

# **Suggerimenti per la gestione e trattamento di una recidiva di neuroblastoma (NB)**



**A cura del GDL-NB AIEOP**

**Versione 1 del 17 marzo 2024**

# **INDICE**

**1.0 INTRODUZIONE**

**2.0 SOPRAVVIVENZA NB IN ITALIA**

**3.0 DEFINIZIONE DI RECIDIVA**

**3.1 Stadiazione della recidiva**

**3.2 Profilazione genomica del tumore alla recidiva**

**3.3 Trattamento della recidiva**

**4.0 STUDI SPERIMENTALI FASI I/II**

**5.0 SCHEMI DI RE-INDUZIONE PER RECIDIVA DI NB ALTO RISCHIO**

**6.0 TERAPIA DI CONSOLIDAMENTO POST RECIDIVA**

**7.0 COMPOSIZIONE BOARD SCIENTIFICO**

**8.0 CRITERI DI ELEGGIBILITA' PER TERAPIA DI CONSOLIDAMENTO**

**ALLEGATO A Studi sperimentali aperti in centri AIEOP**

**ALLEGATO B Form per report Board Scientifico**

## 1.0 INTRODUZIONE

Il Neuroblastoma (NB) è il più frequente tumore solido extra cranico dell'età pediatrica, colpisce in genere bambini in età prescolare con un picco d'incidenza intorno ai 2 anni. In Italia, ogni anno si registrano circa 130-140 nuovi casi, con una distribuzione geografica uniforme sul territorio nazionale. L'età alla diagnosi e la presenza di metastasi all'esordio rappresentano le uniche variabili prognosticamente indipendenti. Tra i fattori biologici solo l'amplificazione di MYCN è in grado di influenzare la prognosi indipendentemente dallo stadio di malattia all'esordio. Circa il 50% dei bambini che si ammalano di NB presenta una malattia metastatica in genere con coinvolgimento di midollo osseo – scheletro e linfonodi distanti, nel restante 50% il NB può essere localizzato alla sede di origine sotto forma di una massa tumorale suscettibile o meno di chirurgia d'emblee; inoltre in una piccola percentuale di casi (che interessa bambini sotto l'anno di età) la malattia può presentare un "pattern" di metastatizzazione molto peculiare e regredire spontaneamente. La classificazione in uso dal 2010 per il NB è quella INRG in cui sostanzialmente si identifica una malattia a basso rischio, a rischio intermedio e ad alto rischio. Fig. 1

**Fig 1 Classificazione INRG**

| Stage | Description  |
|-------|--|
| L1    | Localized tumor not involving vital structures as defined by the list of image-defined risk factors and confined to one body compartment |
| L2    | Locoregional tumor with presence of one or more image-defined risk factors   |
| M     | Distant metastatic disease (except stage MS)   |
| MS    | Metastatic disease in children younger than 18 months with metastases confined to skin, liver, and/or bone marrow                        |

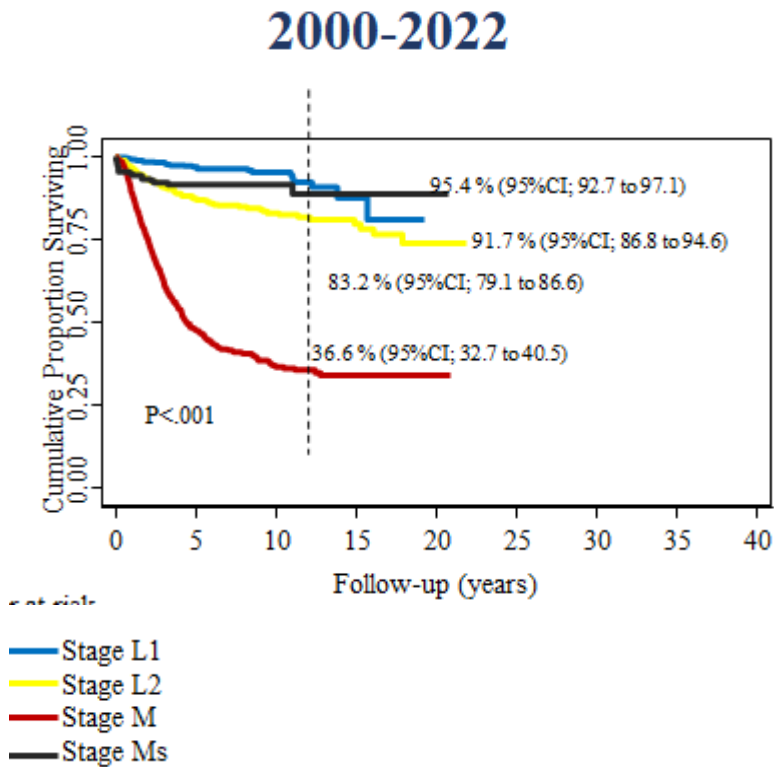
NOTE. See text for detailed criteria. Patients with multifocal primary tumors should be staged according to the greatest extent of disease as defined in the table.

The diagram illustrates the mapping of INRG stages to risk groups. A blue box points to L1 and L2 as "NB localizzato L1 o L2" with "Rischio basso o intermedio". A red box points to M as "NB > 1y metastatico M" with "Alto rischio". An orange box points to MS as "Ms" with "Basso rischio".

## 2.0 SOPRAVVIVENZA

La Sopravvivenza Complessiva (SC) del NB in Italia a 3 anni dalla diagnosi è di circa il 75%, nello specifico è di circa il 45% per le forme ad alto rischio e superiore all'80% nelle forme a rischio basso o intermedio. Questi risultati sono stati ottenuti grazie alla sempre miglior conoscenza della malattia, alla definizione di fasce di rischio più precise e all'applicazione di protocolli terapeutici internazionali sempre più articolati nell'ambito della cooperazione europea SIOPEN. Per i dettagli della terapia di prima linea si rimanda al protocollo LINES e NB-AR01 che hanno regolamentato il trattamento del NB in Europa negli ultimi 15 anni. La SC del NB proiettata a lungo termine utilizzando i dati nazionali estrapolati dal RINB è dettagliata in Fig 2.

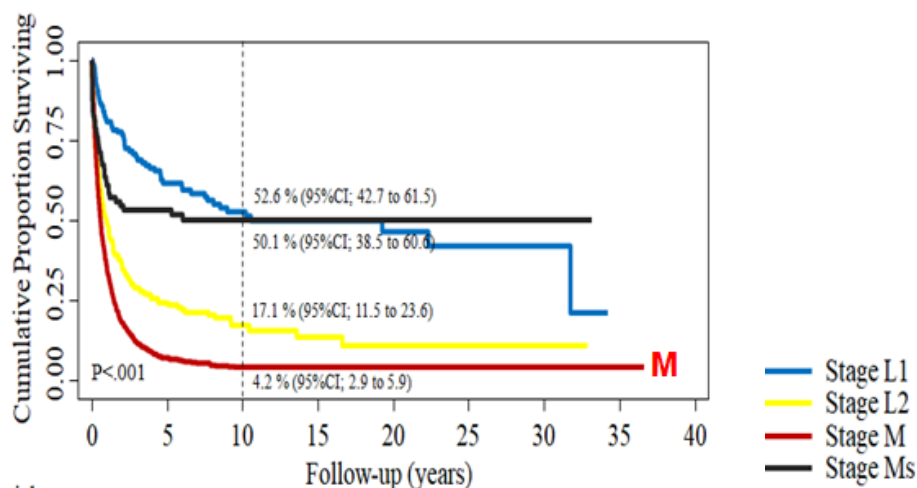
Fig 2. SC del NB in Italia



### 3.0 RECIDIVA DI MALATTIA

Per recidiva si intende la ricomparsa della malattia dopo acquisizione di uno stato di remissione completa (RC) dalla fine del trattamento di prima linea. La recidiva può essere locale, metastatica o combinata. Non sono oggetto del presente documento le progressioni di malattia (PM) incorse durante la prima linea di trattamento o la malattia refrattaria/non responsiva. La possibilità di recuperare una recidiva di NB ad oggi è piuttosto bassa e non è migliorata almeno in Italia negli ultimi 15 anni. Fig 3.

Fig3. Sopravvivenza complessiva (SC) dopo recidiva di NB in Italia



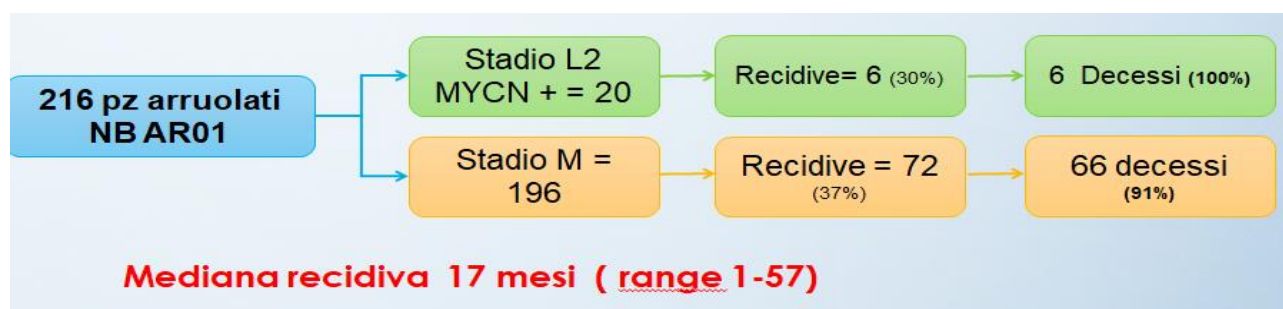
Circa il 30% dei bambini con NB alto rischio (stadio M o L2 MYCN +) sviluppa una recidiva di malattia, nelle forme a rischio basso o intermedio la percentuale oscilla invece tra il 15 e il 17%. Nel rischio intermedio, le recidive si manifestano in genere in bambini arruolati al gruppo 8 del protocollo LINES (età > 18 mesi, tumore localizzato ma inoperabile e istologia aggressiva), nei quali è probabile possano esistere altre variabili (vedi SCA) in grado di influenzare la prognosi oggi ancora oggetto di studio. Tipo e frequenza di recidive per tipologia di pazienti nel quinquennio 2012-2017 in Italia sono dettagliate in Fig 4.

**Fig 4. Quinquennio 2012 – 2017. Recidive di NB in Italia**

#### Recidive casi rischio basso ed intermedio



#### Recidive casi alto rischio



Attualmente non esistono a livello nazionale ed internazionale protocolli standardizzati e condivisi per il trattamento di una recidiva di NB, in generale la scelta di un determinato schema di terapia di salvataggio è condizionata dalla pregressa storia del paziente, dal tipo di recidiva, dalla tempistica con la quale è insorta, dal background culturale del team che ha in cura il paziente, dalle facilities presenti nel centro. Lo scopo del presente documento è quello di fornire suggerimenti per il management e trattamento di una recidiva di NB al fine di uniformare quanto più possibile nei centri AIEOP le procedure da mettere in atto.

### **3.1 Stadiazione della recidiva**

In caso di recidiva è necessario provvedere alla ri-stadiazione della malattia, questa deve prevedere :

1. Imaging della sede di recidiva (TC/RMN/Ecografia)
2. Valutazione osteo-midollare (2PM + 2 BOM)
3. Scintigrafia con I-123 MIBG/Dopa-pet, se negative, è indicato l'uso di FDG-PET
4. Dosaggio degli acidi urinari VMA/HVA su minzione

### **3.2 Profilazione genomica del tumore**

E' noto da tempo che un tumore che recidiva modifica il suo assetto genomico, il NB è tra i tumori pediatrici il meno mutageno, nonostante ciò in alcuni casi (circa il 15%) alla ripresa di malattia può presentare mutazioni "targetabili" con farmaci biologici, attualmente disponibili in commercio che possono essere utilizzati in associazione o meno a chemioterapia. In Italia da alcuni anni è attivo lo studio PREME per la medicina di precisione nel NB in grado di fornire nell'arco di 3-4 settimane i risultati dello studio genomico del tumore. La profilazione genomica può essere effettuata su campione tumorale o su midollo osseo infiltrato (sangue midollare) se necessario opportunamente arricchito con tecniche di selezione cellulare. Per i dettagli circa il prelievo ed invio del campione si rimanda a quanto previsto dallo studio PREME; in alternativa al PREME possono essere utilizzate piattaforme simili per i centri che ne avessero dotazione. La profilazione genomica del tumore è **fortemente caldeggiata alla recidiva** in particolare nei pazienti alto rischio e nei rischi intermedi (gruppo 8 LINES) in cui l'incidenza dell'evento recidiva è più frequente. Si ricorda comunque che nell'ambito dello studio PREME l'analisi genomica può essere effettuata anche all'esordio di malattia. Lo studio è coordinato dal centro di Genova (Dr Mirco Ponzoni [mircoponzoni@gaslini.org](mailto:mircoponzoni@gaslini.org) Dr.ssa Loredana Amoroso [loredanaamoroso@gaslini.org](mailto:loredanaamoroso@gaslini.org)).

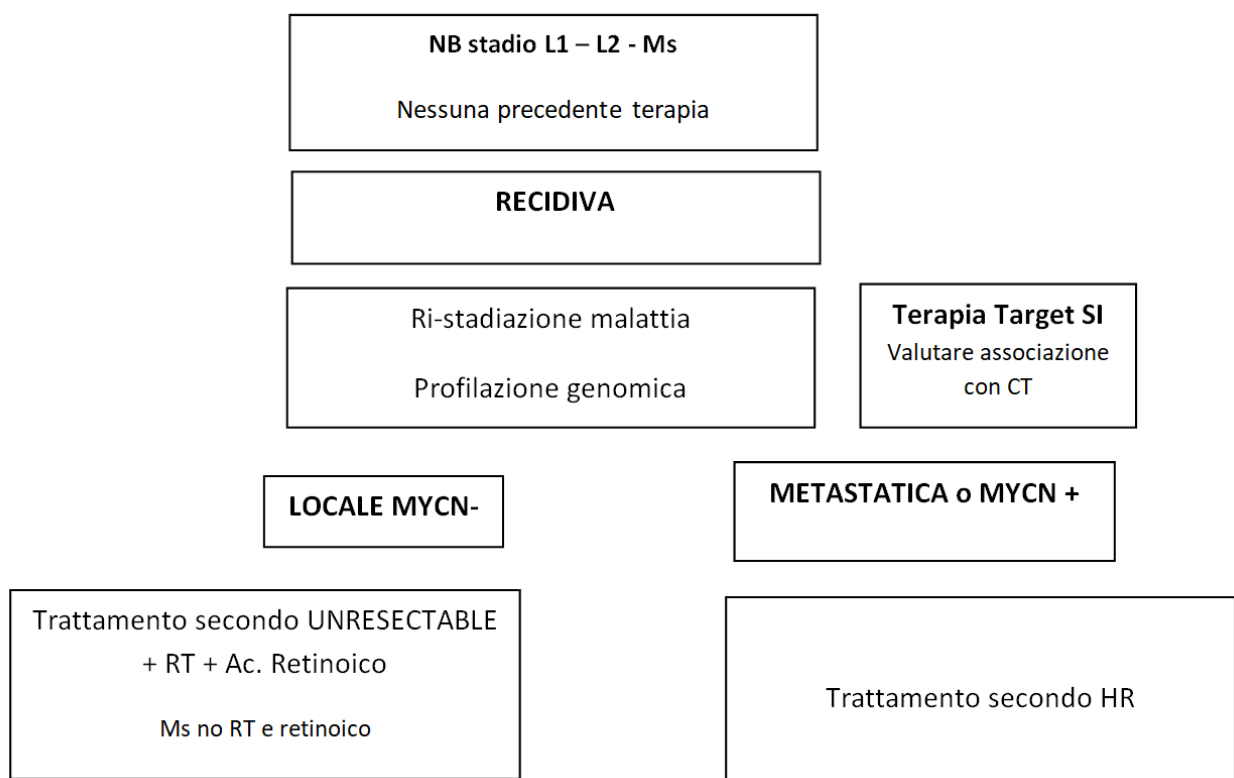
### **3.3 Trattamento della recidiva**

E' necessario distinguere le recidive che si manifestano in pazienti a rischio basso o intermedio da quelle che insorgono invece in pazienti ad alto rischio. In ogni caso la scelta del trattamento dovrà considerare necessariamente alcuni parametri già dettagliati nel precedente paragrafo.

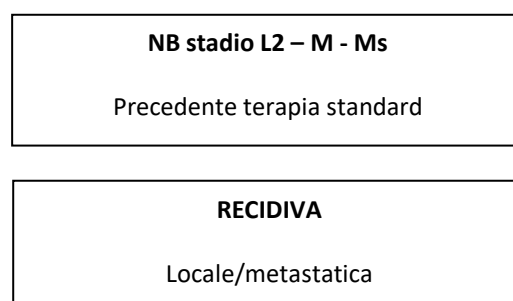
### 3.3.1 Recidiva in casi a rischio basso o intermedio (L1 MYCN-/+ , L2 MYCN-,M<12 m.MYCN-,Ms MYCN-)

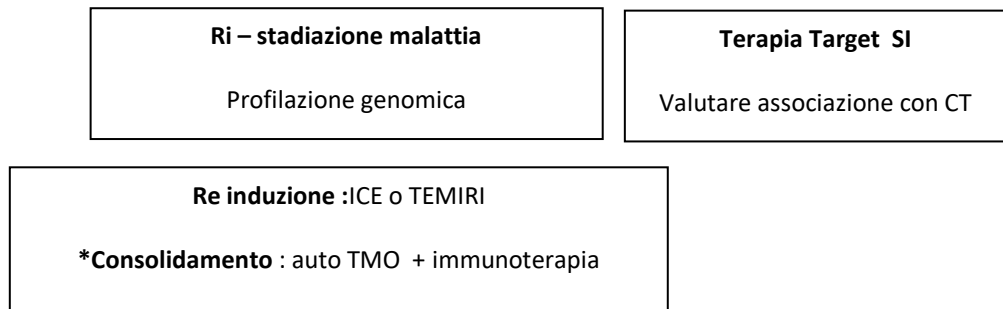
Si tratta in genere di bambini che hanno ricevuto poca o nessuna terapia in prima linea e per i quali il rischio di sviluppare una recidiva di malattia si attesta intorno al 15-20% dell'intera popolazione affetta. Come dettagliato in Fig.4 i bambini più a rischio di evento sono quelli appartenenti al gruppo 8 LINES. In generale nei pazienti a rischio basso o intermedio la possibilità di recuperare la recidiva con una terapia di seconda linea è piuttosto elevata; nei diagrammi sottostanti è sintetizzata la strategia terapeutica proposta.

#### Recidiva NB a basso rischio



#### Recidiva NB a rischio intermedio





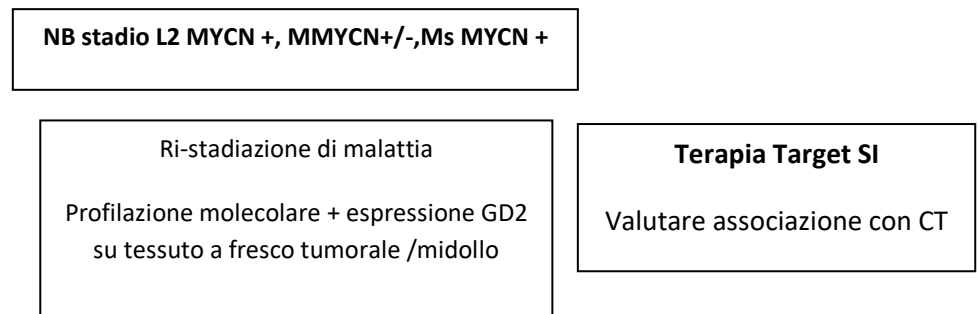
\* Nel consolidamento valutare la possibilità di doppio auto +/- MIBG-TH o utilizzo Car-T

### 3.3.2 Recidiva in casi alto rischio (stadio L2 MYCN+, M MYCN+/-, Ms MYCN +)

Circa il 30% dei bambini con un NB alto rischio sviluppa una recidiva di malattia in genere entro i primi due anni dalla fine del trattamento. Si tratta di bambini per i quali in prima linea sono già stati utilizzati tutti i presidi terapeutici disponibili per far fronte alla malattia (chemioterapia-chirurgia-terapia con alte dosi-radioterapia-immunoterapia), pertanto risulta estremamente difficile fare una scelta terapeutica adeguata. Ciò determina trattamenti spesso assai diversificati e poco confrontabili che oltre a tener conto dei fattori di cui già detto in precedenza spesso risentono anche delle facilities presenti nei centri curanti. Complessivamente in Italia circa 15-20 bambini con un NB alto rischio recidivano ogni anno e per questi la sopravvivenza non supera il 15% a tre anni dall'evento. Per cercare di ottimizzare al meglio possibile il trattamento da erogare in questi casi, anche alla luce degli studi e progetti clinici oggi presenti nei centri AIEOP, si propone la costituzione a livello nazionale di un "Board scientifico" composto da esperti della materia che a richiesta possa valutare il caso singolarmente ed in accordo con il medico di riferimento responsabile del paziente proporre il percorso terapeutico ritenuto più adeguato. Il Board sarà costituito dai membri del GDL NB+ esperti in terapie cellulari - trapiantologiche – radioterapiche e nuovi farmaci. Il Board dovrà essere informato della recidiva inviando una mail al coordinatore del GDL-NB ([massimoconte@gaslini.org](mailto:massimoconte@gaslini.org)) che ne darà notifica ai restanti membri del gruppo e la sua convocazione (via web) potrà essere richiesta da parte del medico che ha in carico il paziente all'atto della recidiva, per concordare il trattamento di re-induzione, o dopo aver stabilizzato la stessa (risposta minima SD) dopo almeno 2 cicli di terapia. Il suggerimento terapeutico sarà proposto secondo un criterio di maggioranza. Le riunioni del Board avranno una cadenza mensile ma in casi di particolare urgenza potranno essere convocate ad hoc. Al termine di ciascuna riunione verrà redatto un report con le decisioni proposte. Allegato B



Resta inteso che la ri-stadiazione della malattia la profilazione genomica del tumore alla recidiva e lo studio dell'espressione di GD2 (su tessuto tumorale a fresco/sangue midollare) rappresentano il primo step del "management" del paziente in recidiva. In caso di mutazione "targettabile" è da considerare sin da subito l'associazione con chemioterapia di re-induzione.



Definita tipologia ed estensione della recidiva e dopo profilazione molecolare del tumore i possibili scenari terapeutici potranno essere :

1. Arruolamento in studi sperimentali Fase I/II
2. Utilizzo di chemioterapia convenzionale +/- terapia target +/- MIBG terapeutica (in base allo score )
3. Consolidamento se recidiva responsiva e in base ai criteri di eleggibilità degli studi disponibili

#### 4.0 Studi sperimentali Fase I/II

Pochi centri oggi in Italia solo abilitati alla conduzione di studi sperimentali di Fase I/II. L'arruolamento di un paziente fatti salvi i criteri di eleggibilità o esclusione dovrà necessariamente prevedere il trasferimento nel centro in cui la sperimentazione è in atto. Gli studi di Fase I/II attualmente aperti nei centri AIEOP sono dettagliati nell'Allegato A.

#### 5.0 Chemioterapia di re-induzione proposti per recidiva di NB alto rischio

La scelta di uno schema di re-induzione in pazienti così complessi non risulta facile proprio perché come detto in precedenza si tratta di casi pluritrattati nei quali sono già stata esperite la maggior parte delle armi terapeutiche a disposizione. Dai dati comunque presenti in letteratura è possibile suggerire alcune scelte di seguito dettagliate:

1. **BEACON 2** studio SIOPEN di prossima attivazione in Italia
2. **TEMIRI + anti GD2**
3. **TEMIRI schema VERITAS**
3. **Topotecan + Ciclofosfamide**
4. **Topotecan + Temozolamide**

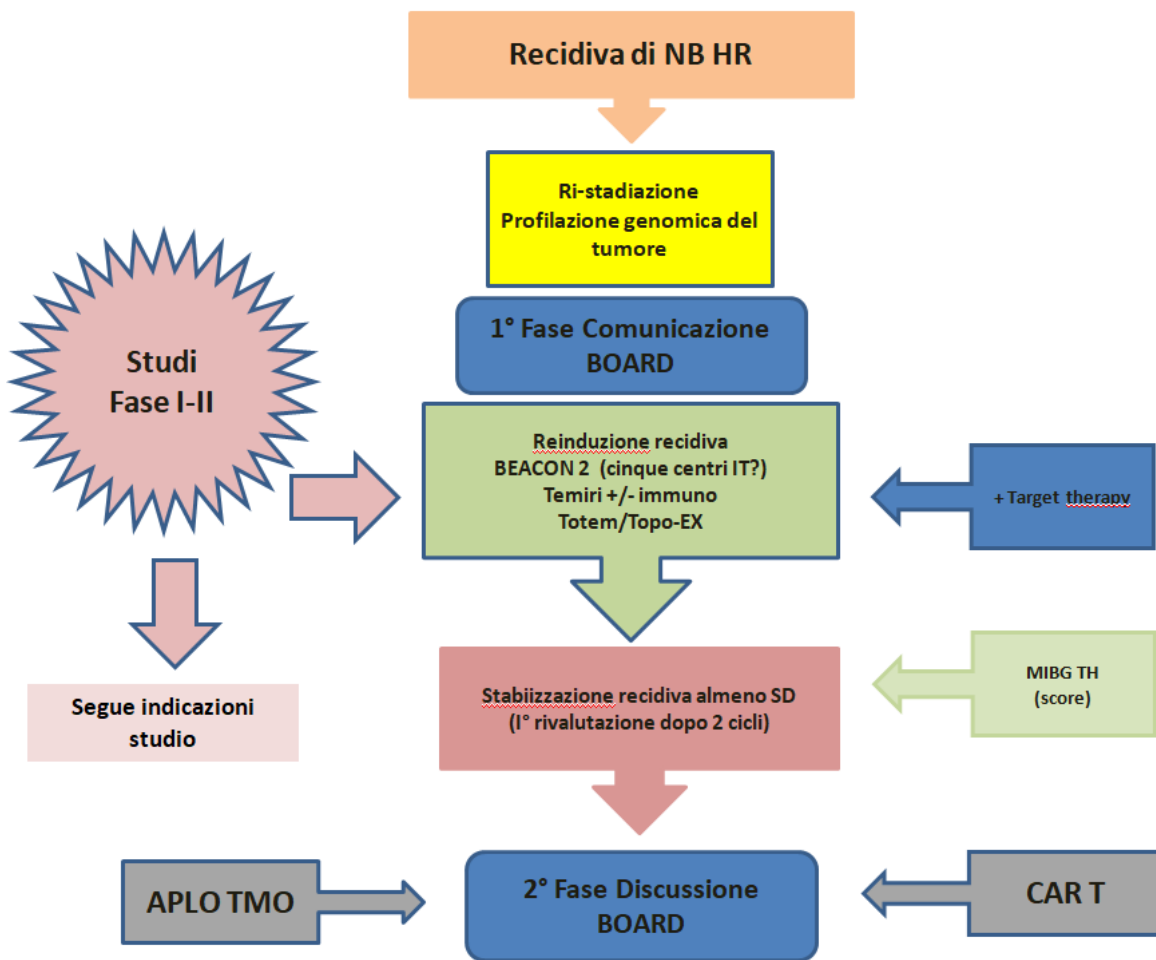
Si suggerisce di eseguire una prima valutazione di minima della malattia (imaging recidiva e/o sede metastasi) dopo i primi 2 cicli di terapia. In caso di documentata risposta potranno essere erogati ulteriori 2 cicli analoghi

ai precedenti o con associazione diversa se indicato prima di eseguire una rivalutazione completa di malattia. Al termine dei 4 cicli se risposta almeno SD (da valutare comunque per singolo caso) potrà essere proposta una terapia di consolidamento.

## **6.0 Terapia di consolidamento post recidiva**

Ottenuta almeno una risposta SD alla re-induzione potrà essere considerata una terapia di consolidamento. Ad oggi in Italia esistono fondamentalmente due diverse realtà terapeutiche da considerare : una piattaforma autologa che utilizza CAR-T, una piattaforma allogenica con TMO aploidico alfa/beta - CD19 depleto + immunoterapia (anti GD2) + cellule NK del donatore. L'eleggibilità del paziente ad un determinato trattamento dovrà essere valutata dal centro che eseguirà il consolidamento o sulla base della risposta documentata dal centro proponente o sulla base di quella del centro stesso candidato ad eseguire il consolidamento. Entrambe le terapie di consolidamento, dai dati in letteratura, hanno dimostrato essere efficaci nel recuperare un certo numero di recidive in questi pazienti, ad oggi comunque non è ancora possibile dimostrare la superiorità dell'una rispetto all'altra. Non necessariamente le stesse sono da considerarsi in antitesi tra loro ma in casi specifici potrebbero essere anche sequenziali. Inoltre poiché entrambe prevedono criteri diversi di eleggibilità è presumibile ritenere che sarà possibile per un determinato paziente che ottenga una buona risposta giovandosi dell'una o dell'altra seconda dello stato di malattia residua. In quest'ottica è necessario che il "Board" possa tempestivamente valutare il caso (non oltre 2 cicli di re-induzione) per poter mettere in atto tutte le attività necessarie e propedeutiche alla terapia di consolidamento giudicata più indicata (vedi ad esempio esecuzione di linfocitoferesi o scelta del donatore). In sintesi la flow chart proposta per la gestione di un paziente alto rischio in recidiva è dettagliata in Fig. 5

**Fig. 5 Flow chart gestione recidiva NB- HR**



## 7.0 Composizione del Board Scientifico

- Membri effettivi e consulenti GDL-NB

### MEMBRI ESTERNI

- **Terapie cellulari** : F.Bel Bufalo (OPBG)
- **TMO** : M.Faraci/S.Giardino (IRCSS-IGG)
- **Nuovi Farmaci** : L.Amoroso (IRCSS-IGG)/M.Casanova(INT-MI)

- **Radioterapia** : S.Barra (IRCSS S.Martino) /S.Vennarini(INT-MI)

## **8.0 Criteri eleggibilità per terapia di consolidamento**

### **8.0.1 Terapia con piattaforma aplo TMO**

I pazienti eleggibili a piattaforma di trapianto aploidentico di cellule staminali emopoietiche con deplezione TCR alfa/beta/CD19+ seguito da immunoterapia in pazienti sono i seguenti: i) pazienti affetti da NB alto rischio (stadio 4 con età > 12 mesi alla diagnosi, oppure stadio 2, 3, 4s con amplificazione di MYCN) in recidiva locale, metastatica o combinata dopo protocollo di terapia di prima linea; ii) pazienti con malattia pari o superiore alla stabledisease(SD) secondo criteri INRC ottenuta dopo chemioterapia di salvataggio in accordo alla pratica clinica del centro; iii) pazienti con un donatore familiare HLA aploidentico idoneo ad eseguire una donazione di CSE da sangue periferico dopo stimolazione con GCSF(+/-Plerixafor). Sono esclusi i pazienti con malattia in progressione dopo terapia di salvataggio, gravi disfunzioni d'organo, definite come disfunzioni di grado pari o superiore al 4° in base alle tabelle internazionali di riferimento (CTCAE v 5.0); aspettativa di vita inferiore a 3 mesi.

### **8.0.2 Terapia con piattaforma Car-T**

Sono eleggibili pazienti con neuroblastoma in recidiva che dopo un trattamento di re – induzione abbiano :

1. SIOPEN – MIBG score scheletrico non superiore a 7
2. Malattia bulky di diametro massimo non superiore a cm 5
3. Espressione di GD2 in citofluorimetria (tessuto tumorale/midollo osseo) valutata dal centro che eseguirà il consolidamento
4. Infiltrazione midollare < 50% nelle sedi esaminate