

**4° CORSO REGIONALE PER FARMACISTI, TECNICI E INFERMIERI
DELL'AREA ONCOLOGICA
"SCHEMI TERAPEUTICI IN ONCO-EMATOLOGIA PEDIATRICA:
PRESCRIZIONE, ALLESTIMENTO E SOMMINISTRAZIONE"
2 Ottobre 2014 – Sala 417/c - Via Aldo Moro n. 21- Bologna**

TUMORI SOLIDI

Dott. Arcangelo Prete



Programma di Oncologia Ematologia e Trapianto di CSE
U.O. Pediatria – Prof. Pession
Alma Mater Studiorum-Università degli Studi di Bologna

ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

IL PRESENTE MATERIALE È RISERVATO AL PERSONALE DELL'UNIVERSITÀ DI BOLOGNA E NON PUÒ ESSERE UTILIZZATO AI TERMINI DI LEGGE DA ALTRE PERSONE O PER FINI NON ISTITUZIONALI



Incidenza

ICCC Category by frequency

I Leukaemia	X Germ cell tumours
Ia - lymphoid	VIII Bone tumours
Ib - acute myeloid	VIIIa – osteosarcoma
III CNS tumours	VIIIc - Ewing's sarcoma
II Lymphomas	IVa Neuroblastoma
Ila - Hodgkin's	VIa Wilm's tumour
Ilb,c,d - non-Hodgkin #	V Retinoblastoma
## Carcinomas and epithelial	XIb - thyroid
IX Soft tissue sarcomas	XId – melanoma
IXa – rhabdomyosarcoma	Other and NOS

Non-Hodgkin (Ilb), Burkitt's (IIc) and miscellaneous (IId)

Renal (VIb), hepatic (VIIb) and other (XI)

CHILDHOOD CANCER INCIDENCE IN EU

Rates per million person-years

The Netherlands
151.6

United Kingdom
133.5

Ireland
141.0

France
143.6

Portugal
139.1

Spain
145.9

0-18
years
EU
144.6

Norway
149.1

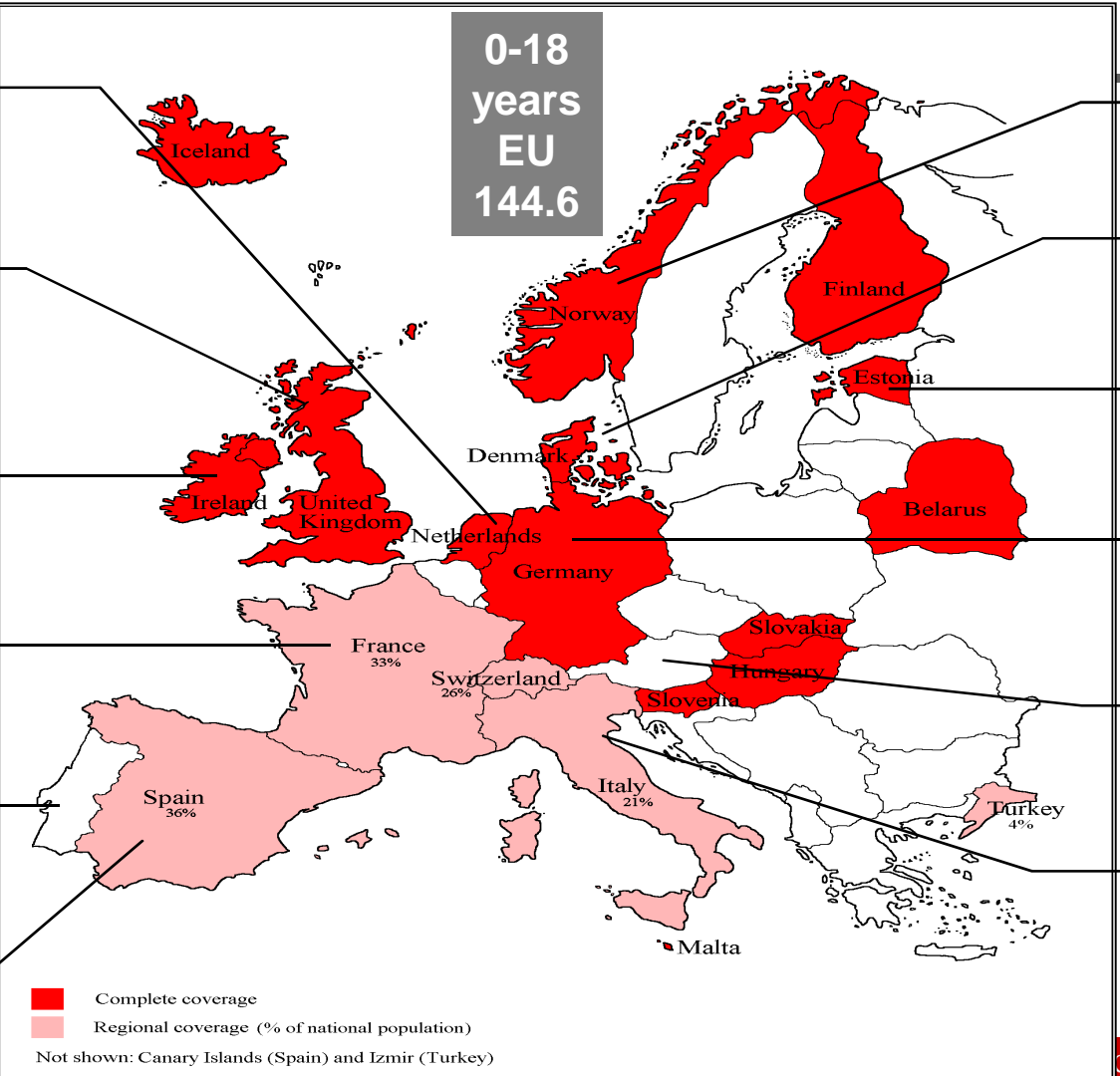
Denmark
157.6

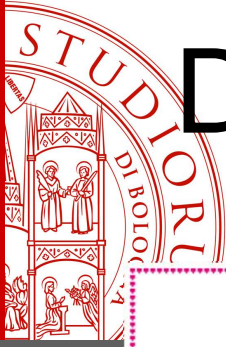
Estonia
130.1

Germany
138.6

Yugoslavia
135.6

Italy
165.6





Distribuzione per Età

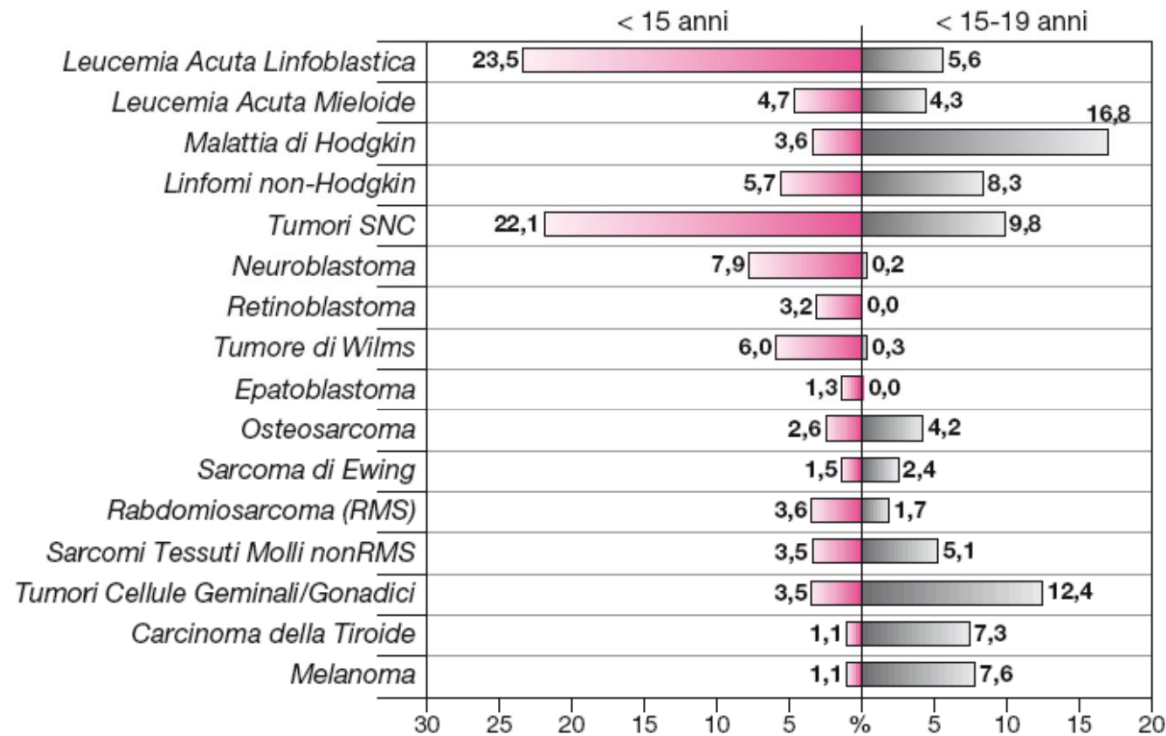
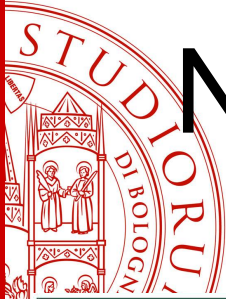


Figura 21.3

Frequenza (%) dei diversi tipi di tumore nella fascia d'età 0-14 e 15-19 anni secondo i dati del SEER relativi al periodo 1990-1997.

DA Pession A, Masetti R. *Oncologia Pediatrica. Pediatria Generale e Specialistica*
Ed. Ambrosiana 2012.



Neuroblastoma

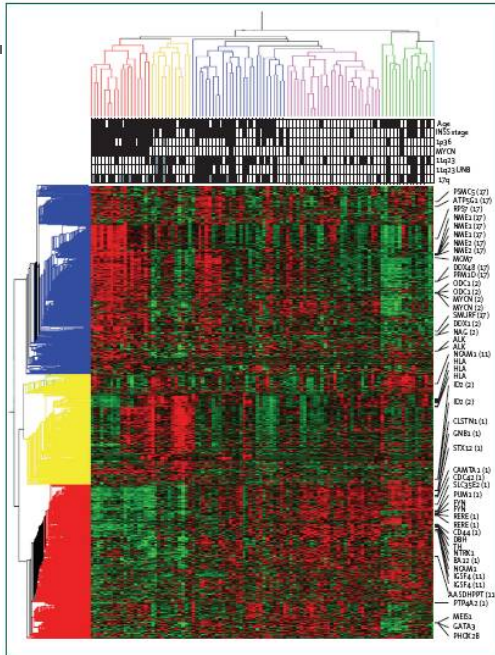


Figure 6: Neuroblastomas classified into clinically meaningful subsets based on gene expression profiling. Heat map representation of unsupervised two-way agglomerative hierarchical clustering of 101 primary neuroblastomas and human fetal brain¹⁰⁰ show five main sample groups S1 (red), S2 (yellow), S3 (blue), S4 (pink), and S5 (green) in addition to fetal brain control (light blue). Clinical and genomic co-variables labelled below with dark boxes indicating: Age—older than 1 year at diagnosis; Stage—4; MYO—Amplified; 1p36—LOH (loss of heterozygosity); 11q23—LOH; 11q23 UNB—LOH; 17q—unbalanced gain. Gray denotes that the condition is not known for that sample. Three main gene clusters are noted as G1 (blue), G2 (yellow) and G3 (red). Genes of interest are noted (with chromosome number in parenthesis) for those mapping to regions showing CNAs commonly detected in neuroblastoma, and those shown more than once indicate different probe sets for the same gene on the microarray chip.

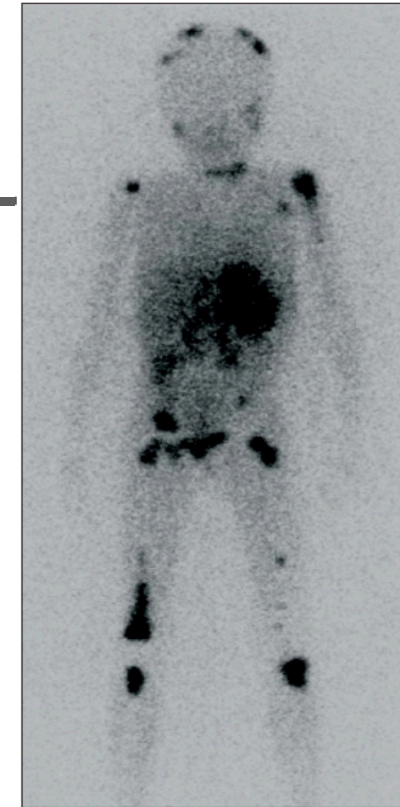
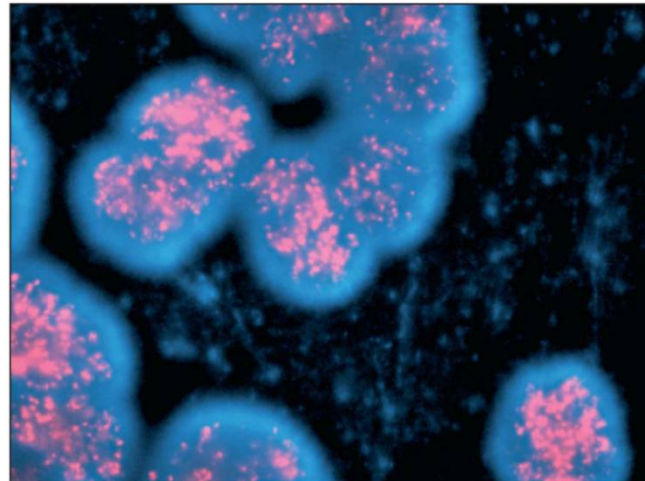
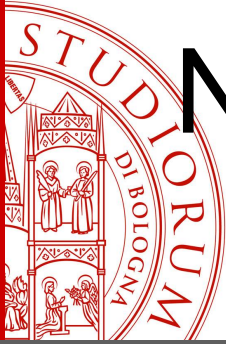


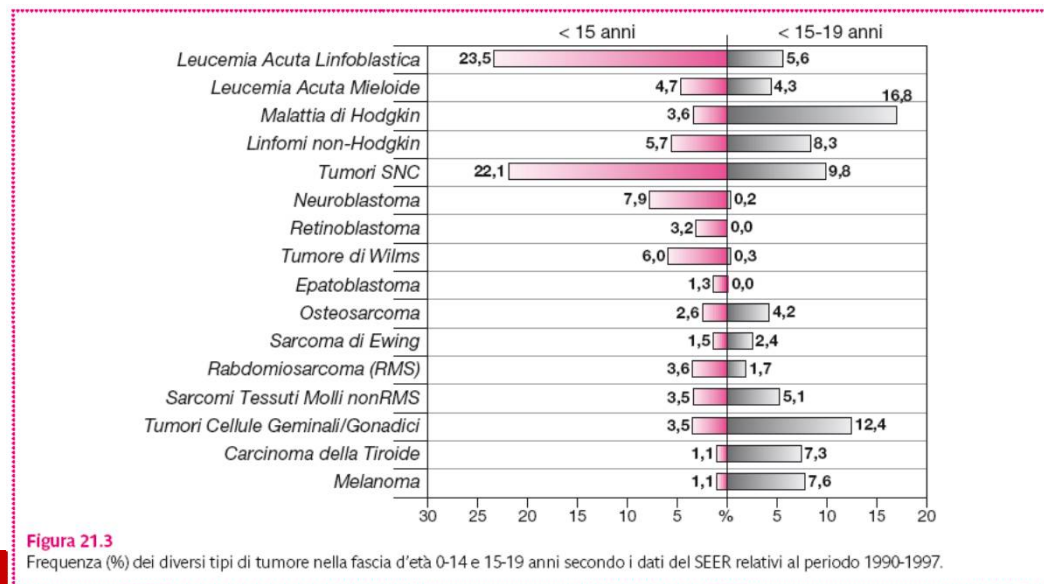
Figure 2: Metaiodobenzylguanidine (MIBG) avid neuroblastoma. Increased uptake of radio-labelled tracer can be detected in multiple sites of disease, including bone and soft tissue. Figure provided by K.Matthay, University of California, San Francisco.



Neuroblastoma

Il neuroblastoma è responsabile di più del 7% dei tumori maligni in soggetti in età inferiore ai 15 anni e di circa il 15% di tutte le morti oncologiche in pediatria. E' questo il più comune tumore extracranico in pediatria.

Alla diagnosi il 35% dei pazienti ha età < 1 anno, il 55% < 2 anni, l'88% < 5 anni con una modesta prevalenza del genere maschile (M:F = 1,2:1). Eziologia Sconosciuta. Circa 90 nuovi casi/anno.





Neuroblastoma

Il termine NB è di solito usato impropriamente per identificare tutta la famiglia di **tumori neuroblastici periferici** di derivazione dalle cellule neuroectodermiche embrionali a piccole cellule rotonde blu positive in Immunohistochimica alle Sinaptofisina ed NSE:

- **neuroblastoma:** povero in stroma schwannico, costituito da cellule neuroblastiche immature. Sottotipi: indifferenziato, poco differenziato, differenziato;
- **ganglioneuroblastoma nodulare:** costituito da una componente prevalente e/o predominante di stroma schwannico e da una componente di neuroblastoma povero in stroma in forma di uno o più noduli macroscopici;
- **ganglioneuroblastoma intermixed:** costituito da una componente prevalente (> 50%) di stroma schwannico e da una componente di neuroblastoma in forma di nidi microscopici interrompenti lo stroma;
- **ganglioneuroma:** composto in maniera predominante da stroma schwannico con cellule ganglionari completamente differenziate (ganglioneuroma maturo) o incompletamente differenziate (ganglioneuroma immaturo).



Neuroblastoma

segni e sintomi in rapporto alla sede

I segni e i sintomi del Neuroblastoma riflettono la sede della tumore primitivo e delle metastasi

- Addome 65%
- Torace 35%
 - Sintomi legati al rilascio di epinefrina
 - Horner Syndrome (Torace)
 - Opsomyocloni (Paraneoplastica-Movimenti oculari e scatti)
 - Vipoma (Paraneoplastica-diarrea, ipokaliemia e disidratazione)



Neuroblastoma

DIAGNOSI

Indagine anamnestica

Esami di laboratorio: Immunoistochimica

Biologia Molecolare:

Istologia Citologia

Esami radiologici

Tumore primitivo:

Metastasi:

Esplorazione chirurgica

HVA/VMA urinari, Ferritina, NSE, LDH, GD2

Amplificazione N-myc, 1p LOH, TRKA, TH MDR1, nm23, CD44

Biopsia massa o ossea
Aspirato midollare

TAC/RMN ed ecografia

- Rx e TAC del torace
- Scintigrafia ossea
- Scintigrafia con I-123-MIBG
- PET-FDG

Asportazione completa o biopsia incisionale

International Neuroblastoma Staging System (INSS) Stage Definition



1 Localized tumor with complete gross excision, with or without microscopic residual disease; representative ipsilateral lymph nodes negative for tumor microscopically (nodes attached to and removed with the primary tumor may be positive).

- 2A Localized tumor with incomplete gross excision; representative ipsilateral nonadherent lymph nodes negative for tumor microscopically.
- 2B Localized tumor with or without complete gross excision, with ipsilateral nonadherent lymph nodes positive for tumor. Enlarged contralateral nodes must be negative microscopically.
- 3 Unresectable unilateral tumor infiltrating across the midline,* with or without regional lymph node involvement; or localized unilateral tumor with contralateral regional lymph node involvement; or midline tumor with bilateral extension by infiltration (unresectable) or by lymph node involvement.
- 4 Any primary tumor with dissemination to distant lymph nodes, bone, bone marrow, liver, skin, and/or other organs (except as defined by stage 4S)
- 4S **Localized primary tumor (as defined for stage 1, 2A, or 2B) with dissemination limited to skin, liver, and/or bone marrow+. Limited to infants <1 year of age.**



Prognostic factors in neuroblastoma

Prognostic factor	Favorable	Unfavorable
Clinical factors		
Stage	1,2,4S	3,4
Age	<365 days	>365 days
Tumor markers		
Ferritin	Low	High
LDH	Low	High
NSE	Low	High
Histology	Favorable	Unfavorable
Biologic Factors		
MYCN oncogene	Normal Copy	Amplified
DNA index	>1.0 (hyperdiploid)	1.0 (diploid)
Chromosome 1p	Normal	Deletion
Chromosome 17q	Normal	Gain
TrkA expression	High	Low
TrkC expression	High	Low
TrkB expression		High/FL
CD44 expression	High	Low
MRP expression	Low	High
Vascularity	Low	High



Neuroblastoma

ematogene

BM, osso, fegato, cute
(rare polmoni, encefalo)

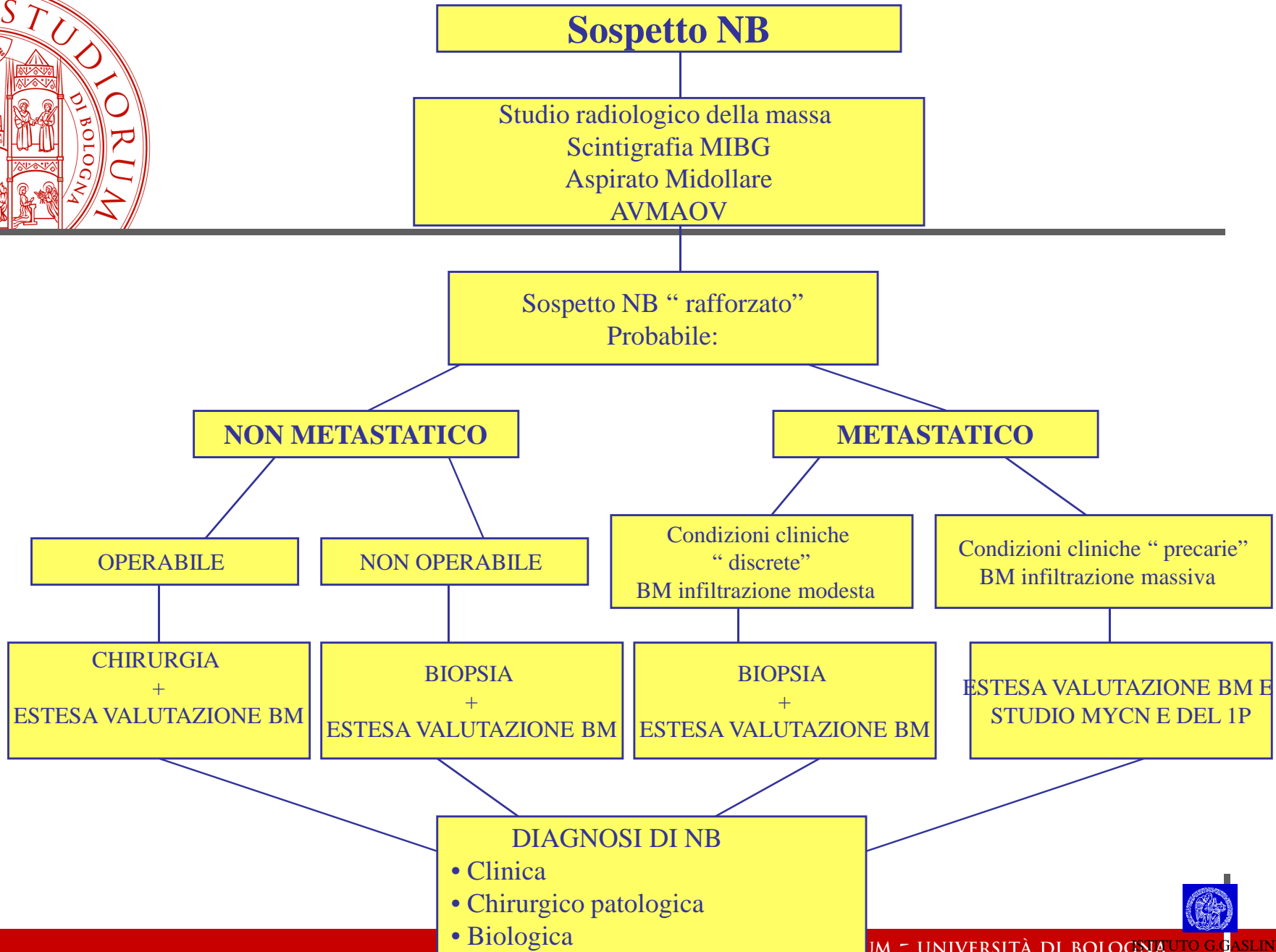
Metastasi

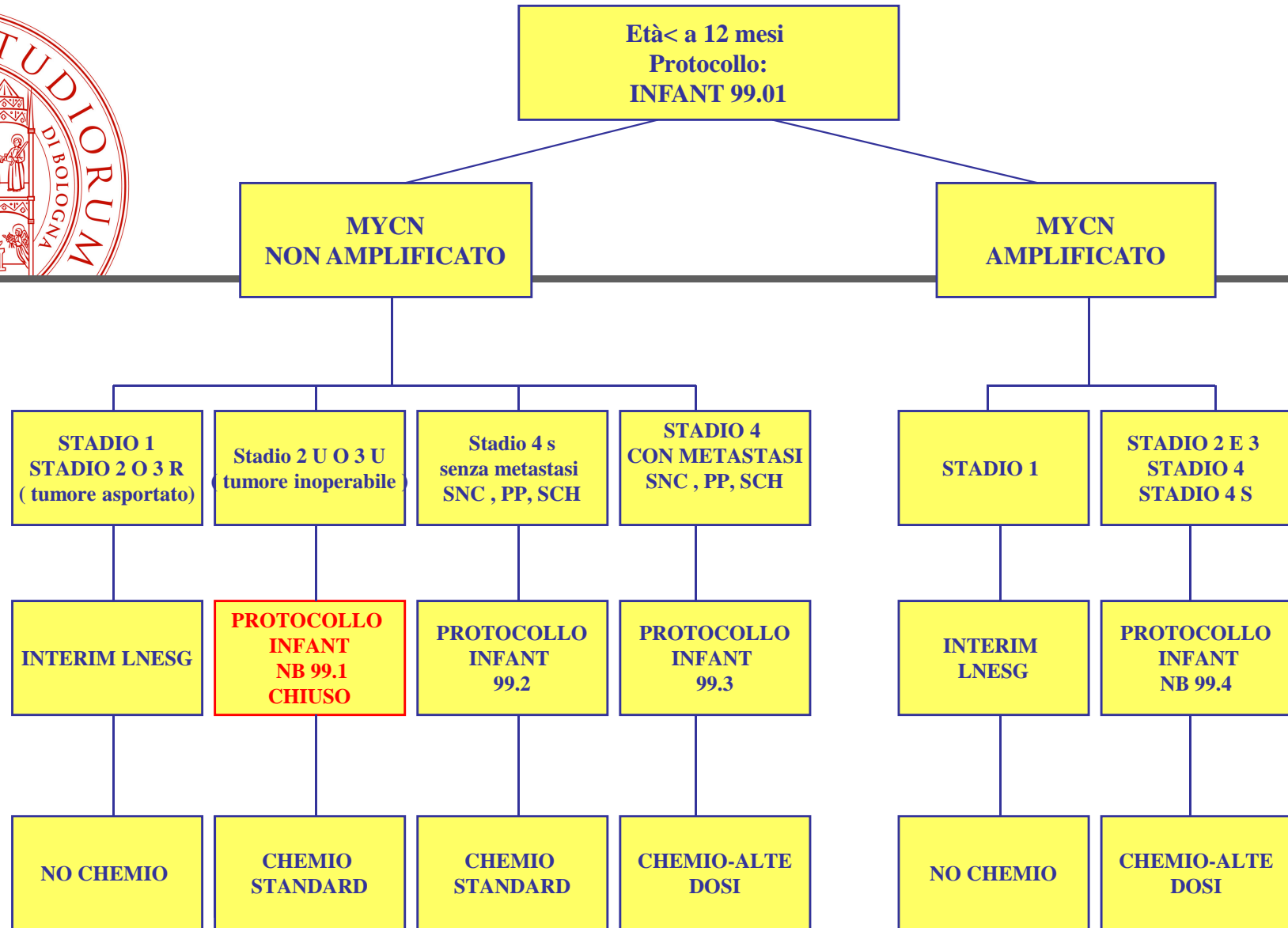
regionali (35% pts.)

linfatiche

a distanza = m. disseminata

**NB: in circa 1% dei casi non si trova tumore primitivo
(possibile solo riscontro di adenomegalia superficiale)**



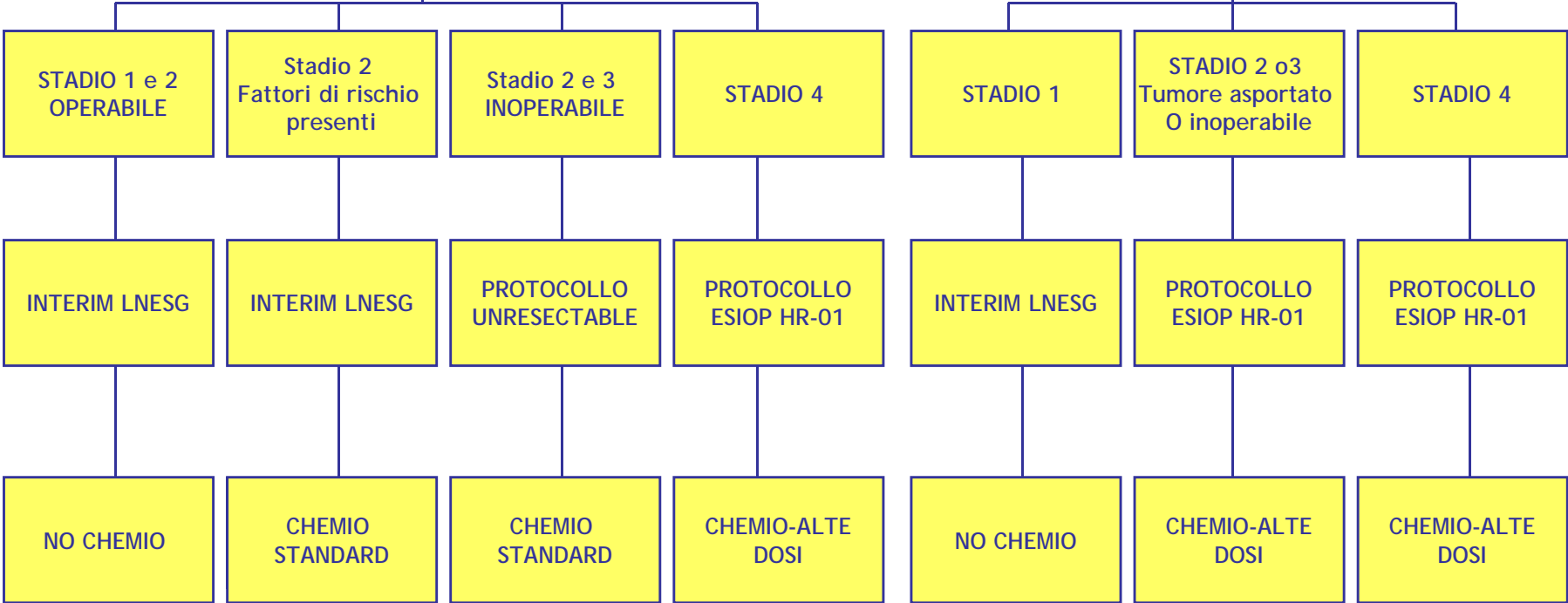




Età > a 12 mesi
Protocolli:
L NESG ad interim
Unresectable
ESIOP HR-01

MYCN
NON AMPLIFICATO

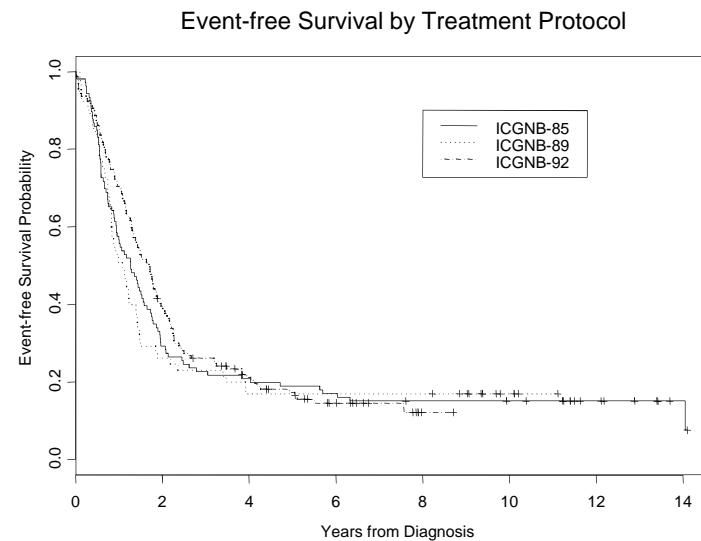
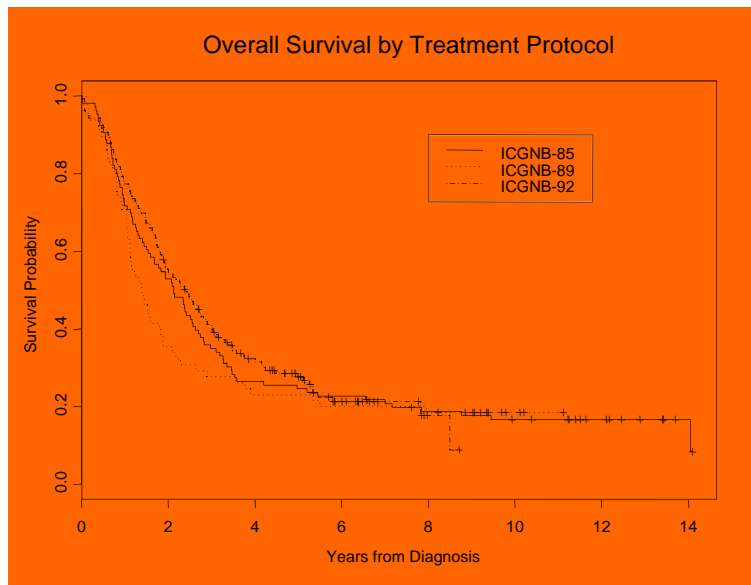
MYCN
AMPLIFICATO



NEUROBLASTOMA DISSEMINATO età >1 anno

Tre protocolli AIEOP ad alte dosi: **SOPRAVVIVENZA**

	NB85	NB89	NB92
Periodo	85-89	89-92	92-97
casi	106	65	159
5-y OS	24.5	23.1	27.7
EFS	18.9	16.9	17.3



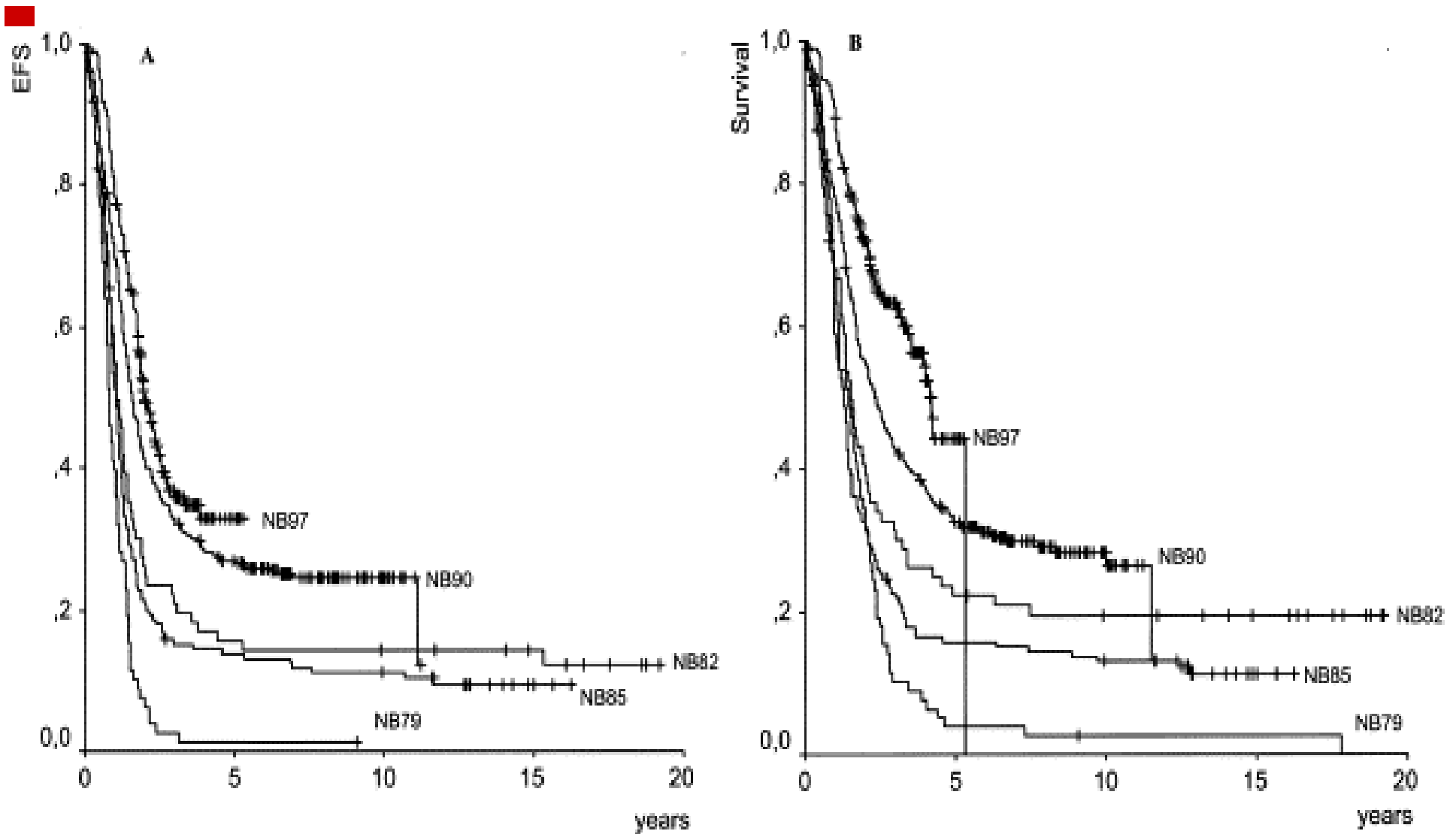
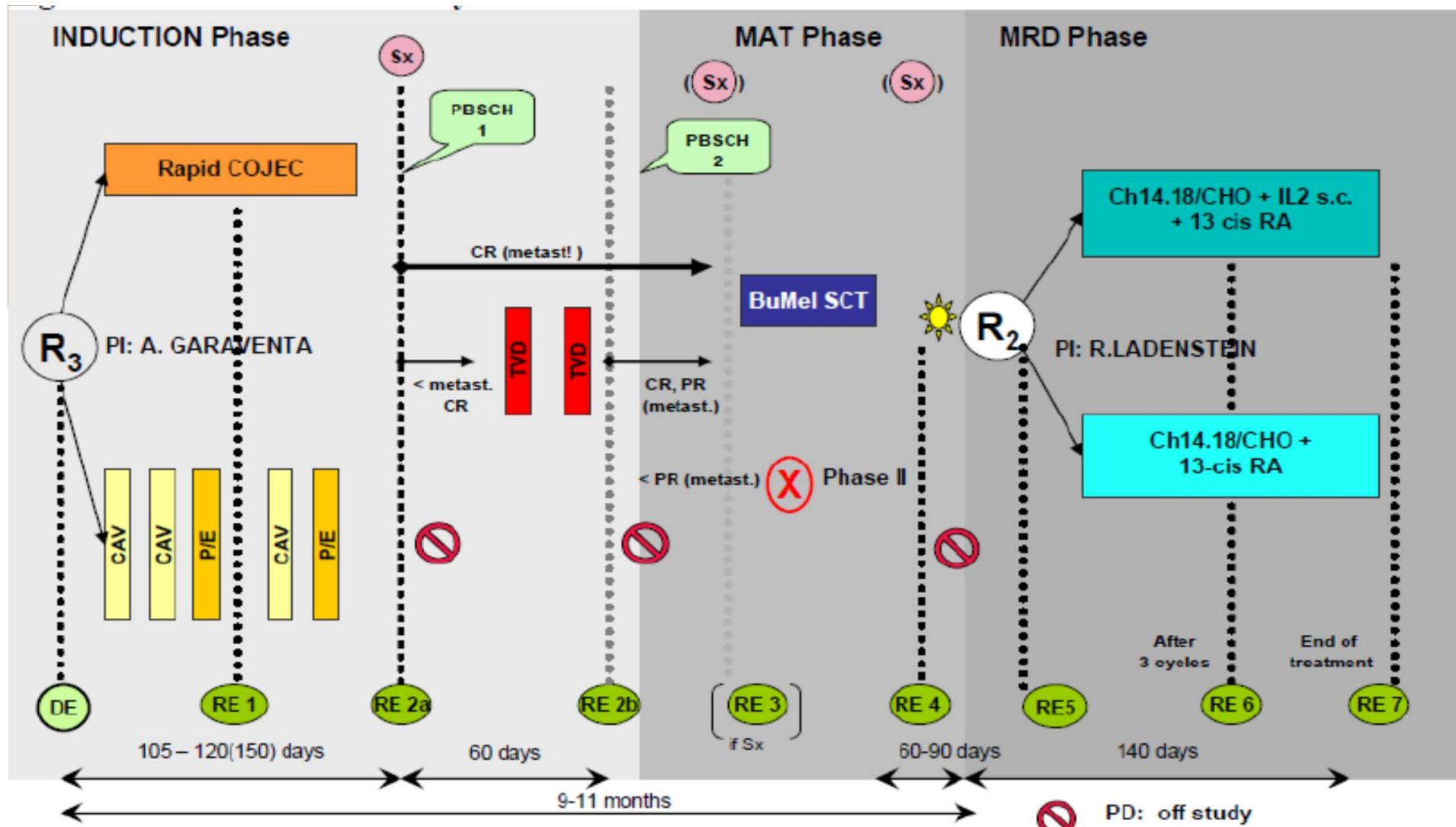
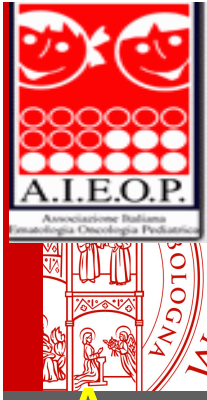


Fig. 2: KaplanMaier survival estimates of 828 neuroblastoma patients stage 4 over 1 year of age by trial. NB79: 78 patients, NB82: 79 patients, NB85 151 patients, NB90: 335 patients, NB97: 185 patients. A: EFS B: overall survival.



(Sx) Surgery
 ☀ Irradiation
 (DE) Diagnostic Evaluation
 (RE) Response Evaluation

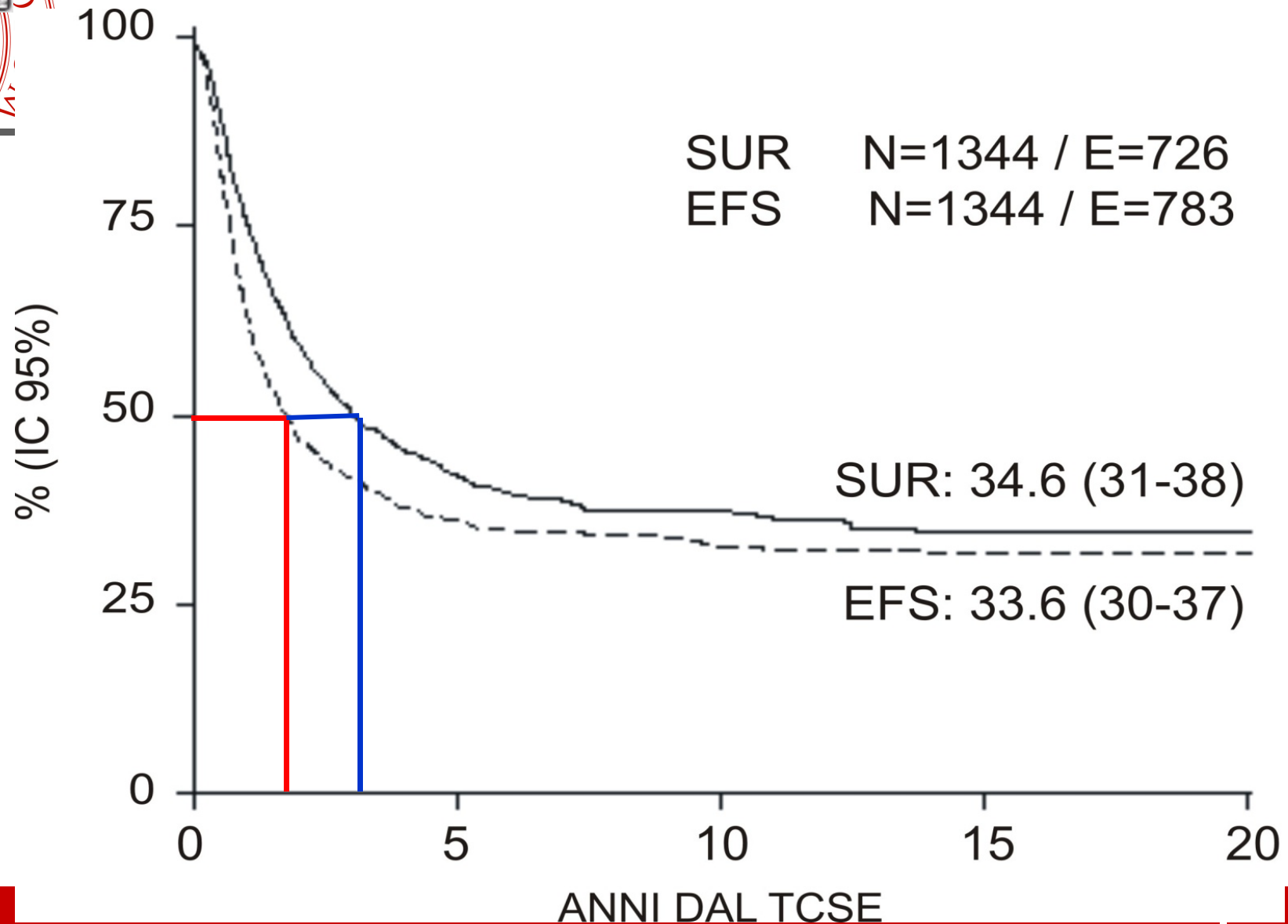
(RE 1) Mid-Induction
 (RE 2a) Post-Induction
 (RE 2b) After TVD
 [(RE 3)] If Surgery is performed
 (RE 4) Post MAT
 (RE 5) Post Radiotherapy
 (RE 6) Mid-MRD Treatment
 (RE 7) Post-MRD Treatment



A
I
E
O
P
T
M
O

TCSE AUTOLOGO nei Tumori Solidi del Bambino

Overall Survival and Event Free Survival

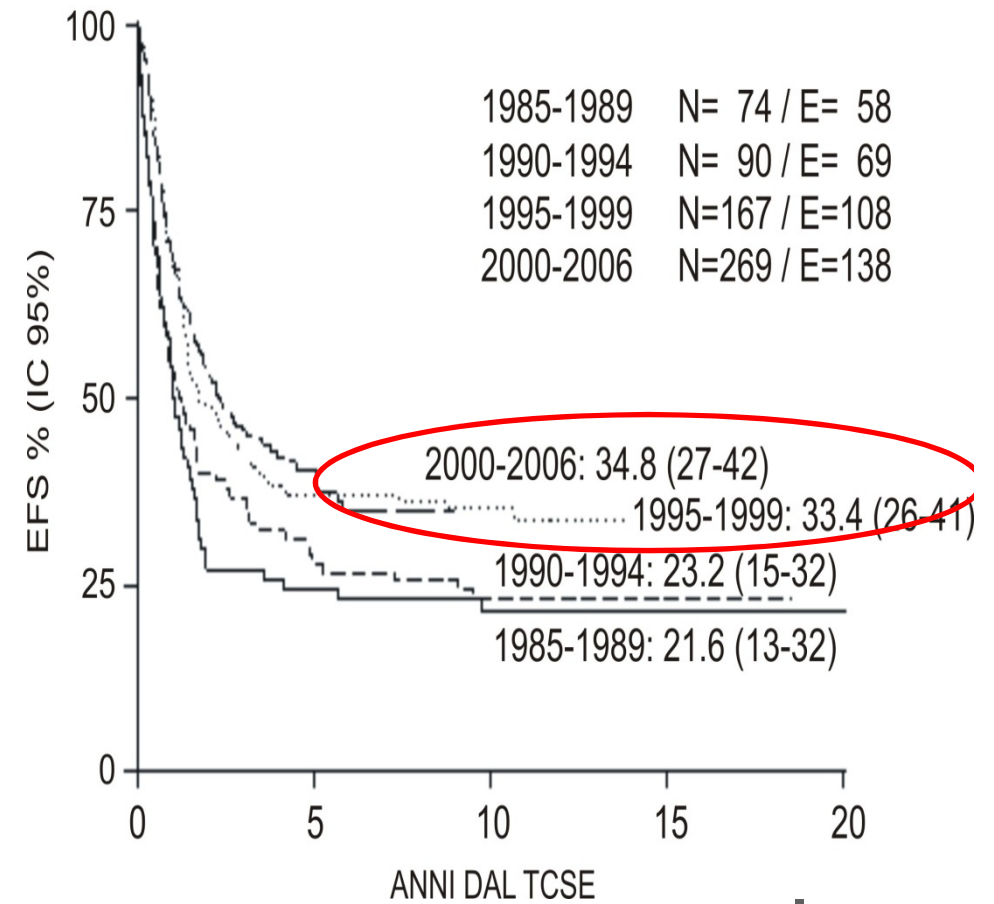
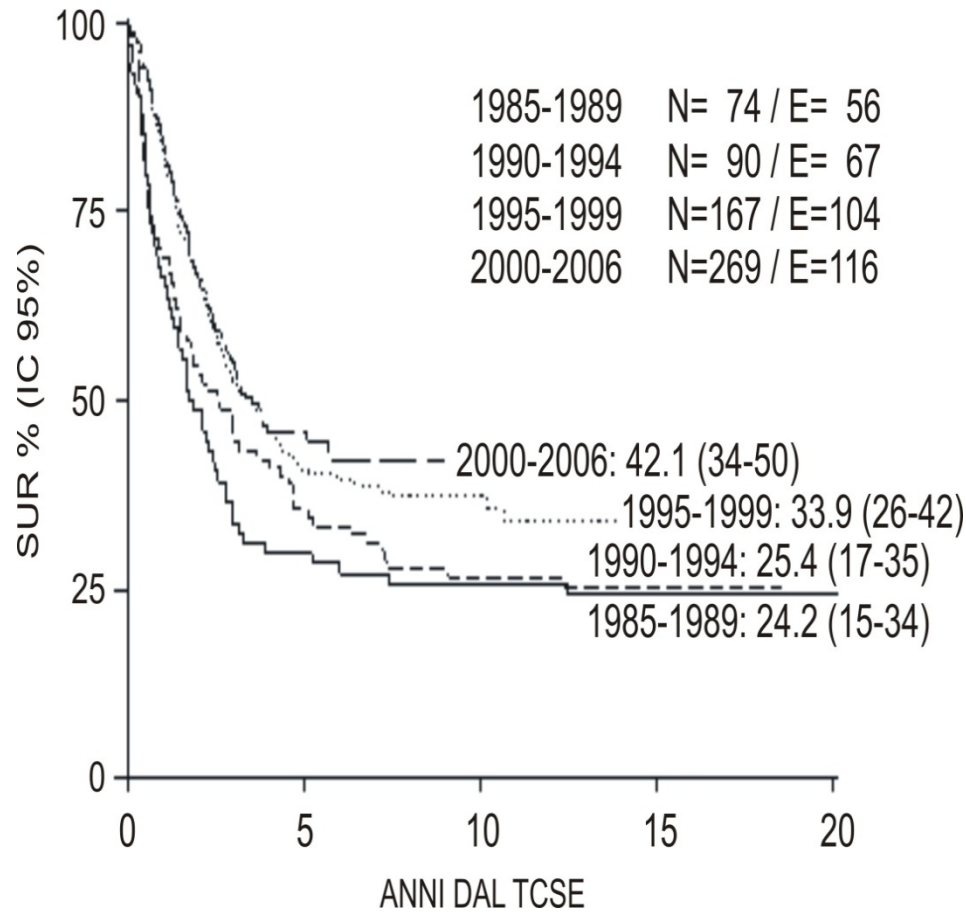




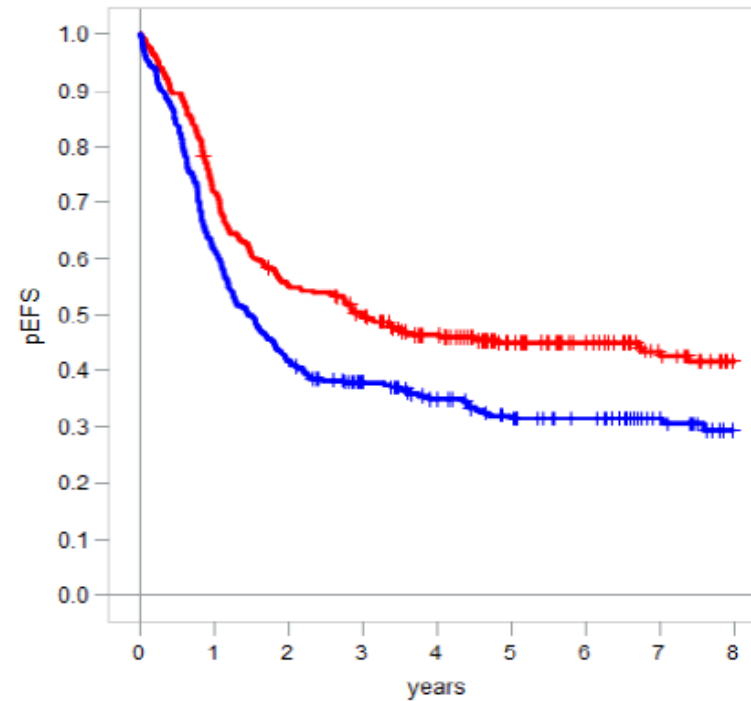
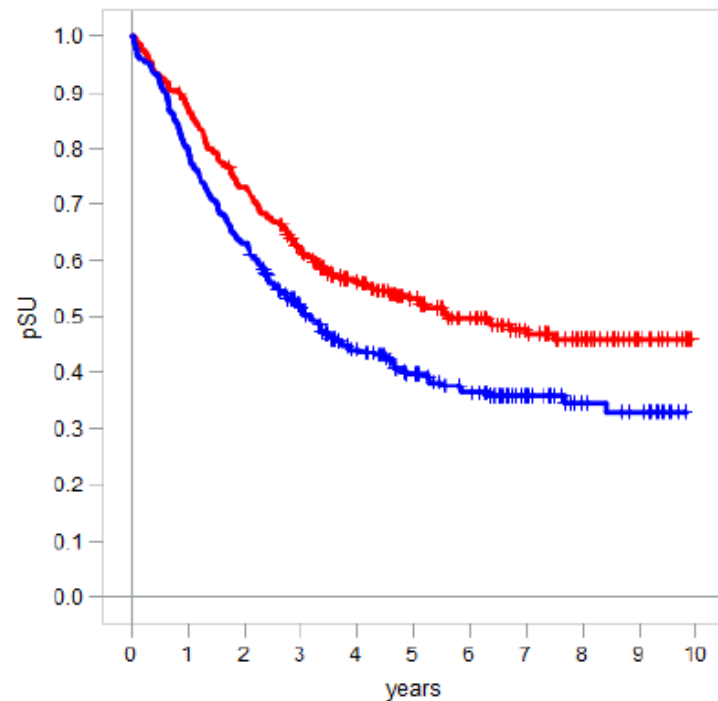
NEUROBLASTOMA

OS in NBL by years

EFS in NBL by years



HR-NBL1/SIOPEN R1 Randomisation

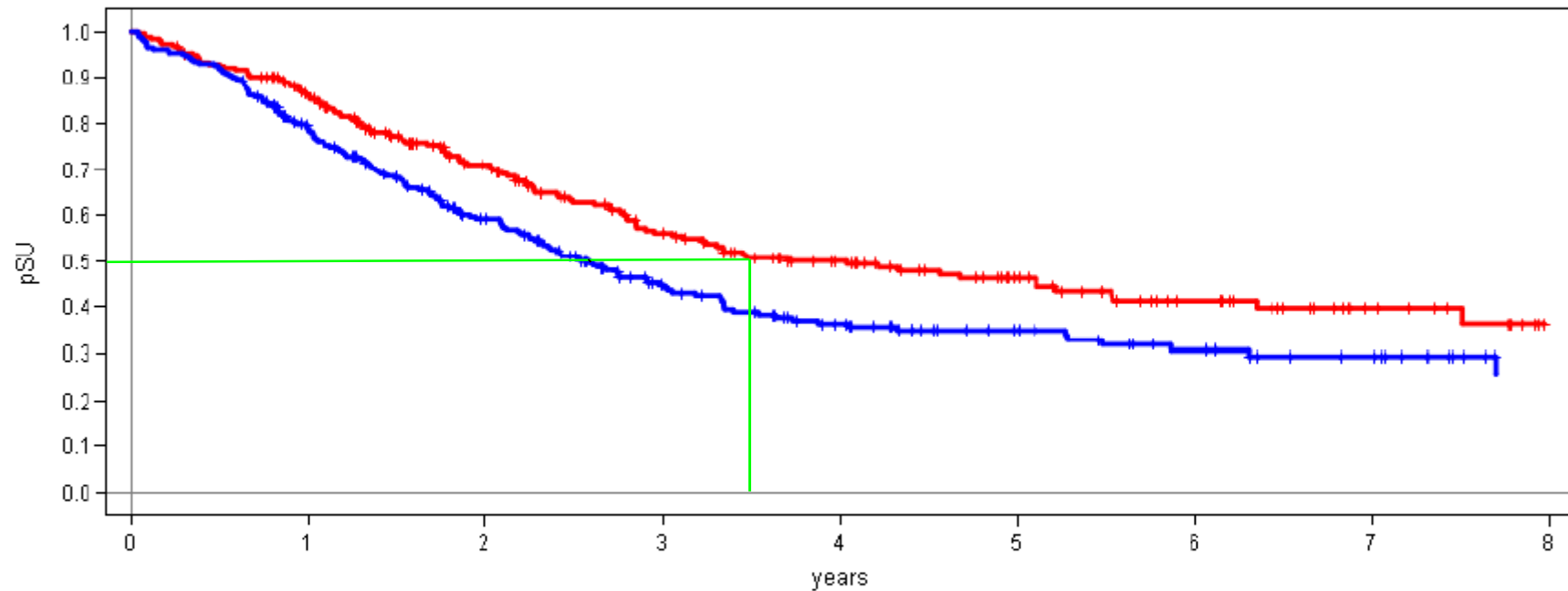


	Patients	Overall survival			Event free survival		
		Deaths	5-yrs. pSU	p-value	Events	5-yrs. pEFS	p-value
BUMEL	296	145	0.53±0.03	0.001	164	0.45±0.03	0.001
CEM	301	182	0.40±0.03	.	202	0.31±0.03	

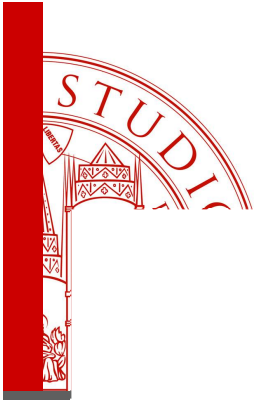




Survival Stage 4



	Patients	Events	3-yrs. pSU	p-value
BUMEL	257	119	0.56±0.03	0.004
CEM	261	151	0.45±0.03	.



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Anti-GD2 Antibody with GM-CSF, Interleukin-2, and Isotretinoin for Neuroblastoma

Alice L. Yu, M.D., Ph.D., Andrew L. Gilman, M.D., M. Fevzi Ozkaynak, M.D.,
Wendy B. London, Ph.D., Susan G. Kreissman, M.D., Helen X. Chen, M.D.,
Malcolm Smith, M.D., Ph.D., Barry Anderson, M.D., Judith G. Villablanca, M.D.,
Katherine K. Matthay, M.D., Hiro Shimada, M.D., Stephan A. Grupp, M.D., Ph.D.,
Robert Seeger, M.D., C. Patrick Reynolds, M.D., Ph.D., Allen Buxton, M.S.,
Ralph A. Reisfeld, Ph.D., Steven D. Gillies, Ph.D., Susan L. Cohn, M.D.,
John M. Maris, M.D., and Paul M. Sondel, M.D., Ph.D.,
for the Children's Oncology Group

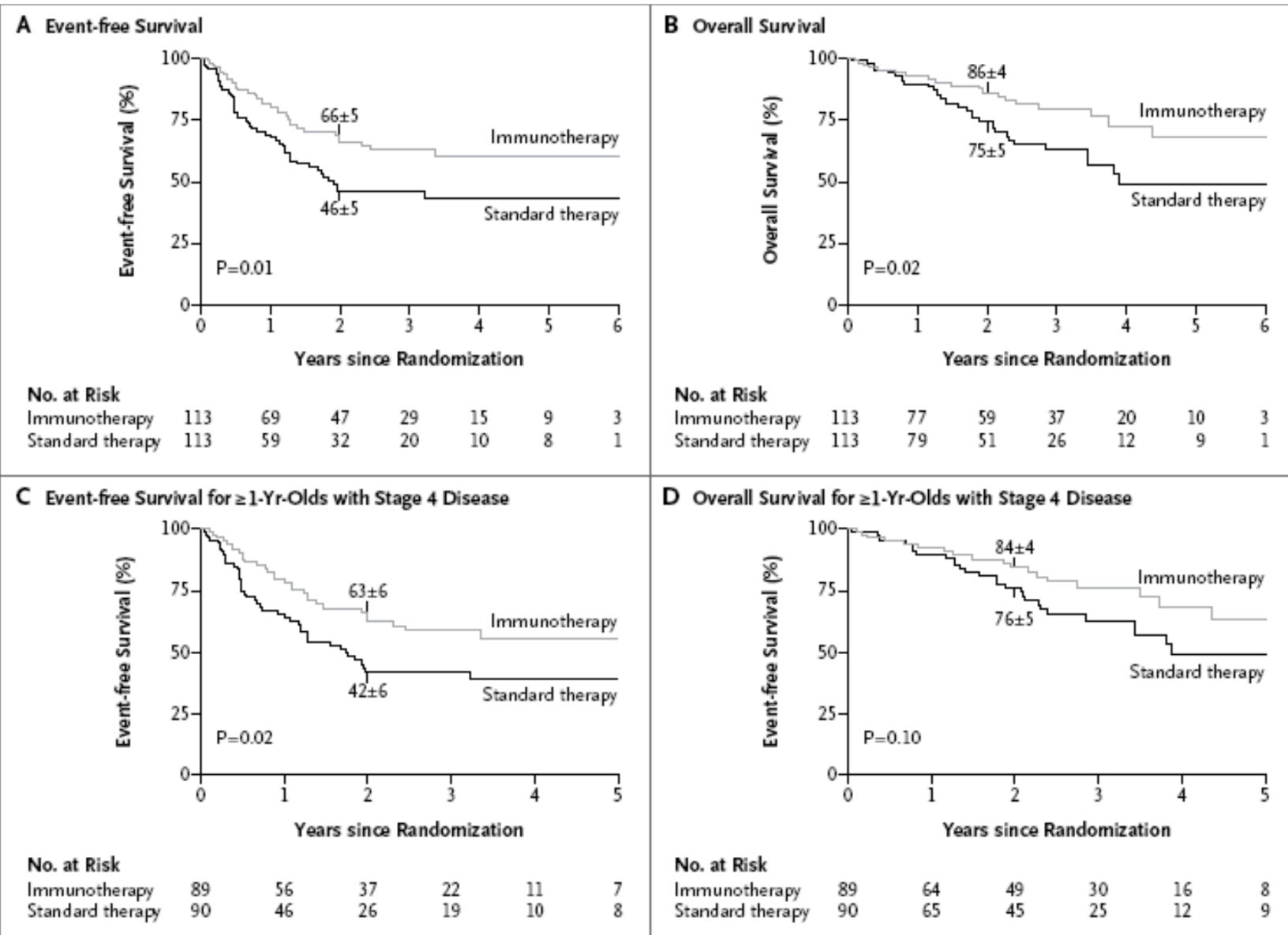
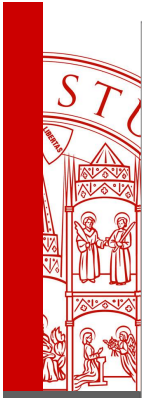
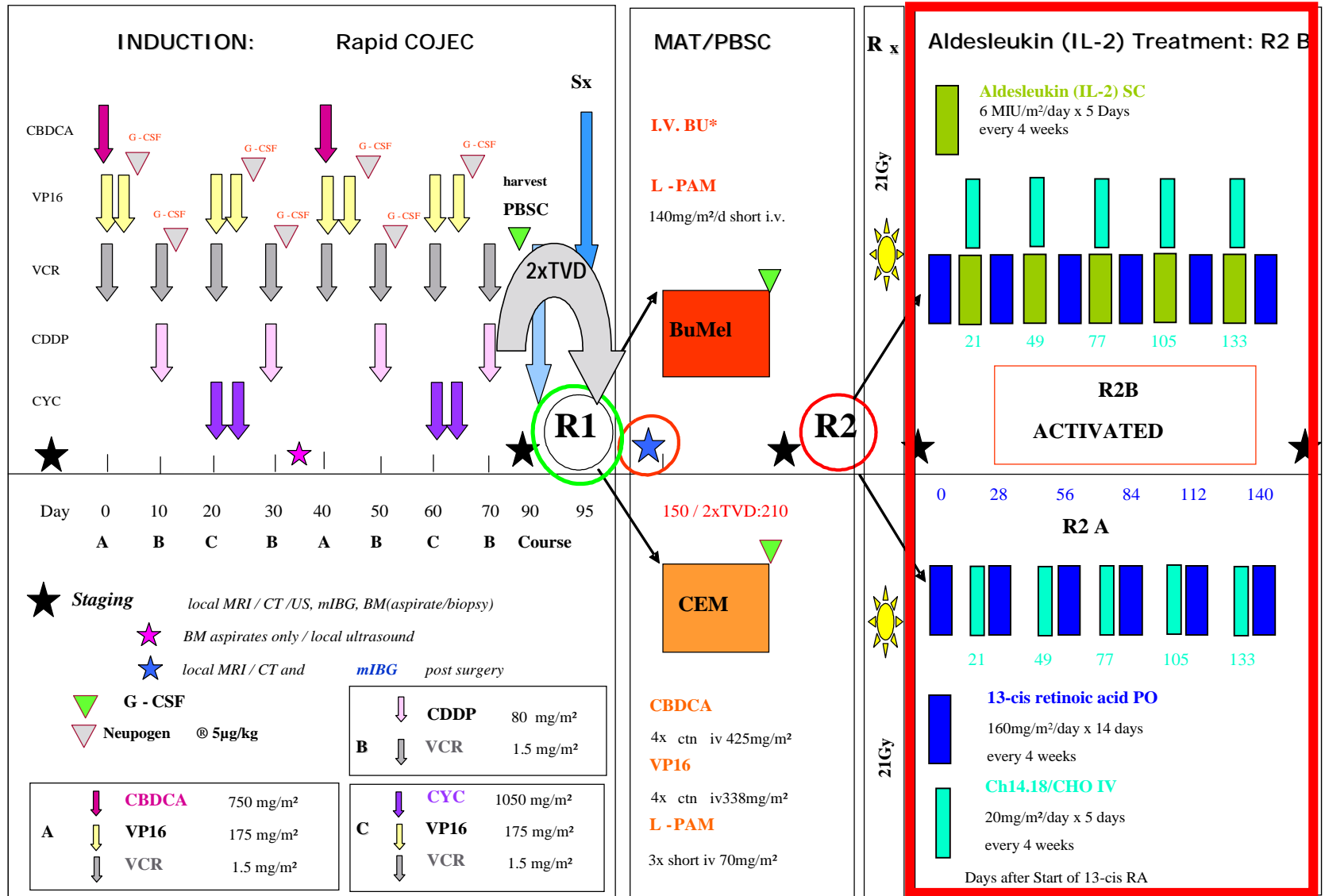


Figure 2. Kaplan–Meier Estimates of Survival among the 226 Study Patients Who Had Been Randomly Assigned, According to Treatment Group.

Data are shown for event-free survival (Panel A) and overall survival (Panel B) for all 226 patients and for event-free survival (Panel C) and overall survival (Panel D) for the 179 patients 1 year of age or older at enrollment. The estimated survival (\pm SE) at 2 years is indicated in each plot.

HR-NBL-1 / SIOPEN FLOWSHEET





Proposal for a Randomised Study in Poor Responders
to Induction Chemotherapy for High Risk
Neuroblastoma:

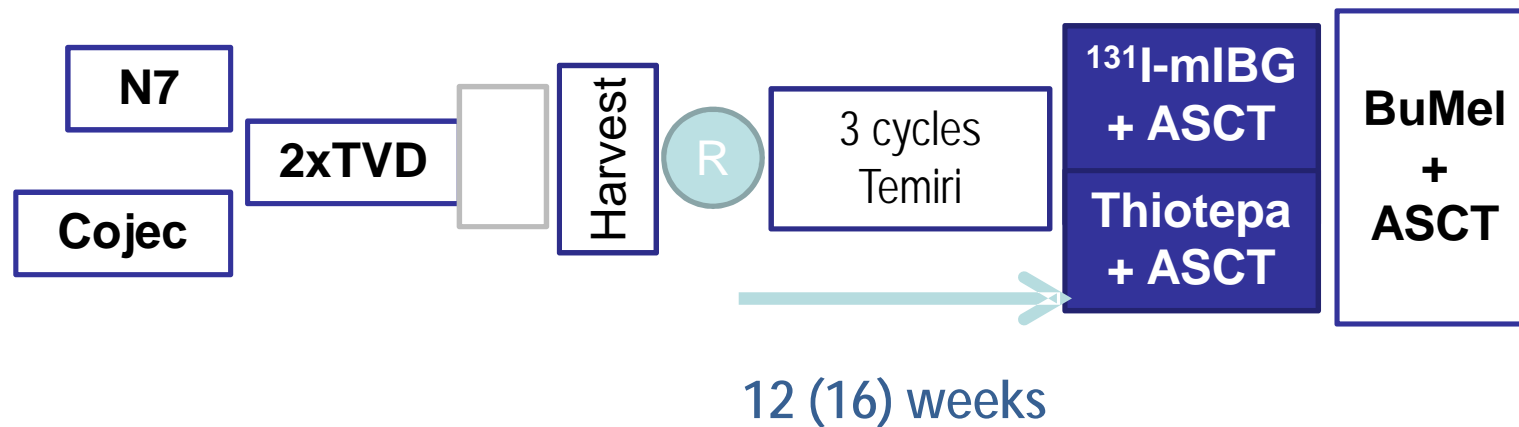
**High Activity ^{131}I -mIBG with Topotecan
versus
High Dose Thiotepea**

VERITAS





Randomised (Phase II) study with relaxed a and Bayesian stats for estimation

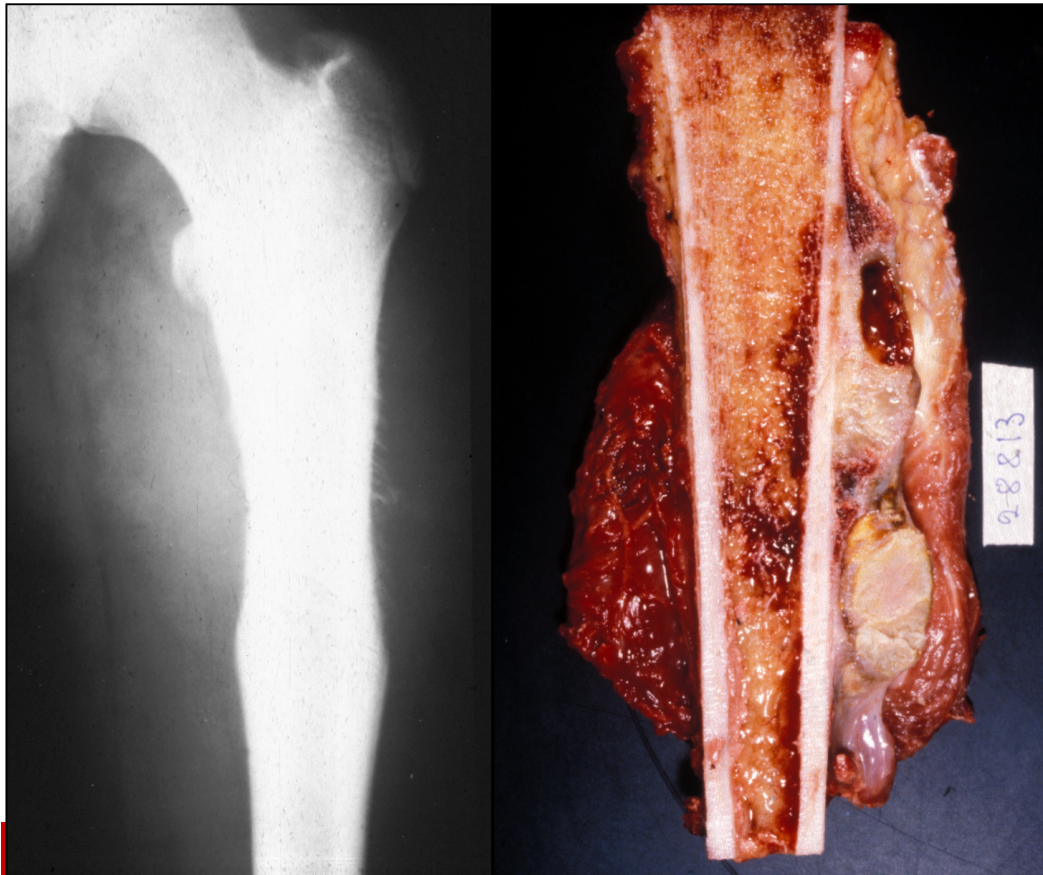




Sarcoma di Ewing

Identità

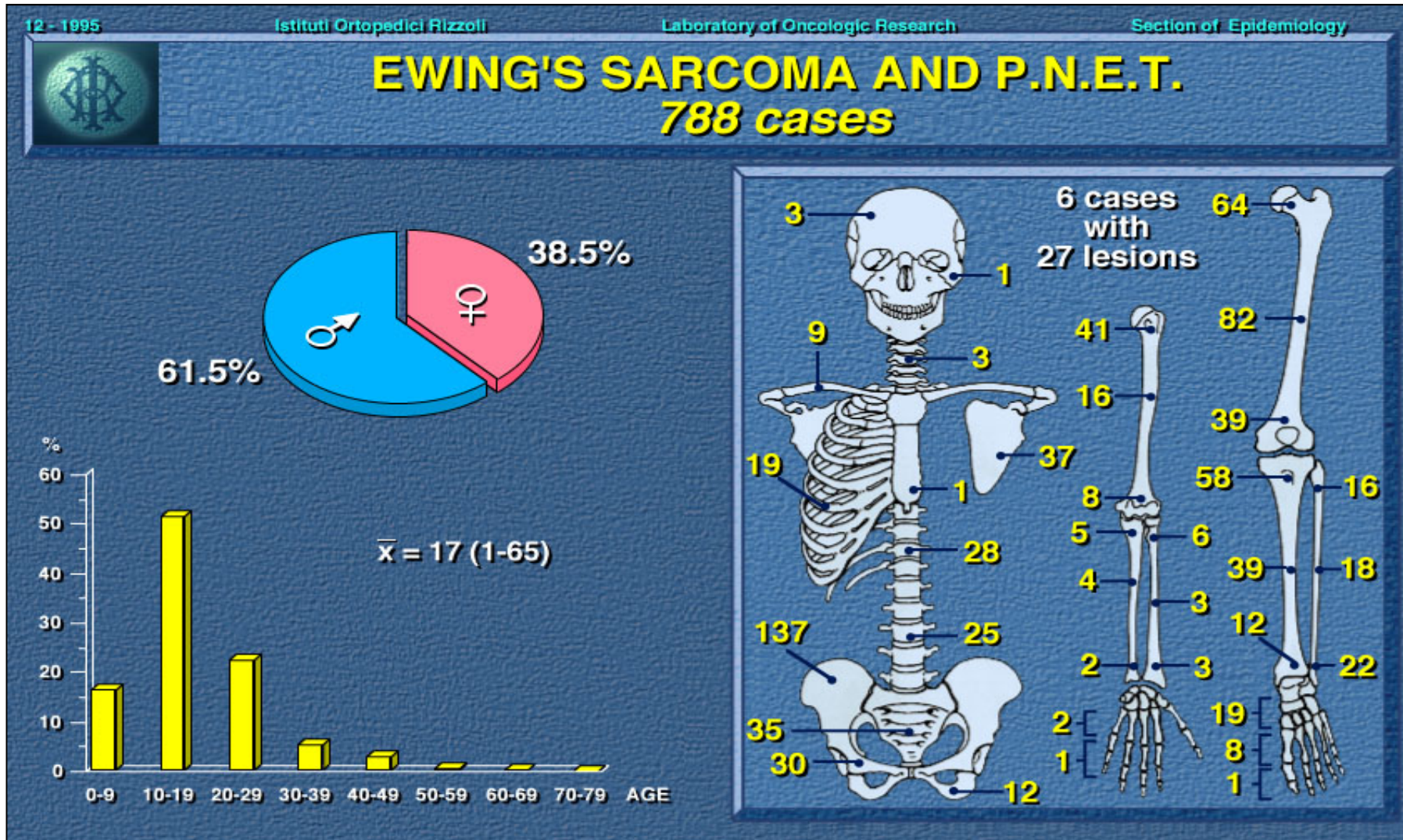
Origine neuronale



- Descritto per la prima volta nel 1921 da James Ewing come un "tumore delle ossa lunghe di origine endoteliale, radiosensibile"
- rappresenta il 16% di tutti i tumori delle ossa ed il 20% di tutte le neoplasie infantili
picco d'incidenza nell'età compresa fra 1 e 15anni
- si riscontra più frequentemente nella seconda decade di vita (64%) che nella prima (27%) o nella terza (9%) e raramente insorge in individui di età superiore ai 30 anni.
- maggiore incidenza in soggetti di sesso maschile, e la netta prevalenza nella razza bianca, inducono a considerare l'importanza di fattori genetici e non ambientali nell'insorgenza della malattia.



si localizza più frequentemente a livello dei tessuti ossei, dove si sviluppa erodendo la corticale dell'osso e quindi coinvolgendo, talvolta in modo cospicuo, le parti molli circostanti.



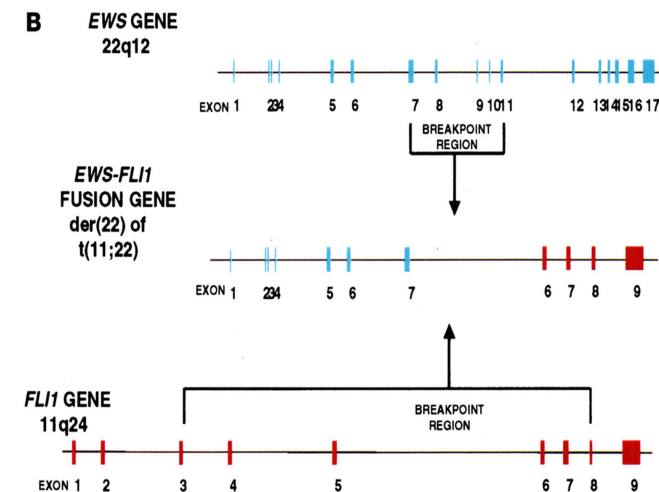
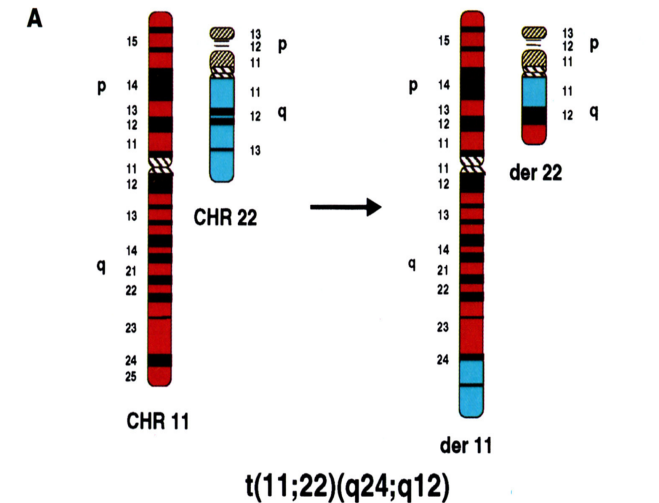


Biologia

Neoplasia caratterizzata da una specifica traslocazione che si esprime con un'elevata frequenza: la $t(11;22)(q24;q12)$ che si è dimostrata essere la fusione del gene EWS sul cromosoma 22 con il gene FLI-1 sul cromosoma 11 (95% dei casi).

In rari casi il gene EWS è fuso con una traslocazione diversa da $t(11;22)$ con un omologo vicino al FLI-1 localizzato sul cromosoma 21q22, il gene ERG (tre geni della famiglia ETS, ETV1, E1AF, e FEV).

I trascritti di questa fusione, che possono essere facilmente rilevati con l'utilizzo della transcriptasi inversa mediante il metodo della polymerase chain reaction, rappresentano markers specifici per questa famiglia di tumori.

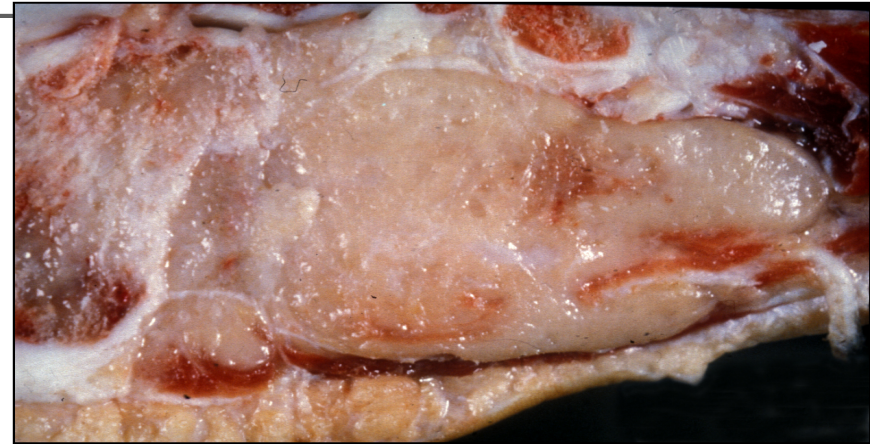


(A) Schematic diagram of $t(11;22)(q24;q12)$ consistently associated with ES/PNET. (B) Schematic diagram of EWS-FLI1 gene fusion resulting from $t(11;22)$. Individual gene exons are depicted as numbered boxes, and the line represents intervening and flanking DNA. The regions where chromosomal breakpoints occur are bracketed.

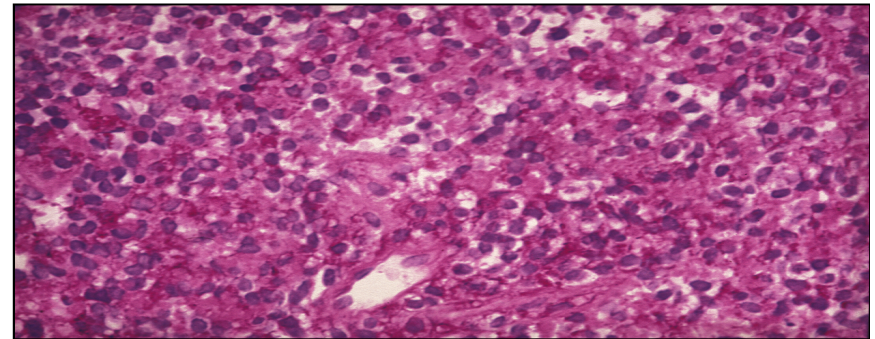


Istologia

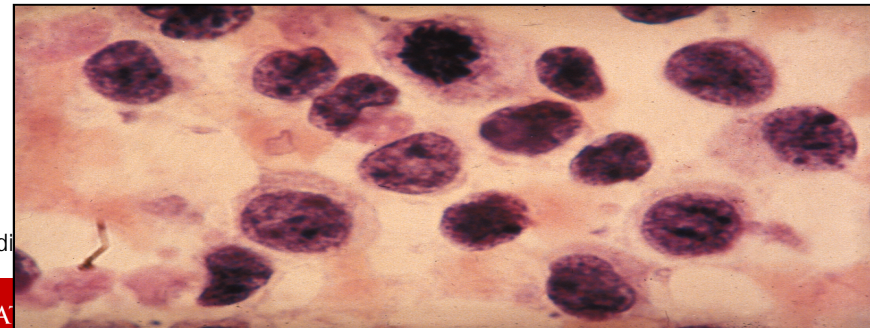
Per quanto riguarda l'aspetto anatomicopatologico, l'osso interessato presenta macroscopicamente di aspetto poroso, molle friabile infiltrato da tessuto biancastro con aree necrotiche ed emorragiche.



All'analisi microscopica, il SE appare come un tappeto di piccole cellule poliedriche a nuclei ipercromatici con margini cellulari ben definiti e completa assenza di materiale intercellulare.



Le cellule mostrano comunque una certa omogeneità, scarso citoplasma, nucleoli non evidenti e un indice mitotico molto basso (meno di due mitosi per dieci campi ad alta risoluzione).

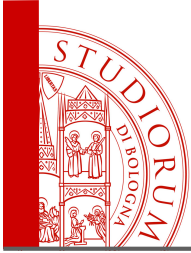


Graf N et al.: The Role of Preoperative Chemotherapy in the Management of Wilms Tumor - The SIOP Study



Fattori prognostici

- **L'assenza o la presenza di metastasi all'esordio** di malattia rappresenta il fattore prognostico più importante, determinando una variazione nelle percentuali di sopravvivenza a lungo termine del 50-70% nei tumori localizzati a meno del 30% in quelli metastatici.
 - E' importante considerare anche la sede della metastasi; infatti la sopravvivenza libera da malattia a lungo termine risulta essere di circa il 30% in presenza di metastasi polmonari e/o pleuriche mentre in caso di metastasi ossee la sopravvivenza scende addirittura allo 0% a due anni dalla diagnosi
- **Nelle forme localizzate la sede primaria influenza la prognosi** in modo considerevole: pazienti con malattia localizzata alle **estremità** presentano una percentuale di sopravvivenza **più elevata** rispetto a quelli con forme localizzate al **tronco** (sopravvivenza a due anni: **92% vs 30%**).
- **Dimensioni del tumore**: pazienti che hanno un tumore di **dimensioni minori di 100 cm³** (sopravvivenza libera da malattia **80%**) rispetto ai pazienti che hanno un **volume tumorale maggiore di 100 cm³** (sopravvivenza libera da malattia **31%**).
- **Elevati livelli dell'LDH sierico**
- **Età > di 10 anni**



Fattori prognostici-Necrosi Tumorale

Ulteriore importante fattore predittivo l'outcome della malattia è risultato essere, il grado di necrosi tumorale chemio-indotta.

Picci e coll. hanno elaborato un sistema di valutazione basato sull'individuazione al microscopio ottico della percentuale di cellule tumorali residue dopo trattamento chemioterapico.

Sono stati quindi definiti i seguenti tre gradi di necrosi:

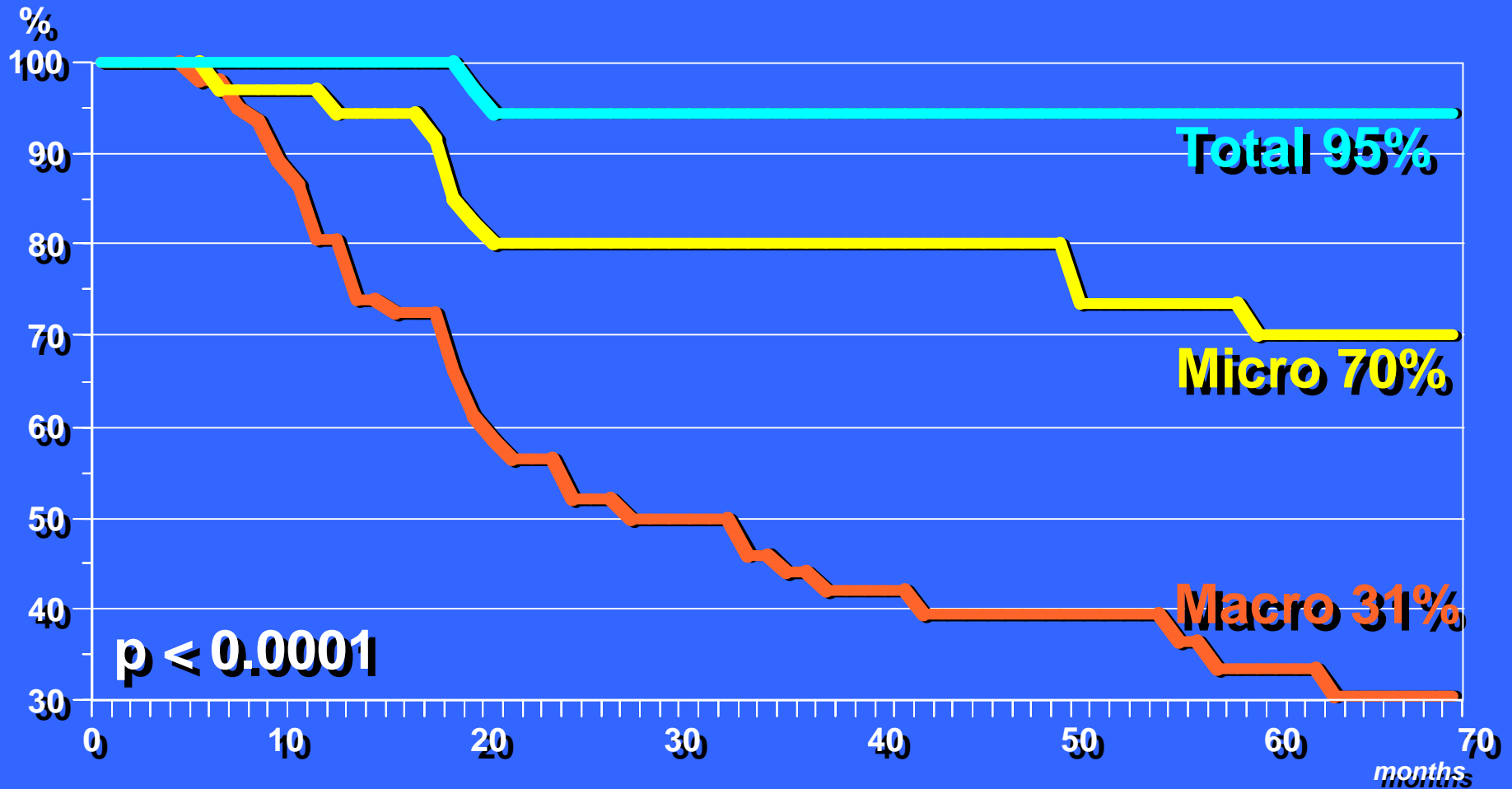
GRADO 1: risposta alla chemioterapia quando il campione chirurgico contiene almeno un nodulo "macroscopico" di cellule vitali. E' definito un nodulo "macroscopico" un singolo nodulo più grande di un ingrandimento reale di 10X o noduli sparsi che individualmente sono più piccoli di un settore di 10X, ma l'area totale di questi noduli superi un settore di 10X.

GRADO 2: risposta alla chemioterapia quando il campione chirurgico contiene cellule vitali. La somma di tutte le aree è inferiore ad un settore di 10X.

GRADO 3: risposta chemioterapica quando nessuna cellula vitale può essere identificata nel campione chirurgico.



Disease-free survival for tumor necrosis



P. Picci et al.: JCO 15: 1553-59; 1997 - 118 cases



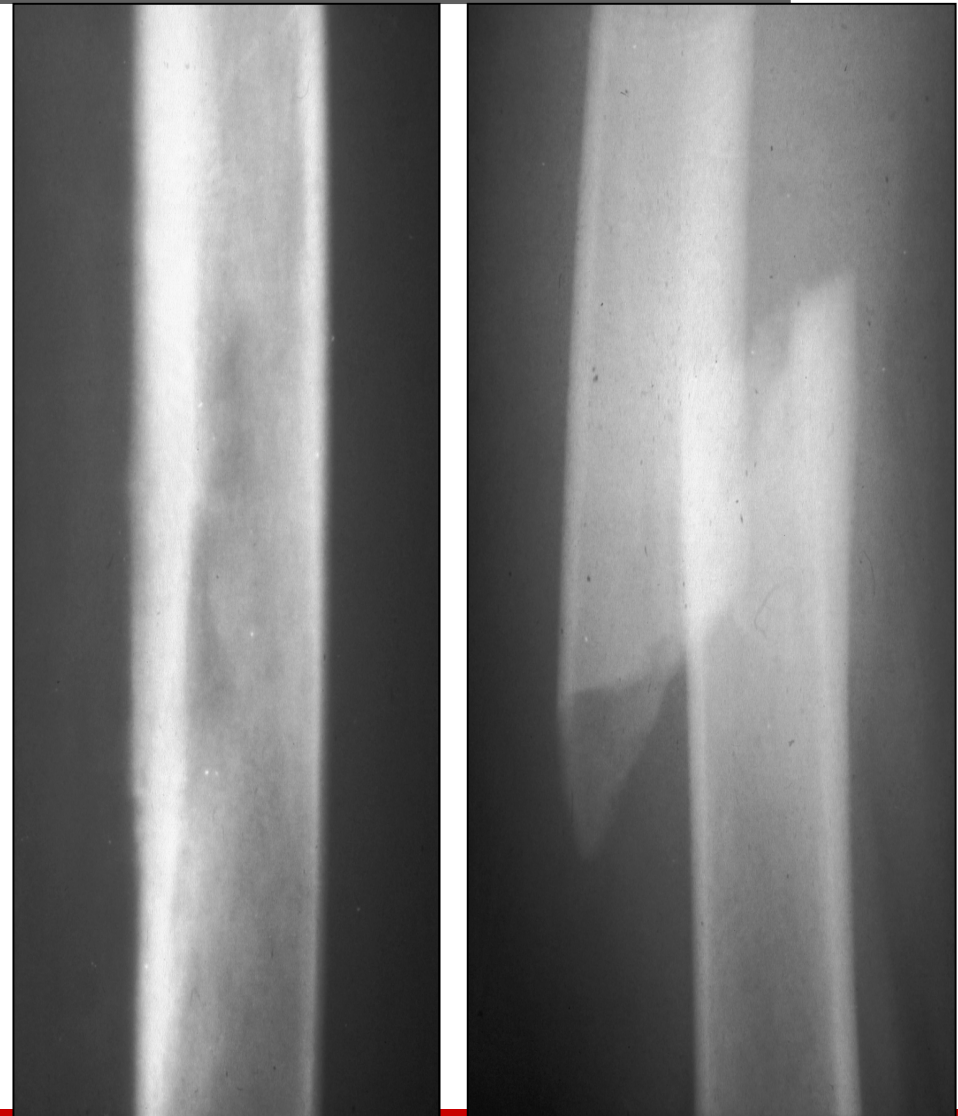
Quadro clinico di esordio

Dolore e tumefazione a livello del segmento osseo colpito dei tessuti molli circostanti e/o delle eventuali sedi di metastasi.

Presentazione metastatica, singola o multipla nel 25% dei casi:

- **Polmoni 38%**
- **Ossa 31%**
- **MO 11%**
- **Linfonodi 7%**
- **SNC <5%**

Febbre





Inquadramento Diagnostico

Indagine anamnestica

Esame obiettivo con misurazione delle lesioni tumorali

Esami di laboratorio: non esistono marker specifici

Immunoistochimica: CD99, Vimentina, Citocheratina, S-100, NSE, b-2 microglobulina

Genetica: -RT-PCR e/o FISH per prodotto di traslocazione su SP, MO e tumore primitivo

Esami radiologici

Tumore primitivo: Radiografia standard, TAC, RMN

Metastasi:

- Rx e TAC del torace
- Scintigrafia ossea
- Aspirato/biopsia midollare

Esplorazione chirurgica

Asportazione completa o biopsia incisionale



Sarcoma di Ewing

Diagnosi Differenziale

Neuroblastoma

- Esame obiettivo, storia clinica
- ECO, TAC, RMN-AngioRMN
- HVA, VMA, NSE, crasi ematica e MO, MIBG

Tumori maligni dei Tessuti Molli RABDOMIOSARCOMA

- ECO, TAC, RMN-RMN
- Istologia



Terapia

- La **terapia radiante** e più raramente la **chirurgia demolitiva** sono state fino agli inizi degli anni '70 il trattamento elettivo per il SE non metastatico. Negli anni '70 l'introduzione della **chemioterapia adiuvante** dimostrò l'efficacia antineoplastica dell'associazione di quattro farmaci, Vincristina (VCR) + ciclofosfamide (CPM) + Actinomicina-D (ACT-D) + Adriamicina (ADM), che divenne la chemioterapia di base per questa neoplasia.
- Già dai primi studi (IESS-I) era apparsa chiara, per i pazienti non metastatici, l'influenza di alcuni fattori prognostici sull'evoluzione della malattia quali:
 - sede del tumore: pazienti con lesioni alla pelvi, alle vertebre ed alla parte prossimale delle estremità hanno un'evoluzione più sfavorevole;
 - volume tumorale: con significato prognostico particolarmente sfavorevole per i casi con tumore di dimensioni >100 cm³. Dimensioni del tumore e sede primaria tuttavia sono probabilmente correlati, poiché lesioni primarie in sedi sfavorevoli (specie la pelvi) tendono ad essere grandi.
- Sulla scorte di queste esperienze si è operata una stratificazione dei pazienti che nel tentativo di migliorarne la prognosi, ha portato alla produzione di protocolli di terapia differenziati e maggiormente intensivi nei soggetti ad alto rischio.
- A questa filosofia terapeutica appartengono sia protocolli di trattamento che impiegavano chemioterapia adiuvante e successiva "half-body irradiation", o irradiazione corporea totale (TBI) seguita da **trapianto autologo di cellule staminali** emopoietiche, sia l'introduzione di nuovi farmaci come Ifosfamide ed Etoposide (VP-16).



Terapia

Controllo locale della malattia

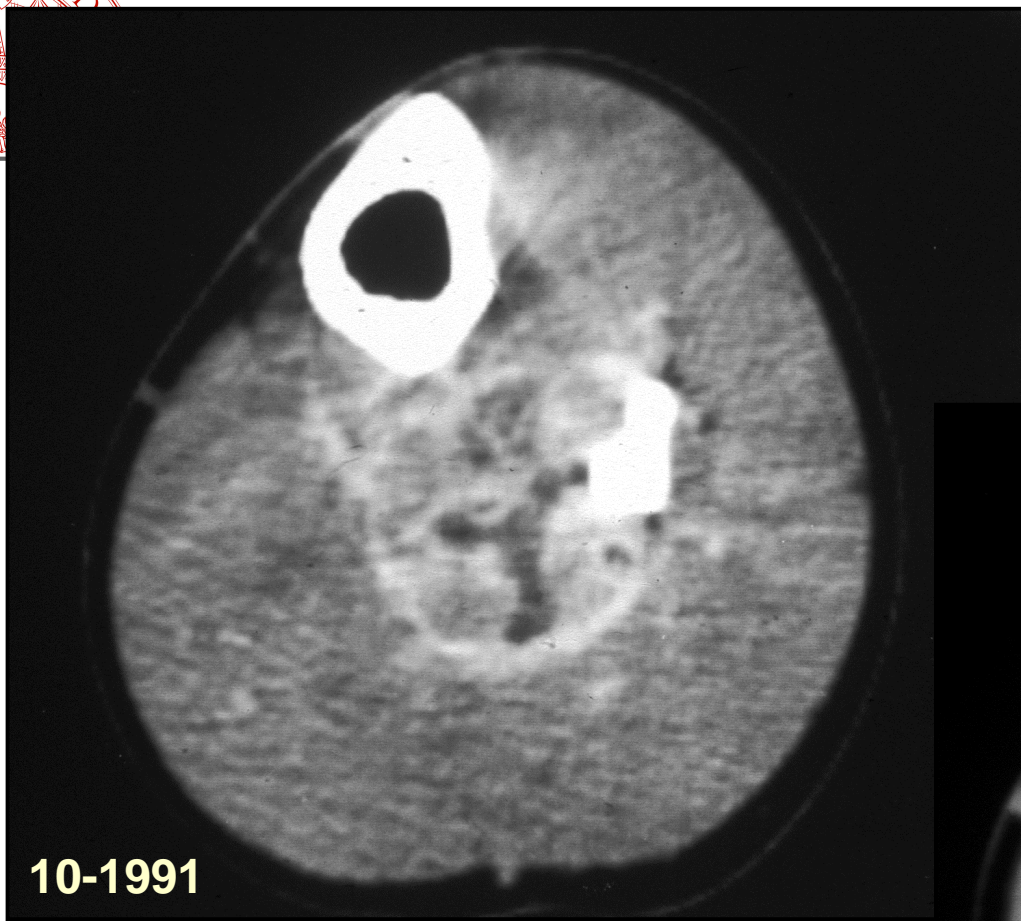
- **Chirurgia** in tutte le situazioni in cui è possibile applicarla in maniera radicale e con minimo effetto mutilante. privilegiata quando è possibile asportare in toto alcune ossa, come clavicola, coste, scapola, fibula, con minimi deficit funzionali (ossa "spendibili") o alcuni segmenti ossei (ala iliaca, sacro distale, radio prossimale, ulna distale, ossa metacarpali e metatarsali) senza necessità di sostituzioni, ma con deficit funzionali più pesanti anche se accettabili.
- Resezioni che richiedono complessi interventi sostitutivi (del resto poco indicati in età pediatrica per problemi legati all'accrescimento) sono affrontabili solo se si ritiene che la chirurgia possa risultare radicale.
- La chirurgia demolitiva (amputazione) trova indicazione nei casi in cui si prevede che i danni funzionali indotti dalla terapia radiante siano maggiori e più invalidanti della stessa amputazione; in particolare l'amputazione è consigliabile in pazienti di età inferiore ai 6 anni per lesione della metaepifisi femorale distale o per lesioni ancora più distali.
- Per i pazienti sottoposti a chirurgia la radicalità dell'intervento chirurgico si basa sulla valutazione dei margini chirurgici secondo quanto definito da Ennenking:
 - resezione intralesionale: la sezione penetra nel tumore
 - resezione marginale: il tumore viene asportato intero, possono rimanere isole tumorali nella pseudocapsula ("satelliti") o a distanza nello stesso compartimento ("skip")
 - resezione ampia: la sezione è intracompartimentale, però il tumore viene asportato in blocco con uno strato di tessuto sano in ogni punto del suo contorno; possono pertanto rimanere "skip metastasis"
 - resezione radicale: la sezione è extracompartimentale, però il tumore viene asportato in blocco con tutto il compartimento che lo contiene.



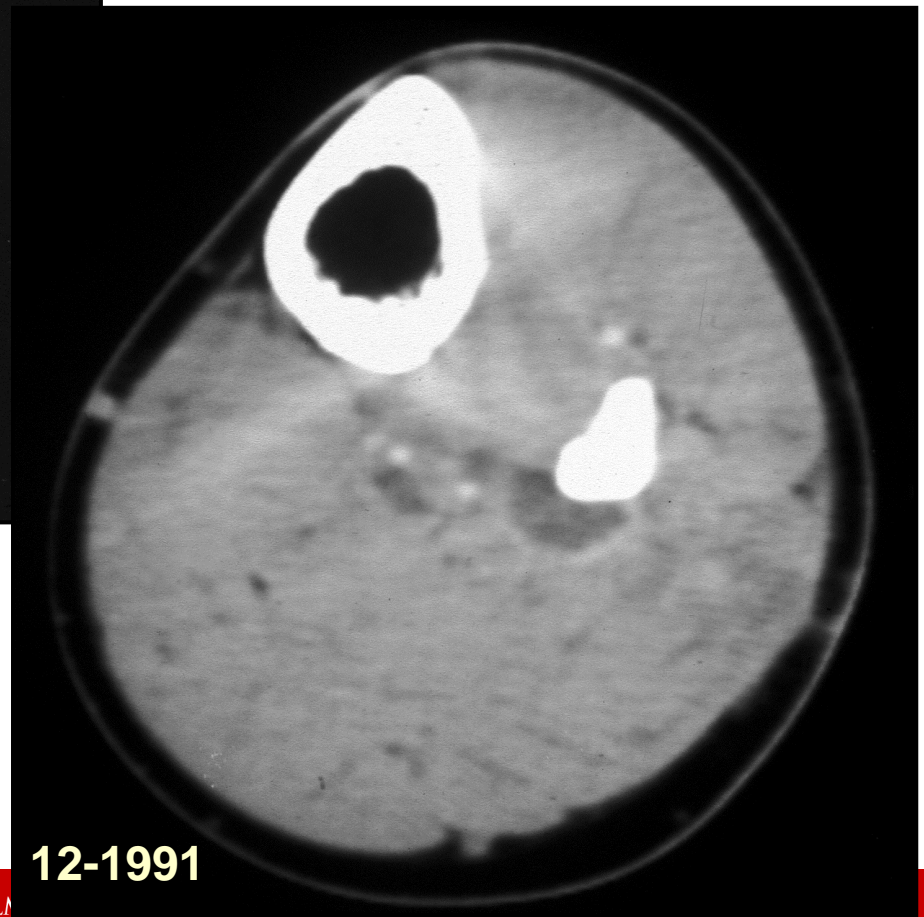
Terapia

Radioterapia

- Il SE è un tumore notevolmente radiosensibile ma richiede dosi comprese fra 4000 e 6000 cGy, non è in grado da sola di controllare il tumore primario, può essere responsabile di danni tardivi funzionali ed estetici specialmente per i pazienti pediatrici, nonchè espone al rischio di insorgenza di secondo tumore.
- Per tali ragioni il ruolo della terapia radiante è attualmente ridimensionato e posto in secondo piano rispetto alla chirurgia.

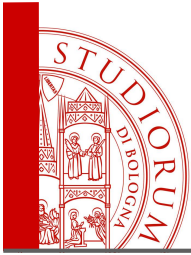


10-1991

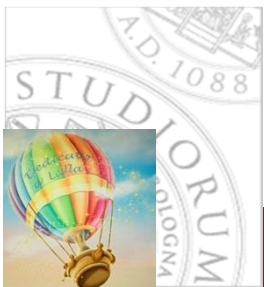


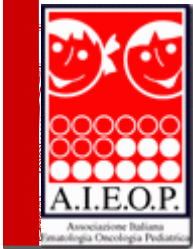
12-1991





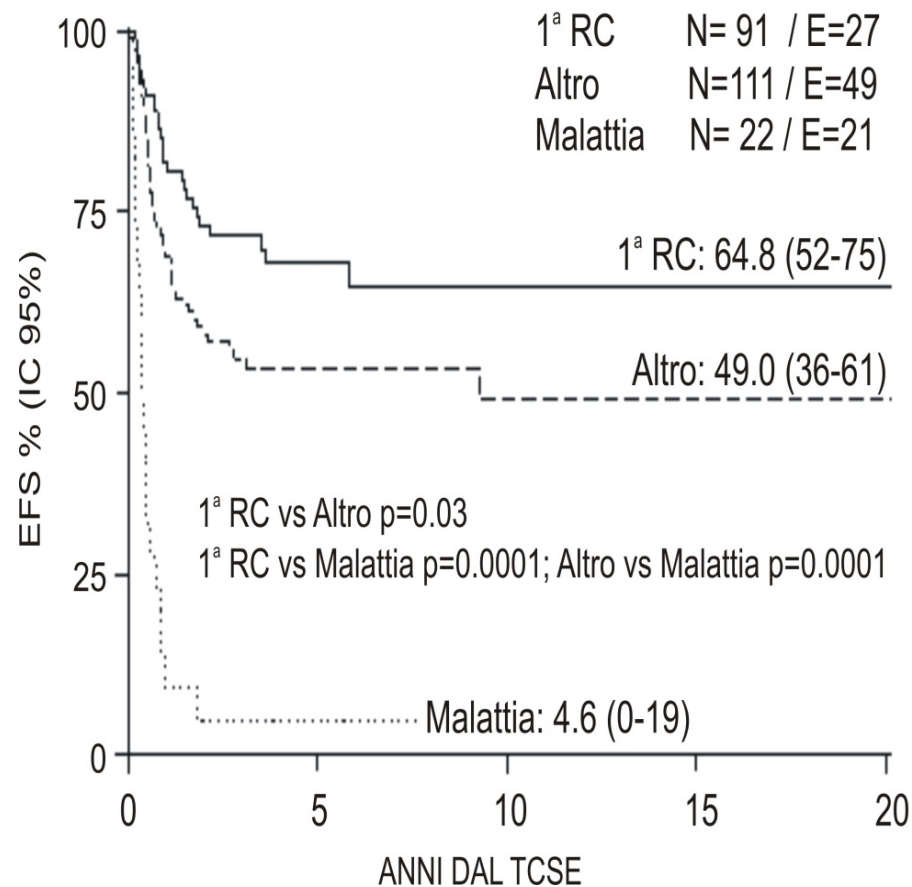
Il Trapianto di Cellule Staminali Ematopoietiche: quando indicato



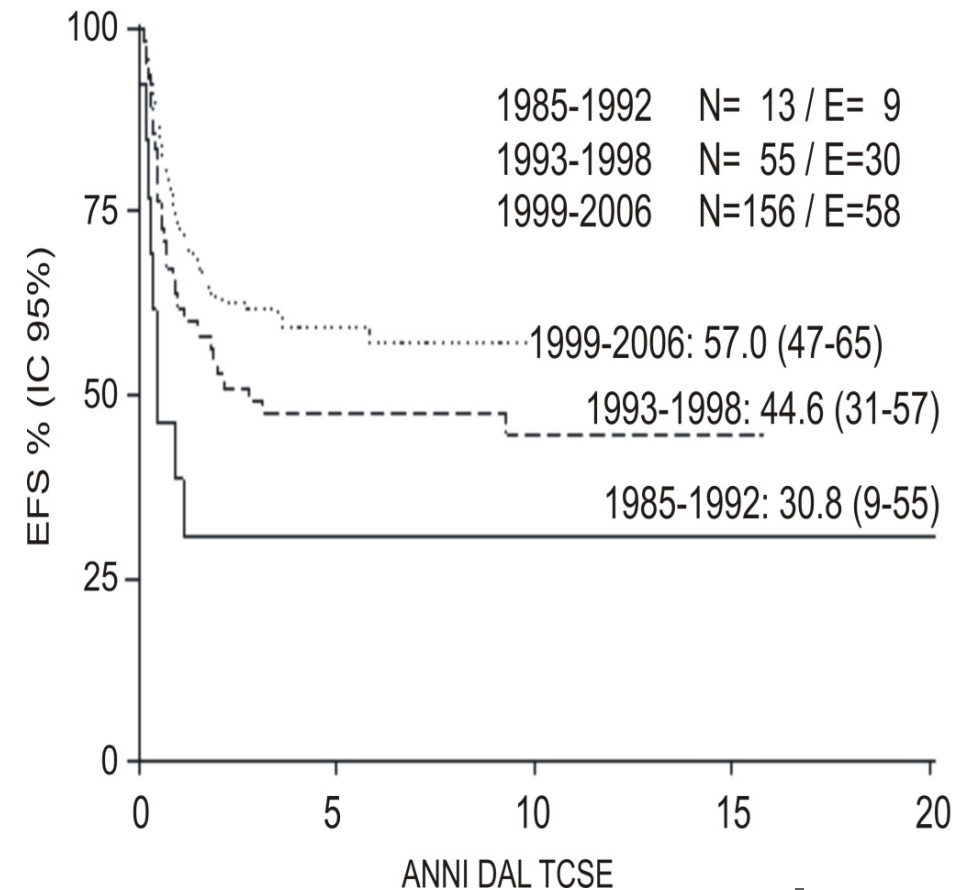


EWING SARCOMA

EFS in ES by Disease Status



EFS in ES by years

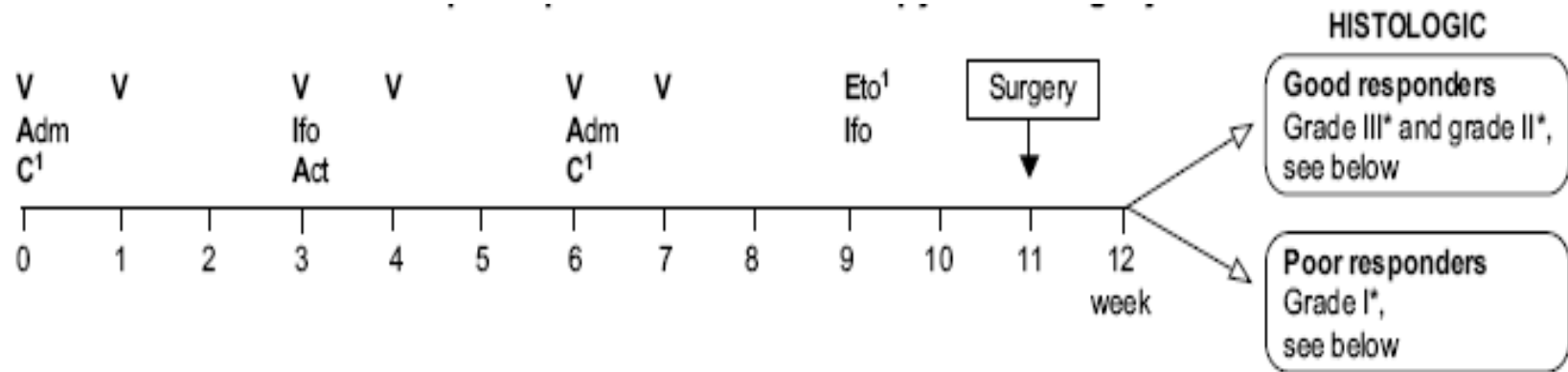




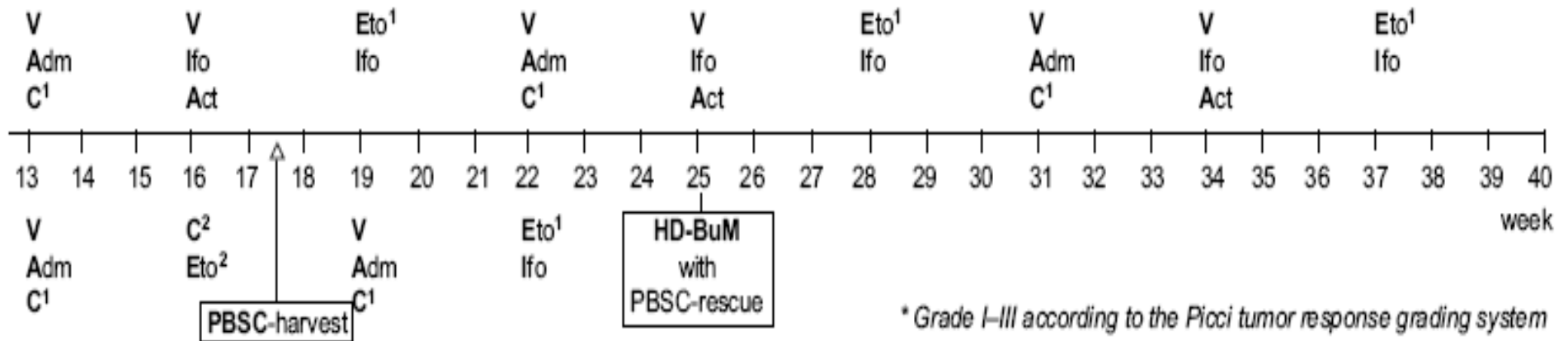
ISG-SSG III PROTOCOL



NONMETASTATIC EWING'S FAMILY TUMORS

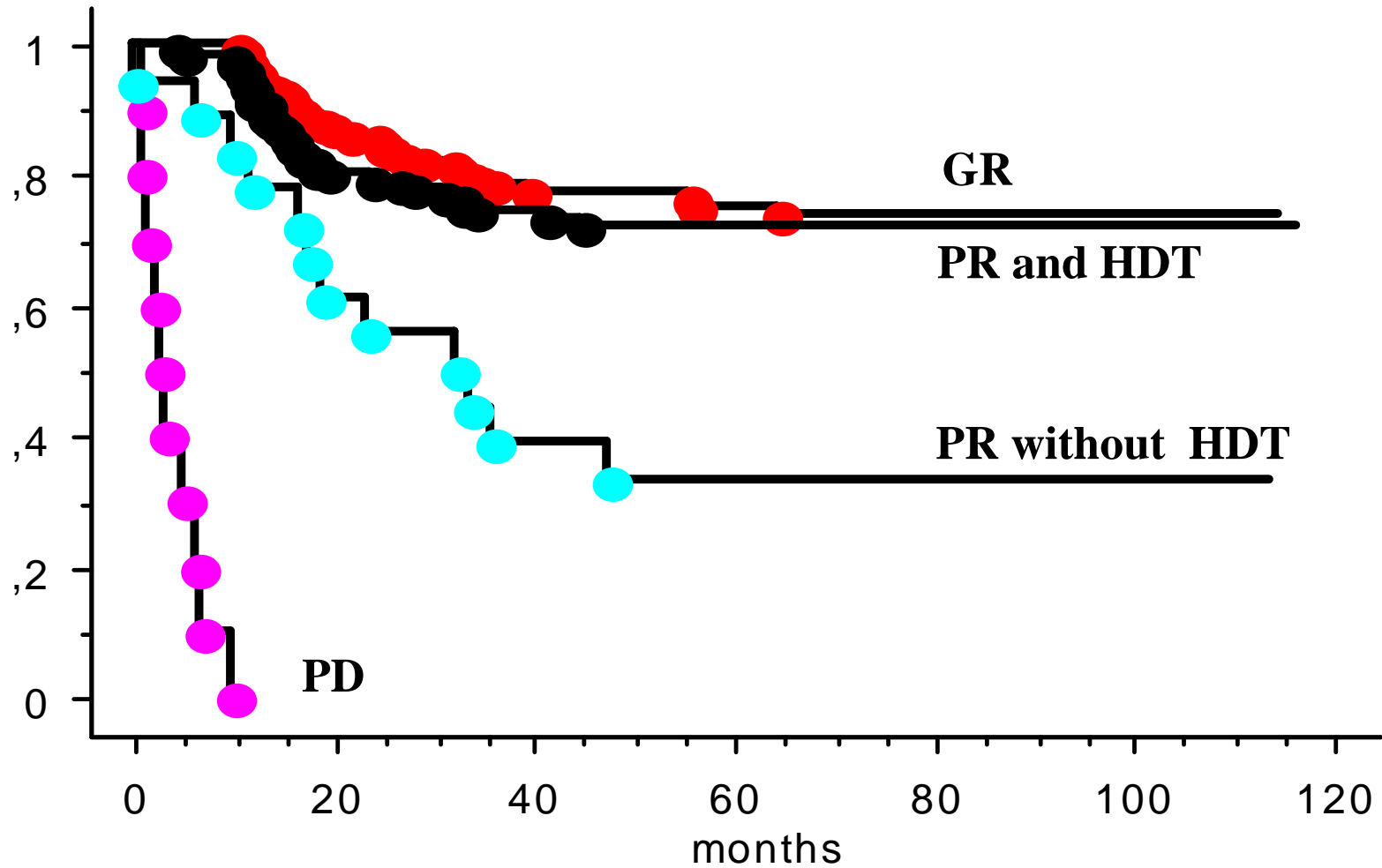


Good responders: grade III* and grade II* with wide or radical margin and grade III with marginal margin



Poor responders: grade I* with wide or radical margin

ISG-SSG II PROTOCOL NONMETASTATIC EWING'S FAMILY TUMORS





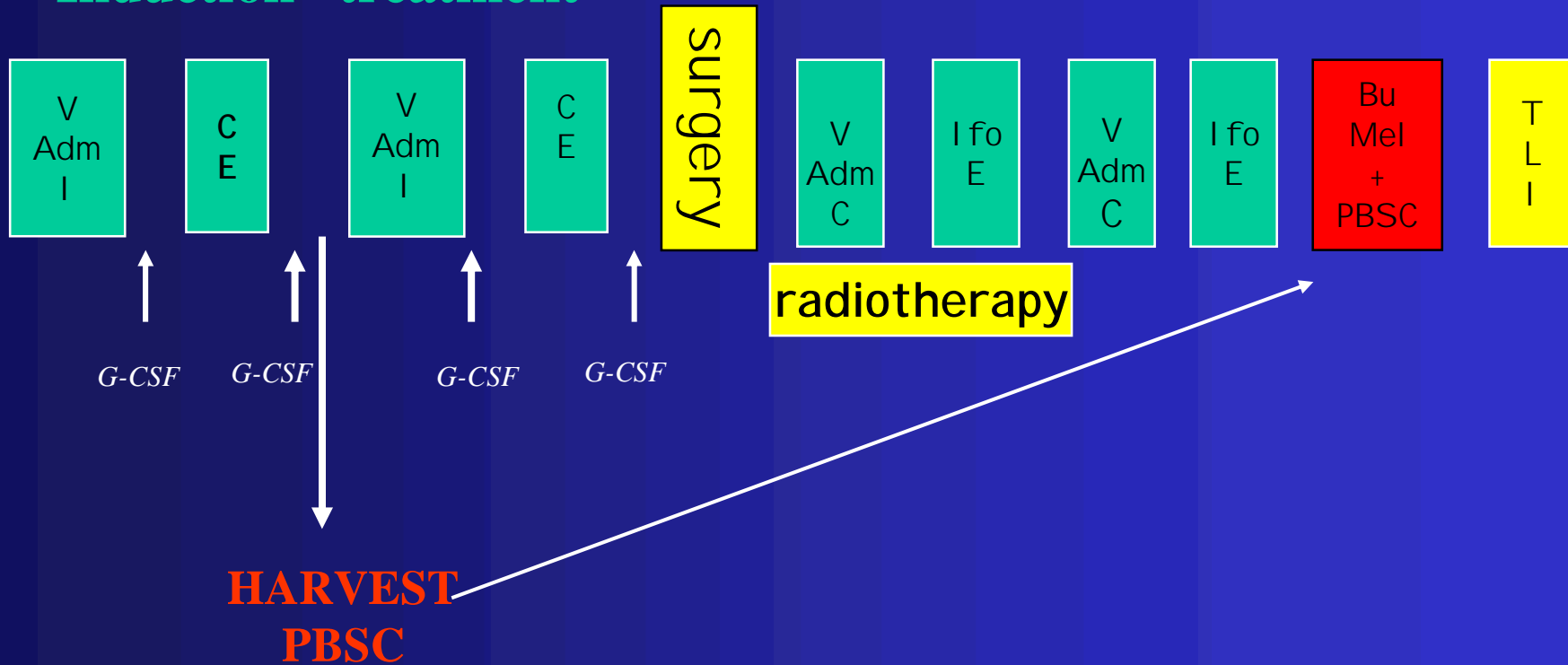
ISG-SSG IV PROTOCOL HIGH RISK EWING'S SARCOMA



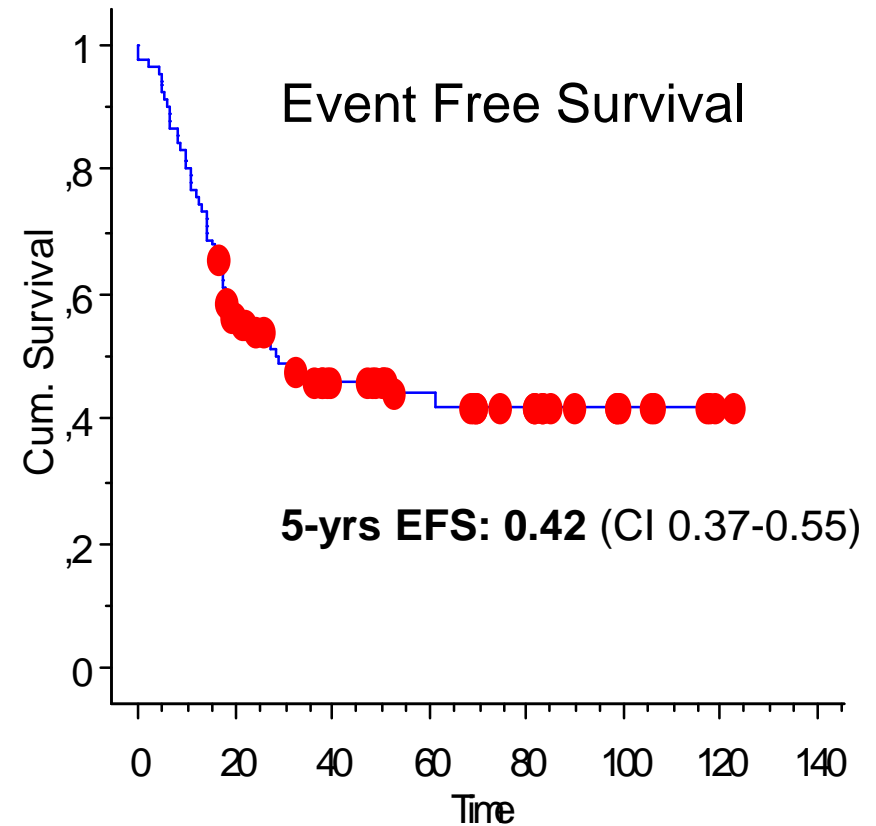
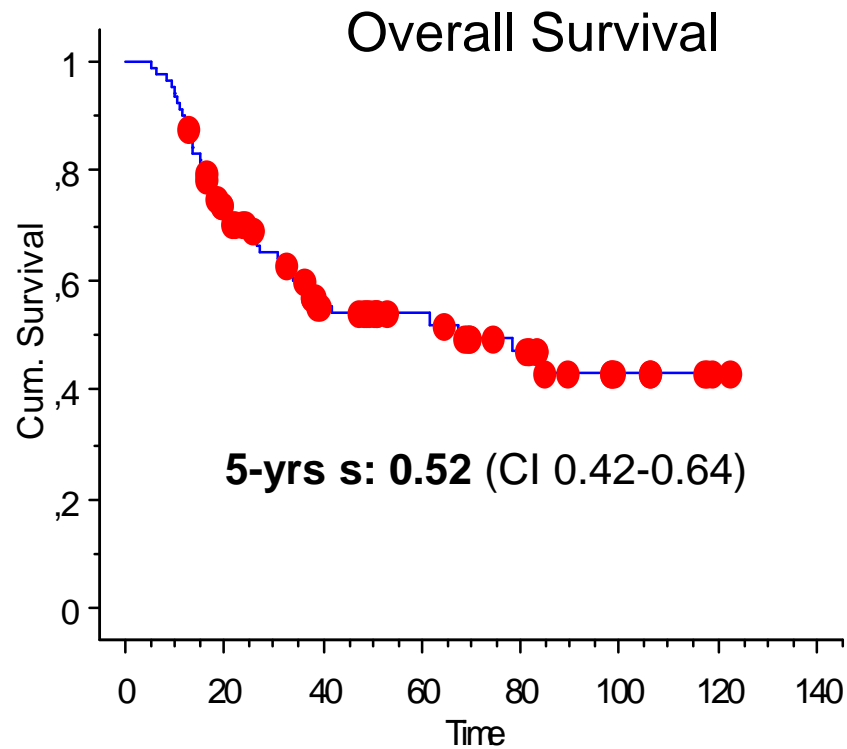
“Local” treatment

“Induction” treatment

“Consolidation” treatment



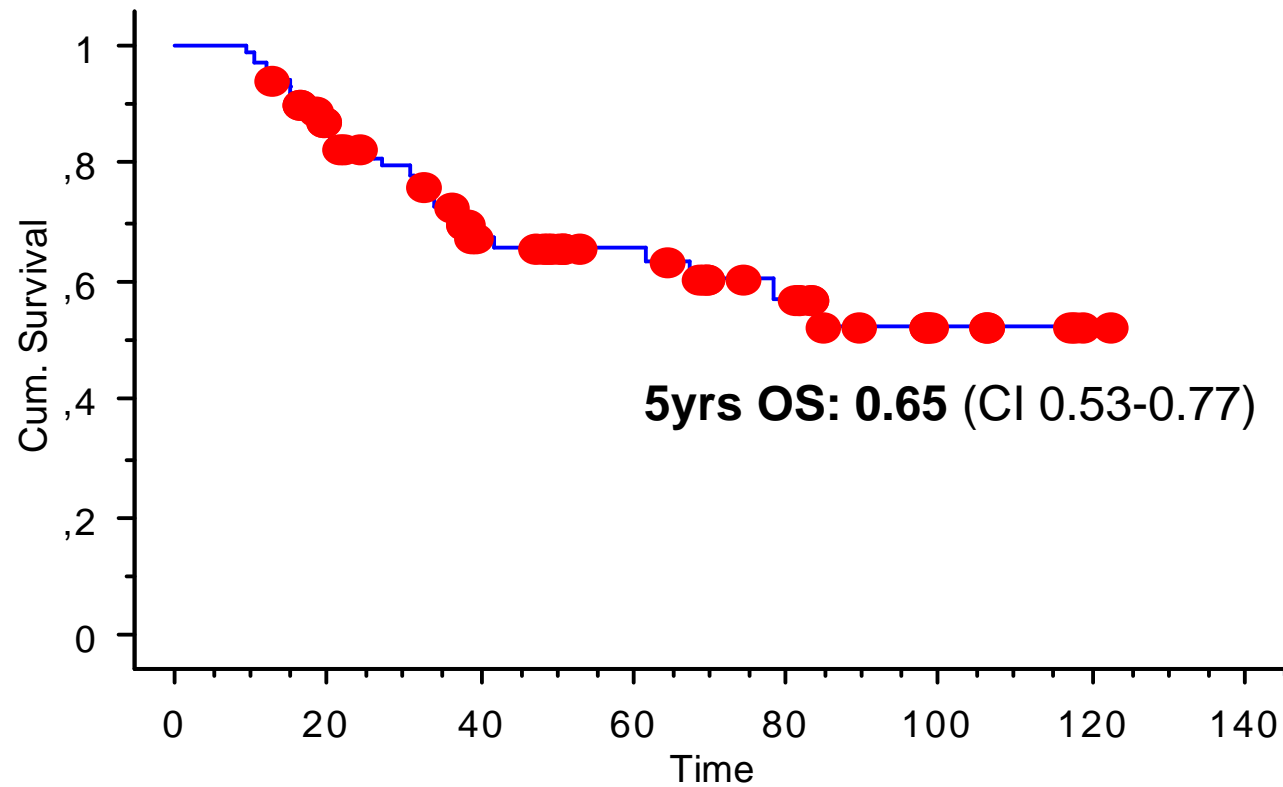
ISG-SSG IV PROTOCOL HIGH RISK EWING'S SARCOMA



Follow-up mediano: 50 mesi (range 12-122)

ISG-SSG IV PROTOCOL HIGH RISK EWING'S SARCOMA

Sopravvivenza dei pazienti sottoposti a trapianto





ISG/AIEOP EW-1



Alleanza contro il cancro



Studio di fase III sull'efficacia dell'
intensificazione della dose in pazienti con
sarcoma di Ewing non metastatico

ISG/AIEOP EW-1

EUDRACT 2008-008361-35

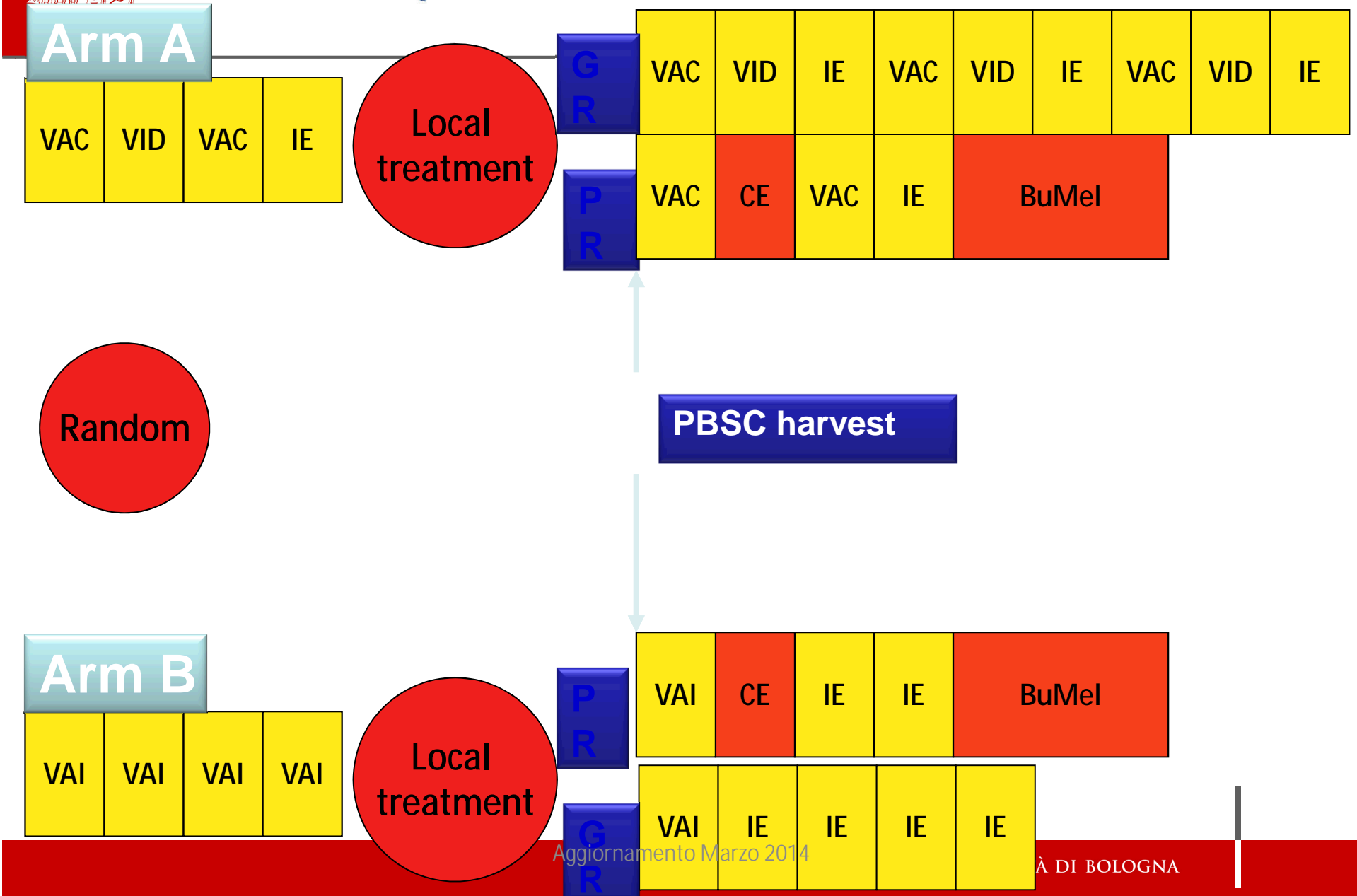
ISRCTN50580483

Approvazione Centro Coordinatore 17/12/2008

Primo paziente. 9/4/2009

Aggiornamento Marzo 2014

ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITÀ DI BOLOGNA





Protocollo per sarcoma di Ewing “ad alto rischio”

ISG/AIEOP EW-2

Eudract 2009-011197-15

Obiettivo principale

Valutare se la aggiunta rispetto a ISG/SSG IV di una terapia di mantenimento con ciclofosfamide a basse dosi + celecoxib permette di migliorare le probabilità di S e EFS

Obiettivi secondari

- Valutare la tollerabilità della terapia di mantenimento: somministrare nel singolo paziente almeno il 75% della terapia di mantenimento senza interruzioni o sospensione legate ad effetti tossici di rilievo.

Indicatori di efficacia della terapia anti-angiogenetica di mantenimento

sopravvivenza libera da malattia

sopravvivenza globale

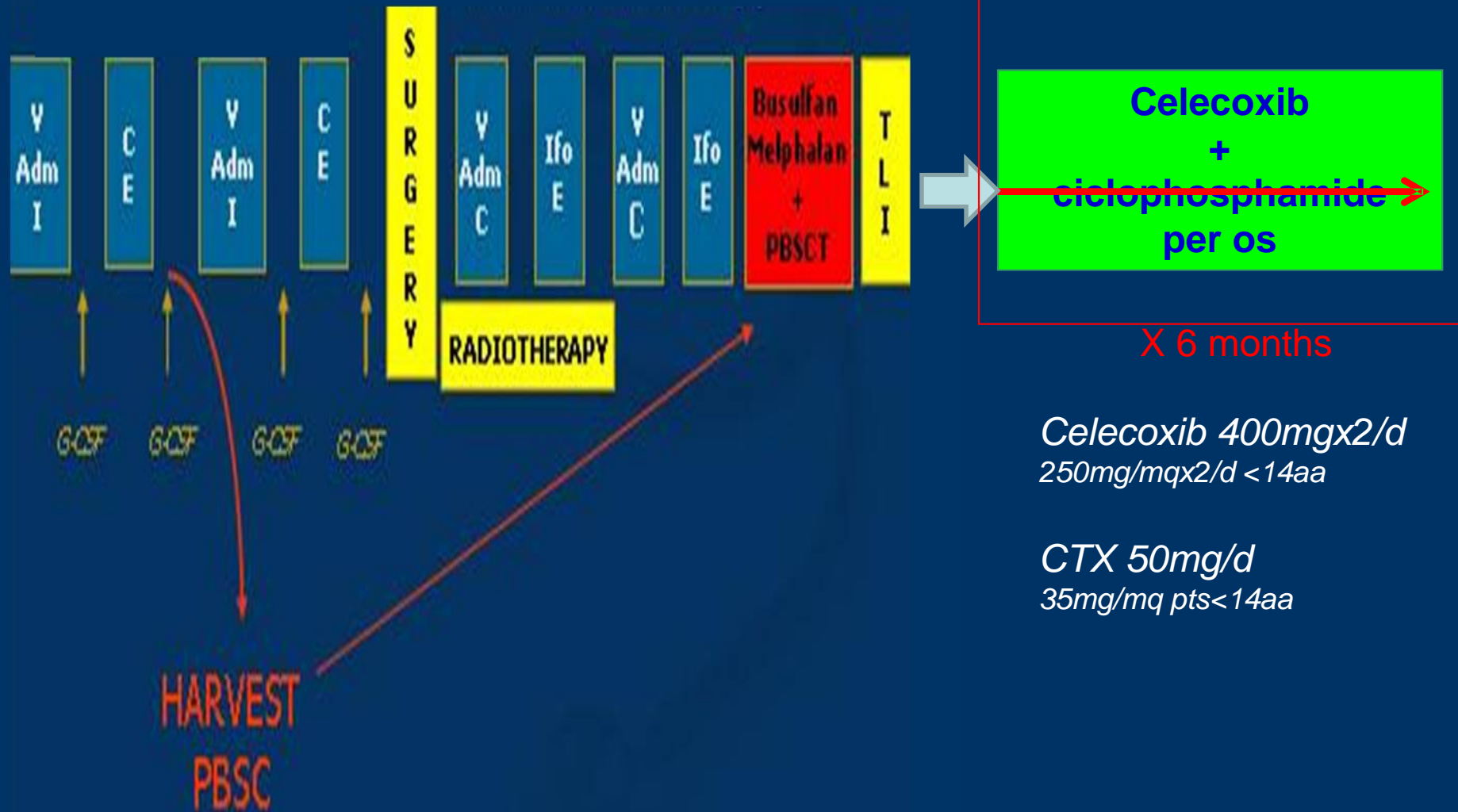
- Valutare la qualità della vita dei pazienti sottoposti ad EW2

Data di attivazione: 15 maggio 2009

ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITÀ DI BOLOGNA



Studio ISG/AIEOP EW-2





Very high risk Ewing Family Tumors: ISG/AIEOP EW-2 v.1.02

Altissimo rischio: M+ extrapolmonari

Centro Coordinatore: Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Milano

- Allargamento per i criteri di inclusione anche ai pazienti con sarcoma di Ewing “ad altissimo rischio”, cioè con metastasi extrapolmonari.

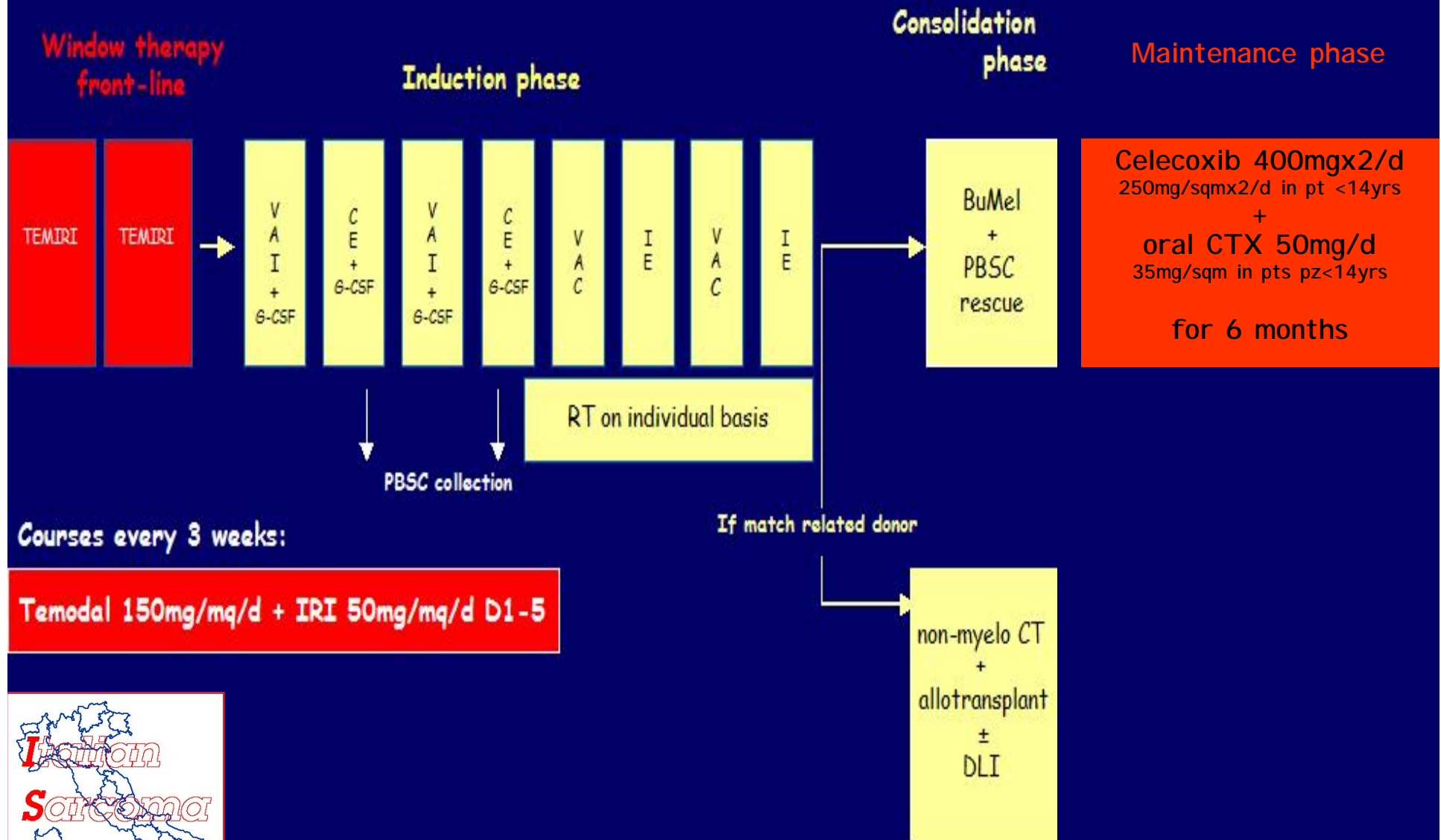
- I pazienti con malattia “ad altissimo rischio” verranno trattati con il protocollo EW-2, ma con la aggiunta di front-line con due cicli di temozolomide 100 mg/mq/d x 5 gg + irinotecan 50 mg/mq/d x 5 gg a intervalli di 3 settimane

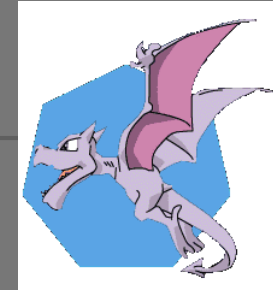
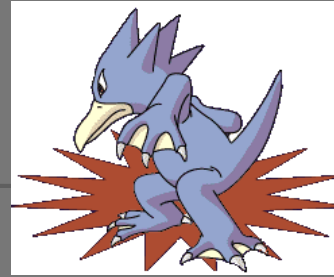
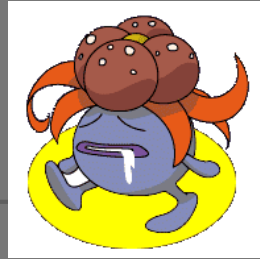
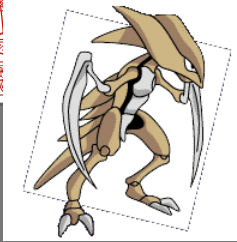
Data di attivazione: 1 Giugno 2012



Very high risk Ewing Family Tumors

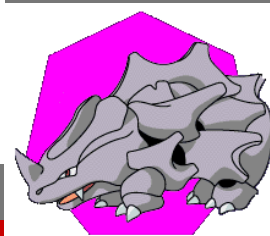
ISG/AIEOP EW-2 Vers. 1.02





Sarcomi delle Parti Molli

Gruppo Eterogeneo di Neoplasie





Sarcomi delle Parti Molli

- 8 neoplasie di origine mesenchimale
- 8 8 nuovi casi/anno/milione di bambini (< 15 anni)
- 8 Circa 100 nuovi casi/anno in Italia
- 8 RABDOMIOSARCOMA (RMS)
 - 50-55% dell'intero gruppo
 - M/F = 1.4/1
 - 70% dei pazienti ha meno di 10 anni,
con un picco fra 2 e 5 anni
- 8 Eziologia sconosciuta



SPM Istologia

Rabdomiosarcoma

a prognosi favorevole:

- RMS a cellule fusate
- RMS botrioide

a prognosi intermedia:

- RMS embrionale

a prognosi sfavorevole:

- RMS alveolare
- RMS solido - alveolare

Non Rabdomiosarcoma

PNET

Ewing extra-osseo

Fibrosarcoma

MPNST o Schwannoma maligno

Sarcoma sinoviale

Emangiosarcoma

Sarcoma epitelioido

SPM alveolare

Altri SPM



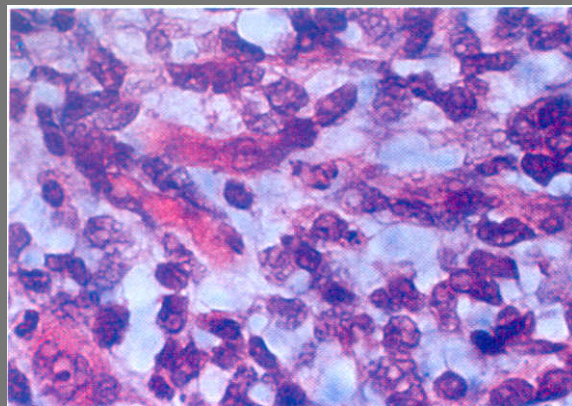
Rabdomiosarcoma

Morfologia

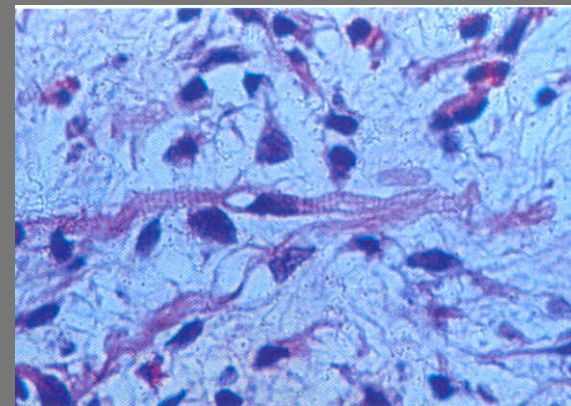
tumore a piccole cellule rotonde blu
con differenziazione in senso muscolare
(rabdomioblasti, striature trasversali citoplasmatiche,...)

Immunoistochimica

identifica proteine muscolo-specifiche
(desmina, actina, vimentina, mioglobina, ...)



RMS Embrionale



RMS E ben differenziato



Rabdomiosarcoma

Sede

Sede	%
Orbita	10
Testa - collo parameningei	21
Tratto genito - urinario	23
Arti	14
Altre sedi (tronco, torace, addome, pelvi)	22

Metastasi:

polmone, linfonodi, ossa, midollo osseo, SNC



RMS

segni e sintomi in rapporto alla sede

Testa - collo

Massa asintomatica, segni di aumentata pressione intracranica (vomito, cefalea)

- Orbita: *Proptosi*, tumefazione palpebrale, *paralisi oculare*, diminuzione del visus
- Naso-faringe: ostruzione nasale, epistassi, rinolalia, *paralisi dei nervi cranici*
- Seni paranasali: dolore, sinusite, *paralisi dei nervi cranici*
- Collo: disfagia, posizione anomala
- Orecchio: massa polipoide, otalgia, otite media, secrezioni ematiche, *paralisi dei nervi cranici*
- Laringe: raucedine, tosse stizzosa, infezioni



RMS

segni e sintomi in rapporto alla sede

Tronco *Massa generalmente indolente*

Addome *Massa indolente*, ascite, ostruzione gastrointestinale e urinaria

Tratto genito-urinario Massa, ematuria, infezione, ritenzione urinaria, perdite ematiche vaginali, *tumefazione testicolare* generalmente non dolente

Arti *Massa generalmente indolente spesso con* linfadenopatia satellite

(in corsivo sono indicate le manifestazioni maggiormente significative)



Rabdomiosarcoma

DI AGNOSI

Indagine anamnestica

Esame obiettivo con misurazione delle lesioni tumorali

Esami di laboratorio:

non esistono marker specifici

Genetica:

-t(2;13)(q35;q14)

-PAX3/FKHR (up-regulator of c-MET
expression: Tkr)

-Over expression di IGF-2 e di IGFBP-5

-Alterazione di p53

Esami radiologici

Tumore primitivo:

TAC/RMN ed ecografia

Metastasi:

- Rx e TAC del torace

- Scintigrafia ossea

- Aspirato/biopsia midollare

- Rachicentesi (se segni di infiltrazione
SNC)

Esplorazione
chirurgica

Asportazione completa o biopsia incisionale



Rabdomiosarcoma

FATTORI PROGNOSTICI

Età

(> 0 < 10 anni)

Sede

(profonda vs superficiale)

Istologia

(Alveolare o Indiff. vs Embrionale)

Estensione del tumore

- Dimensioni del tumore
- Invasività del tumore (T)
- Interessamento dei linfonodi regionali (N)
- Presenza di metastasi (M)



Sarcomi delle parti molli

Principi di trattamento

- 8 Chirurgia non mutilante
- 8 Asportazione radicale alla diagnosi in casi selezionati
- 8 Chemioterapia "preoperatoria"
- 8 Radioterapia in accordo ai fattori di rischio
- 8 Terapie di salvataggio e intensificazione terapeutica



Sarcomi delle parti molli

Fasce di Rischio

8 Basso Rischio (G1):

Tumore localizzato, completamente asportato, con linfonodi indenni

8 Rischio Standard (G2):

Tumore macroscopicamente asportato ma con residui microscopici

8 Alto Rischio (G3):

Tumore incompletamente asportato, con residui macroscopici

8 G(4): Tumore metastatico alla diagnosi



Rabdomiosarcoma non metastatico

Clinical Trials

IRS I (72-78) : 55%

IRS II (78-84) : 62%

IRS III (84-91) : 73%

CWS81: 72%

CWS86: 77%

CWS91: 72%

RMS79 (79-87): 62%

RMS88 (88-95): 72%



RMS 96

Schema n. 1. PIANO TERAPEUTICO GENERALE PER RMS E SPM CHEMIOSENSIBILI

NO RT

C
H
I
R
U
R
G
I
A

BASSO
RISCHIO

VA VA VA VA

RT

RISCHIO
STANDARD

IVA² IVA² IVA² IVA² IVA² IVA² IVA² IVA² IVA²

ALTO
RISCHIO

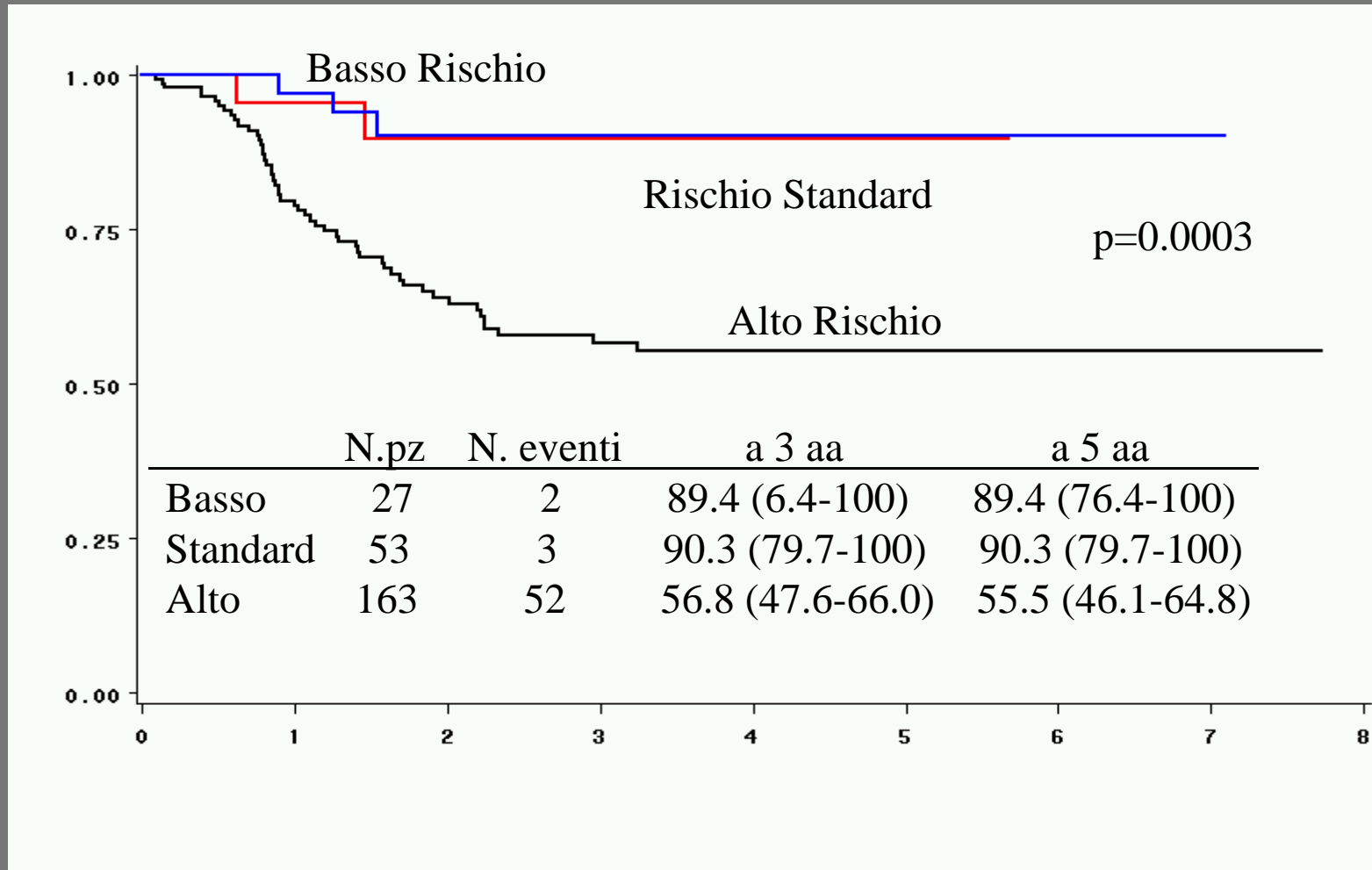
IVA² IVAd IVA² IVAd IVA² IVA² IVAd IVA²
random
CEpV IVE IVA³ CEpV IVE IVA³ CEpV IVE

settimane

1 4 7 9 10 13 16 19 22 25

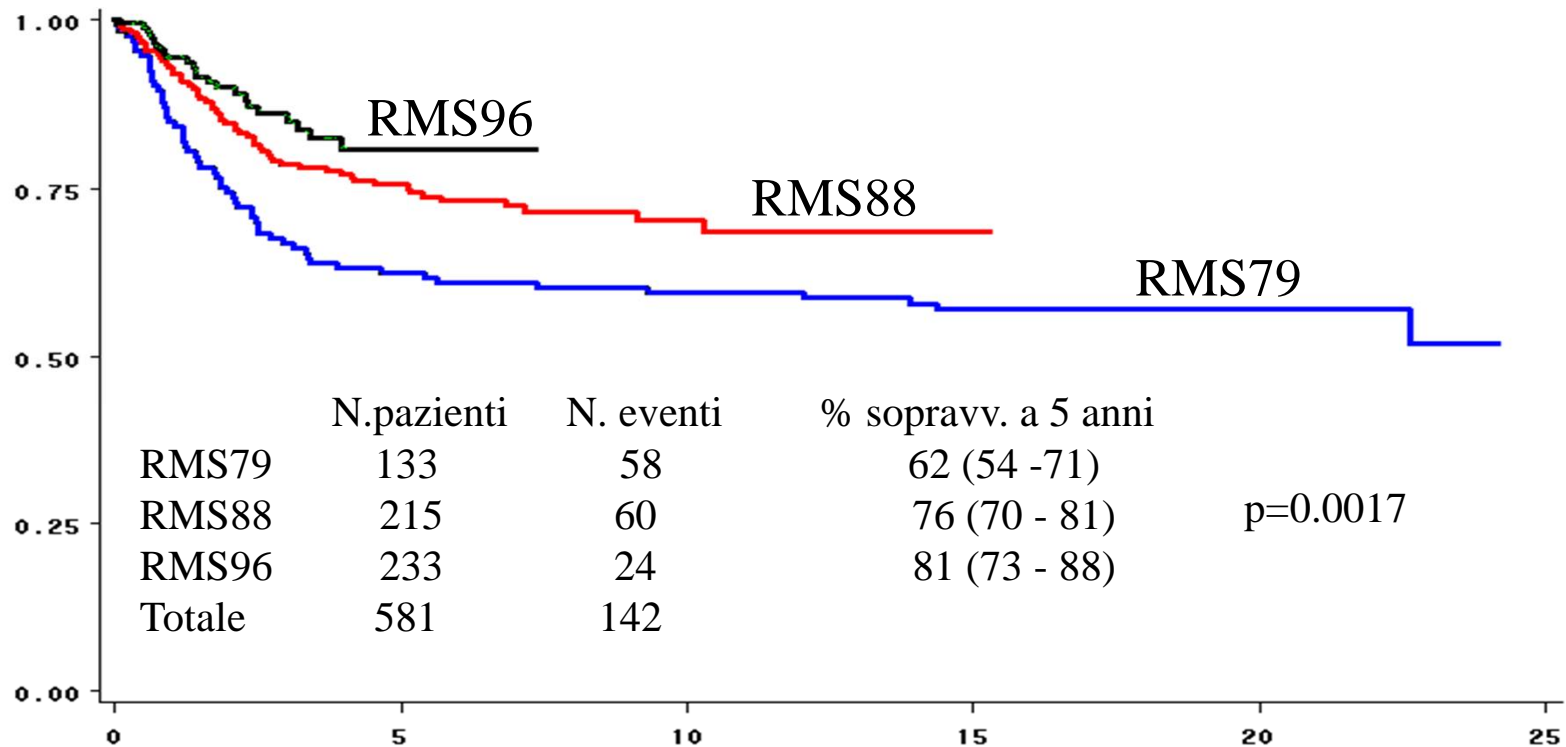


RMS96 - Rhabdomyosarcoma PFS per Gruppo di Rischio



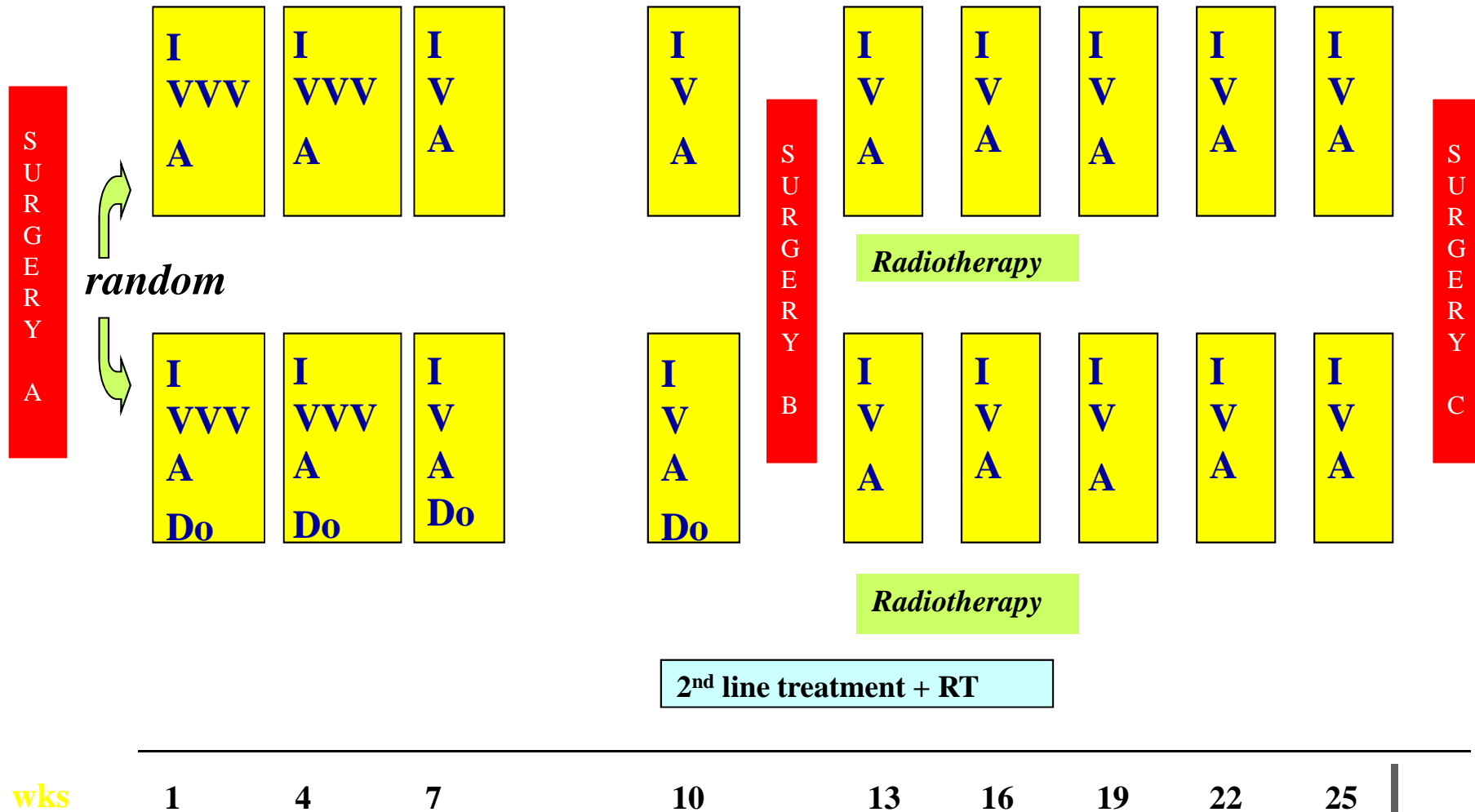


Rabdomiosarcoma Overall Survival





High-Risk Group treatment





High-Risk Group

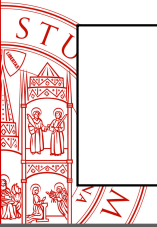
Objective:

To improve outcome in this group of patients using a randomized investigation on

- 1) the value of early intensification with Doxorubicin
- 2) the role of low-dose "maintenance" chemotherapy

Endpoints for both randomizations are:

- a) primary: 3-year EFS
- b) secondary: response to initial treatment (9th wk)
and 5-yr OS



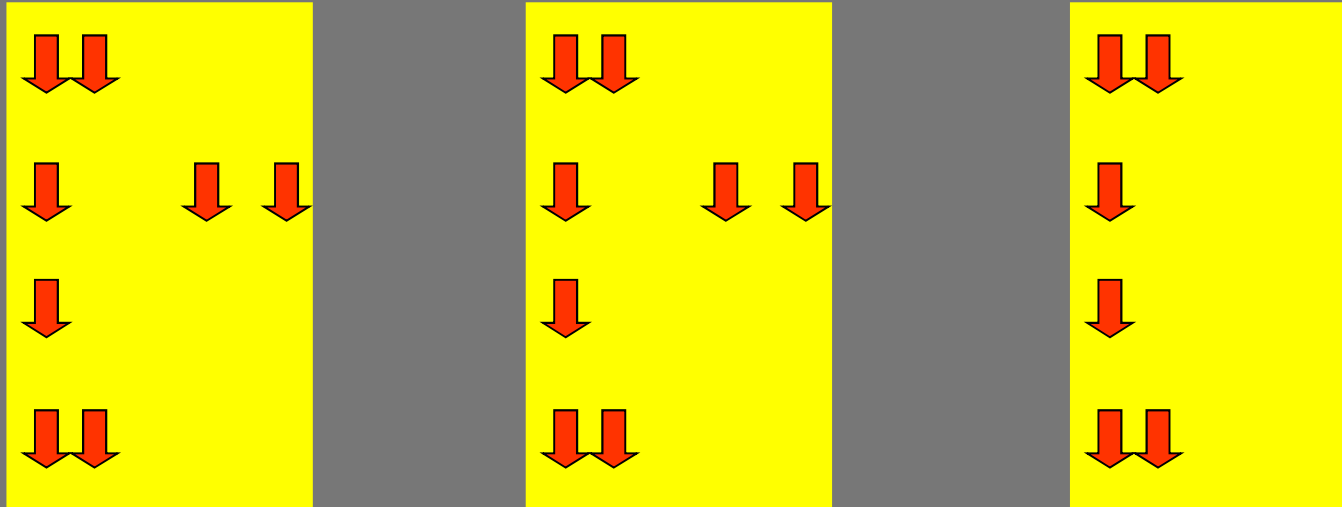
I VADo combination

IFO
3 g/m²

VCR
1.5 mg/m²

ACT
1.5 mg/m²

DOXO
30 mg/m²



*Evaluation
of response*

Weeks

1

2

3

4

5

6

7

9



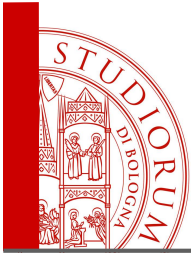
Maintenance chemotherapy in RMS

Intensive CT has improved the survival of patients with localized RMS

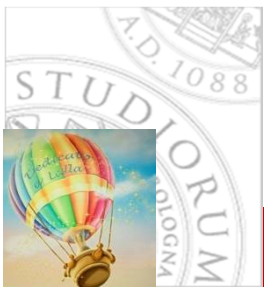
Minimal residual disease after CR remains a major obstacle to any increase in cure rate.

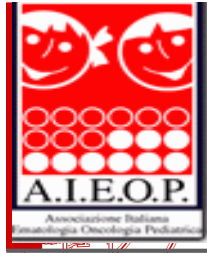
Two aspects:

- a) duration of chemotherapy
- b) chemotherapy doses



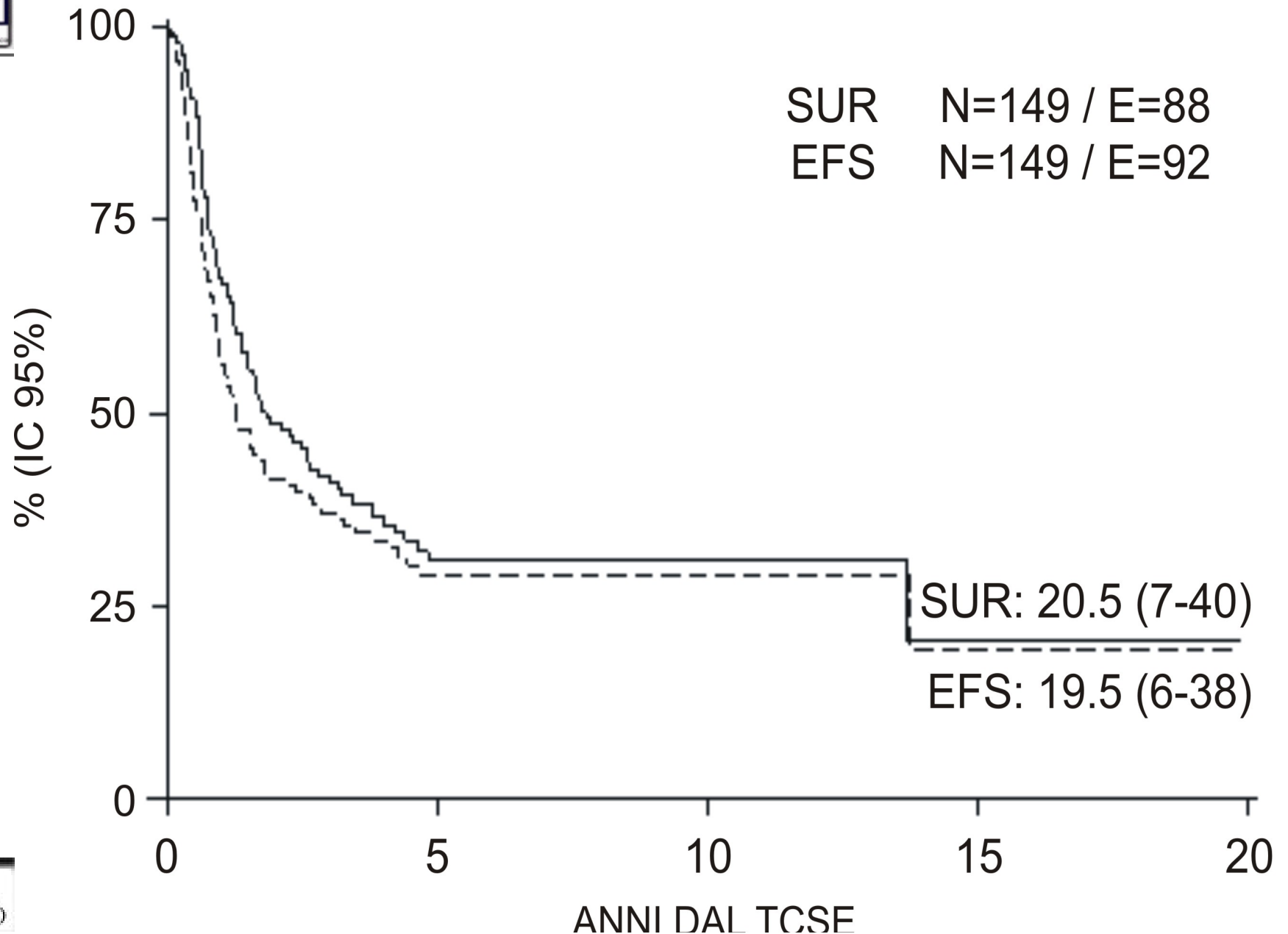
Il Trapianto di Cellule Staminali Ematopoietiche: quando indicato





Trapianto di CSE nei Tumori Solidi del Bambino

Overall Survival and Event Free Survival in RMS

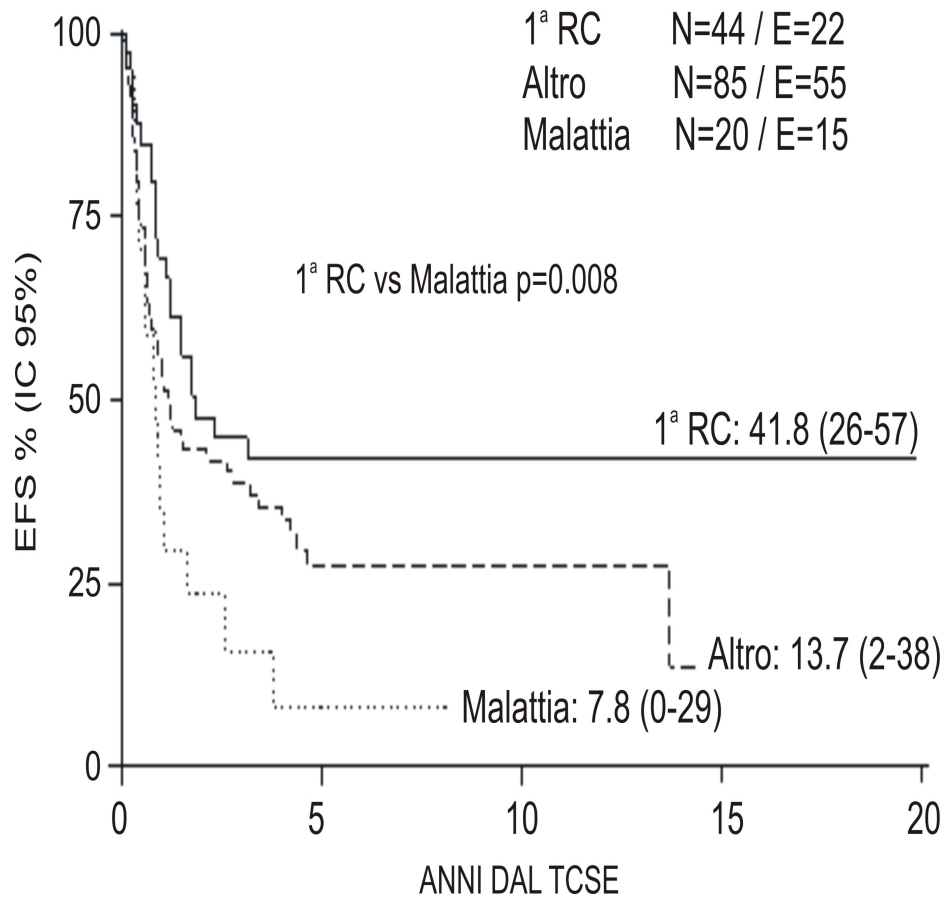




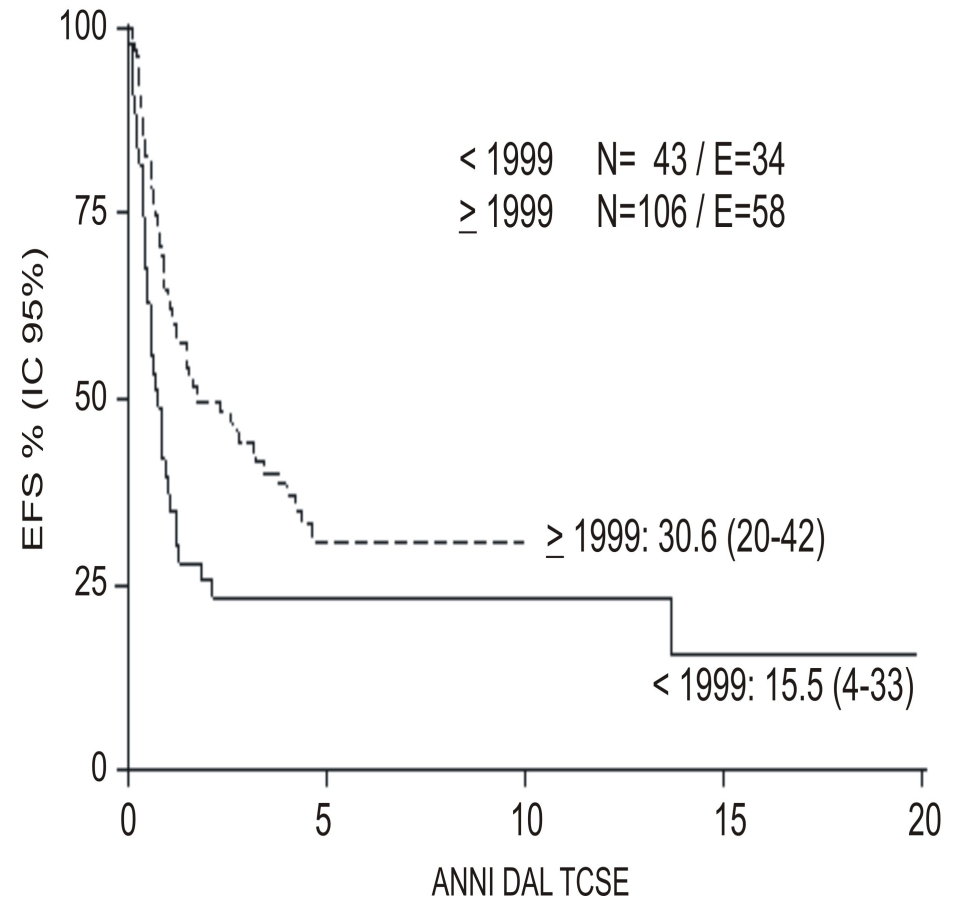
Trapianto di CSE nei Tumori Solidi del Bambino

EFS in RMS according to

Disease Status



By years

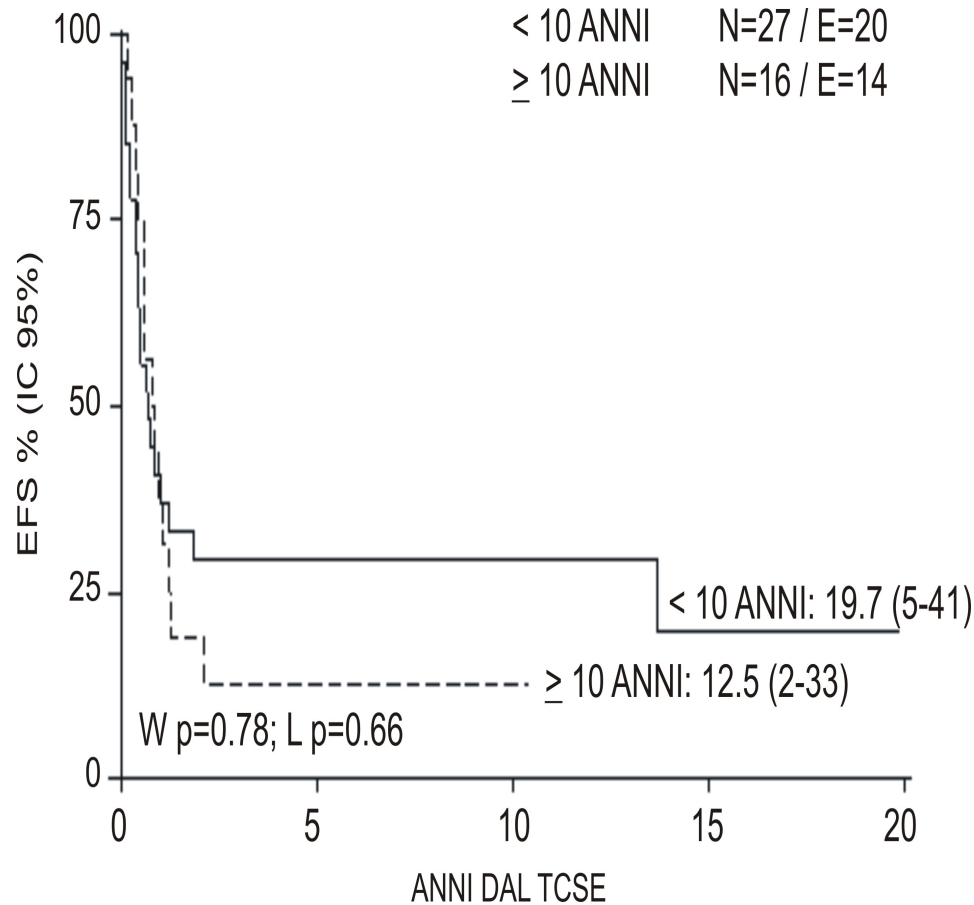




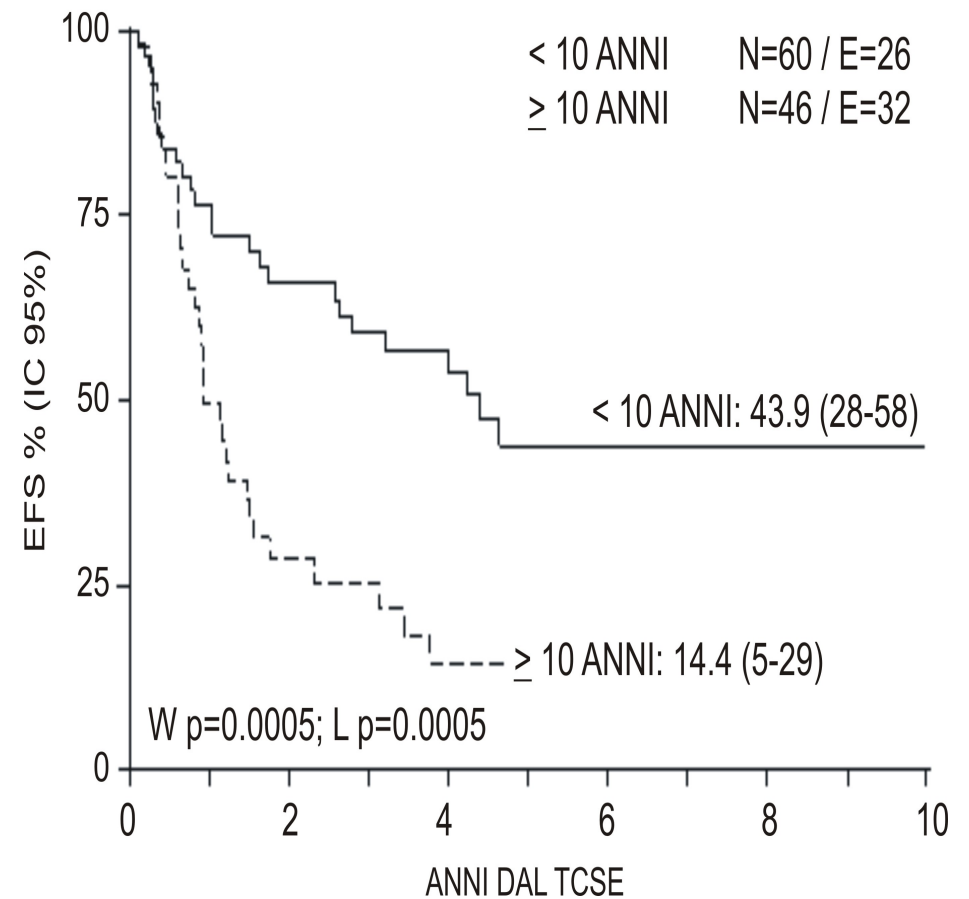
Trapianto di CSE nei Tumori Solidi del Bambino

EFS in RMS by Age

Before 1999



After 1999





RMS99-4

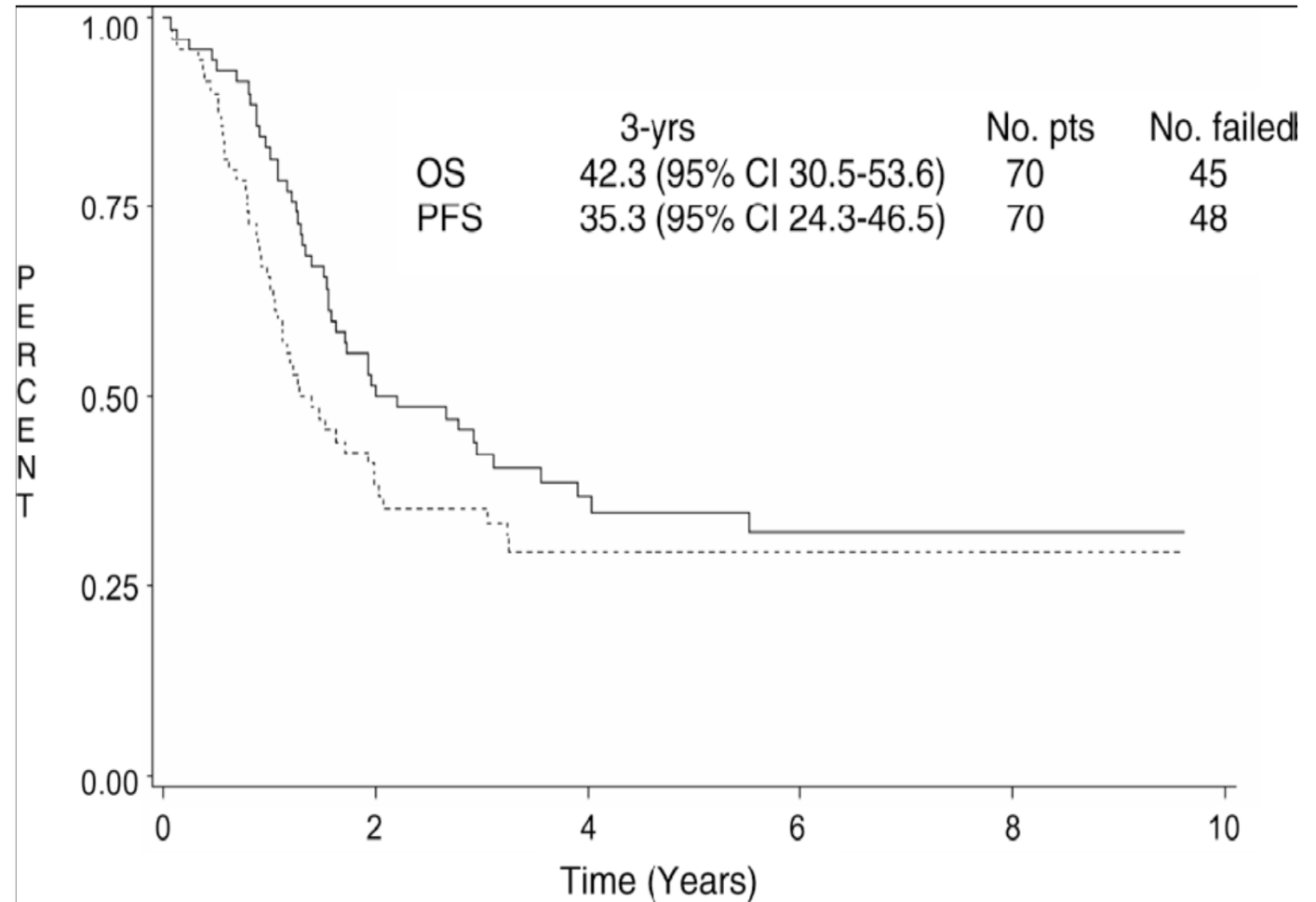
*Maintenance
Chemotherapy*



wks 1 4 7 10 13 16 19 22 25

RABDOMIOSARCOMA

Overall and Progression Free Survival of the whole population enrolled in the RMS4.99 study.

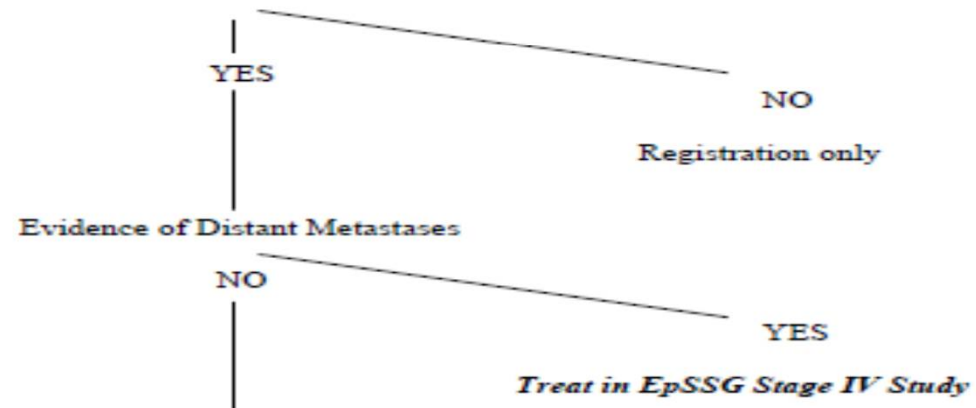


Diagnosis of Rhabdomyosarcoma or other malignant mesenchymal tumours*

ELIGIBLE FOR REGISTRATION

A pathologically proven diagnosis of RMS
 Age < 21 years
 Previously untreated except initial surgery
 No pre-existing illness preventing treatment
 No previous malignant tumours

Diagnosed \leq 8 weeks
 Pathology available for central review
 Available for follow up
 Written consent for treatment available

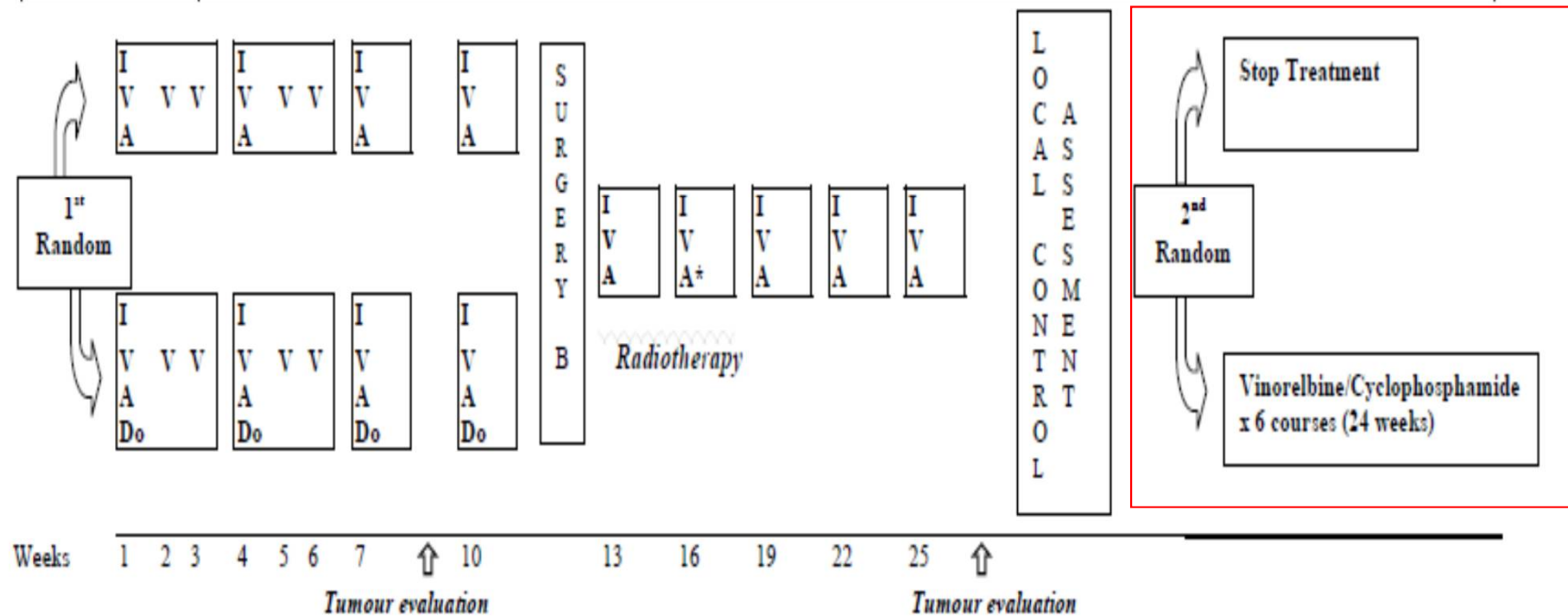


ELIGIBLE FOR RMS 2005 PROTOCOL

Low Risk Group	Standard Risk Group	High Risk Group	Very High Risk Group
<p>Subgroup A: ♦ VA x8</p>	<p>Subgroup B: ♦ IVA + VA</p> <p>Subgroup C: ♦ IVA ±VA</p> <p>Subgroup D: ♦ IVA</p>	<p>Subgroup E Subgroup F Subgroup G if -Age > 6 months -Informed consent given</p> <p>Randomised trial No. 1 (IVA vs. IVADo)</p> <p>if -In CR or with minimal anomalies at the end of treatment</p> <p>Randomised trial No. 2 (stop treatment vs. maintenance)</p>	<p>Subgroup H ♦ IVADo + maintenance</p>

6.6 TREATMENT SUMMARY: HIGH RISK GROUP

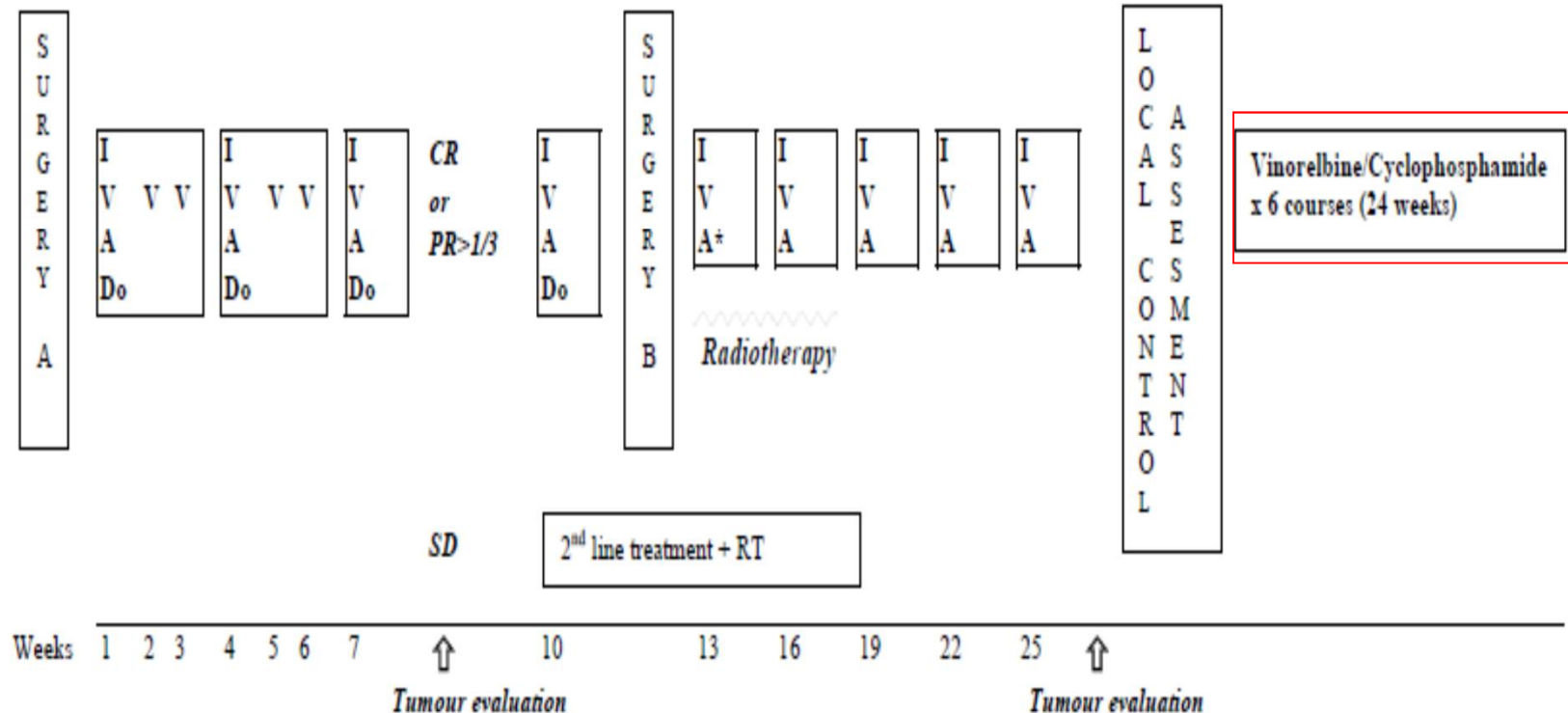
SUBGROUP E	non alveolar RMS, IRS Group II or III, localised in parameningeal, extremities, GU bladder-prostate or "other sites" and nodes negative, and tumour size > 5 cm or unfavourable age ≥ 10 year
SUBGROUP F	non alveolar RMS, IRS Group I or II or III, any site and nodes positive, and any tumour size or age
SUBGROUP G	alveolar RMS, and any IRS Group I or II or III, and any site and nodes negative, and any tumour size or age



- I Ifosfamide 3 g/m² is given as a 3 hour i.v. infusion daily, with Mesna (3 g/m²) and hydration, on days 1 & 2 for each course of treatment. (Total IFO/course = 6 g/m²).
- V Vincristine 1.5 mg/m² (max. single dose=2 mg) is given as a single i.v. injection on day 1 of each course and weekly for a total of 7 consecutive doses, from week 1 to 7.
- A Actinomycin D 1.5 mg/m² (maximum single dose = 2 mg) as a single i.v. injection on day 1 of each course of treatment.
* Actinomycin may be given at the very beginning of RT (week 13) but is omitted during RT (week 16), see chapter 23.11.
- Do Doxorubicin 30 mg/m² given as a 4-hour i.v. infusion daily on days 1-4 of treatment (total dose per course = 60 mg/m²).

6.7 TREATMENT SUMMARY: VERY HIGH RISK GROUP

SUBGROUP H	alveolar RMS and nodes positive (independently from any other variable such as tumour histology, site, size or patient age)
------------	--



- I Ifosfamide 3 g/m² is given as a 3 hour i.v. infusion daily, with Mesna (3 g/m²) and hydration, on days 1 & 2 for each course of treatment. (Total IFO dose/course = 6 g/m²).
- V Vincristine 1.5 mg/m² (maximum single dose = 2 mg) is given as a single i.v. injection on day 1 of each course of IVA and weekly for a total of seven consecutive doses, until week 7. Weekly vincristine should be administered irrespective of pancytopenia providing the child is in good condition.

.....**GRAZIE**

