

Riunione del Gruppo di lavoro Linfomi non-Hodgkin

Sede: Aula P56, Pediatria, A.O. di Padova – via Giustinani 3, 35128 Padova

Data: Martedì 2 febbraio 2016, orario 10.30-16.00

Presenti: Giuseppe Basso, Patrizia Bertolini, Maria Paola Boaro, Salvatore Buffardi, Elisa Carraro, Simone Cesaro, Valentino Conter, Emanuele d'Amore, Piero Farruggia, Alberto Garaventa, Eugenia Giraldi, Federica Lovisa, Lara Mussolin, Rossella Mura, Marta Pillon, Matilde Piglione, Elena Pomari, Alessandra Sala, Fillippo Spreafico, Nicola Santoro, Annalisa Tondo, Luciana Vinti.

Programma

10:30 Resoconto attività GdL-AIEOP LNH

11:00 LNH B

Stato attuale Trial Inter B-NHL Rituximab

Studi biologici MDD

12:30 ALCL

Futuro Trial clinico EICNHL ALCL 2014

Brentuximab

Studi biologici

13.30 Pausa pranzo

14.00 LBL

Trial EICHNL LBL (Studio osservazionale LBL 2014)

Studi Biologici

15.00 Collaborazioni e nuovi studi (nazionali e internazionali)

15.30 Varie ed eventuali

Lavori e prossimi appuntamenti

Inizia alle ore 10.30 la riunione del GdL-LNH AIEOP.

La Dott.ssa Pillon presenta il resoconto delle attività svolte dal GdL-LNH dall'ultima riunione del GdL (Ottobre 2014), comprese le partecipazioni alle varie riunioni di lavoro nazionali e internazionali tra cui il Congresso AIEOP, l'I-BFM tenutosi a Budapest a Maggio 2015 e il V Simposio Internazionale dei LNH tenutosi a Varese ad Ottobre 2015.

Il primo argomento affrontato riguarda la terapia dei **linfomi a cellule B**. Vengono presentati i risultati ottenuti dopo l'analisi ad interim del nuovo trial randomizzato Inter B-NHL Ritux 2010 per i LNH-B ad alto rischio e per la LLA-B. La prima analisi ad interim di efficacia dello studio randomizzato, previsto nel protocollo, si basava su 310 pazienti e 27 eventi. L'analisi ha mostrato una EFS ad 1 anno del 81,5% (95% CI = 73,0% -87,8%) nel braccio di controllo e del 94,2% (95% CI = 88,5% -97,2%) nel braccio con rituximab. Il 09 novembre 2015, il comitato di sorveglianza indipendente per la sicurezza dei dati (IDSMC) dello studio ha raccomandato di sospendere la randomizzazione nel trial randomizzato con Rituximab nei bambini e adolescenti affetti da LNH a cellule B ad alto rischio. In base ai risultati e alle raccomandazioni del IDSMC, il Comitato Direttivo e gli Sponsor internazionali del trial Inter B-NHL Ritux 2010 (Gustave Roussy -

Francia e Children's Oncology Group - USA) hanno deciso di sospendere la randomizzazione nello studio di fase III dello studio Inter B-NHL Ritux 2010, raccomandando l'aggiunta di rituximab nei pazienti del gruppo di controllo in fase di trattamento. Gli sperimentatori, Comitati Etici e Autorità Competente sono stati avvisati tramite i mezzi di comunicazione più rapidi in data 20 novembre 2015 dal coordinatore internazionale dello studio, prof. Gilles Vassal, dell'Istituto Gustave Roussy. Al fine di introdurre tali nuove procedure, verrà presto finalizzato un emendamento sostanziale che prevederà l'aggiornamento dei consensi informati e degli eventuali ulteriori documenti interessati dalla modifica.

Si ricorda che il protocollo AIEOP LNH-97 resta in uso come protocollo di trattamento per i LNH-B di basso rischio, per i pazienti che non rientrano nei criteri di eleggibilità dello studio Inter B-NHL Ritux 2010 o che per motivi legati all'approvazione da parte del proprio Comitato Etico non possono essere trattati nel protocollo internazionale.

Vengono quindi presentati i risultati finali del protocollo AIEOP LNH97 relativi a pazienti trattati senza aggiunta di rituximab (manoscritto in preparazione): OS 93% e EFS 90% a 5 anni.

Si presenta allo stesso tempo una proposta di studio retrospettivo per la raccolta dati dei pazienti trattati in Italia con il protocollo LNH-97+rituximab al fine di confrontarlo con lo studio internazionale; al presente studio verrà associato anche uno studio per confermare il ruolo della Malattia Minima Disseminata (MDD) e della Malattia Residua Minima (MRD).

La Dott.ssa Mussolin presenta i dati riguardanti gli studi biologici relativi ai LNH-B. Continua lo studio di MDD e MRD nei linfomi di Burkitt e LLA-B, in cieco nello studio Inter B-NHL Ritux 2010 come previsto dallo studio ancillare, mentre per i pazienti fuori protocollo viene fornito il referto.

La Dott.ssa Pillon presenta inoltre i risultati dell'analisi ad interim relativi allo studio di fase II R-DA-EPOCH, per il trattamento dei **linfomi a grandi cellule primitivi del mediastino** (PMLBL), che in termini di EFS e OS sono comparabili ai risultati ottenuti con i precedenti protocolli internazionali. Il Trial è ancora aperto all'arruolamento ma prossimo alla chiusura e, visti i risultati della analisi ad interim, la Steering Committee sta definendo quale sarà la nuova proposta terapeutica per il trattamento dei PMLBL.

Si ricorda inoltre che a breve alcuni tra i centri italiani ITCC verranno contattati direttamente dall'azienda farmaceutica produttrice del farmaco IBRUTINIB per la pre-trial visit per l'apertura del nuovo studio sperimentale per il trattamento delle ricadute e progressioni dei LNH-B.

In riferimento ai **linfomi anaplastici**, la Dott.ssa Pillon presenta lo schema preliminare del nuovo trial internazionale per il trattamento dei linfomi a grandi cellule anaplastiche (ALCL) che dovrebbe essere attivato in Italia entro la fine del 2016. Lo studio terrà conto dei gruppi di rischio biologico delineati dallo studio AIEOP-BFM (ruolo di MDD e anti-alk) per strutturare il tipo di terapia: LR (bassa MDD alto titolo anti-alk), HR (alta MDD, basso titolo anti-alk), IR (quelli che non rientrano nelle due categorie precedenti). Saranno previste delle randomizzazioni in ogni gruppo di rischio per definire il percorso terapeutico. In particolare per il LR è prevista una randomizzazione VBL vs ALCL99, per il IR una randomizzazione a 4 bracci, VBL vs VBL+Crizotinib vs ALCL99 vs ALCL99+Crizotinib, mentre per l'HR una randomizzazione ALCL99+Crizotinib vs ALCL99. Il Crizotinib verrebbe fornito gratuitamente da Pfizer.

Per il trattamento delle ricadute di linfoma anaplastico invece è in uso il protocollo ALCL Relapse. Si ricorda inoltre che nei centri di Padova e Roma BG è ancora aperto l'arruolamento per pazienti con ALCL in prima ricaduta nello studio di fase II con Brentuximab.

La Dott.ssa Mussolin mostra al GdL la presentazione fatta in occasione del Simposio di Varese centrata sulla valutazione della cinetica del titolo anticorpale anti-ALK nei linfomi anaplastici. Scopo dello studio è individuare il ruolo del titolo anticorpale oltre che come marker biologico alla diagnosi anche come marker prognostico durante tutto il trattamento e come strumento per individuare precocemente una eventuale ricaduta.

La Dott.ssa Pomaro presenta gli studi che sta portando avanti il laboratorio di Biologia dei Tumori Solidi relativamente ai linfomi anaplastici, in particolare presenta i risultati preliminari dello studio sull'espressione (high/low) dell'ALK nei pazienti affetti da ALCL.

Con riferimento ai **Linfomi Linfoblastici** (LBL), la Dott.ssa Pillon presenta il nuovo studio osservazionale LBL 2014 che registrerà i pazienti con LBL trattati secondo il braccio standard del protocollo EURO-LB02, che è stato ideato con lo scopo di individuare i fattori prognostici biologici per i pazienti affetti da LBL di età compresa tra 0 e 18 anni. Lo studio coordinato dal gruppo tedesco è stato esteso anche in Francia e Italia, dove dovrebbe iniziare a metà 2016. L'attuale protocollo, denominato Euro-LB02, che ha mostrato buoni risultati in termini di sopravvivenza (OS 84% e EFS 80%) non ha evidenziato nessun fattore prognostico clinico sul quale disegnare una strategia terapeutica mirata a ridurre le recidive di malattia. L'obiettivo dello studio LBL 2014 è quello di studiare nuovi marcatori su prelievi biotici per poter mettere in evidenza nuovi gruppi di rischio e delineare una chemioterapia ancor più specifica. La Dott.ssa Mussolin sottolinea l'importanza di inviare un campione di biopsia a fresco o congelato e un prelievo di sangue periferico per poter eseguire gli studi biologici (LOH6q, mutazione di NOTCH-1, PTEN, FBXW7, riarrangiamento TRG, mir-223).

La Dott.ssa Pomaro presenta i dati sullo studio dei microRNA (miR) espressi nei LBL che coinvolgono il pathway di NOTCH-1. Tra i mirR studiati, è stato evidenziato il miR-223 la cui elevata espressione sembra essere correlata ad una prognosi peggiore; per questo motivo è stato proposto di inserire anche questo marker nello studio internazionale LBL 2014.

La Dott.ssa Lovisa mostra ai partecipanti il progetto di studio sulla casistica di **Linfomi Follicolari Pediatrici** che inizierà nei prossimi mesi. Proprio per la rarità di tale sottotipo istologico, le informazioni su questo tipo di linfoma sono scarse: questo studio intende studiare le alterazioni cromosomiche tramite la next generation sequencing (NGS) per evidenziare e identificare le peculiarità di questa malattia.

La Dott.ssa Boaro presenta la proposta di uno studio retrospettivo sulle **malattie IgG4-related** visto l'aumentato riscontro tale patologia negli ultimi anni in seguito a biopsia per sospetto linfoma.

La Dott.ssa Pillon riassume lo stato dei lavori in corso all'interno del gruppo di lavoro e assegna i nuovi lavori.

La riunione si conclude alle 16.00.

Dott.ssa Marta Pillon
Coordinatore GdL LNH-AIEOP