



**XLIX**  
CONGRESSO  
NAZIONALE  
**AIEOP**

## **Sindromi ereditarie e sfide gestionali dei tumori secondari nei pazienti pediatrici curati dal cancro: transizione verso l'oncologia dell'adulto**

Alice Indini e Alberto Puccini

Bologna, 02 ottobre 2024



**XLIX**  
CONGRESSO  
NAZIONALE  
**AIEOP**

**Sindromi ereditarie e sfide gestionali dei tumori  
secondari nei pazienti pediatrici curati dal cancro:  
transizione verso l'oncologia dell'adulto**

Alberto Puccini

Humanitas University, Pieve Emanuele (Milan), Italy.

Bologna, 02 ottobre 2024



Disclosure: No COI

Consulting or Advisory Role:

GlaxoSmithKline, Takeda, Bayer, Daiichi Sankyo Italia

Research Funding: GlaxoSmithKline (Inst), Amgen (Inst)

Travel, Accommodations, Expenses:

AstraZeneca, Amgen, Merck Serono



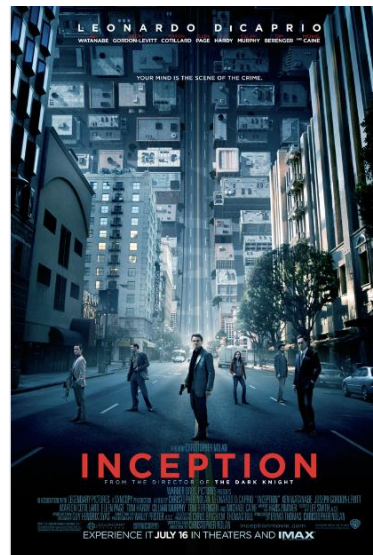
## Outline

- Quali sono le sindromi predisponenti al cancro?
- Quale approccio: Phenotype-driven vs phenotype-agnostic
- Le sfide per l'oncologo/pediatra: il team multidisciplinare



10-15% dei tumori pediatrici sono legati a predisposizione ereditaria germinale

La rarità nella rarità





Alcune diagnosi di tumore pediatrico hanno associazioni ben consolidate con mutazioni germinali in geni specifici e dovrebbero automaticamente indurre il sospetto clinico di una predisposizione al cancro, ad esempio

- Retinoblastoma (RB1)
- Blastoma pleuropolmonare (DICER1)
- gliomi delle vie ottiche (NF1)
- tumori teratoidi/rabdoidi atipici (SMARCB1)
- tumori ovarici ipercalcemici a piccole cellule (SMARCA4)
- tumori corticali surrenali (TP53)
- leucemia linfoblastica acuta ipodiploide (TP53)
- Tumore di Wilms (WT1)



# Cosa deve sapere l'oncologo/pediatra

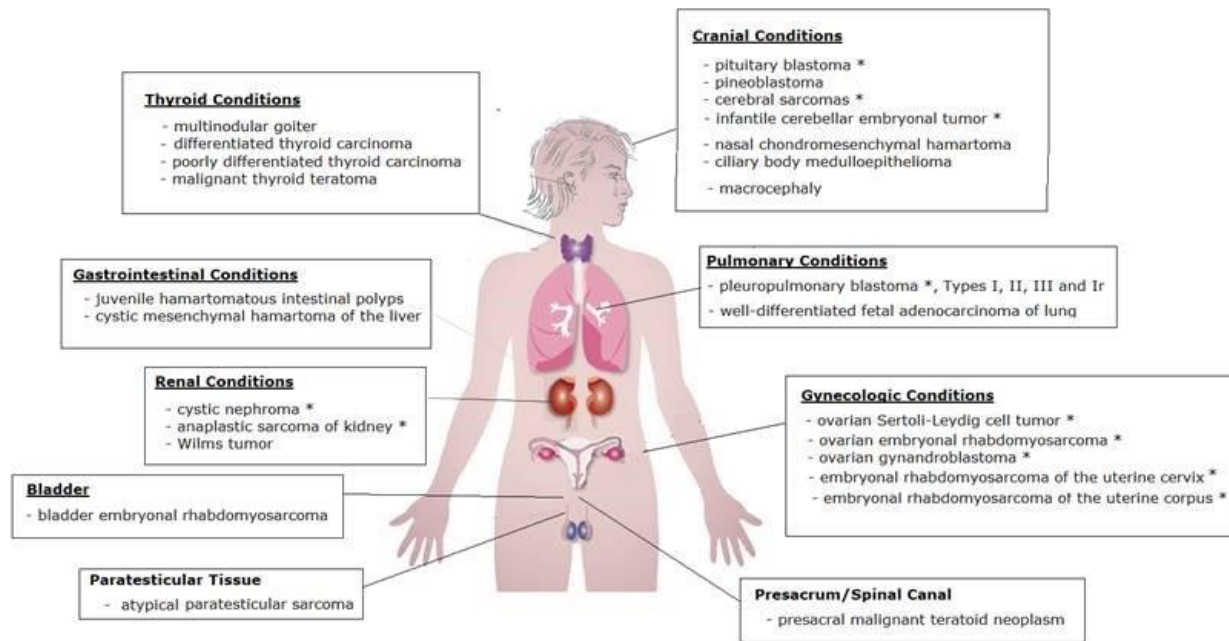
un organo → più sindromi

una sindrome → più organi





# DICER1 Syndrome

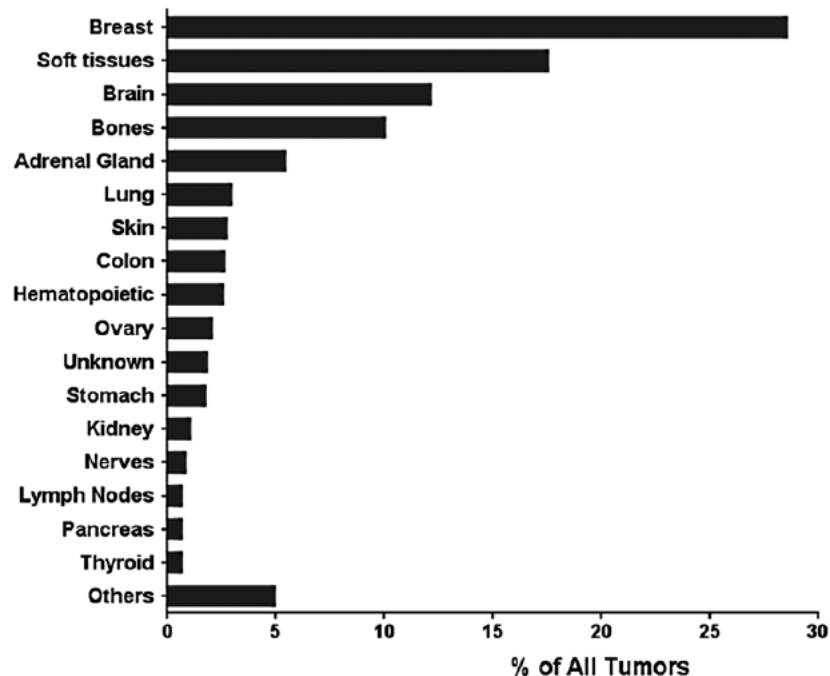




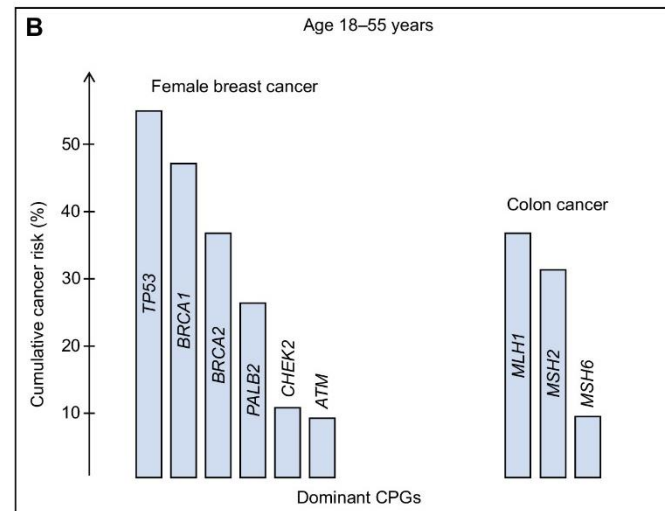
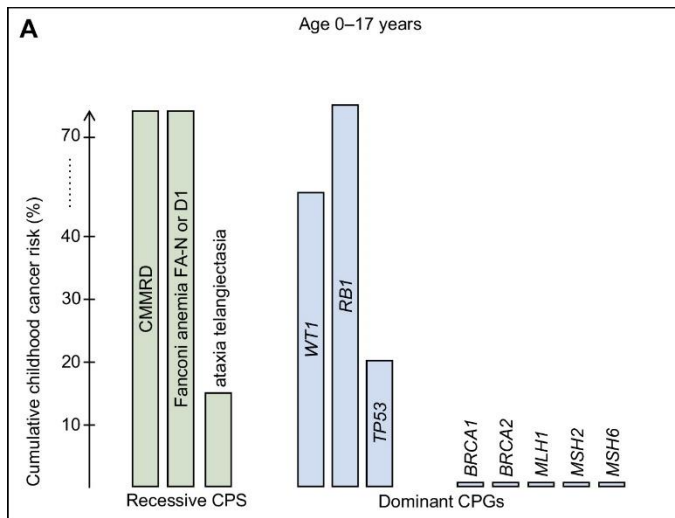


## Li-Fraumeni Syndrome

Osteosarcoma, cancro al seno, sarcomi dei tessuti molli, cancro del colon-retto, tumore al cervello e il carcinoma adrenocorticale sono definiti i tumori “core” della LFS e rappresentano la maggior parte dei tumori osservati



## Adult-Onset Cancer Predisposition Syndromes in Children and Adolescents—To Test or not to Test? Lynch and HBOC syndromes



CMMRD, constitutional mismatch repair deficiency; CPG, cancer predisposition gene; FA-D1, Fanconi anemia due to biallelic pathogenic variants in *BRCA2*; FA-N, Fanconi anemia due to biallelic pathogenic variants in *PALB2*.



## Phenotype-driven approach

### Childhood cancer, indication for referral to a clinical geneticist?

*If your patient fulfills one or more of the criteria mentioned below (one or more circles filled), he or she may benefit from referral to a clinical geneticist.*

#### 1. Family history of the child with cancer

- ☐ ≥ 2 malignancies at childhood age (≤ 18 years of age)
- ☐ a first degree relative (parent or sibling) with cancer < 45 years of age
- ☐ ≥ 2 second degree relatives with cancer < 45 years of age on the same side of the family
- ☐ the parents of the child with cancer are related, i.e. consanguineous

#### 2. A person with one of these tumors in childhood

- |  |   |   |
|--|---|---|
| <input type="radio"/> Adrenocortical carcinoma         | <input type="radio"/> JMML                                    | <input type="radio"/> Pleuropulmonary blastoma      |
| <input type="radio"/> Atypical teratoid rhabdoid tumor | <input type="radio"/> Low hypodiploid ALL                     | <input type="radio"/> Pituitary blastoma            |
| <input type="radio"/> Cerebellar gangliocytoma         | <input type="radio"/> Malignant peripheral nerve sheath tumor | <input type="radio"/> Pineoblastoma                 |
| <input type="radio"/> Choroid plexus carcinoma         | <input type="radio"/> Medullary thyroid carcinoma             | <input type="radio"/> Retinoblastoma                |
| <input type="radio"/> Endolymphatic sac tumors         | <input type="radio"/> Medulloblastoma                         | <input type="radio"/> Schwannoma                    |
| <input type="radio"/> Hemangioblastoma                 | <input type="radio"/> Optic glioma                            | <input type="radio"/> Subependymal giant cell tumor |
| <input type="radio"/> Hepatoblastoma                   | <input type="radio"/> Ovarian sertoli-leydig cell tumor       |   |

**Or** ☐ A cancer of adult age, i.e. colorectal cancer, ovarian cancer, basal cell carcinoma etc.

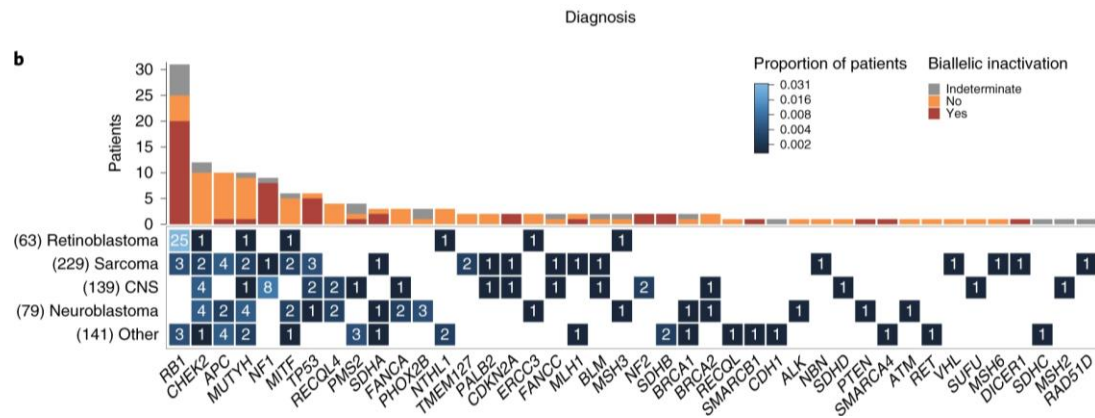
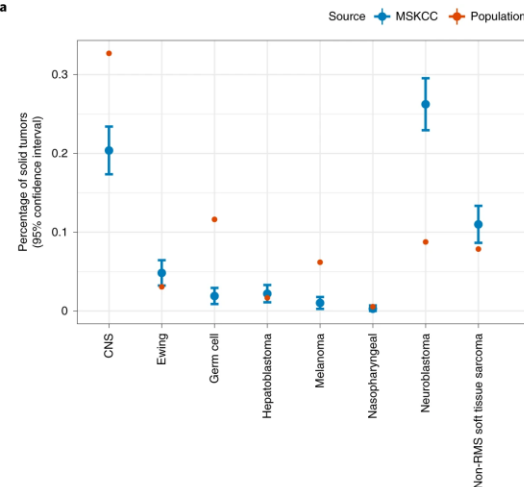
3. ☐ **A child with two malignancies** one of those with onset < 18 years of age (unless the 2nd malignancy is consistent in time and/or tissue type with these expected from their treatment regimen).

4. ☐ **A child with cancer and congenital anomalies or other specific symptoms**

Sign	Think of
Congenital anomalies	Organs, bones, oral clefting, teeth, eyes, ears, brain, urogenital anomalies, etc.
Facial dysmorphisms	
Intellectual disability	
Aberrant growth	Length, head circumference, birth weight, asymmetric growth
Skin anomalies	Aberrant pigmentation i.e. > 2 café-au-lait spots, vascular skin changes, hypersensitivity for sunlight, multiple benign tumors of the skin
Hematological disorders	Pancytopenia, anemia, thrombocytopenia, neutropenia
Immune deficiency	

5. ☐ **A child with excessive treatment toxicity**

## Phenotype-agnostic approach



N=751 pazienti pediatrici  
Test MSK-IMPACT platform NGS  
Pannello esteso 88 geni germinali



multidisciplinary  
molecular tumor board



18% test positivo  
> 1/3 pazienti con varianti germinali  
inattese rispetto a diagnosi/storia fam  
condizione non rilevata da MSK-  
IMPACT (sindrome di Beckwith-  
Wiedemann)



There is currently no consensus on germline genetic testing in children with cancer in diagnostic settings.

Who do we test?

Which genes do we test?

What do we disclose?

How do we evaluate the benefits of testing?



## Cosa interessa all'Oncologo/Pediatria

Il riconoscimento delle CPS è importante per identificare i pazienti che necessitano di adattamenti del trattamento, poiché alcune CPS sono associate a una risposta specifica o ad un aumento della tossicità del trattamento se identificate in specifiche neoplasie

## Cosa interessa al genetista

L'identificazione della CPS consente di avviare la sorveglianza per la diagnosi precoce di seconde neoplasie primarie e la consulenza genetica con test a cascata per i membri della famiglia a rischio.





## Cancer predisposition syndromes as a risk factor for early second primary neoplasms after childhood cancer – a national cohort study



8074 patients with first primary neoplasm diagnosed before age 21 years



Diagnosis from January 1986 to December 2015 in Switzerland



10-fold higher incidence of neoplasms after childhood cancer compared to general population



7980 without second primary neoplasm



94 with second primary neoplasm before age 21 years

### Cumulative incidence of second primary neoplasms

With cancer predisposition syndrome



Time since first primary neoplasm:  
10 years      20 years



23%

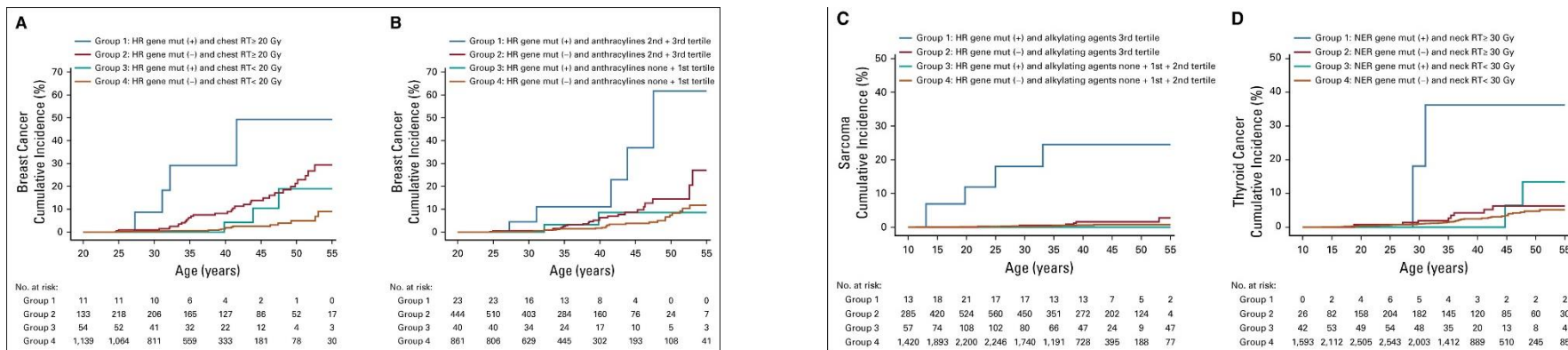
Without cancer predisposition syndrome



2%



## Cumulative incidence of subsequent neoplasms by mutation (mut) status of DNA repair genes and treatment exposures





La sorveglianza pre-sintomatica si è dimostrata efficace per i pazienti con CPS TP53-correlata in diversi contesti

I benefici in termini di sopravvivenza dei test genetici con relativa sorveglianza oncologica non sono stati valutati per molte sindromi predisponenti al cancro.



## RACCOMANDAZIONI SIOPE

1. Tutti i bambini affetti da cancro dovrebbero essere sottoposti a uno screening clinico per verificare il rischio di una CPS.
2. Eseguire test genetici mirati sulla base di indicazioni cliniche. Pannelli genetici CPS completi con più di 100-150 geni dovrebbero essere valutati preferibilmente in contesti di ricerca.
3. Si possono prendere in considerazione pannelli di geni più piccoli, che includano geni che supportano la diagnosi o influenzano le decisioni terapeutiche.
4. Sono indispensabili informazioni chiare prima del test e processi di consenso che evidenzino i potenziali esiti e le implicazioni dei test genetici germinali.
5. Le conseguenze dei test genetici, dell'adattamento del trattamento e della sorveglianza dei tumori nei bambini con CPS, compreso l'impatto economico e i fattori psicosociali, dovrebbero essere ulteriormente esplorate.



**Terzo Congresso Associazione Italiana  
Familiarità ed Ereditarietà dei Tumori (AIFET)  
Joining precision cancer prevention and  
management**

Camogli e online, 21-22 novembre 2024



Consultate il programma e iscrivetevi qui





# Grazie dell'attenzione!

**Alberto Puccini**  
**Oncologia Medica**  
**Humanitas University**  
**IRCCS Humanitas Research Hospital**  
**Humanitas Cancer Center – Rozzano (MI)**

[alberto.puccini@hunimed.eu](mailto:alberto.puccini@hunimed.eu)



**XLIX**  
CONGRESSO  
NAZIONALE  
**AIEOP**

# Sfide gestionali dei tumori secondari nei pazienti pediatrici curati dal cancro: transizione verso l'oncologia dell'adulto

Dott.ssa Alice Indini

Oncologia Medica Melanomi

Immunoterapia clinica dei Tumori e Terapie Innovative

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

Bologna, 2 ottobre 2024



## **Disclosures - Alice Indini:**

- Honoraria for lectures and speaking at symposiums: AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, MSD, Novartis, Pierre Fabre, Sanofi.
- Honoraria for advisory role: Novartis, MSD.
- Travelling and accommodation support: Bristol Myers Squibb, MSD, Novartis, Pierre Fabre.
- Drug-only support by the Merck Investigator Studies Program, for the trial "A Phase II single-arm study of pembrolizumab plus lenvatinib in previously treated classic Kaposi sarcoma (CKS)".
- Member of the European Society for Medical Oncology (ESMO) Practising Oncologists Working Group (POWG).





## Agenda

Background

Fattori di rischio per lo sviluppo di secondi tumori primitivi

Caratteristiche dei secondi tumori primitivi

Early-onset cancer

Potenziali implicazioni terapeutiche



## Agenda

Background

Fattori di rischio per lo sviluppo di secondi tumori primitivi

Caratteristiche dei secondi tumori primitivi

Early-onset cancer

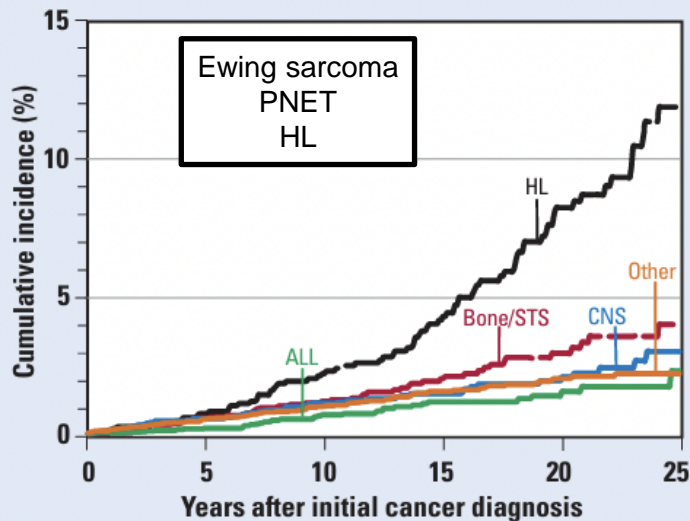
Potenziali implicazioni terapeutiche

# Background

I pazienti sopravvissuti a tumore in età pediatrica hanno un aumentato rischio di SPT

- incidenza > 6x rispetto alla popolazione generale
- RR 8x nei primi 10 anni dalla diagnosi  
4x nei 20 anni successivi
- Excess absolute risk (EAR): 7/10.000 persone/anno durante il primo anno → 26/10.000 persone/anno tra i pazienti che sopravvivono più di 20 anni

**Figure 18.2:** Cumulative incidence of developing a second cancer among children with selected first primary cancers: Hodgkin lymphoma (HL), bone and soft tissue sarcomas (Bone/STS), brain and other central nervous system cancers (CNS), acute lymphocytic leukemia (ALL) and other cancer sites (Other).



# Background

## Incidenza di SPT tra i pazienti AYA

Il tumore del  
polmone è il più  
frequente tra i SPT

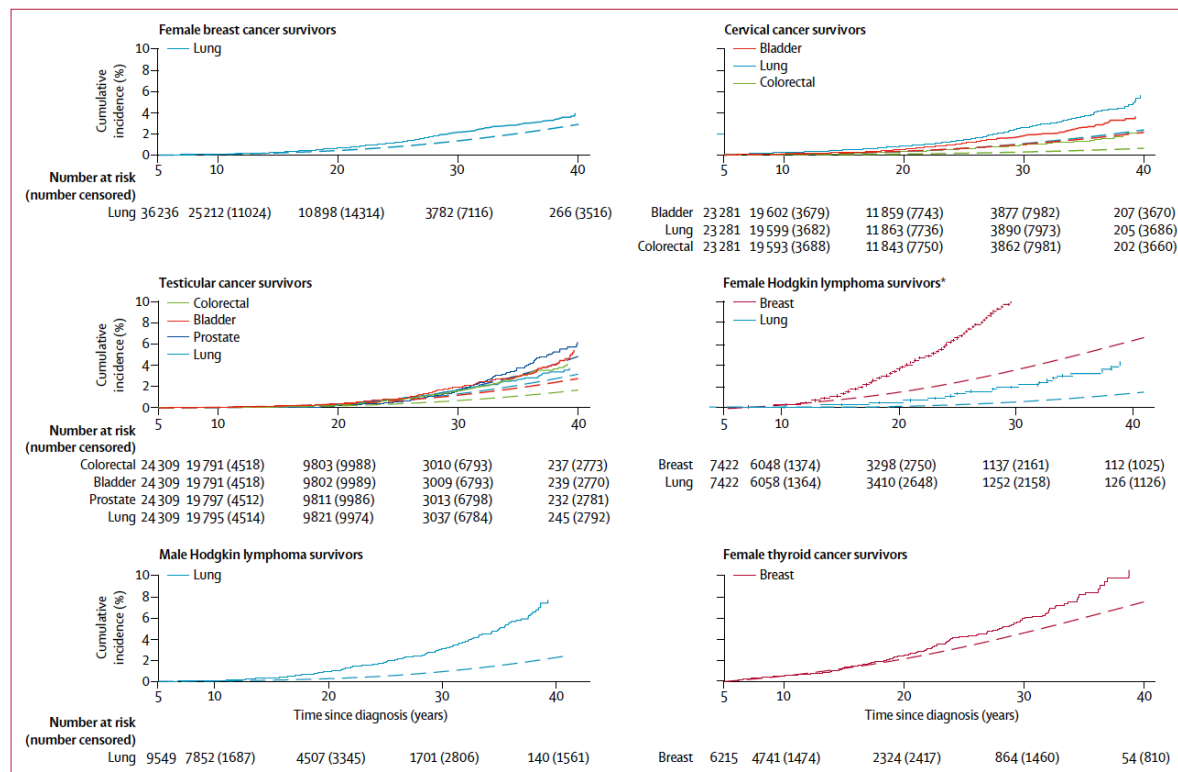


Figure: Observed (solid) and expected (dashed) cumulative incidence of specific subsequent primary neoplasms in survivors of adolescent and young adult cancer

\*Cumulative incidence exceeds scale; please refer to table 5 for cumulative incidence up to 35 years from diagnosis.



## Agenda

Background

Fattori di rischio per lo sviluppo di secondi tumori primitivi

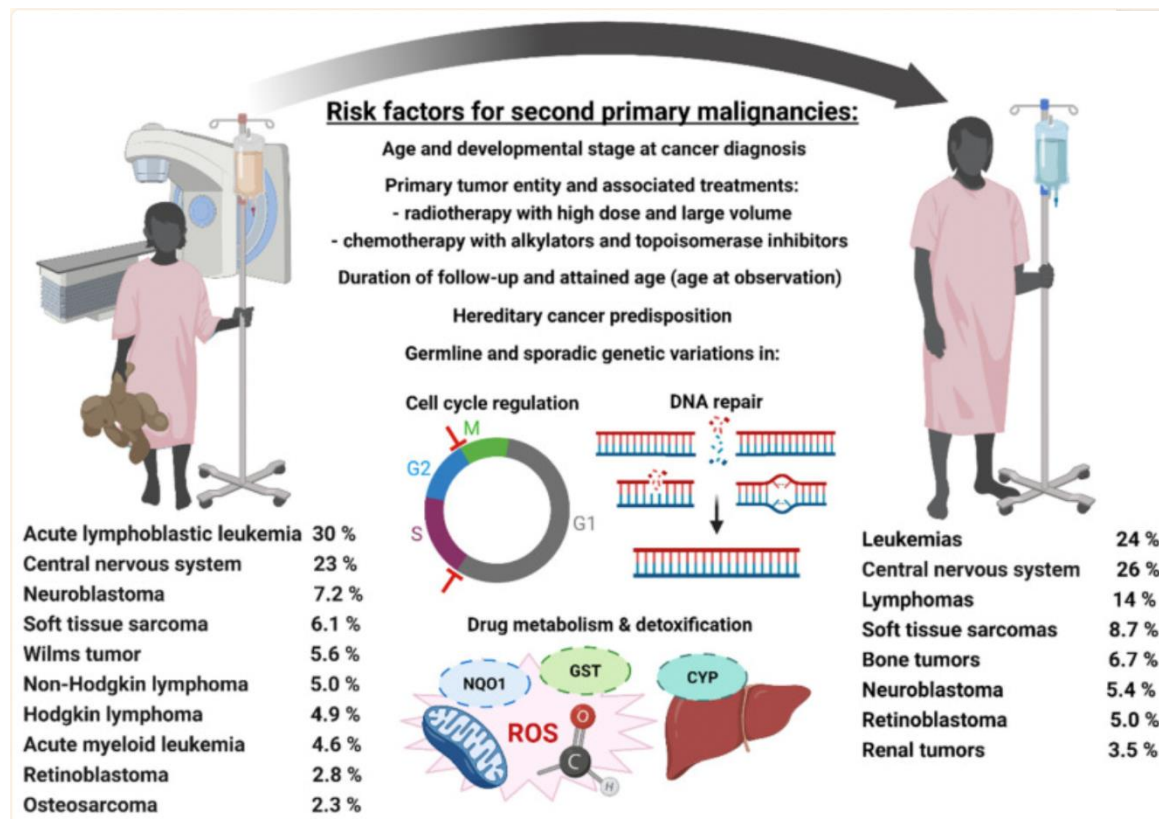
Caratteristiche dei secondi tumori primitivi

Early-onset cancer

Potenziali implicazioni terapeutiche

# Fattori di rischio per lo sviluppo di SPT

L'effetto sinergico di più elementi amplifica il rischio



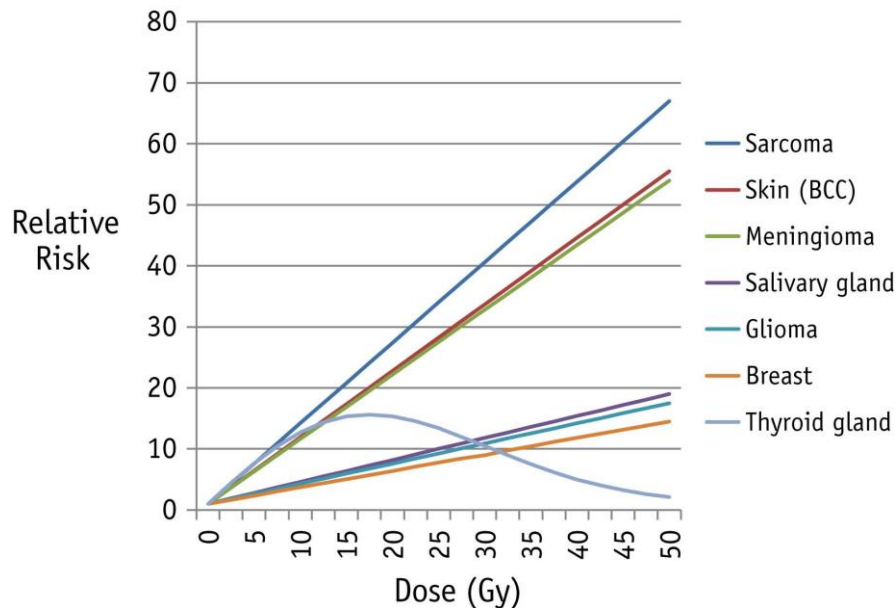
# Fattori di rischio per lo sviluppo di SPT: radioterapia

## Il rischio di tumori solidi aumenta con il follow up

I tumori solidi secondari legati al trattamento rappresentano l'80% del totale, hanno una correlazione diretta con l'esposizione alle radiazioni, e sono caratterizzati da una latenza di insorgenza superiore a 10 anni.

Il rischio è proporzionale a:

- Età precoce al momento dell'esposizione
  - Elevata dose totale di RT
  - Follow up più duraturo dopo il termine della RT
- RT



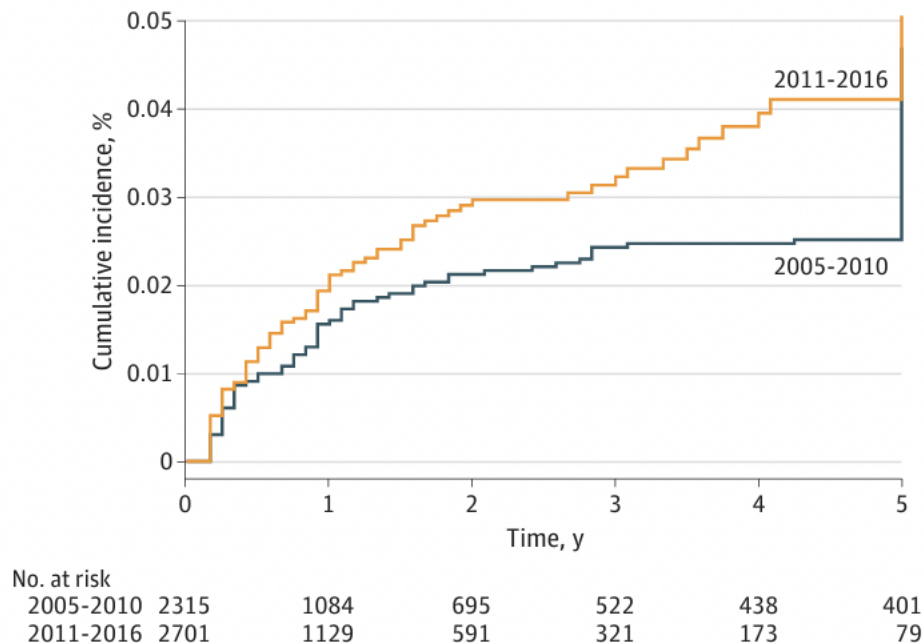


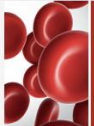


Original Investigation | Oncology

# Assessment of Trends in Second Primary Cancers in Patients With Metastatic Melanoma From 2005 to 2016

Weiye Deng, MD, MPH; Yifan Wang, PhD; Xiangyu Liu, PhD; Jieqiong Liu, MD, PhD; Liang Wang, PhD; Zhaogang Yang, PhD; Mingming Yang, MS; Yi An, MD; Chad Tang, MD; Nina N. Sanford, MD; Betty Y. S. Kim, MD, PhD; Wen Jiang, MD, PhD





TO THE EDITOR:

## Second primary malignancies after commercial CAR T-cell therapy: analysis of the FDA Adverse Events Reporting System

Magdi Elsalab,<sup>1,2,\*</sup> Moataz Ellithi,<sup>3,\*</sup> Matthew A. Lunning,<sup>3</sup> Christopher D'Angelo,<sup>3</sup> Jihyun Ma,<sup>4</sup> Miguel-Angel Perales,<sup>5,6</sup> Matthew Frigault,<sup>2</sup> and Marcela V. Maus<sup>2,\*</sup>

## Prospective study of cutaneous side-effects associated with the BRAF inhibitor vemurafenib: a study of 42 patients

L. Boussemart<sup>1,2</sup>, E. Routier<sup>1</sup>, C. Mateus<sup>1</sup>, K. Opletalova<sup>1</sup>, G. Seville<sup>1</sup>, N. Kamsu-Kom<sup>2</sup>, M. Thomas<sup>1</sup>, S. Vagner<sup>2</sup>, M. Favre<sup>3</sup>, G. Tomasic<sup>4</sup>, J. Wechsler<sup>1</sup>, L. Lacroix<sup>2</sup> & C. Robert<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Oncology; <sup>2</sup>Inserm, U981, Institut Gustave Roussy, Villejuif; <sup>3</sup>Papillomavirus Unit, Inserm, U190, Institut Pasteur, Paris; <sup>4</sup>Department of Pathology, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France

Received 3 October 2012; revised 16 December 2012; accepted 20 December 2012

## Incidence of second primary malignancies and related mortality in patients with imatinib-treated chronic myeloid leukemia

Gabriele Gugliotta,<sup>1</sup> Fausto Castagnetti,<sup>1</sup> Massimo Breccia,<sup>2</sup> Francesco Albano,<sup>3</sup> Alessandra Iurlo,<sup>4</sup> Tamara Interemesoli,<sup>5</sup> Elisabetta Abruzzese,<sup>6</sup> Luciano Levato,<sup>7</sup> Mariella D'Adda,<sup>8</sup> Patrizia Pregno,<sup>9</sup> Francesco Cavazzini,<sup>10</sup> Fabio Stagno,<sup>11</sup> Bruno Martino,<sup>12</sup> Gaetano La Barba,<sup>13</sup> Federica Sorà,<sup>14</sup> Mario Tiribelli,<sup>15</sup> Catia Bigazzi,<sup>16</sup> Gianni Binotto,<sup>17</sup> Massimiliano Bonifacio,<sup>18</sup> Clementina Caracciolo,<sup>19</sup> Simona Soverini,<sup>1</sup> Robin Foà,<sup>2</sup> Michele Cavo,<sup>1</sup> Giovanni Martinelli,<sup>1</sup> Fabrizio Pane,<sup>20</sup> Giuseppe Saglio,<sup>21</sup> Michele Baccarani<sup>22</sup> and Gianantonio Rosti,<sup>1</sup> Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto - Chronic Myeloid Leukemia Working Party.



Journal of  
Clinical Medicine



Article

## Treating with Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) Accompanying Lower Incidence of Second Primary Cancers

Wen-Ru Chou<sup>1,2</sup>, Ben-Chang Shia<sup>2,3</sup>, Yen-Chun Huang<sup>2,3</sup>, Chieh-Wen Ho<sup>3,4</sup> and Mingchi Chen<sup>2,3,\*</sup>



## Agenda

Background

Fattori di rischio per lo sviluppo di secondi tumori primitivi

**Caratteristiche dei secondi tumori primitivi**

Early-onset cancer

Potenziali implicazioni terapeutiche

# Caratteristiche dei secondi tumori primitivi

I secondi tumori primitivi comprendono diverse entità patologiche

## **Hematologic tumors**

- Myelodysplastic syndrome
- Acute Myeloid Leukemia
- Postcytotoxic Therapy

## **Solid tumors in childhood survivors**

- Breast
- Thyroid
- CNS
- Bone and soft tissue
- Skin

## **Epithelial tumors in adult age**

- Lung
- GI tract
- Oral cavity
- GU system
- Kidney

## **Benign/low grade neoplasms**

- Meningiomas
- NMSC

# Mortalità dei pazienti sopravvissuti ai tumori in età pediatrica

## Fattori che influenzano i tassi di mortalità

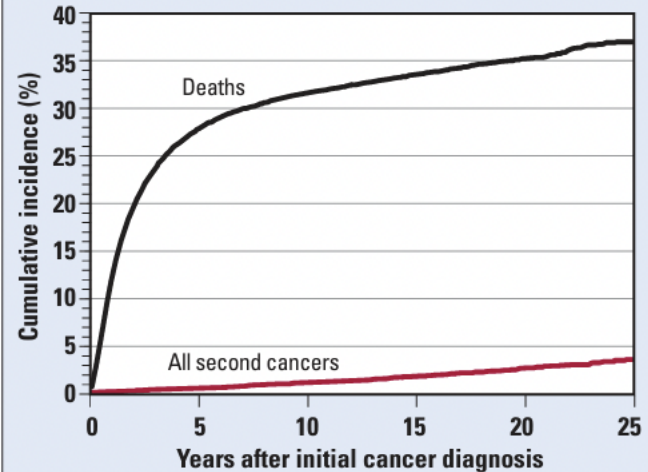
La recidiva/progressione del tumore primitivo rimane la causa principale di morte, seguita dai tumori secondari, tossicità cardiaca e polmonare.

### Mortalità per SPT\*:

- 12- to 15x età pediatrica
- 8x giovani adolescenti (15-20 yrs)
- 2x AYAs

Nonostante gli elevati tassi di morbidità,  
**la mortalità globale si è ridotta nel tempo**

**Figure 18.1:** Cumulative incidence of developing a second cancer and cumulative probability of death due to competing causes among children with any primary cancer, SEER 1973-2000.



Note: The competing cause of death is based on all deaths excluding deaths among patients with a second cancer.

\*compared to the general population

# La mortalità varia in base all'età alla diagnosi

## SPT tra i pazienti AYA sopravvissuti a tumore

I SPT sono associati in modo indipendente con outcomes peggiori rispetto ai tumori primari, tenuto conto di età, stadio alla diagnosi, e trattamento.

Questo svantaggio è più pronunciato tra i sopravvissuti AYA rispetto a quelli diagnosticati per la prima volta in età più giovane o più avanzata.

### Cause potenziali:

- Opzioni terapeutiche limitate
- Plurime comorbidità
- Considerazioni riguardo l'esposizione a ulteriori trattamenti

ma...

I fattori specifici che influenzano la sopravvivenza tra gli AYA richiedono ulteriori indagini



## Agenda

Background

Fattori di rischio per lo sviluppo di secondi tumori primitivi

Caratteristiche dei secondi tumori primitivi

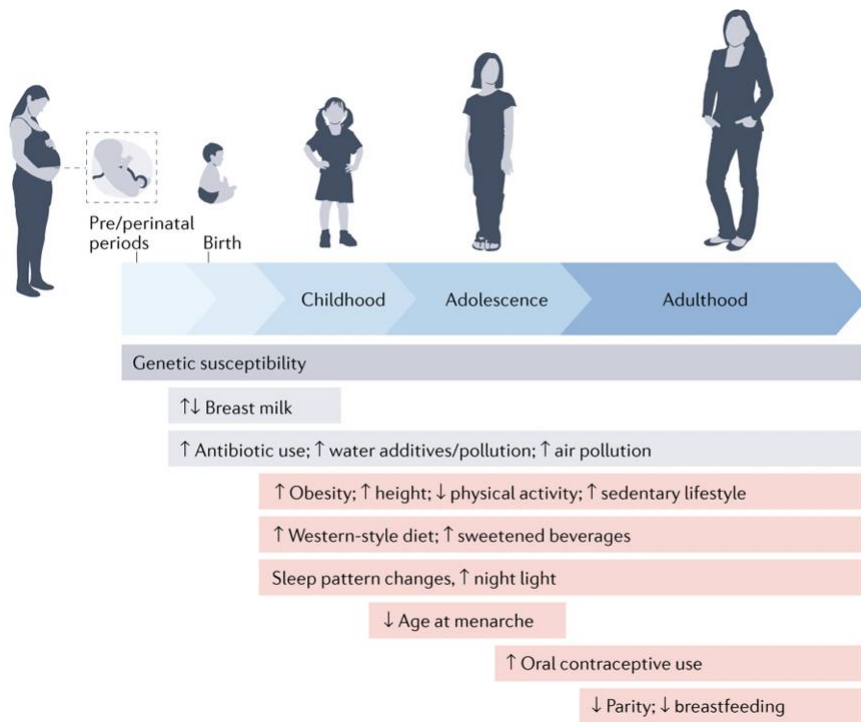
**Early-onset cancer**

Potenziali implicazioni terapeutiche



# Early-onset cancer

## Una problematica emergente



Cancer type	Clinical characteristics	Tumour characteristics
Breast cancer	Advanced disease stages at diagnosis, inferior OS <sup>261, 263, 265, 339–342</sup>	Adverse pathological features, including high tumour grade, triple-negative (ESR1 (also known as ER)-negative, PGR (also known as PR)-negative, ERBB2 (also known as HER2)-negative) subtype, ERBB2 (HER-2)-positive subtype, and MKI67 (Ki-67) overexpression. <sup>261–269</sup>
CRC	Predilection to rectal and distal localization within the colon, advanced disease stages at diagnosis, inferior OS <sup>94, 187, 270, 271, 276, 280, 343–358</sup>	Aggressive tumour phenotypes (excluding MSI-high status) such as poor differentiation, lymphovascular and perineural invasion, signet ring cell histology, LINE-1 hypomethylation, and lower lymphocytic immune reaction. <sup>190, 273–282</sup>
Endometrial cancer	Inconsistent findings on OS and disease stages at diagnosis <sup>196, 283–289</sup>	Certain studies suggest that early-onset endometrial cancer is associated with favourable features, such as well-differentiated carcinoma and adenoacanthoma <sup>283–287</sup> ; whereas, others suggest that early-onset endometrial cancer is associated with unfavourable pathological features, including poor differentiation, high mitotic rates, and deep myometrial invasion. <sup>196, 288, 289</sup>
Multiple myeloma	–	Certain studies suggest that younger patients have greater numbers of lytic lesions and high-risk cytogenetic abnormalities <sup>290, 291</sup> ; whereas, other studies suggest that younger patients have similar or more-favourable tumour characteristics. <sup>291, 293, 294</sup>
Pancreatic cancer	Advanced disease stages at diagnosis <sup>297, 298</sup>	Poor differentiation, perineural invasion. <sup>228, 295–298</sup>
Prostate cancer	Metastatic disease, resistance to androgen-deprivation therapy, and shorter OS <sup>299–302</sup>	Genomic and epigenomic aberrations seen in patients with early-onset prostate cancer might be distinctly different to those seen in patients with later-onset disease <sup>303, 304</sup> ; for example, clinically-advanced early-onset prostate cancers might be associated with <i>TPRSS2::ERC</i> fusions and fewer <i>AR</i> , <i>SPOP</i> and <i>ASXL1</i> alterations. <sup>305</sup>
Stomach cancer	More common in women, advanced disease stages at diagnosis <sup>299–302</sup>	Higher grades, advanced disease stages, signet ring cell or diffuse histology <sup>246, 253, 306</sup> ; fewer somatic mutations in <i>TP53</i> and more somatic mutations in <i>MUC5B</i> , <i>BANP</i> , <i>CDH1</i> , and <i>TGFBR1</i> . <sup>307, 308</sup>



## Agenda

Background

Fattori di rischio per lo sviluppo di secondi tumori primitivi

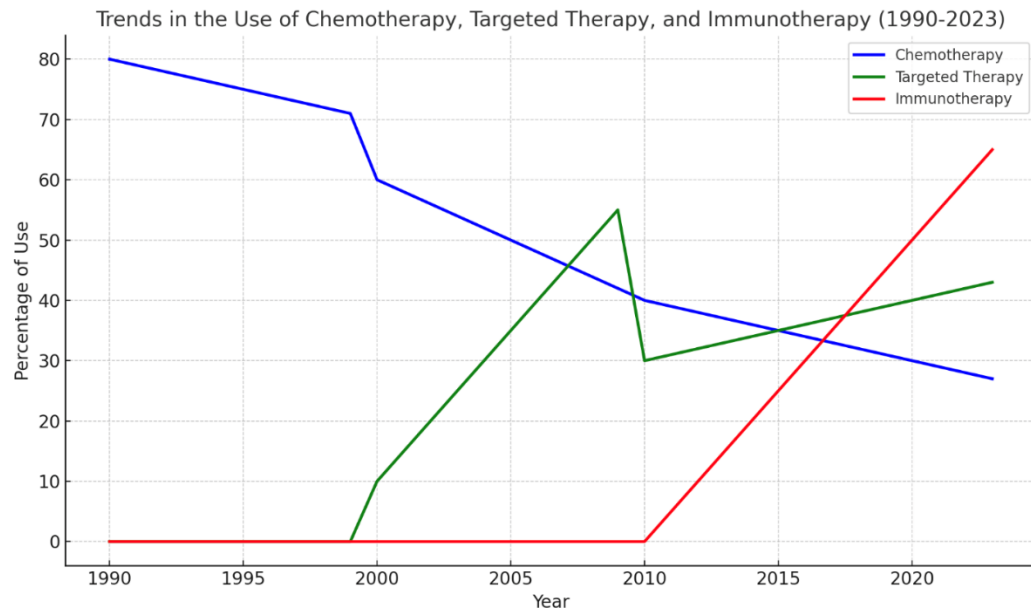
Caratteristiche dei secondi tumori primitivi

Early-onset cancer

Potenziali implicazioni terapeutiche

# Potenziali implicazioni terapeutiche

## Evoluzione nel trattamento dei tumori dell'età adulta



# Potenziali implicazioni terapeutiche

## Impatto sulle scelte di trattamento

- **Limite di dose di RT su organi target**

- **Dose tetto di antracicline**

- **Effetti tardivi del trattamento:**

- Malattie cardiovascolari

- Malattie neurologiche (inclusa ipoacusia, e neuropatia periferica)

- Endocrinopatie (inclusa sindrome metabolica)

- Osteoporosi/osteonecrosi

- Disfunzione polmonare

- Danno renale

- Problematiche psicosociali

Anti-HER2  
BRAF/MEKi

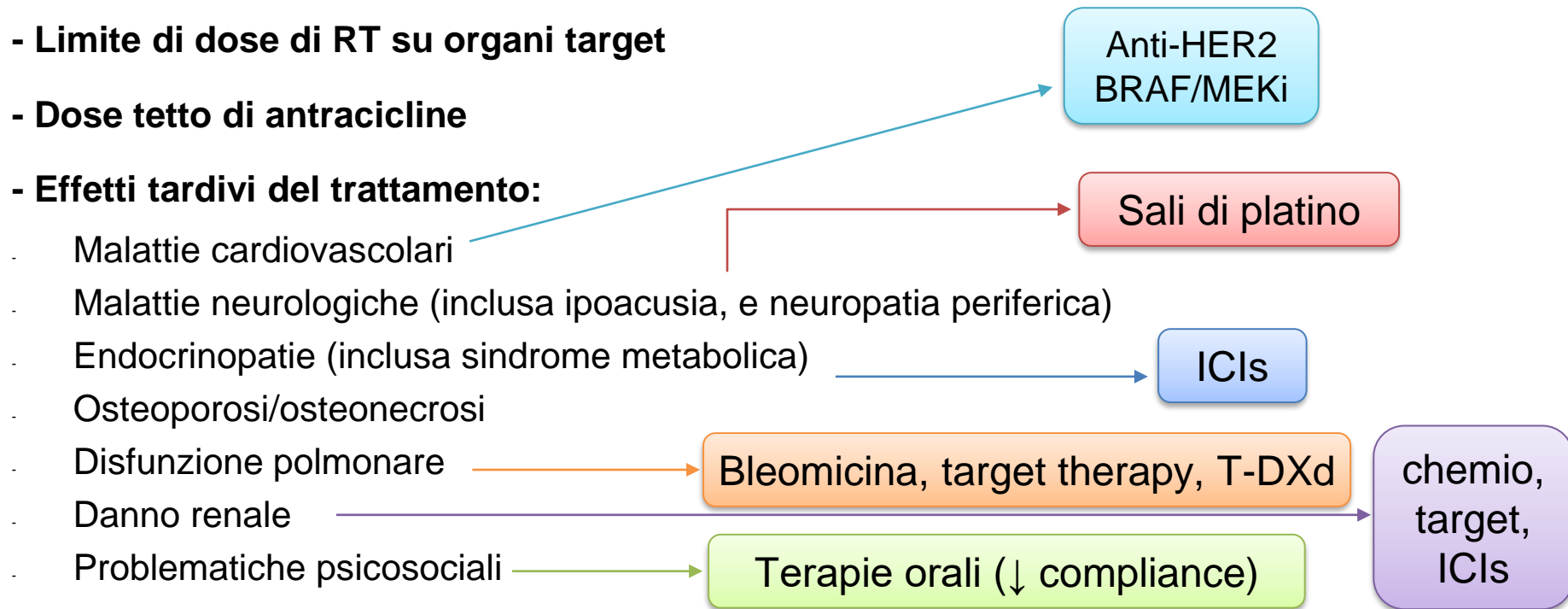
Sali di platino

ICIs

Bleomicina, target therapy, T-DXd

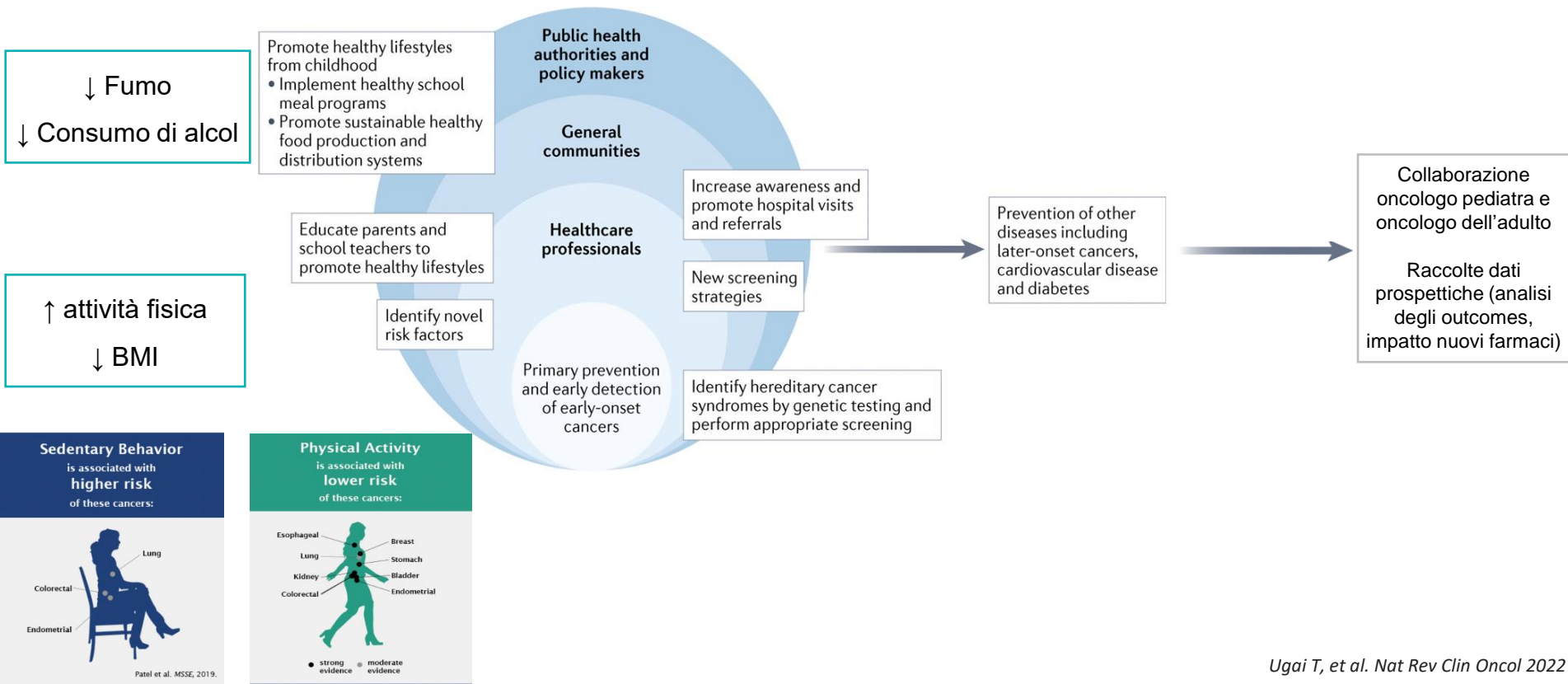
Terapie orali (↓ compliance)

chemio,  
target,  
ICIs



# Aree di intervento

Screening, prevenzione primaria, multidisciplinarietà





## Conclusioni

- I pazienti sopravvissuti a tumori in età pediatrica sono a maggior rischio di sviluppare tumori secondari, soprattutto in presenza di sindromi ereditarie predisponenti.
- La transizione dall'oncologia pediatrica all'oncologia dell'adulto è una fase critica per garantire un monitoraggio continuo e cure personalizzate.
- La gestione dei pazienti deve tener conto dei rischi genetici, delle terapie ricevute e delle comorbidità legate all'età adulta.
- È fondamentale rafforzare le strategie di sorveglianza per una diagnosi precoce dei tumori secondari e delle altre complicanze.
- Un approccio multidisciplinare che coinvolga diversi specialisti è necessario per ottimizzare gli outcomes di questi pazienti.





To be continued...

