



GLIOMI DI BASSO GRADO: DALLA CARATTERIZZAZIONE MOLECOLARE AL TRATTAMENTO



Elisabetta Viscardi

Oncoematologia Pediatrica
Azienda Ospedale – Università Padova



CONGRESSO
NAZIONALE
AIEOP

ROMA, 22-24 Settembre 2025
CENTRO CONGRESSI
UNIVERSITÀ CATTOLICA
DEL SACRO CUORE

Disclosures

L'autore dichiara di non avere conflitti di interesse

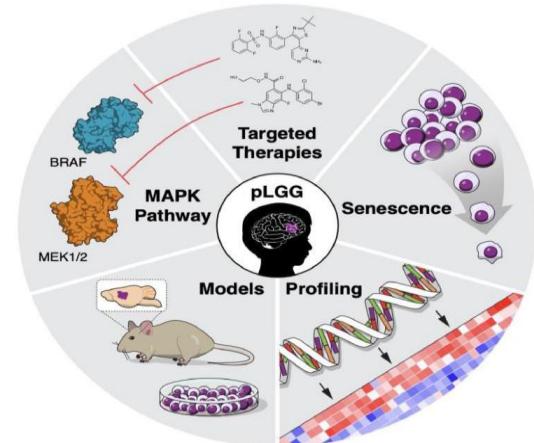
Definizione e caratteristiche generali

- Neoplasie eterogenee: **gliomi WHO grado 1–2, tumori neuronali e glioneuronali**
- **Differenti dagli LGG dell'adulto** (biologia, genetica, decorso clinico)

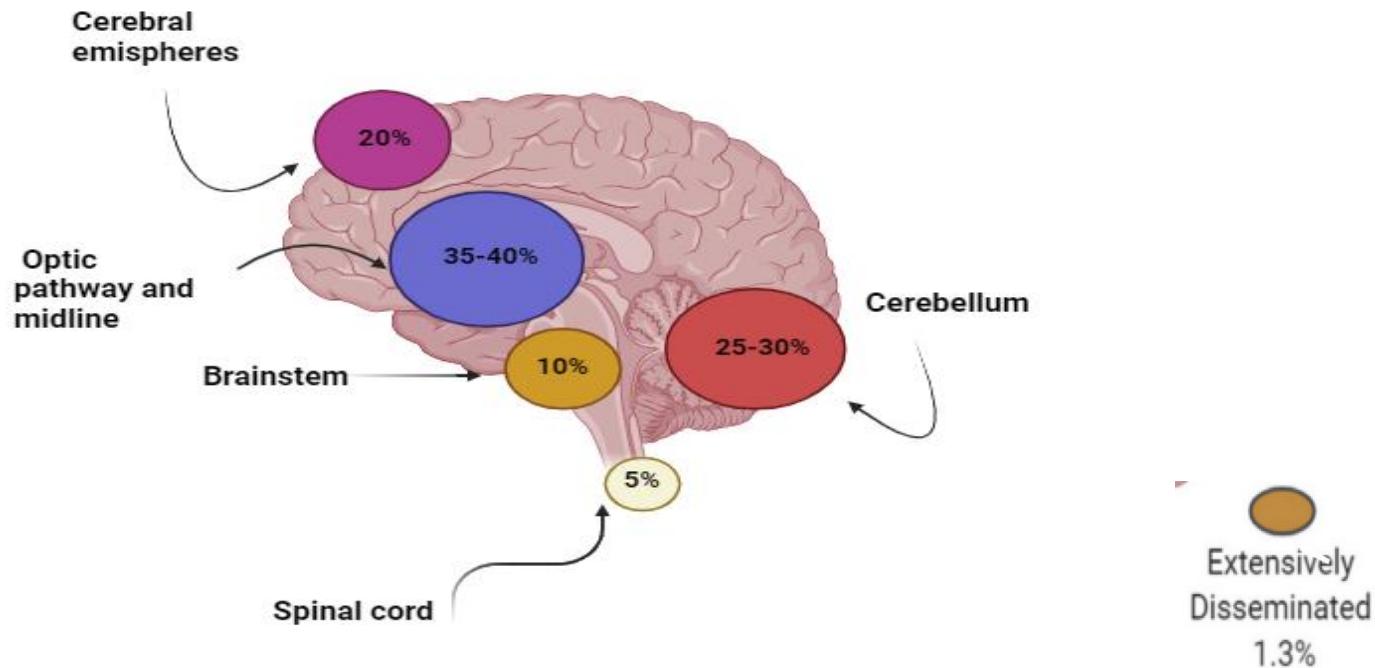
- Epidemiologia:
- Picco tra **5–9 anni**, lieve prevalenza femminile
- Associazione con sindromi genetiche rare
- Decorso: **tumori indolenti, spesso cronici**

Caratteristiche molecolari

- Definiti come **“single pathway disease”**
- La maggior parte causata da alterazioni/fusioni di geni della via **MAPK**
- Impatto clinico:
- Rapida traduzione in **terapie mirate**

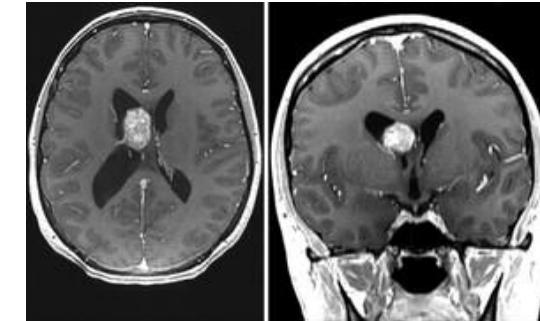
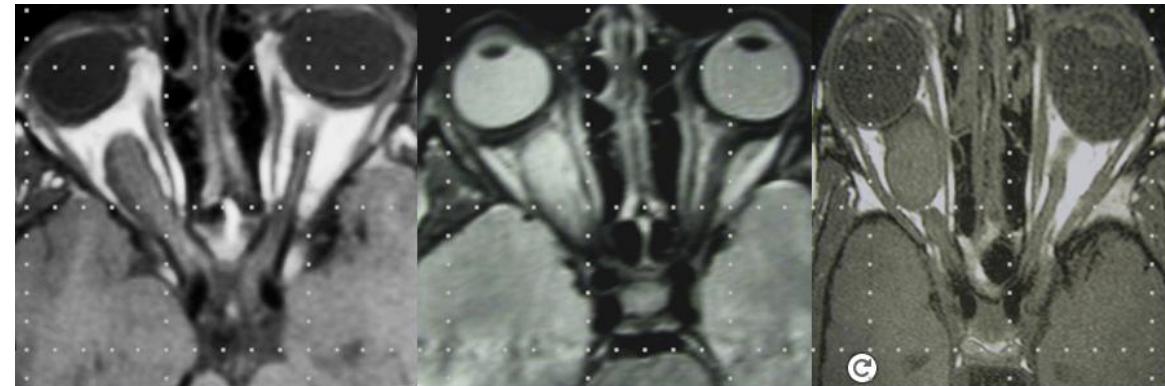


Sedi di insorgenza



NF1: OPG/tronco (15–20%) → solo il 5% necessita trattamento

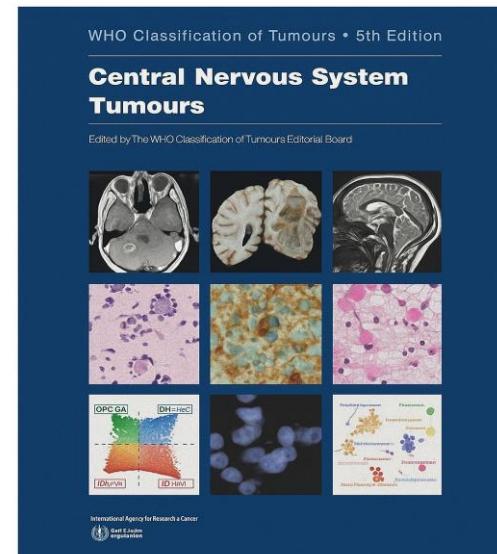
Sindromi associate



- **Sclerosi tuberosa (TSC): SEGAs**
 - ✓ insorge nei ventricoli

WHO2021: cosa cambia per i pLGG

- La WHO 2021 i pLGG in **famiglie** e inserisce **categorie pediatriche distinte** rispetto agli adulti.
- Forte enfasi su **diagnosi integrata** (morfologia + biologia molecolare) e su una **nomenclatura standardizzata**.



Pediatric-type diffuse low-grade gliomas	Circumscribed astrocytic gliomas	Glioneuronal and neuronal tumors
Diffuse astrocytoma, MYB- or MYBL1-altered	Pilocytic astrocytoma	Ganglioglioma
Angiocentric glioma	Pleomorphic xanthoastrocytoma	Desmoplastic infantile ganglioglioma / desmoplastic infantile astrocytoma
Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young (PLNTY)	Subependymal giant cell astrocytoma	Dysembryoplastic neuroepithelial tumor
Diffuse low-grade glioma, MAPK pathway-altered	Chordoid glioma	Diffuse glioneuronal tumor with oligodendrogioma-like features and nuclear clusters
	High-grade astrocytoma with piloid ^a features	Papillary glioneuronal tumor
	Astroblastoma, MN1-altered ^a	Rosette-forming glioneuronal tumor
		Myxoid glioneuronal tumor
		Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor

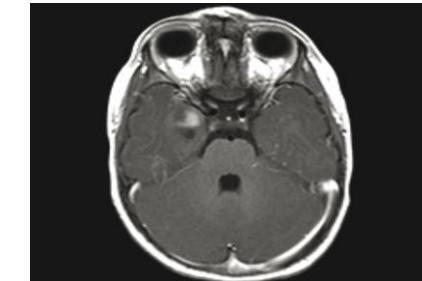
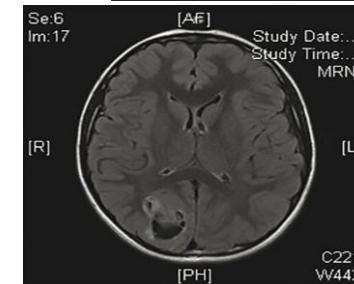
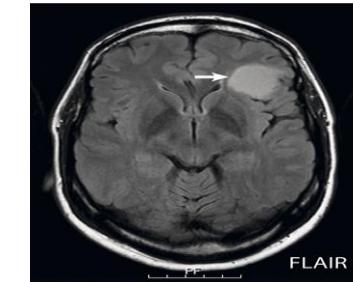
- **Diffuse astrocytoma, MYB-/MYBL1-altered (CNS WHO grade 1)** → Sede temporale (42.5%), frontale, occipitale e parietale, spesso associati ad epilessia

- **Angiocentric glioma (CNS WHO grade 1)**

- **Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young – PLNTY (CNS WHO grade 1)** → 80% dei casi in lobo temporale > dx. *BRAF* mutations and *FGFR* fusions)

- **Diffuse low-grade glioma, MAPK pathway-altered (low-grade, grade non assegnato nella CNS5)** → tipicamente **IDH-wildtype, H3-wildtype, CDKN2A intatto**; alterazioni frequenti in **BRAF** (es. V600E) o **FGFR1**. Emisferi cerebrali

pDLGG

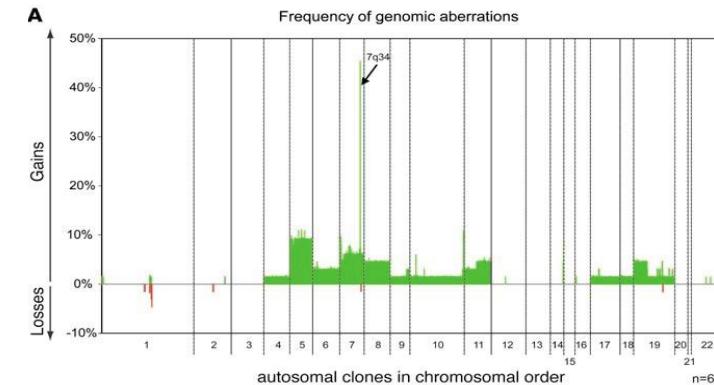


Gliomi circoscritti & GNT: cosa è cambiato

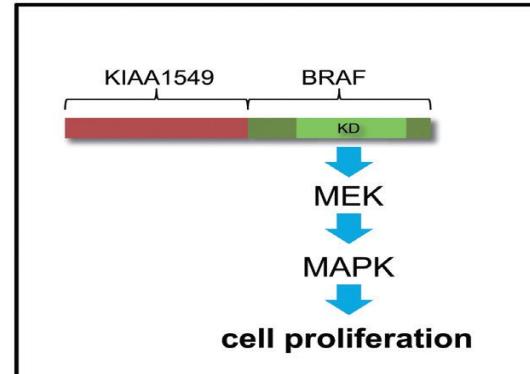
- Restano una **famiglia distinta** dai pDLGG diffusi; la classificazione integra
- **sede**
- **istologia**
- **genetica**
- (es. **PA** spesso con **BRAF::KIAA1549**; **PXA** spesso **BRAF V600E**; **SEGAs** legati a **TSC1/2/mTOR**)
- Il messaggio WHO 2021: **il fenotipo pediatrico è guidato da MAPK/mTOR** → ricadute prognostiche e potenziali terapeutiche

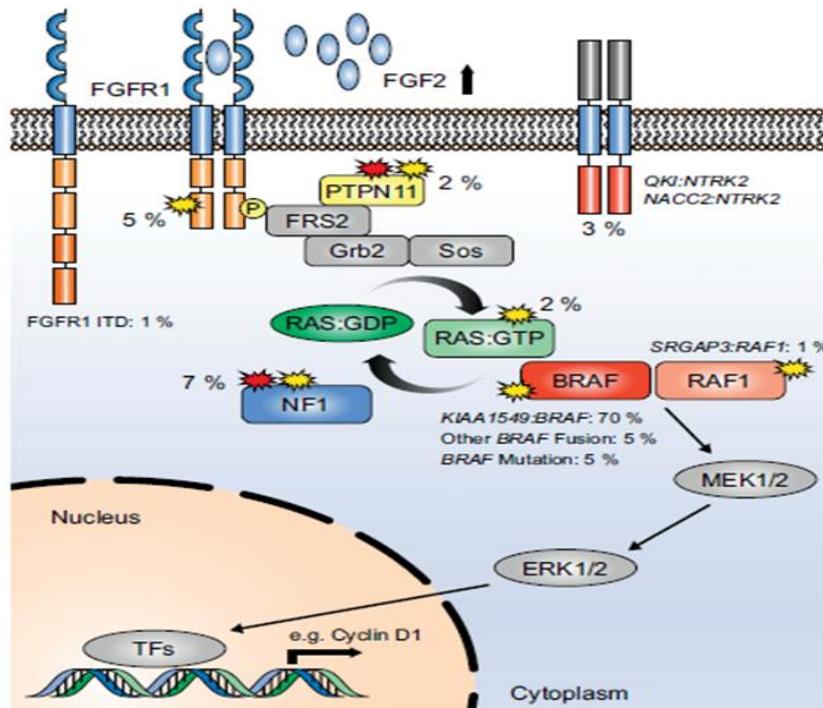
LGG e patogenesi: identificazione di alterazioni ricorrenti di BRAF

Negli astrocitomi pilocitici
l'aberrazione genetica più
frequente è una **duplicazione**
tandem sul cromosoma 7q34 che
coinvolge il gene BRAF



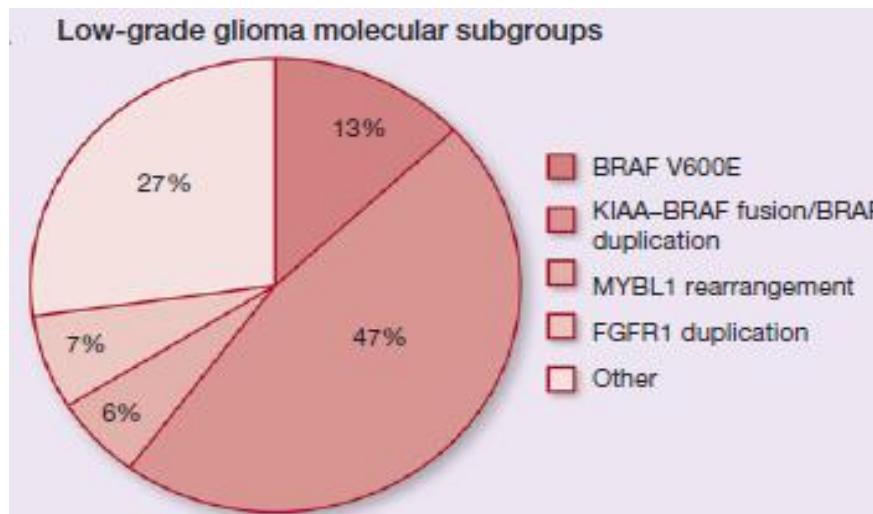
Determina la fusione
BRAF/KIAA1549 → attivazione
dell'attività chinasica di BRAF





S. Pfister et Al, JCI 2008, D. Jones et Al, Oncogene. 2009 May 21; 28(20): 2119–2123
Kolb et Al, 2010, D. Jones
Nature Gen 2013

LGG e alterazioni MAPK: sottogruppi molecolari e distribuzione fra istotipi

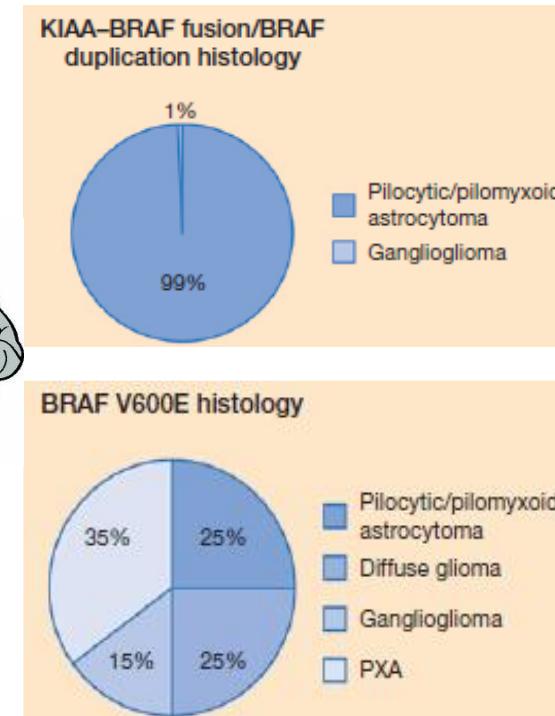
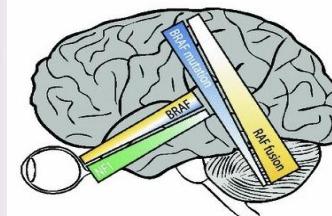


BRAF V600E: ~70% of pleomorphic xanthoastrocytoma (PXA); ganglioglioma (GG); diffuse astrocytoma

KIAA-BRAF fusion; BRAF duplication: ~90% of pilocytic astrocytoma (PA)

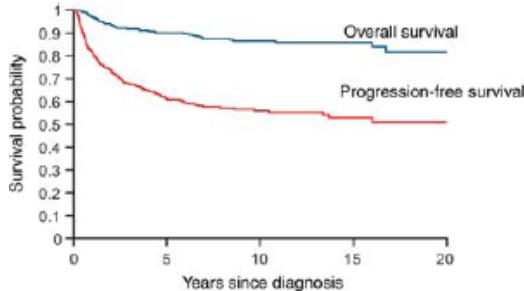
MYBL1 rearrangement: High proportion of angiocentric glioma

FGFR1 duplication: PA; diffuse astrocytoma; dysembryoplastic neuroepithelial tumor (DNET)

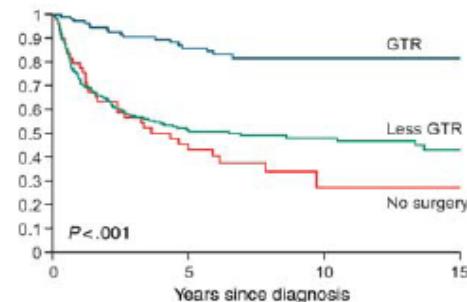


Gene/Alterazione	Frequenza	Caratteristiche
BRAF (fusione BRAF-KIAA1549)	≈ 70%	Produce proteina di fusione che attiva MAPK/ERK
BRAF (mutazione V600E)	≈ 10-15%	Mutazione oncogenica che attiva BRAF
FGFR1 (fusioni, duplicazioni)	≈ 5-10%	Segue modello 'single driver'
FGFR1 (mutazioni puntiformi: N546K, K656E)	≈ 5%	Spesso accompagnato da altre mutazioni (PTPN11, PIK3CA, NF1)
FGFR2 (riarrangiamenti)	< 5%	Simile a FGFR1 ma meno comune
MYB / MYBL1	Rari	Alterazioni in gliomi diffusi
NTRK (fusioni)	Rari	Alterazioni in gliomi angiocentrici
Profilo di metilazione	-	Permette diagnosi più precisa e sottotipi rari

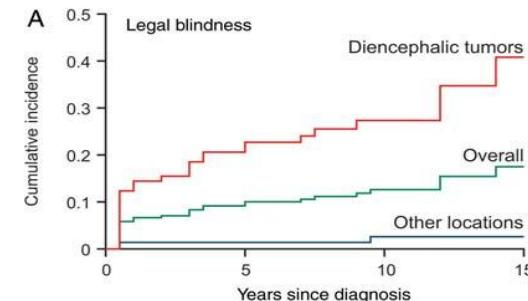
PLGG Prognosi e rischi



Ottima sopravvivenza a lungo termine → OS 10 anni 85-90%



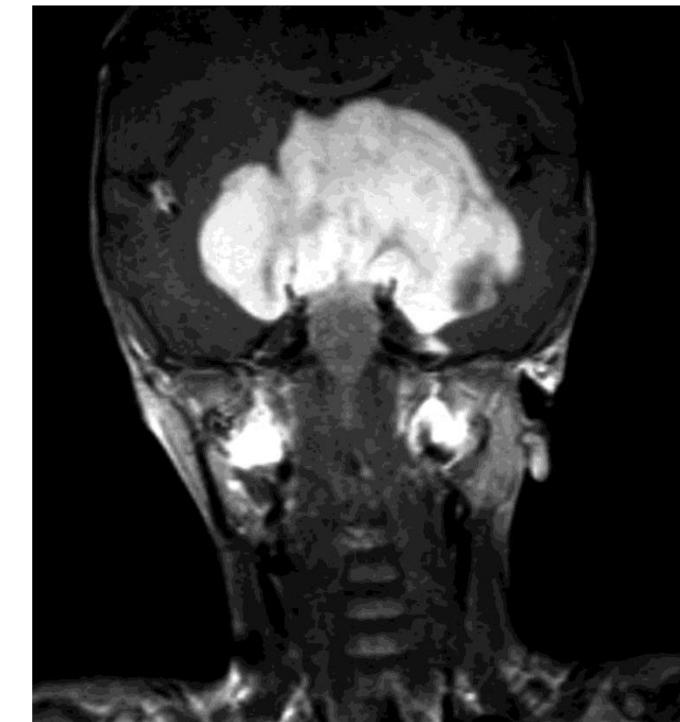
Chirurgia è il trattamento più efficace



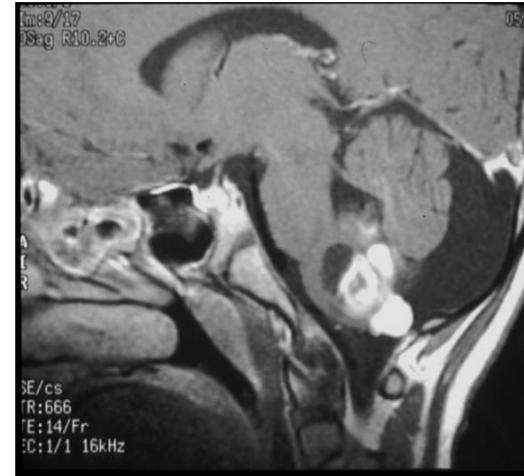
- Possibile necessità di trattamenti ripetuti (**PFS a 5 anni < 50%**)
- Rischio di deficit funzionali (visivi, neurologici, endocrini) legati a: malattia stessa, chirurgia, CT/RT

MA...sono davvero tumori benigni?

...possono
raggiungere grandi
dimensioni

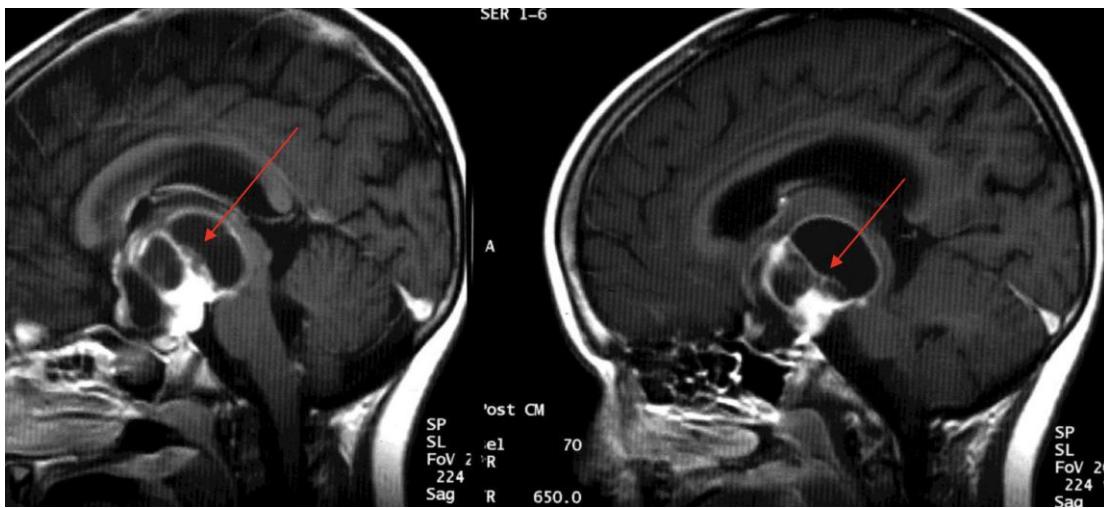
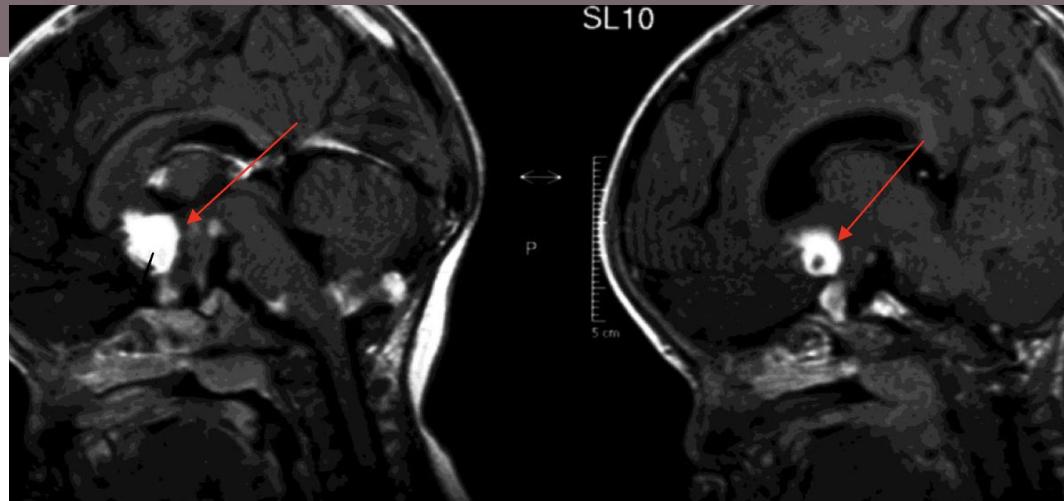


...possono nascere in sedi potenzialmente “maligne” e invalidanti



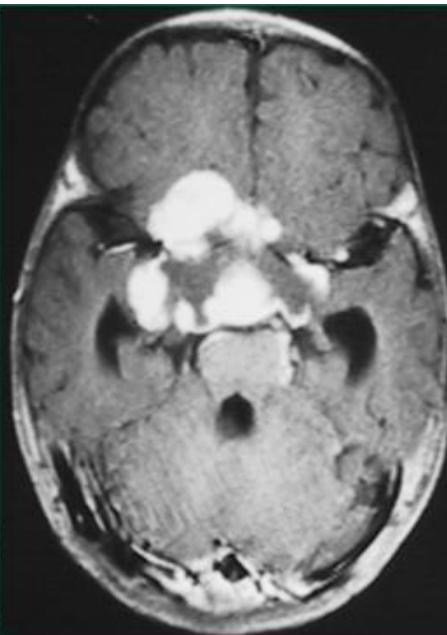
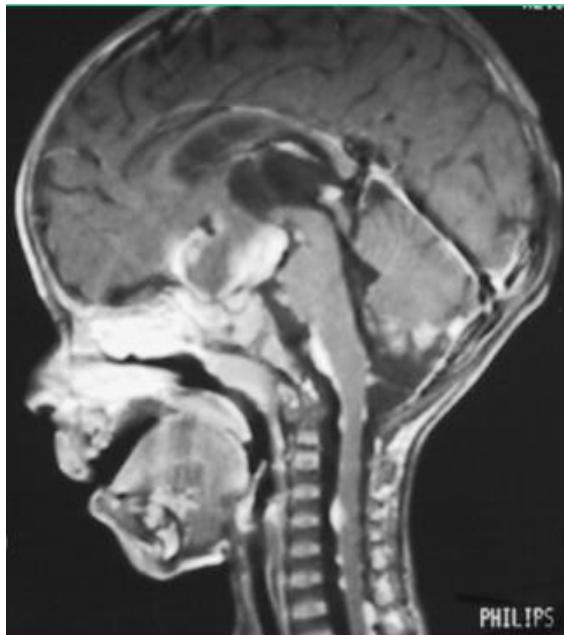
...possono creare cisti

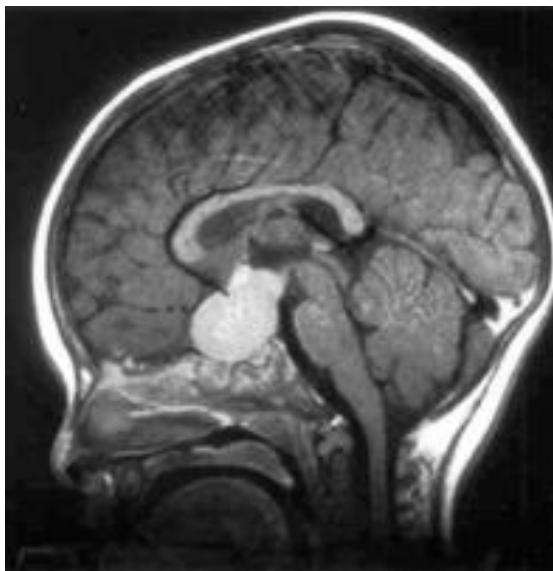
Alla diagnosi



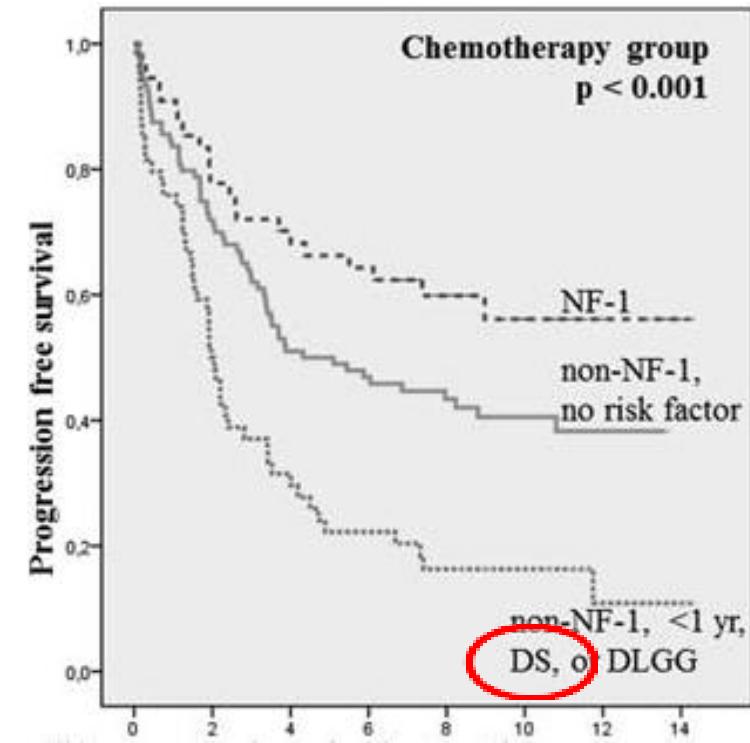
Durante il follow-up

...possono nascere
disseminati





...possono dare una
sindrome diencefalica

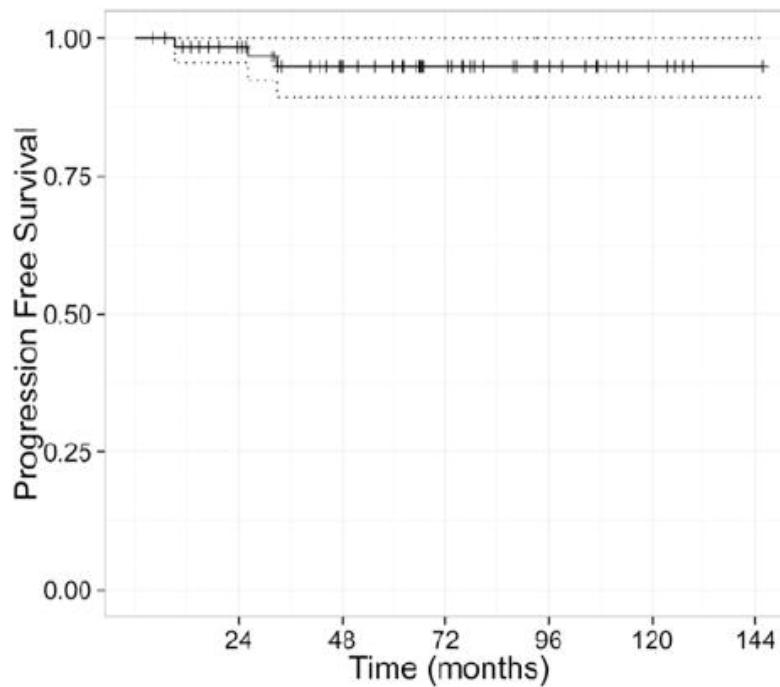


Cosa abbiamo imparato per il trattamento dei pLGG?



Chirurgia

La chirurgia rimane il **trattamento cardine** →GTR o una resezione soddisfacente a ridurre i sintomi e segni di malattia



Indicazioni al trattamento con farmaci

- **Malattia non operabile sintomatica o con residuo in progressione radiologica e/o sintomi neurologici**
- **Gliomi delle vie ottiche/Ipotalamici (OPG/OPHG) con peggioramento dell'acuità visiva documentato da valutazioni seriali**
- **Sindrome diencefalica**
- **Infant** (in particolare <1 anno)
- Valutazioni caso per caso in **NF1/TSC** e altre sindromi predisponenti

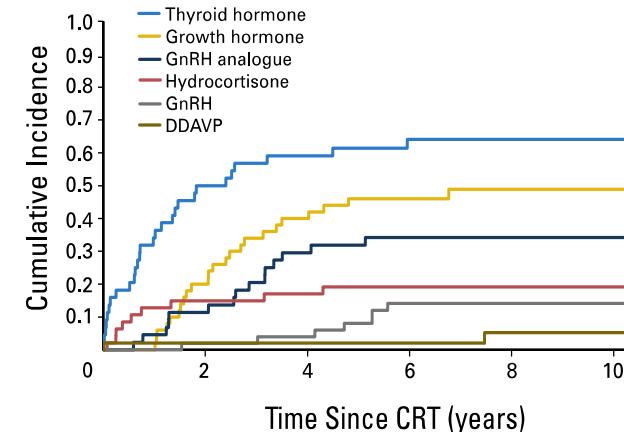
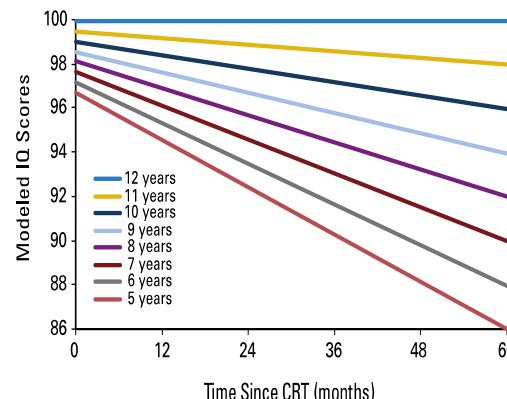
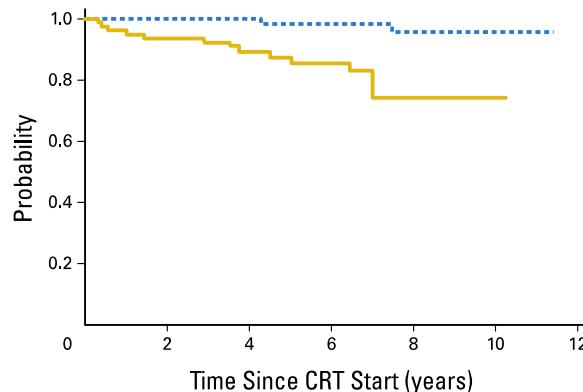
Obiettivo: **controllo di malattia e preservare la funzione**

Regimi chemioterapici convenzionali più usati

- **CV = Carboplatino + Vincristina (standard SIOP/COG)**
- **TPCV = Tioguanina + Procarbazina + CCNU (Lomustina) + Vincristina (COG A9952)**
- **Vinblastina** monoterapia settimanale
- **Cisplatino/VP16**
- **Bevacizumab/Irinotecan (II linea e oltre)**
- **Bevacizumab/Vinblastina**

Radioterapia

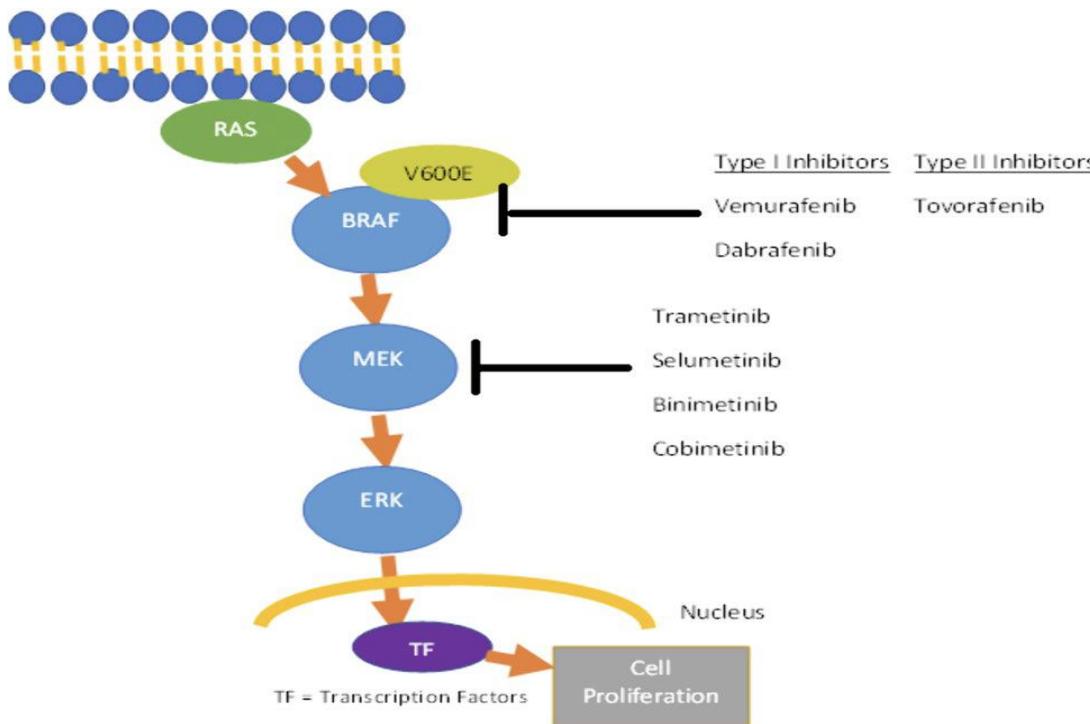
- La **RT** è (più) **efficace** per PFS ed outcome funzionale, tuttavia non è risolutiva
- **Tossicità tardiva** rilevante (età ma soprattutto sede dipendente)



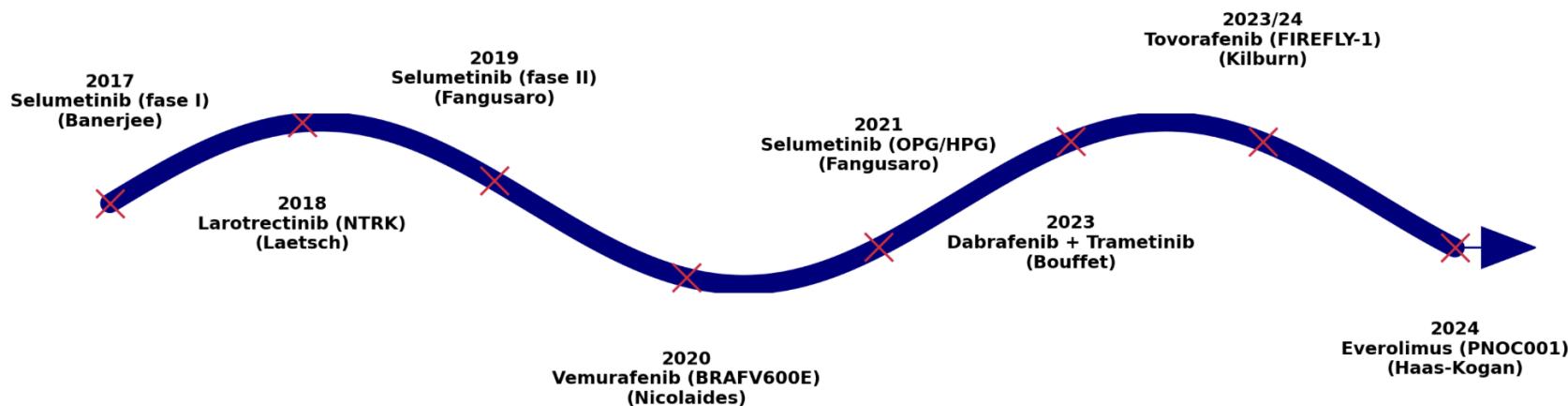
Importanza di un approccio target

- Elevata frequenza di alterazioni molecolari driver (es. **MAPK pathway: BRAF fusions, BRAF V600E**)
- Evidenze di efficacia clinica di farmaci target (es. **inibitori BRAF e MEK**) con tassi di risposta superiori rispetto alla chemioterapia tradizionale → PFS <50% con CT
- **Migliore profilo di tollerabilità** rispetto ai regimi chemioterapici convenzionali
- **Ridotta necessità di ospedalizzazione** e miglior qualità di vita
- Possibilità di **terapie a lungo termine** con mantenimento della malattia stabile
- Crescente supporto dalla letteratura internazionale e dalle linee guida pediatriche

MAPK e pLGG: quali bersagli?



Timeline degli studi chiave sulle terapie target nei pLGG



MAPK e pLGG

Selumetinib fase I PBTC (Banerjee 2017, *Neuro-Oncology*)

- definizione della dose (25 mg/m² BID) e profilo PK chiaro
- Segnali di attività già in fase I: PR 20% (5/25); PFS a 2 anni 69%
- Popolazione pLGG recidivata con quota rilevante di alterazioni BRAF
- Tossicità dose-limitanti ben caratterizzate (rash, mucosite, ↑CPK)
- Proof-of-concept clinico** per i MEK-in nei pLGG + dose ottimale definita → base per i fase II/III.

Selumetinib fase II multicentrico PBTC (Fangusaro 2019, *Lancet Oncology*)

- Trial di fase II** multicentrico (PBTC-029) in due strati:
- BRAF-altered** pilocitici (Stratum 1) e **NF1-pLGG** (Stratum 3)
- ORR 36%** (BRAF) e **40%** (NF1); follow-up mediano lungo (36–49 mesi)
- Tossicità ≥G3 più comuni: **CPK↑ e rash** (10% ciascuno); trattamento **fino a 26 cicli** possibile
- Attività clinica confermata** in sottogruppi biologicamente definiti (BRAF, NF1) con **tollerabilità gestibile** → **alternativa credibile** alla chemio in recidiva (**avvio di studi di fase III COG**)

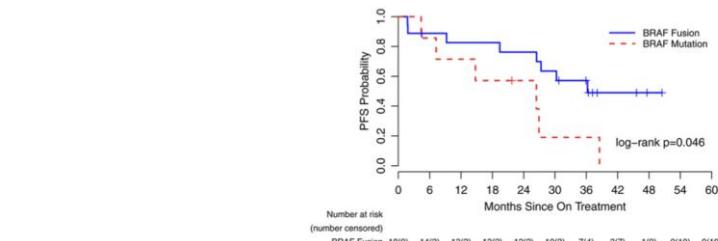
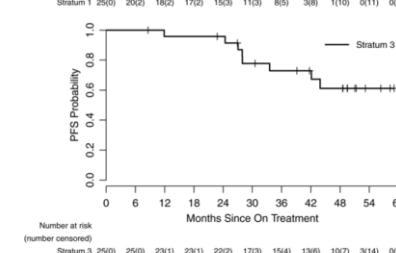
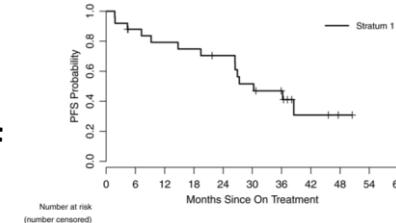
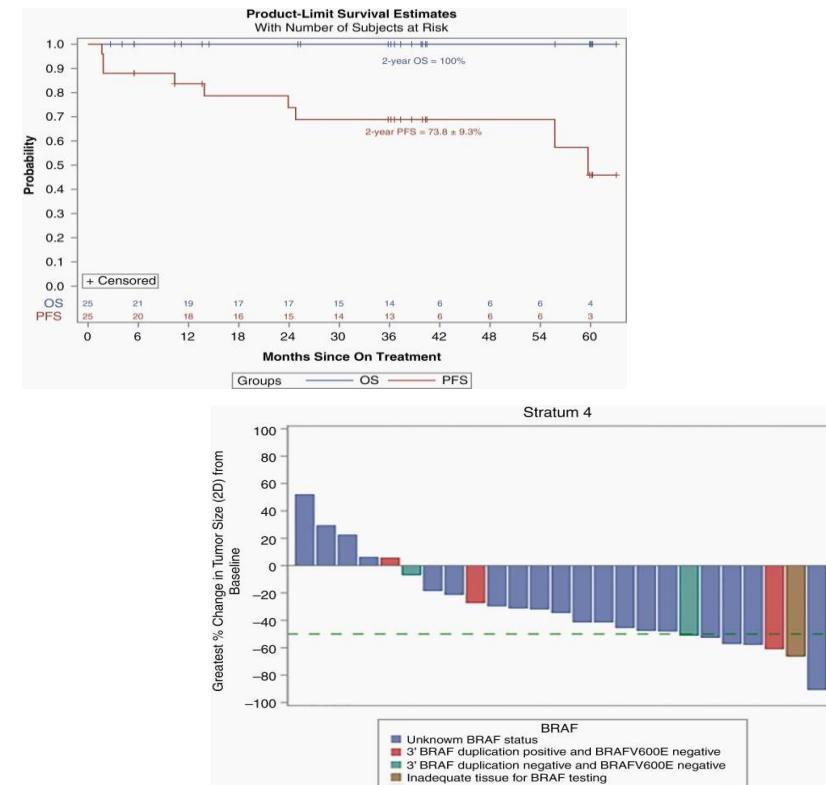


Figure 2.
Kaplan-Meir curve representing progression-free survival of patients from the dates on treatment to dates of tumor progression, death, or last contact (95% CI) for stratum 1 (A), stratum 3 (B) and based on specific *BRAF* aberration in stratum 1 (C).

MAPK e pLGG

Selumetinib fase II OPG/HPG non-NF1 (Fangusaro 2021, *Neuro-Oncology*)

- Coorte clinicamente difficile (**OPHG** non-NF1, multirecidiva): **PR 24%, SD 56%**,
- **PFS 2-anni 78%**;
- **14/25** hanno completato 26 cicli
- **Outcome funzionali:** stabilità/miglioramento di acuità visiva e **campo visivo** in molti pazienti
- Tossicità per lo più **G1–2** (CPK↑, anemia, diarrea, rash): feasibility del **trattamento prolungato**.
- In sedi “fragili” come il chiasma/iptalamo, **MEKi = controllo prolungato + benefici visivi** → forte razionale clinico per preferirli alla chemio



MAPK e pLGG

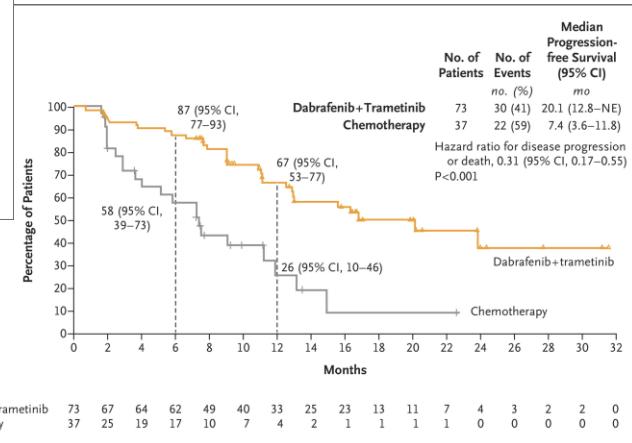
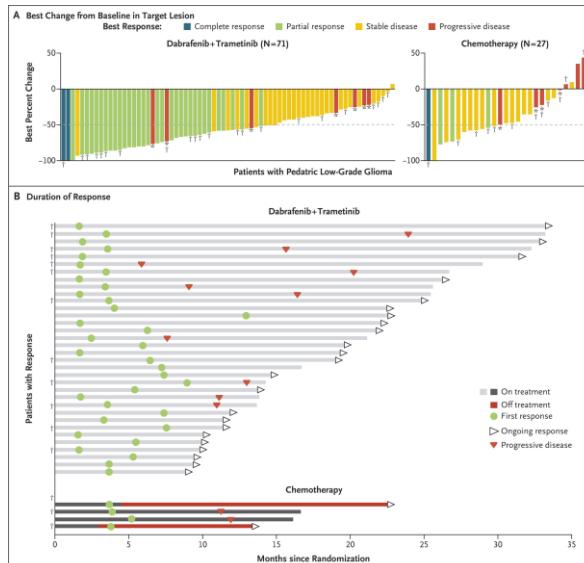
Vemurafenib fase I (Nicolaides 2020, *Neuro-Oncology*) – **RAF, non MEK (rilevanza di pathway)**

- Prima caratterizzazione pediatrica di **BRAFi** in pLGG **BRAFV600E** recidivati: **attività clinica** con risposte e controllo di malattia; dose raccomandata definita
- Conferma che **inibire a monte (BRAF)** è efficace ma con **pattern di tossicità** specifico (es. rash, fotosensibilità) e **resistenze** attese nel tempo
- Studio “ponte” che **rafforza la centralità del pathway MAPK** e **giustifica combinazioni BRAF+MEK** per massimizzare beneficio e contenere tossicità paradossa.

MAPK e pLGG

Dabrafenib + Trametinib prima linea RCT (Bouffet 2023, NEJM) – combo BRAFi + MEKi

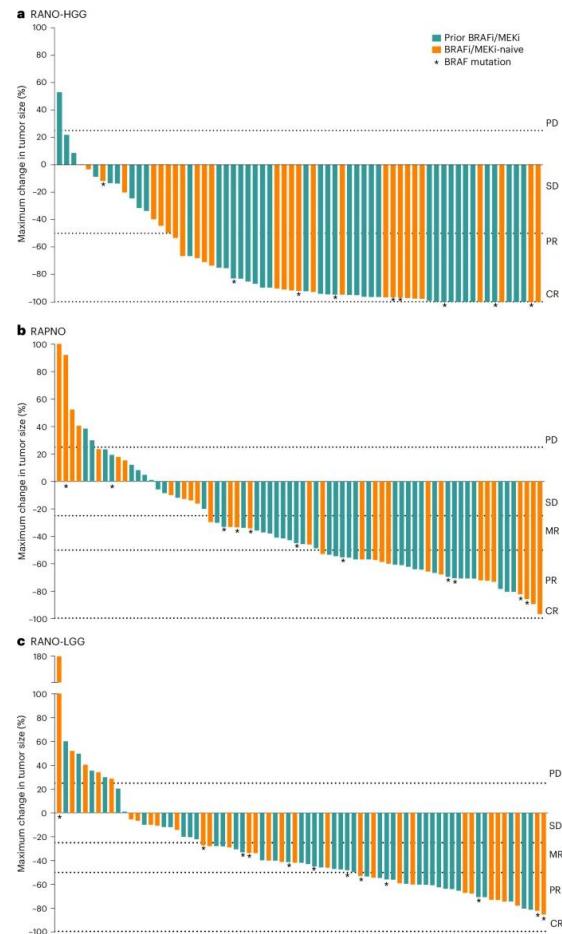
- Randomizzato 2:1 vs carboplatino/vincristina in pLGG BRAFV600E naïve.
- ORR 47% vs 11%, PFS mediana 20,1 vs 7,4 mesi (HR 0,31),
- AE \geq G3 47% vs 94% \rightarrow superiorità su efficacia e tollerabilità
- Dimostra che aggiungere MEKi (trametinib) a target BRAF migliora esiti e profilo di sicurezza rispetto alla CT standard
- Studio cardine: la strategia BRAFi+MEKi diventa nuovo standard di prima linea nei BRAFV600E pediatrici

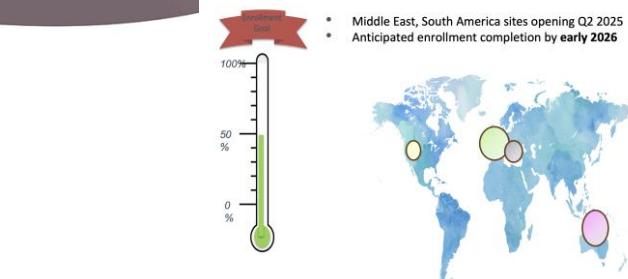


MAPK e pLGG

Tovorafenib FIREFLY-1 fase II (Kilburn 2023/24, *Nature Medicine*) – pan-RAFi

- **Monoterapia settimanale in pLGG BRAF-altered (incluse fusioni): ORR indipendente 67%, DOR 16,6 mesi, TTR 3 mesi; criteri RAPNO: ORR 51%**
- **Buona penetrazione SNC; tossicità gestibili e caratteristiche (alterazione colore capelli, CPK↑, anemia; ≥G3 nel 42%)**
- **Nuova opzione terapeutica mirata, complementare a MEK-inibitori e combinazioni BRAF+MEK, ampliando le possibilità di trattamento personalizzato lungo il pathway MAPK.**





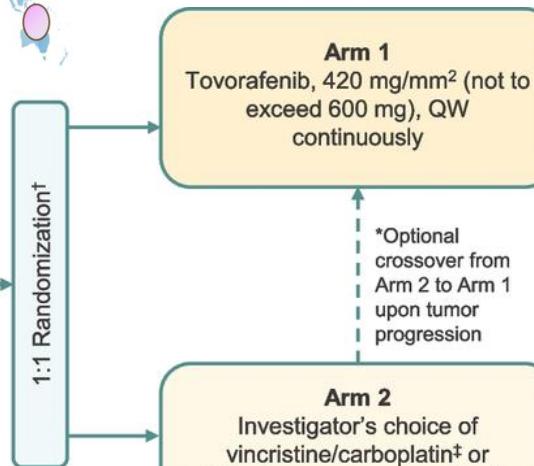
MAPK e pLGG

Non-resectable or
subtotally resected LGG
with an activating *RAF*
alteration

AND

Requiring first-line
systemic therapy

N=400



[†]Stratified by:
• Location of tumor
• Genomic alteration
• *CDKN2A* status
• Infant CHG diagnosis

[‡]COG-V/C or SIOPe-LGG-V/C regimen



Fase III, randomizzato,
multicentrico, globale, open-label

Obiettivo: confrontare efficacia,
tollerabilità e sicurezza
di **tovorafenib** in monoterapia vs.
chemioterapia standard (SoC) nel
trattamento **front-line** di pLGG
con alterazione attivante *RAF*

MAPK e pLGG

MAPK Inhibitor Toxicity in Pediatrics

	Rash	Paronychia	Decreased Cardiac Function	Creatinine Phosphokinase Elevation	Retinal Toxicity
Description	Eczematous rash Follicular rash Acneiform rash Dry skin	Fingernail or toenail paronychia	Decreased cardiac ejection fraction	Increased CPK without evidence of rhabdomyolysis or renal dysfunction	Retinopathy Dry eye Retinal detachment Retinal vein occlusion
Treatment	Prophylaxis: Skin hygiene, emollients, sun protection, bleach baths, "T" zone topical steroid Treatment: topical steroids, topical antibiotics Refractory Treatment: high potency topical steroids, systemic antibiotics, drug suspension or dose reduction	Prophylaxis: Nail hygiene Treatment: Antiseptic soaks with chlorhexidine Refractory Treatment: Topical antibiotic, topical steroid creams, drug suspension or dose reduction	Asymptomatic: Drug suspension. If LVEF improves within 4 weeks, resume lower dose Symptomatic: Drug cessation	Drug suspension, resume at reduced dose	RVED: Drug suspension until resolution, then resume at reduced dose RVO: Drug cessation
% affected	Rashes: Selumetinib: 62% ²⁰ Trametinib: 39% ²⁷ Dabrafenib+Trametinib: 36% ²⁹ Tovarafenib: 41% ³²	Selumetinib: 44% ²⁰ Trametinib: 54% ²⁷ Dabrafenib+Trametinib: 22% ²⁹ Tovarafenib: 26% ³²	Selumetinib: 40% ²⁰ Trametinib: 31% ²⁷ Dabrafenib+Trametinib: 8% ²⁹	Selumetinib: 78% ²⁰ Tovarafenib: 56% ³²	Selumetinib: 1% ²⁰
Recommended Monitoring	Physical Exam	Physical Exam	ECHO after cycle 1, then every 3-6 months	Serum CPK level at the start of each cycle	Ophtho exam (acuity, visual fields, OCT) after cycle 1, then every 3-6 months

MAPK e pLGG

- **Maggiori tassi di risposta (ORR) e PFS più lunga** rispetto alla chemioterapia tradizionale
- **Profilo di tossicità più favorevole**, con ridotta ospedalizzazione e migliore qualità di vita
- **Efficacia documentata anche in pazienti pediatrici naïve alla terapia sistemica**
- La **caratterizzazione molecolare** (BRAFV600E, fusioni, NF1) è **fondamentale** per orientare la scelta terapeutica
- Gli **inibitori del pathway MAPK** hanno trasformato l'approccio ai pLGG, spostando lo standard di cura verso strategie **personalizzate e target-based**.

ALTRI STUDI CLINICI CON FARMACI TARGET e pLGG

Farmaco	Target	Popolazione	Stato/Risultati	NCT / Note
Larotrectinib	NTRK fusion	Tumori pediatrici incl. PLGG	Risposte rapide e durature, approvato per NTRK+	NAVIGATE, vari
Entrectinib	NTRK / ROS1 fusion	Pediatrici NTRK/ROS1+	STARTRK-NG, risposte CNS durature	NCT02650401
Erdafitinib	FGFR alterations (FGFR1/2/3, FGFR-TACC)	Pazienti pediatrici con FGFR-altered tumori/gliomi	Cohort pediatric RAGNAR / Pediatric MATCH fase II; evidenza di attività, sicurezza in studio	RAGNAR, NCT03210714
Everolimus	mTOR (PI3K/Akt/mTOR pathway)	PLGG recidivi/progressivi	PNOC001 e studi fase II: attività e buona tollerabilità	NCT01734512, PNOC001
Anti-IDH1 (Ivosidenib, Vorasidenib, Olutasidenib)	Mutant IDH1	Gliomi a basso grado IDH1-mut	Studi fase I/II e perioperatori (vorasidenib); attività biologica e riduzione 2-HG; sviluppo in corso	Vorasidenib trials, ivosidenib studies
Randomized vs Chemio	n/a	PLGG (nuovi/ NF1-associated)	Studi fase III (selumetinib vs carboplatin+vincristine) e studi storici su schemi CV	ACNS1833 / ACNS1831; Ater et al. chemo regimens

Quali sono i potenziali limiti dei farmaci target nei pLGG?

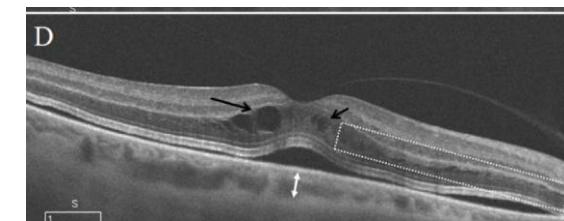
Durata dell'effetto / durata del trattamento

- ✓ Non è ancora chiaro cosa accada **alla sospensione del farmaco** → rischio di progressione/recidiva
- ✓ Mancano dati consolidati sulla **durata ottimale della terapia**: spesso si parla di trattamento “cronico” a lungo termine



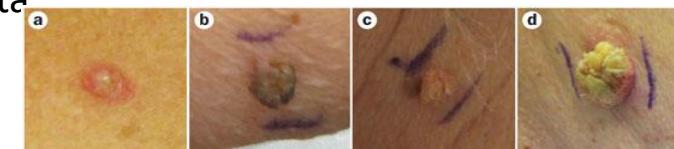
Costi

- ✓ **Costo elevato dei farmaci target (+++)**, soprattutto per trattamenti prolungati
- ✓ Possibile **bilanciamento** con la riduzione dei costi legati a chemio tradizionale (ricoveri, CVC, tossicità ematologiche).



Effetti collaterali (brevi e a lungo termine)

- ✓ **MEKi**: edema sottoretinico e tossicità oculare (incidenza riportata 6–38% negli adulti)
- ✓ **BRAFi**: rischio di **tumori cutanei secondari (carcinomi a cellule squamose)**



Conclusioni

pLGG non sono “tumori benigni” → possono recidivare, progredire, richiedere più linee terapeutiche e causare deficit funzionali rilevanti

La biologia molecolare è la bussola (MAPK, mTOR, NTRK, FGFR)

Le terapie target hanno cambiato lo scenario clinico:

- ✓ Maggiore efficacia rispetto alla chemio tradizionale (ORR e PFS superiori).
- ✓ Profilo di tollerabilità migliore, con riduzione della tossicità cronica.
- ✓ Approccio personalizzato, guidato dal profilo molecolare

Limiti e sfide aperte:

- ✓ Durata ottimale del trattamento non ancora definita
- ✓ Costi elevati → necessità di sostenibilità
- ✓ Tossicità specifiche da monitorare (oculari, cutanee, metaboliche)

Il futuro è nella collaborazione:

- ✓ **Registri internazionali (LOGGIC Core)** e trial globali (FIREFLY-2)
- ✓ Integrazione clinico-biologica nei **team multidisciplinari**
- ✓ Verso una **medicina di precisione reale**, che migliori la qualità di vita dei bambini

