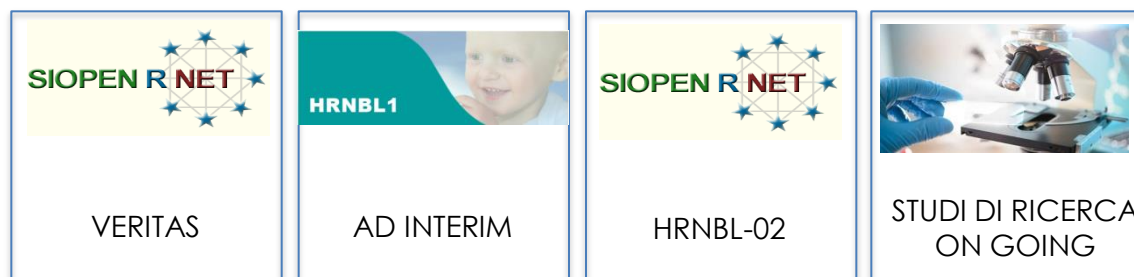


Report Gruppo Italiano NB



GdI NB – Milano 27 settembre 2019

Il coordinatore del GDL ha aperto la riunione ricordando che i lavori della mattinata saranno dedicati alla presentazione del protocollo VERITAS da poco attivo a MI e nei prossimi mesi disponibile anche per gli altri 6 centri italiani partecipanti.

La sessione pomeridiana, invece ha avuto come tema la medicina personalizzata e ha visto il gruppo dei biologi italiani (riuniti in una sessione parallela) confrontarsi con i clinici dei centri per discutere la fattibilità di un progetto italiano di medicina di precisione ed elaborare il primo progetto. Nel corso della sua introduzione, Conte ha presentato al gruppo il nuovo protocollo per la centralizzazione del materiale biologico NB, al momento in corso di approvazione da parte del CER ligure, il progetto per la piattaforma web NB presentata al CD AIEOP, i prossimi appuntamenti congressuali vedi SIOpen di Cracovia-AIEOP di Catania-ANR di Amsterdam-Giornate di Padova e Convegno su NB che sarà organizzato a GE nel febbraio 2020.

Infine ha posto l'accento su due problematiche che riguardano il progressivo calo verificatosi negli ultimi 3 anni degli arruolamenti al RINB e la necessità di decidere se chiudere o meno il protocollo Opsoclono che ha reclutato solo 5 casi in 6 anni e per il quale è scaduta la copertura assicurativa.

Come giustamente sottolineato da A.Castellano il calo del reclutamento al RINB denota una certa difficoltà e perdita di tempo per l'operatore costretto a caricare gli stessi dati di un pz. su più piattaforme che non si interfacciano tra loro es. RINB-Mod1.01-LINES-NBAR01 ecc ecc. Il problema è stato più volte sollevato in sede di CD AIEOP-Cineca-SIOpen ma al momento non è risolvibile, per cui si chiede a tutti uno sforzo ulteriore affinché dati importanti di nuove diagnosi non vadano persi.

In merito alla chiusura del protocollo Opsoclono, sia pur con un certo

dispiacere, il GDL NB approva per cui verrà inviata nota informativa al riguardo al Comitato Etico del centro coordinatore e a seguire ai Comitati Etici dei centri partecipanti. Nelle successive tre relazioni della mattinata (Luksch-Castellani-Chiesa) sono stati illustrati i dettagli del protocollo VERITAS. Luksch ha posto l'accento sulla complessità gestionale e certa importante tossicità attesa dello studio (i dati preliminari francesi a riguardo non sono confortanti), Castellani sulle modalità e rischi della somministrazione di MIBG-TH e Chiesa sulla necessità di una dosimetria corretta riproducibile con strumenti adeguati. Nella sessione del pomeriggio, congiunta con i biologi, M.Capasso e M.Ponzoni (nuovo coordinatore del gruppo biologico italiano NB) illustrano ai clinici presenti il progetto di medicina di precisione concordato nella loro riunione del mattino. In sintesi si tratterà di studiare in maniera approfondita dal punto di vista genetico il tumore per trovare possibili mutazioni suscettibili di una target therapy. Il progetto sulla base del materiale tumorale disponibile prevederà 5 diversi steps, sarà quindi importante biopsiare tutti i tumori in particolare alla recidiva, inviare il materiale nelle condizioni più ottimali possibili e nel più breve tempo al fine di evitarne il deterioramento.

L'assemblea concorda sulla necessità di un progetto ad hoc con obiettivi e specifiche operative dettagliate da sottoporre poi ai vari CE dei centri. Si ritiene necessario, come suggerito da Luksch, di coinvolgere in questo percorso la D.rssa Tirtei che ha sviluppato un programma simile per il gruppo dei sarcomi. Sarà necessario inoltre sin da subito contattare le principali compagnie farmaceutiche per testare la disponibilità a fornire farmaci, già del commercio, nel caso si identificassero anomalie genetiche comuni ad altre patologie tumorali e già oggetto di target therapy.

Il progetto di medicina di precisione sarà condotto in collaborazione con alcuni centri italiani di nota eccellenza nel campo della ricerca sul NB e richiederà un stanziamento economico ad hoc che sarà prossimamente quantificato dai responsabili biologi del gruppo.

A questo riguardo Sara Costa presidente dell'Associazione NB, presente alla riunione, ha dichiarato la disponibilità a discutere, all'interno degli opportuni organi istituzionali, eventuali dettagli anche di carattere economico inerenti il progetto ma ribadisce la ferma intenzione affinché vi sia un corretto impiego delle risorse umane, economiche e strutturali già messe in campo da ANB e FNB.

23-24 gennaio 2020 Giornate dei tumori solidi a Padova

TUMORI SOLIDI IN ETA' PEDIATRICA

Venerdì 24 Gennaio

Neuroblastoma e Tumore di Wilms

Moderatori: M. Conte, F. Spreafico

8.45	Attività del Gruppo Neuroblastoma AIEOP	M. Conte
9.00	Aggiornamento protocollo LINES e SCI	A.R. Gigliotti, S. Vetrella
9.20	Secondo studio SIOPEN per NB-AR. A che punto siamo?	A. Garaventa
9.40	Al via il Protocollo VERITAS	R. Luksch
10.00	Proposta di studio europeo SIOPEN per il NB recidivato, nuove strategie	L. Amoroso
10.20	Medicina di precisione, il progetto italiano	M. Capasso, M. Ponzoni
10.45	Conclusione sessione NB	M. Conte
11.15	Attività del gruppo Europeo SIOP, aggiornamento Protocollo Umbrella	F. Spreafico
12.00	Malattia Metastatica	A. Serra
12.30	Quando fare la biopsia delle masse renali?	C. Morosi

13.00 – PRANZO

Casi Clinici

14.00	I casi difficili: presentazione casi clinici di neuroblastoma e neoplasie del rene, complicanze del trattamento (tossicità anomale, Veno Occlusive Disease)	E. Viscardi, D. Biondi
-------	---	------------------------

16.00 CONCLUSIONE DEI LAVORI E RESTITUZIONE QUESTIONARI ECM

COORDINAMENTO SCIENTIFICO:

prof. Gianni Bisogno (UOC Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento per la Salute della Donna e del Bambino, Padova)

In collaborazione con:

dr. M. Conte dr. A. Garaventa (Oncologia Pediatrica, Istituto G. Gaslini, Genova)
dr. A. Ferrari, dr. F. Spreafico (Oncologia Pediatrica, Istituto Tumori di Milano)

Principali Meeting del Gruppo NB anno 2020



Giornate dei tumori solidi 23-24 gennaio 2020



Neuroblastoma alto rischio 21-22 Febbraio – Genova



Giornate AIEOP 19-21 Aprile- Rimini



SIOPEN Annual meeting 4-8 maggio – Valencia (all'interno della SIOPE 4-8 Maggio)



ANR 2020 11-14 Maggio – Amsterdam



21 – 23 ottobre 2020

SIOPEN AGM 2020

Universitat Pompeu Fabra, Barcellona, Spagna

A breve ulteriori informazioni.

NORME PER LA GESTIONE DEL MATERIALE BIOLOGICO A SCOPO DIAGNOSTICO E DI RICERCA



Coordinatore Nazionale :
M. Conte

DATA ATTIVAZIONE :
1 semestre 2020

STATO ATTUALE :
CER Liguria

NORME PER LA GESTIONE DEL MATERIALE BIOLOGICO E PER IL SUO IMPIEGO A SCOPO DIAGNOSTICO E DI RICERCA NEL NEUROBLASTOMA

a cura del Gruppo di Lavoro per il Neuroblastoma dell'Associazione Italiana di
Emato-Oncologia Pediatrica (GDL NB AIEOP)

ORGANIGRAMMA

SINOSI

1. INTRODUZIONE
2. LINEE GENERALI
3. CENTRALIZZAZIONE (SmartLab), TRATTAMENTO E CONSERVAZIONE
DEL MATERIALE BIOLOGICO
 - 3.0 Procedura interna per lo smistamento del materiale
 - 3.1 Laboratori autorizzati all'utilizzo del materiale tumorale

4. TRATTAMENTO E CONSERVAZIONE DEL MATERIALE BIOLOGICO PER LA RICERCA TRASLAZIONALE

Versione 2.0 13 Ottobre 2016

	CONSENSO INFORMATO PER CONSERVAZIONE E STUDIO DI MATERIALE BIOLOGICO COORDINATORE CLINICO DR. ALBERTO GARAVENTA DIPARTIMENTO DI EMATO-ONCOLOGIA ISTITUTO G. GASLINI- GENOVA	ALLEGATO 1
--	---	-------------------

Il sottoscritto/a.....genitore (o tutore)
di
nato/a a.....il.../.../...Residente in.....Prov.....CAP.....
Via.....n°.....Tel.....

Dopo essere stato/a informato/a:

- del prelievo di materiale biologico dal proprio/a figlio/a sospetto affetto da Neuroblastoma ed invio a laboratori dell'Istituto Gaslini, della Fondazione Neuroblastoma e Istituto Tumori di Genova per eseguire indagini a fini diagnostici e prognostici;
- del tipo di informazione che potrà derivare dall'uso del campione e di quali potenziali benefici potranno essere acquisiti per la salute personale e/o di tutta la comunità;
- della possibilità di conservare presso la biobanca BIT-Gaslini su mandato AIEOP (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica) parte del materiale biologico prelevato al proprio/a figlio/a;
- ✓ che la biobanca ha finalità di raccogliere, esaminare, conservare e distribuire il materiale biologico a fini di diagnostica e di ricerca;
- ✓ che saranno attuate tutte le procedure idonee a garantire per quanto possibile l'idoneità del campione;
- ✓ che il campione potrà essere utilizzato per ulteriori indagini ad esclusivo scopo di ricerca, mai a fini di lucro diretto;
- ✓ che saranno garantiti l'anonimato e la riservatezza delle relative indagini;
- ✓ che in ogni momento la decisione presa non potrà essere modificata.

**SCHEDA DI CENTRALIZZAZIONE E SEGNALEZIONE PER
TUMORI NEUROBLASTICI PERIFERICI (Allegato 3)**
(Compilazione a carico del Centro) - 19/05/2017

1. ☐ autorizzare ☐ non autorizzare
il prelievo del materiale biologico

2. ☐ autorizzare ☐ non autorizzare
la conservazione nella suddetta biobanca

3. ☐ autorizzare ☐ non autorizzare
l'utilizzo del materiale stesso per ricerca

4. ☐ volere ☐ non volere
essere informato di eventuali risultati
prognostici previsti dagli attuali protocolli

Data.....Firma leggibile.....

Copia del modulo compilato deve essere conservata
AIEOP, copia verrà poi restituita per posta

I sottoscritti garantiscono il rispetto delle suddette

MATERIALE
☐ preparati istologici
☐ preparati citologici

FIRMA DEL

IDENTIFICATIVO PAZIENTE

UPN mod.1.01: (generato dal sistema)
UPN RINB: (generato dal sistema)

Cognome: _____

Nome: _____

Data di Nascita ____/____/____

Sesso: _____

Maschio

Femmina

Centro da cui arriva il materiale: Lista AIEOP Mod. 1.01

Referente: _____

Indirizzo della biobanca

SMARTLAB

Premessa

Dopo il nuovo Registro Italiano NB (RINB) disponibile dal 2016 online su piattaforma CINECA sta per essere attivato su analogo supporto web lo SmartLab NB. Il progetto frutto della collaborazione tra Istituto G. Gaslini – CINECA e Fondazione Italiana Lotta al NB consentirà agli operatori dei centri periferici di interagire in tempo reale con il centro coordinatore nazionale.

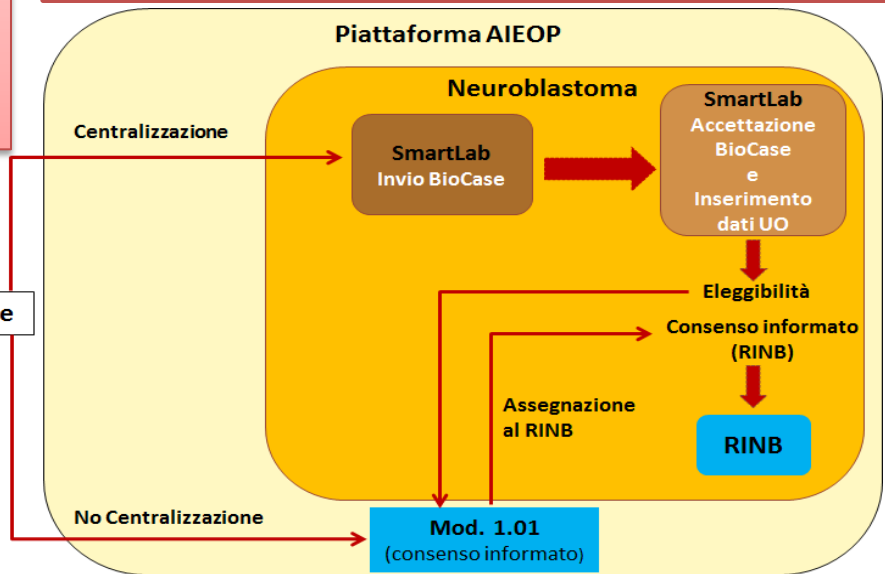


Coordinatore Nazionale :
- R. Haupt

DATA ATTIVAZIONE :
1 semestre 2020

STATO ATTUALE :
CER Ligure

Nuovo Paziente



Cosa è cambiato.....

Sarà infatti possibile compilare una scheda informatica di centralizzazione del materiale biologico, verificare l'arrivo del materiale e successivamente scaricare sul proprio PC i referti delle indagini eseguite in linea con la normativa vigente. Ciascun centro sarà dotato di tre utenze con password nominale per i responsabili dell'inserimento dei dati clinici nel sistema e dell'invio del materiale.

I Referti....

Il sistema sarà in grado di fornire i referti certificati relativi al profilo biochimico, allo studio morfologico del midollo osseo e al profilo genomico del tumore, successivamente sarà implementato con le informazioni anatomo-patologiche relative ai campioni centralizzati.

Conclusioni

Grazie allo SmartLab sarà possibile ottimizzare il flusso del materiale centralizzato e delle informazioni cliniche per ciascun caso di NB tra centro coordinatore e periferico riducendo i tempi di attesa, i possibili errori di interpretazione e/o trascrizione ancora frequenti su supporto cartaceo con un sensibile miglioramento della qualità del servizio offerto.

HIGH-RISK- INTERIM

HRNBL1

Coordinatore Nazionale :
R. Luksch
Istituto Tumori di MILANO

DATA ATTIVAZIONE : 2002

STATO ATTUALE :
CHIUSO 31 MAGGIO 2017

A RRUOLAMENTO EUROPEO : 3042
ARRUOLAMENTO ITALIANO : 548

Cari Colleghi, come sapete il 31 maggio 2017 è stato chiuso all'arruolamento il protocollo SIOPEN NBL-HR01 per il neuroblastoma ad alto rischio. Il protocollo è rimasto aperto per 15 anni e ha dato alcuni importanti risultati, pur non riuscendo a modificare sostanzialmente la prognosi non favorevole di questi pazienti. Un nuovo protocollo è in corso di avvio in ambito SIOPEN.

L'apertura di questo protocollo è prevista nella seconda metà del 2020, per cui il GdL Neuroblastoma ha ritenuto opportuno fornire ai centri AIEOP alcune raccomandazioni a cui attenersi nel trattamento di nuovi pazienti che necessitano di un trattamento per neuroblastoma ad alto rischio nella fase di transizione.

Le caratteristiche per definire un paziente con neuroblastoma "ad alto rischio" non sono cambiate rispetto ai criteri adottati nel protocollo SIOPEN NBL-HR01: i candidati sono pazienti con diagnosi accertata istologicamente di NB stadio L2 o Ms <12 mesi con MYCN amplificato o pazienti con NB stadio M >12 mesi d'età.

Il trattamento prevede le diverse fasi di trattamento già attualmente in uso nel protocollo SIOPEN NBL-HR01:

induzione/trattamento locale del T.primitivo/consolidamento/mantenimento.

L' induzione viene effettuata secondo lo schema COJEC, standard di riferimento per il Gruppo SIOPEN.

Il trattamento locale al termine della fase di induzione nei pazienti responsivi viene effettuato con chirurgia. Qualora la chirurgia si preveda sia particolarmente complicata, tale da indurre un prolungato intervallo nella somministrazione delle fasi di terapia successive, può essere dilazionata ad un tempo successivo; l'eventuale nefrectomia non è considerata una ragione per posticipare l'intervento alla fase post alte dosi.

Nei pazienti con risposta inadeguata, cioè con malattia residua a livello midollare o più di 3 lesioni MIBG dopo lo schema COJEC, verranno eseguiti 2 cicli TVD, e BUMEL se dopo i 2 TVD verrà acquisita una risposta adeguata, seguendo quindi gli stessi criteri del protocollo nel protocollo SIOPEN NBL-HR01. Nei pazienti con risposta ancora inadeguata dopo 2 TVD (cioè ancora con >3 lesioni residue captanti alla MIBG o mancata RC osteomidollare verranno avviati al protocollo VERITAS che dovrebbe essere attivato da inizio 2020 o altro trattamento di seconda linea.

HIGH-RISK- INTERIM

Il consolidamento verrà effettuato seguendo gli stessi criteri del protocollo nel protocollo SIOPEN NBL-HR01, cioè nei pazienti in RC midollare (citologica e istologica), e con meno di 4 lesioni residue captanti alla MIBG. La terapia di condizionamento sarà lo schema Busulfano+Melfalan, secondo le stesse modalità del nel protocollo SIOPEN NBL-HR01.

La seconda parte del trattamento locale sarà la radioterapia sui volumi tumorali rilevati al termine della fase di induzione e pre-operatori. La radioterapia verrà erogata al recupero ematologico dopo la fase di consolidamento (almeno 45 gg dall'autotrapianto). Il dosaggio previsto sarà di 21 Gy sul volume tumorale evidente al termine induzione secondo gli stessi criteri impiegati nel protocollo SIOPEN NBL-HR01, modificati per eventuale boost a 30 Gy per residui evidenti post-chirurgici. Completata la fase di radioterapia i pazienti in RC - VGPR verranno avviati a trattamento di mantenimento con acido cis-retinoico e anticorpo Anti-GD2. I pazienti che non presentassero tali caratteristiche verranno discussi collegialmente ed eventualmente avviati ad altro trattamento.

Si ritiene altresì opportuno proseguire la registrazione di tutti i pazienti nello studio prospettico RINB e, come previsto, proseguire lo studio centralizzato delle caratteristiche biologiche secondo le stesse tempistiche e modalità in uso nel protocollo SIOPEN NBL-HR01.

*Massimo Conte
Roberto Luksch
Alberto Garaventa*

HR-NBL 2		
Durata dello studio	Reclutamento	6 anni
	Trattamento	Circa 1 anno
	Follow-up	4 anni
	Durata dello studio	8 anni
	Long term Follow-up	10 anni



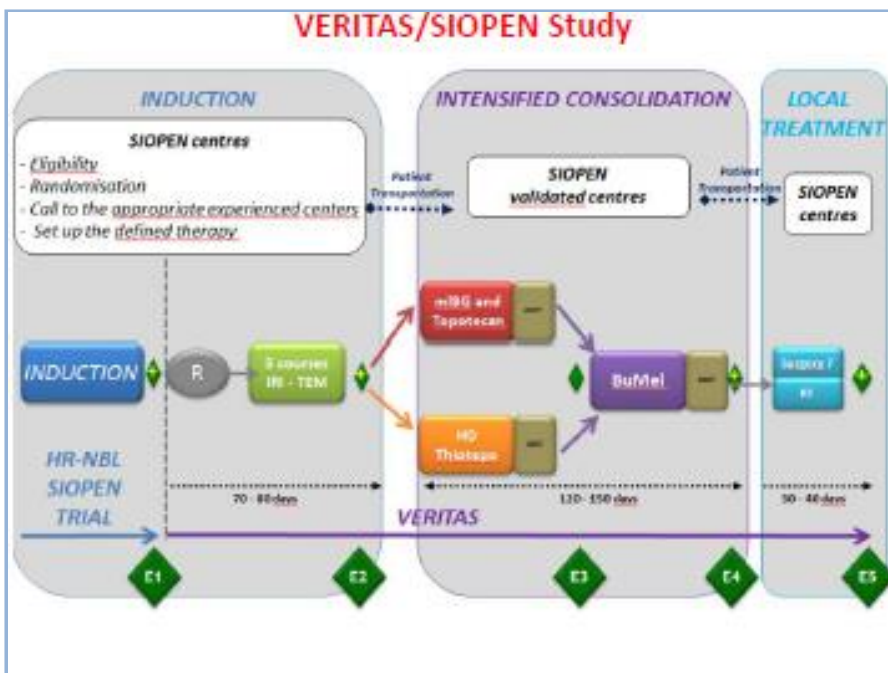
Coordinatore Nazionale :
R. LUKSCH, INT MILANO
DATA ATTIVAZIONE :
Gennaio 2020
STATO ATTUALE ARRUOLAMENTO
EUROPEO: 8 pazienti in Francia
(altre Nazioni già attive: NL)

VERITAS/SIOPEN

OBIETTIVI DELLO STUDIO

- Migliorare la sopravvivenza nei pazienti poor responders alla terapia di induzione (ultra-high risk patients) portando la EFS a 3 anni oltre il 30%
- Confrontare le 2 strategie in termini di tossicità
- Fattibilità a livello europeo

VERITAS/SIOPEN Study



Studio multicentric prospettico fase II

Studio e tempistica :

- 150 pts. arruolati in 5 anni (37 pts. in Italia)
- Follow-up: 3 anni dalla randomizzazione
- Durata totale dello studio: 8 anni

VERITAS/SIOPEN Study

Centri partecipanti insieme a INT



Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico del centro coordinatore , e tutta la modulistica potrà essere scaricata dal sito AIFA



Coordinatore Nazionale :

Low risk + NAM : M Conte

Intermediate Risk :

A.Di Cataldo

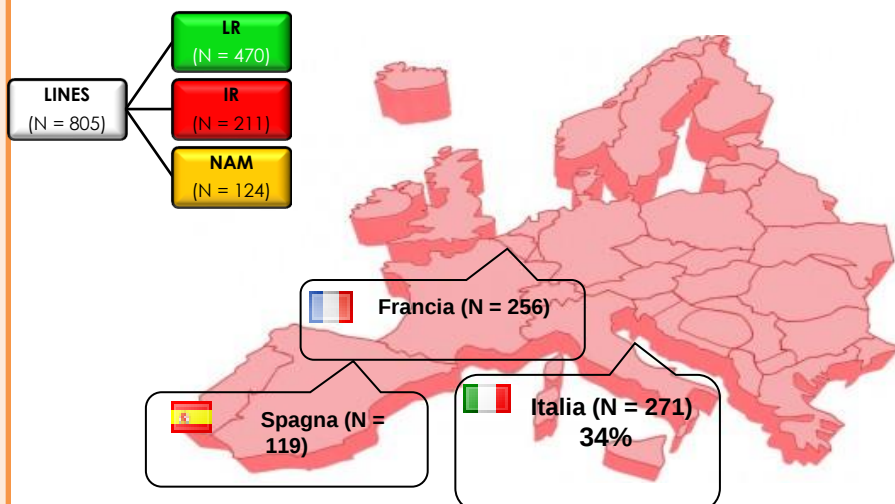
DATA ATTIVAZIONE : 2012

STATO ATTUALE : IN CORSO

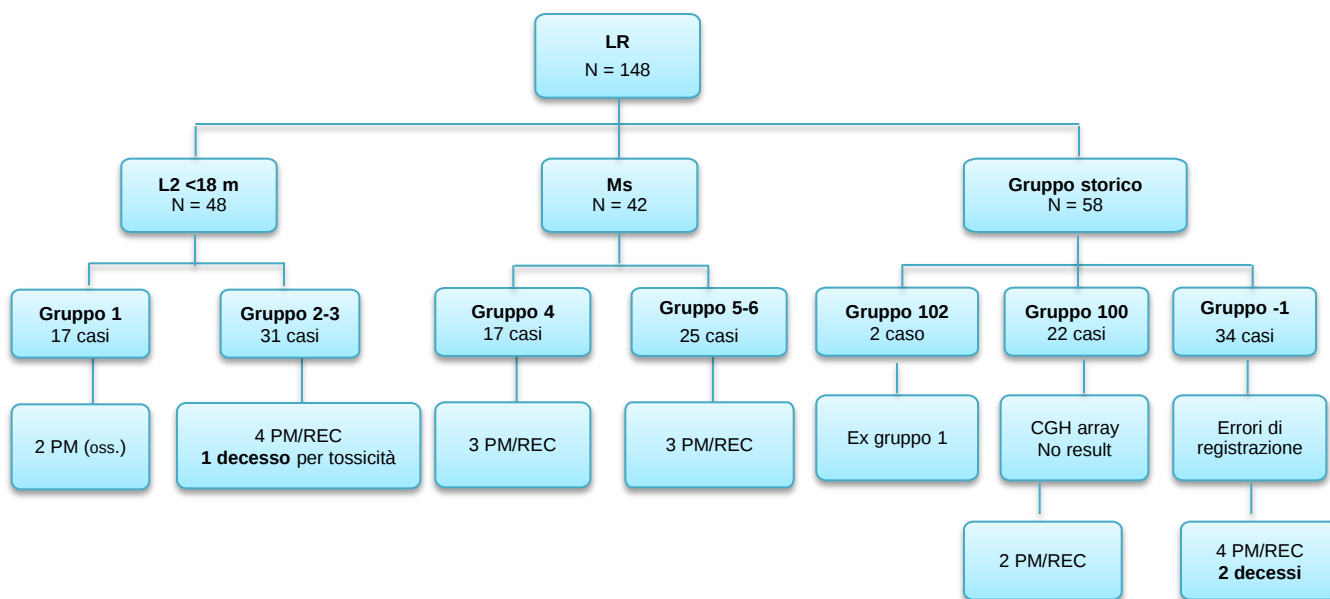
ARRUOLAMENTO EUROPEO: 805

ARRUOLAMENTO ITALIANO : 271

LINES

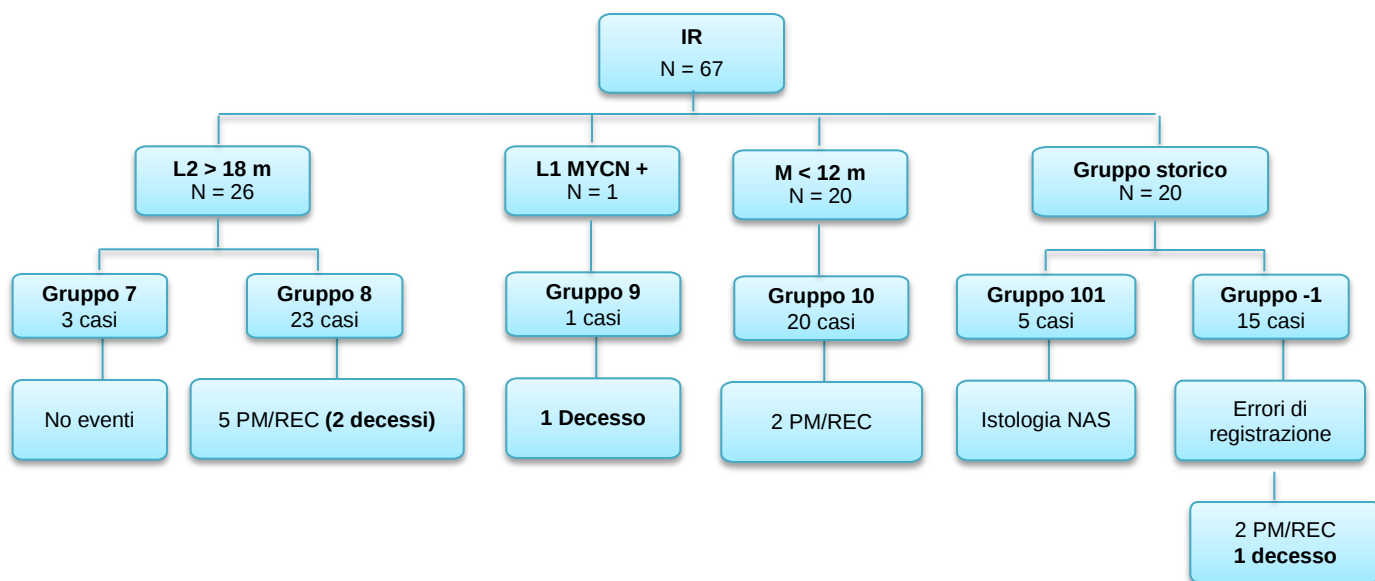


**Reclutamento italiano : 271 casi totali (34% della casistica Europea),
67 casi IR, 148 casi LR, 56 casi NAM**



Al 31 dicembre 2019, 148 casi sono stati arruolati nel braccio LR, di questi 90 (59%) assegnati ad uno dei 6 gruppi e 58 a quello storico.

Complessivamente gli eventi, progressione/recidiva di malattia sono stati 12 nei gruppi terapeutici, 2 nel gruppo 100 e 4 nel gruppo -1 (gruppo storico) con 3 decessi (2 per PM nel gruppo -1)



Sono 67 i casi inseriti nel braccio IR di questi 47 (70%) inseriti in uno dei 4 gruppi terapeutici e 20 nel gruppo storico.

Complessivamente gli eventi, progressione/recidiva di malattia sono stati 8 nei gruppi terapeutici con 3 decessi. Mentre nel gruppo -1 (gruppo storico) abbiamo registrato 2 PM/REC di malattia con 1 morte per malattia.

ATTENZIONE !

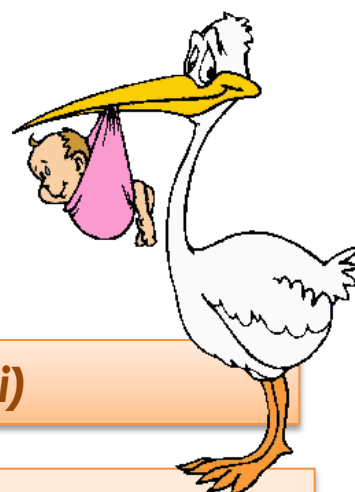
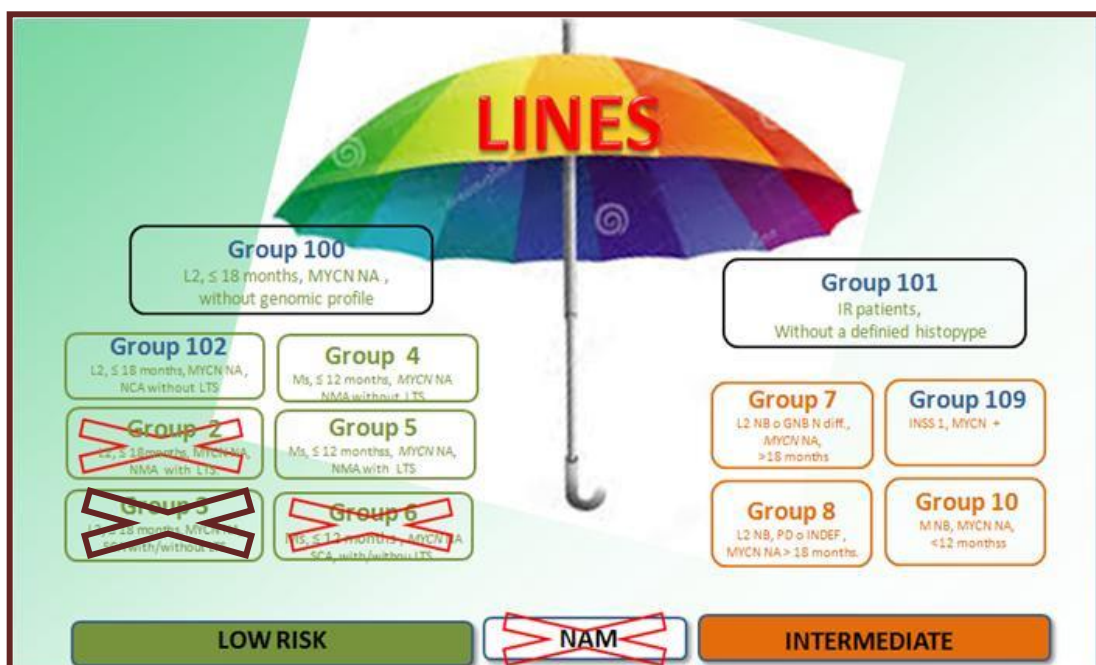
- ❑ E' in corso la sottomissione al CE del nuovo emendamento del protocollo che comprende la chiusura di parte dei gruppi terapeutici.
- ❑ 35 % dei pazienti eleggibili al LINES non entrano nei gruppi terapeutici per mancanza di materiale adeguato per la stratificazione. (Profilo genomico per il Low Risk, istotipo per Intermediate Risk).
- ❑ Follow up di tutti i casi arruolati :
 - ❑ form "long term toxicity" una volta l'anno per 10 anni
 - ❑ Form "patient status or death", ogni sei mesi per i primi 5 anni di f.u. e ogni anno dal 6° al 10° anno.

LINES

EMENDAMENTO!!!

GROUP	CURRENT ACCRUAL	EXPECTED ACCRUAL	STATUS	REASON	Recommended TREATMENT
1	32	150	Closed	DMC decision Randomisation rate failure	Observation Registry Group 102
2	67	60	Closed	Accrual complete	As per Protocol
3	29	30	closed		As per Protocol
4	36	90	OPEN		Protocol
5	33	50	OPEN		Protocol
6	34	30	Closed	Accrual complete	As per Protocol
100	53	NA	OPEN		Protocol
Total	284	410			

GROUP	CURRENT ACCRUAL	EXPECTED ACCRUAL	STATUS	REASON	Recommended TREATMENT
7	12	25	OPEN		Protocol
8	57	75	CONTINUE ACCRUAL		Protocol
9	2	15	Closed	DMC decision Low accrual	Contact LINES Committee Registry Group 109
10	42	60	OPEN		Protocol
101	5	NA	OPEN		Protocol
Total	118	175			



NAM (*masse surrenaliche neonatali*)

Il coordinamento internazionale sta elaborando in dati raccolti per la stesura dei risultati dello studio .

I nostri casi sono il 45% dell'intera casistica, pertanto è importante completare il follow up a 3 anni, come previsto dal protocollo, e rispondere alle richieste di implementazione dati mancanti.

Ad oggi 15 (26%) casi sono persi al follow up (non completato)



Coordinatore Nazionale :
S. Vetrella (NAPOLI)

DATA ATTIVAZIONE : 2014

STATO ATTUALE : IN CORSO

ARRUOLAMENTO EUROPEO : 148

ARRUOLAMENTO ITALIANO : 40

PROTOCOLLO SCI

Sinossi (Versione 1.1 del 03/06/2014)

Titolo dello studio

Studio di registro prospettico di pazienti con tumore neuroblastico periferico e invasione del canale spinale

Sponsor

Associazione Italiana Ematologia-Oncologia Pediatrica (AIEOP), Italia

Centro Coordinatore

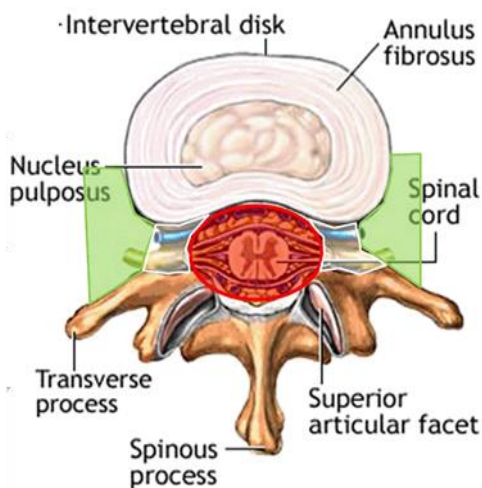
Istituto Giannina Gaslini, Genova, Italia

Principal Investigators

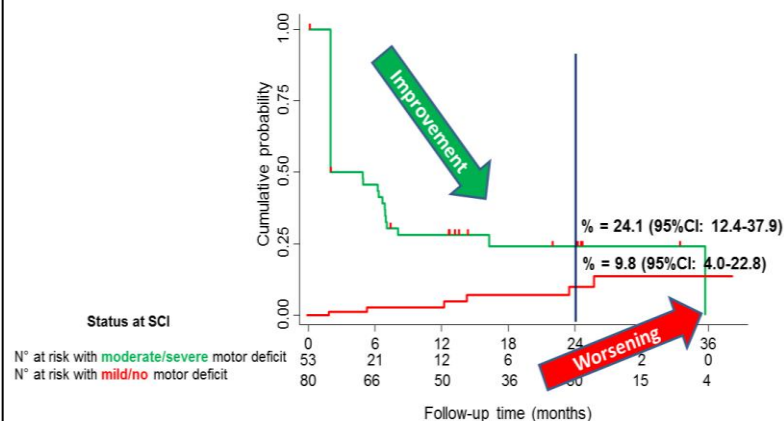
Shifra Ash, Petach-Tikva, Israele – **Riccardo Haupt**, Genova,

OBBIETTIVO PRIMARIO DELLO STUDIO

Descrivere la storia naturale dei tumori neuroblastici periferici con invasione del canale spinale e di valutare gli effetti dei diversi fattori di rischio sull'outcome neurologico e ortopedico a lungo termine



Probability of survival with moderate/severe motor deficit in NB-SCI patients by presence of motor deficit at diagnosis



NB-SCI Study Registry – Krakow, October 2019

Conclusioni

- Solo il 36% dei pazienti con SCI è asintomatico alla diagnosi
- Motor deficit e dolore sono i sintomi più comuni
- La chemioterapia è l'approccio di prima linea più frequente; la neurochirurgia precoce viene eseguita solo nel 16% dei soggetti e si correla con la presenza di sintomi
- A 24 mesi dalla diagnosi la probabilità cumulativa di:
 - **Migliorare** per i pazienti con motor deficit moderato/severo è del **75.9%**;
 - **Peggiorare** per i pazienti con motor deficit assente/lieve è del 9.7%
- All'ultimo follow-up la prevalenza dei pazienti con almeno un sintomo di riduce
 - del **35%** (da 62% a 40%) globalmente
 - del **57%** (da 49% a 21%) in quelli con sintomi moderati/severi
- E' ancora precoce poter identificare fattori di rischio che correlano a un peggior outcome
- Un modello di regressione logistica verrà applicato quando sarà disponibile un follow-up di almeno 24 mesi per la maggior parte dei pazienti.

STUDI DI RICERCA ON GOING SUL NEUROBLASTOMA



Coordinatore Nazionale :
M.Ponzi

DATA ATTIVAZIONE : 2020

STATO ATTUALE :
in attesa di approvazione CER
Ligure

ARRUOLAMENTO ITALIANO :--

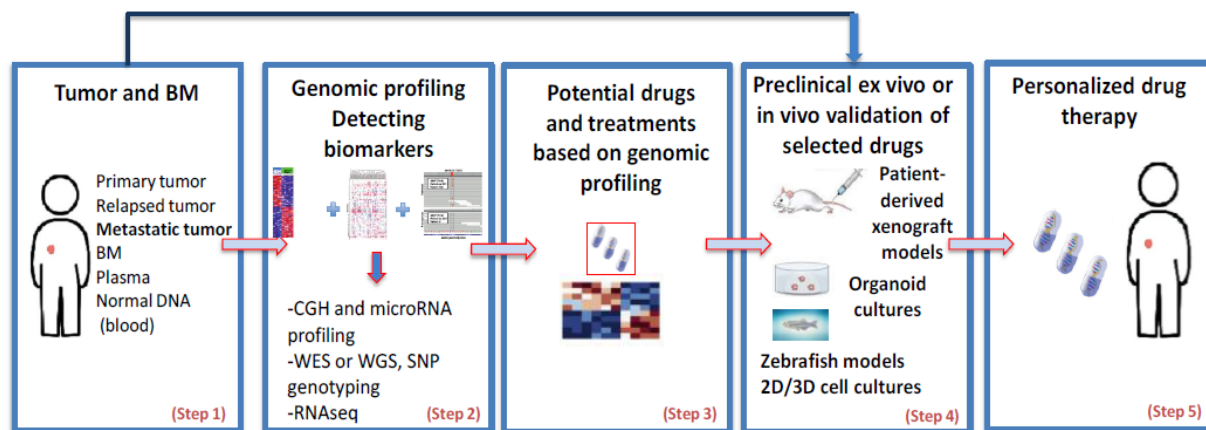


PeRsonalized mEdicine: developMEnt of precision cancer therapies PREME

PREME si avvarrà inoltre d'importanti collaborazioni Nazionali:

- **Dott. Mario Capasso, Ceinge, Napoli.**
- **Dott.ssa Sanja Aveic, Fondazione Istituto di Ricerca Pediatrica Città della Speranza, Padova.**
- **Dott.ssa Doriana Fruci, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma.**
- **Dott. A. Quattrone, Università Trento.**

Personalized medicine strategy for metastatic Neuroblastoma



Clinicians – Biologists – Bioinformaticians - Geneticists

Centralizzazione materiale biologico

- ▶ Biopsia alla diagnosi/recidiva a fresco (solo per IGG, altri centri congelare a -80°C in 90% FCS + 10% DMSO)
- ▶ Sangue midollare alla diagnosi/recidiva in ACD (circa 2 ml aggiuntivi), conservare a + 4°C
- ▶ Sangue periferico *post mortem* in ACD (almeno 20 ml), conservare a + 4°C



Coordinatore Nazionale :
L. Amoroso

DATA ATTIVAZIONE : 17/06/2019

STATO ATTUALE :
Approvato CE Genova

ARRUOLAMENTO ITALIANO :
ongoing

Centri attivi :

Genova
Bari
Napoli

ANOMINE

(ANALYSIS OF MICROBIOME IN NEUROBLASTOMA)

**STUDIO MULTICENTRICO PROSPETTICO OSSERVAZIONALE
DEL MICROBIOMA NEI BAMBINI CON NEUROBLASTOMA:
POTENZIALE RUOLO NELL'EZIOLOGIA, NELLA PROGNOSI E
NELLA TERAPIA DEL NEUROBLASTOMA**

OBIETTIVO PRIMARIO DELLO STUDIO

GRUPPO NB:

Valutare il microbioma (materiale genetico del microbiota) e il profilo genetico di neonati e bambini con neuroblastoma (NB), all'esordio e alla recidiva, dei fratelli/sorelle e della madre.

GRUPPO CONTROLLO:

Valutare il microbioma di neonati e bambini ricoverati per patologia non oncologica (dei fratelli/sorelle e della madre).

- ✓ Le feci verranno raccolte in provette dedicate, (DNA/RNA shield fecal collection tubes, Zymoresearch) inviate ai centri a spese del Gaslini
- ✓ Le feci verranno classificate in 7 categorie in accordo al Bristol stool scale.
- ✓ Le provette dedicate verranno inviate al Gaslini utilizzando il sistema di centralizzazione.
- ✓ Il congelamento e la conservazione delle provette avverrà presso il laboratorio di Terapie Sperimentali in Oncologia dell'Istituto G. Gaslini dove si provvederà ad estrarre il DNA batterico 16S utilizzando tecniche standardizzate. La composizione del microbiota nei pazienti e nei controlli verrà determinata con tecniche di ultima generazione e saranno fatte specifiche analisi statistiche al fine di rispondere agli obiettivi dello studio.



Centralizzazione dei campioni

- ❖ 2 campioni di feci prima di iniziare la chemioterapia (intervallati da 48-72 ore)
- ❖ 2 campioni di feci dopo il primo ciclo di chemioterapia o a fine induzione (intervallati da 48-72 ore)
- ❖ 2 campioni di feci prima di iniziare l'immunoterapia (intervallati da 48-72 ore)
- ❖ 2 campioni di feci dopo il primo ciclo di immunoterapia (intervallati da 48-72 ore)
- ❖ 2 campioni di feci a fine trattamento (intervallati da 48-72 ore)

Gruppo NB: arruolati 17 pazienti (comprese le madri), di 9 pazienti abbiamo la valutazione in corso di trattamento

Gruppo Controllo: arruolati 73 bambini sani e 50 campioni delle loro madri.

STUDI DI RICERCA ON GOING SUL NEUROBLASTOMA

Coordinatore Nazionale :
M. Capasso

DATA ATTIVAZIONE :
1 semestre 2018

STATO ATTUALE : in corso

Gruppo NeuroLABstoma



Progetto

GENEDREN



**Scoprire la predisposizione genetica al neuroblastoma per migliorare diagnosi e trattamento
2019-2022**

*Unit 1. PI: Mario Capasso
Unit 2. Sanja Aveic
Unit 3. Alessandro Quattrone
Unit 4. Aldo Pagano*

Significato del progetto

Assieme alle leucemie infantili e ai tumori cerebrali infantili il neuroblastoma ha una caratteristica molto particolare che lo differenzia dai tumori dell'adulto. Dal momento che il suo esordio avviene molto presto durante lo sviluppo, in certi rari casi addirittura in utero, le cellule che lo producono hanno avuto poco tempo per sviluppare e accumulare mutazioni. Si è avuta recentemente la conferma sperimentale di questo, con le analisi che ora possiamo fare sulla sequenza del genoma intero: il neuroblastoma è il tumore col genoma meno mutato in assoluto.

Appare quindi evidente che i bambini con neuroblastoma sono predisposti geneticamente a sviluppare la malattia e quindi sono portatori di mutazioni di rischio ereditate dai propri genitori.

Il progetto GENEDREN mira ad identificare le alterazioni genetiche ereditate che portano all'insorgenza del neuroblastoma e a sfruttare queste alterazioni per migliorare la terapia. E' ormai chiaro che più si comprendono i meccanismi di sviluppo del tumore più è possibile identificare nuove terapie. Così il progetto GENEDREN ha l'obiettivo sia di aumentare le conoscenze sullo sviluppo del neuroblastoma che di trasferirle alla clinica.

STUDI DI RICERCA ON GOING SUL NEUROBLASTOMA

Coordinatore Nazionale :
M. Ponzoni

DATA ATTIVAZIONE : 2020

STATO ATTUALE : Da attivare



Treatment of neuroblastoma with a B7-H3-targeting antibody drug conjugate and its combination with PD-1/PD-L1 axis inhibition

Synopsis

Background. The effective treatment of advanced neuroblastoma (NB) represents one of the major challenges in pediatric oncology. The development of immune-based therapeutic strategies is a promising therapeutic approach. Antibody-drug conjugates (ADC) are a rapidly evolving class of anti-tumor agents that combine the targeting properties of antibodies (Ab) with the anti-tumor effects of potent cytotoxic drugs. The more recent introduction of ADCs based on cleavable linkers can also overcome limitations due to target expression heterogeneity and/or antigen down-modulation thanks to bystander effects.

Hypothesis. We propose here to provide the preclinical proof-of-concept to support ADC targeting of the cell surface protein B7-H3 as an intervention for the treatment of high-risk NB. In addition to direct tumor lysis, an ADC-based strategy should efficiently trigger the anti-tumor cytolytic activity of NK cells. The PD-1/PD-L1 immune checkpoint axis, however, may inhibit the immune responses. This proposal will further explore whether ADC targeting of B7-H3 may synergize with the disruption, by Ab-mediated blockade or siRNA-induced silencing, of the PD-1/PD-L1 axis. Finally, we will test whether ADC targeting of B7-H3 can sensitize NB cells to conventional chemotherapy used as treatment at relapse.

Aims. Our project aims to develop novel specific immune-based therapies for NB. We will provide, *in vitro* and *in vivo*, proof-of-concept data that: Targeting of B7-H3 with MGC018, a B7-H3 duocarmycin-based ADC, is a promising therapeutic strategy for NB
Combining MGC018 with PD-1/PD-L1 immune checkpoint blockade by specific mAbs would improve the therapeutic efficacy
Silencing of PD-L1 in NB and in the tumor vasculature would increase their susceptibility to NK cell-mediated killing and reduce NB aggressiveness
Treatment with MGC018 sensitize NB cells to chemotherapeutic agents

OBBIETTIVO 2020 !!!!!



NeuroblastomaWeb
FORUM INTERATTIVO SULLA PATOLOGIA

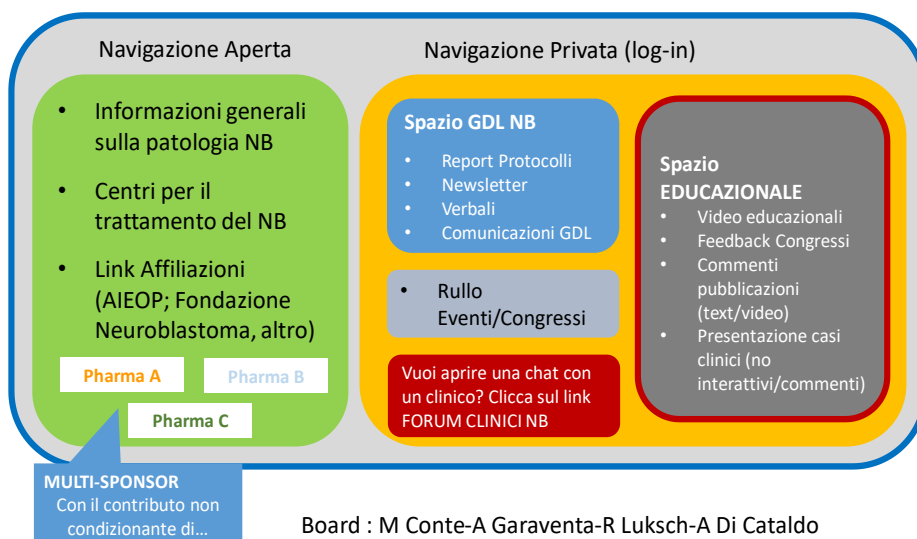
Con la collaborazione di



NONSOLOMEETING

EVENTI & COMUNICAZIONE

Piattaforma Neuroblastoma Disponibile per PC/Device



Board : M Conte-A Garaventa-R Luksch-A Di Cataldo
Coordinatore medico : E Viscardi

Confidential information

Responsabile tecnico : Barbara Galleni

Si ricorda che sul sito AIEOP alla sezione Gruppi di lavoro potete trovare la documentazione più saliente inerente all'attività del Gruppo

A CHI RIVOLGERSI IN CASO DI DUBBI E PROBLEMI

Ufficio Neuroblastoma-Barbara Galleni

Per informazioni sul Protocollo NB AR-01 e nuove attivazioni contattare

010-56363321 barbaragalleni@gaslini.org

Unità Biostatistica e RINB

Dott.ssa Annarita Gigliotti e Dott. Giovanni Erminio

010 -56363320

Ufficio Logistica Neuroblastoma

Sig.ra Martina Verroca – Anatomia Patologica al numero 010 56362210

Coordinatore Nazionale – Dott. Massimo Conte

335 - 5803317

**Ufficio Neuroblastoma
Largo Gaslini , 5
16147 – Genova**

+39 010 56362411

+39 010 56362450

**Ringrazia per la
collaborazione**

TUTTI I CENTRI



Fondazione NB

