

## **VERBALE RIUNIONE Gruppo di Lavoro AIEOP Tumori del Rene**

20 febbraio 2025, orario 10:00-16:00

Presenti (membri del GDL): C Morosi, P Collini, A Serra, A Crocoli, F Melchionda, P Quarello, G Gattuso, D Perotti, A Guarina, F Spreafico.

Ospiti: P D'Angelo (oncologo, Palermo), D BIASONI (chirurgo), S Vennarini (radioterapista), S Ciceri (biotecnologa), D Morelli (biotecnologo), V Colombo (oncologa pediatra), C Cavalli (specializzanda, oncologia), A Trovò (radioterapista).

Assenti Giustificati: A Di Cataldo, F Diomedes Camassei, Arianna Tagarelli

Trattandosi della prima riunione del rinnovato GDL insediato a partire dall'ottobre 2024, tutti i partecipanti si presentano. FS comunica che alle riunioni verranno invitati i membri ufficiali del GDL, ma anche professionisti che partecipano alla gestione dei pazienti e all'elaborazione del prossimo protocollo SIOP, oltre che a giovani medici in formazione che siano interessati ai tumori del rene.

FS comunica che la riunione è divisa in due parti, al mattino si discuteranno aspetti legati al protocollo SIOP Umbrella in corso, mentre al pomeriggio si presenteranno aspetti di COG e SIOP rispetto la nuova generazione di protocolli per i tumori del rene pediatrici.

**SIOP Umbrella.** GG presenta i casi AIEOP di tumore del rene registrati nel protocollo Umbrella dall'apertura ad oggi (2019-2024). Sono descritti i casi per tipo di tumore e frequenza; per i TW è riportata la frequenza per stadio, rischio istologico, approccio terapeutico, indicazione alla biopsia, recidiva. Le proporzioni registrate sono sostanzialmente sovrapponibili a quanto atteso dalla letteratura e dai precedenti protocolli europei. Tra le considerazioni è stato approfondito l'approccio chirurgico, che vede un aumento dei casi trattati con chirurgia conservativa anche nei monolaterali (oltre che nei tumori bilaterali) vs nefrectomia radicale. È stato approfondito il problema della scarsa aderenza al campionamento linfonodale, che nel 25% dei pazienti è assente e comporta una mancanza nella definizione dello stadio locale di malattia, che è noto correlare con la prognosi. Tale proporzione è purtroppo stabile negli anni e necessita di sforzo collettivo per le implicazioni terapeutiche che la precisa stratificazione dei pazienti in classi di rischio può avere. AC e DB commentano che l'uso del tracciante verde indocianina potrebbe essere di aiuto a individuare i linfonodi, e ne discutono le problematiche per un eventuale suo uso in chirurgia oncologia pediatrica. Rimane invariato rispetto all'atteso anche il tasso di pazienti che ricevono chemioterapia preoperatoria "inopportuna" (3-4%) (in particolare se si tratta di neoplasie del rene borderline/benigne), in parte accettabile in considerazione della riduzione di procedure invasive e rischiose pre-chirurgiche. È stata segnalata la mancanza di dati da alcune CRF di pazienti registrati, che se non colmata potrebbe interferire con la correlazione dei dati clinici e istologici con quelli molecolari una volta che verranno processati (settembre 2025).

AZIONE: i centri verranno sollecitati a completare CRF aperte o mancanti su Alea. AC cercherà di inserire in una prossima riunione del Gruppo GICOP una sessione sul campionamento linfonodale.

**Anatomia Patologica:** PC, raccogliendo anche i dati di FDC, ha presentato analisi dei casi centralizzati e le differenze con gli anni precedenti. Ha segnalato alcune criticità che ha affrontato nella revisione istologica: la richiesta di revisione in assenza di dati clinici del paziente, la difficoltà di orientamento del pezzo chirurgico in assenza di reperi chiari o l'impossibilità di relazione diretta con il chirurgo sono limiti alla corretta interpretazione del dato istologico. Occasionalmente anche la conservazione non ottimale del pezzo al momento del prelievo e durante il trasporto rendono più difficile l'analisi dei preparati. PC segnala che la percentuale di discrepanza tra la diagnosi del patologo locale e la revisione centralizzata è migliorata. Restano, quali aspetti più difficoltosi, la distinzione tra stadio I e II (che attualmente comporta una differenza significativa della durata della chemioterapia post-operatoria) e la diagnosi dei residui nefrogenici.

AZIONE: PC e FDC proseguiranno la discussione online dei casi con gli altri patologi AIEOP in riunioni virtuali.

**Radiologia:** CM ha portato alcune considerazioni sulla centralizzazione delle immagini e il ruolo diagnostico e prognostico di tecniche radiologiche già utilizzate di routine, come le sequenze DWI in RMN, e di possibile utilizzo futuro in età pediatrica, come l'ecografia con contrasto. CM ha aggiornato i presenti sulla modalità di invio delle immagini da revisionare, che è stata recentemente implementata per adempiere a

regolamentazione sulla privacy. CM dice che l'adesione all'invio delle immagini per revisione iniziale della diagnosi è molto alta.

**Biologia.** DP ha informato che a breve saranno centralizzati da Manfred Gessler i dati AIEOP (insieme a quelli degli altri gruppi nazionali) riguardanti lo scopo principale del protocollo Umbrella, ovvero lo studio del valore prognostico della gain del cromosoma 1q. DP ha mostrato i principi di analisi e utilizzo di DNA tumorale circolante (ctDNA) (biopsia liquida), non ancora utilizzato nella pratica clinica ma in fase di studio in Umbrella. La concentrazione di ctDNA nel sangue potrebbe idealmente essere correlata al carico di malattia quindi essere più elevata in fase diagnostica e alla recidiva e diminuire in corso di trattamento. In aggiunta al verosimile ruolo diagnostico alla presentazione, l'analisi di ctDNA su biopsia liquida potrebbe avere un ruolo prognostico nell'individuazione di marker molecolari correlati a prognosi sfavorevole (gain 1q, LOH 16p e 1p) e quindi implicazioni terapeutiche. DP ha mostrato risultati preliminari, che attenderanno ora una fase di validazione tecnica, anche della ricerca di metaboliti nel sangue periferico dei pazienti (metabolomica), con l'obiettivo di differenziare alla diagnosi TW da altre neoplasie renali. DP invita tutti i centri che hanno campioni biologici congelati di casi Umbrella a mandarli prima dell'estate.

AZIONE: DP invierà dati gain 1q AIEOP

**Nuovi protocolli SIOP.** FS ha condiviso alcune considerazioni circa la stesura di futuri protocolli di trattamento che seguiranno la conclusione di SIOP Umbrella (verosimilmente dopo 2026). Si sta discutendo innanzitutto su che tipo di protocollo sarà, ovvero continuare un protocollo osservazionale tipo Umbrella, con raccomandazioni terapeutiche (che potrebbe andare bene anche per i numerosi paesi afferenti a SIOP che non hanno logistica e risorse per implementare l'uso di biomarcatori molecolari nella pratica clinica) vs trial randomizzati. FS ha illustrato in parallelo la situazione del COG rispetto ai protocolli in fase di preparazione per TW e le proposte circa studi futuri, prossimi all'apertura. FS illustra a tal proposito l'evoluzione dei fattori di rischio usati dal COG per stratificare i pazienti, evidenziando che non sono comparsi nuovi fattori molecolari/biologici, ma si sta cercando di ottimizzare i fattori noti combinandoli tra loro, con l'obiettivo di ottenere diversi gruppi di rischio. In particolare il tentativo di ridurre l'intensità di trattamento per le malattie a basso rischio attraverso stratificazione per età, stadio e istologia, e l'introduzione di nuovi farmaci in prima linea, come l'irinotecan, con randomizzazione tra regimi terapeutici più nuovi per le malattie ad alto rischio. FS ha condiviso confidenzialmente alcune proposte del COG per i prossimi protocolli. L'obiettivo del COG è: migliorare l'individuazione di pazienti a basso rischio (stadio I e II, età sotto 4 anni, assenza di fattori prognostici molecolari) in cui è possibile ridurre l'intensità in termini di durata del trattamento o addirittura eseguire solo la nefrectomia; proporre farmaci meno tradizionali per pazienti con malattia a maggior rischio, in prima linea o alla recidiva (irinotecan, taxani, gemcitabina).

Rispetto a futuri protocolli SIOP, FS illustra come l'organigramma dell'associazione SIOP Renal Tumor Study Group, e come diversi componenti del gruppo AIEOP abbiano ora un ruolo ufficiale anche nel gruppo SIOP. Nella commissione del TW bilaterale non ci sono al momento colleghi Italiani, per cui potrebbe essere un'opportunità.

FS quindi informa che rispetto a nuovi protocolli SIOP, la steering committee ha recentemente avuto una riunione di 2 gironi, in cui sono state discusse tutte le proposte che ciascun panel e sottocommissione della SIOP ha presentato, con idee rispetto al nuovo protocollo. Da questa discussione emerge un prospetto di nuova classificazione in gruppi di rischio, che terrà in considerazione sicuramente del tipo istologico SIOP e dello stadio, ma anche di gain 1q (in attesa di avere però le analisi definitive) e del volume assoluto di blastema residuo dopo chemioterapia (ABV).

**Randomet:** il protocollo randomizzato per lo stadio IV riporta attualmente ritardo rispetto alle previsioni di arruolamento. Alla prossima espansione su piattaforma CITIS verrà compresa anche AIEOP. Tutti i documenti saranno approntati per metà marzo, per effettuare ad aprile la sottomissione in piattaforma. Si stima di aprire il protocollo per estate 2025 con possibilità di arruolare i primi pazienti da settembre 2025

## **Varie**

PQ relaziona sullo studio SIOP sul Nefroma Mesoblastico. La raccolta di tutti i NM registrati nella SIOP dal 1993 ad oggi permette, nonostante l'eterogeneità dei casi e la mancanza di numerose informazioni (in particolare su dati molecolari), di disporre di una numerosa coorte di pazienti mai descritta prima e di offrire un'analisi delle caratteristiche cliniche, istologiche, e del rischio di recidiva (che si conferma molto basso). PQ sottolinea che una problematica emersa, soprattutto nel periodo più vecchio, è il rischio di morbilità/mortalità peri-operatorio (trattandosi di neonati o bambini molto piccoli).

FS annuncia che i centri di Milano e Torino hanno raccolto dei dati sull'ipertensione nei bambini con TW, per una tesi di specialità e come frutto di collaborazione con i nefrologi, e propone che questa raccolta sia fatta anche in altri centri che vorranno aderire.