



XLIX
CONGRESSO
NAZIONALE
AIEOP

RISULTATI DEL PROTOCOLLO AIEOP RTB012 PER I PAZIENTI CON RETINOBLASTOMA INTRAOCULARE AD ALTO RISCHIO

Dott.ssa Valentina Di Ruscio

Dipartimento di Oncoematologia, Trapianto emopoietico e Terapie cellulari,

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

Bologna, 1/10/2024



Il sottoscritto VALENTINA DI RUSCIO

ai sensi dell'art. 3.3 sul Conflitto di Interessi, pag. 17 del Reg. Applicativo dell'Accordo Stato-Regione del 5 novembre 2009,

dichiara



che negli ultimi due anni NON ha avuto rapporti diretti di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario



TIMELINE DEI TRATTAMENTI PER IL RETINOBLASTOMA INTRAOCULARE

Classificazione di Reese-Ellsworth (I → V)

Classificazione Intraoculare internazionale del Retinoblastoma (A → E)

Enucleazione

RTE

**Chemioterapia IV
+ trattamenti
focali**

(VCR, VP16, carbo,
topo)

**CT
intrarteriosa/CT
intravitreale +
trattamenti focali**
(melphalan, topo,
carbo)

IAC DAL 2006 . . .
CT IVT DAL 2012 . . .

1998 Levy et al *Br J Ophthalmol*
1996 Kingston et al *Arch Ophthalmol*
2000 Friedman et al *J Clin Oncol*
2000 Beck et al *J Clin Oncol*
2000 Gombos et al *Br J Ophthalmol*
2003 Rodriguez Galindo et al *J Clin Oncol*

2006 Abramson-Gobin Melphalan/Carboplatin/Topo > 1500 trattamenti
« Ophthalmic Artery chemosurgery »
2012 Munier FL et al., Profiling safety of intravitreal injections for
retinoblastoma. *Br J Ophthalmol*



Background

- Le terapie conservative per il retinoblastoma (Rb) intraoculare consistono nell'utilizzo della chemioterapia, associata ai trattamenti focali.
- I pazienti con malattia intraoculare più estesa e seeding intravitreale massivo hanno bassa probabilità di preservare l'occhio con l'utilizzo di chemioterapia sistemica, e spesso richiedono trattamenti di seconda linea con chemioterapia intra-arteriolare (IAC) e intravitreale (IVT)
- Il carico di trattamenti effettuati è inversamente proporzionale all'outcome visivo finale

Munier FL, et al. Occurrence of sectoral choroidal occlusive vasculopathy and retinal arteriolar embolization after superselective ophthalmic artery chemotherapy for advanced intraocular retinoblastoma. *Retina*. 2011;31:566–73

Yousef YA, et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: a systematic review. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134:584–91

Dalvin LA, et al. Ophthalmic vascular events after primary unilateral intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in early and recent eras. *Ophthalmology*. 2018;125:1803–11

Munier FL, et al. Conservative management of retinoblastoma: Challenging orthodoxy with- out compromising the state of metastatic grace. “Alive, with good vision and no morbidity”. *Prog Retin Eye Res*. 2019;73

International Intraocular Retinoblastoma Classification, Murphee 2005



AIEOP RTB 012 ALTO RISCHIO

➤ **Popolazione:**

Bambini con Rb intraoculare ad alto rischio (monolaterale Gruppo C/D-IIRC o Rb bilaterale con almeno uno dei due occhi classificato come Gruppo D/C/E-IIRC)

➤ **End-point primario:**

Event-free survival oculare e Overall survival oculare a 24 mesi

(eventi: radioterapia esterna (EBRT), enucleazione, terapia di seconda linea non previste dallo studio)

➤ **End-point secondari:**

Effetti collaterali a breve e lungo termine

Outcome visivo finale



Strategia di trattamento:

Quattro cicli Carbo/VP16 ogni 21-28 giorni da soli o in associazione a trattamenti oculari focali (dal 2° ciclo) e due cicli addizionali di carboplatino in modalità di termochimioterapia (TcT) se necessari

GRUPPI DI RISCHIO	IRSS	IIRC	TRATTAMENTO	DOSE CUMULATIVA DI CHEMIOTERAPIA
<u>BASSO RISCHIO</u>	0	A	Carbo/Vcr x 2/4 + Carbo (TCT) x 2 +FT	Vcr 3-6 mg/mq Carbo 2240-3360 mg/mq
	0	B		
<u>ALTO RISCHIO</u>	0	C	Carbo/VP16 x 2/4+ Carbo (TCT) x 2 +FT	VP16 300-600 mg/mq Carbo 2240-3360 mg/mq
	0	D		
	0	E		



Risultati

■ 60 pazienti (88 occhi)

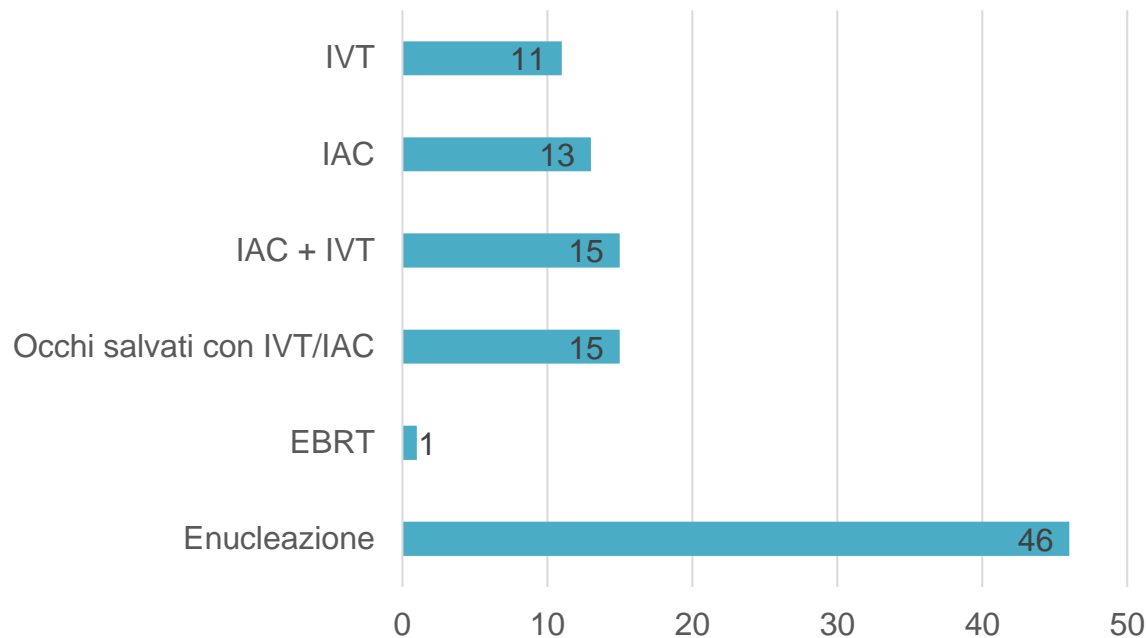
(Padova/Roma OPBG, Febbraio 2012-Gennaio 2018)

Rb monolaterale IIRC group 32 occhi	
C	D
7	25

Rb bilaterale IIRC group 28 pazienti (56 occhi)				
A	B	C	D	E
8	4	8	15	21



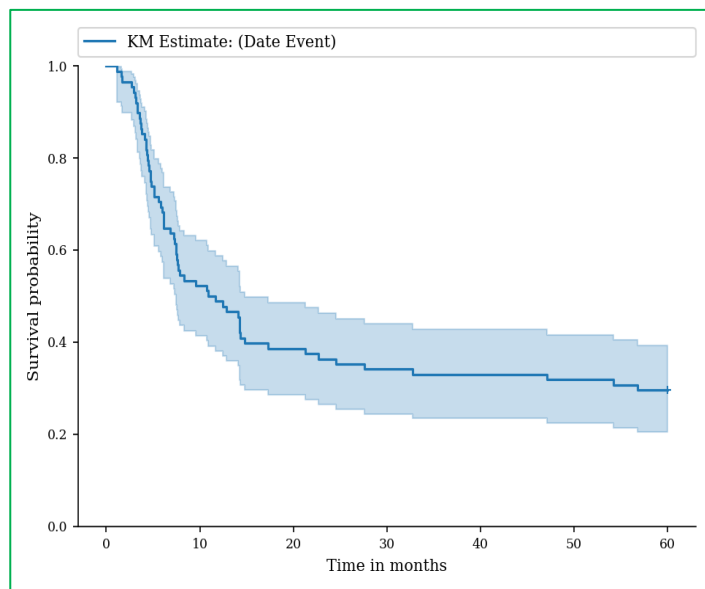
Eventi



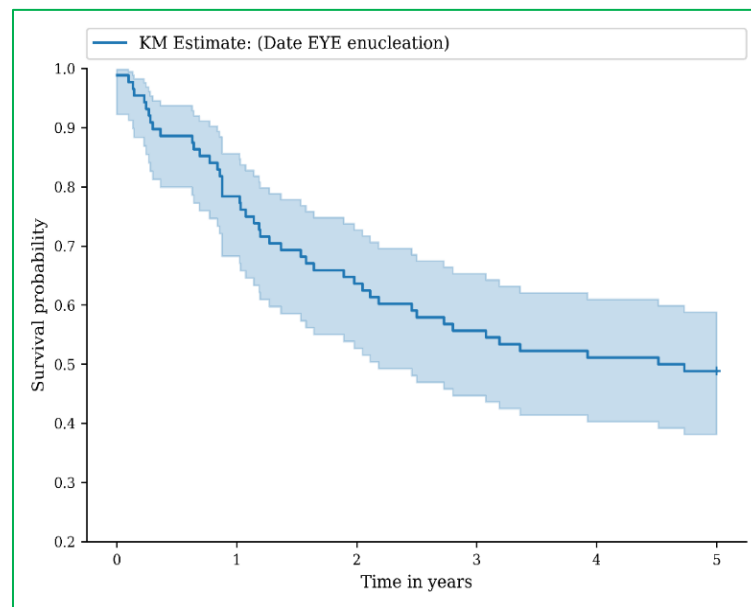


Risultati

Follow-up mediano: 91.9 mesi (range 24-139-5); 42/88 occhi preservati, 46 enucleati



EFS oculare a 24 mesi: 36.4% (95% IC 26.5%-46.3%)

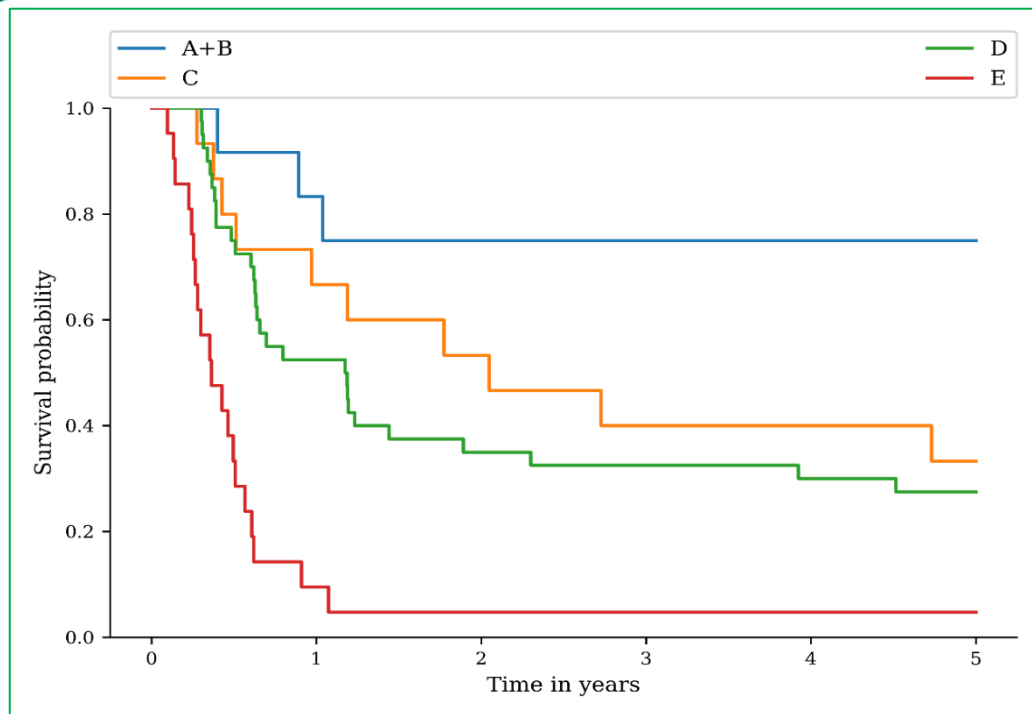


OS oculare a 24 mesi: 63.6% (95% IC 52.7%-72.7%)



Risultati

EFS oculare a 24 mesi in base al gruppo IIRC



-A+B: 75.0% (40.8%-91.2%)

-C: 53.3% (26.3%-74.4%)

-D: 35.0% (20.8%-49.6%)

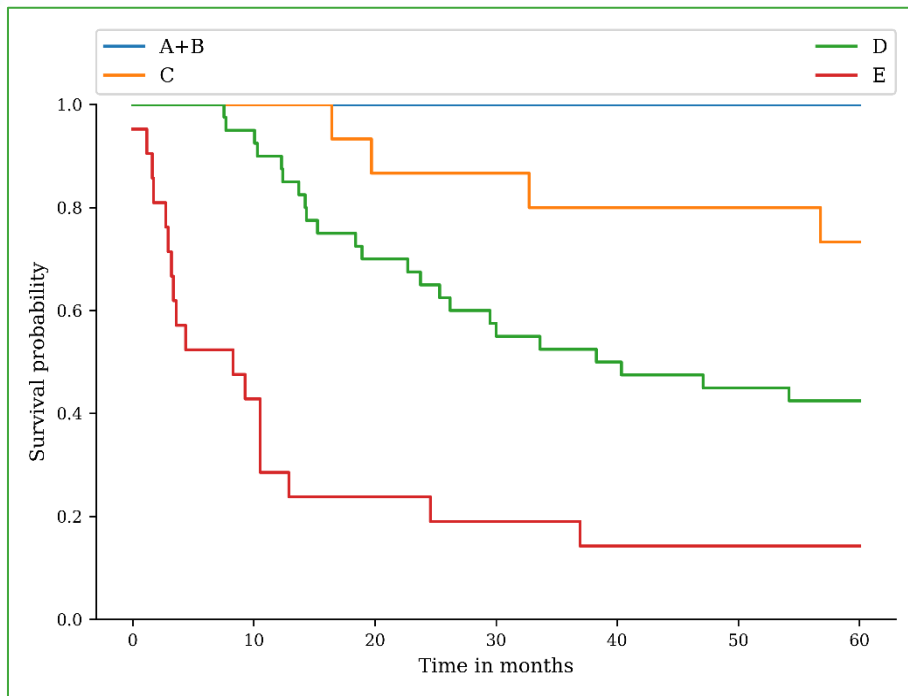
-E: 4.8% (0.3%-19.7%)

($p < 0.0001$)



Risultati

OS oculare a 24 mesi in base al gruppo IIRC



-A+B: 100.0% (100.0%-100.0%)

-C: 86.7% (56.4%-96.5%)

-D: 65.0% (48.2%-77.6%)

-E: 23.8% (8.7%-43.1%)

($p < 0.0001$)



Risultati

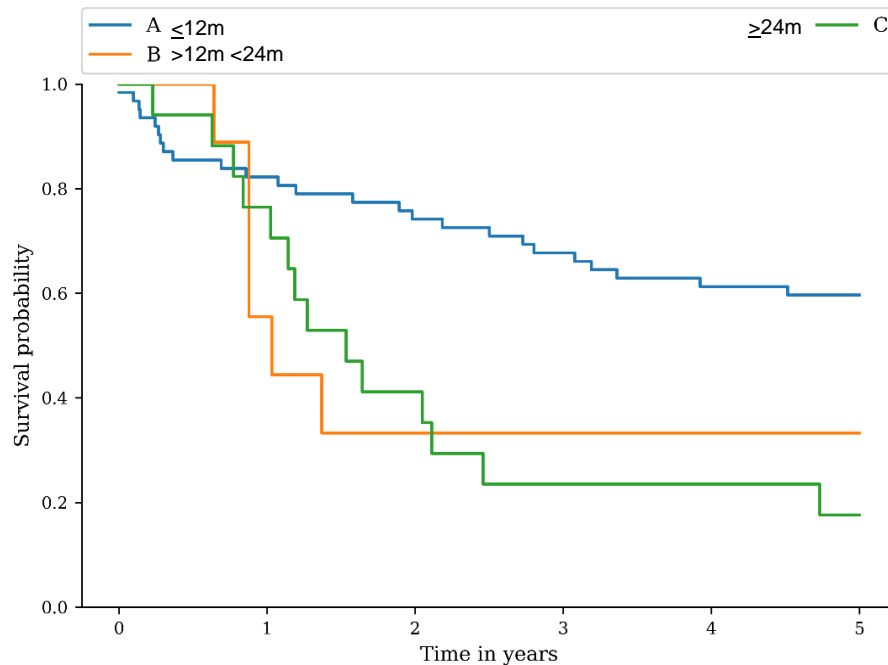
OS oculare a 24 mesi

-Pz età dg ≤ 12 mesi: **74.2%** (61.4%-83.3%)

-Pz età dg >12 mesi <24 mesi: 33.3% (7.8%-62.3%)

-Pz età dg ≥ 24 mesi: 41.2% (18.6%-62.6%)

($p=0.00265$)





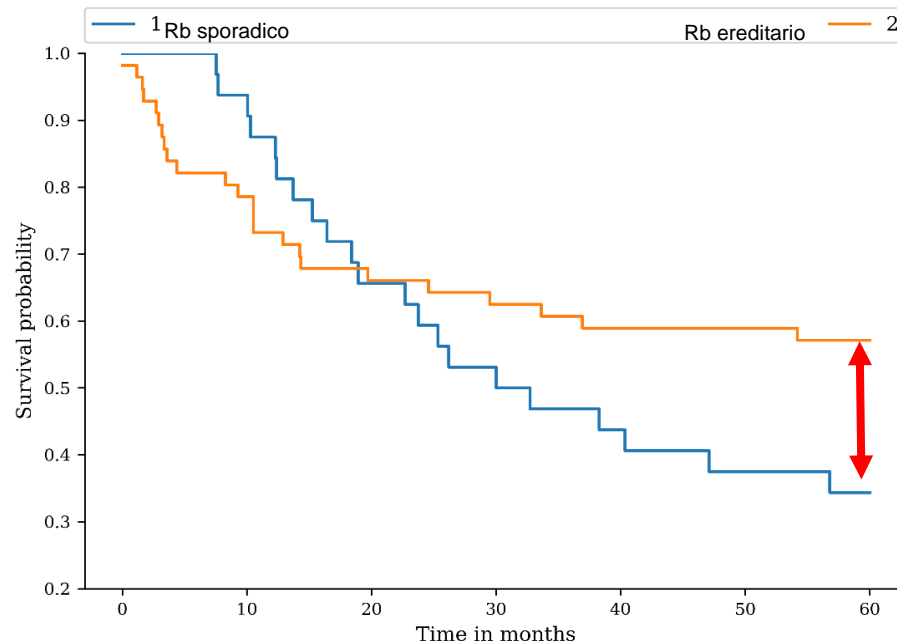
Risultati

OS oculare a 24 mesi

-Pz con Rb ereditario: 66.1% (52.1%-76.8%)

-Pz con Rb sporadico: 59.4% (40.5%-74.0%)

($p=0.151$)





Tossicità (CTCAE V4.0)

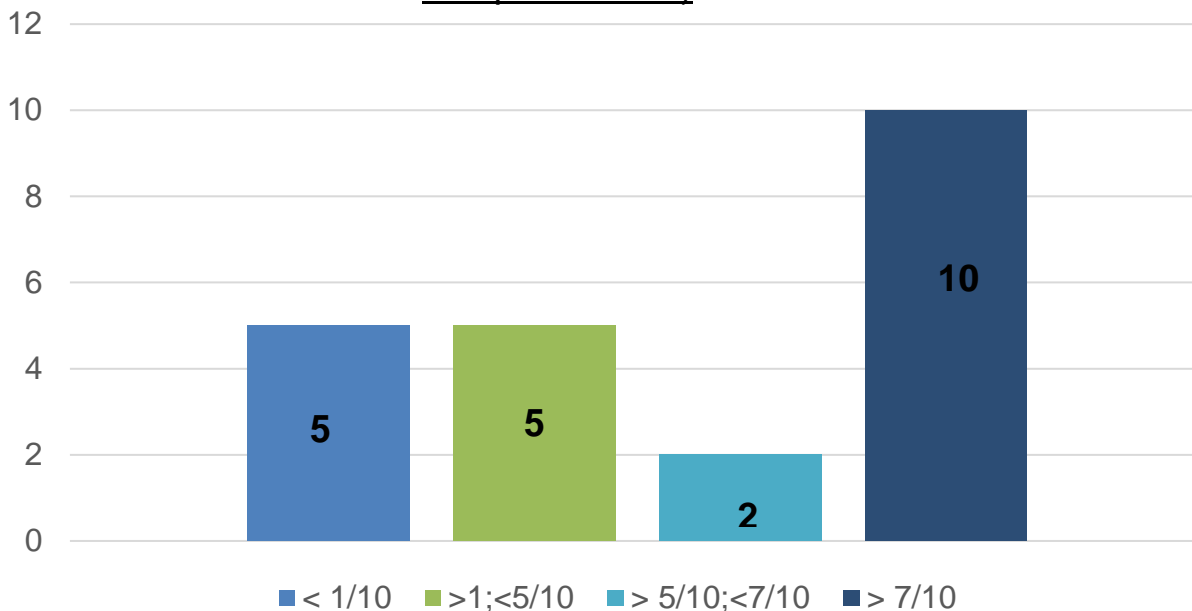
	Piastrinopenia	Anemia	Neutropenia	Neutropenia febbrile	Tossicità uditiva	Tossicità renale
Grado 1-2	32	37	5	-	0	0
Grado 3-4	21	21	53	22	0	0
Grade 5	-	0	-	0	-	-
Nessuna tossicità	7	2	2	38	60	60



Risultati

Snellen VA chart

Outcome visivo nella visione binoculare (28 pt con Rb bilaterale; 6 pazienti enucleati bilateralmente. 22 pt valutabili)





Risultati

- 42 occhi(47,7%) sono stati preservati ad un follow-up mediano di 91.9 mesi
- 6 pazienti sono stati sottoposti ad enucleazione bilaterale
- EFS e OS oculare a 24 mesi sono risultate del 36.4% e 63.6%, rispettivamente
- Un solo occhio è stato sottoposto a EBRT
- Nessun effetto collaterale severo legato alla terapia
- 10/22 pazienti con Rb bilaterale hanno ottenuto un VA $\geq 7/10$
- 2/60 pazienti sono deceduti per recidiva metastatica SNC positiva
- Nessun paziente ha sviluppato un secondo tumore extraoculare



Conclusioni

- ✓ La strategia terapeutica riportata ha evidenziato di essere efficace e sicura nei pazienti con Rb intraoculare ad alto rischio
- ✓ La terapia di salvataggio con IAC/IVT ha permesso di recuperare occhi che altrimenti sarebbero andati incontro ad enucleazione
- ✓ L'outcome visivo finale è risultato soddisfacente nei pazienti con malattia bilaterale;
- ✓ 10 /22 pazienti valutabili hanno raggiunto un outcome visivo finale $\geq 7/10$
- ✓ La decisione di proseguire con il trattamento conservativo alla recidiva di malattia deve sempre essere valutata tenendo in considerazione il rischio di progressione di malattia extra-oculare

Ringraziamenti



Prof. Franco Locatelli

Raffaele Cozza, Ida Russo, Maria Antonietta De Ioris, Angela Mastronuzzi, Giada Del Baldo, Maria Debora De Pasquale, Maria Giuseppina Cefalo, Giuseppe Maria Milano, Angela Di Giannatale, Angela Galardi, Aurora Castellano, Annalisa Serra, Evelina Miele

Dipartimento di Oncoematologia, Trapianto emopoietico e Terapie cellulari

Luca Buzzonetti

Antonino Romanzo, Paola Valente, Roberta Ardia, Rosa Parrilla

Unità di Oculistica

Carlo Gandolfo

Daniela Longo, Alessia Carboni, Camilla Rossi Espagnet

Unità di Neuroradiologia

Gianluigi Natali, Guglielmo Paolantonio

Unità di Radiologia Interventistica

Prof. Gianni Bisogno

Enrico Opocher

Dipartimento della salute della donna e de bambino, Clinica oncoematologica Ospedale di Padova

Prof. Rita Alaggio

Rita De Vito

Unità di Anatomia Patologica

Gemma D'Elia

Laboratorio di Genetica Medica

Vittorio Cannatà

Dipartimento di Fisica Medica