



RIUNIONE ANNUALE DEL GDL AIEOP LINFOMA DI HODGKIN FERRARA,

AULA MAGNA PEDIATRIA, PRESSO EX ARCISPEDALE S.ANNA, CORSO GIOVECCA 203
29 SETTEMBRE 2016, ORE 10:00 - 16:00



EuroNet-PHL-C2

Verbale della riunione del GdL AIEOP LH 29 settembre 2016

Partecipanti

NOME	sede
Baio Ambrogia	Pavia
Bernasconi Sayla	Pisa
Bertolini Patrizia	Parma
Bianchi Maurizio	Torino
Borsatti Eugenio	Aviano
Buffardi Salvatore	Napoli Pausilipon
Burnelli Roberta	Ferrara
Calò Ezio	S. Giovanni Rotondo
Carraro Elisa	Padova
Caruso Roberta	Roma
Casini Tommaso	Firenze
Caterina Consarino	Catanzaro
Cellini Monica	Modena
Cocciolo Alessandro	Lecce
Cufari Patrizia	Reggio Calabria
D'Alba Irene	Ancona
De Santis Raffaella	S. Giovanni Rotondo
D'Ippolito Carmelita	Brescia
Elia Caterina	Aviano
Facchini Elena	Bologna
Farrugia Pietro	Palermo
Foglia Carlo	Bergamo
Folsi Maria Veronica	Brescia
Frazzetto Angela Maria Elena	Bologna (aieop)
Franceschetto Antonella	Modena
Garaventa Alberto	Genova
Gatti Martina	Ferrara
Giacobazzi Patrizia	Modena
Guerra Luca	Monza (S. Gerardo)
Guglielmucci Daria	Siena
Iaria Grazia	Reggio Calabria
Indolfi Paolo	Napoli II UN
Landi Tiziana	Bologna (AIEOP)



RIUNIONE ANNUALE DEL GDL AIEOP LINFOMA DI HODGKIN FERRARA,

AULA MAGNA PEDIATRIA, PRESSO EX ARCISPEDALE S.ANNA, CORSO GIOVECCA 203
29 SETTEMBRE 2016, ORE 10:00 - 16:00

Lopci Egesta	Milano
Marini Irene	Roma Gemelli
Marinoni Maddalena	Varese
Mascarin Maurizio	Aviano
Moletti Maria Luisa	Roma Sapienza
Morzenti Sabrina	Monza
Muggeo Paola	Bari
Mura Rossella	Cagliari
Mussolin Lara	Padova
Nocerino Agostino	Udine
Olianti Catia	Firenze
Panareo Stefano	Ferrara
Perruccio Katia	Perugia
Piazzola Eugenia Erica	S. Giovanni Rotondo
Pillon Marta	Padova
Pioli Fabio	Verona
Pizzoferro Milena	Roma OPBG
Quarello Paola	Torino
Rensi Marco	Udine
Rinieri Simona	Ferrara
Rossi Francesca	Napoli II UN
Rossignoli Chiara	Ferrara
Russo Giovanna	Catania
Sala Alessandra	Monza
Scarzello Giovanni	Padova
Scilla Torri	OPIS Monitor
Spinelli Marco	Monza
Tolva Alessandria	Pavia
Tozzo Alessandra	Varese
Trizzino Angela	Palermo
Varrasso Giulia	Roma OPBG
Verzegnassi Federico	Trieste
Vinti Luciana	Roma OPBG
Zaccaron Ada	Verona
Zanazzo Giulio	Trieste
Zanoni Lucia	Bologna



RIUNIONE ANNUALE DEL GDL AIEOP LINFOMA DI HODGKIN FERRARA,

AULA MAGNA PEDIATRIA, PRESSO EX ARCISPEDALE S.ANNA, CORSO GIOVECCA 203

29 SETTEMBRE 2016, ORE 10:00 - 16:00

L'Ordine del Giorno era il seguente:

Ore 10:00	Wellcome	Maurizio Mascarin, Roberta Burnelli
Ore 10:10-11:30	<ul style="list-style-type: none">• Presentation of the Protocol EuroNet-PHL-C2• Clinical & organizational problems arisen from the start of the protocol• Recommendations for diagnostics, therapy and organization	Cristine Mauz-Korhölz, Dieter Korhölz
Ore 11.30-12.00	2° line therapy according to EuroNet guidelines	Cristine Mauz Korhölz
Ore 12:00-12.30	Timing of diagnostic tests and shipping of imaging and CRFs and monitoring	Caterina Elia
Ore 12:30-13:00	Discussion with center delegates	Maurizio Mascarin, Caterina Elia
Ore 13:00-13:45	Lunch	
Ore 13:45-14.30	Nuclear Medicine TeleHermes platform: presentation and "Upload" of imaging	Egesta Lopci, Caterina Elia
Ore 14:30-15.00	Meeting with the Pathologist reviewer	Emanuele D'Amore; Lara Mussolin
Ore 15:00-15:15	Irradiation strategies in the new protocol EuroNet-PHL-C2	Maurizio Mascarin
Ore 15:15-15:45	Biological studies proposal	Lara Mussolin
Ore 15:45-16:00	Conclusions	Roberta Burnelli

Il GdL Linfoma di Hodgkin si è riunito il 29/9/16 invitando anche i rappresentanti dei centri partecipanti al "Second International Inter-Group Study for Classical Hodgkin's Lymphoma in Children and Adolescents" Protocollo EuroNet-PHL-C2, insieme a medici nucleari e a chi fosse interessato, per presentare le problematiche legate all'apertura del protocollo suddetto, nonché ascoltare dalla Segretaria del Gruppo Europeo un aggiornamento sul reclutamento dei pazienti a livello europeo nel corso del primo anno dello studio ed eventuali difficoltà o problematiche incontrate. A questi punti principali si aggiungono le proposte per studi biologici.

Dopo un saluto ai partecipanti da parte della Dr.ssa Roberta Burnelli e del Dr. Maurizio Mascarin, è stata data la parola ai relatori:

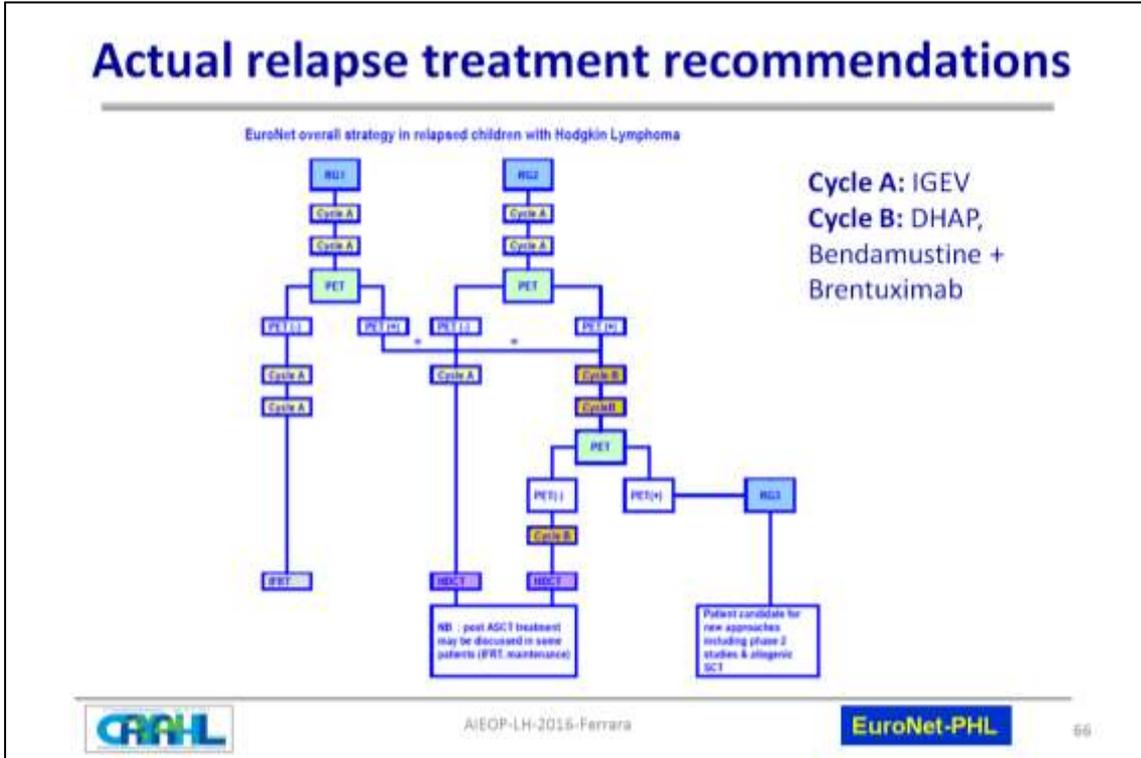
1. La **Prof.ssa Christine Mauz-Körholz**, Segretaria dello Studio EuroNet-PHL-C2, ha preso in considerazione alcuni punti del protocollo (si allega pdf della relazione):
 - a) descrizione degli obiettivi del protocollo, della stratificazione in livelli terapeutici, della strategia terapeutica;
 - b) reclutamento dei pazienti, che ha raggiunto i 204 soggetti in Europa, contro i 172 attesi; 8 pazienti registrati in Italia al 28-09-2016;
 - c) caratteristiche basali dei pazienti, risposta al trattamento, con buona risposta al DECOPDAC in pazienti con ERA positiva e conseguente risparmio del trattamento radiante;
 - d) Tossicità degli schemi OEPA, DECOPDAC28 e DECOPDAC21, sostanzialmente a carico della conta leucocitaria e dei neutrofili negli ultimi cicli. Appare più tossico sull'apparato ematopoietico il DECOPDAC21, ma tossicità affrontabile. Si è verificato un caso di enterocolite neutropenica in DECOPDAC21. L'uso del GCSF non è indicato routinariamente, ma solo in caso di febbre o infezioni in neutropenia. I cicli chemioterapici possono essere somministrati in regime di DH, anche se il ricovero ordinario può essere raccomandato nei pazienti più piccoli o con difficoltà a mantenere una adeguata idratazione per os.
 - e) la definizione di massa mediastinica bulky: volume e non più come rapporto M/T;
 - f) la definizione di interessamento scheletrico ed osteomidollare: correlazione tra immagine PET ed immagine TC;
 - g) le indagini strumentali e la tempistica per la sorveglianza nei pazienti fuori terapia. La PET o la TC a fine terapia nei pazienti in AR alla ERA-PET non sono previste e non è richiesta la centralizzazione di questi esami. Tuttavia se un centro desidera fare una TC allo stop terapia anche nei pazienti con AR alla ERA-PET, questa non rappresenta una violazione. Una nuova PET con precedente PET negativa non è invece raccomandata.
 - h) la preservazione della fertilità femminile: non ci sono ulteriori indicazioni rispetto a quanto già scritto nel protocollo. Si ricorda che l'eventuale terapia nelle pazienti post-puberi con analogo RH-LH non garantisce da solo una adeguata copertura anticoncezionale;
 - i) terapia di 2° linea e risultati nei pazienti refrattari/ricaduti del protocollo EuroNet-PHL-R1 (120 pz valutabili); definizione delle categorie di rischio nei pazienti ricaduti dopo il trattamento con il protocollo C2. Suggestioni terapeutici per i pazienti ricaduti (IGEV/DHAP/Bendamustine-brentuximab), con eventuale rotazione dello schema in caso di inefficacia di uno di essi. Breve presentazione di studio fase II COG-EuroNet che prevede l'uso di Nivolumab e Brentuximab nei pazienti in prima recidiva. Il protocollo è in fase di attivazione e verrà esteso anche al giovane adulto (5-30 anni) con inclusione di centri di ematologia/oncologia che reclutano anche questi pazienti. Il Nord America



RIUNIONE ANNUALE DEL GDL AIEOP LINFOMA DI HODGKIN FERRARA,

**AULA MAGNA PEDIATRIA, PRESSO EX ARCISPEDALE S.ANNA, CORSO GIOVECCA 203
29 SETTEMBRE 2016, ORE 10:00 - 16:00**

dovrebbe contribuire con circa il 55% dei casi; il restante l'Europa. Il numero di centri coinvolti in Italia potrebbe oscillare dai 4 ai 6 (compresi i centri con reclutamento per i giovani adulti) ed è ancora in corso di definizione.



Relapse stratification EuroNet vs. COG

Table. Stratification at relapse

EuroNet	COG	COG
RG1 (Low-risk group)	Low risk group	Patient with initial stage I/IIA with late relapse and without any of the following at relapse : <ul style="list-style-type: none"> - E-lesions - B symptoms
RG2	Intermediate-risk group	Patient with initial stage II, III, IIIA, IV with late relapse and without any of the following at relapse: <ul style="list-style-type: none"> - E-lesions - B symptoms
RG3	High-risk group Very high-risk group	All other relapsed patients Primary progression (refractory)

(1) TG1 patients: I/IIA or IIIA without E-lesions, NB: post amendment item without bulk (> 200 ml) or ESR ≥ 30. TL1 patients: I/IIA and IIIA without E-lesions, bulk (> 200 ml) or ESR ≥ 30.
 (2) TG2 patients: IEA/II, IEA, III, IIIA or IIIA. TL2 patients: III and IIIA without bulk or ESR ≥ 30, and III with only ESR ≥ 30

67

j) Infine si è discusso circa la possibilità che un centro attivo nel protocollo EuroNet-PHL-C2 partecipi contemporaneamente anche a studi sponsorizzati dalle case farmaceutiche per subset di pazienti in prima linea con linfoma di Hodgkin classico. Pur lasciando ad ogni centro la piena libertà di decidere se partecipare o meno al trial EuroNet-PHL-C2, la contemporanea partecipazione anche a trial sponsorizzati "competitivi" è stata giudicata



RIUNIONE ANNUALE DEL GDL AIEOP LINFOMA DI HODGKIN FERRARA,

AULA MAGNA PEDIATRIA, PRESSO EX ARCISPEDALE S.ANNA, CORSO GIOVECCA 203

29 SETTEMBRE 2016, ORE 10:00 - 16:00

inaccettabile da parte del Coordinatore europeo. Con questa evenienza, il centro pur continuando ad utilizzare impropriamente la piattaforma e le facilities di EuroNet, dirotterebbe i pazienti verso trial sponsorizzati creando un bias nel reclutamento. Nel corso della prossima riunione del Board in dicembre p.v sarà definito il comportamento da tenersi nei confronti dei centri che dovessero decidere di adottare trial "competitivi" per pazienti in prima linea.

2. La **dott.ssa Caterina Elia**, National Trial Coordinator del gruppo Italiano illustra in dettaglio e meticolosamente tutte le procedure per "aprire" i centri alla registrazione dei pazienti, come conservare la documentazione relativa al protocollo in modo da poter superare la visita del monitor, i momenti cruciali del percorso terapeutico in cui inviare i dati al centro coordinatore in Germania e la modalità di compilazione delle schede raccolta dati. Si allegano le diapositive che faciliteranno tutte queste azioni. Inoltre, a completamento della relazione, spiega la modalità di upload delle immagini diagnostiche PET-TC e del piano terapeutico da centralizzare in Germania.
3. La **dott.ssa Egesta Lopci**, Medico Nucleare all'Humanitas a Rozzano (MI), illustra le raccomandazioni per l'esecuzione della PET. Dibattito c'è stato sull'indicazione ad usare il beta-bloccante per ridurre la captazione da parte del grasso bruno (pratica utilizzata nei vari centri Europei); viene riconosciuto come off label, ma la dose può essere facilmente definita, visto il suo impiego nella terapia degli angiomi, anch'essa off label, ma su cui esiste ampia letteratura. Verrà preparato un apposito consenso per l'utilizzo del beta-bloccante, sulla base di quello utilizzato negli altri paesi europei. Molti dei medici nucleari presenti tuttavia non utilizzano il beta-bloccante, perché cerca di prevenire il problema della attivazione del grasso bruno facendo soggiornare prima dello scan il bambino in un ambiente caldo e rilassante.
4. E' stata fatta una dettagliata presentazione sulla correlazione tra score di Deauville e qPET. La dott.ssa Lopci conclude con l'impegno di proporre a breve al gruppo di Medici Nucleari studi collaterali sull'indagine PET da condurre sulla casistica italiana reclutata nel protocollo C2.
5. Il **Dr. Emanuele D'Amore** non ha potuto partecipare, delegando la dr.ssa Lara Mussolin e la Dr.ssa Elia Caterina a illustrare brevemente le modalità per la centralizzazione dei campioni istologici e la compilazione delle schede relative. In attesa di una definizione da parte dell'AIEOP della modalità di invio del materiale biologico per tutti i protocolli, si è concordato di attivare un corriere su fondi destinati al protocollo per la centralizzazione delle biopsie e/o di altro materiale biologico.
6. **ADDENDUM 13-10-2016**: in questa data si è svolta a Francoforte la prima riunione dei patologi. Il nuovo protocollo EuroNet-PHL-C2 si fonda su un processo di quality control (revisione istologica, revisione centralizzata della PET-CT allo staging ed alla valutazione della risposta) che da solo si ritiene sia in grado di aumentare la EFS del 10%. La revisione istologica è quindi mandatoria, meglio se con l'invio del blocchetto. Il gruppo dei patologi europei si è dato appuntamento per aprile 2017 a Vicenza, ospiti del dr. Emanuele G D'Amore per una revisione condivisa dei casi che presentano ancora Deauville score 3 o > alla LRA PET. Inoltre verrà affrontato il problema del tumor banking e si cercherà di omogenizzare la metodica per alcune analisi immunostochimiche che hanno trovato indicazione negli ultimi anni nel linfoma di Hodgkin.
7. Il **Dr. Maurizio Mascarin** ha descritto la strategia radioterapeutica del nuovo protocollo definendo in dettaglio i volumi da irradiare, sottolineando le differenze di volumi tra il braccio COPDAC e DECOPDAC. In particolare trattandosi di volumi Involved Fields o Involved Nodes, si raccomanda di eseguire la LRA PET-TC nella stessa posizione nella quale verrà effettuato il trattamento radiante, per facilitare il processo di counting RT.
8. La **dott.ssa Lara Mussolin**, per quanto riguarda la parte preclinica e traslazionale, ha riferito di uno studio compiuto sull'HLA-G (Dr.ssa Valli De Re, CRO Aviano), in un selezionato gruppo di pazienti registrati nel prot. LH2004 di cui era disponibile materiale conservato e che è stato sottomesso per pubblicazione. La dott.ssa Muggeo di Bari, propone di studiare ulteriormente questa popolazione di 113 pazienti, oltre che per gli aspetti legati al linfoma di Hodgkin, anche per la presenza di patologia allergica. E' stato inoltre proposto al gruppo di proseguire con lo studio del DNA libero plasmatico (Dr.ssa Lara Mussolin, Padova) anche sui pazienti registrati nel nuovo protocollo e iniziarne uno nuovo sugli esosomi.
9. I problemi legati a nuovi studi ancillari rispetto al protocollo EuroNet-PHL-C2 sono di due tipi: la sottomissione di un emendamento al protocollo con relativa approvazione di tali studi da parte dei CE e l'approvazione da parte del Board europeo su studi condotti su di una popolazione inclusa in uno studio internazionale, i cui risultati saranno pubblicabili fra 5-6 anni circa. La prof. Mauz-Korholz ha però detto che i singoli stati partecipanti alla rete EuroNet hanno la facoltà di condurre studi, anche di carattere biologico, sulla loro popolazione di pazienti, fatto salvo la comunicazione e consenso da parte del Board. Permane il veto di pubblicare dati correlati allo studio principale ed agli end point primari e secondari del protocollo.

Alle ore 16:00 la riunione viene aggiornata.

Si allegano PDF delle relazioni di C.Mauz-Korholz, C.Elia, M.Mascarin, E.Lopci.

Visto e approvato:

Dr. Maurizio Mascarin, Dr.ssa Roberta Burnelli