

Riunione Gruppo di Lavoro AIEOP Tumori del Sistema Nervoso Centrale

Data: 21/06/2016 Ore: 11 – 17.20

Agenda

11 – 11.20	Stato della sottomissione protocollo SIOP PNET 5 MB	CliOSS
11.20 – 11.40	Stato della sottomissione protocollo SIOP EPD II	CliOSS
11.40 – 12	Discussione	
12 – 12.30	Aggiornamento sulla centralizzazione istologica (numeri/patologie/necessità di finanziamenti ulteriori ad hoc)	Prof. Giangaspero/Dr.ssa Antonelli
12.30 – 13	Come bonificare i dati acquisiti dal Progetto Pensiero:	
	- suggerimenti da AIEOP - propositi con dead-line per la sottomissione come studio retrospettivo del materiale a disposizione	Dr. Spreafico Dr.ssa Garrè
13 – 14	Utilizzo dei dati raccolti nel protocollo infants. Proposta di aggiornamento definitivo dei dati (30 luglio?) e scrittura del lavoro MBL: 1. coorte dosi standard; 2. coorte alte dosi e gliomi maligni (ev. assegnazioni agli autori disponibili)	Dr.ssa Garrè e tutti
14 – 14.30	Tumori a cellule germinali: punti di ostacolo all'avvio del protocollo	Dr.ssa Garrè
14.30 – 15	Eventuali comunicazioni urgenti da ISPNO (schema HR-MBL?)	Dr.ssa Massimino e tutti
15 – 17	DIPG Session: - panorama protocolli disponibili:	
	BIOMEDE (15 minuti)	Dr.ssa Mastronuzzi
	FIRENZE (15 minuti)	Dr. Sardi
	MILANO (15 minuti)	Dr.ssa Gandola/Dr.ssa Massimino/Trial Center
	- studi biologici: coerenza mutazione imaging (15 minuti)	Dr.ssa Antonelli/Dr. Modena
	- studi biologici: biopsie liquide: miRNA predittivi (15 minuti)	Dr. De Cecco
	- DIPG Registry (15 minuti)	Dr.ssa Biassoni
	- Protoni: documento AIEOP e situazione attuale in Italia (15 minuti + 15 minuti di discussione)	Dr.ssa Gandola
17	Chiusura	

Dr.ssa Maura Massimino (Responsabile GdL)
Dr.ssa Veronica Biassoni (Segreteria Scientifica)
Dr.ssa Luna Boschetti (Referente organizzativo)

Membri presenti:

Dr. Mario Balducci (Gemelli)
Dr.ssa Salvina Barra (IST Genova)
Dr. Daniele Bertin (Torino)
Dr.ssa Patrizia Bertolini (Parma)
Dr.ssa Veronica Biassoni (INT)
Dr.ssa Lorenza Gandola (INT)
Dr.ssa Maria Luisa Garrè (Genova)
Prof. Felice Giangaspero (La Sapienza Roma)
Dr.ssa Maura Massimino (INT)
Dr.ssa Angela Mastronuzzi (OPBG)
Dr. Piergiorgio Modena (Sant'Anna Como)
Dr.ssa Anna Mussano (Torino)
Dr.ssa Geraldina Poggi (Bosisio Parini)
Dr. Iacopo Sardi (Meyer Firenze)
Dr. Giovanni Scarzello (Padova)
Dr.ssa Elisabetta Viscardi (Padova)

Consulenti presenti:

Dr.ssa Francesca Buttarelli (La Sapienza Roma)
Dr.ssa Elisabetta Schiavello (INT)
Dr.ssa Silvia Scozzianti (Careggi Firenze)
Dr. Filippo Spreafico (INT)
Dr. Fabio Triulzi (Policlinico Milano)

Ospiti:

Dr.ssa Maria Luisa Bonanomi (ClioSS)
Dr.ssa Monica Miani (ClioSS)
Dr. Maurizio Lucchesi (Meyer Firenze)
Dr. Patrick Santoro (ClioSS)

La riunione si apre alle ore 11.

- 1) **Stato della sottomissione protocollo SIOP PNET 5 MB (Dr.ssa Monica Miani – Project Manager di CliOSS):** la Dr.ssa Miani fa una breve presentazione dello studio e fornisce un aggiornamento sull'arruolamento globale e sullo stato delle sottomissioni del protocollo PNET 5 in Italia (unico Centro aperto oltre all'INT-Milano è il Centro di Catania). Le principali criticità riscontrate sembrano essere collegate ai lunghi tempi di valutazione dei Comitati Etici e alle numerose modifiche richieste alla documentazione presentata, in particolar modo ai Consensi Informati.
- 2) **Stato della sottomissione protocollo SIOP EPD II (Dr. Patrick Santoro - Clinical Trial Monitor di CliOSS):** il Dr. Santoro espone i principali compiti di CliOSS legati all'apertura del protocollo SIOP EPD II in Italia, fornisce un aggiornamento relativo all'arruolamento nel mondo e in Italia (unico Centro attualmente aperto INT-Milano).

Discussione

La Dr.ssa Garrè chiede quali siano le principali difficoltà riscontrate nella stipula dei contratti. La Dr.ssa Miani riferisce che INT aveva stabilito formato e contenuti delle lettere contratto e che pertanto, maggiore è l'adesione al modello di contratto proposto, maggiore è la rapidità del processo di approvazione.

La Dr.ssa Mastronuzzi segnala che i pazienti arruolati presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, effettueranno il trattamento radioterapico presso un centro esterno. La Dr.ssa Miani conferma che non è necessaria una ulteriore approvazione nel caso in cui il Comitato Etico sia regionale.

La Dr.ssa Massimino ricorda che la collaborazione di CliOSS per l'apertura e la gestione di questi due nuovi protocolli è stata garantita grazie alla vincita di un bando REL/ROL di Regione Lombardia. I tempi di attivazione dei due protocolli sono stati molto lunghi soprattutto a causa della lentissima finalizzazione dei contratti tra il Centro Coordinatore Internazionale e INT (Centro Coordinatore italiano). In seguito a vicende interne la Direzione Amministrativa e Scientifica di CliOSS è passata a Regione Lombardia che a settembre 2015 ha effettuato una serie di valutazioni circa i progetti aperti e ha comunicato, a marzo 2016, l'intenzione di interrompere il finanziamento a quegli studi che non risultavano in fase di arruolamento attivo. Si è pertanto proceduto alla verifica dei pazienti potenzialmente arruolabili nel protocollo PNET 5 MB effettuando un'estrazione di dati dal modello 1.01 dell'AIEOP. Il risultato è stato che soli 7 bambini avevano tutte le caratteristiche di eleggibilità. A seguito dell'esplicazione delle difficoltà pratiche legate all'arruolamento in questo protocollo Regione Lombardia decide di proseguire il finanziamento di questi progetti.

- 3) **Aggiornamento sulla centralizzazione istologica (Prof. Felice Giangaspero):** il Prof. Giangaspero fornisce un aggiornamento circa gli ottimi risultati della centralizzazione istologica (garantita finora grazie al Progetto Pensiero finanziato dalla Fondazione Neuroblastoma) che ha portato ad un incremento/miglioramento della qualità diagnostica. Inoltre, la banca virtuale (pezzi congelati) è in aumento, e per circa il 40% dei casi per cui viene inviato tessuto in paraffina c'è materiale congelato. Attualmente vengono fatte indagini quali FISH, PCR, etc (alcune delle quali in collaborazione con il laboratorio del Dr. Piergiorgio Modena c/o l'Ospedale Sant'Anna di Como). Attualmente indagini di istogenetica quali i profili di metilazione non vengono effettuate a causa degli elevati costi e della mancanza di un adeguato supporto economico (era stato fatto un preventivo per la caratterizzazione biologica di medulloblastoma ed ependimoma di circa € 300,00 a campione, ma la Fondazione Neuroblastoma non ha trovato fondi sufficienti). Essendo limitate le risorse economiche si preferisce impiegarle privilegiando le determinazioni richieste dai nuovi trials, sebbene potrebbe valere la pena di scrivere un protocollo per la ricerca di finanziatori.

Il prof. Giangaspero, infine, chiede a tutti di segnalare tempestivamente eventuali criticità al fine di porvi rimedio nel minor tempo possibile.

- 4) **Come bonificare i dati acquisiti dal Progetto Pensiero: suggerimenti da AIEOP (Dr. Filippo Spreafico):** il Dr. Spreafico comunica che il Consiglio Direttivo dell'AIEOP sta effettuando una valutazione rispetto alle varie tipologie e organizzazioni legate alle centralizzazioni istopatologiche. Sono state proposte due azioni:
- stipula di una convenzione a costo 0 tra AIEOP e le Direzioni Generali delle strutture ospedaliere presso cui opera l'Anatomia Patologica di riferimento nazionale. I vantaggi principali sarebbero due: il riconoscimento amministrativo dell'Unità coinvolta nel processo di revisione e la sua copertura assicurativa e legale.
 - supporto alla gestione della centralizzazione da parte di AIEOP tramite la piattaforma CINECA (sull'esperienza molto positiva della centralizzazione nelle leucemie) e il pagamento di un corriere per tutti i Centri (aspetto in fase di valutazione).

Il Dr. Triulzi (Neuroradiologo) chiede se all'interno dell'AIEOP sia mai stato discusso l'aspetto della centralizzazione radiologica. La Dr.ssa Massimino fa presente che questo è un aspetto che riveste sempre maggior importanza e porta l'esempio dei canali FTP, creati in Istituto, per il caricamento delle immagini DICOM e la revisione centralizzata nell'ambito dei due nuovi protocolli europei, PNET 5MB e SIOP EPD II.

Il Dr. Spreafico dice che non esiste un limite tecnico per il CINECA, ma è un problema di costi e priorità legata ai limiti dei finanziamenti. Il Dr. Triulzi sostiene che il costo maggiore è legato alla creazione della rete mentre i costi di mantenimento sono relativamente contenuti.

- 5) **Propositi con dead-line per la sottomissione come studio retrospettivo del materiale a disposizione dal Progetto Pensiero e dai moduli 1.01 (Dr.ssa Maria Luisa Garrè):** al fine di poter utilizzare la gran mole di dati raccolti negli anni è necessario effettuare una revisione dei documenti del protocollo (entro luglio 2016) per richiedere l'approvazione degli studi retrospettivi. I documenti rivisti dovranno essere approvati dal GdL, dal CD AIEOP, e saranno inviati, infine, ai Centri per l'approvazione da parte del Comitato Etico.
- 6) **Utilizzo dei dati raccolti nel protocollo infants. Proposta di aggiornamento definitivo dei e scrittura del lavoro MBL: 1. coorte dosi standard; 2. coorte alte dosi. Dati gliomi maligni (ev. assegnazioni agli autori disponibili) (Dr.ssa Maria Luisa Garrè):** La Dr.ssa Garrè fornisce un resoconto relativamente alla casistica dei medulloblastoma infants. Si tratta di pazienti arruolati tra il 1995 e il 2007, trattati nell'ambito del protocollo SNC9501 e MBL ALTO RISCHIO. Al termine della pulizia dei dati sono risultati valutabili 65 pazienti (tutti rivisti centralmente per quanto riguarda la diagnosi istologica). In previsione di una pubblicazione bisognerebbe decidere se utilizzare la casistica globale aggiornata con follow-up minimo di 1 anno, previa autorizzazione da parte del CEI per l'utilizzo di una casistica retrospettiva di 20 anni. Nella stesura del lavoro sarebbe richiesto il contributo di tutti. Il Dr. Bertin si è già proposto per la stesura di parte dell'articolo, ma servono anche altre persone che forniscano il loro contributo con l'aggiornamento dei dati una volta che lo studio sia approvato.
- 7) **Tumori a cellule germinali: punti di ostacolo all'avvio del protocollo (Dr.ssa Maria Luisa Garrè):** è in fase di apertura il nuovo protocollo europeo per il trattamento dei tumori a cellule germinali intracranici (SIOP CNS GCT II). Saranno coinvolti 15 centri AIEOP e la referente per la radioterapia sarà la Dr.ssa Barra. Le principali criticità sono legate alla stipula dell'assicurazione e alla

finalizzazione del contratto con il Centro Coordinatore Internazionale, in Germania. La Dr.ssa Garrè pone come dead-line il mese di Settembre.

- 8) **Eventuali comunicazioni urgenti da ISPNO (schema HR-MBL) (Dr.ssa Maura Massimino):** La proposta terapeutica viene illustrata. Induzione con Carbo e VP seguita da randomizzazione per tre tipi di radioterapia diversa; mantenimento come PNET 5MB SR. Studi a parte per pazienti con Li-Fraumeni e con solo residuo di malattia. Statistica flessibile per introdurre nuovi farmaci. Schena per i pazienti che progrediscono all'induzione (circa il 10%).

- 9) **Protoni: documento AIEOP e situazione attuale in Italia (Dr.ssa Lorenza Gandola):** Poiché ancora non sono completamente noti gli effetti a lungo termine di questa terapia è bene che la terapia con protoni sia sottoposta a standard di qualità garantiti (AIEOP desidera stabilire delle regole per disciplinare questo trattamento).

I problemi principali sono relativi al fatto che i pazienti spesso si autoriferiscono ai centri che effettuano la proton therapy e che questo spesso causa una rottura definitiva con il centro di origine che rende il paziente, nella maggior parte dei casi, "orfano" di un oncologo di riferimento. Sarebbe necessario scrivere protocolli prospettici con l'obiettivo di dare risposta ad un solo quesito per volta al fine di riuscire ad ottenere risposte precise che possano fornire dati utili al fine di valutare l'efficacia e i rischi di questo trattamento. Presentata la bozza del documento steso in seguito ad una riunione tenuta a Torino il 7 Giugno.

- 10) **DIPG Registry (Dr.ssa Veronica Biassoni):** il registro europeo DIPG nasce all'interno del DIPG Network che è un sottogruppo dell'High Grade Glioma Working Group. Lo scopo del registro è quello di raccogliere dati clinici, biologici, di trattamento mediante l'utilizzo di CRF elettroniche; è, inoltre, prevista la centralizzazione delle immagini radiologiche.

Il registro ha due componenti: quella retrospettiva e quella prospettica relativa all'inserimento dei dati relativi a pazienti con DIPG trattati sia dentro che fuori ai trials clinici. Per la partecipazione al registro si contatta il DIPG Network che provvede all'invio di una lettera di invito e il documento di presa visione del protocollo. Per ogni paziente i cui dati siano correttamente e completamente inseriti in CRF vengono corrisposti € 150,00 + € 50,00 per la sottomissione delle immagini nei 3 timepoints indicati (diagnosi, fine trattamento, progressione).

- 11) **BIOMEDE per DIPG (Dr.ssa Angela Mastronuzzi):** si tratta di un protocollo di fase II che studia l'associazione della radioterapia tradizionale con l'utilizzo di molecole target (previsto l'arruolamento di oltre 250 pazienti). E' coordinato da IGR a Parigi.

I pazienti vengono randomizzati in base alle caratteristiche biologiche del tumore. Il disegno statistico dello studio è di tipo adattativo (vengono aperti o chiusi bracci di trattamento in funzione dell'efficacia dimostrata).

Le premesse alla base del protocollo sono legate allo studio di una piccolissima popolazione di lungosopravvissuti per i quali sono state identificate delle molecole target.

Sono state identificate 3 sottopopolazioni:

- EGFR
- mTOR pathway (attivazione delle pathway di mTOR)
- PDGFRA

per le quali sono state identificati 3 farmaci

- ERLOTINIB
- DASATINIB

- EVEROLIMUS

Attualmente (aprile 2016) sono stati registrati 65 pazienti nelle nazioni dove è aperto: Francia (64 pz) e UK (1 pz). L'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù è il Centro Coordinatore per l'Italia di questo approccio terapeutico e la sua apertura è prevista entro i prossimi 2 mesi.

Chiunque fosse interessato a partecipare allo studio può prendere contatto direttamente con la Dr.ssa Mastronuzzi.

- 12) **Protocollo monoistituzionale Ospedale Pediatrico Meyer Firenze (Dr. Iacopo Sardi):** è stato recentemente scoperto che la somministrazione di alcuni farmaci (ad esempio la morfina) altera, in maniera temporanea, la permeabilità della barriera ematoencefalica. A seguito di questi studi sono stati fatti degli esperimenti che hanno dimostrato che anche la radioterapia altera la barriera ad una certa distanza di tempo dalla fine del trattamento. In funzione di questo è stato ideato uno studio clinico di fase I- II (aperto a Firenze a marzo 2016) che prevede il trattamento dei pazienti secondo il protocollo di Stupp + 3 blocchi di Doxorubicina a distanza di un mese e mezzo dalla fine del trattamento radiante.

- 13) **Studio INT DIPG 2015 (Dr.ssa Maura Massimino, Dr.ssa Iolanda Pulice):** per i pazienti affetti da DIPG non esiste un trattamento standard, fatta eccezione per la radioterapia focale che comunque non è curativa ed è mutuata da ciò che è standard per altre patologie. I risultati pubblicati di recente (Massimino 2014 J Neurooncol) relativamente alla combinazione di radioterapia, nimotuzumab, vinorelbina e re-irradiazione alla recidiva, sono tra i migliori riportati in questa patologia. E' stato ottenuto un prolungamento mediano di circa 6 mesi della sopravvivenza dopo recidiva (Massimino 2014) utilizzando una dose di re-irradiazione di 19.8 Gy. Ciò significa sia che una dose inferiore a 54 Gy è in grado di controllare la crescita tumorale per alcuni mesi, sia che la progressione della malattia, dopo la radioterapia, non è semplicemente dovuta ad una resistenza intrinseca della neoplasia alla radioterapia. In questo studio randomizzato i pazienti ricevono vinorelbina e nimotuzumab, come nel precedente protocollo istituzionale, e sono randomizzati per il trattamento radiante. Il braccio standard prevede la somministrazione di un unico ciclo di radioterapia (54 Gy/1.8 Gy/die) e la possibilità di re-irradiare i pazienti alla recidiva con 19.8 Gy. Nel braccio sperimentale, invece, i blocchi di terapia sono 3 (il primo, di 36 Gy/1.8 Gy/die, durante la chemioterapia settimanale di induzione [settimane 3-7]), il secondo e il terzo rispettivamente a 25 e 45 settimane, alla dose di 19.8 Gy ciascuno). Anche per questi pazienti è prevista, in caso di progressione dopo i tre blocchi di radioterapia, una ulteriore re-irradiazione con una dose totale di 9 Gy. Chiunque desiderasse partecipare allo studio dovrà prendere contatti direttamente con Massimino che metterà in contatto con il Trial Center INT entro la fine di luglio.

- 14) **Studi biologici: biopsie liquide: miRNA predittivi (Dr. Loris De Cecco):** a partire dal 2012 nell'ambito del precedente studio Istituzionale per il trattamento dei gliomi del ponte ("Nimotuzumab and Vinorelbine concomitantly to Radiation") uno studio ancillare dal titolo "Identification of circulating miRNAs in diffuse intrinsic pontine glioma patients as predictors of response to targeted therapy", ha utilizzato biopsie liquide, metodica non invasiva e che consente un monitoraggio nel tempo, identificando dei miRNA associati ad un miglior tasso di PFS. Le analisi effettuate hanno consentito di costruire un modello predittivo a 10 miRNA in grado di prevedere la PFS. Prossimo obiettivo è la validazione di questo modello a 10 miRNA in serie indipendenti, la verifica del modello nel nuovo protocollo e analisi funzionali attraverso modelli in vitro.

- 15) **Studi biologici: coerenza mutazione-imaging (Dr. Piergiorgio Modena):** La diagnosi dei DIPG, dal momento che non vengono, di routine, effettuate biopsie del tumore, si basa su una combinazione di dati clinici e radiologici. E' pertanto necessaria una valutazione accurata delle immagini di risonanza. Lo scopo dello studio esposto è stato verificare la concordanza tra le caratteristiche molecolari e radiologiche in una serie di DIPG le cui immagini fossero state riviste centralmente. Sono stati esaminati casi di DIPG biopsiati di una serie istituzionale degli ultimi 30 anni per i quali fosse disponibile del tessuto tumorale, per valutare la concordanza tra i dati radiologici, patologici e molecolari. I dati delle risonanze magnetiche anonimizzate sono stati rivisti da una Neuroradiologia dell'Ospedale universitario di Würzburg, in Germania (Dr.ssa Warmuth-Metz). Dopo rivalutazione esterna delle risonanze, tutte le diagnosi, eccetto una, erano coerenti con DIPG. Quest'unico paziente non esprimeva H3F3A K27M in immunohistochimica ed aveva un tumore K27M wild-type.
- In 16/17 (94%) casi valutabili con immunohistochimica, H3F3A K27M era espresso e concordemente risultava bassa/assente l'espressione di H3K27me3.
- In 14/20 (70%) dei casi valutabili mediante analisi di mutazione, era presente la mutazione H3F3A/HIST1H3B K27M.
- Tra i 15 casi valutati sia con immunohistochimica che con sequenziamento, 12 (80%) presentavano la mutazione K27M.
- Non sono state identificate mutazioni a carico di ACVR1, nè la mutazione G34R/V nei geni H3F3A/HIST1H3B.
- In conclusione è stata dimostrata, nei DIPG, l'alta frequenza di mutazioni istoniche K27M con immunohistochimica e sequenziamento quando viene eseguita una rivalutazione delle immagini, confermando così la coerenza tra immagini e marcatori biologici.

Alle ore 17 la riunione si è conclusa.