

RESOCONTO ANNUALE 2025

Gruppo di Lavoro AIEOP

Membr

Maria Antonietta De Ioris (Roma – Ospedale Pediatrico Bambino Gesù)
Francesco De Leonardis (Bari – Policlinico di Bari)
Andrea Di Cataldo (Catania – Azienda Ospedaliera Policlinico)
Roberto Luksch (Milano – Istituto Nazionale Tumori)
Stefania Sorrentino (Genova – IRCCS Istituto Giannina Gaslini)
Annalisa Tondo (Firenze – Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer)
Elisabetta Viscardi (Padova – Azienda Ospedale-Università di Padova)
Michele Capozza (Napoli – Ospedale Pausilipon, membro Junior)

Consulenti GL

Chirurgia: Stefano Avanzini (Genova – IRCCS Istituto Giannina Gaslini)
Terapie Cellulari e Immunoterapia: Francesca Del Bufalo (Roma – Ospedale Pediatrico Bambino Gesù)
Medicina Nucleare Diagnostica e Terapeutica: Maria Carmen Garganese (Roma – Ospedale Pediatrico Bambino Gesù)
Radioterapia: Sabina Vennarini (Milano – Istituto Nazionale Tumori)

Gruppo Giovani

Michele Capozza (Napoli – Ospedale Pausilipon)

Roberto Carta (Roma – Ospedale Pediatrico Bambino Gesù), Federica Carra (Firenze – Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer), Gabriele Canciani (Roma – Ospedale Pediatrico Bambino Gesù), Martina Capponi (Roma – Università La Sapienza), Francesco Fabozzi (Napoli – Ospedale Pausilipon), Giovanna Gattuso (Milano – Istituto Nazionale Tumori), Francesca Gigola (Firenze – Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer), Francesca Parisi (Genova – IRCCS Istituto Giannina Gaslini), Claudia Pellegrinelli (Bergamo, ASST Papa Giovanni XXIII), Bartolomeo Rossi (Padova – Azienda Ospedale-Università di Padova), Dario Talloa (Roma – Università Cattolica del Sacro Cuore), Antimo Tessitore (Trieste – IRCCS Burlo Garofolo)

GL Allargato referenti dei singoli centri AIEOP che si occupano di pazienti affetti da Neuroblastoma

Date delle riunioni

- 2/12/2024, in presenza
- 19/1/2025, online
- 8/4/2025, online
- 10/6/2025, online
- 24/7/2025, online a GL allargato
- 18/9/2025, in presenza
- 1/12/2025, online con gruppo giovani

ATTIVITA'

1. RAPPORTI E COLLABORAZIONI CON SIOPEN

Il GL ha designato il dott. Roberto Luksch quale referente italiano (“deputy”) all’interno di SIOPEN. Durante le riunioni è stata effettuata una ricognizione della presenza italiana nei vari sottogruppi SIOPEN, con l’obiettivo di condividere una visione complessiva e coordinata. I professionisti italiani interessati a partecipare ai singoli sottogruppi provvederanno a inoltrare le richieste di adesione, includendo il deputy italiano e il coordinatore del GL AIEOP nelle comunicazioni.

Nel corso del periodo è stata inoltre valorizzata l’attività italiana nel gruppo SIOPEN Neuroblastoma Drug Development (NDD), ambito strategico per lo sviluppo di nuovi farmaci, per il quale è stata identificata come referente italiana la dott.ssa Annalisa Tondo, con funzione di raccordo tra le attività europee e la rete AIEOP. Il gruppo NDD è attualmente focalizzato sullo sviluppo di nuove strategie terapeutiche, con particolare attenzione agli inibitori di ALK, agli inibitori di BCL2, ai neuroblastomi FGFR1-mutati e a strategie innovative quali la dieta chetogenica associata all’immunoterapia.

Parallelamente, è stata rafforzata la partecipazione italiana al gruppo chirurgico SIOPEN, anche grazie al contributo del dott. Stefano Avanzini (Genova), che nel corso del 2025 è entrato nel board del gruppo, aggiornando regolarmente il GL sulle principali progettualità internazionali in corso, tra cui gli studi RICONs e PICON, i progetti sugli outcome chirurgici dei tumori a componente ganglionare, gli studi sui tumori scernenti VIP e lo sviluppo di approcci innovativi, inclusi la chirurgia robotica e strategie integrate di trattamento.

Nel medesimo percorso di rafforzamento della presenza italiana nei gruppi europei, assume particolare rilievo il ruolo della dott.ssa Francesca Del Bufalo, nominata co-chair del gruppo SIOPEN dedicato alle CAR-T. Tale incarico rappresenta un riconoscimento del contributo scientifico e clinico maturato in Italia nel campo delle terapie cellulari per il neuroblastoma e costituisce un’opportunità strategica per promuovere, in un contesto europeo, il trasferimento di competenze, modelli organizzativi ed esperienze sviluppate a livello nazionale. La sua interazione con il network SIOPEN consente inoltre di rafforzare il collegamento tra innovazione terapeutica, progettualità collaborativa e prospettive di integrazione futura nei percorsi clinici condivisi.

È stata inoltre valorizzata la partecipazione della dott.ssa Giuliana Cangemi quale chair del gruppo SIOPEN dedicato alle catecolamine, ruolo che conferma il contributo qualificato della componente italiana anche negli ambiti diagnostici e biologici di elevata specializzazione, favorendo il raccordo tra competenze laboratoristiche, standardizzazione dei percorsi e confronto scientifico internazionale.

2. Epidemiologia e Registrazione MOD 101 AIEOP

A seguito delle osservazioni emerse durante precedenti incontri AIEOP, è stata rilevata una riduzione dei casi segnalati di tumori neuroblastici periferici negli ultimi cinque anni. Una successiva verifica ha confermato una buona aderenza dei centri AIEOP alle registrazioni 101.

In collaborazione con il Gruppo di Lavoro di Chirurgia, è stata pianificata una sensibilizzazione da condurre attraverso la Società Italiana di Chirurgia Pediatrica, al fine di identificare eventuali casi non registrati e non riferiti ai centri AIEOP.

I dati aggiornati al 2025 riportano circa **92 nuove diagnosi di tumori neuroblastici periferici**, confermando la sostanziale stabilità epidemiologica e sottolineando la necessità di mantenere elevata l'attenzione sulla qualità e completezza della raccolta dati.

3. Studi clinici

Neuroblastoma ad alto rischio

Il protocollo NBHR2 è attivo in 23 centri AIEOP, con un buon andamento dell'arruolamento. Si segnalano le seguenti modifiche:

- Il Random R1 è stato chiuso definitivamente
- E' stato attivato nel corso del 2025 l'emendamento 2 che prevede 4 cicli di chemioimmunoterapia per i pazienti refrattari e/o con incompleta risposta.
- È previsto nel corso del 2026 un terzo emendamento che porterà all'inserimento del Lorlatinib nei pazienti con mutazione ALK.
- Al momento è sospesa centralizzazione Quartet ma resta aperto Random R3.

Alla data del 3 marzo 2026 (data lock), risultano arruolati in Italia **88 pazienti** .

Nel corso del 2025, è stato aperto il protocollo PILOT, che prevede l'utilizzo dell'immunoterapia in fase di induzione, presso l'Istituto Gaslini (Genova) e l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (Roma).

Neuroblastoma a basso/intermedio rischio

È stata confermata la chiusura del protocollo LINES, senza migrazione verso il sistema CITIS, con ottimi risultati. Persistono criticità nella gestione del rischio intermedio, in particolare per i pazienti L2 con età superiore ai 18 mesi e istologia sfavorevole/SCA. Per questi pazienti, a livello europeo si sta discutendo una strategia che preveda l'inserimento della chemioimmunoterapia. Inizialmente si era valutata la possibilità di un trial transoceanico. Attualmente l'indirizzo è verso **linee guida cliniche condivise (European Standard Clinical Practice)**, registrazione dei pazienti in BIOPORTAL, valutazione della disponibilità dei farmaci (in particolare dinutuximab) nei differenti paesi europei.

Il GdL ha concordato sulla necessità di redigere inizialmente due documenti AIEOP:

- Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti a basso/intermedio rischio (prevista pubblicazione)
- Raccomandazioni specifiche per il rischio intermedio L2 >18 mesi con istologia sfavorevole/SCA, previa ulteriore discussione

In considerazione degli sviluppi europei si è soprasseduto alla stesura di raccomandazioni.

Al momento attuale il GL consiglia.

- Per i low risk attenersi a **European Standard Clinical Practice for low-risk neuroblastoma**.
- Per i rischi intermedi e in particolare per ex gruppo 8 LINES, discutere il caso al Board AIEOP NB

Per le progettualità inerenti low/intermediate risk NB, i referenti sono il dott. Andrea Di Cataldo e dott. Stefano Avanzini.

Recidive

Attualmente non esistono linee guida AIEOP ufficiali per il trattamento del neuroblastoma recidivato. Si è in attesa dell'attivazione dei seguenti studi:

- BEACON2
- Protocollo Europeo GD2CART01

Lo studio BEACON2, inizialmente previsto per il terzo/quarto trimestre 2025, ha tuttavia incontrato rilevanti criticità regolatorie legate alla sottomissione tramite CTIS, che hanno determinato una temporanea mancata attivazione dello studio in Italia.

Questo scenario ha comportato una limitata disponibilità di strategie terapeutiche strutturate a livello italiano, in particolare nella fase di reinduzione, che rimane pertanto un ambito ancora aperto e non standardizzato.

In questo contesto, il Gruppo di Lavoro ha condiviso le seguenti indicazioni:

- la fase di reinduzione rimane non definita, e si raccomanda pertanto la discussione dei singoli casi nel Board AIEOP Neuroblastoma, al fine di garantire un approccio condiviso e appropriato
- le strategie attualmente disponibili, quali il protocollo europeo GD2CART01 e il protocollo monocentrico dell'Istituto Gaslini (Genova) basato su piattaforma trapiantologica aploidetica seguita da infusione di cellule NK e immunoterapia con dinutuximab, si configurano prevalentemente come strategie di consolidamento

Alla luce delle difficoltà di attivazione dello studio BEACON2, il Gruppo di Lavoro ha avviato un percorso volto alla presentazione da parte di AIEOP, della richiesta di inserimento della chemioimmunoterapia nella Legge 648/1996 (AIFA), al fine di consentirne la rimborsabilità e l'accesso strutturato sul territorio nazionale.

Questa iniziativa è supportata dalla recente pubblicazione dei dati dello studio BEACON1 Immuno, che forniscono un razionale clinico più solido all'impiego della chemioimmunoterapia in questo setting, e sarà ulteriormente sviluppata nel corso del 2026. A supporto ci saranno anche le informazioni dello studio retrospettivo sull'utilizzo della chemioimmunoterapia in real world nei centri AIEOP:

In parallelo, in assenza di un protocollo europeo attivo, è stata condivisa la possibilità di accesso a trattamenti con GD2CART in uso non ripetitivo, nel rispetto del regolare iter autorizzativo nazionale.

Tale opzione può essere considerata in pazienti selezionati, in particolare:

- con basso carico di malattia (SIOPEN skeletal score <7; lesioni <5 cm)
- in prima o seconda recidiva
- con condizioni cliniche adeguate a sostenere il percorso di terapia cellulare

In questo contesto, è fortemente raccomandata una discussione anticipata nel Board AIEOP Neuroblastoma, finalizzata non solo alla valutazione clinica del caso, ma anche alla conferma dell'eleggibilità e alla pianificazione del percorso terapeutico.

La gestione di questi pazienti richiede infatti una accurata programmazione delle diverse fasi operative, che includono:

- screening clinico e biologico del paziente
- linfocitoafesi
- produzione del prodotto cellulare
- completamento dell'iter autorizzativo (AIFA e Comitato Etico)
- programmazione dell'infusione

La definizione precoce del percorso consente di ottimizzare i tempi e di ridurre il rischio di progressione di malattia durante le fasi di preparazione del trattamento.

Anche in questo contesto, il Board AIEOP Neuroblastoma rappresenta uno strumento centrale per garantire appropriatezza clinica, uniformità decisionale e condivisione dell'esperienza tra i centri.

4. Guida per le Famiglie

Il GdL Neuroblastoma ha collaborato con l'azienda Recordati alla redazione di una Guida per i Genitori. Il documento è stato pubblicato sul sito AIEOP e reso disponibile anche attraverso i principali siti delle associazioni di genitori.

È stato inoltre sviluppato un **opuscolo dedicato al neuroblastoma ad alto rischio** ed è in fase di sviluppo un secondo opuscolo focalizzato sul **follow-up e sulle tossicità a lungo termine**, con l'obiettivo di migliorare il supporto alle famiglie nel percorso post-terapia.

5. DFMO

Nel corso del periodo è stata avviata una discussione specifica sulle modalità di accesso al DFMO e sull'opportunità di definire criteri condivisi per il suo impiego, anche alla luce del confronto con la posizione espressa a livello europeo da SIOPEN.

È stato ribadito che il farmaco è attualmente disponibile attraverso accesso compassionevole/nominativo, mentre non risulta inserito in fascia AIFA. In questo contesto, il Gruppo di Lavoro ha condiviso alcuni orientamenti operativi:

- considerare prioritariamente il trattamento nei pazienti in remissione completa;
- garantire la tracciabilità del trattamento mediante segnalazione nelle cRF previste del Protocollo SIOPEN HR NBL02;
- discutere i singoli casi nel Board AIEOP Neuroblastoma, al fine di assicurare una valutazione condivisa e omogenea.

Alla luce delle attuali incertezze regolatorie e della necessità di ulteriori chiarimenti sul percorso di accesso in Italia, il Gruppo ha ritenuto, al momento, di non procedere con la condivisione di uno statement AIEOP formale e rimanda allo statement SIOPEN:

6. Studi promossi dal Gruppo di Lavoro AIEOP

Nel corso del periodo sono stati avviati o consolidati diversi progetti scientifici promossi dal Gruppo di Lavoro, in particolare studi retrospettivi e survey multicentriche. È stato condiviso come principio metodologico l'affiancamento, sin dalla fase iniziale, di un referente senior e di un giovane collaboratore, anche appartenenti a centri diversi, con l'obiettivo di favorire crescita scientifica, collaborazione inter-centro e coinvolgimento attivo delle nuove generazioni.

Tra i principali progetti in corso, con completamento previsto nel 2026, rientrano:

- studio sul trattamento con MIBG;
- studio sulla chemio-immunoterapia nel neuroblastoma recidivato/refrattario;
- studio su fecondazione assistita e neuroblastoma;
- studio sul coinvolgimento vertebrale per contiguità.

7. Coinvolgimento delle nuove generazioni nel Gruppo di Lavoro

Nel corso degli incontri è emersa con chiarezza l'importanza di favorire l'inclusione strutturata delle nuove generazioni all'interno del Gruppo di Lavoro. In questa prospettiva è stato progressivamente costruito un gruppo allargato, comprendente giovani professionisti provenienti da diversi centri AIEOP, con l'obiettivo di promuoverne una partecipazione attiva e continuativa.

I giovani collaboratori sono stati coinvolti nelle principali attività del Gruppo, inclusi:

- sviluppo dei progetti scientifici multicentrici;
- attività del Board AIEOP Neuroblastoma;
- lavori dedicati alla chemio-immunoterapia;
- attività educazionali e formative.

In tale ambito, è stata inoltre condivisa la programmazione di prossimi webinar AIEOP e di iniziative ECM dedicate in particolare alla chemio-immunoterapia, quale occasione di aggiornamento scientifico e di ulteriore responsabilizzazione dei collaboratori più giovani.

8. Collaborazioni con altri Gruppi di Lavoro AIEOP

Nel corso del periodo sono state attivate e sviluppate collaborazioni con altri Gruppi di Lavoro AIEOP, con l'obiettivo di affrontare in modo più integrato alcuni temi trasversali di rilevanza crescente nella gestione dei pazienti con neuroblastoma.

In particolare:

- con il Gruppo di Lavoro Adolescenti, per approfondire le specificità cliniche e organizzative dei pazienti in età adolescenziale e giovane adulta. Referenti: Elisabetta Viscardi (Padova), Federica Carra (Firenze);
- con il Gruppo di Lavoro Ototossicità, con particolare attenzione al monitoraggio, alla prevenzione e alla gestione delle tossicità a lungo termine. Referenti: Francesco De Leonardis (Bari), Bartolomeo Rossi (Padova);
- con il Gruppo di Cure Palliative, referente Marta Podda (Milano).

Tali collaborazioni si sono sviluppate secondo un modello integrato senior-junior, favorendo una maggiore interazione multidisciplinare e una più ampia condivisione di competenze tra gruppi.

9. Board AIEOP Neuroblastoma

Il Board AIEOP Neuroblastoma nasce dall'esperienza maturata negli anni precedenti nell'ambito della discussione dei casi complessi e recidivati all'interno del Gruppo di Lavoro AIEOP, attività coordinata dal dott. Massimo Conte (Genova), e successivamente strutturata in modo formale e trasferita su piattaforma AIEOP.

Il Board è attivo con cadenza quindicinale e rappresenta uno strumento di scientific advice multidisciplinare a supporto dei centri, senza sostituire in alcun modo la responsabilità clinica del team curante. La sua finalità è offrire uno spazio stabile di confronto sui casi complessi, favorendo condivisione delle competenze, uniformità decisionale tra i centri e formazione continua.

L'accesso avviene tramite piattaforma AIEOP dedicata, sulla quale i centri possono caricare la documentazione clinica in forma anonimizzata e prenotare la discussione del caso. I clinici proponenti partecipano direttamente alla presentazione e alla discussione multidisciplinare.

Composizione

- Membri e consulenti del Gruppo di Lavoro. Referente senior: Massimo Conte (Genova)
- Chirurgia: Stefano Avanzini (Genova), Chiara Grimaldi (Roma OPBG), Calogero Virgone (Padova)
- Terapie cellulari: Francesca Del Bufalo (Roma OPBG), Maura Faraci (Genova), Stefano Giardino (Genova)
- Radioterapia: Sabina Vennarini (Milano INT), Salvina Barra (Genova)
- Medicina nucleare: Marica Garganese (Roma OPBG), Arnoldo Piccardo (Genova)
- Radiologia: Anna Perrone (Firenze Meyer), Mariantonietta Francavilla (Bari), Annachiara Cavaliere (Padova), Carmen Malaspina (Roma OPBG)
- Nuovi farmaci: Michela Casanova (Milano INT), Loredana Amoroso (Roma)
- Profilazione molecolare e genetica: Mario Capasso (Napoli)

Il Board garantisce supporto alla gestione dei casi complessi, promuove una maggiore omogeneità di approccio tra i centri, favorisce la condivisione delle esperienze e rappresenta anche uno strumento formativo concreto per i collaboratori più giovani, che vengono progressivamente coinvolti nelle attività del Gruppo.

Allegato 1: Tabelle riassuntive degli studi clinici in corso e proposti

Tabella Studi Clinici

STUDIO	PI	Popolazione	STATO
NBHR2	S.Sorrentino	HR nuove diagnosi	Aperto, Emendamento Chemioimmuno attivo, in attesa emendamento Lorlatinib
PILOT	C Manzitti	HR nuove diagnosi	Aperto Genova e Roma
BECON 2	C. Manzitti	RECIDIVE	Sospeso
GD2CARTO1	F.Locatelli	RECIDIVE	In Apertura
LINES	A. Di Cataldo	NB basso e intermedio rischio	Chiuso
PREME	M. Conte	HR	Aperto
RINB	M. Conte	Tutti stadi	Aperto
BIOPORTALE	M. Morini	Tutti stadi	In Apertura

Tabella Studi GL NB AIEOP

STUDIO	PI	Junior	Stato	Finalizzazione	
MIBG Terapia	R Luksch (INT)	G. Gattuso (INT)	Approvazione Centri	Q42026	
Chemioimmunoterapia Real World	MA De Ioris (OPBG)	A. Tessitore (Trieste)	M.Capozza (Napoli)	Approvato, analisi dati	Q42026
Fecondazione assistita e NB	L Amoroso (Roma, La Sapienza)	M.Capponi (Roma)	Survey Q3 2026	Q42026	
Coinvolgimento vertebrale per contiguità o metastasi a distanza nei neuroblastomi paravertebrali.	S Sorrentino (Gaslini)	G . Fiumana (Genova)	Survey Q3 2026	Q42026	