



**ASSOCIAZIONE ITALIANA EMATOLOGIA
ED ONCOLOGIA PEDIATRICA
Gruppo di Lavoro
LINFOMA di HODGKIN**

Aviano, 27 maggio 2013

Al GDL Linfoma di Hodgkin

*Al P.I. Protocolli LH2004 ed EuroNet.PHL-L1
Dr.ssa Roberta Burnelli*

*Al Presidente AIEOP
Prof Andrea Biondi*

Cari Colleghi,
vi scrivo per aggiornarvi circa le attività programmate e le problematiche emerse nel corso degli ultimi mesi.

Il protocollo AIEOP-LH2004 è ancora attivo ed ha reclutato al dicembre 2012, 703 pazienti.

E' attivo anche il protocollo Euronet-PHL-LP1 per la prevalenza linfocitaria. Questo protocollo ha reclutato al 23-1-2013, in Europa, 66 pazienti (4 in Italia). Per il reclutamento è indispensabile la revisione istologica centralizzata da parte del Prof. Pileri (Bologna). Alcuni centri, per diversa interpretazione delle norme legislative relative all'assicurazione, hanno avuto difficoltà nel far approvare il suddetto protocollo presso la propria struttura. La dr.ssa Burnelli sta sondando la disponibilità del proprio centro, in quanto coordinatore, a fornire una copertura assicurativa per tutti i pazienti, visto che il numero non è molto grande. Raccomando nel frattempo a tutti di proseguire per entrambi i protocolli (LH-2004 e Euronet-PHL-LP1) nella compilazione delle schede e nell'invio dei campioni per la revisione istologica.

Relativamente a questi protocolli sono in corso alcuni studi collaterali:

1. **DNA libero plasmatico**: lo studio è condotto dalla dr.ssa Lara Mussolin (Padova) del gruppo del prof Rosolen. Si pone l'obiettivo di valutare i livelli di DNA libero plasmatico ed il possibile valore prognostico. Prevede l'invio a Padova di campioni ematici alla diagnosi, in corso ed alla fine del programma terapeutico.
2. **Studio sul valore prognostico linfociti/monociti e dei marcatori biologici alla diagnosi**: lo studio è condotto dal dr. Piero Farruggia e si propone di valutare nel protocollo LH-2004 il valore prognostico di alcuni markers bioumorali (linfociti, monociti, VES, albumina, ferritina, ecc). Per quanto riguarda la ferritina, il lavoro verrà esteso dal dr. Pietro Bulian anche ai protocolli precedenti, con l'analisi dei dati relativi. E' stato riscontrato un grosso problema con il dato dell'albumina alla diagnosi: il Cineca nel corso degli anni ha erroneamente caricato l'albumina senza tenere conto della virgola. Il dato in questo modo risulta inutilizzabile. Il dr. Farruggia ha contattato personalmente alcuni centri chiedendo il valore corretto. Invito tutti quelli che sono nella condizione di poter recuperare il dato, di inoltrarlo al dr. Farruggia.
3. **Studio di equivalenza Eco addome/Tc addome in pazienti con HD**: i centri sono stati contattati per inviare a Palermo il referto dell'ECO addome + PET alla diagnosi che verrà confrontato in cieco con le immagini TC addome all'esordio. Lo scopo è valutare se vi è o meno equivalenza nella discriminazione delle lesioni linfomatose addominali, con la prospettiva di poter evitare in futuro l'esecuzione della TC.
4. **Studio sul valore prognostico della PET-FDG nel protocollo LH-2004**: lo studio è condotto dalla dr.ssa Lopci che sta analizzando il dato nei pazienti che hanno eseguito l'esame alla diagnosi ed al momento della valutazione della risposta. E' inutile dire che per questo studio è indispensabile che le schede di diagnosi, valutazione della risposta e follow-up siano compilate in tutte le loro parti.
5. **Studio clinico prognostico della prevalenza linfocitaria nei pazienti reclutati nei protocolli MH-83-89-96 e LH-2004**: lo studio è condotto presso il mio istituto (CRO Aviano). La parte clinica sarà oggetto di una comunicazione al prossimo congresso AIEOP. Parallelamente a questo studio stiamo proseguendo con la valutazione bio-patologica retrospettiva della prevalenza linfocitaria (dr. Bulian, prof Carbone). Abbiamo iniziato con la casistica del nostro istituto ma è nostra intenzione estenderlo a breve a tutti i centri che daranno il loro assenso alla partecipazione. Sulla base della vostra disponibilità e del numero dei pazienti reclutati

verrete contattati singolarmente per fornire il blocchetto o 20 fette in bianco. Alcune serviranno per valutare l'architettura delle cellule, su altre verrà eseguita la microdissezione e successivamente le analisi biologiche. Anche il prof Pileri è stato informato di questo studio ed in prospettiva la raccolta dei campioni della PL potrebbe avvenire al momento della revisione istologica centralizzata, per evitare ripetuti invii dei blocchetti.

Per quanto riguarda le ricadute si fa sempre riferimento alle linee guida per le recidive (unitamente ai membri del CSD TMO) con distinzione in tre fasce di rischio (basso, intermedio ed alto). Nelle fasce a rischio intermedio è prevista l'auto/allo trapianto (responsabile Dr. Prete).

Nei pazienti in terza linea, o ricaduti dopo il trapianto sono attualmente o saranno presto disponibili le seguenti opzioni:

1. Brentuximab Vedotin: si tratta di uno studio di fase 1/2 promosso dalla Millenium in pazienti con <18 anni con linfoma HD recidivato o refrattario. Lo studio è multinazionale ed in questo momento è attivo a Padova e a Roma-Bambin Gesù. Per i pazienti >18 anni ancora seguiti in centri AIEOP è invece applicabile la legge 648/96.
2. Everolimus: sono stato contattato da Novartis per l'avvio in Italia di un protocollo che prevede l'utilizzo di Everolimus in pazienti <18 anni ricaduti dopo TMO o refrattari ad almeno due linee di chemioterapia. I centri che potranno essere attivati saranno 4 (max 5). Anche se la scelta dei centri spetterà alla ditta, ho chiesto che ci sia un'adeguata distribuzione nel territorio nazionale in modo da poter fornire un'opzione a tutti i bambini.
3. Bendamustina: abbiamo avuto un contatto con Mundipharma per un possibile utilizzo della Bendamustina in pazienti in terza linea.

In data 8 e 9 febbraio 2013 a Oslo si è riunito il gruppo EuroNET-PHL diretto da D. Korholz che vede la partecipazione di quasi tutti gli stati europei (Germania, Francia, UK, Repubblica Ceca, Polonia, Spagna, Svizzera, Irlanda, Norvegia, Svezia, Austria, Slovenia, Portogallo, Belgio, Olanda). Il protocollo EuroNET-PHL-C1 ha reclutato circa 2100 pazienti. Sulla base di questo studio è stato disegnato un secondo protocollo EuroNet-PHL-C2. In quest'ultimo protocollo sono stati ridefiniti i livelli di rischio (TG) con suddivisione per livelli di trattamento (TL). Verranno considerati fattori di rischio lo stadio, la VES ≥ 30 , il bulky ≥ 200 ml e l'interessamento extralinfonodale con una stratificazione simile a quella adottata negli adulti. Verrà introdotta una valutazione della PET semi-quantitativa (qPET), dopo 2 cicli di OEPA, per migliorare la specificità e ridurre l'incertezza nella valutazione diagnostica: Early Response Assessment (ERA). La PET, dunque, non sarà più considerata una indagine solo visuale (visual PET). In particolare, verrà effettuato un confronto tra la captazione della massa e la captazione a livello epatico. La misurazione quantitativa si baserà sulla valutazione del rapporto del SUV (cut-off: ≥ 1.3). Sarà adottato un nuovo schema terapeutico che prevede una chemioterapia intensificata e randomizzata: 4 x COPDAC o 4 x DEACOP in TL-3, mentre 2 x COPDAC o 2 x DEACOP in TL-2 e, nel caso la qPET risultasse positiva (qPET+), si andrebbe incontro ad una Late Response Assessment (LRA) post chemioterapia (solo in pazienti appartenenti a TL-2 o TL-3 con qPET+ all'ERA) e si proseguirà con la radioterapia (RT). I pazienti con risposta adeguata all'ERA non riceveranno RT, mentre quelli con risposta inadeguata all'ERA, verranno nuovamente valutati (LRA), e sarà valutata la possibilità di fare RT. Se randomizzati al COPDAC: qPET+ a LRA faranno IF-20Gy + 10 Gy Boost su residuo; qPET- a LRA faranno IF-20 Gy. Se randomizzati al DEACOP: qPET+ a LRA faranno 30Gy; qPET- a LRA non faranno RT.

Si tratta di un protocollo abbastanza complesso con una randomizzazione (dopo il secondo ciclo), in cui la valutazione della risposta in PET (qPET) e in TC sono momenti estremamente importanti per la scelta delle decisioni terapeutiche. A parte i francesi che centralizzano nel loro paese, gli altri stati inviano il materiale direttamente ad Halle. La maggior parte degli stati compila le schede cartacee e invia le immagini DICOM di PET/TC/RNM tramite il sistema Hermes. Altri stati, come ad es. la Slovenia, inviano tutto il materiale (schede + CD) per posta. Le spese di assicurazione sono a carico dei singoli stati, così come le eventuali spese per la centralizzazione nazionale dei dati prima del loro invio al centro coordinatore europeo di Halle. L'attivazione del protocollo EuroNet-PHL2 è prevista in Germania per la fine del 2013 e nel resto d'Europa per la primavera del 2014.

In data 24 gennaio 2013 il GdL-HD AIEOP si era riunito a Milano (IC Humanitas). L'incontro, organizzato dalla dr.ssa Lopci che ringrazio a nome di tutto il GdL, era rivolto soprattutto ai medici nucleari e ai radiologi. Lo scopo era di valutare la fattibilità ed i criteri di centralizzazione delle immagini PET-TC-RNM, punto indispensabile per la possibile partecipazione al prossimo protocollo europeo EuroNet-PHL-C2. All'incontro ha partecipato come ospite anche la dr.ssa Regine Kluge di Halle, referente medico nucleare per il protocollo europeo. Dall'incontro è emersa la disponibilità di alcuni centri (Milano Humanitas, Padova, Monza, Torino, Parma, ecc) a revisionare le immagini PET-TC. Prevedendo un reclutamento di circa 80 pazienti all'anno, con 3 esami per paziente, dovranno essere revisionate circa 240 PET e 240 TC all'anno. La revisione dovrebbe essere fatta sia da un medico nucleare che da un radiologo. Attualmente non ci sono fondi per supportare questi costi e la revisione avverrebbe in modo "volontaristico". Qualora questo non fosse possibile, le immagini potrebbero essere inviate in Germania (Halle) delegando la revisione ai referenti del protocollo Europeo. Questo porterebbe ad un risparmio, ma trasferirebbe la banca dati dei pazienti italiani con linfoma di Hodgkin in Germania. Su questo punto il GdL ed altri Colleghi dell'AIEOP interpellati, si erano detti contrari.

All'incontro del 23-1-2013 erano state invitate anche tre aziende che avessero il background per attivare la centralizzazione in Italia delle immagini e delle schede paziente. Le ditte coinvolte sono state CINECA (già sede della

banca dati AIEOP), WIDEN (sistema che permette lo scambio di immagini DICOM ed è utilizzato dal gruppo italiano FIL) ed infine HERMES (modulo di interscambio di immagini DICOM attualmente utilizzato dal protocollo Euronet). Pur non entrando nel dettaglio delle offerte ed avendo queste caratteristiche diverse di fruibilità, il costo per l'attivazione del sistema e per la gestione di 5 anni di protocollo, oscilla dai 27.000 ai 50.000 euro.

Il Presidente AIEOP durante le Giornate AIEOP di Riccione 2012 aveva comunicato che c'era un interessamento da parte della FIAGOP a finanziare progetti che prevedevano l'implementazione di banche dati radiologiche. A riguardo era stato steso un documento comune tra i vari coordinatori GdL per fare alla FIAGOP una proposta utile a più protocolli (tumori cerebrali, sarcomi, linfomi, ecc).

Inoltre c'è il problema finanziario per coprire l'assicurazione del protocollo (EuroNet-PHL-C2), relativa alle sperimentazioni cliniche (decreto Gazzetta Ufficiale, 14 luglio 2009). Avevo scritto una mail a riguardo all'ex Presidente AIEOP in data 13-9-2012 per capire la situazione e per verificare se la Fondazione AIEOP si sarebbe fatta carico dell'assicurazione.

Anche se è difficile fare un preventivo accurato, poiché le assicurazioni vogliono il protocollo definitivo, cosa che non abbiamo, la dr.ssa Burnelli, in qualità di PI dello studio in corso, è riuscita ad ottenere un preventivo che prevede per la copertura di 500 pazienti, una spesa di circa 25.000 euro. Ho chiesto al mio istituto ed alla associazione genitori della mia regione FVG la disponibilità ad una eventuale copertura della spesa, ma entrambi non sono in grado di sostenere l'intera spesa. Ho contattato sia le case farmaceutiche sopranominate che una grossa compagnia assicurativa, ma tutti si sono detti "non-interessati" a supportare una spesa di questo tipo (specie per la parte assicurativa).

Anche se il GdL Linfomi-HD, nella riunione del 27 settembre 2012 a Pordenone, si era espresso favorevole per applicare in Italia il nuovo protocollo europeo Euronet-PHL-C2, esistono tutt'ora importanti e non facilmente superabili problemi finanziari.

I tentativi che ho fatto personalmente o tramite altri componenti del GdL per cercare una sponsor esterno all'AIEOP per l'intero protocollo sono stati infruttuosi. Da una parte vi è la spesa per la centralizzazione delle immagini in Italia, dall'altra la copertura assicurativa dei pazienti reclutati.

Vi chiedo un consiglio per concordare come procedere. Le possibilità che intravedo sono le seguenti:

1. Continuare con il protocollo attuale LH-2004
2. Emendare il protocollo attuale LH-2004 (solo per la parte diagnostica, non terapeutica)
3. Entrare nel protocollo europeo Euronet-PHL-C2, lasciando ai singoli centri la responsabilità e l'onere di attivare l'assicurazione (questo comporterebbe quasi sicuramente una adesione a macchia di leopardo dei centri AIEOP, cosa che personalmente non ritengo una buona soluzione per la nostra associazione, in quanto avrebbe la conseguenza di creare pazienti di serie A e pazienti di serie B).
4. Attivare un protocollo nazionale "osservazionale", utilizzando il braccio standard del protocollo Euronet-PHL-C2. Con un protocollo osservazionale non si applicherebbero gli obblighi del decreto del 14-07-2009. Per attuare questa proposta sarà comunque necessario chiedere preventivamente il consenso al coordinatore del protocollo EuroNet.

Mi scuso per la lunga lettera, ma ho cercato di dare una visione quanto più chiara e dettagliata possibile della situazione attuale. E' mia volontà che, soprattutto per il futuro protocollo per i nuovi esordi, qualunque scelta venga fatta questa sia condivisa da tutta l'associazione e permetta la partecipazione al maggior numero di centri.

In attesa dei vostri commenti vi invio un cordiale saluto.

Maurizio Mascarin
(GdL Linfomi Hodgkin)

Dr. Maurizio Mascarin
Area Giovani e S.O.S. Radioterapia Pediatrica
C.R.O. - Centro di Riferimento Oncologico
Via F. Gallini 2, 33081 Aviano (PN) - Italy
Tel +39-0434-659536
Fax +39-0434-659524
Mail: mascarin@cro.it