

Verbale GDL NB, Milano 27 settembre 2013

Ore 10.30 – 15.30

Presenti: A. Prete (BO), A. Castellano (Roma), F. De Leonardis (BA), E. Pota (NA Il Ateneo), A. Di Cataldo (CT), L. Calafiore (PV), M. Bianchi (TO), R. Luksch (MI), R. Castellani (MI), L. Gandola (MI), E. Tirtei (TO), S. Vetrella (NA Pausilipon), E. Viscardi (PD), M. Podda (MI), G.A. Zanazzo (TS), M. Conte (GE), AR. Gigliotti (GE), K. Mazzocco (GE), L. Longo (GE), GP Tonini (GE-PD), Manzitti (GE), FG. Naselli (GE), G. Cangemi (GE), B. Galleni (GE), L. Varesio (GE), S. Sorrentino (GE).

Assenti giustificati : Paolo D'Angelo (PA), Fiorina Casale (NA), A.Garaventa (GE), B. De Bernardi (GE)

La riunione si apre con l'aggiornamento del protocollo NB ARI (R. Luhsch – S.Sorrentino – C Manzitti) e presentazione dei risultati preliminari del Random R3.

Attualmente in Europa 2140 casi sono inseriti nel protocollo alto rischio; in Italia 20 centri sono attivi nel reclutamento. Il Random R3. COJEC vs N7 non è ad oggi attivo nel UK.

Random R1 (chiuso) 586 pz randomizzati in Europa (127 italiani), missing data circa 8% (cut off richiesto non superiore al 5%).

Random R2. Al momento il random è stato congelato in quanto sono stati raggiunti i 400 casi richiesti; in attesa dell'analisi dei dati tutti i nuovi casi riceveranno nella fase immunoterapica Ac. Retinoico + Anti GD2 (braccio standard). 37% circa di dati missing nel database che potrebbero comportare un significativo ritardo nell'analisi dei dati. Si concorda sulla necessità di uno sforzo comune da parte di tutti i centri per fornire rapidamente le informazioni carenti dei pazienti italiani.

Non essendo al momento più attivo il braccio con IL2, si è provveduto a modificare il CI da presentare a genitore e/o tutore legale del bambino. Sarà però necessario spiegare adeguatamente al momento della richiesta del CI che la randomizzazione al momento è solo sospesa per permettere l'analisi dei dati sui 400 casi richiesti in origine.

In Italia 69 casi sono stati randomizzati (34 Anti GD2 + IL2, 35 Anti GD2). Il braccio più tossico è risultato quello comprendente IL2 dove si sono registrati ben 8 casi di capillary leak syndrome. Le tossicità sono risultate più frequenti durante il primo ciclo di terapia. La maggior parte dei pazienti ha richiesto una riduzione della dose prevista. L'iridoplegia è risultato un altro effetto collaterale frequente per il quale però non è a priori necessario ridurre la dose dell'anticorpo a meno che il disturbo non sia fortemente invalidante per il bambino (tale decisione è stata presa in corso di conference call con il board dello studio).

Il Dr A. Prete (BO) segnala il caso di un bambino da lui trattato in cui sono comparse lesioni pseudo-nodulari a carico del SNC (in corso di anti GD2) che hanno richiesto modulazione della dose. Il bambino risultava asintomatico dal punto di vista neurologico ma presentava durante la terapia importanti disturbi caratteriali (irritabilità – aggressività).

Quest'ultimo dato risulta comune a molti pazienti durante la fase di immunoterapia come segnalato dai rappresentanti dei centri presenti ed ha probabilmente un eziopatogenesi multifattoriale non necessariamente correlabile ad un effetto tossico diretto dell'anticorpo come segnalato dalla Dr.ssa Naselli psicologa presso il centro di GE.

Studio Long Term infusion anti GD2 (C Manzitti). Si tratta di uno studio sperimentale attivo in Italia a GE e da poco tempo aperto al reclutamento anche a MI. Il trattamento con Anti GD2 viene erogato alla dose di 10 mg/mq in i.c. x 10 gg consecutivi con opportuna premedicazione morfina (sospesa se possibile dopo la prima settimana) – antipiretica ed anti-istaminica.

Scopo dello studio è verificare se un trattamento + prolungato nel tempo a dosaggio ridotto risulta meno tossico di quello previsto nel protocollo di front-line. La dose complessiva dell'anticorpo è comunque uguale nei due studi.

11 casi sono stati al momento trattati, le tossicità maggiori riscontrate sono state: 1 caso di ileo paralitico con concomitante infezione da Pneumocisti C in un paziente polacco che non aveva in precedenza mai effettuato profilassi con Bactrim., 7 casi di iridoplegia.

L'iridoplegia è un effetto collaterale molto frequente ma tende ad auto-limitarsi nel tempo dopo la conclusione del trattamento.

Protocollo LINES. (A Gigliotti – A Di Cataldo) Attivato in Italia nel maggio 2012. 22/32 centri italiani aperti all'arruolamento. La copertura assicurativa dello studio è stata garantita per tutti i centri italiani aderenti dalla Fondazione Italiana Neuroblastoma. 44 i casi italiani ad oggi inseriti nel protocollo (27 LR – 8 NAM – 9 IR) . In Europa altre 5 nazioni attive (Spagna - Francia – Danimarca – Israele - Austria).

Complessivamente in Europa arruolati 81 casi.

Si ricorda la necessità di provvedere ad arruolamento entro 6 settimane da chirurgia. Le SAE devono essere segnalate entro 24 ore (una segnalazione avvenuta dopo 30 gg).

Nel gruppo NAM discreto numero di PM locale o a stadio Ms; 5/11 casi arruolati (3 casi sono passati da stadio NAM a gruppo LR dopo la progressione) . OS al momento 100%.

Si ricorda la necessità di inviare a GE il plasma di pazienti NAM per lo studio di MYCN su periferico.

Nel gruppo LR ad oggi segnalati 4 eventi: Gruppo 5, 1 PM loc, Gruppo 4 , 1PM loc + 1 PM dist. + 1 caso che ha presentato comparsa di LTS dopo un iniziale periodo di sola osservazione.

Nel gruppo IR segnalato il decesso per malattia dell'unico caso inserito nel gruppo 9 (L1 MYCN+).

Protocollo recidive NB alto rischio (A Castellano). 4/20 centri in Italia aperti al reclutamento. 2 i casi ad oggi arruolati di cui uno già deceduto. Prossima attivazione studio BEACON per NB in recidiva nei centri di Roma – Milano – Genova.

Proposta studio ALK (L Longo - K Mazzocco –GP Tonini). La mutazione / espressione di ALK è da alcuni anni ormai studiata nel NB. Recenti esperienze del gruppo italiano, su un gruppo di AYA affetti da NB, ha evidenziato la presenza di questa alterazione in circa il 20% della popolazione. ALK un ha effetto anti-apoptotico e proliferativo sulle cellule di NB ed una sua inibizione può essere utilizzata a fini terapeutici come già avvenuto per altri istotipi tumorali (linfomi – K polmone non a piccole cellule – GIST). Attualmente due pazienti AYA sono in trattamento sperimentale con inibitori di ALK, in un caso la risposta antitumorale è stata molto importante nel secondo si è assistito ad una stabilizzazione temporanea della malattia.

Stante queste premesse il gruppo clinico-biologico italiano concorda sulla necessità di studiare l'espressione/mutazione di ALK su la popolazione NB a rischio identificata nei pazienti con malattia L2 > 18 mesi alla diagnosi – nello stadio M – in tutte le recidive di NB e nei soggetti AYA.

BIT e Biobanche Europee (L Varesio). Vengono presentati i dati aggiornati della biobanca NB e prospettate possibili collaborazioni internazionali con la creazione di database via web sui quali è possibile caricare informazioni di più vario genere inerenti uno stesso paziente.

Si presentano inoltre i dati relativi alla "signature" dell'ipossia che risulta essere un fattore prognostico indipendente in grado di predire l'outcome di un paziente affetto da NB.

Il gruppo concorda sulla necessità di dare evidenza a questi risultati nel corso del prossimo congresso SIOPEN di Parigi affinché si consideri in ambito europeo la possibilità di inserire questo tipo di determinazione nel panel di quelle previste per futuri protocolli NB.

Proposta studio europeo sul NB con CES e studio italiano su qualità di vita (A Gigliotti – S Vetrella – F Naselli). Viene presentata una proposta di studio prospettico europeo su pazienti affetti da NB con CES; le finalità sono quelle di raccogliere dettagliate informazioni su questi pazienti inerenti la sintomatologia d'esordio, il trattamento erogato, possibili sequele neurologiche/ortopediche. Lo studio in ambito europeo consentirebbe di raccogliere in un periodo di tempo limitato una casistica numericamente significativa su cui poter trarre importanti informazioni in grado di condizionare la condotta terapeutica.

Al momento esistono ancora diversi problemi per l'attivazione dello studio legati alla necessità di un database ad hoc (l'Italia potrebbe proporsi), la condivisione delle forms di segnalazione, l'identificazione del PI europeo e la partecipazione delle singole nazioni.

In ambito nazionale partendo dalla casistica raccolta retrospettivamente dai centri italiani esiste l'intenzione di avviare uno studio mirato a valutare la qualità di vita di questi pazienti mediante un'intervista al genitore o tutore legale utilizzando la scala Vineland. Lo studio multicentrico sarà condotto dal clinico in collaborazione con la propria psicologa (che somministrerà il test) e i dati acquisiti saranno centralizzati per la loro valutazione a Genova (centro promotore).

Studio long term follow up in pazienti INES (A Di Cataldo – S Sorrentino). 4 nazioni europee partecipanti (F – SP – I –UK), coordinatori C Munzer e A Garaventa. Lo studio si propone indagare sulla popolazione (circa 800 casi) arruolata nel protocollo INES ormai chiuso, l'outcome a lungo termine e raccogliere informazioni circa i late effects ed insorgenza di seconda neoplasia. Per questo studio sono state approntate forms ad hoc il cui invio avverrà ai singoli centri a mezzo mail da parte del centro coordinatore dello studio.

Aggiornamento RINB (A Gigliotti). Al settembre 2013, 3324 casi sono inseriti nel RINB,, l'arruolamento annuo è di circa 120 casi di questi il 55% è inserito in protocolli SIOPEN.

Nell'ultimo anno (agosto 12 – Luglio 13) segnalati 121 casi al RINB di questi 93 hanno anche segnalazione con modello 1.01. Sette casi sono segnalati solo con modello 1.01 e no al RINB.

1021 casi sono in follow-up attivo ma di questi solo il 52% ha informazioni aggiornate..

L'invio delle schede per il registro alla diagnosi risulta completo in circa il 40% dei casi, parziale nel 30%, disatteso completamente nel restante 30% dei casi.

Il GDL concorda sulla assoluta necessità di migliorare la qualità e quantità dei dati e richiede uno sforzo a tutti i centri per migliorare il risultato attuale. Si propone inoltre di valutare la possibilità di ricorrere ad un data monitor in loco, che possa coadiuvare il clinico nell'inserimento dei dati. Tale necessità è sentita particolarmente per quanto riguarda le informazioni presenti / assenti nel database SIOPEN relative a protocolli di trattamento in corso.

Studio conoscitivo sui laboratori che si occupano di biochimica del NB (G Cangemi). Si rilancia la proposta già presentata nello scorso GDL di effettuare un'indagine conoscitiva relativa ai laboratori che in Italia si occupano di biochimica del NB. La finalità è quella di standardizzare la diagnostica in particolare per quel che riguarda il dosaggio degli acidi urinari utilizzando comuni cut off per età creando quindi un network in grado di scambiare rapidamente informazioni e risultati senza dover più centralizzare tutto il materiale a GE.

Verrà inviato ai singoli centri un foglio excel dove sarà chiesto di indicare responsabile di laboratorio, tipo di esame eseguito, cut off utilizzati e metodiche.

Comunicazioni al gruppo (M Conte) Si notifica l'apertura dello studio OMS, 20 sono i centri italiani che vi hanno aderito. La documentazione necessaria per presentazione al CE è scaricabile dal sito AIEOP – Neuroblastoma – sezione protocolli. Anche per questo studio la Fondazione Italiana Neuroblastoma si è fatta carico della copertura assicurativa per tutti i centri partecipanti.

Si notifica l'ottenimento del parere unico del CE di Napoli relativo allo studio proposto da M Capasso per la ricerca di geni predittivi per il neuroblastoma. Entro novembre 2013 lo studio si spera possa essere presentato al CE di Genova ed essere quindi aperto all'arruolamento.

E' richiesta la centralizzazione presso l'istituto CEINGE di sangue periferico (3 cc) di bambini affetti o guariti da neuroblastoma e relativi genitori.

Si comunicano i nominativi dei nuovi responsabili del gruppo biologico italiano NB; il Dr Varesio sostituirà il Dr Tonini e sarà coadiuvato dalla Dr ssa Mazzocco per la parte clinica inerente i protocolli di trattamento. Tale comunicazione sarà inoltrata ufficialmente al presidente ed EC del SIOOPEN.

Tutto il gruppo italiano NB ringrazia il Dr Tonini per gli oltre 20 spesi al fianco dell'oncologia pediatrica italiana ed auspica anche per il futuro la possibilità di continuare con lui una stretta collaborazione nel campo della ricerca.

Vengono presentati i prossimi impegni congressuali (fino a dicembre 2013) che vedranno coinvolti a vario titolo rappresentanti del gruppo NB ed in particolare:

9 ottobre Riunione del Gruppo GICOP a Ferrara

15-18 ottobre Riunione annuale SIOOPEN Parigi

10-12 novembre Giornate AIEOP di Riccione

27-29 novembre Giornate Tumori solidi di Padova .

Si ricorda inoltre che il prossimo congresso AIEOP si svolgerà a GE ed una mattinata di lavoro sarà dedicata interamente al NB.

La riunione si conclude alle ore 15.30

Massimo Conte

Coordinamento Gruppo Italiano NB

Genova 1 ottobre 2013