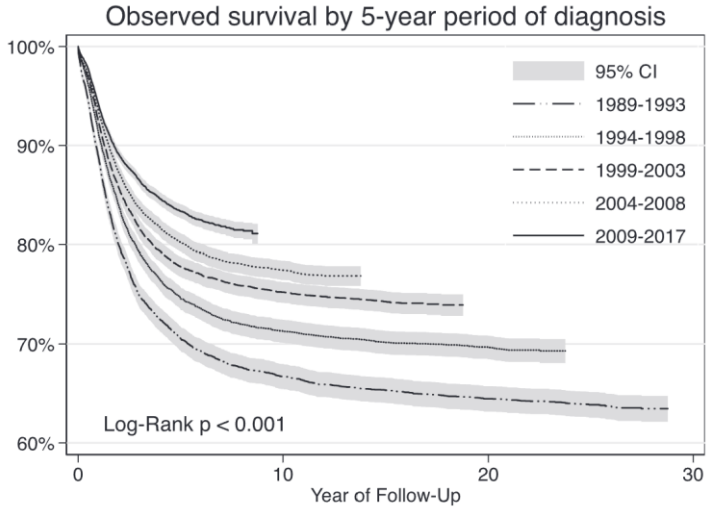
IJC INTERNATIONAL JOURNAL of CANCER | UICC

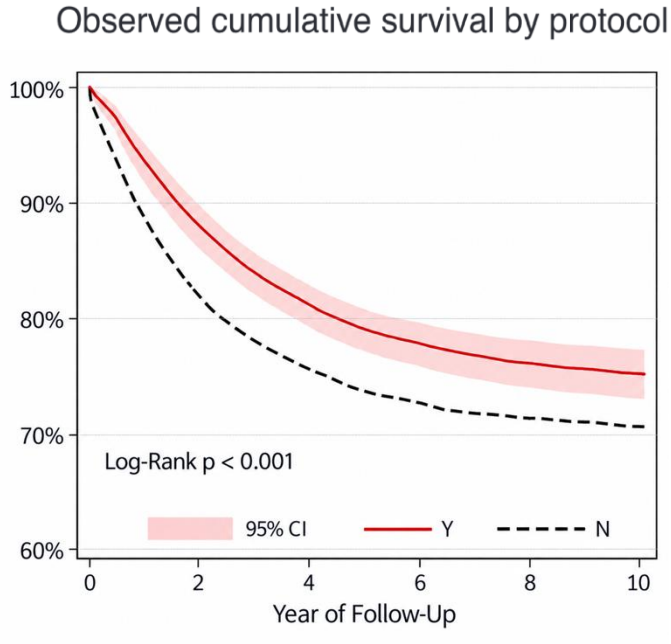
RESEARCH ARTICLE

Cancer Epidemiology

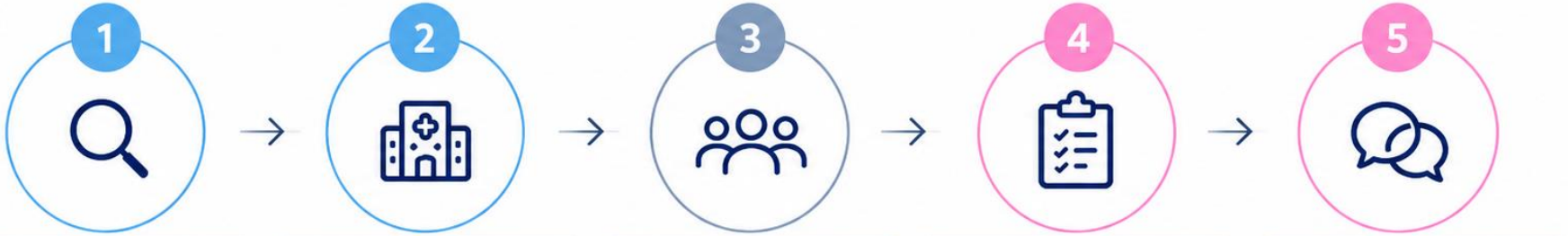
Survival rates and extra-regional migration patterns of children and adolescents with cancer in Italy: The 30-year experience of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) with the Italian hospital-based registry of pediatric cancer (Mod. 1.01)

Andrea Pession[1] | Paola Quarello[2] | Marco Zecca[3] | Maria Luisa Mosso[4] | Roberto Rondelli[5] | Lorenzo Milani[6] | Marisa De Rosa[7] | Tiziana Rosso[4] | Milena Maule[4] | Franca Fagioli[2]





Percorso verso l'arruolamento nei protocolli clinici



Perché gli AYA partecipano meno ai trial clinici?

1 Minore disponibilità di trial per tipi tumorali rari



Gli AYA presentano una maggiore frequenza di tumori rari, per i quali esistono meno studi clinici dedicati.

2 Minore consapevolezza dei trial da parte dei medici curanti



I medici potrebbero non essere a conoscenza dei trial disponibili per uno specifico tipo di tumore negli AYA.

3 Barriere legate all'età nei criteri di eleggibilità



Alcuni protocolli includono limiti di età restrittivi, che escludono pazienti AYA altrimenti eleggibili (es. un ragazzo di 16 anni con melanoma o un giovane adulto di 25 anni con rabdomiosarcoma).

4 Trial non attivi o non accessibili nella sede di trattamento



Il protocollo può essere disponibile, ma il paziente viene trattato in un'altra sede e non può essere inviato per motivi medici, logistici, amministrativi o culturali (es. ammesso in oncologia dell'adulto; limiti di età imposti dalla struttura).

5 Disegno degli studi non adatto ai pazienti AYA



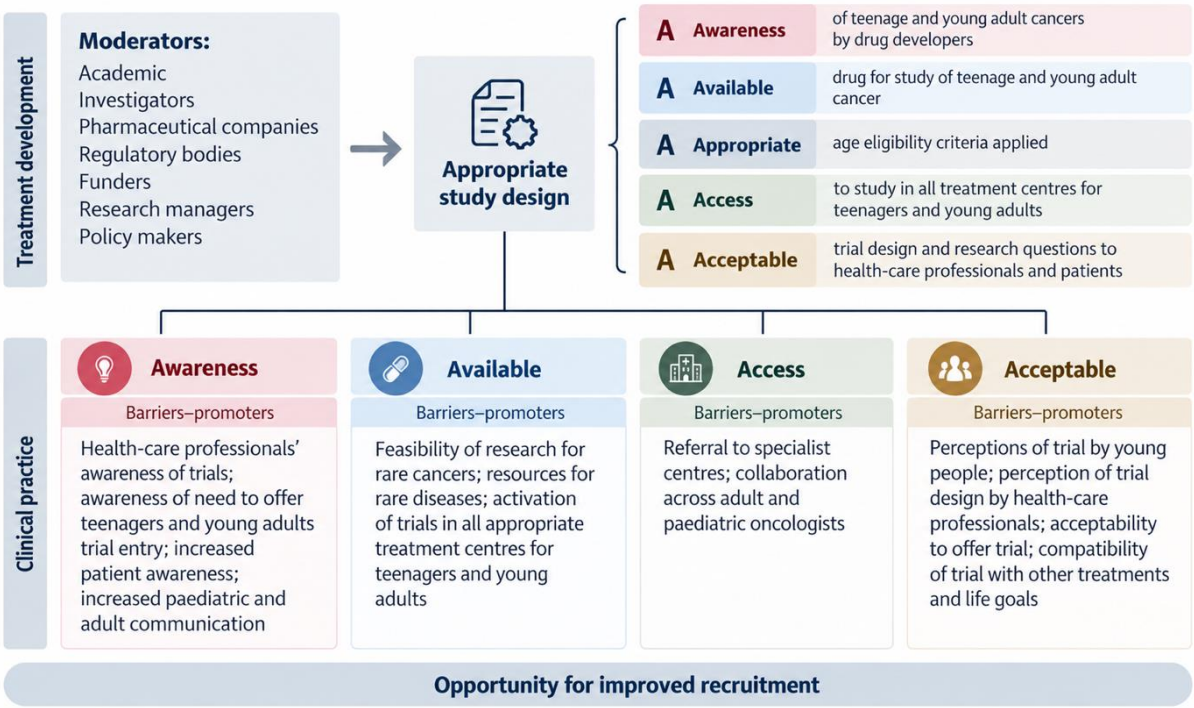
Molti studi non sono progettati tenendo conto delle specifiche caratteristiche e bisogni degli AYA (es. tossicità a lungo termine, fertilità, transizione tra cure pediatriche e dell'adulto, necessità scolastiche e lavorative), rendendo la partecipazione difficile o poco attrattiva.

Freyer & Seibel. Curr Pediatr Rep. 2015;3:57–66.

Available, accessible, aware, appropriate, and acceptable: a strategy to improve participation of teenagers and young adults in cancer trials

Lancet Oncol 2014; 15: e341-50

Lorna A Fern, Jennifer A Lewandowski, Katy M Cooper, Jeremy Whelan, for the National Cancer Research Institute Teenage and Young Adult Clinical Studies Group, UK



21 Settembre 2017
Intesa, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano

↓

Istituzione della
RETE NAZIONALE TUMORI RARI (RNTR)
presso AGENAS

↓

Con D.M. del 1° febbraio 2018
è stato istituito presso l'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali il coordinamento e il funzionamento della Rete Nazionale dei Tumori Rari – RNTR, con il compito di garantire il funzionamento della medesima rete.

Sono previste 3 reti professionali:

1. Rete per i tumori rari solidi dell'adulto
2. Rete per l'oncoematologia dell'adulto (tutti tranne i linfomi)
3. **Rete per i tumori pediatrici (< 18 anni)**

1. Prof. Paolo Casali
Fondazione IRCCS, INT

2. Dott. Marco Vignetti
Centro di Ematologia, La Sapienza, Università di Roma, Dip. Di Biotecnologie Cellulari ed Ematologia, AOU Policlinico Umberto I

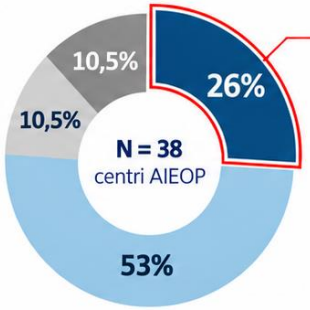
3. **Prof. Franca Fagioli**
SC Oncoematologia Pediatrica, Presidio Infantile Regina Margherita AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

Evolving Services for Adolescents with Cancer in Italy: Access to Pediatric Oncology Centers and Dedicated Projects

Ferrari A. et al.
J Adolesc Young Adult Oncol. 2019

Limiti di età nei centri AIEOP

Distribuzione dei limiti di età per l'arruolamento nei protocolli

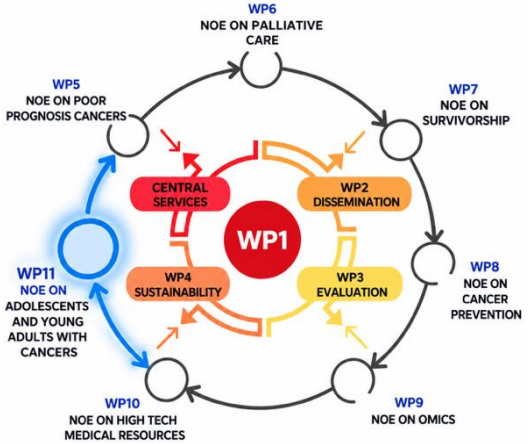


In **10 anni** la quota di centri con limite di età < 18 anni si è ridotta **dal 44% al 26%**

Limite di età < 18 anni (14, 15 o 16 anni)	**26%**	(n = 10)
Limite di età 18 anni	**53%**	(n = 20)
Limite di età 21–24 anni	**10,5%**	(n = 4)
Nessun limite	**10,5%**	(n = 4)

EU JOINT ACTION JANE2 NETWORKS OF EXPERTISE ON CANCER

NETWORK OF EXPERTISE ON CANCER
ADOLESCENTS AND YOUNG ADULTS WITH CANCER



WP 11 — **Adolescents and Young Adults (AYA)**
Coordinator (INT): **Andrea Ferrari, Salvatore Provenzano**

Task	Title	Task Leader
T11.1	NoE organigram and **governance**	ISNB
T11.2	Development of **AYA dedicated programmes**	SCIENSANO
T11.3	Development of **clinical recommendations** on AYA specific topics and different type of cancer across age groups	UNITO
T11.4	Development of **training** on cancer in AYA	NKUA
T11.5	Promotion of **clinical cancer research in AYA** (access to clinical trials from early phase 1–2 up to phase 3)	**UNICANCER**
T11.6	Monitoring **AYA cancer indicators**	NKI
T11.7	Definition of the **sustainability strategy** for the NoE on AYA with cancer	UK-ESSEN

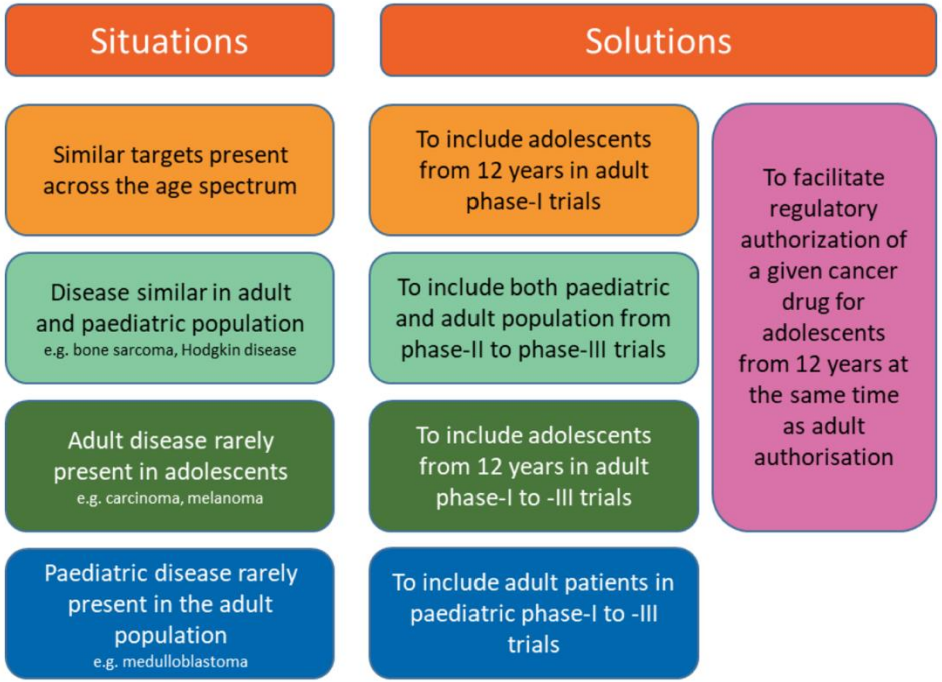
ACCELERATE
INNOVATION FOR CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH CANCER

ACCELERATE brings together academia, industry, advocacy and regulators to find solutions for more and better innovative therapies for children and adolescents with cancer.

FAIR FOR AYA

ACCELERATE

Iniziativa volta a promuovere il superamento delle barriere regolatorie e dei limiti di età che ostacolano l'inclusione degli AYA nei trial oncologici



ACCELERATE trial strategy for adolescents and young adults

Fostering Age Inclusive Research (FAIR) Trials for Adolescents & Young Adults

2017 – 2018
Proposte FAIR

Evidenze scientifiche e raccomandazioni per includere adolescenti nei trial oncologici dell'adulto

18 anni

Limite anagrafico frequentemente utilizzato nei trial dell'adulto

APRILE 2019
EMA / PDCO

Lettera ufficiale di sostegno all'iniziativa e avvio del dialogo regolatorio sull'inclusione degli adolescenti.



MARZO 2021
EMA / FDA
Common Commentary

Nei piani di sviluppo pediatrico si raccomanda di considerare l'inclusione degli adolescenti negli studi dell'adulto quando:

- la malattia è biologicamente simile tra adolescenti e adulti
- il meccanismo d'azione del farmaco è lo stesso
- sono disponibili dati di sicurezza e farmacocinetica adeguati

Da un limite anagrafico rigido (18 anni)

a un accesso possibile dai 12 anni
basato su malattia, biologia e sicurezza

Non più l'età, ma la giustificazione scientifica dell'eleggibilità

Sfide alla collaborazione

Organizzazione e logistica

- Diverse classificazioni, stadiazioni e sistemi di grading
- Difficoltà nella condivisione dei dati e nelle pratiche di raccolta
- Barriere istituzionali all'apertura dei protocolli

Cultura e pratica clinica

- Modelli organizzativi e percorsi di cura differenti
- Diverse priorità e strategie terapeutiche
- Obiettivi di cura non sempre allineati

Identità professionale

- Timore di perdere il proprio ruolo
- Approcci e autonomia decisionale differenti
- Resistenze al cambiamento



Perché collaborare

✓ **Effetti sinergici**

... l'esperienza degli oncologi pediatrici nello sviluppo di protocolli multidisciplinari e nelle reti nazionali e internazionali può risultare molto utile per gli oncologi dell'adulto...

... mentre l'esperienza degli oncologi dell'adulto nelle nuove terapie può facilitare l'accesso a nuovi farmaci e la partecipazione degli oncologi pediatrici a studi di fase 1-2.

✓ Rispondere alla domanda di esiti differenti per età (è un problema di biologia o di organizzazione dei servizi?).

✓ La raccolta condivisa di campioni tumorali permette di studiare la variabilità biologica lungo tutto lo spettro di età.

✓ Affrontare un problema che riguarda entrambi.



La terra di mezzo è terra strana, in cui non sempre si sa camminare.

Con umiltà, allora, si cerca la traiettoria giusta, il ritmo, la leggerezza dell'andare.

È un lavoro di pazienza, e di visione, coraggiosa.

Alessandro Baricco

AIOM
AIEOP

INSIEME
PER ADOLESCENTI
E GIOVANI ADULTI
CON TUMORE