Tumori cerebrali pediatrici e radioterapia del futuro

Imaging, adattamento e biologia al servizio della cura

Dott.ssa Sabina Vennarini

Medico Radiologo – Radioterapista Oncologo Pediatrico
Unità di Radioterapia Pediatrica
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano
sabina.vennarini@istitutotumori.mi.it | sabina.vennarini@gmail.com

AIEOP
ASSOCIAZIONE ITALIANA EMATOLOGIA ONCOLOGIA PEDIATRICA

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

Disclosures of Sabina Vennarini

Nessun conflitto di interesse da dichiarare

No disclosures to declare

Dal controllo della malattia all'equilibrio

La crescente sopravvivenza dei bambini e degli adolescenti con tumore cerebrale ha cambiato gli obiettivi della radioterapia

Efficacia oncologica

Controllo locale e sistemico della malattia, senza compromessi sulla guarigione

Preservazione dei tessuti sani

Ridurre dose e volumi irradiati su cervello in sviluppo, ipofisi, coclee, ippocampi

Qualità della vita a lungo termine

Crescita, autonomia, scuola, lavoro: **il bambino di oggi è l'adulto di domani**

Il prezzo della cura: gli effetti tardivi

Neurocognitivi

Memoria, attenzione, velocità di elaborazione

Endocrini e crescita

Deficit ipofisari, crescita staturale, pubertà

Uditivi

Ipoacusia, soprattutto in associazione al platino

Vascolari

Vasculopatia cerebrale, rischio di eventi ischemici

Secondi tumori

Rischio legato a dose e volume irradiato

Psicosociali

Scuola, relazioni, indipendenza, lavoro

Tre dimensioni complementari



Imaging

Multimodale e quantitativo: da contorno del bersaglio a fonte dinamica di informazioni



Adattamento

Trattamento che segue l'evoluzione anatomica e, in prospettiva, biologica



Biologia

Caratterizzazione molecolare per una radioterapia stratificata sul rischio



Cura su misura

Nessuna delle tre basta da sola: il valore nasce dalla loro integrazione

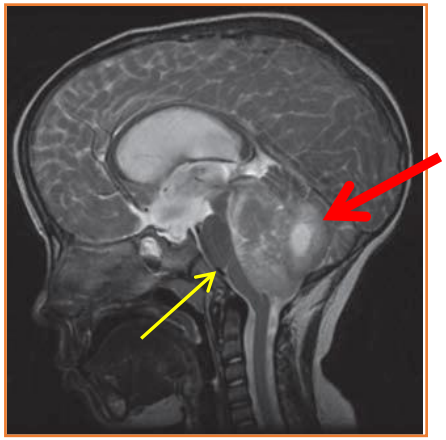
Imaging: da mappa a fonte di informazioni



Scelta della tecnica di irradiazione Fotonica o Protonica in funzione: Anatomia Radiologica

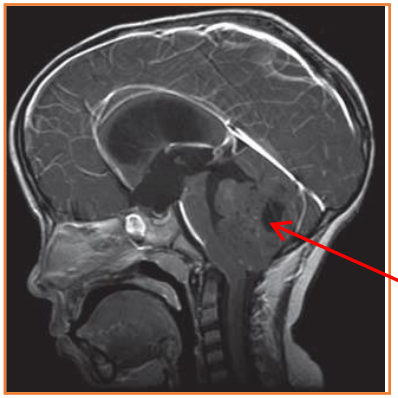
- *Forma e dimensioni del target*
- *Sede – rapporti e numero degli OAR intorno al target*

Definizione anatomica target-OAR



Immagini di un bambino di 5 anni con un tipico medulloblastoma della fossa posteriore.
Immagine sagittale pesata in T2: voluminosa massa eterogenea parzialmente cistica originata dal verme cerebellare, che disloca anteriormente il tronco encefalico, con associata dilatazione ventricolare

T1-GD



L'immagine pesata in T1 con mezzo di contrasto mostra **minimo enhancement**, reperto frequente!

No infiltrazione del tronco

Ax T2



IMPERATIVO FUNZIONALE METABOLICO

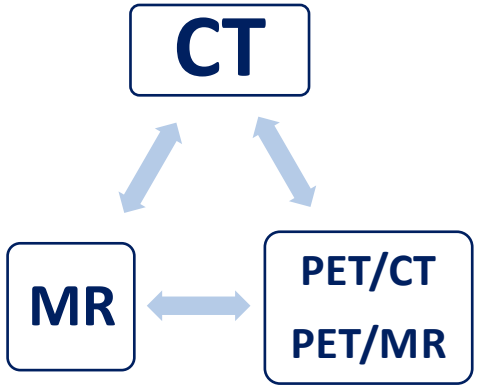
\+

ADC

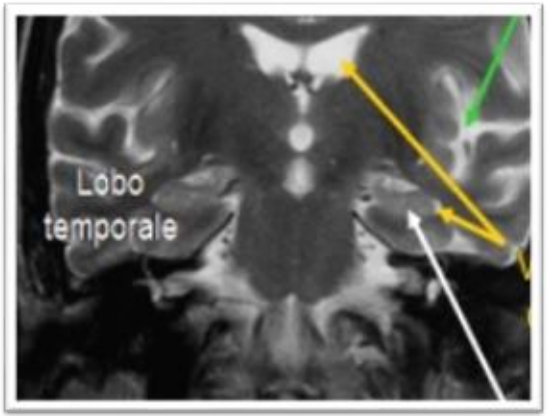
- conformazione della dose erogata
- precisione balistica dei fasci di trattamento soprattutto protonici



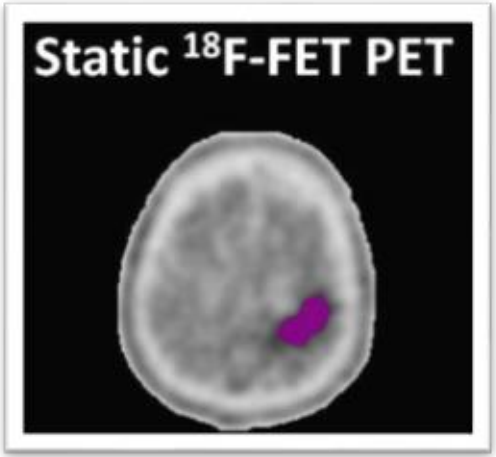
Necessità di un imaging multimodale e avanzato!



Necessità di un Imaging Anatomico-Funzionale-Metabolico!



OAR



Target

Accuratezza nella definizione dei volumi bersaglio tumorali da irradiare e dei tessuti sani da risparmiare dall'irradiazione

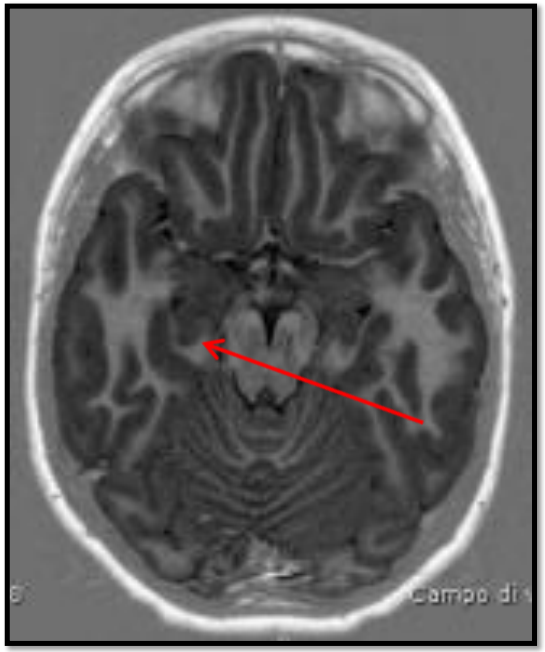
Quali immagini utilizzare per ottimizzare un trattamento di radioterapia avanzata?

Due punti di riflessione per la RM di planning , protocollo di acquisizione in funzione della patologia!

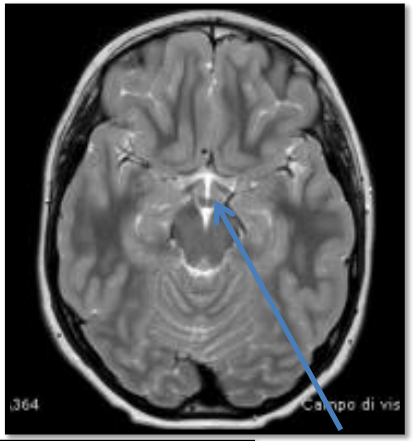
- ***Target:*** contornazione accurata per il controllo locale

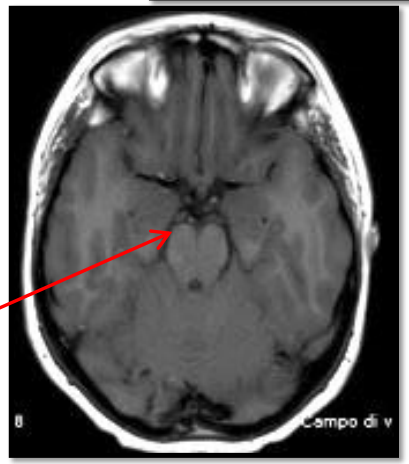
- ***Identificazione degli organi a rischio***
  - Sequele tardive anche su OAR senza vincoli di dose definiti
  - **Imaging adeguato → prognosi condivisa con i genitori prima del trattamento**

RM Ax T1 IR



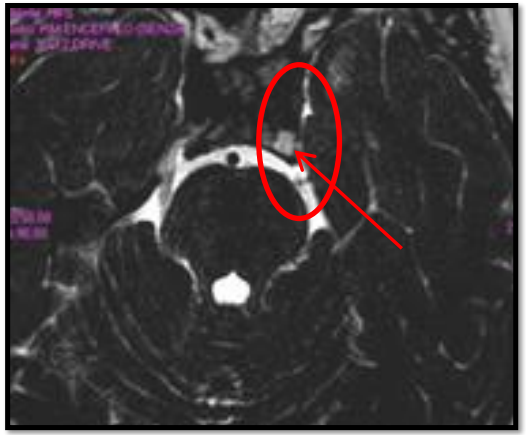
RM Ax T2

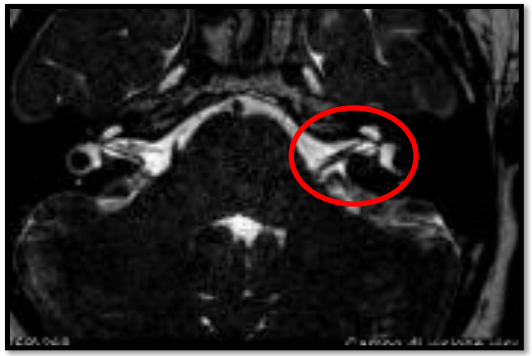




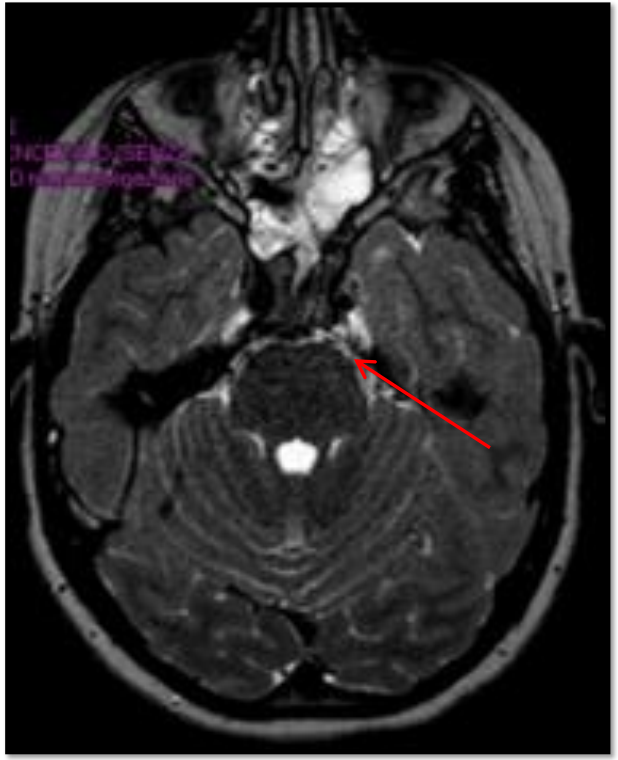
Ax 3D T1
Neuronavigazione

RM Ax 3D T2 Drive



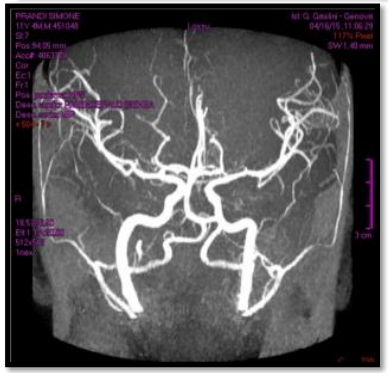


RM Ax 3D T2 Neuronavigazione

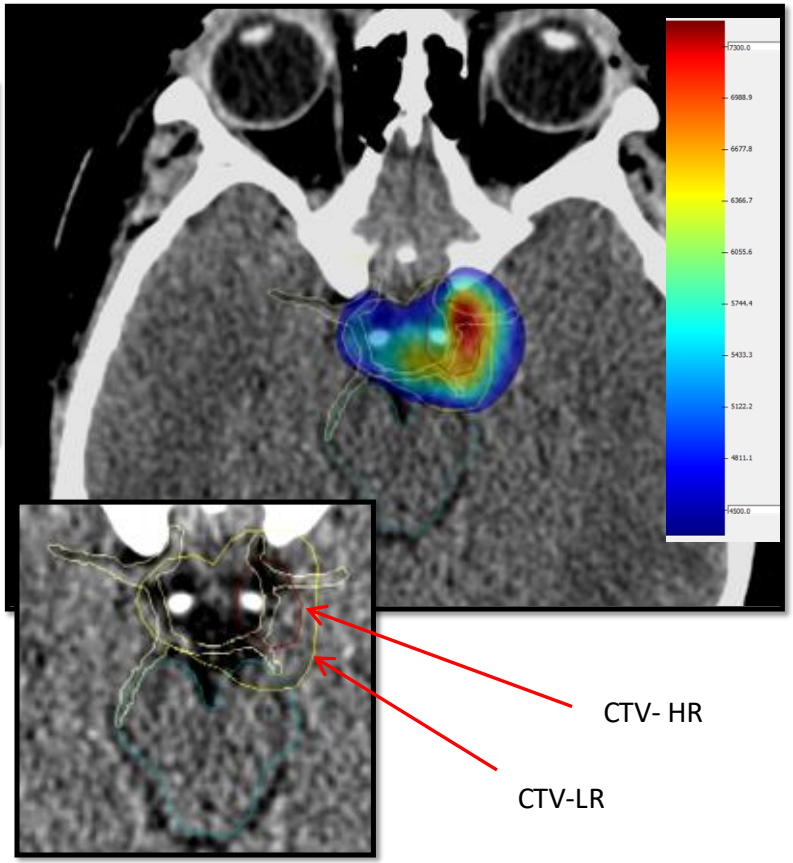


Angio-RM Planning



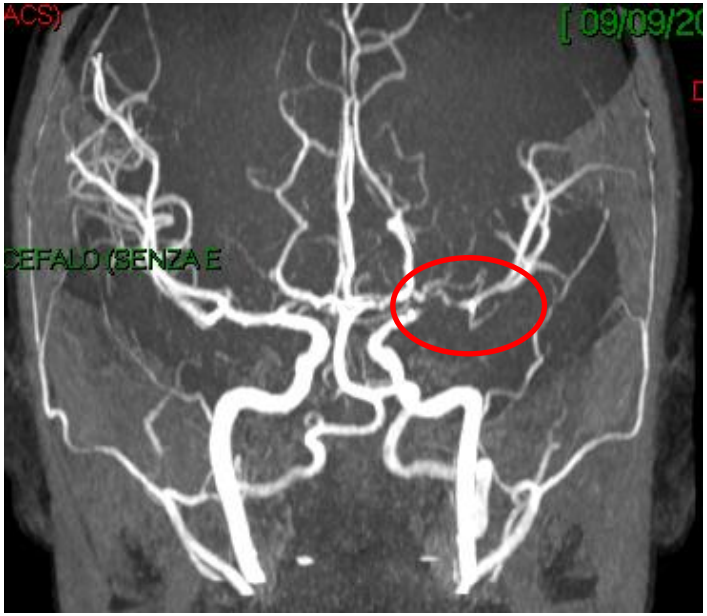


AX MIP

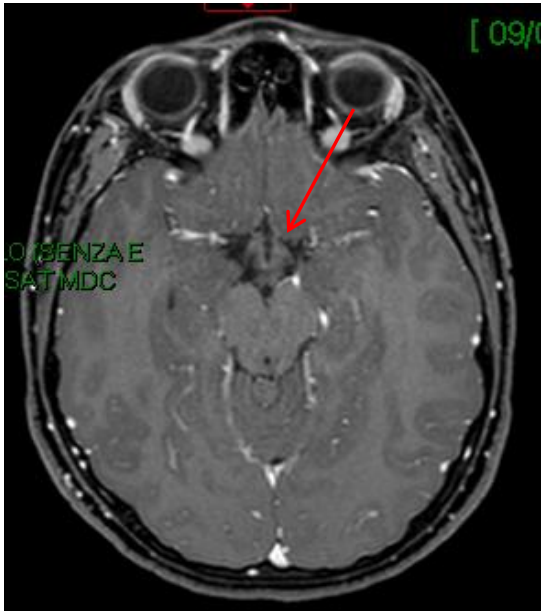


Effetto tardivo:

- **Angio-RM**: vasculopatia stenosante del segmento M1 dell'ACM sinistra, del segmento A1 di entrambe le ACA e del tratto intracavernoso distale dell'ACI sinistra ⇨ ***Moya-Moya iatrogena***



Angio-RM; Mip



Ax T1 3D FATSAT MDC

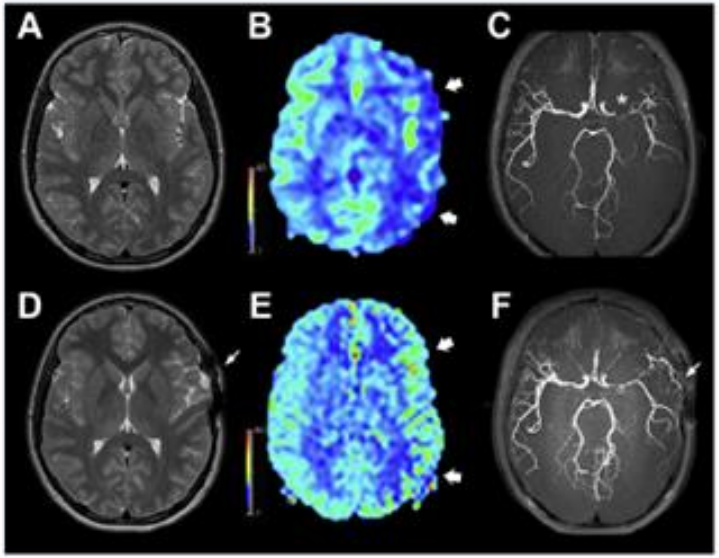


Figure 3. Representative T2-weighted images (**A, D**), arterial spin labeling (ASL)–cerebral blood flow (CBF) (**B, E**), and noncontrast magnetic resonance angiography (**C, F**) of preoperative (**A–C**) and postoperative (**D–F**) images in the 10-year-old patient with left MMS (*asterisk*) treated with surgical indirect revascularization (EDAS and left EMS) (*white arrow*). *Thick white arrows* indicate left frontal and parietal regions with reduced values of CBF before surgery (**B**). ASL-CBF map acquired 12 months after revascularization shows an improvement in CBF in left frontal and parietal lobe (*thick white arrows*, **E**). The color scale unit of the CBF maps is mL/100 mg/min.

Chirurgia: EDAS+EMS

rivascolarizzazione cerebrale indiretta mediante encefalo-duro-arterio-sinangiosi ed encefalo-mio-sinangiosi sinistra.

(Dr.M.Pavanello)

- Il paziente ha presentato **completa risoluzione** della cefalea, e **l'esame neurologico è risultato negativo**.
- L'angio-RM a 6 mesi dall'intervento ha mostrato **una vasculopatia stabile nel tratto intracavernoso dell'ACI sinistra e nei tratti A1 e M1 di ACA e ACM sinistre**.
- Segni di **neoangiogenesi chiaramente visibili** in prossimità del campo chirurgico.
- Sei mesi dopo, l'angio-RM ha mostrato una progressione della neoangiogenesi piale fronto-insulo-parietale sinistra, con miglioramento della perfusione nell'emisfero sinistro

CASE REPORT

Check for updates

Radiation-Induced Moyamoya Syndrome After Proton Therapy in Child with Clival Chordoma: Natural History and Surgical Treatment

Marcello Scala[1], Sabina Vennarini[2], Maria Luisa Garrè[3], Domenico Tortora[4], Marco Cianchetti[2], Francesco Fellin[2], Stefano Lorentini[2], Marco Pavanello[1]

Adaptive radiotherapy: un trattamento che evolve

Image guidance

Imaging in sala a ogni seduta

Intelligenza artificiale

Contornazione e TC sintetica rapide

Ripianificazione

Piano adattato all'anatomia del giorno

Verifica

Controllo qualità e dose accumulata

Oggi

Adattamento all'evoluzione anatomica (cisti, idrocefalo, edema, riduzione del residuo)

Domani

Adattamento alla risposta biologica

Precisione a misura di bambino



SGRT in CSI treatment in paediatric patients
RT-INT



Gestione del movimento

Guida di superficie e monitoraggio continuo della posizione durante l'erogazione (SGRT)

Meno anestesia

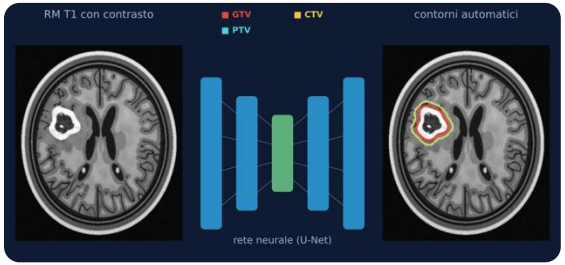
Percorsi di preparazione, gioco e realtà virtuale per ridurre la sedazione quotidiana

Margini ridotti

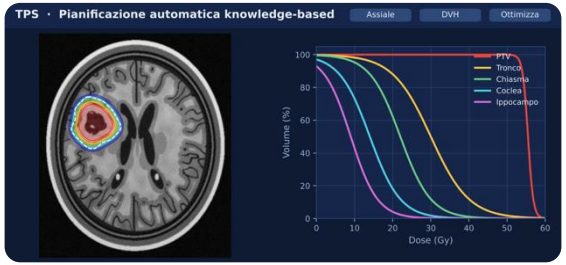
Più certezza sulla posizione = margini più stretti = meno tessuto sano irradiato

Adaptive Radiotherapy: il piano segue il paziente

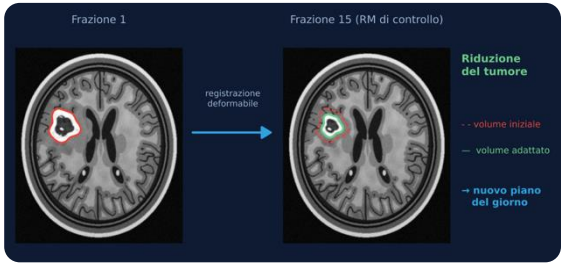
1 Intelligenza artificiale: contornazione e pianificazione



Autocontornazione con IA – OAR e volumi in pochi minuti, minore variabilità inter-osservatore

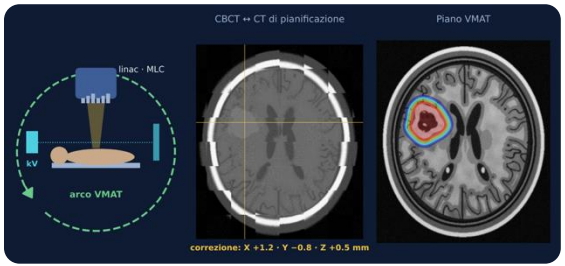


TPS e pianificazione automatica – piani knowledge-based, ottimizzazione rapida e riproducibile

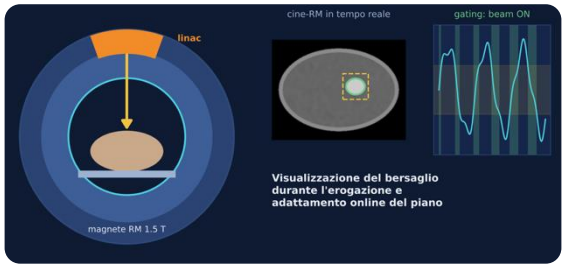


Ri-pianificazione adattiva – il tumore cambia in corso di trattamento: nuovo piano del giorno

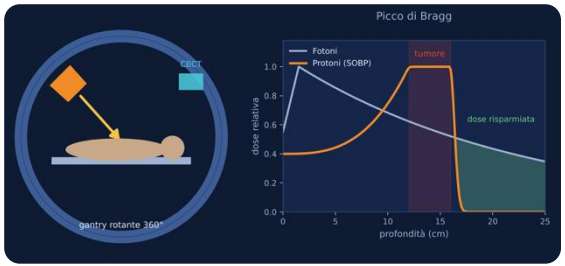
2 Gestione del movimento e image guidance: adattamento dei volumi tumorali



IGRT e VMAT su linac a fotoni – CBCT quotidiana per il setup, archi modulati sul tumore



MR-Linac – RM in tempo reale durante l'erogazione: gating e adattamento online



Protonterapia con IGRT – CBCT in sala e picco di Bragg: meno dose integrale ai tessuti in crescita

Ripianificazione adattiva basata su RM settimanali della cisti

Regione sellare-soprasellare

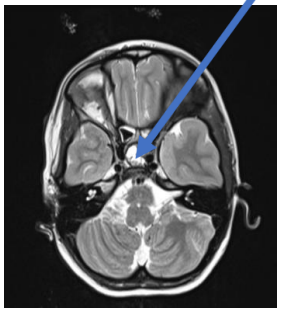
- circondato da >**OAR critici**, quali:
  - Vie ottiche
  - Strutture dell'asse ipotalamo-ipofisario
  - Vasi
  - Tronco encefalico
  - Lobi temporali
  - Ippocampi



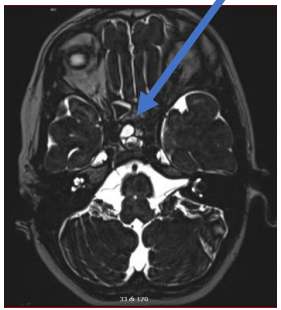


Angio-RM Ax

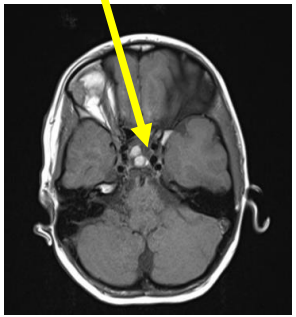
- Il craniofaringioma è composto da tre componenti: ***cistica***, ***solida*** e ***calcifica***.



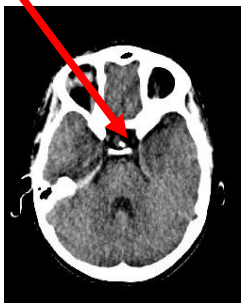
RM-Ax T2



RM-Ax CISS T2

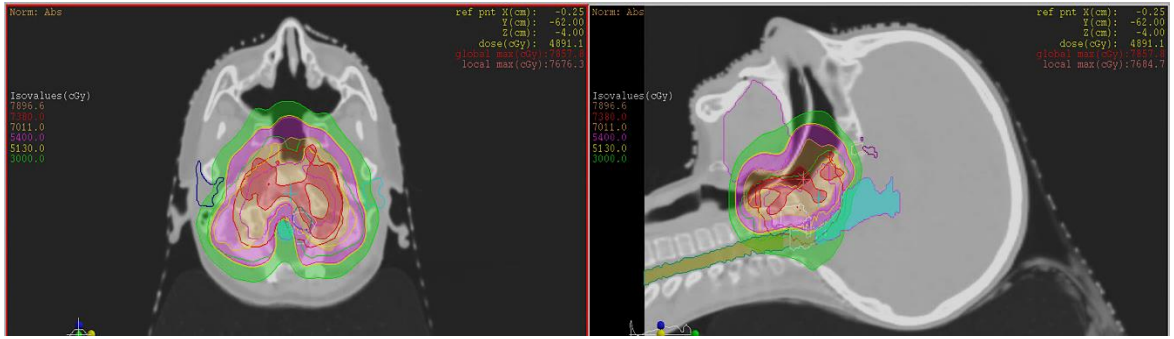


RM-Ax T1+mdc

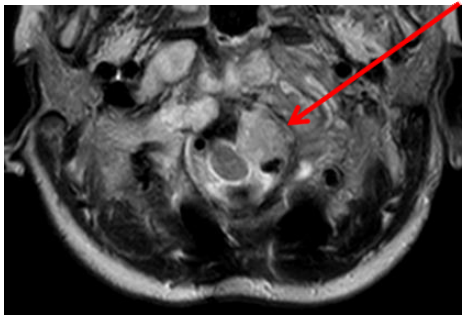


CT-Ax

Bambina di 10 anni con cordoma della base cranica







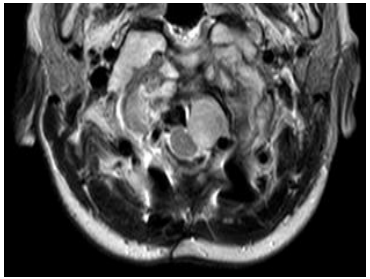
- Malattia residua macroscopica bilaterale al dente dell'epistrofeo
- Presenza di un nodulo para-bulbare sinistro con compressione e dislocamento del midollo spinale.

Imaging 1ª seduta PT
04/06/2015 - RM Ax T2

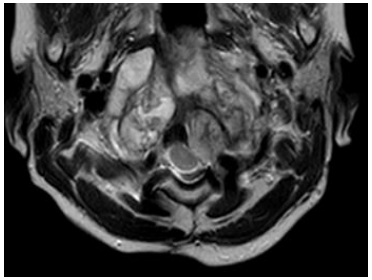
Concetto del Monitoraggio e della radioterapia in Protonterapia



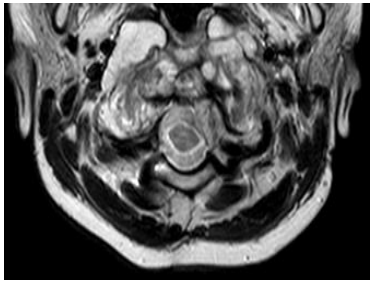
Monitoraggio RM (T2w)



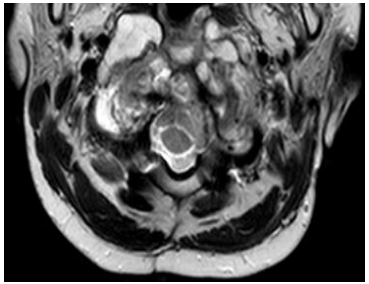
04/06 (1fx)
0 Gy RBE



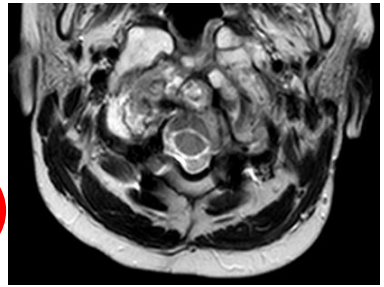
30/06 (18fx)
32,4 Gy RBE



16/07 (30fx)
54GyRBE

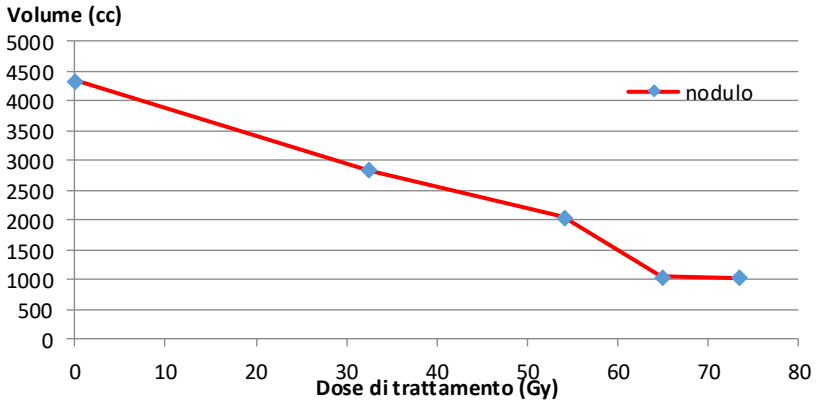


24/07 (36fx)
64,8GyRBE



31/07 (41fx)
***73,8Gy** RBE*

Riduzione della componente nodulare nel corso della protonterapia



Dose (Gy)	Nodulo (cc)
0	4336
32,4	2829
54	2051
64,8	1045
73,8	1043

76%

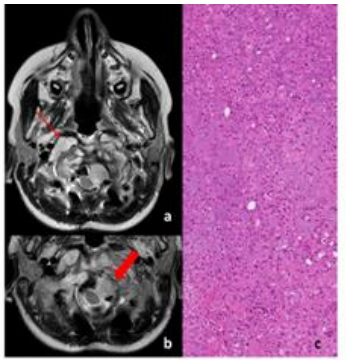


Figure 2. Pre-proton therapy images (representative T2-weighted MRI axial views (a) and (b)) and histologic examination after biopsy at the first diagnosis (c).

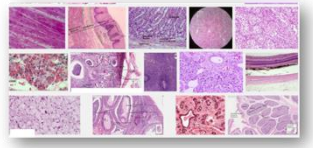
diagnostics MDPI

Interesting Images

Magnetic Resonance Imaging during Proton Therapy Irradiation Allows for the Early Response Assessment of Pediatric Chordoma

Sabina Vennarini [1,*], Dante Amelio [1], Stefano Lorentini [1], Giovanna Stefania Colafati [2], Antonella Cacchione [3], Rita De Vito [4], Andrea Carai [5], Benedetta Pettorini [6], Maurizio Amichetti [1] and Angela Mastronuzzi [3]

Diagnostics 2021, 11, 1117



Dalla diagnosi molecolare alla dose

La classificazione WHO CNS5 (2021) integra istologia e profilo molecolare: la stessa diagnosi istologica può nascondere malattie con prognosi molto diverse.

Rischio favorevole	**De-escalation: ridurre dose e volumi per limitare la tossicità** *es. medulloblastoma WNT*
Rischio intermedio	**Ottimizzare dose e tecnologia nel rispetto degli standard** *es. sottogruppi standard*
Rischio elevato	**Intensificazione mirata, integrata con le terapie sistemiche** *es. sottogruppi ad alto rischio*

Biologia: verso una radioterapia stratificata sul rischio

Diagnosi integrata WHO CNS5
istologia + profilo molecolare + metilazione

→

Stratificazione del rischio
sottogruppi molecolari e marcatori prognostici

→

Radioterapia personalizzata
dose · volume · timing · indicazione



▼ Riduzione della dose

- **MB WNT** – CSI ridotta a 18 Gy negli studi SIOP PNET5 MB e COG ACNS1422
- **EPN PF-B, ST-YAP1** – prognosi favorevole: de-escalation in valutazione

◆ RT posticipata o evitata

- **LGG con alterazione BRAF** – inibitori BRAF/MEK: la RT viene rinviata o evitata
- **MB SHH del lattante** – chemioterapia senza irradiazione craniospinale

▲ Intensificazione

- **MB Gr. 3 MYC-amp, SHH TP53-mut** – protocolli ad alto rischio (SIOP-HR-MB)
- **EPN PF-A con 1q+** – candidati a trattamenti intensificati
- **DMG H3 K27M** – RT standard + farmaci mirati, re-irradiazione

Medulloblastoma: quattro malattie, non una

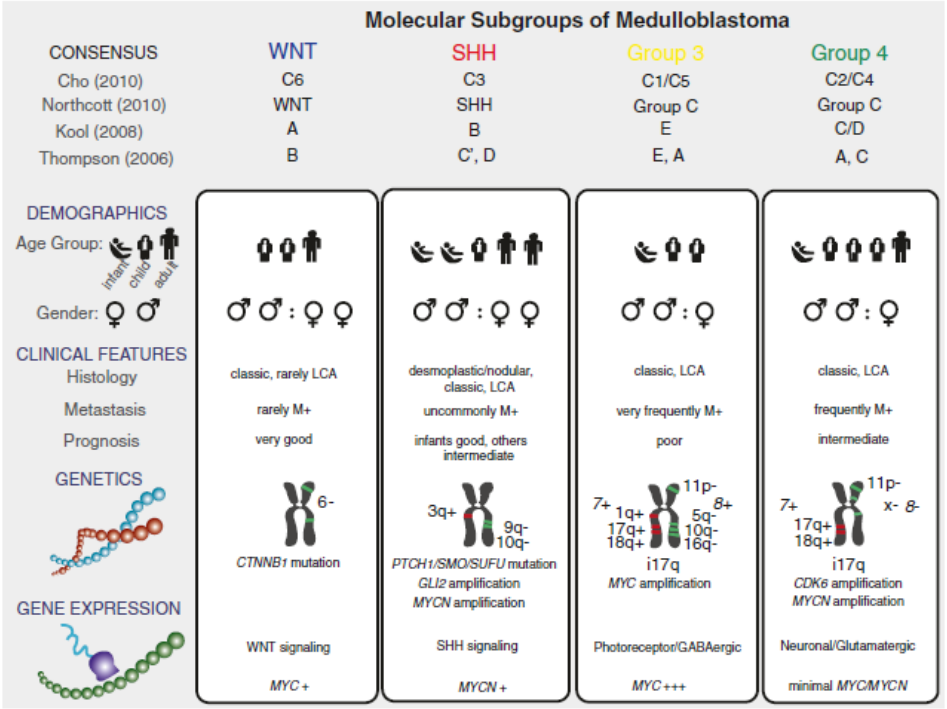


Fig. 6.1 Molecular subgroups of medulloblastoma. Four molecular subgroups have been identified in children. The patient demographic and tumor characteristics are presented (Taylor et al. 2012)

~10% — **WNT** · Sopravvivenza > 90%
CTNNB1 mutato, monosomia 6, raramente M+

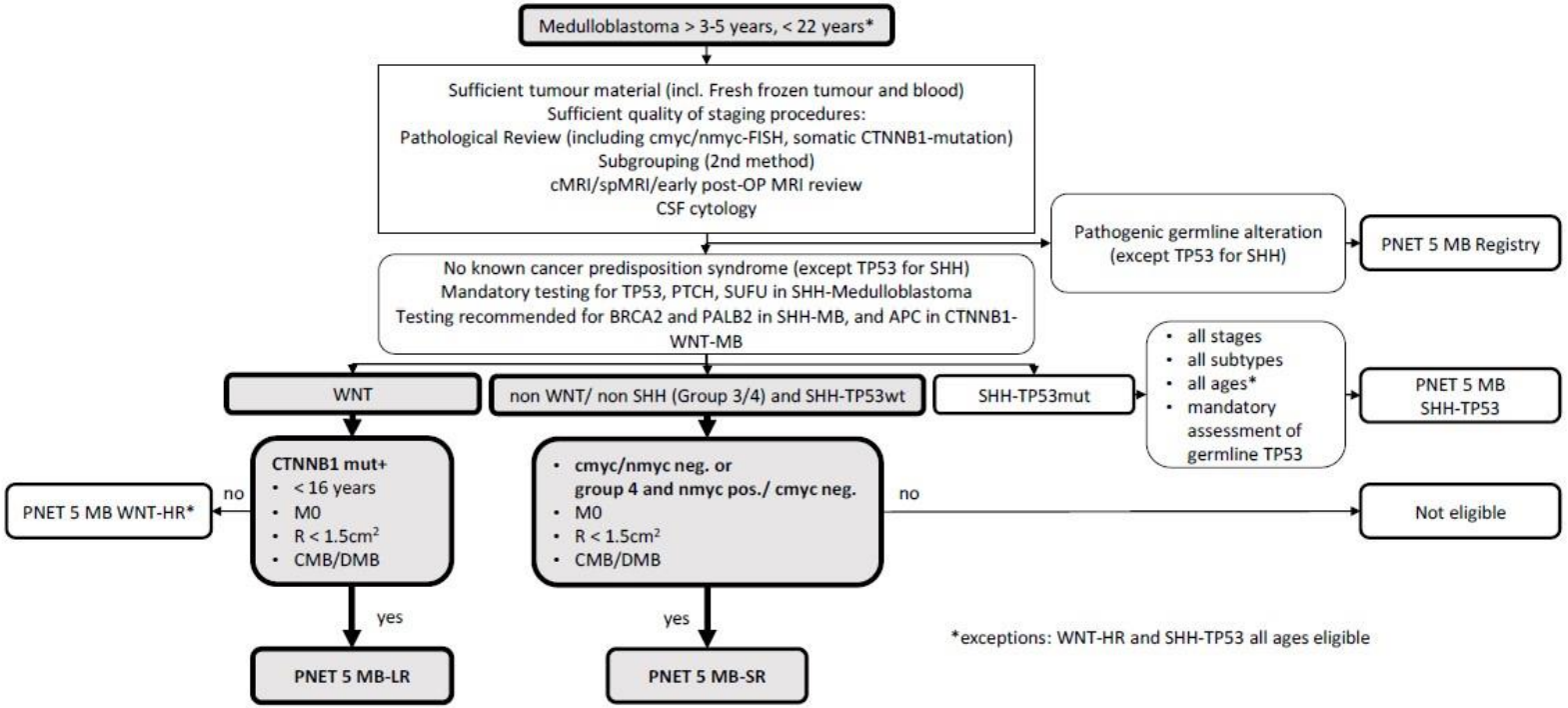
~30% — **SHH** · Lattanti e adulti
TP53 mutato (spesso germinale) = alto rischio

~25% — **Gruppo 3** · Prognosi peggiore
Amplificazione di MYC, M+ frequente

~35% — **Gruppo 4** · Il più frequente
Prognosi intermedia, i17q, MYCN/CDK6

Rischio standard: lo studio SIOP PNET5 MB

Arruolamento concluso · in attesa di SIOP-MB6

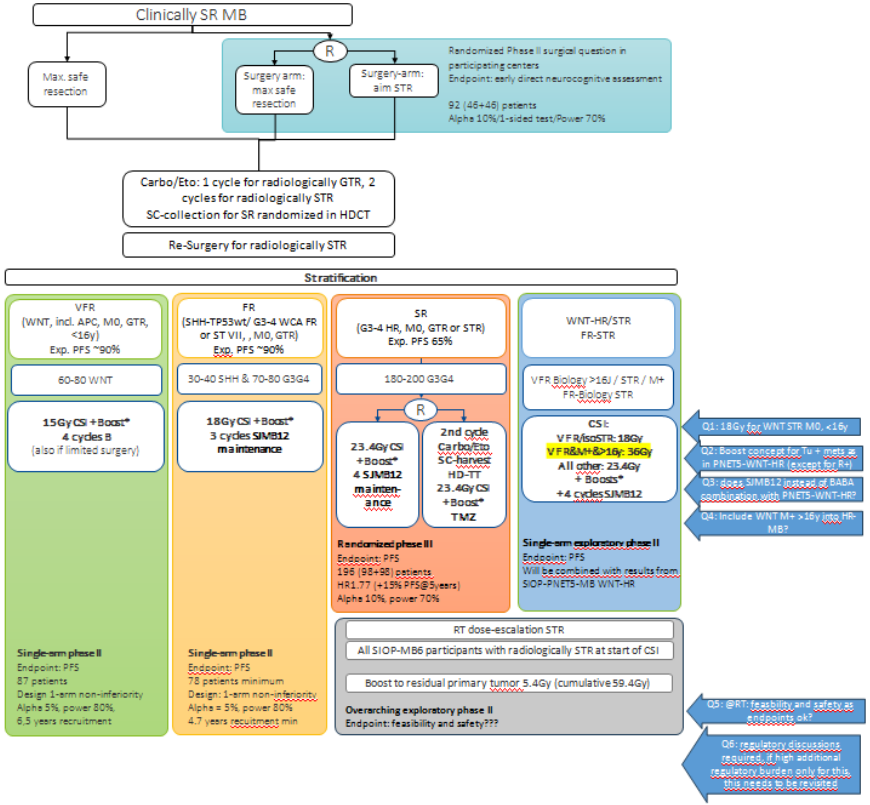


PNET5: cosa resta nella pratica clinica

PNET5 risk group	Treatment recommendation	Comment
Low-Risk	23,4 Gy CSI 54,0 Gy boost (total dose) 6 × maintenance therapy (e.g. BA BA BA)	**18 Gy CSI not justified outside the trial** VCR during RT: no evidence for the safety of omission (but efficacy not proven) Maintenance: 6 cycles BABABA reasonable (or national standard)
Standard-Risk	23,4 Gy CSI 54,0 Gy boost (total dose) 8 × maintenance therapy (e.g. BA BA BA BA)	**Carboplatin is not the current standard** VCR during RT: no evidence for the safety of omission (but efficacy not proven) Maintenance: 8 cycles BABA reasonable (or national standard)
WNT-High-Risk (WNT with any HR feature)	National HR concept	**CSI dose de-escalation not recommended outside clinical trials**
SHH-TP53 mutated (any clinical staging)	National HR concept	**Very-high-risk disease even in M0R0** **Germline analysis recommended** Therapy according to PNET5 SHH-TP53 arm can be considered (contact Till Milde for individual recommendation)

Messaggio pratico: fuori dagli studi lo standard resta CSI 23,4 Gy + boost a 54 Gy. La de-escalation si fa solo dentro un protocollo.

Il futuro: SIOP-MB6 nel rischio standard (≥ 5 anni)



15 Gy

Rischio molto favorevole
WNT (incl. APC), M0, < 16 anni

18 Gy

Rischio favorevole
SHH-TP53 wt, G3/G4 con aneuploidie favorevoli

23,4 Gy

Rischio standard G3/G4
Randomizzato: intensificazione chemio (HD-CT)

59,4 Gy

Residuo (STR)
Boost al residuo: studio di escalation di dose

Domanda chirurgica randomizzata: resezione massima sicura vs resezione subtotale programmata, con esito neurocognitivo

Alto rischio: lo studio SIOP-HRMB

SIOP Europe
the European Society for Paediatric Oncology

AN INTERNATIONAL PROSPECTIVE TRIAL ON HIGH-RISK MEDULLOBLASTOMA IN PATIENTS OLDER THAN 3 YEARS

SIOP High-Risk Medulloblastoma

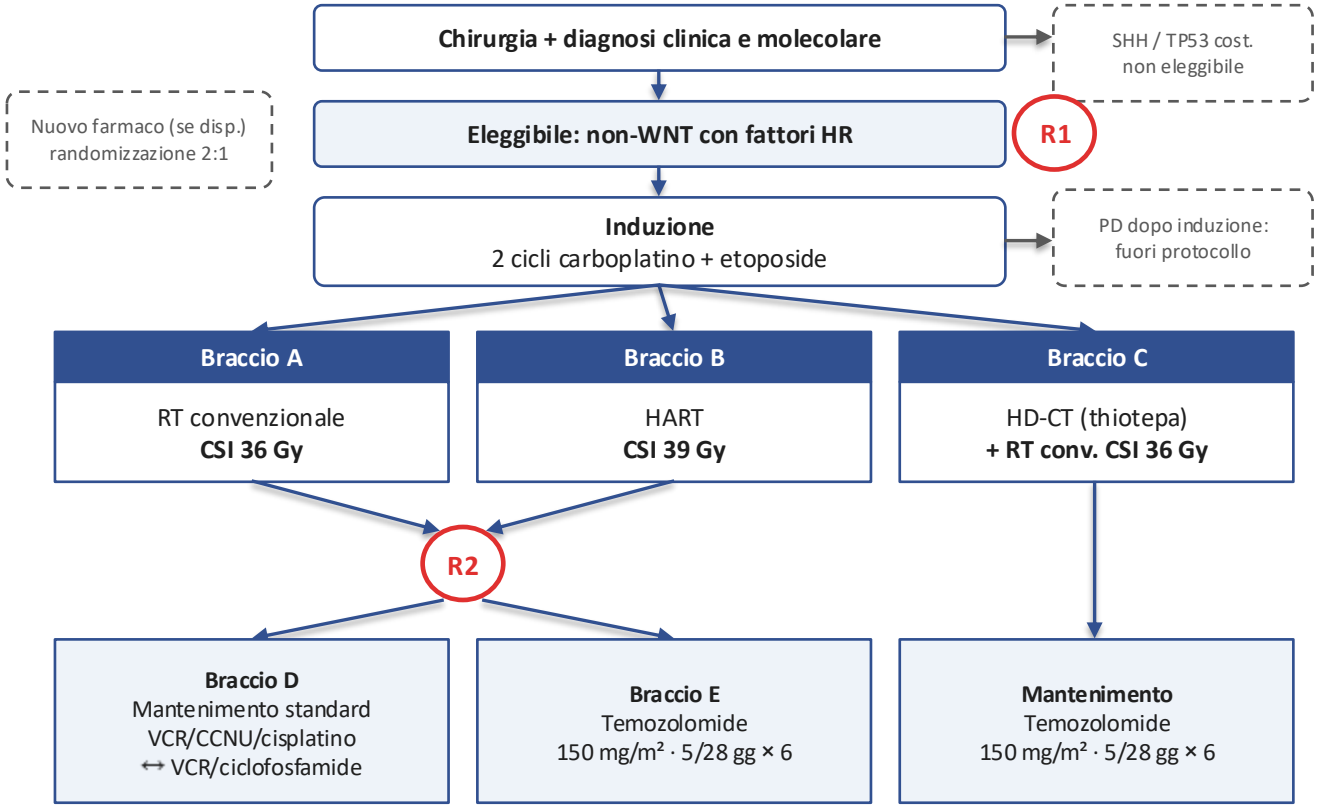
Protocol version 2.0a
5th June 2019

Fase III internazionale

> 3 anni, nessun limite superiore di età

Eleggibili: **non-WNT** con ≥ 1 fattore di alto rischio

Esclusi: **SHH / TP53 costituzionale**



Integrare i dati per decidere meglio

Il progresso è il beneficio clinico, non la tecnologia

- Clinici
- Radiologici
- Dosimetrici
- Biologici

Modelli predittivi e supporto alle decisioni

Dose

Quanta, e dove

Volumi

Cosa includere, cosa risparmiare

Tecnologia

Fotoni, protoni, ioni carbonio



Curare il tumore, proteggere il futuro del bambino

Trattamenti dinamici · biologicamente informati · individualizzati

Grazie per l'attenzione.

Un ringraziamento speciale a tutti i miei colleghi di INT-CNAO

AIEOP
ASSOCIAZIONE ITALIANA EMATOLOGIA ONCOLOGIA PEDIATRICA

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