



## VERBALE RIUNIONE DEL GRUPPO DI LAVORO TUMORE DI WILMS

Coordinamento  
2007-2015  
Pag. 1 di 9

RIUNIONE DEL GdL AIEOP	Data: 4 Febbraio 2015	Ora: 10.00-16.30
Raccolto da: Spreafico F	Validato da: membri del GdL	

PRESENTI	<u>Coordinatore</u> : Spreafico F (MI)
	<u>Membri del GdL</u> : Bianchi M (TO), Bisogno G (PD), Collini P (MI), D'Angelo P (PA), Di Cataldo A (CT), Gandola L (MI), Indolfi P (NA), Nantron M (GE), Piva L (MI), Perotti D (MI), M Provenzi (BG), Serra A (Roma), Terenziani M (MI).
	<u>Ospiti</u> : Catania S (pediatria, MI), Pecori E (radioterapia, MI), Melchionda F (pediatria, BO), Ciceri S (Biologia Molecolare, MI), Morosi C (radiologia, MI), Calareso G (radiologia, MI), La Bianca A (studentessa medicina, MI Bicocca), De Martino M (pediatria, NA), Tagarelli A (pediatria, PD), Diletto B (radioterapia, MI), Barisella M (anatomia patologica, MI), Valeri B (anatomia patologica, MI), Affinita S (pediatria, NA), Montemuino Muniz S (radioterapia, Spagna).
ASSENTI giustificati	Pession A (presente Melchionda dal centro di Bologna), Ardissino G, Marchianò A.
INVITATI	

ORDINE DEL GIORNO	DOCUMENTI	CONTROLLATI	APPROVATI
1. Aggiornamento della casistica e dei risultati degli studi cooperativi AIEOP	Diapositive presentate		
2. Discussione nuovo Protocollo SIOP, Parte A	Diapositive presentate		
3. Discussione Protocollo SIOP, aspetti di centralizzazione materiale biologico e istologico	Diapositive presentate		
4. Discussione nuovo Protocollo SIOP, parte B (terapeutica)	Diapositive presentate		

Prossima riunione	Data: da concordare	sede:	ora:
-------------------	---------------------	-------	------



## VERBALE RIUNIONE DEL GRUPPO DI LAVORO TUMORE DI WILMS

Coordinamento  
2007-2015  
Pag. 2 di 9

### VERBALE

#### **Aggiornamento della casistica e dei risultati degli studi AIEOP (Allegato 1)**

F Spreafico (FS) illustra e commenta una tabella riassuntiva dei 3 studi cooperativi condotti da AIEOP dal 1979 ad oggi.

L'analisi illustra come i risultati di sopravvivenza siano progressivamente migliorati attraverso questi studi, in tutte le situazioni cliniche, e nonostante una riduzione dell'uso di terapie legate a morbidità tardiva, come adriamicina e radioterapia.

Particolare attenzione viene posta all'uso (crescente) della chemioterapia preoperatoria anche nei casi di tumore di Wilms (TW) monolaterale e non metastatico. Questo evidenzia come anche i patologi in Italia siano attualmente abituati alla visione di casi pre-trattati (anche se PC sottolinea come la refertazione della diagnosi dovrà essere posta secondo i criteri SIOP). D'altro canto, di fronte ad una frazione consistente di casi pre-trattati non possiamo più non tenere in considerazione gli aspetti prognostici che derivano dalle informazioni anatomo-patologiche dei tumori pre-trattati. Questo, insieme ad altri, rappresenta un valido razionale in favore della adesione al protocollo SIOP.

In conclusione, i risultati di sopravvivenza della casistica italiana appaiono soddisfacenti e sovrapponibili a quelli ottenuti dagli altri gruppi cooperativi internazionali (COG, SIOP).

FS, presentando l'attuale composizione del GdL, propone di sostituire Morosi C (radiologo che negli ultimi due anni è stato responsabile della revisione delle immagini di casi di tumori del rene sottoposti al centro coordinatore per parere) a Marchianò (che per gli incarichi istituzionali che ricopre attualmente ha meno tempo per questa attività). FS propone anche di includere Catania S tra i membri del GdL poiché svolge un ruolo insostituibile nella gestione dei dati dei casi di tumore renale ormai da alcuni anni.

Si discute inoltre della necessità, in previsione del futuro protocollo SIOP, di avere un Comitato di Studio del Protocollo, comprendente per ogni centro partecipante un nominativo di riferimento per oncologia, radiologia, chirurgia, anatomia patologica e radioterapia. Questi specialisti saranno i riferimenti del centro per tutti gli aspetti inerenti il protocollo in oggetto, con la richiesta di responsabilità di garantire l'adesione ai vari aspetti del protocollo.

Alcuni membri commentano come il coinvolgimento dei diversi specialisti è auspicabile, ma dovrebbe essere motivato anche con un maggior loro coinvolgimento in attività scientifiche. FS sostiene che i dati dei pazienti sono a disposizione di chiunque avanzi una proposta di studio scientifico, validata dal GdL, e laddove non abbia conflitti con la pubblicazione dei dati del protocollo AIEOP e SIOP.

#### **Nuovo Protocollo SIOP, parte A (Allegato 2)**

FS premette che l'attuale ultima versione del Protocollo SIOP (Gennaio 2015) necessita ancora di correzioni ed integrazioni, anche se nei contenuti principali è molto vicina a quella che sarà la versione definitiva. L'analisi e la discussione fatta in data odierna sarà la base di un documento che includerà anche i commenti del GdL AIEOP, e che verrà inviata ai chairman del gruppo SIOP-Renal Tumour Study Group (SIOP-RTSG) per revisione.



## VERBALE RIUNIONE DEL GRUPPO DI LAVORO TUMORE DI WILMS

Coordinamento  
2007-2015  
Pag. 3 di 9

FS, avendo partecipato agli incontri che hanno portato alla stesura attuale del protocollo, riassume i seguenti punti preliminari alla discussione:

- Il presente protocollo si prefigge di divulgare al maggior numero di partecipanti (si veda l'elenco dei Paesi e gruppi cooperativi aderenti) un approccio diagnostico e terapeutico ritenuto attualmente lo "standard of care" nei bambini affetti da tumore del rene.
- Questa impostazione nasce anche dalla volontà di proporre una terapia standard, senza mirare a definire nuove prospettive terapeutiche per i tumori del rene, ma impegnarsi a studiare a 360° i tumori renali (dal punto di vista radiologico, patologico e biologico). Questa impostazione –si commenta- da un lato ha il vantaggio di avere un documento più agevole da sottoporre ai comitati etici (dovrebbe configurarsi infatti come uno studio poco interventistico), dall'altro richiede una partecipazione impegnata e impegnativa dei singoli centri per poter condurre gli studi proposti.
- A proposito degli studi di biologia, che sono tanti e vari, FS spiega che questa parte nasce cercando di sviluppare le competenze dei principali laboratori europei coinvolti nello studio dei tumori renali, ciascuno dei quali ha promosso determinati studi. Il laboratorio INT/AIEOP si è proposto per lo studio del confronto tra tumore primitivo e recidiva e per studi di suscettibilità genetica al TW.
- Tutti i tumori primitivi del rene verranno registrati, e saranno proposte raccomandazioni terapeutiche per ogni istotipo.

Vengono affrontati e discussi i seguenti punti:

- Il numero dei Paesi partecipanti è notevole, anche con background socio-economico molto diverso, per cui è verosimile che non tutti i miglioramenti auspicati di gestione dei casi di tumore del rene (revisione centralizzata della diagnosi e delle immagini radiologiche, e di diversi campioni biologici in tempi sequenziali) saranno ottenuti. Il rischio è che una partecipazione poco aderente alle richieste (talora esigenti) del protocollo da parte di qualche Gruppo possa vanificare lo sforzo dei centri che invece aderiranno bene. Si evince che starà ad ogni Paese organizzarsi in un livello di collaborazione interna tale da poter mettere in atto tutte le raccomandazioni proposte, ed avere quindi il massimo dei vantaggi prevedibili per tutti i bambini con tumore del rene in Italia, raggiungendo uno standard elevato. Da un lato questo aspetto costituisce uno sforzo di partenza notevole, ma può anche configurarsi come la messa a punto di un modello che potrà essere poi adottato anche per altri tumori.
- A questo proposito si discute a lungo di come organizzare a livello nazionale:
  - revisione centralizzata delle immagini. Non è chiaro se il sistema ALEA (responsabile statistico van Tinteren H) preveda direttamente la possibilità di caricare le immagini DICOM e come sia agile la valutazione da parte dei radiologi. Azione: richiesta ad Amsterdam di delucidazione.
  - Si formerà comunque un panel ristretto di radiologi, anche per poter distribuire – avendo risorse limitate- il lavoro del radiologo INT (Morosi, con la collaborazione della dr.ssa Calareso per la parte di RMN). FS propone di formare il panel con 3-4 altri radiologi dei centri che vedono più casi (Padova, Genova, Bambino Gesù). In



## VERBALE RIUNIONE DEL GRUPPO DI LAVORO TUMORE DI WILMS

Coordinamento  
2007-2015  
Pag. 4 di 9

tal modo si “copre” all’incirca il 40-50% dei casi. Si stima che il numero degli esami da rivedere all’anno potrà aggirarsi sui 200.

- Da quanto si evince dal protocollo, la revisione centralizzata della radiologia non è obbligatoria ma fortemente raccomandata (soprattutto per quei centri che non hanno grossa esperienza). Il radiologo del panel non fornirà un secondo referto, ma una *form* in cui compilerà alcuni punti, tra cui il livello di sospetto che si tratti di una neoplasia del rene e della presenza di metastasi polmonari.
  - FS enfatizza che da un lato affronteremo inevitabili problematiche organizzative e di avvio, ma dall’altro potrebbe essere l’occasione di “pilotare” un sistema ed un approccio che è utile in tutte le neoplasie. Sentendo i pareri dei presenti, ad oggi non sembra esserci in atto un sistema di revisione sistematica delle immagini agevole e pratico.
  - Il parere del panel sarà importante poiché non è obbligatoria la agobiopsia del tumore prima della chemioterapia laddove non ci sia un sospetto di una neoplasia diversa da un tumore renale (o per imaging o per fascia di età). Morosi osserva che il diametro dell’ago per biopsia indicato nel protocollo (12-14) è eccessivamente grosso. Si propone 16-18 G.
  - Si enfatizza di come la RMN dell’addome sarà da privilegiarsi laddove l’organizzazione dell’esame (che spesso richiede la sedazione) non crei ritardi
- Gestione su base nazionale dei dati. FS chiederà ad Amsterdam se sarà possibile avere un accesso ai dati nazionali da parte del coordinatore Italiano, per verificarne l’adeguatezza e per rispondere in modo più diretto ad eventuale queries. In alternativa si discute di attivare parallelamente anche un database CINECA, che funga da passaggio intermedio per ALEA. Bisogna chiedere che, nel caso CINECA si occupasse del database italiano, riesca a fare in modo che i pazienti registrati vengano registrati anche come modello 1.01. Questa seconda opzione deve essere valutata per fattibilità (probabile, ma con possibili “disagi” nel trasferimento dei dati) e costi. Azione: FS chiederà ad Amsterdam e contatterà eventualmente CINECA.
  - La centralizzazione dei campioni per studi biologici (campione tumorale, rene sano, campioni serati di sangue e urina) avverrà c/o Laboratorio INT, attuale sede della banca di tessuti tumori renali (responsabili Perotti, Radice). Perotti modera discussione su:
    - rende tutti consapevoli che l’impegno ad aderire all’invio dei materiali richiesti è notevole. È notevole anche l’impegno del personale del laboratorio INT che accoglierà e stoccherà i campioni
    - i campioni di urina possono essere congelati ed inviati a gruppi
    - esiste la richiesta di centrifugazione di campioni ematici per inviare plasma. Questo richiede l’organizzazione da parte del singolo centro
    - si ribadisce che tutto il materiale biologico raccolto è a disposizione, laddove non sia in conflitto con studi SIOP, di chi proponga uno studio approvato dai



## VERBALE RIUNIONE DEL GRUPPO DI LAVORO TUMORE DI WILMS

Coordinamento  
2007-2015  
Pag. 5 di 9

membri del GdL. Verranno prodotte ed approvate a tale scopo delle regole per sottomettere un progetto.

- Revisione della diagnosi istologica. Collini (PC) spiega come l'organizzazione interna di ciascuna anatomia-patologica possa prevedere di avviare la richiesta di revisione parallelamente alla diagnosi locale. In questo modo si velocizzerebbero i tempi, onde poter avere una revisione centralizzata (non si evince dal protocollo che questo sia obbligatorio, ma è fortemente raccomandato) entro 15 giorni dalla chirurgia, utile alla definizione del programma terapeutico post-operatorio. Si discute che è fondamentale che vi sia un accordo ed una condivisione di questi aspetti tra i patologi.
  - Nel consenso è possibile chiedere ai genitori autorizzazione affinché i referti della revisione siano nominali, ed avranno valenza di consulenza. Il gruppo concorda su questa modalità, in moto tale che PC possa continuare a formulare la sua revisione sottoforma di consulto ufficiale.
- Si concorda che per avviare in tempi utili i meccanismi di revisione anatomo-patologica e radiologica, oltre che per prepararsi alla ricezione dei campioni biologici, è necessario un sistema di "allerta di nuovo caso" ai responsabili revisori.
- Si discute approfonditamente di tutti i costi di gestione del protocollo. FS illustra le richieste di finanziamento sino ad ora avanzate alla Associazione Bianca Garavaglia onlus e Fondazione Veronesi (attraverso AIEOP). Perotti propone di sostenere economicamente con un gettone i centri per la processazione dei campioni biologici, ma difficilmente i fondi potranno coprire anche questo. I presenti concordano che questo ultimo aspetto organizzativo, che risente anche dell'organizzazione interna di ciascun centro, potrebbe costituire un onere aggiuntivo per alcuni servizi (vedi laboratori di analisi), ma che si tratta anche di una problematica che riguarda altre patologie (leucemia, neuroblastoma) ed al momento pare non esistere la possibilità di un finanziamento AIEOP ad hoc.
- FS comunica che nei giorni 25 e 26 Giugno si terrà a Stoccolma la riunione annuale di SIOP-RTSG (è stata inviata ai membri del GdL lettera di invito del 5/2 e modulo di adesione).

### **Nuovo Protocollo SIOP, parte B ([allegato 3](#))**

Viene passato in rassegna il documento indicato come parte B del protocollo SIOP. I seguenti punti vengono approfonditi nella discussione:

- Nell'attuale protocollo, rispetto al passato, SIOP prevede di registrare anche pazienti < 7 mesi. Vengono fornite indicazioni sulla riduzione dei dosaggi in base al peso. Per questi pazienti viene suggerito di omettere la radioterapia, ma discutendo con il coordinatore ed il referente per la radioterapia.
- Per i tumori di Wilms, stadio I, II, III, rischio "basso" e "intermedio" secondo la classificazione SIOP (che rimane la stessa del protocollo 2001), che rappresenteranno la gran parte dei casi di pazienti registrati (tra 70 e 80%), la terapia ricalca quella del protocollo SIOP 2001, senza adriamicina nello stadio III. Questo, che si ritiene essere lo



## VERBALE RIUNIONE DEL GRUPPO DI LAVORO TUMORE DI WILMS

Coordinamento  
2007-2015  
Pag. 6 di 9

“standard of care” oggi, per il gruppo AIEOP va comunque visto come un ulteriore passo avanti verso la riduzione dell’impiego di farmaci come l’adriamicina.

- Si discute del fatto che per alcuni pazienti, che rappresentano < 10% dei casi (vedi stadio III, IV con anaplasia diffusa) gli attuali dati di sopravvivenza non si ritengono soddisfacenti, ma si concorda che: modificando la proposta terapeutica in questi casi (ad esempio proponendo una intensificazione con irinotecan/vincristina) vorrebbe dire disegnare un trial clinico, con le conseguenze burocratiche e regolatorie. Inoltre non sono a disposizione oggi farmaci o strategie terapeutiche ritenute da testare in queste situazioni. FS dice che il protocollo così come è ha lo scopo di fornire a tutti i centri, anche quelli –nella larga cooperazione SIOP- che non sarebbero in grado di condurre studi clinici su nuovi farmaci, il trattamento comunque ritenuto più attuale ed efficace in queste situazioni. FS sostiene che è utile potenziare la collaborazione tra SIOP-RTSG e ITCC per includere pazienti con tumore renale ed anaplasia diffusa, soprattutto alla recidiva, in studi clinici. Nel protocollo AIEOP TW-2003 in 10 anni sono stati registrati circa 30 casi con anaplasia diffusa e stadio II-IV, per cui varrebbe eventualmente la pena condurre in parallelo studi clinici in pochi centri, concordando di indirizzare i pazienti.
- FS discute brevemente i dati presentati da COG ad ASCO/SIOP sulla fase window con irinotecan nella anaplasia diffusa.
- Pazienti metastatici: la strategia proposta è simile a SIOP 2001, continuando nel programma di omettere la radioterapia nei pazienti che ottengono remissione completa delle metastasi polmonari dopo 6 settimane di chemioterapia. Si discute della indicazione o meno alla radioterapia nel (piccolo) gruppo di pazienti cui vengono asportate le metastasi chirurgicamente. Mentre si concorda di omettere la RT nei casi senza tumore vitale alla istologia, non tutti concordano nell’omettere la RT nei casi con presenza di tumore vitale residuo nelle metastasi asportate. Per l’impostazione delle decisioni nello stadio IV, si evidenzia del valore che avrebbe la revisione centralizzata della valutazione dello stato di remissione delle metastasi, nell’assistere i curanti nella decisione di omettere la radioterapia.
- Per quanto riguarda la RT, la versione attuale del protocollo è carente, soprattutto poiché non sembra modificare rispetto al passato in termini di campi e dosi. Da un lato si concorda che data la natura “non interventistica” del protocollo attuale sarebbe auspicabile non stravolgere le attuali indicazioni sulla RT, dall’altro esistono dati consolidati (esempio dal COG) che una riduzione di dose nei TW senza anaplasia non è rischiosa. Azione: Gandola ci informa che il panel SIOP dei radioterapisti attraverso scambi di mail pare abbia fatto progressi in questo senso.
- TW bilaterali. Si discute a lungo che la proposta di usare carboplatino/etoposide nei pazienti non responsivi a VA è difficile che possa configurarsi come “standard”.
  - Anche per i bilaterali si concorda circa l’utilità che i radioterapisti forniscano linee guida su indicazioni e dosi, almeno nelle situazioni cliniche che si presentano più frequentemente.
  - Si sottolinea che nel protocollo è esplicitato che i casi di tumore bilaterale andranno gestiti solo nei centri con esperienza (soprattutto chirurgica). Azione: FS preparerà, a titolo di discussione interna, la lista dei centri che hanno gestito casi bilaterali con una certa frequenza.



## VERBALE RIUNIONE DEL GRUPPO DI LAVORO TUMORE DI WILMS

Coordinamento  
2007-2015  
Pag. 7 di 9

- Soprattutto per i bilaterali, è auspicabile la discussione dei casi con un panel nazionale di chirurghi (che verrà nominato).
- Recidiva di TW. FS è stato responsabile della stesura di questo capitolo. In assenza di un trial (sia su nuovi farmaci sia sull'uso delle alte dosi), il protocollo prevede delle linee guida. Si concorda sulla stratificazione dei pazienti. Poiché per il gruppo BB è prevista la scelta, a discrezione del centro locale, tra alte dosi o proseguire con consolidamento con dosi standard, il gruppo AIEOP concorda nel proporre a tutti la terapia con alte dosi.
- CCSK. La terapia proposta è simile al precedente protocollo SIOP ed AIEOP, nel senso che utilizza sia ifosfamide che ciclofosfamide, alternandoli. Si discute della proposta attuale, confortata dai dati solidi in letteratura, di omettere radioterapia nello stadio I.
- Si discute della possibilità di richiedere alla steering committee che gli schemi di chemioterapia siano disegnati anche con la finalità di far stare i pazienti il meno possibile ricoverati o in termini di numero di giorni di terapia (esempio, schemi in 2 giorni quando possibile, anziché 3 giorni).
- Tumore rabdoide renale. Il protocollo attuale propone di trattare i pazienti secondo le indicazioni terapeutiche proposte nel registro EU-RHAB. Si discute di:
  - In Europa purtroppo i pazienti con tumore rabdoide renale sono registrati sia in Epssg che in Eu-rhab. Si concorda per scrivere come gruppo AIEOP che questo sia chiarito. Bisogna sostenere che il gruppo Epssg, che ha per primo promosso un trattamento comune europeo per i TR, sta cercando un incontro con i responsabili di Eu-rhab per discutere di queste problematiche ed avanzare un protocollo comune.
- Carcinomi. Si propone che le linee guida attuali siano adottate anche in AIEOP, continuando a registrare i casi anche come TREP. FS propone che si indichi al SIOP-RTSG un giovane come referente italiano per i carcinomi. Indolfi propone alcuni cambiamenti al testo attuale –non riguardanti le scelte terapeutiche, che verranno sottomessi al gruppo SIOP. In particolare sottolinea la frequenza eccessiva di RX torace proposti come follow-up. Si discute che le indicazioni alla chirurgia conservativa sono più difficilmente riportabili in età pediatrica. Si prevede inoltre che la maggior parte dei casi verrà alla attenzione dell'oncologo pediatra dopo nefrectomia, eseguita spesso per il sospetto di un TW. Si discute anche della indicazione ad eseguire la linfadenectomia nei casi laddove sia stato fatto solo sampling linfonodale e risultassero linfonodi positivi. Dalla letteratura e dalle linee guida nel protocollo non si evince che vi sia indicazione a eseguire linfadenectomia in seconda battuta, a meno che non vi siano adenopatie sospette alla TAC.

### Aggiornamento e proposte di lavori scientifici

- CCSK (Melchionda, Perotti), in corso
- Infants (D'Angelo), in corso
- Recidive stadio I-II (Indolfi, Serra), in corso
- Dati sopravvivenza protocollo TW-AIEOP-2003 (Spreafico, impostato)



**VERBALE RIUNIONE DEL  
GRUPPO DI LAVORO  
TUMORE DI WILMS**

Coordinamento  
2007-2015  
Pag. 8 di 9

- Tumori biopsiati (sarà oggetto di tesi di Laurea, La Bianca A, Spreafico)
- TW con trombosi (A Tagarelli)

La riunione si conclude, come previsto, alle ore 16.30.

Il coordinatore

Filippo Spreafico



**VERBALE RIUNIONE DEL  
GRUPPO DI LAVORO  
TUMORE DI WILMS**

Coordinamento  
2007-2015  
Pag. 9 di 9

1.			
2.			
3.			
4.			
5.			