Lo schema VIVA nel rabdomiosarcoma: dati di fattibilità e di preliminare efficacia di una nuova strategia intensiva.

W. Ferrari-Bravo, S. Chiaravalli, L. Bergamaschi, S. Vennarini, N. Puma, G. Gattuso,
G. Sironi, O. Nigro, V. Colombo, V. Hassan, I. Scavone, M. Massimino, M. Casanova, A. Ferrari

Pediatria e Radioterapia Pediatrica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano



AIEOP
ASSOCIAZIONE ITALIANA EMATOLOGIA ONCOLOGIA PEDIATRICA

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

Disclosures of Name Surname

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

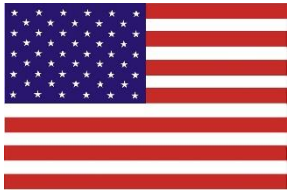
Trent'anni in cerca di "qualcosa in più"

IVA



Ifosfamide · Vincristina · Actinomicina-D

VAC



Vincristina · Actinomicina-D · Ciclofosfamide

~30 anni

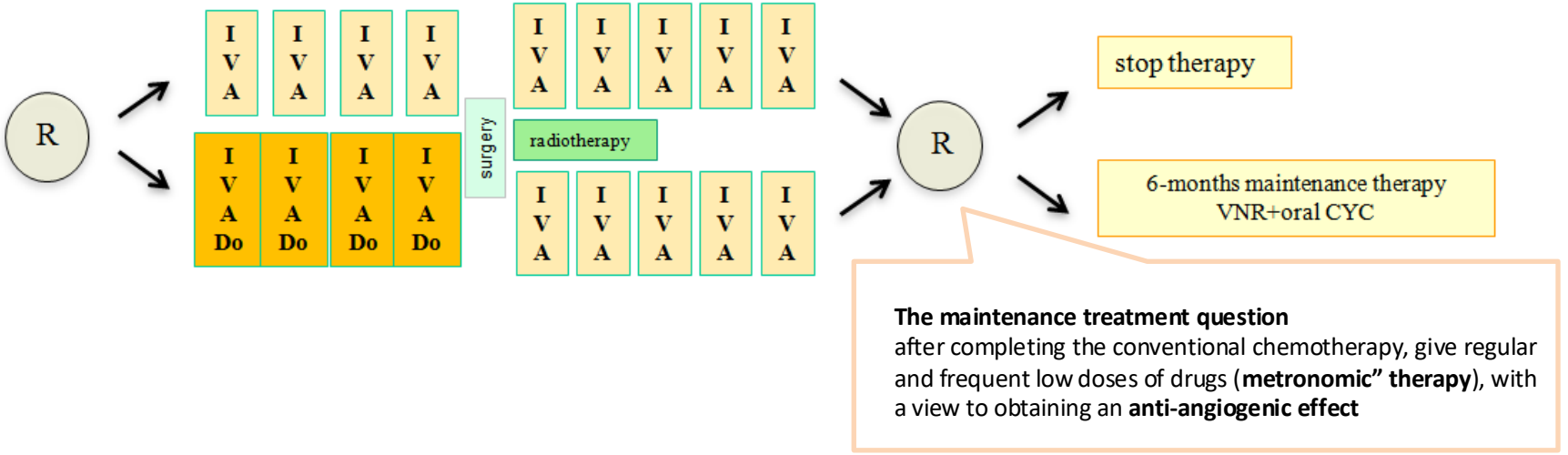
di studi randomizzati per aggiungere «qualcosa» a IVA e VAC

nessun miglioramento della sopravvivenza

... fino a ***EpSSG RMS 2005***

EpSSG RMS 2005

Protocollo per RMS localizzato · pazienti ad alto rischio



The maintenance treatment question
after completing the conventional chemotherapy, give regular and frequent low doses of drugs (**metronomic" therapy**), with a view to obtaining an **anti-angiogenic effect**

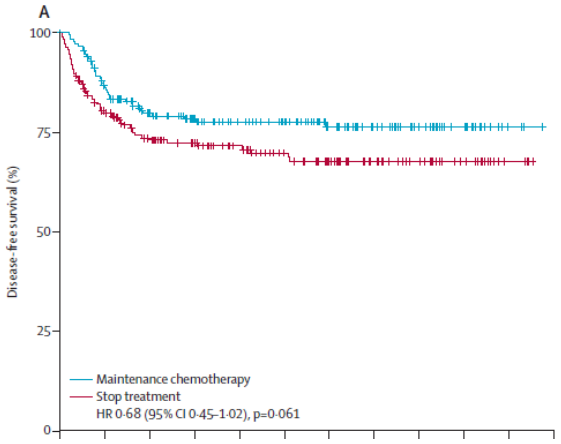
Il mantenimento migliora la sopravvivenza

Vinorelbine and continuous low-dose cyclophosphamide as maintenance chemotherapy in patients with high-risk rhabdomyosarcoma (RMS 2005): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial

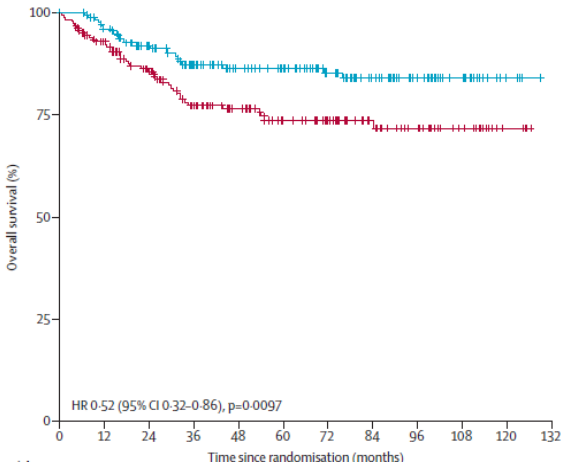
Gianni Bisogno, Gian Luca De Salvo, Christophe Bergeron, Soledad Gallego Melcón, Johannes H Merks, Anna Kelsey, Helene Martelli, Veronique Minard-Colin, Daniel Orbach, Heidi Glosli, Julia Chisholm, Michela Casanova, Ilaria Zanetti, Christine Devalck, Myriam Ben-Arush, Peter Mudry, Sima Ferman, Meriel Jenney, Andrea Ferrari*, for the European paediatric Soft tissue sarcoma Study Group*

Bisogno G, et al. Lancet Oncol 2019;20:1566–75

Sopravvivenza libera da malattia



Sopravvivenza globale



OS a 5 anni

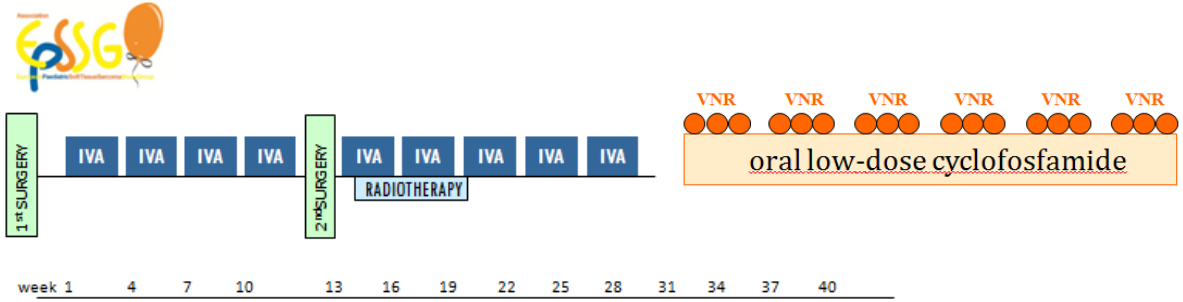
86,5% vs 73,7%

HR 0,52 · p = 0,0097

Il nuovo standard of care

Induzione intensiva + trattamento locale, seguiti da mantenimento con vinorelbina e ciclofosfamide orale

Maintenance chemotherapy in rhabdomyosarcoma: the new standard of care



Editorial

A home run for rhabdomyosarcoma after 30 years: What now?

Andrea Ferrari[1], Patrizia Gasparini[2] and Michela Casanova[1]

Tumori Journal
TJ Tumori Journal
Tumori Journal
1–7
© Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori 2019
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/0300891619888021
journals.sagepub.com/home/tmj
SAGE

Domanda aperta:

Da cosa dipende il beneficio del mantenimento nell'RMS 2005?

IPOTESI 1

Durata del trattamento

Prolungamento dell'esposizione ai citotossici, con dosi basse e frequenti e un possibile effetto anti-angiogenico

IPOTESI 2

Il farmaco in sé

Attività intrinseca dei farmaci usati nel mantenimento, in particolare della vinorelbina

VNR

Abbiamo provato a credere nella vinorelbina

Ipotesi di lavoro: anticiparla già alla fase di induzione, integrata nel backbone IVA

La VNR nel RMS

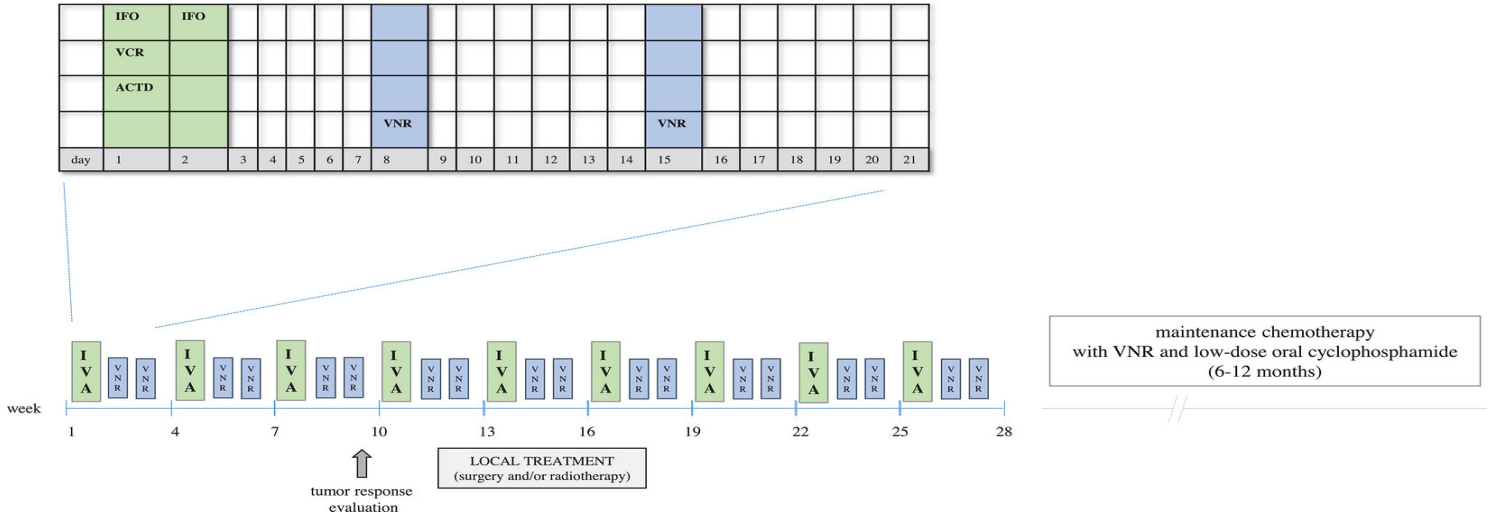
Studio	Popolazione	Schema	Risultati
Casanova et al., Cancer 2002 · INT	33 pz con sarcomi in progressione, 1998–2001	VNR 30 mg/m² e.v. g1, 8	PR in 6/12 RMS (5/6 A-RMS)
Casanova et al., Cancer 2004 · AIEOP	18 pz con RMS in progressione o recidiva, 2002–2003	VNR 15–25 mg/m² e.v. g1, 8, 15 + CYC 25 mg/m²/die p.o.	1 CR + 6 PR / 17 RMS
Kuttesh et al., Pediatr Blood Cancer 2009 · COG	55 pz con tumori solidi, 1998–2002	VNR 30–33,75 mg/m² settimanale × 6 sett., ogni 8 sett.	1 CR + 2 PR / 11 RMS
Minard-Colin et al., Eur J Cancer 2012 · SFCE	117 pz con tumori solidi recidivati/refrattari, 2003–2008	VNR 25 mg/m² e.v. g1, 8, 15 + CYC 25 mg/m²/die p.o.	4 CR + 14 PR / 50 RMS
Bisogno et al., Lancet Oncol 2019 · EpSSG RMS 2005	371 pz con RMS ad alto rischio, randomizzati al mantenimento, 2006–2016	VNR 25 mg/m² e.v. g1, 8, 15 + CYC 25 mg/m²/die p.o.	**OS a 5 anni 86,5% vs 73,7% con mantenimento**

CYC = ciclofosfamide · A-RMS = RMS alveolare

Schema VIVA

Vinorelbina intercalata al backbone IVA · cicli ogni 21 giorni × 9, poi mantenimento

Ifosfamide (IFO)	Vincristina (VCR)	Actinomicina-D (ACTD)	Vinorelbina (VNR)
3 g/m²/die	**1,5 mg/m² (max 2 mg)**	**1,5 mg/m² (max 2 mg)**	**25 mg/m² e.v.**
Giorni 1, 2	Giorno 1	Giorno 1	Giorni 8, 15



Criteri di inclusione

I pazienti a prognosi peggiore (stratificazione EpSSG RMS 2005)

High-risk RMS

- E-RMS IRS gruppo II–III, sede sfavorevole, > 5 cm
- Età ≥ 10 anni
- E-RMS N1
- A-RMS N0

Very high-risk RMS

- A-RMS N1

RMS metastatico

- Metastasi a distanza all'esordio

Criteri generali

Età tra 6 mesi e 21 anni	Diagnosi tra gennaio 2020 e dicembre 2025	Diagnosi istologica centralizzata	Nessun trattamento sistemico o radioterapico precedente

Popolazione dello studio

45
pazienti arruolati

14 anni
età mediana (range 6 mesi – 21 anni)

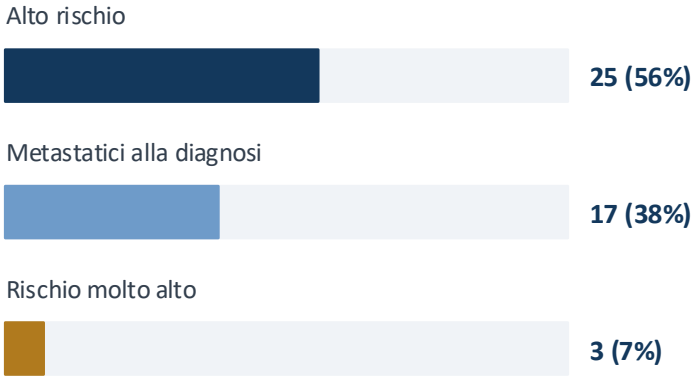
25 (56%)
femmine

Istotipo



- Alveolare (fusion+) **24 (53%)**
- Embrionale (fusion–) **17 (38%)**
- Fusato-sclerosante (MYOD1) **4 (9%)**

Categoria di rischio alla diagnosi



Fattibilità

45
pazienti avviati a VIVA

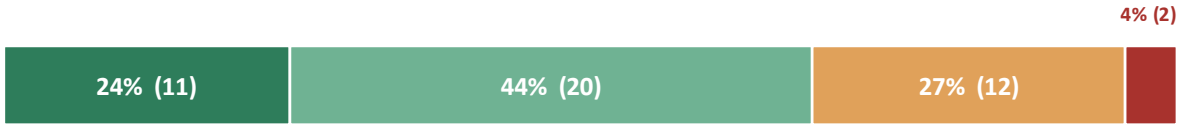
40 / 45 (89%)
completano i 9 cicli di induzione

40 / 40 **100%**
passano al mantenimento come da protocollo

Aderenza posologica alla vinorelbina

18 dosi previste per paziente (giorni 8 e 15 × 9 cicli) · modifica = riduzione od omissione di una dose

69% **dei pazienti (31/45) senza modifiche o con modifiche solo marginali**



Marginale: < 25% delle dosi (≤ 4 su 18)

Significativa: ≥ 25% (≥ 5)

0 **interruzioni per tossicità**

Le 5 interruzioni preococi sono avvenute per PD. Le 2 progressioni ultra-precoci in RMS a cellule fusate/sclerosante (MYOD1).

Tossicità ematologica: attesa e gestibile

Tossicità (grado ≥ 3)	% cicli	% pazienti (≥ 1 evento)
Neutropenia	**70%**	100%
Anemia	**21%**	64%
Piastrinopenia	**7%**	20%
Neutropenia febbrile	**5%**	22%

Terapia di supporto:

- 51% G-CSF (gg 9-12)
- 16% trasfusioni di EC
- 16% ricoveri ospedalieri

Tossicità non ematologica: rara

Neurotossicità periferica

0 casi G ≥ 3

L'aggiunta della vinorelbina alla vincristina non ha prodotto neurotossicità periferica cumulativa o potenziata.

Eventi avversi non ematologici G ≥ 3

Sepsi	3 episodi
Mucosite	1 episodio
Nausea / vomito	1 episodio
Convulsioni	1 episodio
Sindrome da lisi tumorale	1 episodio
Candidosi	1 episodio

Mortalità correlata al trattamento: 0%

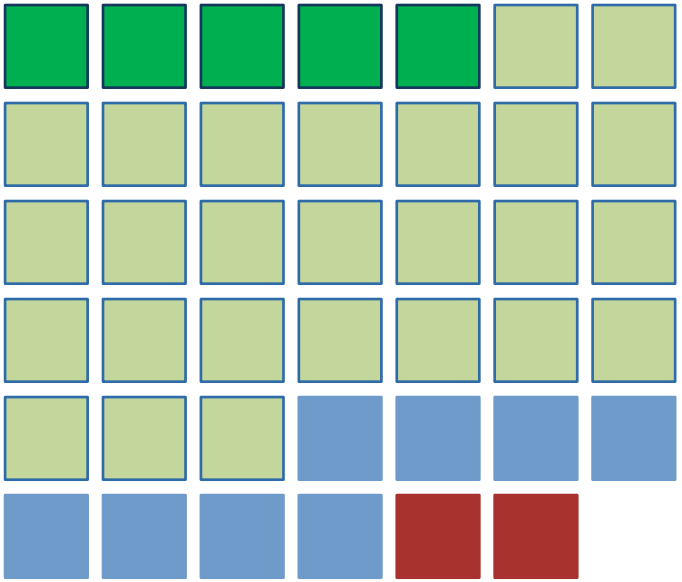
Nessun decesso tossico né evento avverso life-threatening

Endpoint primario: risposta dopo 3 cicli

ORR **95%**

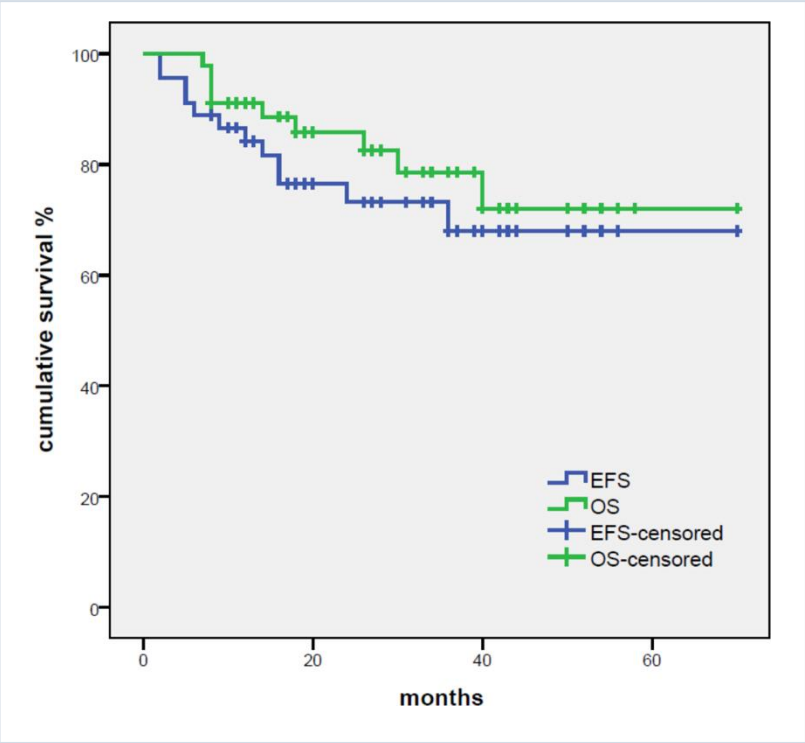
41 pazienti valutabili · 4 non valutabili (IRS I–II dopo resezione iniziale)

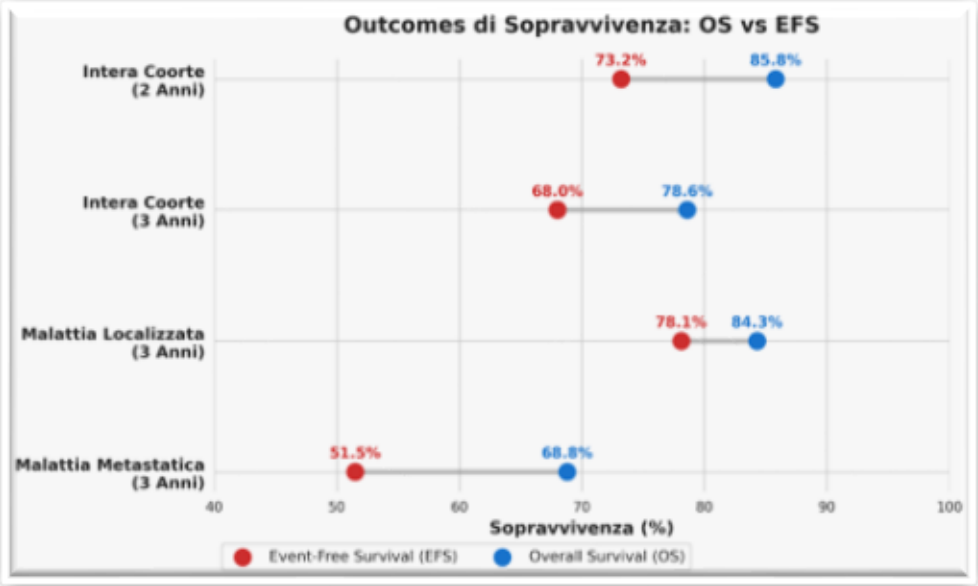
Risposta completa (CR)	**5 pz · 12%**
PR maggiore (≥ 2/3)	**26 pz · 63%**
PR minore (< 2/3)	**8 pz · 20%**
Progressione (PD)	**2 pz · 5%**



Outcomes: OS e EFS

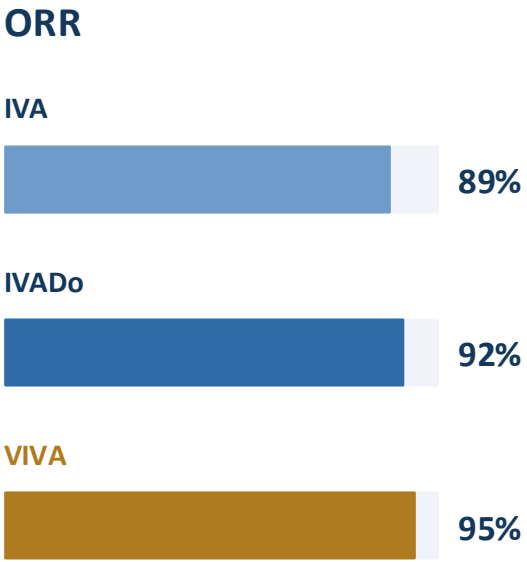
Follow-up mediano 28 mesi (range 9–70) · 12 eventi, 9 decessi





EpSSG RMS 2005: OS a 5 anni 86%

Discussione: aspettiamo lo studio randomizzato COG



Confronto non randomizzato: da interpretare con cautela

Received: 13 May 2020 | Revised: 12 July 2020 | Accepted: 29 July 2020
DOI: 10.1002/pbc.28649
Pediatric Blood & Cancer
ONCOLOGY: BRIEF REPORT

VIVA (vinorelbine, ifosfamide, vincristine, actinomycin-D): A new regimen in the armamentarium of systemic therapy for high-risk rhabdomyosarcoma

Andrea Ferrari[1] | Stefano Chiaravalli[1] | Marco Zecca[2] | Santina Recupero[2] | Silvia Pascale[3] | Luca Bergamaschi[1] | Michela Casanova[1]

Ferrari A, et al. Pediatr Blood Cancer 2020;67:e28649

ARST2031: A study to compare early use of vinorelbine and maintenance therapy for patients with high risk rhabdomyosarcoma.

Authors: Wendy A Allen-Rhoades, Leo Mascarenhas, Wei Xue, Sarah S. Donaldson, Dana Casey, John Frederick Shern, Erin R. Rudzinski, Stephen Skapek, David A. Rodeberg, Timothy Lautz, Archana Shenoy, Irit Maianski, Sireesha Yedururi, Kim Maxa, Brian D. Crompton, Lindsey Fricke, Zhong Su, Douglas James Harrison, and Rajkumar Venkatramani SHOW FEWER | AUTHORS INFO & AFFILIATIONS

J Clin Oncol 40, TPS11591(2022) • Volume 40, Number 16_suppl • DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.TPS11591

VAC vs VINO-AC · arruolamento settembre 2021 – giugno 2026

Take-home messages

01

Lo schema VIVA si è dimostrato **sicuro, fattibile e attivo** nei pazienti pediatrici e giovani adulti con RMS ad alto rischio.

02

Risposta obiettiva e sopravvivenza si confrontano favorevolmente con IVA e IVADo dell'EpSSG RMS 2005, pur con i limiti di un disegno non randomizzato e di un follow-up breve.

Se dovete ricordare una cosa sola…

! **La vinorelbina in induzione è fattibile e attiva: ora aspettiamo il trial randomizzato COG.**

Grazie per l'attenzione

V I V A

RESEARCH ARTICLE

The VIVA Regimen (Vinorelbine, Ifosfamide, Vincristine, and Actinomycin-D) for High-Risk Rhabdomyosarcoma: Feasibility and Outcomes From a Single-Institution Study

Andrea Ferrari[1,2] | Stefano Chiaravalli[1] | Walter Ferrari Bravo[1] | Sabina Vennarini[3] | Marco Fiore[4] | Carlo Morosi[5] | Roberto Luksch[1] | Monica Terenziani[1] | Filippo Spreafico[6] | Cristina Meazza[1] | Marta Podda[1] | Veronica Biassoni[1] | Elisabetta Schiavello[1] | Nadia Puma[1] | Giovanna Gattuso[1] | Giovanna Sironi[1] | Olga Nigro[1] | Valeria Colombo[1] | Vittoria Hassan[1] | Maura Massimino[1] | Luca Bergamaschi[1] | Michela Casanova[1]

[1]Pediatric Oncology Unit, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy | [2]Department of Oncology and Hemato-oncology, University of Milan, Milan, Italy | [3]Pediatric Radiotherapy Unit, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milan, Italy | [4]Department of Surgery, Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy | [5]Radiology Department, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy | [6]Oncology Unit, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genoa, Italy