

Settima edizione di



AIEOP..

...in Lab

Blastoma pleuropolmonare come tumore sentinella della sindrome DICER1: recidiva tardiva e implicazioni della profilazione genomica estesa

Dottor Gianluca Salierno

Milano, 22 e 23 maggio 2026

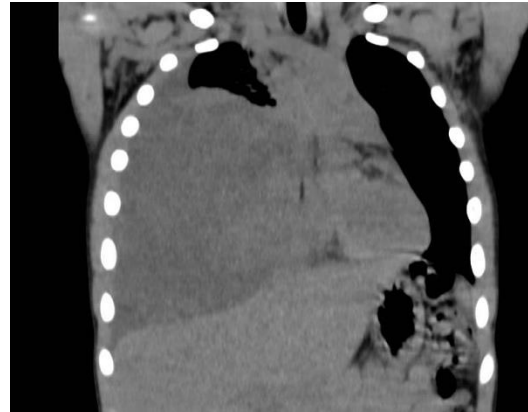
Disclosures of Name Surname

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

LUCA, 8 ANNI

ANAMNESI PATOLOGICA PROSSIMA:

Tosse persistente (4 settimane) e febbre. Non calo ponderale.



TC TORACE:

Terzo medio ed inferiore dell'emitorace destro occupato **da massa a densità mista, con gettoni solidi** (di aspetto capsulato) con diametro massimo di circa **13 cm**. Non evidenti segni di infiltrazione.

**BIOPSIA PERCUTANEA ECOGUIDATA: BLASTOMA PLEUROPOLMONARE (II-III)**

- TUMORE MALIGNO CHE ORIGINA DAL **MESENCHIMA POLMONARE**
- EPIDEMIOLOGIA: 1 CASO SU 300.000 (< 1% DEI TUMORI PEDIATRICI)

TIPO 1

- TIPO CISTICO
- < 2 ANNI
- RISCHIO EVOLUTIVO

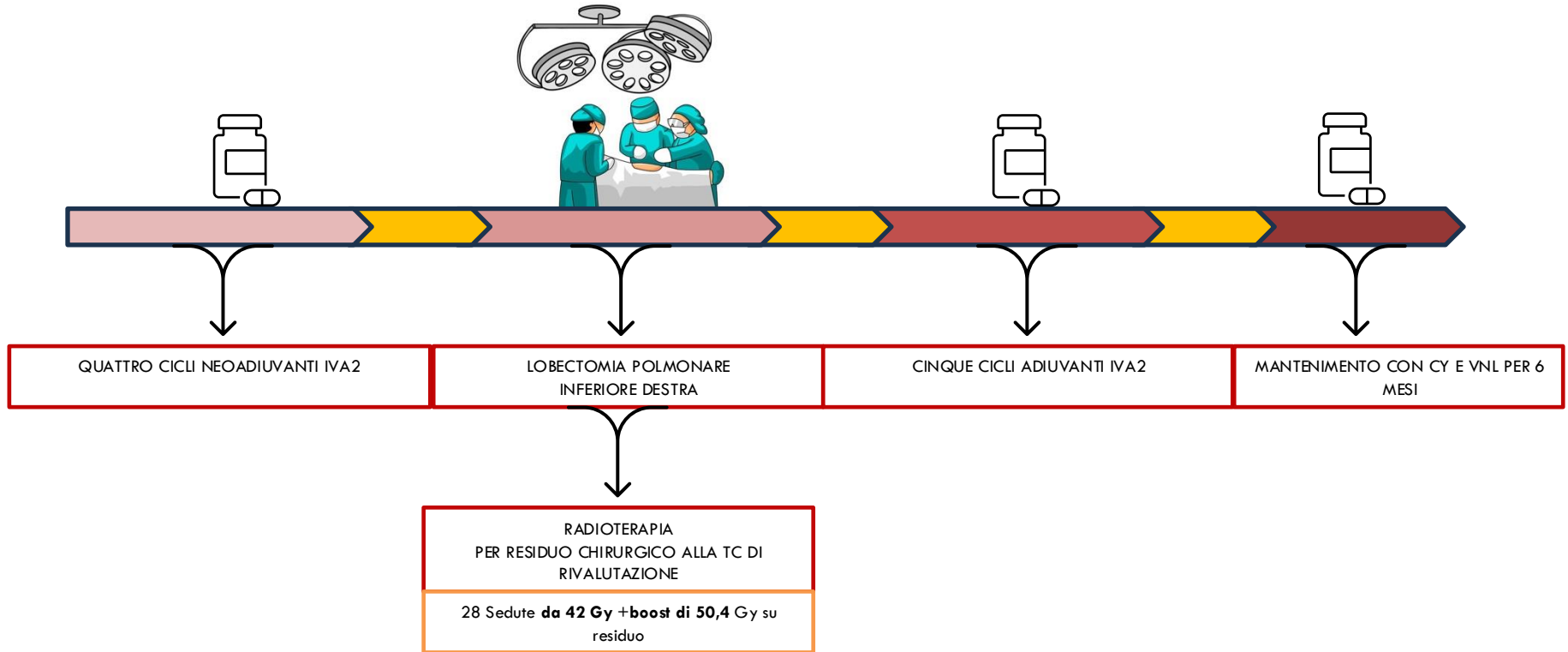
TIPO 2

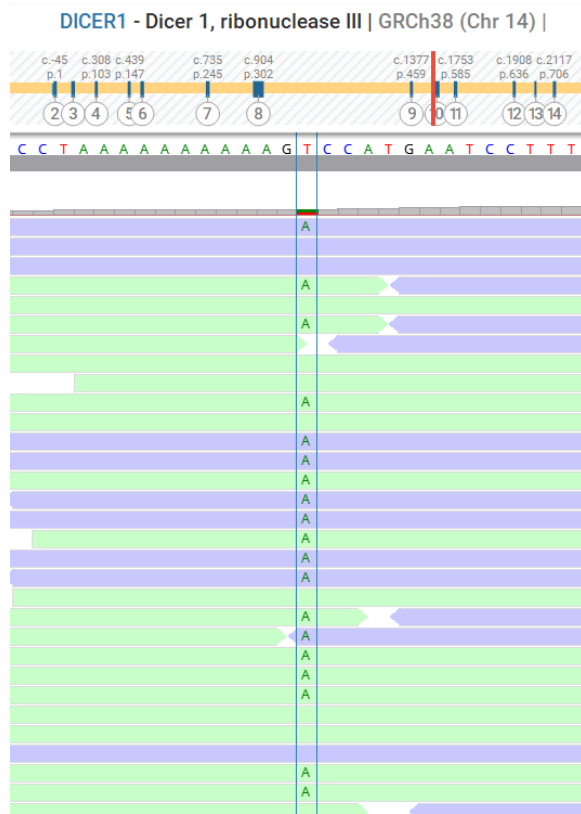
- CISTICO + SOLIDO
- 2-4 ANNI
- MAGGIORE CELLULARITÀ ED ATIPIA

TIPO 3

- COMPONENTE SOLIDA
- 3-6 ANNI
- ELEVATA AGGRESSIVITÀ

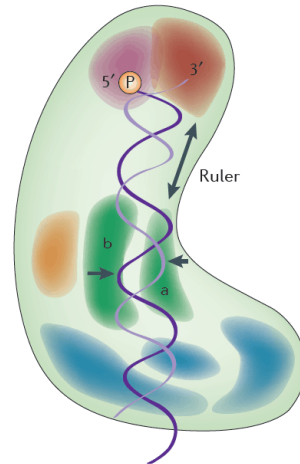
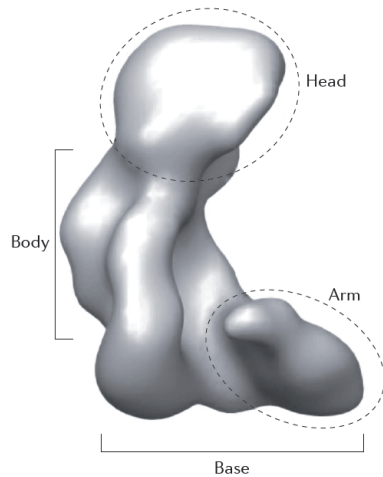
PROTOCOLLO RMS 2005





ALLINEAMENTO DELLE READS (IGV)

- Presenza dell'allele alternativo in multiple reads
- Coesistenza di allele wild-type e mutato
- Pattern compatibile con eterozigosi**



- ❑ **DICER-1** è un gene oncosoppressore del **cromosoma 14** che codifica per enzima DICER 1 (Endoribonucleasi) fondamentale per la biogenesi dei micro-RNA.
- ❑ 60-70% dei PPB è associato a mutazione germinale DICER1
- ❑ Altri tumori associati a mutazioni su DICER1: *nefroma cistico, sarcoma botroidale della cervice, tumori cerebrali embrionali rari, medulloepitelioma, blastoma ipofisario*

TRASMISSIONE AUTOSOMICA DOMINANTE

PENETRANZA INCOMPLETA

5 ANNI E 7 MESI DOPO LA REMISSIONE



RMN TORACE E ADDOME

RMN ENCEFALO E MIDOLLO

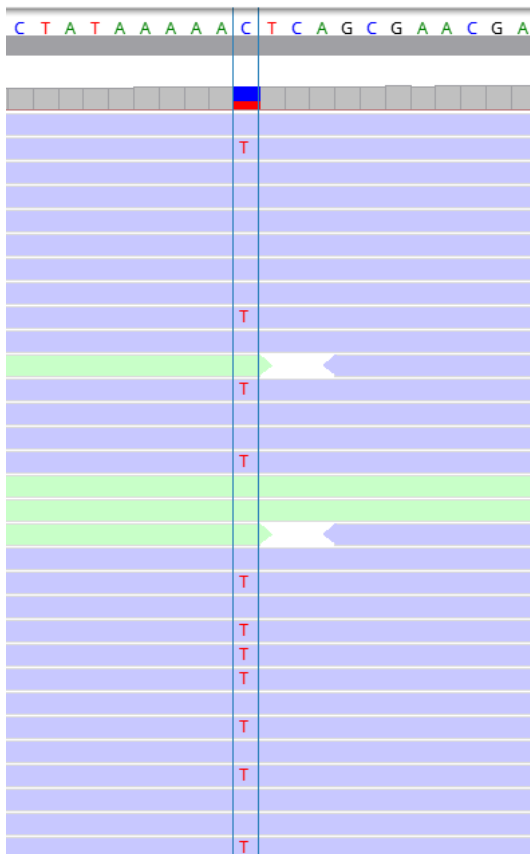
TC TORACE:

Lesione solida in sede postero-basale destra di circa 39 x 29 x 35 mm con ampia colliquazione centrale che sembra infiltrare la pleura paracostale posteriore e non dissociabile dalla muscolatura intercostale adiacente. Sospetta infiltrazione diaframmatica ed epatica (S7).

Reperto sospetto per recidiva di malattia.

BIOPSIA:

Istologia compatibile con neoplasia mesenchimale maligna sospetta per recidiva di malattia.



NGS SU TESSUTO TUMORALE

NGS (SureSelect Cancer CGP – 679 geni):

- Hybrid capture, DNA-based
- Varianti, CNV, fusioni
- Analisi MSI : **MSI Index elevato (>20%)**

DICER1:

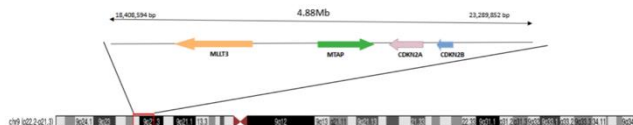
- c.5437G>A (p.Glu1813Lys)**
- VAF 32%
- Compatibile con variante somatica

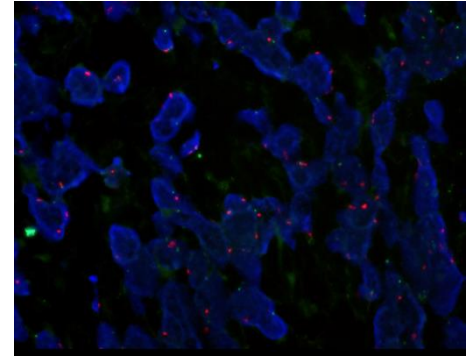
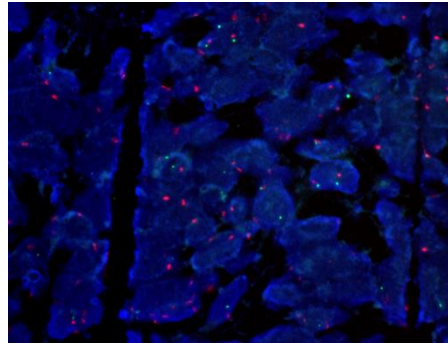
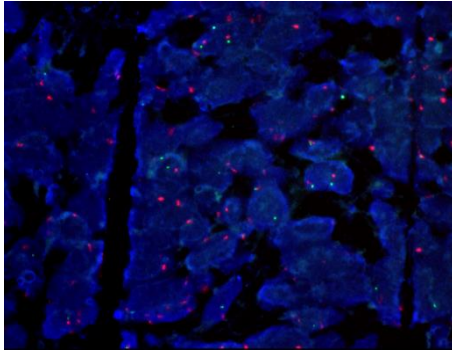


Two – Hit
model

ALTERAZIONI ASSOCIATE:

- Codelezione Cr.9: **MLLT3, MTAP, CDKN2A, CDKN2B**



FISH (9p21.3)**ROSSO**

Centromero cromosoma 9

VERDELocus **9p21.3** (*CDKN2A*, *CDKN2B* e *MTAP*)**Assenza** segnali verdi nella maggior parte delle cellule/**Presenza** segnali rossi conservata**Delezione del locus 9p21.3**

TERAPIA CONVENZIONALE

1



- CEVAIE (Carboplatino, Epirubicina, Vincristina, Actinomicina, Ifosfamide, Etoposide)
- VAIA (Vincristina, Actinomicina, Ifosfamide, Adriamicina)
- IVADo (Ifosfamide, Vincristina, Actinomicina, Doxorubicina)
- VACDo (Vincristina, Actinomicina, Ciclofosfamide, Doxorubicina)**
- TVD (Topotecano, Vincristina, Doxorubicina)

2



- CHIRURGIA RADICALE**
- EVENTUALE RADIOTERAPIA
- CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE

FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for first tissue/site agnostic indication

On May 23, 2017, the U.S. Food and Drug Administration granted accelerated approval to pembrolizumab (KEYTRUDA, Merck & Co.) for adult and pediatric patients with unresectable or metastatic, microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) solid tumors that have progressed following prior treatment and who have no satisfactory alternative treatment options or with MSI-H or dMMR colorectal cancer that has progressed following treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan.

Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study

M. Maio^{1*}, P. A. Ascierto², L. Manzyuk³, D. Motola-Kuba⁴, N. Penel⁵, P. A. Cassier⁶, G. M. Bariani⁷, A. De Jesus Acosta⁸, T. Doi⁹, F. Longo¹⁰, W. H. Miller, Jr^{11,12}, D.-Y. Oh^{13,14,15}, M. Gottfried¹⁶, L. Xu¹⁷, F. Jin¹⁷, K. Norwood¹⁷ & A. Marabelle¹⁸

M. Maio et al.

Annals of Oncology

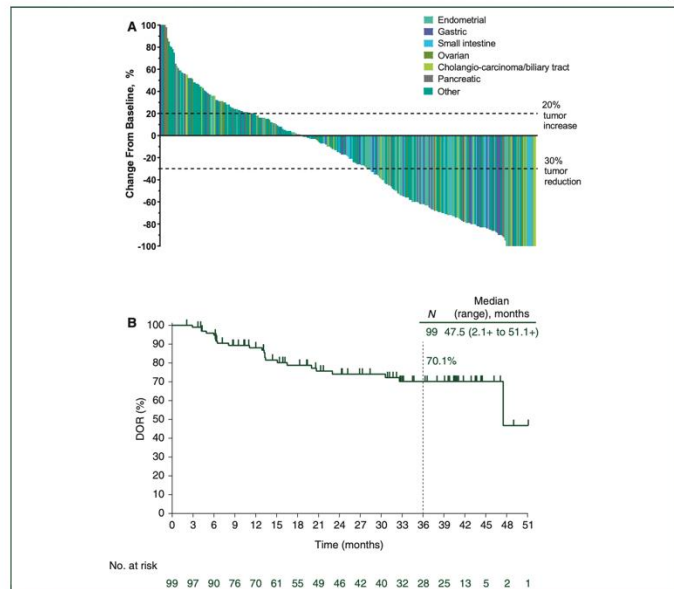


Figure 1. Antitumor activity. (A) Best percentage change from baseline in target lesion size. (B) Kaplan-Meier analysis of DOR per RECIST version 1.1 by independent central review.

DOR, duration of response.

Popolazione:

351 pazienti

28 tipi di tumore differenti, solidi avanzati con **MSI-H/dMMR**

Il 62% dei pazienti ha mostrato una riduzione delle dimensioni tumorali con una ORR complessiva del 30%

La durata mediana della risposta è stata molto lunga:
47,5 mesi

Progression-Free Survival (PFS) mediana: **3,5 mesi**

Overall Survival (OS) mediana: **20,1 mesi**

Pembrolizumab in paediatric patients with advanced melanoma or a PD-L1-positive, advanced, relapsed, or refractory solid tumour or lymphoma (KEYNOTE-051): interim analysis of an open-label, single-arm, phase 1-2 trial

Birgit Georger, Hyoung Jin Kang, Michal Yalon-Oren, Lynley V Marshall, Catherine Vezina, Alberto Pappo, Theodore W Laetsch, Antonio S Petrilli, Martin Ebinger, Jacek Toporski, Julia Glade-Bender, Wayne Nicholls, Elizabeth Fox, Steven G DuBois, Margaret E Macy, Susan L Cohn, Kumudu Pathiraja, Scott J Diede, Scot Ebbinghaus, Navin Pinto

Studio fase I/II – popolazione pediatrica

Tumori solidi e linfomi avanzati/refrattari alla terapia convenzionale

Posologia
2 mg/kg ogni 3 settimane



97% dei pazienti ha presentato eventi avversi, ma per lo **più lievi o moderati**

Gli effetti collaterali più comuni includevano: *anemia, fatigue, linfopenia, febbre, alterazioni degli enzimi epatici*

Eventi immuno-mediati: *ipotiroidismo, ipertiroidismo, reazioni da infusione*

Profilo di sicurezza simile a quello degli adulti

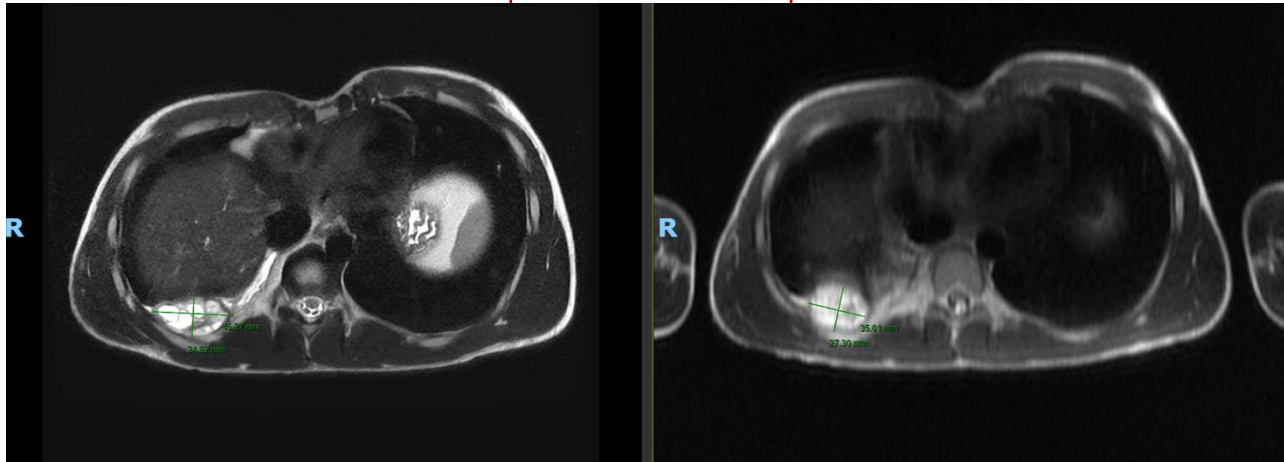


3

IMMUNOTERAPIA

Avviata terapia con **Pembrolizumab** 2 mg/kg EV ogni 3 settimane (previa approvazione da parte dell'Ente Regolatore)

**4 CICLI VACDo
2 PEMBROLIZUMAB**





- Il blastoma pleuropolmonare (PPB) è una neoplasia rara ma fortemente associata a predisposizione genetica
- Le recidive generalmente sono precoci (ma possono essere anche *tardive*) e non esiste uno standard terapeutico consolidato alla recidiva
- Le terapie a bersaglio molecolare e l'immunoterapia rappresentano potenziali strategie terapeutiche nella gestione della malattia; tuttavia, il loro impiego rimane attualmente limitato e di difficile accesso nella pratica clinica
- In caso di tumori rari è fondamentale un approccio molecolare integrato
- Un approccio guidato dai biomarcatori è essenziale per la scelta terapeutica

BIBLIOGRAFIA

1. Sparber-Sauer M, Tagarelli A, Seitz G, Sorg B, Bien E, Bel-Ami T, et al. Children with progressive and relapsed pleuropulmonary blastoma: A European collaborative analysis.
2. Pincez T, Clément N, Lapouble E, Pierron G, Kamal M, Bieche I, et al. Feasibility and clinical integration of molecular profiling for target identification in pediatric solid tumors.
3. Alipour Z, Schultz KAP, Chen L, Harris AK, Gonzalez IA, Pfeifer J, et al. Programmed death ligand-1 expression and related markers in pleuropulmonary blastoma.
4. Xie Y, Su N, Li C, Lei A, Li L, Zou J, et al. Pulmonary blastoma treatment response to anti-PD-1 therapy: A rare case report and literature review.
5. Schultz KAP, Harris AK, Nelson AT, Watson D, Lucas JT Jr, Miniati D, et al. Outcomes for children with type II and III pleuropulmonary blastoma following chemotherapy: A report from the International PPB/DICER1 Registry.
6. Aurélien Marabelle, David M. O'Malley, Andrew E. Hendifar, et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high and mismatch-repair-deficient advanced solid tumors: updated results of the KEYNOTE-158 trial. *Annals of Oncology*. 2022;33(9):929-938. doi:10.1016/j.annonc.2022.05.519.
7. Birgit Geoerger, Hyoung Jin Kang, Michal Yalon-Oren, et al. *Pembrolizumab in paediatric patients with advanced melanoma or a PD-L1-positive, advanced, relapsed, or refractory solid tumour or lymphoma (KEYNOTE-051): interim analysis of an open-label, single-arm, phase 1-2 trial*. *The Lancet Oncology*. 2020;21(1):121-133. doi:10.1016/S1470-2045(19)30726-7.

GRAZIE PER L'ATTENZIONE



Dott. Gianluca Salierno
Dott. Massimo Provenzi
Dott.ssa Laura Cavalleri
Dott.ssa Claudia Pellegrinelli
Dott.ssa Federica Bruni
Dott.ssa Serena Tripodi

Dott.ssa Denise Morotti
Dott. Nicola Bianchi

Unità di Oncoematologia pediatrica



ità di Anatomia Patologica e Genetica Molecolare