

**Verbale Riunione del Gruppo di Lavoro AIEOP Leucemia Acuta non Linfoblastica  
Roma, Ospedale Bambino Gesù 23 Ottobre 2015 (10:30-13:30)  
Aula Salviati 2**

Presenti: Prof. F. Locatelli, Dott.ssa A. Mastronuzzi, Prof. A. Pession, Dr. R. Masetti, Prof. G. Basso, Dr.ssa M. Pigazzi, Dr.ssa B. Buldini, Dr.ssa C. Micalizzi, Dr. C. Rizzari, Dr. N. Santoro, Dr. G. Menna, Dr.ssa C. Putti, Dr. P. Pierani

Assenti giustificati: Dr.ssa F. Fagioli, Dr. M. Zecca

Sono, inoltre, presenti: Dr.ssa V. Cirillo, Dr. N. Marinelli, Dr.ssa M.G. Cefalo, Dr. P. Merli, Dr.ssa F. Vendemini, Dr.ssa M. Tumino, Dr.ssa A.M. Testi

Segretario verbalizzante: Dr.ssa A. Mastronuzzi

Alle ore 10:30 il Prof. Locatelli apre i lavori esponendo l'agenda con i punti in discussione:

1. **Stato di avanzamento protocollo LAM 2013;**
2. **Aspetti laboratoristici protocollo LAM 2013;**
3. **Nuovo Protocollo ICC-APL 02;**
4. **Risultati Protocollo ICC-APL 01;**
5. **Lavori scientifici;**
6. **Varie ed eventuali con nuove proposte di studio.**

**Stato di avanzamento del nuovo protocollo LAM 2013 (Locatelli, Cirillo)**

Il Prof. Locatelli introduce il primo punto all'ordine del giorno, ricordando ai presenti i criteri di stratificazione previsti dal Protocollo. In particolare, il Professor Locatelli sottolinea come uno degli obiettivi principali del protocollo è la stratificazione dei pazienti rispetto all'MRD, parametro con valore prognostico indipendente rispetto alle indagini molecolari. Il Prof. Locatelli ribadisce l'importanza da parte di tutti i membri del GdL di sostenere e diffondere l'importanza di questa novità del protocollo, poiché da alcuni piccoli Centri è stato posto il problema di arruolare al braccio alto rischio dei pazienti che avessero come unico criterio prognostico sfavorevole l'MRD.

Rispetto all'arruolamento, al momento attuale, dall'apertura del protocollo (Giugno 2015) sono stati registrati 21 pazienti, dei quali solo 1 è stato escluso per diagnosi successiva di APL. In base a questi dati, è verosimile che le stime di arruolamento previste dal protocollo saranno superate. Inoltre, dei 20 pazienti arruolati solo 2 sono risultati SR, per cui, per le

analisi *ad interim*, verosimilmente bisognerà rivedere le percentuali delle coorti per classe di rischio.

Il Prof. Locatelli ricorda che dal protocollo è stato eliminato il Sorafenib in prima linea come farmaco proposto in associazione con la chemioterapia convenzionale nei pazienti FLI3/ITD. L'eliminazione è stata richiesta dall'AIFA sulla base di un lavoro condotto su pazienti adulti e pubblicato su JCO che dimostra la non superiorità del braccio con Sorafenib rispetto al placebo, a fronte di una maggiore tossicità.

La Dr. ssa Cirillo, coordinatrice del centro *trial* dipartimentale dell'Ospedale Bambino Gesù, riassume l'*iter* che ha portato all'approvazione del protocollo da parte degli Enti competenti, documentando come il parere unico favorevole, dopo una prima richiesta da parte dell'AIFA di implementare le misure di sicurezza, sia stato ottenuto dopo 11 mesi dalla sottomissione. Al momento attuale risultano aperti e attivi per il reclutamento 10 Centri oltre il Centro coordinatore OPBG; questi Centri sono: Bergamo, Catanzaro, Genova, Pavia, Torino, Firenze, Catania, Monza, Napoli Santobono, San Giovanni Rotondo. In fase di apertura risultano: Brescia (10/11/2015); Rimini (30/10/2015); Trieste, Cosenza, Lecce (in programmazione).

Approvati ma in attesa di Delibera Autorizzativa risultano i Centri di: Perugia, Ancona, Parma, Napoli II Università, Padova, Pisa.

In attesa di Approvazione, infine, risultano i Centri di: Bari, Bologna, Palermo, Pescara, Reggio Calabria, Roma Sapienza, Siena.

I partecipanti discutono brevemente, ognuno per il proprio Centro, le problematiche incontrate dai comitati etici locali nell'approvazione del protocollo. In particolare, il comitato etico del Centro di Ancona ha richiesto soprattutto modifiche nel consenso informato, il comitato etico del Centro di Bologna ha richiesto delucidazioni rispetto alla raccolta e conservazione del materiale biologico, il comitato etico di Padova, tra le altre specifiche ha anche richiesto delucidazioni rispetto alla fornitura gratuita dell'amsacrina.

Rispetto al *recruitment status*, la Dr.ssa Cirillo fornisce una dettagliata analisi dei pazienti in studio sia rispetto alla stratificazione, sia rispetto alla fase del protocollo in cui sono i pazienti. In particolare: di 21 pazienti arruolati al protocollo, 1 paziente è uscito come già ricordato dallo studio per successiva diagnosi di APL, 2 pazienti sono in fase precoce di trattamento per cui non è stata ancora attribuita la fascia di rischio, 10 pazienti sono stati allocati nella fascia HR, 2 pazienti nella fascia SR, 5 pazienti nella fascia IR e in un paziente è stata registrata una PIF.

Rispetto allo stato di arruolamento per Centro: 7 pazienti sono stati arruolati presso l'OPBG, 1 paziente presso il Centro di Catanzaro, 2 pazienti presso il Centro di Firenze, 2 pazienti presso il Centro di Monza, 2 pazienti presso il Centro di Pavia, 2 pazienti presso il Centro di Torino, 1 paziente presso il Centro di Genova, 2 pazienti presso il Centro di Napoli Santobono, 1 paziente presso il Centro di Bergamo.

Rispetto alle fasi del protocollo, tra poche settimane avremo i primi pazienti che hanno completato il protocollo di trattamento.

Il Prof. Locatelli ribadisce la disponibilità da parte del Centro coordinatore di programmare anche in tempi brevi delle SIV per non perdere pazienti in arruolamento per quei Centri in cui è già stata ottenuta l'approvazione del protocollo.

Allo stato attuale, quindi, sono previsti 31 Centri coinvolti nello studio per 230 pazienti totali. La prima analisi *ad interim* verrà effettuata al momento dell'arruolamento del 76° paziente. La fine dell'arruolamento è prevista per giugno 2018 e la fine studio per giugno 2020. Il Prof. Locatelli sottolinea come i nostri tempi siano in linea con quelli dei principali gruppi cooperativi europei per cui si prevede di arrivare alla chiusura del protocollo in tempo per l'apertura del protocollo paneuropeo che si sta elaborando in questi mesi.

In assemblea, inoltre, si apre un confronto sulla tossicità legata al trattamento che, allo stato attuale, è assolutamente minore rispetto a quella osservata con i precedenti protocolli.

Il Prof. Pession propone di inserire nel prossimo protocollo nel *background* un'analisi di arruolamento per dimensioni del Centro: questo potrebbe essere di ausilio con i comitati etici locali soprattutto per i Centri piccoli.

### **Aspetti laboratoristici inerenti al nuovo protocollo LAM 2013 (Pigazzi, Buldini, Basso)**

La Dr.ssa Buldini propone una sintesi dei dati di MRD al Tp1 e al Tp2 dei pazienti arruolati in protocollo.

Sia al Tp1 che al Tp2 sono stati analizzati 20 pazienti e 63 midolli *follow-up*. Dall'analisi dei dati, in particolare di quelli al Tp1 emerge come in *flow-cytometry* abbiamo significativamente aumentato la sensibilità rispetto alla nostra coorte storica (40% di positivi nello studio attuale vs 50% del precedente protocollo) ed abbiamo ottenuto risultati in linea con quelli pubblicati in letteratura (40% vs 36% di positività documentato nello studio del St. Jude).

La Dr.ssa Buldini sottolinea l'importanza di: 1) inviare gli strisci sempre insieme al campione in ACD di sangue midollare per la valutazione della remissione morfologica; 2) inviare insieme ai campioni una scheda completa con protocollo, giorno e ciclo eseguito. Spesso,

al laboratorio centralizzato, arrivano, infatti, schede incomplete e/o campioni non completi per valutazione.

Si concorda in assemblea che il Centro coordinatore proponga un *form* da allegare ai campioni con tutte le informazioni richieste. Il *form*, dopo approvazione da parte dei colleghi del laboratorio di Padova, sarà inviato a tutti i Centri aderenti allo studio.

Analoghi dati incoraggianti sono stati ottenuti dall'analisi citofluorimetrica del Tp2.

La Dr.ssa Buldini rende partecipe l'assemblea di un progetto europeo che prevede una *flow* a 10 colori (rispetto agli 8 attualmente utilizzati) e al quale AIEOP sta per aderire.

La Dr.ssa Pigazzi espone i dati della biologia molecolare sottolineando come in 2/3 dei pazienti si riesce a identificare una alterazione molecolare. Inoltre, la Dr.ssa Pigazzi presenta la problematica inerente alla difficoltà di analizzare i pazienti con trascritti di fusione rari, poiché di questi, soprattutto in *follow-up*, non conosciamo il valore clinico. Si discute sull'opportunità di condurre uno studio prospettico o retrospettivo dei casi. Tutti concordano su uno studio retrospettivo invece che su uno prospettico, sia per motivi economici, sia per motivi clinici, anche se lo studio retrospettivo potrebbe necessitare di tempo per ottenere un numero significativo di casi.

Il Prof. Pession richiede al Prof. Locatelli di specificare in una nota che è necessario mandare comunque tutti i campioni per biologia molecolare anche se non saranno analizzati a tutti i punti per raccogliere il materiale per lo studio retrospettivo.

### **Risultati Protocollo ICC-APL 01 (Testi)**

La Dr.ssa Testi mostra i dati dello studio ICC-APL 01 riportati nell'*abstract*, selezionato come *oral presentation*, che verrà presentato al prossimo ASH.

Viene riassunta brevemente l'outline del protocollo. Sono stati arruolati 227 pazienti di cui 85 pazienti AIEOP.

I punti qualificanti di questi studio erano la riduzione del dosaggio delle antracicline, l'impiego di ATRA su consolidamento e mantenimento, monitorando attraverso approcci di biologia molecolare, la remissione di malattia. Questa strategia ha permesso di ottenere risultati assai soddisfacenti e sovrapponibili a quelli del protocollo precedente in termini di sopravvivenza, pur con una dose assai minore di antracicline. Non è stata documentata alcuna differenza statisticamente significativa tra HR e SR in termini di sopravvivenza.

Rispetto ai dati mostrati, il Prof. Locatelli sottolinea che bisognerebbe verificare l'attendibilità dei dati forniti dagli altri Centri, in particolare dai Paesi latino-americani. Il Prof. Pession e il Dr. Masetti commentano il dato delle *early deaths*, significativamente inferiore rispetto a

quello degli altri protocolli. Viene, quindi, sottolineato come probabilmente alcune *early deaths* non sono state registrate verosimilmente perché alcuni bambini non sono stati registrati in protocollo sebbene trattati con le indicazioni del protocollo. Il Prof. Pession propone uno studio epidemiologico sulle schede di dimissione ospedaliera per rivedere le CID senza sepsi per capire se ci sono casi sfuggiti.

Il Prof. Locatelli prova a fare un censimento tra i Centri rispetto a quante *early deaths* vengono ricordate e si conclude che probabilmente i dati italiani sono attendibili sul *topic* specifico.

### **Presentazione nuovo Protocollo ICC-APL 02 (Locatelli, Masetti)**

Il Prof. Locatelli ripropone brevemente l'*outline* del protocollo per APL adulti pubblicato sul NEJM.

Si sottolinea come, ad un ulteriore *follow-up* nel braccio di trattamento ATO/ATRA per SR (dati presentati al congresso ASH 2014 forniti dal Prof. Lo Coco), oltre a una OS superiore rispetto a quella del braccio con chemioterapia, si documenta una riduzione del numero di *early deaths* e di recidive.

La nuova proposta che il gruppo GIMEMA condurrà per i pazienti adulti APL SR è uno studio di conferma con ATO/ATRA senza nessuna comparazione. L'unica possibile modifica è la sostituzione di ATO ev con una formulazione orale.

L'accordo internazionale trovato è stato quello di riprodurre l'*outline* degli SR anche in età pediatrica con ATO/ATRA. Negli HR si propone l'aggiunta di Mylotarg rispetto a un trattamento chemioterapico classico. Rispetto al Mylotarg si discute ancora sul numero di dosi da proporre, cioè due sole dosi durante il primo ciclo di induzione oppure una terza dose a inizio del primo consolidamento.

Lo sponsor internazionale per il prossimo studio sarà ancora AIEOP e verrà di nuovo utilizzato il database preparato *ad hoc* dal CINECA.

L'accordo raggiunto con Pfizer è che la farmacia di stoccaggio e distribuzione sia quella dell'OPBG. In caso di mancata consegna del Mylotarg entro 72 ore, ci si è accordati a livello internazionale sulla somministrazione di Idarubicina.

Un'altra novità del protocollo riguarda la profilassi al SNC. In particolare per gli SR non è prevista alcuna rachicentesi, nemmeno esplorativa per il rischio di contaminazione blastica da periferico, mentre per gli HR sono previste due rachicentesi medicate, all'inizio del primo e del terzo ciclo di consolidamento. E', comunque, richiesto in tutti i pazienti, sia SR che HR, un *neuroimaging* all'esordio di malattia per escludere eventuali sanguinamenti SNC.

La terapia di supporto sarà ben dettagliata in protocollo, soprattutto sarà dettagliato l'uso dello steroide nel ciclo d'induzione che sarà più breve (2 sole settimane) rispetto all'analogo protocollo per gli adulti. Nei pazienti che dovessero sviluppare iperleucocitosi è prevista la somministrazione di idrossiurea a dosaggio modulato rispetto alla conta leucocitaria. In caso di sindrome da ATRA, l'indicazione è quella di sospendere il farmaco e di ripartire dopo *wash-out* alla scomparsa dei sintomi.

Il primo aspirato midollare sarà controllato dopo le prime 4 settimane di terapia, salvo persistenza di aplasia importante. Si è, quindi, stabilito che la prima fase consti di un minimo di 4 settimane di terapia fino a un massimo stabilito da quando l'aspirato midollare diverrà valutabile per l'ottenimento di una remissione morfologica. L'aspirato midollare di fine induzione, infatti, avrà solo lo scopo di definire la remissione morfologica, poiché l'aspirato midollare prognosticamente rilevante dal punto di vista molecolare per MRD è quello effettuato sul terzo consolidamento. I pochi casi attesi positivi in MRD a questo punto hanno indicazione a incrementare l'intensità del trattamento.

Anche per questo protocollo si è ottenuto che lo *sponsor* internazionale sia AIEOP. Allo studio per la prima volta aderiranno i Colleghi spagnoli. Lo studio sarà internazionale, verosimilmente paneuropeo per la difficoltà di distribuzione del Mylotarg in altri continenti con coinvolgimento di circa 100 Centri in Europa. Si prevede una durata del *trial* di 36 mesi con l'arruolamento di 100 pazienti: 60 appartenenti al gruppo SR e 40 al gruppo HR. Sono previsti 24 mesi di osservazione per una durata totale dello studio di 60 mesi.

Rispetto al *follow-up* è stato proposto di chiudere il monitoraggio dell'MRD a 1 anno dalla fine delle cure. Verrà, quindi, eseguito il midollo di stop sia per morfologia che per MRD ed entrambe verranno ripetute ogni 3 mesi fino a 1 anno dallo stop.

Il Dr. Santoro richiede informazioni rispetto al monitoraggio della tossicità da ATO: viene specificato dal Prof. Locatelli che nel protocollo ci sono informazioni dettagliate sul monitoraggio elettrocardiografico per l'allungamento del tratto QT e che non è richiesta l'ospedalizzazione del paziente durante la somministrazione salvo in casi comunque specificati nei protocolli.

Dal punto di vista molecolare verrà realizzato, oltre che lo studio di PML/RAR $\alpha$ , anche quello di NPM1/RAR $\alpha$  e di NUMA/RAR $\alpha$ .

Nell'alto rischio viene inserito come criterio differente di arruolamento rispetto allo SR il numero di WBC ( $\geq 10.000$ /microlitro).

Il Prof. Locatelli propone una riflessione sui criteri di esclusione: in particolare verranno esclusi dallo studio oltre che pazienti con anomalie del ritmo cardiaco e QT lungo, pazienti

con disfunzione epatica severa all'esordio di malattia e pazienti con prodotto di fusione PLZF-RAR $\alpha$ .

Il protocollo che sarà unico per HR e per SR, avrà uno *steering committee* internazionale includente il Prof. Locatelli, il Professor Lo Coco, La Dr.ssa Testi, il Prof. Sanz e il Prof. Kaspers. Viene precisato che è in fase di finalizzazione la stesura del protocollo, il quale diverrà pronto una volta che verranno definiti gli accordi operativo relativi alla distribuzione di Mylotarg con Pfizer. Si prevede la presentazione del protocollo nel corso dell'*annual meeting* I-BFM ad Atene nell'Aprile 2016.

### **Aggiornamento su lavori scientifici (Locatelli)**

Il Prof. Locatelli fa una panoramica sui lavori prodotti dal GdL nel 2015 (9 pubblicazioni incluso un lavoro sulle CML prodotto dalla Dr.ssa Giona) e mostra i lavori *ongoing* (7 in fase finale di stesura).

La Dr.ssa Pigazzi presenta un paio di proposte di studi collaborativi internazionali oltre che i dati di alcuni studi biologici AIEOP in corso, con particolare riferimento a quelli relativi a NUP68 ricombinoma e t(8;21).

Il Prof. Pession propone di invitare il gruppo di Martelli alla prossima riunione.

La Dr.ssa Buldini riferisce l'avvio di uno studio di Correlazioni Fenotipi/Genotipi all'esordio di malattia e di Definizione di combinazioni IF per monitoraggio MRD ad alta sensibilità.

### **Varie ed eventuali con nuove proposte di studio (Tutti)**

Il Dr. Rizzari espone le problematiche dell'apertura del protocollo delle ricadute AML essenzialmente legate al fatto che il PI internazionale ha cambiato Centro di appartenenza. Per questa ragione, è in corso tutta la ridefinizione della documentazione relativa al protocollo. In 4-5 mesi verosimilmente è ragionevole che si possa arrivare all'apertura del protocollo.

### **Chiusura dei lavori alle ore 13:30.**

Il segretario verbalizzante: Dr.ssa A. Mastronuzzi

Per approvazione il coordinatore del GdL: Prof. F. Locatelli