

Neuroblastoma ad alto rischio recidivato o refrattario: Cosa abbiamo imparato

Maria Antonietta De Ioris

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma

AIEOP
ASSOCIAZIONE ITALIANA EMATOLOGIA ONCOLOGIA PEDIATRICA

AIEOP MEDICI
LECCE, 12-14 ottobre 2026
HILTON GARDEN INN

Disclosures

Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	Other
RECORDATI						x	

Disclosure scientifica

- GD2 CAR-T – Cercherò di non parlarne
- Trapianto aploidentico – Continuiamo a discutere
- Terapie target – Ci abbiamo creduto troppo. Inibitori di ALK fondamentali ma all'interno di una strategia
- Non parlerò di terapie non disponibilli in Italia al momento

R/R NEURBLASTOMA: COSA ABBIAMO IMPARATO?

19,1%

OS a 5 anni dopo prima recidiva/progressione · COG

13%

OS a 10 anni dopo progressione/recidiva · RINB

22,6%

PFS a 5 anni · ANBL1221

Risposte oggi possibili, ma controllo duraturo ancora difficile

Resta un malattia a cattiva prognosi

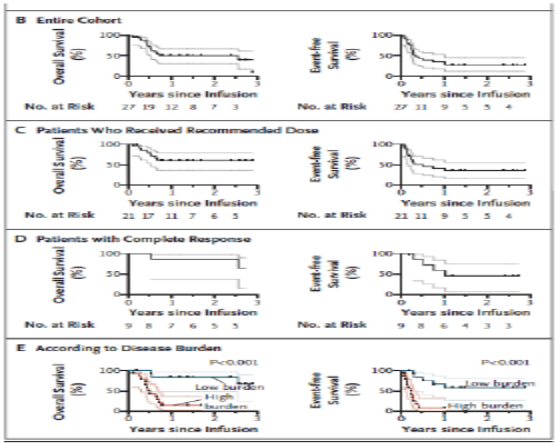
Davini et al. Pediatr Blood Cancer. 2026;73:e70520. | Sokol et al. Pediatr Blood Cancer. 2026;73:e70504. | Italian Neuroblastoma Registry (RINB), unpublished analysis NOT POST.

2023: cambio di prospettiva nel neuroblastoma R/R

COSA ABBIAMO IMPARATO
Il CONTROLLO DURATURO DELLA MALATTIA E' POSSIBILE

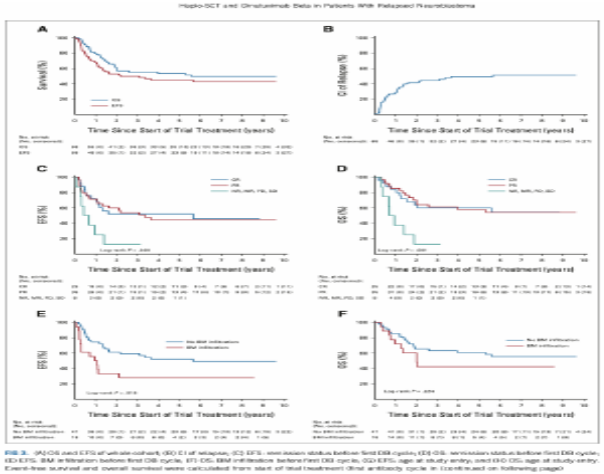
GD2-CART01

Del Bufalo et al. · NEJM 2023, Locatelli et al, Nat Med 2025



Trapianto aploidentico + dinutuximab β

Flaadt et al. · JCO 2023



COSA ABBIAMO IMPARATO
DISEASE BURDEN MATTERS

Del Bufalo et al. N Engl J Med. 2023;388:1284–1295. doi:10.1056/NEJMoa2210859. | Flaadt et al. J Clin Oncol. 2023;41:3135–3148. doi:10.1200/JCO.22.01630. | Locatelli et al. Nat Med. 2025;31:3689–3699. doi:10.1038/s41591-025-03874-6.

Refrattari: un nodo clinico ancora aperto

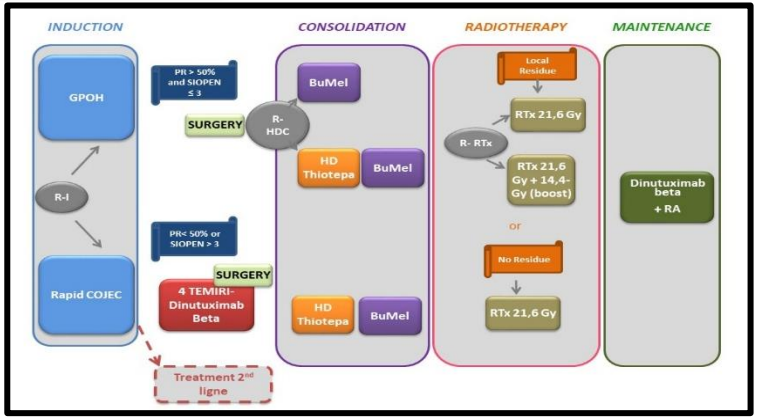
HR-NBL2: reinduzione efficace, SAFETY CONCERN

Cosa sappiamo

TEMIRI + DB: strategia di rescue
Consolidamento necessario

Cosa resta da risolvere

Eventi severi/fatali dopo tandem HDCT
Possibile ruolo della sequenza terapeutica
Braccio e strategia in rivalutazione SIOPEN



PATOGENESI NON CHIARA.

SIOPEN HR-NBL2, NCT04221035; Pasqualini et al., PBC 2025; Żebrowska et al., Cancers 2026

PROFILAZIONE MOLECOLARE

COSA ABBIAMO IMPARATO
RIPETERE BIOPSIA

RI-BIOPSIA
SEMPRE

→

ESPRESSIONE GD2
Rivalutare

→

PROFILAZIONE MOLECOLARE
Identificare alterazioni target potenzialmente azionabili

ALK

→

PRIORITÀ AI TARGET
Secondo le evidenze NDD

GD2 DINAMICO

Espressione eterogenea nel tempo
Possibile down regulation con chemioImmuno
IMPATTO CLINICO??

De Ioris era al Trasl Oncl 2026

ALTERAZIONE ≠ TARGET

Interpretare le alterazioni secondo le evidenze cliniche e precliniche e le priorità NDD.

Therapeutic strategy	Biological rationale	Development status
Anti-GD2 + NK cells	Enhanced ADCC	Clinical trials
Anti-GD2 + IL-15	NK-cell activation	Clinical development
Anti-GD2 + DFMO	Polyamine depletion	Clinical trial
PARP + ATR inhibition	Synthetic lethality / DDR	Basket trials*
Anti-GD2 + TIGIT inhibition	Overcoming immune suppression	Preclinical / planned
Anti-GD2 + EZH2 inhibition	Epigenetic modulation of GD2	Preclinical
Aurora A + BCL2 inhibition	MYCN-related vulnerability / apoptosis	Preclinical
Aurora A + ATR inhibition	Replication stress	Preclinical
ALK + EZH2 / ATR inhibition	Targeted combinations	Preclinical
PARP + ^{131}I-MIBG	Radiosensitization	Development planned

Du Bois et al.PBC 2025

nature medicine

Article https://doi.org/10.1038/s41591-023-02297-5

Lorlatinib with or without chemotherapy in ALK-driven refractory/relapsed neuroblastoma: phase 1 trial results

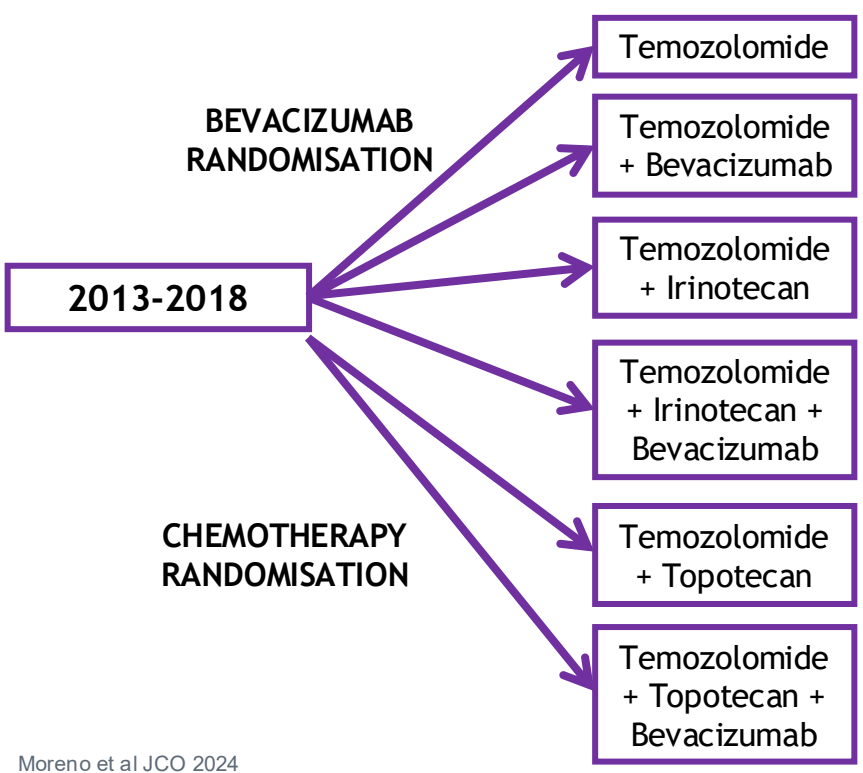
- Pediatric patients, only Lorlatinib: ORR 30%
- Adult patients, only Lorlatinib: ORR 67%
- Pediatric patients, Lorlatinib + Topo/Cy: 63%

Goldsmith et al. Nature Medicine 2023

Irwin MS, Goldsmith KC. J Natl Compr Canc Netw. 2024

BECON 1 TRIAL

COSA ABBIAMO IMPARTO: BACKBONE UGUALI per ORR



- Addition of irinotecan improves PFS/OS but not ORR
- Addition of bevacizumab improves ORR and PFS
- Potential interaction between irinotecan/bevacizumab
- BIT promising for further testing (1 yr PFS 67%)
- Topotecan randomization will be presented SIOP 2022

	ORR	PFS	OS
Irinotecan (121 pts)	Tmz: 25% Irino-Tmz: 21%	HR = 0.58	HR = 0.64
Bevacizumab (160 pts)	Bev: 29% Non-bev: 20%	HR = 0.84	HR = 0.89

Moreno et al JCO 2024

CHEMIOIMMUNOTERAPIA

COSA ABBIAMO IMPARATO
ORR e Controllo RAPIDO

COG ANBL1221

ORR 41-49%
I/T + dinutuximab + GM-CSF

Mody et al JCO 2020,Lerman et al JCO 2022
RANDOMIZZATO

BEACON-IMMUNO

ORR 30.2% vs 18.2%
Chemioterapia + dB vs sola chemioterapia

Gray et al JCO 2026
RANDOMIZZATO

SACHA-FRANCE

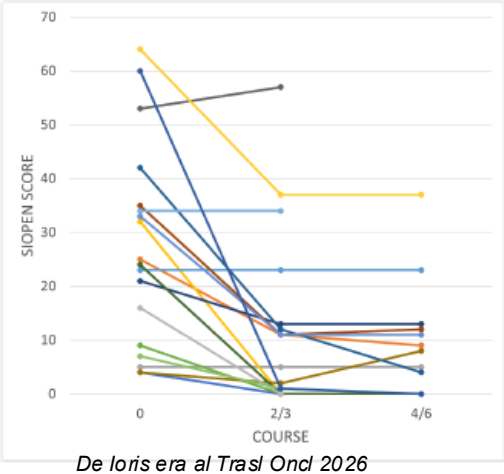
ORR 40–42%
dB + TopoCyclo or TOTEM/TEMIRI

Raiser/Berlanga EJC 2024
REAL WORLD

OPBG

ORR 52%
Sedi metastatiche 62%

De Ioris et al. 2026 Trasl Oncol
REAL WORLD



De Ioris era al Trasl Oncl 2026

PERCHÉ LA USIAMO?

- Risposta rapida
- Evidenze randomizzate
- Non mieloablativa
- Bridge per Consolidamento

COSA NON SAPPIAMO ANCORA

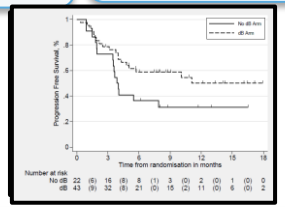
- Chi ne beneficia?
- Predittori di resistenza?
- Ruolo di MYCN?
- NUMERO OTTIMALE DI CICLI

BEACON-Immuno: risultati finali randomizzati di fase II

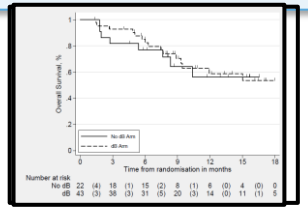
COSA ABBIAMO IMPARATO: chemioimmunoterapia is BETTER

	Sola chemioterapia (n=22)	Chemioterapia + dB (n=43)
Migliore ORR	18,2%	30,2%
PFS mediana	3,8 mesi	11,1 mesi
OS mediana	17.1 mesi	25.7 mesi

PFS



OS



ORR più elevata e PFS mediana più lunga con dB. L'interpretazione della sopravvivenza è limitata dalla dimensione dello studio e dal crossover di 13/22 pazienti dopo progressione.

Gray JC et al. J Clin Oncol. 2026.

Evidenze sulla chemioimmunoterapia con dinutuximab beta

Evidenze europee nel neuroblastoma recidivato/refrattario, 2022–2026

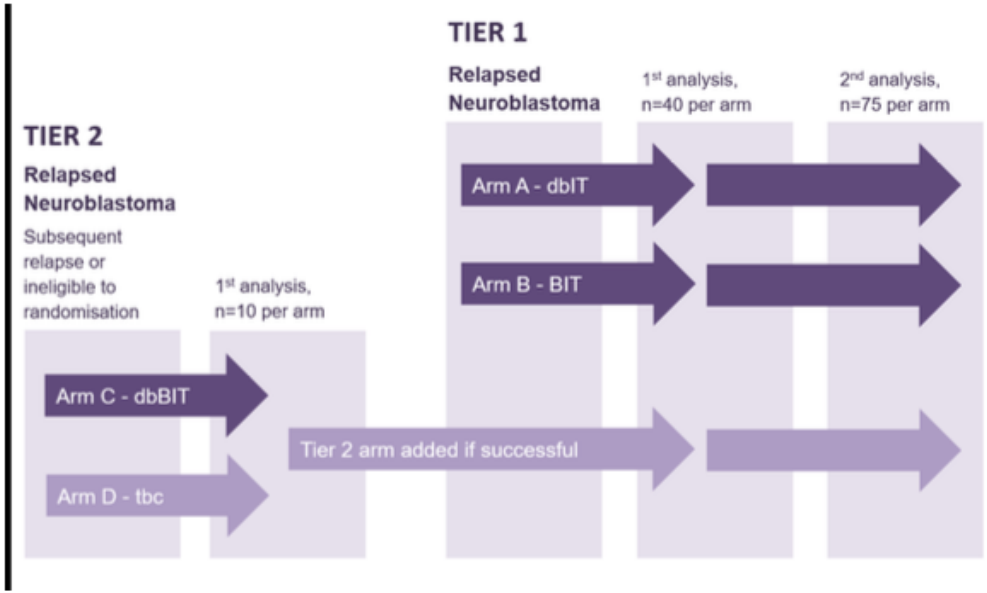
Studio	Disegno / regime	N	Migliore ORR	Messaggio chiave
BEACON-Immuno	Fase II randomizzato; chemioterapia a base di temozolomide ± dB	43 / 22	**30,2% vs 18,2%**	Segnale di attività randomizzato
SACHA-France	Registro; dB + TopoCyclo oppure TOTEM/TEMIRI	39	**42% / 40%**	Nessuna chiara superiorità del backbone
Wieczorek 2023	Retrospettivo; prevalentemente dB + TEMIRI	25	**64%**	Inclusi pazienti già trattati con dB
Olgun 2022	Monocentrico; dB + chemioterapia	19	**63%**	Backbone eterogenei
De Ioris 2026	Real world; dB + TEMIRI a schema breve	25	**52%**	Attività nei diversi compartimenti

L'attività è riproducibile, ORR differenze nelle popolazioni & differenti backbone, antiGD2 schedule e valutazione risposta

Cray 2026; Reiser 2024; Wieczorek 2023; Olgun 2022; De Ioris 2026

BECON 2

Trial design



NON APERTO

648 AIFA submitted

NON Tocchiamo Immunoterapia

^{131}I-MIBG: dal salvataggio al bridging strategico

COSA ABBIAMO IMPARATO: OLD BRIDGE

MALATTIA R/R
MIBG-AVIDA
→
TERAPIA CON
^{131}I-MIBG
→
↓ SIOPEN /
BURDEN METASTATICO
→
STRATEGIA SUCCESSIVA
PONTE AL CONSOLIDAMENTO

RANDOMIZZATO

NANT randomized

ORR
MIBG alone 14%
+ VCR/IRI 14%
+ VORINOSTAT 32%

DuBois et al. JCO 2021

COMBINAZIONE

NANT + anti-GD2

MIBG + dinutuximab
BORR 42%
+ vorinostat: CR/PR/MR 75%

Cash et al. JCO 2025

COMBINAZIONE

MIITOP

MIBG + topotecan
prospective combination experience

Severin et al. PBC 2023

IN CORSO

MiNivAN

MIBG → nivolumab + dB
Phase I
IN CORSO / preliminary results

NCT02914405

REAL WORLD

OPBG

ORR 48%, secondo INRC.
52% dei pazienti ha raggiunto o mantenuto uno SIOPEN skeletal score <7.
67% presentava una lesione dei tessuti molli <5 cm dopo il trattamento.
65% ha successivamente ricevuto GD2 CAR-T.

De Ioris MA et al. ESMO Open 2025

PERCHÉ LA USIAMO?

- ORR
- Ponte al consolidamento

NUOVE ASSOCIAZIONI CON DINUTUXIMAB

NEUROBLASTOMA HR RECIDIVATO

COSA ABBIAMO IMPARATO: TRATTAMENTO PERSONALIZZATO ALL'INTERNO DI UN STRATEGIA

1 · RIVALUTARE

- Ristadiazione completa
- Biopsia quando fattibile
- Espressione GD2
- Profilazione molecolare / target
- Carico, sedi e tipo di recidiva

→

2 · REINDURRE

- Chemio-immunoterapia
- TEMIRI + bevacizumab come alternativa
- Inibitore ALK se ALK-driven
- BEACON2 — non aperto in Italia

→

3 · CONTROLLARE

- Valutazione precoce della risposta
- RT per oligometastasi o residui nei tessuti molli
- Chirurgia se residui
- ^{131}I-MIBG se malattia MIBG-avida

→

4 · CONSOLIDARE

- GD2 CAR-T: Selezione per controllo, burden ed eleggibilità
- Trapianto Aploidentico con antiGD2 e NK

Sede · Burden · Target · Espressione GD2 · Terapie precedenti · Risposta

Castelli S et al. Eur J Cancer. 2026;236:116254. | Moreno L et al. J Clin Oncol. 2024 (BEACON-Neuroblastoma). | Gray JC et al. J Clin Oncol. 2026;44:176–187. doi:10.1200/JCO-25-01868. | OPBG institutional algorithm, 2026. NCI Neuroblastoma Treatment PDQ; Mody et al. J Clin Oncol. 2020; Gray et al. J Clin Oncol. 2026; Sokol et al. Pediatr Blood Cancer. 2026; Del Bufalo et al. N Engl J Med. 2023; Locatelli et al. Nat Med. 2025.

GRAZIE MILLE A TUTTI!!!

GDL Neuroblastoma and Friends



