

VERBALE DELLA RIUNIONE DEL GRUPPO DI LAVORO AIEOP LLA TENUTASI A MILANO IL 25 GENNAIO 2013.

Presenti: Conter, Rizzari, Aricò, Barisone, Biondi, Buldini, Casale, Cazzaniga, Locatelli, Lo Nigro, Messina, Micalizzi, Parasole, Putti, Rondelli, Santoro, Testi, Valsecchi, Ziino

Conter apre i lavori aggiornando sull'incontro del Trial Steering Committee dello studio AIEOP-BFM ALL 2009 tenutosi a Kiel il 25-26 Ottobre scorso.

- Contratto Sigma Tau: è stato firmato il contratto tra Sigma-Tau e il gruppo BFM. Alla fine di gennaio ci sarà un incontro con un rappresentante italiano di Sigma Tau per discutere il contratto con il gruppo AIEOP. Attualmente l'approvvigionamento di PEG-L-ASP (Oncaspar) per gli studi randomizzati prosegue regolarmente.
- CNS2: la percentuale di pazienti CNS2 è notevolmente più alta nel gruppo BFM (>30%) rispetto al gruppo AIEOP (circa 6%). Questa differenza potrebbe essere correlata alla centralizzazione della diagnosi di malattia SNC che in Germania viene eseguita mediante l'invio dei campioni di liquor a Kiel.
- Monitoraggio attività Asparaginasi nel liquor: il TSC ha deciso di interrompere la raccolta dei campioni di liquor visto che lo studio in corso ha già dimostrato che non si ottiene la deplezione di asparagina nel liquor. Sarà comunque eseguita l'analisi dei campioni già raccolti.
- Test di attività di Asparaginasi nel siero: lo studio in corso ha dimostrato che la determinazione di attività per i g+7 e g+14 ha valori assai simili se misurata sia un giorno prima che un giorno dopo. Viene quindi considerato accettabile l'esecuzione del prelievo rispettivamente nei g+6 o +8 e g+13 o +15 quando non sia possibile eseguirla nei g+7 o g+14.
- Silent inactivation: la grande maggioranza dei prelievi real time hanno mostrato un'attività >100U/L. Per escludere il rischio di falsa positività per silent inactivation si raccomanda di eseguire un secondo prelievo ravvicinato (entro 2-3 giorni) nei pazienti in cui si sia riscontrata un'attività <100U/L per confermare tale dato.
- Osteonecrosi: nel TSC si è focalizzata l'attenzione al problema dell'osteonecrosi, anche alla luce di recenti pubblicazioni. Rizzari commenta il lavoro di Mattano recentemente pubblicato su JCO e presenta i dati del protocollo AIEOP LLA 2000, che confermano una incidenza elevata di ON nei pazienti di età >10 anni. A differenza del protocollo AIEOP LLA2000, nello studio 2009 non vi sono modifiche sulla somministrazione dello steroide nella terapia di reinduzione nei pazienti HR di età >10 anni in quanto si utilizza il protocollo III anziché il protocollo II. In occasione dell'Assemblea Generale dei centri a Bergamo verrà discusso questo argomento e nel TSC si valuterà se apportare una modifica della terapia steroidea nel protocollo II (wks on/off/on).

- SAE: gli eventi riportati dai centri AIEOP sono globalmente simili a quelli riportati dal gruppo BFM. Colombini presenta un aggiornamento sugli eventi mortali sia in fase di induzione che in CR. Globalmente, il confronto con i pazienti trattati nel braccio Prednisone del protocollo 2000 non evidenzia differenze rilevanti. Tra i SAE recenti sono stati tuttavia segnalati episodi di infezione fungina severa. Questo aspetto sarà discusso con i referenti del gruppo infezioni.

STUDIO ALL 2009: SPECIFICHE

- L'aspirato midollare e la puntura lombare allo stop terapia non sono richiesti dal protocollo ma possono essere eseguiti a discrezione dei medici curanti.
- MPAL: Conter precisa che pazienti con leucemia definita "MPAL, con due popolazioni distinte, una linfoide e una mieloide", o con diagnosi di AUL, non sono eleggibili allo studio 2009. Tuttavia possono essere trattati secondo il protocollo 2009. Parasole e Testi sono incaricate di valutare questi casi; Cazzaniga propone di approfondire gli aspetti biologici di questi casi.
- Attualmente il referto relativo all'aspirato midollare del g+15 non viene inviato ai centri. Il risultato è disponibile via web ma non può essere stampato come referto firmato. Si propone di modificare il sistema per l'acquisizione di referti con firma elettronica sia per la malattia residua minima in FCM del g+15 che in PCR dei g+33 e g+78.
- In alcuni pazienti vengono omessi 2 o più cicli di HD-MTX per tossicità. Per questi casi si raccomanda di praticare profilassi della ricaduta SNC con terapia intratecale protratta durante il mantenimento, con le stesse modalità previste per i pazienti HR non sottoposti a CRT (questo approccio non è previsto per i pazienti con Sindrome di Down per i quali già da protocollo i cicli di HD-MTX sono modificati).
- Viene presentata la tabella utilizzata nel centro di Monza per la stratificazione dei pazienti recentemente aggiornata (vedi allegato). Si decide di inviarla a tutti i centri per conoscenza ed eventuale utilizzo locale.

VARIE

- Viene presentato brevemente il programma preliminare dell'Assemblea Generale dei centri AIEOP che si terrà a Bergamo il 21 e 22 Marzo.
- Conter presenta i dati relativi ai casi resistenti alla fase IA del protocollo LLA 2000. Da questi dati emerge che la fase IB consente di ottenere la RC nella maggior parte di questi pazienti. I dati sono considerati di interesse per una possibile pubblicazione. Testi, Aricò e Locatelli si propongono per questa iniziativa.

- Ph-like: Cazzaniga presenta i dati relativi ai pazienti definiti come “Ph-like”, reclutati nello studio AIEOP ALL 2000. Questi dati sono stati condivisi con Mullighan (St Jude CRH) e potranno essere condivisi anche con il gruppo olandese (M. Van Den Boer). Aricò e Locatelli si propongono per questa iniziativa.
- Viene approvato lo studio proposto dalla Dr.ssa Blom (Modena) sul “Ruolo dei polimorfismi come predittori genetici delle alterazioni cognitive e comportamentali a lungo termine osservate nei bambini affetti da leucemia linfoblastica acuta: fattori di vulnerabilità o finestre di opportunità?”.

COMITATO PUBBLICAZIONI: Vengono nominati i membri del comitato pubblicazioni: Conter (responsabile), Aricò, Basso, Cazzaniga, Locatelli, Lo Nigro e Valsecchi.

RECIDIVE: Locatelli presenta un aggiornamento sul nuovo studio IntReALL per le ricadute delle LLA. Dopo aver illustrato lo schema, Locatelli chiede ai membri del GdL di pronunciarsi sulla opportunità di limitare a 20 (venti) il numero dei centri abilitati a reclutare pazienti in questo studio, considerando che lo studio IntReALL prevede una randomizzazione per l’uso di un anticorpo monoclonale (Epratuzumab) nei pazienti a rischio standard. La selezione dei centri potrebbe essere basata sull’entità del reclutamento nel protocollo REC 2003.

Conter ritiene che questa selezione potrebbe essere più facilmente realizzabile se i centri non abilitati potessero fungere da centri satellite, per eseguire localmente trattamenti convenzionali in pazienti arruolati nei centri abilitati. (n.d.r. Biondi dubita che questo approccio sia compatibile con le normative assicurative attuali).

Il GdL esprime comunque parere favorevole rispetto alla selezione dei centri per lo studio IntReALL (n.d.r. Questa proposta verrà inoltrata dal Coordinatore del GdL al Consiglio Direttivo dell’AIEOP).

STUDI NUOVI FARMACI: E’ stata presentata la lista dei PIP presentati a livello di EMA relativamente a nuovi farmaci per LLA e si è evidenziato come in aggiunta a farmaci di interesse come il Blinatumomab, Bortezomib, Dasatinib e Midostaurina che sono già attivamente utilizzati in clinical trials spontanei o sponsorizzati da case farmaceutiche presso alcuni centri AIEOP, non sembra esserci all’orizzonte un numero particolarmente rilevante di molecole che possano indurre un certo ottimismo per l’introduzione degli stessi nella pratica clinica dei prossimi anni. Tra i PIP infatti esistono formulazioni innovative di vecchi farmaci come Vincristina Elacitarabina, asparaginasi incapsulata in eritrociti o ricombinante, pralatrexate (simile a methotrexate), pixantrone (derivato dal mitoxantrone). Si è ribadita altresì l’importanza che i centri italiani (aderenti all’ITCC o meno) vengano coinvolti in clinical trials con nuovi farmaci per ampliare

l'offerta di opportunità terapeutiche per i nostri pazienti. E' stato riportato l'esempio dello studio EPOC nel quale i centri italiani hanno particolarmente brillato per reclutamento e qualità dei dati.

I lavori chiudono alle ore 16.30. Il prossimo GdL LLA sarà il 9 giugno 2013 dalle ore 10 alle ore 14 a Roma nella sede del congresso AIEOP.

Valentino Conter

Antonella Colombini