

## Verbale riunione Gruppo di Lavoro Tumori Cerebrali AIEOP, Genova 14 settembre 2015

**Partecipanti: GdL Tumori Cerebrali AIEOP:** Maura Massimino, Patrizia Bertolini, Paolo Pierani, Felice Giangaspero, , Maurizio Mascarin, Lorenza Gandola, Riccardo Haupt, Maurizio Lucchesi (in sostituzione di Iacopo Sardi), Daniele Bertin (in sostituzione di Eleonora Basso), Giovanni Scarzello, Elisabetta Viscardi, Geraldina Poggi, Armando Cama per i Neurochirurghi, Angela Mastronuzzi, Lucia Quaglietta, Milena La Spina (in videoconferenza), Saverio La Dogana (in video conferenza).

**Invitati:** Manila Antonelli e Claudia Milanaccio (per il Progetto Pensiero), Salvina Barra e Anna Mussano per Proton terapia.

**Inizio dei lavori ore 11.15** circa per disagio viaggio dovuto maltempo.

**Introduzione e nomina del candidato alla conduzione del GdL:** Maria Luisa Garrè

La Dr.ssa Garrè ha esaminato i motivi che rendono difficile la **gestione del GdL** tumori cerebrali per la complessità della patologia, delle discipline coinvolte, gli ambiti di interfaccia (Neurochirurgia, Neurologia, Medicina dell'Adulto) e delle difficoltà istituzionali; inoltre negli anni scorsi si sono verificati problemi di comunicazione che a tratti hanno avuto influenza sul gruppo. Il GdL comunque nel tempo si è reso promotore di alcune importanti riunioni aperte nazionali ed internazionali (in ambito AIEOP, SIOP) servite anche come occasione di crescita, di incontro e di eventi formativi. Inoltre, specie negli ultimi 3-4 anni, vi è stato un impegno del coordinatore nel sostenere e mantenere alcune attività trasversali come il progetto di centralizzazione ed il registro di patologia. Alcuni centri sono cresciuti in reclutamento (Firenze, Napoli e Roma-BG) e nel loro assetto di team multidisciplinari; per altri prevalentemente del Sud l'inclusione nel GdL AIEOP tumori cerebrali è stato uno stimolo ad avviare un progetto istituzionale di neuroncologia (es. San Giovanni Rotondo, Catania).

Viene esaminata la tabella riportante il reclutamento dei casi italiani afferenti ai centri, l'80% dei pazienti viene curato in 8 centri AIEOP); inoltre il 60% di essi sono inclusi nei protocolli AIEOP e SIOP. I protocolli sono prevalentemente europei; esiste ancora una proporzione di pazienti trattati in protocolli mono-istituzionali o protocolli non AIEOP o non SIOP; ciò deriva dall'analisi dei dati del Registro Italiano dei Tumori Cerebrali del Bambino (RI-TSNC) che evidenzia come 1/3 dei pazienti registrati non richiede trattamento chemio e/o radioterapico dopo la chirurgia o la diagnosi. Viene sottolineato come l'impegno in Europa è sempre maggiore nell'ambito delle attività della SIOP Brain Tumour Study Group (BT SG).

La Dr.ssa Garrè racconta la **storia del gruppo europeo**, la strutturazione e la funzione più volte rinnovata nel corso del tempo. Viene sottolineata come all'interno di esso, ai gruppi di lavoro dei singoli protocolli/studi di patologia, si siano affiancati nel tempo gruppi di lavoro su problematiche trasversali (Neurochirurgia, neuroradiologia, QoS, Education etc.).

Alcune modalità di funzione e strutturazione sono utili a rivedere la riorganizzazione del gruppo di lavoro italiano che deve essere pronto ad affrontare le nuove sfide che si pongono all'orizzonte:

- Attivazione Nuovi Protocolli SIOP
- 80 tumour banking e studi biologici

- Studi Biologici e nuovi farmaci
- Terapie riabilitative/Supporto/Omogenei protocolli di Follow-up
- Potenziamento e migliore utilizzo del RI-TSNC.
- Studio Late Effects/Transizione verso la vita adulta.
- Delle procedure, obbligatorie nei protocolli SIOP di prossima apertura, di controllo di qualità in tempo reale della radioterapia e gestione della collaborazione con i centri di Adroterapia di recente apertura in Italia

**Viene proposta la candidatura della Dr.ssa Maura Massimino che a parere unanime, rappresenta il candidato ideale ed unico ad affrontare le sfide di cui sopra.** La candidatura della Dr.ssa Maura Massimino viene accettata da tutti mentre i commenti alla funzionalità del gruppo di lavoro sono numerosi e riguardano la necessità di un maggiore impegno alla formazione, della condivisione delle decisioni, del confronto anche su casi clinici; infine viene ribadito da più parti la necessità di un ricambio generazionale e di dare maggiore spazio ai giovani che si offrono per questo (es. Angela Mastronuzzi, Daniele Bertin, Elisabetta Viscardi, Lucia Quaglietta, Milena Laspina).

Anche i colleghi in collegamento in videoconferenza (Saverio Ladogana e Milena La Spina) confermano Maura Massimino come il candidato proposto dal GdL; alla fine della sessione si invita dunque la Dr.ssa Maura Massimino a presentare la sua candidatura. La sessione successiva è stata rivolta nella prima parte a discutere i problemi del Progetto Pensiero supportato dalla Fondazione Italiana per la Lotta al Neuroblastoma e coordinato dal Prof. Felice Giangaspero.

**Centralizzazione Istopatologica:** il Prof. FG illustra e poi la Dr.ssa Manila Antonelli conferma con i dati la ricchezza dei casi raccolti dal protocollo di centralizzazione istopatologica e chiede se dai centri sono emerse criticità circa questo servizio. Uno dei punti critici discussi è stato quello dei tempi di risposta che comunque corrispondono nella maggioranza dei casi all'atteso. Il prof. Giangaspero precisa che il parere della centralizzazione è vincolante solo per i casi elegibili ai nuovi protocolli (es. PNET 5 ed ependimoma); tuttavia l'apertura di nuovi studi (germinali, infants MB) renderà sempre più rilevante il ruolo della centralizzazione. Si ribadisce l'esistenza di un panel di patologi che si riunisce 2 volte l'anno sotto la guida del Prof. Giangaspero; il lavoro del panel, talvolta ha affrontato anche i casi controversi. La Dr.ssa Antonelli sottolinea nella sua presentazione di dati come la centralizzazione abbia funzionato molto bene anche nella gestione del trial sperimentale Herby dove l'Italia è al secondo posto per numero di casi inclusi (19/120).

### **Registro Italiano tumori del Sistema Nervoso centrale (RI-TSNC)**

Il Dr. Haupt presenta alcune diapositive in cui si ritorna sui motivi che hanno portato ad avere un registro di patologia, analogamente a quanto avviene in pochi altri stati del mondo, con una definizione a priori condivisa da molti dei clinici e degli esperti patologi presenti, circa le informazioni che vi sono richieste.

Il Dr. Haupt fa esempi di come potrebbe essere sfruttato il registro per informazioni (impatto della diagnosi precoce su sopravvivenza) che non vanno a confliggere con le valutazioni dei risultati dei protocolli; e tutti nella audience condividono che possa trattarsi di uno strumento molto valido. Il Dr. Haupt dice che i dati ingenti (>2000 casi dal 2008 al 2014) già a disposizione sono in corso di validazione ma che occorre maggior

disponibilità da parte dei centri per attuare in modo più rigoroso l'aggiornamento retrospettivo e prospettico. A questo scopo la Dr.ssa Garrè dice che intanto si sta cercando di ovviare chiedendo ai responsabili dei singoli protocolli o patologie di dare una mano per controllare o completare i dati mancanti "per settore" (per esempio per patologia) e chiede che i centri comunichino il referente da contattare per colmare i dati mancanti. A coordinare questo lavoro, la Dr.ssa Garrè ha delegato dal giugno scorso, la Dr.ssa Claudia Milanaccio, esperto neurooncologo, che ricontatterebbe tutti i centri rimasti in arretrato per l'aggiornamento per completare i dati in modo più rapido e coordinato. La Dr.ssa Mastronuzzi si è offerta di aiutare in questo lavoro per la patologia Tumori Rabdoidi confermando gli impegni già presi precedentemente con la Garrè. All'unanimità tutti concordano che questo coordinamento (per il registro) possa essere portato avanti dalla Dr.ssa Milanaccio e che il gruppo ed il nuovo coordinatore siano stimolati a contribuire anche con idee di utilizzo oltre che al completamento dei dati. La Dr.ssa Garrè ricorda e ringrazia la Fondazione Neuroblastoma per il supporto e dice che ha presenziato e che presenzierà anche ad ottobre ad iniziative divulgative messe in atto dalla Signora Costa presidente della Fondazione per raccogliere fondi a sostegno del progetto.

#### **Presentazione del gruppo di lavoro di Neuropsicologia Dr.ssa Geraldina Poggi:**

La dottoressa Poggi presenta l'attività del gruppo di lavoro italiano di sorveglianza neuropsicologica sui tumori cerebrali in età pediatrica dalle sue origini, rilevando come nel tempo la rete si sia ampliata fino al coinvolgimento di almeno un centro del Sud (Lecce) e del centro di Roma, assenti agli inizi del lavoro. Viene presentato e discusso il protocollo utilizzato dalle psicologhe nei centri della rete per tutti i casi di tumore cerebrale in seguito alla diagnosi e durante i follow-up e come, il numero di casi valutati e di dati forniti, si sia notevolmente arricchito. Viene detto del ruolo importante di queste valutazioni che rispecchiano le linee guida per l'assessment neuropsicologico dei tumori cerebrali stabilite dal protocollo europeo "Quality of Survival Assessment in European childhood brain tumour trials, for children aged 5 years and over" descritto Limond et al. (2015). Viene anche discusso il nuovo protocollo per il MB infants, che richiederà una valutazione delle alterazioni pre-esistenti al trattamento, frequentemente riportate in questo gruppo di pazienti, mediante test di Denver. La Dr.ssa Garrè dichiara di aver trovato le risorse per dedicare una psicologa già partecipante al gruppo nazionale, Dr.ssa Di Profio, a seguire questo protocollo.

#### **Stato dei Protocolli**

##### **Gliomi a basso grado: Elisabetta Viscardi:**

la Dr.ssa Viscardi fa un excursus dei risultati complessivi dei primi protocolli cooperativi europei (SIOP '93 e SIOP LGG 2004) ed in particolare di quest'ultimo ricorda il numero molto elevato sia di pazienti registrati che di pazienti randomizzati per chemioterapia; indica i fattori prognostici su cui si basano i quesiti a cui il nuovo protocollo SIOP in preparazione si sta preparando a rispondere. Vengono analizzate le nuove proposte per pazienti a prognosi più sfavorevole (<1 anno), quelle del protocollo standard che prevederà una randomizzazione tra VBL e VCR con carboplatino e quelle del protocollo per la NF1. Viene discussa la non indispensabilità a parere della Dr.ssa Massimino ma anche di altri presenti a mantenere obbligatorio per entrare nello studio, la centralizzazione di tessuto tumorale fresco. In effetti le terapie non sono "biologically driven". Restringere lo studio solo ai pazienti con tessuto tumorale fresco significherebbe impedire alla maggior parte dei pazienti di essere inseriti in un protocollo terapeutico internazionale e controllato. La Dr.ssa Garrè precisa che in alcuni piccoli sottogruppi di pazienti a prognosi più sfavorevole

potrebbe essere utile avviare sin dall'inizio e cioè molto precocemente alla diagnosi le indagini biologiche (pazienti con disseminazione leptomeningea, ganglio gliomi etc.).

La Dr.ssa Viscardi riferisce sull'interessante monitoraggio della funzionalità visiva previsto dal nuovo protocollo e di come il centro di Padova sia disponibile a fare formazione in tal senso; fornirà indicazioni al riguardo. Nella presentazione del protocollo in costruzione riferisce come una possibile novità sia rappresentata da una maggiore frequenza di valutazioni di RM il che richiederà un cambiamento culturale del nostro approccio ma anche maggiori difficoltà gestionali. Viene rilevato da più parti (MLG, MM) che poiché il protocollo SIOP LGG2004 è stato ormai chiuso da anni (5) e che il nuovo protocollo non sarà pronto per almeno un altro anno ancora, potrebbe essere utile preparare linee guida condivise circa la gestione ed il trattamento dei numerosi pazienti che sono seguiti nei centri AIEOP. La Dr.ssa Viscardi è d'accordo e si fa carico di coordinare questo lavoro.

Circa il ruolo della radioterapia il Dr. Scarzello riporta come nei pazienti più grandi e con LGG in sede non completamente asportabili e, di dimensioni piccole, una RT d'embli possa essere il trattamento d'elezione. Si rileva come anche questo debba rientrare nelle linee guida.

La Dr.ssa Massimino riferisce che essendo stata conclusa l'esperienza pilota INT ed i dati relativi pubblicati, il suo centro parteciperà al nuovo protocollo.

#### **Maura Massimino (Ependimoma, Medulloblastoma)**

La Dr.ssa Massimino riporta i risultati eccellenti riguardanti il protocollo EPENDIMOMA AIEOP e come questo abbia permesso di aumentare sia l'OS che la PFS progressivamente nel tempo e come questi risultati siano la base scientifica del nuovo protocollo europeo. Di questo l'Italia e l'AIEOP dovrebbero andarne orgogliosi. La Dr.ssa Massimino presenta il nuovo protocollo europeo nelle sue grandi linee. Esso non prevederà più la distinzione fra Ependimoma di grado II e III. La Dr.ssa Massimino annuncia una riunione per la presentazione dettagliata del protocollo.

Circa il protocollo Medulloblastoma PNET 5 la Dr.ssa Massimino che ha organizzato come tutti sanno la riunione del 21/2/2014 per la presentazione del protocollo stesso, riferisce che il protocollo è stato aperto a Milano a giugno 2015, che tutte le pratiche di attivazione del protocollo presso i centri inclusa la sottomissione al CE sono gestite dalla CRO CLIOSS e che saremo presto contattati. La Dr.ssa Lorenza Gandola riferisce come sia importante sia la centralizzazione che il programma di controllo di qualità dei dati radioterapici condizione sine qua non per la partecipazione allo studio così come la centralizzazione neuroradiologica e quella del campione di tessuto tumorale fresco di cui ha parlato Massimino.

La dr.ssa Massimino riferisce come sia in corso in Europa anche la discussione e la preparazione di un protocollo per il medulloblastoma ad alto rischio.

Durante l'intervento della Dr.ssa Gandola sul controllo di qualità dei dati radioterapici previsto dal protocollo SIOP PNET 5, viene affrontato anche l'argomento del protocollo HART (dati pubblicati JCO 2009) sulla base del quale sono stati trattati pazienti sia in Europa (gruppo UK e spagnolo) che in Italia (Firenze, Torino, Napoli, Genova, Roma) e come la comparsa di danni cerebrali in alcuni casi europei abbia portato ad una riunione di radioterapisti europei organizzata a Milano dalla Dr.ssa Gandola e come sia emerso che in questi casi siano stati errori radioterapici a causare alcuni dei danni mai osservati dal

gruppo di Milano. La Dr.ssa Garrè riporta di 4 casi visti in consulenza (3 trattati in altri centri) ed uno a Genova con problematiche di danni gravi neurologici potenzialmente ascrivibili al trattamento (3 pts) ed in un caso da cause sconosciute (1 encefalite, caso di Genova). Viene detto che come si è fatto un esame dei casi trattati in Europa, così si dovrebbero rivedere, in una riunione separata, i casi italiani. La Dr.ssa Garrè riferisce che la casistica di Genova-Torino presentata con un abstract all'ISPNO 2014 ha riprodotto i risultati in termine di OS del gruppo di Milano ma che i dati di tossicità a lungo termine non sono stati raccolti ; tale casistica è a disposizione del gruppo di Milano per una verifica e per raccogliere ulteriori dati che sostengano tale terapia o consentano di permettere un suo "rifiamento" per i pazienti futuri.

Maria Luisa Garrè (Tumori a cellule germinali intracranici, Medulloblastoma Infants)

La Dr.ssa ML Garrè riferisce circa le difficoltà che hanno portato al ritardo dell'attivazione del **protocollo a cellule germinali SIOP GCT II** e che però queste siano attualmente superate. C'è stata una phone conference con Gabriel Calaminus, il contratto tra IGG e Università di Munster è alla firma dopo essere stato modificato e tradotto. Garrè riferisce che il protocollo è stato emendato (copia ricevuta in questi giorni) con modifiche e precisazioni che riguardano le modalità di infusione dei farmaci, di monitoraggio degli squilibri idroelettrolitici etc. e che nelle schede di radioterapia sono state inserite informazioni che riguardano le dosi attese agli organi a rischio. Si precisa che il protocollo non prevede un controllo di qualità della radioterapia. Di questo protocollo viene evidenziato che non vi siano limiti di età per l'inclusione e cioè che potenzialmente possono essere inclusi anche pazienti adulti. Le problematiche dei centri pediatrici che non operano in un contesto di un ospedale per adulti vengono discusse e i centri rappresentano i problemi relativi. Sembra che per la maggior parte dei presenti non vi siano problemi insuperabili ad includere tutti i pazienti fino ai 18 anni mentre solo pochi centri (Milano INT) hanno la possibilità di trattare anche gli adulti. La Dr.ssa Garrè riferisce che il protocollo verrà aperto nei centri che secondo il registro Italiano t. SNC hanno inserito nel corso di questi anni >1 caso e nei centri che abbiamo comunque le risorse per condurre il protocollo (radioterapista di riferimento, anestesista, centro per terapia alte dosi, endocrinologo di riferimento). e che verrà inviata una lettera ai centri candidati.

**Protocollo SIOP YC MB.** Questo protocollo ai concetti di base del quale il nostro gruppo ha partecipato fin dall'inizio, è stato definito e scritto attraverso un certo numero di riunioni preliminari (Amburgo, Parigi x 2) e phone conferences cui ha partecipato la Garrè. Lo studio appena arrivato nella sua prima bozza, prevede un approccio iniziale comune per la diagnosi e la stratificazione per fattori di rischio prima dell'immissione in 2 protocolli distinti, il primo per il Medulloblastoma a rischio basso in questa fascia di età (*SHH* +, *TP53* wild type, istologie favorevole) ed il secondo per il Medulloblastoma ad alto rischio (non *WNT*, non *SHH*, Istologie sfavorevole) ; responsabile della stesura e della conduzione del primo protocollo è il Dr. Stefan Rutkowski (Amburgo) e del secondo la Dr.ssa Cristelle Dufour (Parigi).

Il primo protocollo prevede un forte coinvolgimento dei neurochirurghi poiché l'obiettivo è dimostrare con uno studio randomizzato se l'aggiunta di Methotrexate endoventricolare aumenta la possibilità di guarire e quanto a parità di effetti con la sola chemioterapia sistemica, esso aggiunga maggiore neurotossicità.

Il Dr. Cama interviene sulla delicatezza della posizione neurochirurgica anche nella pianificazione della procedura specie nei casi di idrocefalo che non andrebbe più trattato con 3rd ventricolo-cisternotomia se si prevede il posizionamento di un Ommaya. La Dr.ssa Garrè riferisce che nella prima stesura le linee guida chirurgiche sono scritte e che sarà sua premura indire una riunione e valutare la fattibilità del protocollo

per questi aspetti. Anche per questo protocollo è prevista una riunione di presentazione dettagliata degli aspetti qualificanti e importanti: valutazione neuro cognitiva prospettica, Ommaya, centralizzazione etc. .

**Proton terapia:** Viene precisato all'introduzione dell'argomento perché e quanto sia importante parlarne non solo nel GdL radioterapia dell'AIEOP ma anche nel GdL di patologia ed in particolare in questo dei tumori cerebrali e, come sia noto che già alle giornate di Riccione sia da noi stato introdotto. L'apertura dei centri di Pavia e di Trento ai pazienti adulti nel 2014 e ai pazienti pediatrici (Trento 2015) ha reso ancor più necessario che questo punto sia esaminato e discusso per evitare che i pazienti vengano avviati alla PT senza un adeguato e corretto inquadramento da parte dei radioterapisti pediatrici dell'AIEOP (Dr.ssa Gandola). Viene precisato dalla Dr.ssa Gandola che a Pavia vengono trattati solo pazienti in protocolli CNAO stabiliti in collaborazione con centri di riferimento, approvati dal ministero; di tali protocolli non ne risultano ancora attivati in campo pediatrico.

Viene riportato da Angela Mastronuzzi e da Dr.ssa Garrè l'esperienza positiva (come gestione complessiva del paziente) per i 2 casi pediatrici di cordoma già trattati presso il centro di Trento e seguiti in collaborazione con la Dr.ssa Sabina Vennarini ed il Dr. Maurizio Amichetti. .

Sia MLG che AM che Anna Mussano, da Torino che Giovanni Scarzello che Maurizio Mascarin riferiscono che per i casi dei quali sono a conoscenza non sembra vi sia stato da parte dei colleghi di Trento un atteggiamento atto ad accettare "qualsiasi caso" anche se non vi era certezza del beneficio dei PT sulle tecniche avanzate di IMRT e /o Tomoterapia. Anzi, si riferisce che alcune indicazioni sono state respinte dai colleghi di Trento.

La Dr.ssa Lorenza Gandola portavoce dei radioterapisti del gruppo AIEOP ribadisce molto chiaramente quanto già espresso in un documento sull'argomento inviato al CD AIEOP.

Al termine della sessione si precisa che nell'ambito dei radioterapisti vi debba essere più dialogo e che per le indicazioni già accertate es cordoma non vi sia dubbio che avere la possibilità di eseguire la PT in Italia rappresenti un sicuro vantaggio. Si affida ufficialmente al GdL Radioterapia dell'AIEOP il compito di sviluppare protocolli di ricerca clinica sul ruolo del trattamento radiante con protoni in età pediatrica da condividere con i centri italiani di adroterapia.

Garrè lamenta che la questione del follow-up degli effetti collaterali tardivi della RT non riguarda solo i "protonterapisti" (a onor del vero anzi si riferisce che la Dr.ssa Vennarini ha concordato con il centro pediatrico di riferimento i protocolli di sorveglianza neurocognitiva, endocrinologica sui pazienti pediatrici in trattamento con PT), ma tutti i radioterapisti e tutti gli oncologi chiamati a seguire una casistica così complessa nel tempo fino e oltre l'età adulta con poche risorse e poca comprensione da parte delle nostre istituzioni. La Dr.ssa Garrè ricorda come anche l'AIOM per le patologie oncologiche dell'adulto ha messo questa la questione del follow nel lungo termine al centro per la sua rilevanza sia per il paziente che per gli operatori che riversano in essa una notevole quantità di risorse e tempo.

Alle ore 17 la riunione viene chiusa con impegno a verbalizzazione.

Genova, 22 settembre 2015