



**Studio randomizzato di fase III, multicentrico per il trattamento di pazienti giovani con Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B a prognosi sfavorevole (IPI 2-3).
Chemioterapia dose-dense + Rituximab +/- chemioimmunoterapia intensiva e ad alte dosi con supporto di cellule staminali periferiche autologhe.**

Studio ID: IIL-DLCL04

Coordinatore dello studio: Umberto Vitolo - Torino

Comitato di stesura dello studio: Umberto Vitolo - Torino
Emanuele Angelucci - Cagliari
Monica Balzarotti - Rozzano
Ercole Brusamolino - Pavia
Nicola Di Renzo - Rionero in Vulture
Maurizio Martelli - Roma
Luigi Rigacci - Firenze
Gino Santini - Genova

Radioterapia:

Responsabile Umberto Ricardi – Torino

Disegno statistico dello studio, centro raccolta ed analisi dati:

Responsabile Giovannino Ciccone - Torino
Manuela Ceccarelli - Torino
Annalisa Chiappella - Torino

Proponente Intergruppo Italiano Linfomi:

Presidente Pierluigi Zinzani - Bologna
Segretario Alessandro Levis - Alessandria

Revisione centralizzata istologica e studi biologici:

Responsabile Stefano Pileri - Bologna

Centri di riferimento Antonino Carbone - Aviano

Simonetta Di Lollo - Firenze

Domenico Novero - Torino

Marco Paulli - Pavia

Edoardo Pescarmona - Roma

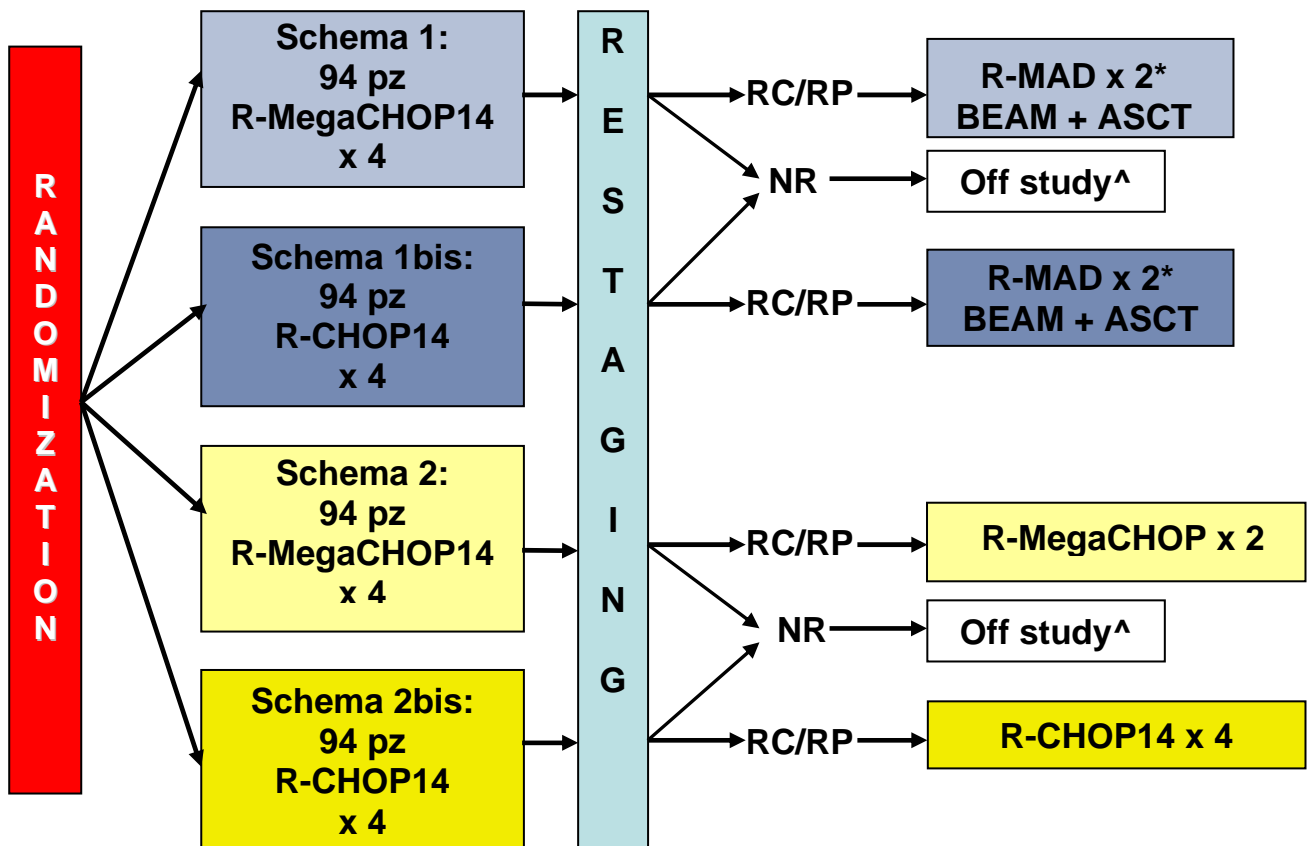
Alessandro Vitali – Genova

Data del protocollo:

versione 1 15 novembre 2005

versione 2 emendamento 1 del 13 novembre 2006

Flow Chart



**Rituximab giorno +4 e giorno pre-raccolta PBSC solo nel I ciclo di mobilizzazione R-MAD.*

^I pazienti in non risposta saranno avviati ad una terapia di salvataggio a discrezione del centro.

NB: nei pazienti a rischio progressione/recidiva SNC

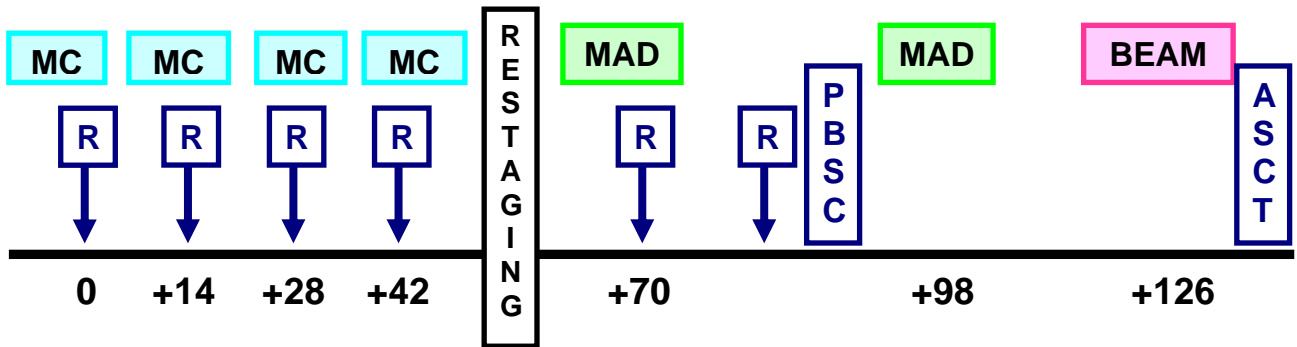
Schema 1 – 1 bis:

**Profilassi con METHOTREXATE IT 12 mg x 4 dosi
il primo giorno dei primi 4 cicli di chemioimmunoterapia**

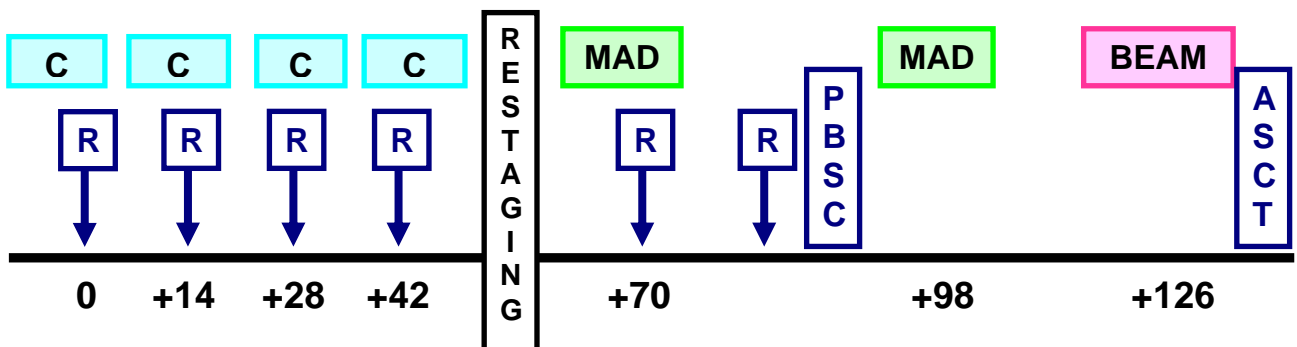
Schema 2 – 2 bis:

**Profilassi con METHOTREXATE IT 12 mg x 6 dosi
il primo giorno dei primi 6 cicli di chemioimmunoterapia**

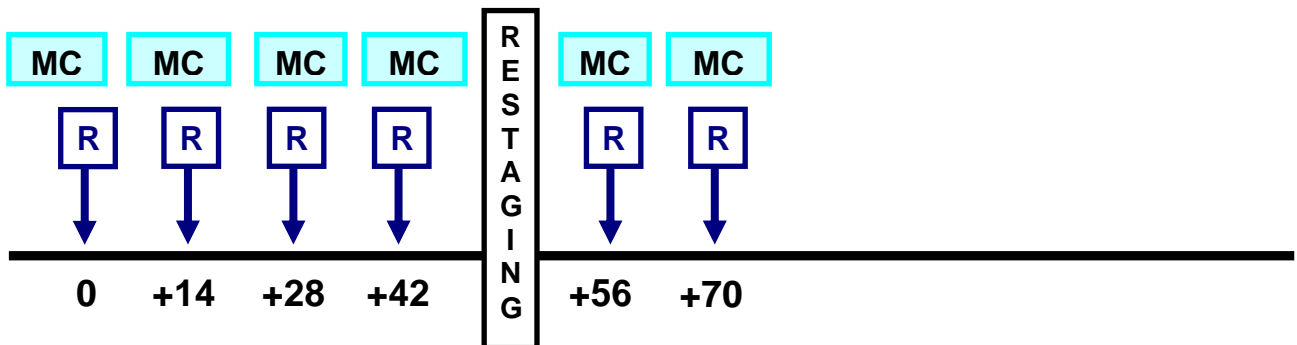
Programma terapeutico: tempi di somministrazione
Schema 1: (R= Rituximab; MC = MegaCHOP14)



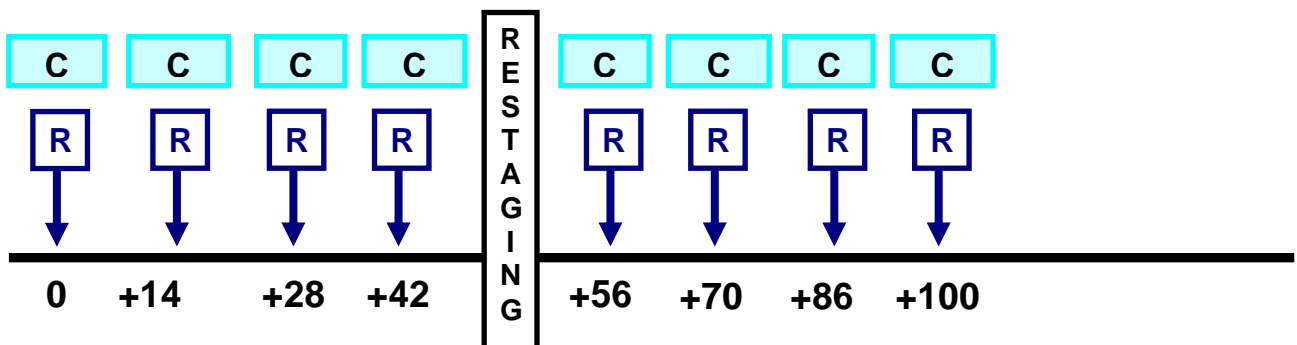
Schema 1 bis: (R= Rituximab; C = CHOP14)



Schema 2: (R= Rituximab; MC = MegaCHOP14)



Schema 2 bis: (R= Rituximab; C= CHOP14)



Randomizzazione

Lo studio prevede una randomizzazione alla diagnosi.

I pazienti inseriti nello studio vengono stratificati alla diagnosi in due gruppi in base all'IPI (IPI 2, IPI 3).

I pazienti sono randomizzati in 4 bracci di terapia:

Schema 1 R-MegaCHOP14 x 4 Restaging + R-MAD + MAD + BEAM + ASCT

Schema 1 bis R-CHOP14 x 4 Restaging + R-MAD + MAD + BEAM + ASCT

Schema 2 R-MegaCHOP14 x 4 Restaging + R-MegaCHOP x 2

Schema 2 bis R-CHOP14 x 4 Restaging + R-CHOP14 x 4

L'arruolamento dei pazienti nello studio e la procedura di randomizzazione sono eseguiti centralmente tramite procedura online da:

SCDU Epidemiologia dei Tumori - Università e ASO San Giovanni Battista - Torino.

Progetto Epiclin. <http://www.epiclin.cpo.it>

Responsabile: Dr. Giovannino Ciccone, tel. 011-6336857.

Al momento dell'arruolamento nello studio sarà attribuito un numero a ciascun paziente.

Tale numero verrà pubblicato nella sezione "pazienti arruolati" del sito web entro 48 ore e comunicato al centro via e-mail.

Si potrà completare la procedura di randomizzazione online solo dopo aver compilato ogni campo richiesto dalla scheda di baseline.

La notifica dell'avvenuta randomizzazione verrà pubblicata sul sito web entro 48 ore.

Completata la procedura di randomizzazione non sarà più possibile variare il braccio terapeutico a cui il paziente è stato assegnato. Il paziente che, per scelta personale o per scelta clinica del medico, rifiuta di eseguire la terapia che gli è stata attribuita, è da considerare una failure.

INDICE

1.0	Introduzione	pag. 8
2.0	Bibliografia	pag. 10
3.0	Obiettivi	pag. 13
3.1	Obiettivo primario	pag. 13
3.2	Obiettivi secondari	pag. 13
4.0	Disegno dello studio	pag. 14
4.1	Disegno statistico	pag. 14
4.2	Definizione degli end point	pag. 14
4.3	Randomizzazione	pag. 14
4.4	Arruolamento	pag. 14
4.5	Durata dello studio	pag. 15
5.0	Caratteristiche dei pazienti	pag. 16
5.1	Criteri di inclusione	pag. 16
5.2	Criteri di esclusione	pag. 17
6.0	Revisione Istologica centralizzata e studi biologici	pag. 18
7.0	Piano terapeutico	pag. 18
7.1	Schema	pag. 18
7.2	Risposta alla terapia	pag. 18
7.3	Programma terapeutico	pag. 19
7.4	Profilassi SNC	pag. 20
7.5	Radioterapia di consolidamento	pag. 20
7.6	Criteri di riduzione e/o rinvio della chemioterapia	pag. 21
8.0	Terapia di supporto	pag. 22
9.0	Esami e accertamenti in corso dello studio	pag. 23
9.1	Stadiazione iniziale, baseline	pag. 23
9.2	Valutazioni da eseguire prima di ogni ciclo di chemioterapia	pag. 23
9.3	Valutazioni da eseguire dopo ogni ciclo di chemioterapia	pag. 23
9.4	Valutazione intermedia	pag. 24
9.5	Valutazione finale	pag. 24
9.6	Follow up	pag. 24
10.0	Appendici	pag. 25
A	Criteri per la valutazione del performance status	pag. 25
B	Classificazione dello scompenso cardiaco NYHA	pag. 25
C	Age-Adjusted International Prognostic Index aa-IPI	pag. 26
D	Valutazione della risposta (IWG recommendations)	pag. 26
E	Schema e modalità di somministrazione dei cicli	pag. 27
E¹	R-MegaCHOP14	pag. 27
E²	R-CHOP14	pag. 28
E³	profilassi SNC	pag. 29
E⁴	R-MAD	pag. 30
E⁵	BEAM	pag. 31
F¹	Somministrazione ed effetti collaterali del RITUXIMAB	pag. 32
F²	Modalità di infusione del Rituximab	pag. 33
G	Uso di agenti eritropoietici (linee guida EORTC)	pag. 34
H	Criteri per la valutazione della tossicità (CTC)	pag. 34
I	Radioterapia	pag. 35
J	Revisione istologica e studi biologici	pag. 36
K	Contatti	pag. 40
L	Lettera informativa per il medico curante	pag. 43

M Lettera informativa e consenso informato per il paziente
N Griglia esami

pag. 46
pag. 52

1.0 Introduzione

I linfomi diffusi a grandi cellule B (B-DLCL) rappresentano circa il 35-40% di tutti i linfomi e sono una neoplasia altamente chemiosensibile.¹

La chemioterapia CHOP è in grado di determinare una sopravvivenza libera da malattia a 5 anni del 35-40% e i successivi risultati degli schemi di terza generazione, pur promettenti, non si sono dimostrati chiaramente superiori al CHOP.^{2,3} Inoltre la risposta è inferiore ed il tasso di ricaduta più elevato nei pazienti a prognosi sfavorevole a rischio intermedio-alto o alto secondo lo score dell'age adjusted International Prognostic Index (aaIPI) con una sopravvivenza libera da malattia a 3 anni < 30-35%.⁴ In questo gruppo di pazienti sfavorevoli una chemioterapia ad alte dosi con trapianto di cellule staminali autologhe (ASCT), come parte della terapia di prima linea, si è dimostrata efficace con un aumento del tasso di risposta e della probabilità di cura a lungo termine in studi pilota di fase II.^{5,6} Tuttavia successivi studi di fase III, randomizzati tra chemioterapia ad alte dosi con ASCT e chemioterapia standard, hanno riportato risultati contraddittori. Alcuni studi hanno evidenziato un vantaggio per la chemioterapia ad alte dosi con ASCT, altri una sostanziale equivalenza rispetto alla chemioterapia standard.⁷⁻¹² Il confronto con una chemioterapia tipo dose dense (MegaCEOP o ACVBP) non ha nuovamente evidenziato vantaggi per la chemioterapia ad alte dosi o ha addirittura dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza globale e libera da malattia per i pazienti trattati con chemioterapia dose-dense.¹³⁻¹⁴ Nel complesso quindi la FFS a 3 anni con tali schemi ad alte dosi varia tra 45-55%. Un approccio alternativo alla chemioterapia ad alte dosi può essere una chemioterapia dose-dense fattibile in regime di day hospital con supporto di G-CSF. Tale chemioterapia dose-dense è ottenibile con aumento delle dosi di doxorubicina e ciclofosfamide o riducendo gli intervalli di somministrazione tra i cicli di chemioterapia o entrambi. Risultati promettenti sono stati riportati nei B-DLCL in studi di fase II.¹⁵ Recentemente, tre studi randomizzati hanno evidenziato che l'incremento della dose di doxorubicina e ciclofosfamide o la diminuzione degli intervalli tra i cicli potrebbe migliorare la prognosi di questi pazienti. Uno studio del GELA ha dimostrato una miglior sopravvivenza globale e libera da malattia a 5 anni nei pazienti trattati con ACVBP rispetto al CHOP, ma lo studio era limitato a pazienti anziani e includeva anche pazienti a rischio basso-intermedio secondo IPI.¹⁶ Due studi del German Lymphoma Study Group hanno evidenziato che l'aggiunta di etoposide al CHOP, soprattutto ad intervalli ridotti tra i cicli (CHOEP-14), ha migliorato la remissione completa, la sopravvivenza globale e libera da malattia rispetto al CHOP in pazienti giovani a buona prognosi (LDH normale) e che la riduzione degli intervalli tra i cicli (CHOP-14) ha migliorato la sopravvivenza globale e libera da malattia in pazienti anziani.¹⁷⁻¹⁸

La prognosi dei B-DLCL con fattori sfavorevoli (age-adjusted IPI 2-3) è quindi solo modicamente migliorata negli ultimi anni.

L'aggiunta dell'anticorpo monoclonale antiCD20 (Rituximab) si è dimostrata efficace nel migliorare i risultati ottenibili con la chemioterapia CHOP e può ridurre la contaminazione di cellule linfomatose dalle raccolte di progenitori circolanti. L'associazione del Rituximab alla chemioterapia si basa sul concetto che la combinazione di agenti biologici e citotossici può migliorare l'attività antitumorale della terapia per effetto di un sinergismo tra i due agenti o per un possibile superamento della chemioresistenza.¹⁹ Studi in vitro su linee cellulari B tumorali resistenti a molteplici agenti citostatici quali cisplatino, etoposide, doxorubicina, ricina, TNF dimostrano che l'incubazione con antiCD20 è in grado di ripristinare la chemiosensibilità di tali cellule agli agenti citotossici sopraelencati, tranne l'etoposide.²⁰ In uno studio di fase II condotto all'University of Nebraska, 33 pazienti con B-DLCL in stadio avanzato di nuova diagnosi sono stati trattati con 6 cicli CHOP associati a 6 infusioni di Rituximab. La risposta globale è stata del 94% con 61% di RC e rispettivamente 89% e 56% nei pazienti con IPI 2-3.²¹ Due ampi studi randomizzati hanno dimostrato che la chemioimmunoterapia Rituximab-CHOP è significativamente superiore sia in termini di remissione completa che in termini di sopravvivenza globale e a lungo termine alla semplice chemioterapia CHOP. Il primo è stato condotto in pazienti anziani > 60 anni riportando un

chiaro vantaggio per R-CHOP: 5-yr EFS 47% vs 29%; aaIPI 2-3 5-yr EFS 41% vs 27%.²² Il secondo condotto in pazienti giovani, ma a basso rischio, ha riportato risultati analoghi a vantaggio della chemioimmunoterapia R-CHOP: 2-yr FFS 84% vs 63%.²³

La fattibilità ed efficacia dell'aggiunta del Rituximab sia alla chemioterapia dose-dense che alla chemioterapia ad alte dosi con ASCT è stata valutata da un recente studio di fase II, condotto dal gruppo multiregionale (GIMURELL) dal 2001 alla fine del 2004, in 77 pazienti con B-DLCL età 18-60 a prognosi sfavorevole (aaIPI 2-3, stadio III-IV): R-MegaCEOP14+R-MAD+BEAM+ASCT. Il programma terapeutico prevedeva tre fasi di terapia:

1. prima fase di debulking aggressivo con chemioimmunoterapia dose dense R-MegaCEOP x 4 cicli
2. seconda fase di intensificazione MAD x 2 cicli con l'aggiunta di due infusioni di Rituximab nella fase di mobilitazione per garantire raccolte di progenitori emopoietici "lymphoma-free" nella maggioranza dei casi.
3. terza fase di chemioterapia ad alte dosi (BEAM) con ASCT.

I risultati ottenuti su 77 casi hanno evidenziato: RC 78%, 2-yr FFS 70%, 2-yr OS 78%. Tali risultati si sono dimostrati superiori, in un confronto retrospettivo, a quelli ottenuti in uno studio precedente con uno schema terapeutico analogo, ma senza Rituximab (RC 68%, 5-yr FFS 49%, 5-yr OS 56%), suggerendo quindi un miglioramento della prognosi dei B-DLCL sfavorevoli.²⁴ Tuttavia il rischio di tossicità acuta e a lungo termine (infezioni, mortalità, infertilità, mielodisplasia o leucemia acuta secondaria) di una chemioterapia ad alte dosi con ASCT supplementata da Rituximab non può essere trascurato.²⁵⁻²⁶ Pertanto la validità di tale approccio terapeutico come terapia di prima linea, deve essere testato in confronto ad un'altra strategia che può prevedere una chemioterapia dose-dense con l'aggiunta di Rituximab come terapia di prima linea, riservando la chemioterapia ad alte dosi con ASCT in caso di fallimento.

Lo studio attuale è proposto dall'Intergruppo Italiani Linfomi ed è uno studio prospettico, multicentrico, randomizzato di fase III che ha l'obiettivo di confrontare la chemioterapia intensificata ed ad alte dosi con ASCT supplementata da Rituximab, secondo lo schema ampiamente testato nel precedente studio di fase II, con quella che è la chemioterapia più attuale e forse più promettente senza autotrapianto: dose dense + Rituximab (con due livelli di intensificazione). Negli schemi di chemioterapia dose dense scelti (R-CHOP14/R-MegaCHOP14) è sempre utilizzata la doxorubicina e non l'epirubicina, precedentemente usata, perché farmaco più comunemente usato e i cui profili di efficacia e tossicità sono meglio noti. Non è stato scelto un braccio di confronto con R-CHOP21 perché i dati disponibili con CHOP14, anche se in subset diversi (giovani a basso rischio o anziani) sono stati prodotti in studi rigorosi con ampia numerosità e dimostrano un chiaro vantaggio rispetto al CHOP21. E' quindi verosimile che tale vantaggio si mantenga anche in un subset più sfavorevole (pazienti giovani a prognosi sfavorevole, aaIPI intermedio-alto o alto rischio) anche se con un'efficacia minore per entrambi i bracci. Inoltre in tali pazienti a cattiva prognosi può essere non etico offrire una terapia a dosi standard con R-CHOP21. La non ampia disponibilità di dati di una chemioterapia dose dense + Rituximab nel subset di pazienti giovani a prognosi sfavorevoli rende il disegno dello studio più difficile, stimando i dati derivandoli dagli studi precedenti e ciò induce a considerare, in modo prudentiale, differenze meno marcate tra i due bracci.

Inoltre poiché dati recenti dimostrano che la prognosi dei B-DLCL può dipendere dal profilo di espressione genica, è previsto, oltre alla revisione istologica centralizzata, la caratterizzazione immunoistochimica del profilo di espressione genica (Germinal Center Cell e non-Germinal Center Cell) di tutti i pazienti arruolati nello studio.²⁷⁻³²

2.0 Bibliografia

1. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM et al. A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361-1392.
2. Coltman AC jr, Dahlberg S, Jones ES et al. CHOP is curative in thirty per cent of patients with large cell lymphoma: A twelve year Southwest Oncology Group follow-up, in Skarin A (ed): Update on treatment for Diffuse Large Cell Lymphoma. New York, NY, Park Row, 1986, 71-77.
3. Fisher R, Gaynor ER, Dahlberg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 328:1002-1006.
4. Shipp MA, Harrington DP. A predictive model for aggressive NHL: the International non-Hodgkin's lymphoma prognostic factors project. *N Engl J Med* 1993; 329: 987-994.
5. Freedman AS, Takvorian T, Neuberg D, et al. Autologous bone marrow transplantation in poor prognosis intermediate-grade and high grade B-cell non Hodgkin's lymphoma in first remission: a pilot study. *J Clin Oncol* 1993; 11:931-936.
6. Vitolo U, Cortellazzo S, Liberati AM et al. Intensified and high-dose chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor and autologous stem-cell transplantation support as first-line therapy in high-risk diffuse large-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1997; 15: 491-8.
7. Gianni AM et al. High dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation compared with MACOP-B in aggressive B-cell-lymphoma. *N Engl J Med* 1997; 336: 1290-1297.
8. Haioun C et al. Survival benefit of high dose therapy in poor risk non Hodgkin's lymphoma: final analysis of the prospective LNH87-2 protocol, a Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3025-30.
9. Milpied N et al. Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support. Groupe Ouest-Est des Leucemies et des autres Maladies du sang. *N Engl J Med* 2004; 350: 1287-95.
10. Santini et al. VACOP-B versus VACOP-B plus bone marrow transplantation for advanced diffuse non Hodgkin's lymphoma: results of a prospective randomized trial by the non Hodgkin's Lymphoma Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2796-802.
11. Kaiser U et al. Randomized study to evaluate the use of high-dose therapy as a part of primary treatment for "Aggressive" lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4413-9.
12. Martelli M. et al. Early autologous stem-cell transplantation versus conventional chemotherapy as front-line therapy in high-risk, aggressive non-Hodgkin's Lymphoma: an Italian multicenter randomised trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1255-62.
13. Vitolo U. et al. High dose sequential chemotherapy with autologous transplantation versus dose-dense chemotherapy MegaCEOP as first line treatment in poor-prognosis diffuse large

- cell lymphoma: an “Intergruppo Italiano Linfomi” randomized trial. *Haematologica* 2005; 90: 793-801.
14. Gisselbrecht C et al. Shortened first-line high dose chemotherapy for patients with poor-prognosis aggressive lymphoma. Groupe d’Etude des Lymphomes de l’Adulte. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2472-2479.
 15. Balzarotti M et al. Intensified CHOP regimen in aggressive lymphomas: maximal dose intensity and dose density of doxorubicine and cyclophosphamide. *Ann Oncol* 2002; 13: 1341-6.
 16. Tilly H et al. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2003; 102 (13): 4284-9.
 17. Pfreundschuh M et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004; 104: 626-33.
 18. Pfreundschuh M et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. German High-Grade Non-Hodgkin’s Lymphoma Study Group. *Blood* 2004; 104: 634-641.
 19. Wilson WH. Chemotherapy sensitisation by Rituximab: experimental and clinical evidence. *Seminars in Oncology* 2000; 27: 30-36.
 20. Demidem A, Lem T, Alas S, et al. Chimeric anti-CD20 (IDEC-c2b8) monoclonal antibody sensitizes a B cell lymphoma cell line to cell killing by cytotoxic drugs. *Cancer Biother Radiopharm* 1997; 12:177-186.
 21. Vose JM, Link BK, Grossbard MI, et al. Phase II study of Rituximab in combination with CHOP chemotherapy in patients with previously untreated, aggressive non-Hodgkin’s lymphoma. *J Clin Oncol* 2001; 19 (2): 389-397.
 22. Feugier P. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B cell lymphoma: a study by the Groupe d’Etude des Lymphomes de l’Adulte. *J Clin Oncol* 2005; 23 (18): 4117-26.
 23. Pfreundschuh MG et al. Treatment results of CHOP-21, CHOEP-21, MACOP-B and PMitCEBO with and without Rituximab in young good-prognosis patients with aggressive lymphomas: Rituximab as an “equalizer” in the MInT (Mabthera International Trial Group) study. *ASCO* 2005; A 6529.
 24. Vitolo et al. Effect of adding Rituximab to intensified and high dose chemotherapy with ASCT as first line treatment in stage III-IV at Intermediate-High (HI) and High (H) risk diffuse large B-cell lymphoma (B-DLCL). *Haematologica* 2005; 90 (3): P537.
 25. Milligan DW et al. Secondary leukemia and myelodysplasia after autografting for lymphoma: results from the EBMT lymphoma and late effects working parties. *B J Haematol* 1999; 106: 1020-6.

26. Howe R et al. Secondary myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia are significant complications following autologous stem cell transplantation for lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32 (3): 317-24.
27. Staudt LM, Dave S. The biology of human lymphoid malignancies revealed by gene expression profiling. *Adv Immunol* 2005; 87: 163-208.
28. Bea S et al. Diffuse large B-cell lymphoma subgroups have distinct genetic profiles that influence tumor biology and improve gene-expression-based survival prediction. *Blood* 2005; 106 (9): 3183-90.
29. Rosenwald A, Staudt LM. Gene expression profiling of diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2003; 44 (53): 41-7.
30. Zinzani PL et al. Identification of outcome predictors in diffuse large B-cell lymphoma. Immunohistochemical profiling of homogeneously treated de novo tumors with nodal presentation on tissue micro-arrays. *Haematologica* 2005; 90 (3): 341-7.
31. Cheson BD et al, Report of an International Workshop to standardize response criteria for non Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1244-53.
32. Juweid ME et al. Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated International Workshop Criteria and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2005; 23 (21): 4652-61.
33. Law JK et al. Fatal reactivation of hepatitis B post-chemotherapy for lymphoma in a hepatitis B surface antigen-negative, hepatitis B core antibody-positive patient: Potential implications for future prophylaxis recommendations. *Leuk Lymphoma* 2005; 46 (7): 1085-1089.

3.0 Obiettivi

3.1 Obiettivo primario

1. Valutare se una chemioterapia dose-dense + Rituximab + chemioterapia intensificata e ad alte dosi con autotrapianto (R-MegaCHOP14/R-CHOP14 + R-MAD + BEAM e ASCT) determini un miglioramento della prognosi (FFS a due anni) rispetto ad una chemioterapia dose dense + Rituximab senza intensificazione ed autotrapianto (R-MegaCHOP14/R-CHOP14).

3.2 Obiettivi secondari

1. Valutare la differenza di Overall Survival a tre anni tra una chemioterapia dose-dense + Rituximab + chemioterapia intensificata e ad alte dosi con autotrapianto (R-MegaCHOP14/R-CHOP14 + R-MAD + BEAM e ASCT) rispetto ad una chemioterapia dose dense + Rituximab senza intensificazione ed autotrapianto (R-MegaCHOP14/R-CHOP14).
2. Valutare l'efficacia di due diversi schemi di chemioterapia dose dense + Rituximab (dosi standard R-CHOP14 o intensificate R-MegaCHOP14) in termini di FFS a due anni.
3. Valutare la risposta globale e la remissione completa dopo i primi 4 cicli di chemioterapia tra due diversi schemi di terapia dose dense + Rituximab (dosi standard R-CHOP14 o intensificate R-MegaCHOP14).
4. Valutare l'efficacia dei 4 bracci di terapia in termini di FFS a due anni (analisi esplorativa).

4.0 Disegno dello studio

4.1 Disegno statistico

Lo studio è ideato secondo un disegno fattoriale 2 x 2. L'end point primario dello studio è la failure-free survival (FFS) a due anni ed è stato usato per determinare la numerosità del campione. L'ipotesi principale dello studio è determinare un aumento del 15% nella probabilità di FFS a 2 anni a favore della chemioterapia dose-dense + Rituximab + chemioterapia intensificata e ad alte dosi con autotrapianto (R-MegaCHOP14/R-CHOP14 + R-MAD + BEAM e ASCT). Con un errore α di 0.05 con test a due code e un errore β di 0.20 e ammettendo una FFS a due anni del 50% per il braccio con chemioterapia dose-dense + Rituximab senza intensificazione ed autotrapianto (R-MegaCHOP14/R-CHOP14) rispetto ad una attesa FFS a due anni del 65% per il braccio chemioterapia dose-dense + Rituximab + chemioterapia intensificata e ad alte dosi con autotrapianto (R-MegaCHOP14/R-CHOP14 + R-MAD + BEAM e ASCT), il disegno richiede la randomizzazione di 170 pazienti per braccio. Considerando una possibile perdita del 10% dei pazienti arruolati per non corrispondenza ai criteri di inclusione o altri motivi, si deve prevedere un arruolamento di 376 pazienti in 4 anni.

4.2 Definizione degli end point

End point primario:

1. Failure Free Survival, FFS, definendo il fallimento come non risposta dopo i primi 4 cicli di chemioterapia dose-dense, risposta non completa al termine del trattamento, progressione in qualunque momento della terapia, ricaduta o morte da qualunque causa. La FFS include tutti i pazienti e la sua durata è calcolata dalla data di randomizzazione alla data di comparsa di uno degli eventi o alla data di ultimo follow up, in assenza di tali eventi.

End point secondari:

1. Overall Survival, OS, definendo l'evento come la morte da qualunque causa. La OS include tutti i pazienti e la sua durata è calcolata dalla data di randomizzazione alla data di morte o ultimo follow-up vivo.
2. Risposta globale e Remissione completa: la Risposta Globale (Remissione Completa + Remissione Completa non confermata + Remissione Parziale) e la Remissione Completa sono definiti secondo i criteri internazionali standard (vedi appendice D).

4.3 Randomizzazione

Lo studio prevede una randomizzazione alla diagnosi.

I pazienti inseriti nello studio vengono stratificati alla diagnosi in due gruppi in base all'IPI (IPI 2, IPI 3) e successivamente distribuiti in quattro gruppi con uguale numerosità. La sequenza di randomizzazione sarà generata automaticamente, con blocchi di lunghezza variabile. L'assegnazione al trattamento avverrà centralmente, con procedura via web.

Al termine dell'arruolamento per ogni schema terapeutico dovranno essere stati randomizzati almeno 94 pazienti.

I pazienti sono randomizzati in 4 bracci di terapia:

Schema 1 R-MegaCHOP14 x 4 Restaging + R-MAD + MAD + BEAM + ASCT

Schema 1 bis R-CHOP14 x 4 Restaging + R-MAD + MAD + BEAM + ASCT

Schema 2 R-MegaCHOP14 x 4 Restaging + R-MegaCHOP x 2

Schema 2 bis R-CHOP14 x 4 Restaging + R-CHOP14 x 4

L'arruolamento dei pazienti nello studio e la procedura di randomizzazione sono eseguiti centralmente tramite procedura online da:
SCDU Epidemiologia dei Tumori - Università e ASO San Giovanni Battista - Torino.
Progetto Epiclin. <http://www.epiclin.cpo.it>
Responsabile: Dr. Giovannino Ciccone, tel. 011-6336857.

Al momento dell'arruolamento nello studio sarà attribuito un numero a ciascun paziente. Tale numero verrà pubblicato nella sezione "pazienti arruolati" del sito web entro 48 ore e comunicato al centro via e-mail.
Si potrà completare la procedura di randomizzazione online solo dopo aver compilato ogni campo richiesto dalla scheda di baseline.
La notifica dell'avvenuta randomizzazione verrà pubblicata sul sito web entro 48 ore.
Completata la procedura di randomizzazione non sarà più possibile variare il braccio terapeutico a cui il paziente è stato assegnato. Il paziente che, per scelta personale o per scelta clinica del medico, rifiuta di eseguire la terapia che gli è stata attribuita, è da considerare una failure.

4.4 Arruolamento e criteri di interruzione dello studio

Sono previsti 376 casi in 4 anni. Verrà fatta un'analisi preliminare sulla risposta e tossicità dopo i primi 128 casi arruolati. Nel caso si riscontrasse una differenza di tossicità grave (grado IV o morti tossiche) > del 20% (es. 10% vs 30%) o una differenza di risposta completa al termine della terapia > del 30% (es. 50% vs 80%), si sottoporrà al comitato di stesura la decisione di interrompere o meno l'arruolamento.

4.5 Durata dello studio

Sono previsti quattro anni per arruolare 376 pazienti e un tempo ulteriore di follow-up di due anni dalla registrazione dell'ultimo paziente. Pertanto la durata totale dello studio è sei anni.
Data prevista di inizio studio: 1 Dicembre 2005.

5.0 Caratteristiche dei pazienti

5.1 Criteri di inclusione

- ❑ Età 18-60
- ❑ Istologia: Linfoma diffuso a grandi cellule B CD 20 + (de novo oppure shift da NHL a basso grado se non pretrattati), Linfoma follicolare grado 3b
- ❑ Age-adjusted IPI 2 o 3 (intermedio-alto o alto rischio)
- ❑ Stadio II avanzato, III, IV con almeno due fattori di rischio secondo aa-IPI
- ❑ PS < 3 se non dovuto al linfoma
- ❑ Frazione di eiezione cardiaca > 45%
- ❑ Normale funzionalità epatica, renale, polmonare
- ❑ Markers virali HIV, HBV e HCV negativi
- ❑ HCV+ solo se senza segni di replicazione in atto confermata istologicamente
- ❑ AntiHBc+, HbsAg-, AntiHBs+/- (portatori occulti) con HBV-DNA negativo o positivo debole
- ❑ Aspettativa di vita > 3 mesi
- ❑ In caso di donna in età fertile assenza di gravidanza in atto al momento dell'inizio della chemioterapia
- ❑ Consenso informato scritto

5.2 Criteri di esclusione

- ❑ NHL linfoblastico
- ❑ Linfoma di Burkitt
- ❑ NHL CD 20 negativo
- ❑ NHL follicolare o mantellare
- ❑ NHL Primitivo mediastinico con localizzazione esclusivamente intratoracica
- ❑ Età > 60 anni
- ❑ Stadio I
- ❑ Age-adjusted IPI 0-1
- ❑ PS > 3 (se non dovuto al linfoma)
- ❑ Insufficienza renale intesa come creatinina >1.2 mg/dl o clearance creatinica <60 ml/min.
- ❑ AST/ALT o bilirubina >2.5 volte la norma, a meno che l'alterazione non sia dovuta al linfoma.
- ❑ Cardiopatia clinicamente significativa: es. ipertensione arteriosa grave non controllata, aritmie cardiache multifocali non controllate, cardiopatia ischemica sintomatica o scompenso cardiaco congestizio classe NYHA classe III-IV (vedi appendice B), infarto miocardico acuto pregresso.
- ❑ Frazione di eiezione ventricolare < 45%.
- ❑ Diabete mellito scompensato non controllabile con terapia insulinica.
- ❑ Patologia polmonare importante con compromissione della funzionalità (BPCO, fibrosi polmonare, TBC etc)
- ❑ Infezione batterica, virale o fungina attiva che richieda una terapia sistemica
- ❑ Malattia tromboembolica concomitante.
- ❑ HIV positività
- ❑ HBV positività
- ❑ AntiHBc+, HbsAg-, AntiHBs+/- con HBV-DNA positivo
- ❑ HCV positività con segni di replicazione virale in atto (HCV +, PCR +, AST>1.5-2x norma)
- ❑ Localizzazione SNC di malattia
- ❑ Neoplasia negli ultimi 3 anni, ad eccezione di carcinoma in situ collo utero e basalioma cutaneo o carcinoma della prostata in stadio precoce localizzato trattato con exeresi chirurgica o brachiterapia con intento curativo, DCIS a buona prognosi mammario trattato con sola chirurgia
- ❑ Comorbidità o malattie mediche concomitanti che precludano la somministrazione della terapia
- ❑ Gravidanza in atto al momento dell'inizio della chemioterapia
- ❑ Uomini e donne in età fertile che non accettino di utilizzare adeguati metodi contraccettivi per tutta la durata del trattamento e per almeno sei mesi dopo.
- ❑ Stato psichico che interferisca con la capacità del paziente di comprendere il programma terapeutico e/o di dare il proprio consenso informato
- ❑ Tossicodipendenza o alcolismo
- ❑ Ipersensibilità nota o precedente reazione anafilattica ad anticorpi murini o proteine

6.0 Revisione Istologica centralizzata e studi biologici

E' prevista una revisione istologica centralizzata e la caratterizzazione immunoistochimica del profilo di espressione genica (Germinal Center Cell e non-Germinal Center Cell) in tutti i pazienti arruolati nello studio. Per tale revisione i centri dovranno rendere disponibile il materiale diagnostico (blocchetto in paraffina). Un panel di patologi sarà responsabile di tale revisione centralizzata, della caratterizzazione del profilo di espressione genica e di ulteriori studi biologici da definire (vedi appendice I).

7.0 Piano terapeutico

I pazienti verranno randomizzati alla diagnosi a ricevere:

7.1 Schema

- 1 R-MegaCHOP14 x 4 Restaging + R-MAD + MAD + BEAM + ASCT**
- 1 bis R-CHOP14 x 4 Restaging + R-MAD + MAD + BEAM + ASCT**
- 2 R-MegaCHOP14 x 4 Restaging + R-MegaCHOP x 2**
- 2 bis R-CHOP14 x 4 Restaging + R-CHOP14 x 4**

(vedi schema alla pagina iniziale)

La terapia di supporto nelle varie fasi di terapia (uso e tipo di G-CSF, uso di eritropoietina o darbopoietina, profilassi antinfettiva) è dettagliata nelle apposite sezioni del protocollo.

Restaging dopo i primi 4 cicli di chemioimmunoterapia

I pazienti con una risposta almeno parziale dopo i primi 4 cicli di chemioimmunoterapia dose-dense (Remissione Completa RC o Remissione Completa non confermata RCu o Remissione Parziale RP) proseguiranno con la terapia assegnata

I pazienti non responsivi dopo i primi 4 cicli di chemioimmunoterapia dose-dense o in progressione in qualunque momento della terapia non proseguiranno con la terapia assegnata e saranno trattati a discrezione del curante.

7.2 Risposta alla terapia

La risposta alla terapia sarà valutata secondo i criteri internazionali standard (Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an International Workshop to standardize response criteria for non Hodgkin's lymphomas. J Clin Oncol 1999; 17: 1244-1253). (vedi appendice D)

7.3 Programma terapeutico (vedi appendice E)

R-MegaCHOP14

Rituximab*	375 mg/m ²	g 1
Ciclofosfamide	1200 mg/m ²	g 1
Doxorubicina	70 mg/m ²	g 1
Vincristina	1,4 mg/m ² (max 2 mg)	g 1
Prednisone	100 mg dose totale/die	g 1 → 5
Pegfilgrastim 6 mg 24 ore dopo il ciclo di chemioterapia in un'unica somministrazione		
*Rituximab g 8 nel ciclo 1		

I cicli vanno ripetuti ogni 14 giorni.

Nota: a discrezione del centro, nei cicli successivi al primo, il Rituximab e il MegaCHOP potranno essere eseguiti nello stesso giorno oppure in due giorni consecutivi (Rituximab g 1, MegaCHOP g 2).

La somministrazione di steroide va mantenuto nei giorni 1-5.

R-CHOP14

Rituximab*	375 mg/m ²	g 1
Ciclofosfamide	750 mg/m ²	g 1
Doxorubicina	50 mg/m ²	g 1
Vincristina	1,4 mg/m ² (max 2 mg)	g 1
Prednisone	100 mg	g 1 → 5
Lenograstim 5 µg/Kg/die a partire da 48 ore dopo il ciclo di chemioterapia e consecutivamente per 6-8 giorni totali		
*Rituximab g 8 nel ciclo 1		

I cicli vanno ripetuti ogni 14 giorni.

Nota: a discrezione del centro, nei cicli successivi al primo, il Rituximab e il CHOP potranno essere eseguiti nello stesso giorno oppure in due giorni consecutivi (Rituximab g 1, CHOP g 2).

La somministrazione di steroide va mantenuto nei giorni 1-5.

R-MAD

Mitoxantrone	8 mg/m ² /die	g 1 → 3
ARA-C	2000 mg/m ² /12 h	g 1 → 3
Desametasone	4 mg/m ² /12 h	g 1 → 3
Rituximab*	375 mg/m ²	g 4 e g prima raccolta PBSC
Lenograstim 5 µg/Kg/die a partire da 48 ore dopo il ciclo di chemioterapia e consecutivamente fino alla raccolta di PBSC (tra il giorno +13 e +15)		
*solo nel I ciclo R-MAD		

I cicli vanno ripetuti ogni 28 giorni.

BEAM

BCNU	300 mg/m ²	g -7
ARA-C	200 mg/m ² /12 h	g -6,-5,-4,-3
VP-16	100 mg/m ² /12 h	g -6,-5,-4,-3
Melphalan	140 mg/m ²	g -2
Reinfusione PBSC	(CD34+ > 4 x10 ⁶ /Kg)	g 0
Pegfilgrastim 6 mg 24 ore dopo il ciclo di chemioterapia in un'unica somministrazione		

7.4 Profilassi SNC

La profilassi del SNC deve essere eseguita nei pazienti considerati a rischio di progressione/recidiva secondo i seguenti parametri (Linee Guida SIE 2005):

- a) interessamento di specifiche sedi extranodali quali testicolo, seni paranasali, palato duro, orbite, aree peridurali e midollo osseo.
- b) in tutti i pazienti che presentano coinvolgimento di 2 o più siti extranodali e contemporaneo valore dell' LDH aumentato.

Tali pazienti riceveranno una profilassi con:

- Methotrexate Intratecale con 12 mg per 4 dosi somministrate durante i primi 4 cicli R-MegaCHOP14/R-CHOP14 nei bracci di terapia che prevedono chemioterapia di intensificazione + autotrapianto (schema 1, schema 1 bis)
- Methotrexate Intratecale con 12 mg per 6 dosi somministrate durante i primi 6 cicli R-MegaCHOP14/R-CHOP14 nei bracci di terapia che non prevedono chemioterapia di intensificazione + autotrapianto (schema 2, schema 2 bis)

7.5 Radioterapia di consolidamento

Non è prevista nessuna terapia di consolidamento per i pazienti in remissione completa e PET negativi, indipendentemente dalla presenza di una eventuale localizzazione bulky iniziale.

Una radioterapia di consolidamento è indicata in caso di malattia residua PET positiva al termine del trattamento. (vedi appendice I).

7.6 Pretrattamento

Nei pazienti con massa bulky iniziale e/o con urgenza di trattamento per sintomi sistemici e/o compressivi (massa mediastinica, ostruzione ureterale, ostruzione intestinale etc) è indicato un pretrattamento con prednisone 25-50 mg/die o desametasone 8-12 mg/die per 7 giorni prima dell'inizio della chemioterapia. Può essere aggiunto allo steroide una singola dose di Vincristina 1,4 mg/m² (max 2 mg), a giudizio del responsabile del centro, da somministrare 7 giorni prima dell'inizio della chemioterapia (giorno -7). L'intervallo di tempo tra la dose di Vincristina pretrattamento e l'inizio della chemioterapia deve essere di almeno 7 giorni.

7.7 Criteri di riduzione e/o rinvio della chemioterapia

R-CHOP14/R-MegaCHOP14

I pazienti riceveranno la chemioterapia ogni 14 giorni a dosi piene **se neutrofilo** $> 1.5 \times 10^9/L$ e **piastrine** $> 50 \times 10^9/L$

In caso di neutrofilo $< 1.5 \times 10^9/L$ e/o piastrine $< 50 \times 10^9/L$:

1. Rinviare il trattamento di 7 giorni
2. Se al 22° giorno dal ciclo precedente il recupero ematologico è completo (neutrofilo $> 1.5 \times 10^9/L$ e piastrine $> 50 \times 10^9/L$): dosi piene
3. Se al 22° giorno dal ciclo precedente il recupero ematologico è incompleto (neutrofilo tra 1.0 e $1.5 \times 10^9/L$ e/o piastrine tra 30 e $50 \times 10^9/L$): ridurre le dosi di Adriblastina e Ciclofosfamida al 75%
4. Se al 22° giorno dal ciclo precedente assenza di recupero ematologico almeno incompleto (neutrofilo tra 1.0 e $1.5 \times 10^9/L$ e piastrine tra 30 e $50 \times 10^9/L$): rinvio di ulteriori 7 giorni
5. Se al 29° giorno dal ciclo precedente assenza di recupero ematologico almeno incompleto (neutrofilo tra 1.0 e $1.5 \times 10^9/L$ e piastrine tra 30 e $50 \times 10^9/L$) il programma terapeutico verrà interrotto e il paziente uscirà dallo studio (considerato “failure”) e trattato a discrezione del centro.

R-MAD/MAD

I pazienti riceveranno la chemioterapia ogni 28 giorni a dosi piene **se neutrofilo** $> 1.5 \times 10^9/L$ e **piastrine** $> 75 \times 10^9/L$

In caso di neutrofilo $< 1.5 \times 10^9/L$ e/o piastrine $< 75 \times 10^9/L$:

1. Rinviare il trattamento di 7 giorni
2. In caso di non raggiungimento di neutrofilo $< 1.5 \times 10^9/L$ e/o piastrine $< 75 \times 10^9/L$ rinvio di ulteriori 7 giorni
3. Se al 42° giorno dal ciclo precedente il recupero ematologico è completo (neutrofilo $> 1.5 \times 10^9/L$ e piastrine $> 75 \times 10^9/L$): dosi piene
4. Se al 42° giorno dal ciclo precedente il recupero ematologico è incompleto (neutrofilo tra 1.0 e $1.5 \times 10^9/L$ e/o piastrine tra 50 e $75 \times 10^9/L$): ridurre le dosi di Mitoxantrone e ARAC al 75%
5. Se al 42° giorno dal ciclo precedente assenza di recupero ematologico almeno incompleto (neutrofilo tra 1.0 e $1.5 \times 10^9/L$ e piastrine $> 50 \times 10^9/L$) il programma terapeutico verrà interrotto e il paziente uscirà dallo studio (considerato “failure”) e trattato a discrezione del centro.

BEAM

I pazienti riceveranno la chemioterapia BEAM almeno 28 giorni dopo il secondo ciclo MAD. Si consiglia iniziare tale terapia con valori di neutrofilo $> 1.5 \times 10^9/L$ e piastrine $> 50 \times 10^9/L$. Tuttavia in considerazione della reinfusione di cellule staminali periferiche non sono previsti particolari riduzioni delle dosi.

8.0 Terapia di supporto

8.1 Profilassi antinfettiva

Tutti i pazienti dovranno assumere per la durata dell'intero programma terapeutico e fino a 1 mese dopo la fine della chemioterapia:

- BACTRIM FORTE 1 co x 2 al giorno per 3 giorni alla settimana (possibilmente consecutivi) o aerosol con Pentacarinat ogni 15 giorni in pazienti allergici al Bactrim o G6PD carenti

Per i pazienti randomizzati a terapia intensiva e ad alte dosi con ASCT aggiungere:

- ACYCLOVIR 400 mg x 3/die oppure VALACICLOVIR 1 g/die (dall'inizio della terapia intensiva R-MAD e fino a tre mesi dopo l'autotrapianto)

Solo in presenza di neutropenia severa $< 0.5 \times 10^9/l$:

- CIPROFLOXACINA 500 mg 1 co x 2/die o LEVOFLOXACINA 500 mg/die
- ITROCONAZOLO 200 mg/die oppure FLUCONAZOLO 100 mg/die oppure AMPHOTERICINA B sciacqui orali

Si raccomanda:

- controllo Ag CMV ogni 15 giorni
- controllo dosaggio Ig ogni 15 giorni: se IgG < 500 mg/dl indicata somministrazione ev di Ig 300 mg/Kg

8.2 Pazienti HCV+ senza segni di replicazione virale ab inizio

- monitorare AST, ALT, GGT, ALP, bilirubina ogni 15 giorni
- monitorare HCV-RNA una volta al mese

8.3 Pazienti con AbantiHBcAg +, AbantiHBsAg +/- (portatori occulti)

- Profilassi con Lamivudina 100 mg/die dall'inizio della terapia e fino a dodici mesi dalla fine della stessa
- monitorare AST e ALT ogni 15 giorni
- monitorare HbsAg una volta al mese

8.4 Supporto trasfusionale

Trasfusione di emazie concentrate e/o piastrine concentrate (con prodotti irradiati e filtrati) se Hb < 8 g/dl o plts $< 10 \times 10^9/l$ (in assenza di fatti infettivi) o $< 20 \times 10^9/l$ (in presenza di fatti infettivi)

8.5 Supporto con eritropoietina

Durante l'intero trattamento è raccomandato l'uso di agenti eritropoietici nei pazienti anemici secondo le linee guida EORTC. (vedi appendice G)

9.0 Esami e accertamenti in corso dello studio

9.1 Stadiazione iniziale, baseline

Gli esami di baseline devono essere eseguiti nei 30 giorni precedenti l'inizio della terapia. Eventuali accertamenti eseguiti prima di tale periodo, dovranno essere ripetuti.

- Anamnesi
- Esame obiettivo
- Visita ORL per valutazione strutture linfatiche del Waldeyer
- ECOG performance status
- ECG
- Ecocardiogramma o MUGA scan con valutazione LVEF
- Esami ematochimici (emocromo con formula leucocitaria, glicemia, creatinina, acido urico, urea, AST, ALT, GGT, ALP, LDH, bilirubina totale e diretta, Na, K, Ca, P, proteine totali, QPE, dosaggio Ig, beta 2 microglobulina, VES, PT, PTT, Fibrinogeno)
- **Markers virali: HIV, AbantiHCV, HBsAg, AbantiHBsAg, AbantiHBcoreAg**
- **HBV DNA in caso di positività AbantiHBcoreAg**
- **HCV RNA in caso di positività AbantiHCV**
- TC torace, addome, pelvi
- PET total body (consigliata, ma facoltativa)
- Diagnosi istologica con immunistochemica su biopsia linfonodale o altro materiale patologico
- Biopsia osteomidollare
- Aspirato midollare con immunofenotipo e biologia molecolare per riarrangiamento Ig (facoltativo)
- Rachicentesi con esame chimico-fisico, citologico del liquor e RMN encefalo nei pazienti a rischio per recidiva SNC. Si consiglia in tali pazienti di eseguire esame citoflussimetrico del liquor
- Test di gravidanza (se applicabile)
- Consenso informato scritto
- Altri test quali: RMN cranio/colonna, endoscopie etc a giudizio del curante se clinicamente rilevanti

9.2 Valutazioni da eseguire prima di ogni ciclo di chemioterapia

Gli accertamenti devono essere eseguiti il primo giorno del ciclo di chemioimmunoterapia o il giorno precedente la terapia, a discrezione del centro.

- Esame obiettivo
- Esami ematochimici standard (emocromo con formula leucocitaria, glicemia, creatinina, acido urico, AST, ALT, GGT, LDH, bilirubina totale, Na, K)

9.3 Valutazioni da eseguire dopo ogni ciclo di chemioterapia

R-MegaCHOP e R-CHOP: giorno + 7 di ogni ciclo.

R-MAD/MAD: a partire dal giorno + 7 dopo ogni ciclo e successivamente ogni 2-3 giorni in base ai valori ematologici e fino alla normalizzazione dell'emocromo.

BEAM+ASCT: a partire dalla reinfusione di PBSC quotidianamente o ogni 2 giorni in base ai valori ematologici e fino alla normalizzazione dell'emocromo.

- Esame obiettivo
- Esami ematochimici standard (emocromo con formula leucocitaria, glicemia, creatinina, acido urico, AST, ALT, GGT, LDH, bilirubina totale, Na, K)
- Rx torace e altri accertamenti ritenuti opportuni dal curante se ipertermia
- Emocolture se ipertermia

9.4 Valutazione intermedia dopo i primi 4 cicli di chemioimmunoterapia

Gli accertamenti di restaging devono essere eseguiti tra il giorno + 7 e + 14 dopo il IV ciclo di chemioimmunoterapia dose-dense in tutti i 4 schemi.

- Esame obiettivo
- Esami ematochimici (emocromo con formula leucocitaria, glicemia, creatinina, acido urico, urea, AST, ALT, GGT, ALP, LDH, bilirubina totale e diretta, Na, K, Ca, P, proteine totali, QPE, dosaggio Ig, beta 2 microglobulina, VES)
- TC torace, addome, pelvi
- Biopsia osteomidollare se precedentemente positiva
- Aspirato midollare con immunofenotipo, biologia molecolare se precedentemente positiva (facoltativo)
- PET total body (consigliata, ma facoltativa)

9.5 Valutazione finale (restaging dopo almeno un mese dalla fine della terapia)

- Esame obiettivo
- Esami ematochimici (emocromo con formula leucocitaria, glicemia, creatinina, acido urico, urea, AST, ALT, GGT, ALP, LDH, bilirubina totale e diretta, Na, K, Ca, P, proteine totali, QPE, dosaggio Ig, beta 2 microglobulina, VES)
- TC torace, addome, pelvi
- PET total body (obbligatoria)
- Biopsia osteomidollare
- Aspirato midollare con immunofenotipo, biologia molecolare (facoltativo)

9.6 Follow up

Ogni 2/3 mesi per i primi 24 mesi, poi ogni 4/6 mesi all'anno fino al III anno dalla fine della terapia:

- Esame obiettivo
- Esami ematochimici (emocromo con formula leucocitaria, LDH, VES)

Restaging dopo 6, 12 e 24 mesi dalla fine della terapia:

- Esame obiettivo
- Esami ematochimici (emocromo con formula leucocitaria, glicemia, creatinina, acido urico, urea, AST, ALT, GGT, ALP, LDH, bilirubina totale e diretta, Na, K, Ca, P, proteine totali, QPE, dosaggio Ig, beta 2 microglobulina, VES, PT, PTT, Fibrinogeno)
- TC torace, addome, pelvi
- PET total body (consigliata, ma facoltativa)
- Biopsia osteomidollare se precedentemente positiva
- Aspirato midollare con immunofenotipo, biologia molecolare (facoltativo)

10.0 Appendici

APPENDICE A

CRITERI PER LA VALUTAZIONE DEL PERFORMANCE STATUS

Grado	Criterio
0	Paziente in grado di svolgere le normali attività senza limitazioni (Karnofsky 90-100).
1	Limitato per quanto riguarda attività fisicamente impegnative, ma in grado di camminare e di effettuare un lavoro leggero (Karnofsky 70-80).
2	In grado di camminare, di accudire a se stesso, ma incapace di effettuare qualsiasi lavoro. Obbligato a letto o in poltrona per meno del 50% delle ore diurne (Karnofsky 50-60).
3	In grado di accudire a se stesso solo in modo limitato. Obbligato a letto o in poltrona per più del 50% delle ore diurne (Karnofsky 30-40).
4	Completamente inabile, non in grado di accudire a se stesso, costretto completamente a letto o in poltrona (Karnofsky 10-20).
5	Morto.

APPENDICE B

CLASSIFICAZIONE FUNZIONALE DELLO SCOMPENSO CARDIACO CONGESTIZIO IN ACCORDO CON LA NEW YORK HEART ASSOCIATION (NYHA)

Grado	Criterio
I	Nessuna limitazione all'attività fisica. L'attività fisica ordinaria non causa sforzo eccessivo né palpitazione o dispnea.
II	Lieve limitazione nell'attività fisica. Asintomatico a riposo, ma l'attività fisica ordinaria determina l'insorgenza di sforzo, palpitazioni o dispnea.
III	Notevole limitazione nell'attività fisica. Asintomatico a riposo, ma anche sforzi di intensità inferiore all'attività fisica ordinaria causano l'insorgenza di sintomi (palpitazioni o dispnea).
IV	Incapace di svolgere qualsiasi attività fisica senza insorgenza di sintomatologia. I sintomi dell'insufficienza cardiaca possono essere presenti anche a riposo. Se si esegue qualunque tipo di attività fisica i sintomi peggiorano.

APPENDICE C

AGE ADJUSTED INTERNATIONAL PROGNOSTIC INDEX

Fattori prognostici sfavorevoli:

Stadio III-IV secondo Ann Arbor
LDH > norma
PS > 1

Score 0: rischio basso
Score 1: rischio basso-intermedio
Score 2: rischio intermedio-alto
Score 3: rischio alto

APPENDICE D

VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA (secondo *International Working Group recommendations*)
Cheson BD et al, J Clin Oncol 1999; 17: 1244-1253.

Remissione Completa (RC): assenza di ogni segno clinico e radiologico di malattia con scomparsa di tutti i sintomi dovuti al linfoma, compresa l'infiltrazione midollare per un periodo di almeno 28 giorni dal termine del programma terapeutico in assenza di nuove lesioni.

Remissione Completa non confermata (RCu): persistenza di una o più lesioni cliniche e radiologiche che sono comunque regredite per più del 75% del volume iniziale e assenza di segni o sintomi di malattia attiva. Le lesioni radiologicamente persistenti devono essere valutate con almeno due metodiche di imaging (TAC + RMN e/o PET e/o Gallio). Se la lesione residua è stabile per almeno tre mesi il paziente verrà giudicato in RC.

Remissione Parziale: riduzione delle adenopatie superiore al 50% per un periodo di almeno 28 giorni dalla fine del programma terapeutico in assenza di nuove lesioni.

Non Risposta: riduzione delle dimensioni delle lesioni linfomatose inferiore al 50% in assenza di nuove lesioni.

Progressione: un aumento superiore al 25% delle dimensioni delle lesioni linfomatose presenti all'inizio del trattamento e/o comparsa di nuove localizzazioni.

Table 2. Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphoma

Response Category	Physical Examination	Lymph Nodes	Lymph Node Masses	Bone Marrow
CR	Normal	Normal	Normal	Normal
CRu	Normal	Normal	Normal	Indeterminate
	Normal	Normal	> 75% decrease	Normal or indeterminate
PR	Normal	Normal	Normal	Positive
	Normal	≥ 50% decrease	≥ 50% decrease	Irrelevant
	Decrease in liver/spleen	≥ 50% decrease	≥ 50% decrease	Irrelevant
Relapse/progression	Enlarging liver/spleen; new sites	New or increased	New or increased	Reappearance

APPENDICE E

SCHEMA E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE DEI CICLI

E¹: CHEMIOTERAPIA R-MegaCHOP14. MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Giorni	1	2	3	4	5
Rituximab* 375 mg/m ²	X				
Ciclofosfamide 1200 mg/m ² ev	X				
Doxorubicina 70 mg/m ² ev	X				
Vincristina 1,4 mg/m ² (max 2 mg) ev	X				
Prednisone 100 mg/totali/die p.os	X	X	X	X	X

Pegfilgrastim 6 mg 24 ore dopo il ciclo di chemioterapia in un'unica somministrazione

*Rituximab 375 mg/m² giorno 8 nel I ciclo

I cicli vanno ripetuti ogni 14 giorni.

Nota: a discrezione del centro, nei cicli successivi al primo, il Rituximab e il MegaCHOP potranno essere eseguiti nello stesso giorno oppure in due giorni consecutivi (Rituximab g 1, MegaCHOP g 2).

La somministrazione dello steroide va mantenuta nei giorni 1-5.

1. La chemioterapia può essere effettuata in regime di “Day Hospital” salvo casi particolari tipo il primo ciclo (v. punto 4)
2. Idratazione: 500 ml di soluzione Fisiologica prima e dopo la chemioterapia.
3. Controllo urostick al termine della chemioterapia: in caso di positività ++/+++ per ematuria proseguire con almeno 1000 cc di soluzione idroelettrolitica + Mesna a dosi equivalenti alla ciclofosfamide, monitorando l'urostick. Proseguire l'idratazione e il monitoraggio dell'ematuria il/i giorni successivi
4. In occasione del primo ciclo, a giudizio clinico e in presenza di malattia bulky, iperidratazione con 2000 ml/mq di soluzione idroelettrolitica + NaHCO₃ 30 mEq/L + controllo PH urine per evitare la “sindrome da lisi tumorale”
5. La ciclofosfamide è somministrata in infusione di 15 minuti in soluzione Fisiologica 100 ml il giorno 1
6. L'adriamicina è somministrata in bolo ev lento in siringa da 50 ml o in infusione di 15 minuti in soluzione Fisiologica 100 ml
7. La vincristina è somministrata in bolo ev in siringa da 5-10 ml
8. Il rituximab è somministrato alla dose di 375 mg/mq (per le modalità di somministrazione vedi appendice apposita) il giorno stesso o il giorno precedente la chemioterapia
9. Il PEG-filgrastim viene somministrato sottocute in unica somministrazione 24 ore dopo la chemioterapia
10. Come antiemetico è consigliato l'uso di antiserotoninergici
11. Rinvii e riduzioni di dose: vedi capitolo 7.6 del protocollo

E²:CHEMIOTERAPIA R-CHOP14. MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE

Giorni	1	2	3	4	5
Rituximab* 375 mg/m ²	X				
Ciclofosfamide 750 mg/m ² ev	X				
Doxorubicina 50 mg/m ² ev	X				
Vincristina 1,4 mg/m ² (max 2 mg) ev	X				
Prednisone 100 mg/totali/die p.os	X	X	X	X	X

Lenograstim 5 µg/Kg/die a partire da 48 ore dopo il ciclo di chemioterapia e consecutivamente per 6-8 giorni totali

**Rituximab 375 mg/m² giorno 8 nel I ciclo*

I cicli vanno ripetuti ogni 14 giorni.

Nota: a discrezione del centro, nei cicli successivi al primo, il Rituximab e il CHOP potranno essere eseguiti nello stesso giorno oppure in due giorni consecutivi (Rituximab g 1, CHOP g 2).

La somministrazione di steroide va mantenuta nei giorni 1-5.

1. La chemioterapia può essere effettuata in regime di “Day Hospital” salvo casi particolari tipo il primo ciclo (v. punto 4)
2. Idratazione: 500 ml di soluzione Fisiologica prima e dopo la chemioterapia.
3. Controllo urostick al termine della chemioterapia: in caso di positività ++/+++ per ematuria proseguire con almeno 1000 cc di soluzione idroelettrolitica + Mesna a dosi equivalenti alla ciclofosfamide, monitorando l'urostick. Proseguire l'idratazione e il monitoraggio dell'ematuria il/i giorni successivi
4. In occasione del primo ciclo, a giudizio clinico e in presenza di malattia bulky , iperidratazione con 2000 ml/mq di soluzione idroelettrolitica + NaHCO₃ 30 mEq/L + controllo PH urine per evitare la “sindrome da lisi tumorale”
5. La ciclofosfamide è somministrata in infusione di 15 minuti in soluzione Fisiologica 100 ml il giorno 1
6. L'adriamicina è somministrata in bolo ev lento in siringa da 50 ml o in infusione di 15 minuti in soluzione Fisiologica 100 ml
7. La vincristina è somministrata in bolo ev in siringa da 5-10 ml
8. Il G-CSF viene somministrato sottocute a partire da 48 ore dopo il ciclo di chemioterapia (giorno 3) e consecutivamente per 6-8 giorni totali (fino al giorno 8-10 compreso)
9. Il rituximab è somministrato alla dose di 375 mg/mq (per le modalità di somministrazione vedi appendice apposita) il giorno stesso o il giorno precedente la chemioterapia
10. Come antiemetico è consigliato l'uso di antiserotoninergici
11. Rinvii e riduzioni di dose: vedi capitolo 7.6 del protocollo

E³:PROFILASSI SNC

Giorni	1
Methotrexate IT 12 mg	X

Methotrexate Intratecale per 4 dosi somministrate durante i primi 4 cicli R-MegaCHOP14/R-CHOP14 nei bracci di terapia che prevedono chemioterapia di intensificazione + autotrapianto (schema 1, schema 1 bis).

Methotrexate Intratecale per 6 dosi somministrate durante i primi 6 cicli R-MegaCHOP14/R-CHOP14 nei bracci di terapia che non prevedono chemioterapia di intensificazione + autotrapianto (schema 2, schema 2 bis).

1. La profilassi SNC con Methotrexate deve essere eseguita nei pazienti considerati a rischio di progressione/recidiva secondo i seguenti parametri (Linee Guida SIE 2005):
 - a) interessamento di specifiche sedi extranodali quali testicolo, seni paranasali, palato duro, orbite, aree peridurali e midollo osseo.
 - b) in tutti i pazienti che presentano coinvolgimento di 2 o più siti extranodali e contemporaneo valore dell' LDH aumentato.
2. La puntura lombare medicata con Methotrexate IT deve essere eseguita il giorno del ciclo di chemioterapia o il giorno precedente, a discrezione del centro
3. Idratazione: 1000 ml di soluzione Fisiologica o soluzione Elettrolitica
4. La puntura lombare deve essere eseguita solamente se Piastrine $> 30.000/\text{mm}^3$
5. Accertamenti da eseguire sul liquor: esame chimico-fisico, citologico e citoflussimetrico (consigliato al baseline)

E²:CHEMIOTERAPIA R-MAD. MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE

Giorni	1	2	3	4	5	→	13	14	15	16	17
Mitoxantrone 8 mg/m ²	X	X	X								
Ara-C 2000 mg/m ² /12h (6 dosi)	X	X	X								
Desametazone 4 mg/m ² /12h (6 dosi)	X	X	X								
Rituximab 375 mg/m ² (solo I ciclo)					X			X			
Raccolta di PBSC (solo I ciclo)									X	X	X

Lenograstim 5 µg/Kg/die a partire da 48 ore dopo il ciclo di chemioterapia e consecutivamente fino alla raccolta di PBSC (tra il giorno +13 e +16) nel I ciclo di mobilizzazione R-MAD, e fino alla normalizzazione dei valori dei globuli bianchi (Neutrofili > 1500/mm³) nel II ciclo MAD.

I cicli vanno ripetuti ogni 28 giorni.

1. Il Mitoxantrone è somministrato in infusione di 30 minuti in soluzione Fisiologica 100 ml i giorni 1, 2, 3
2. L'ARA-C è somministrato in due dosi giornaliere (ogni 12 ore) in infusione di 3 ore in soluzione Fisiologica 500 ml i giorni 1, 2, 3
3. Il Desametazone è somministrato in due dosi giornaliere (ogni 12 ore, prima dell'infusione di ARA-C) in infusione rapida in Fisiologica 100 ml i giorni 1, 2, 3
4. Un collirio steroideo deve essere somministrato ogni 6 ore per prevenire la congiuntivite nei giorni di somministrazione dell'ARA-C
5. Idratazione: nei giorni 1, 2, 3 idratazione somministrando 1500 ml/24 ore con soluzione Elettrolitica 500 ml + NAHCO₃ 30 mEq
6. Il Rituximab è somministrato alla dose di 375 mg/m² (vedi appendice apposita) nei giorni +4 e prima della raccolta di PBSC (in genere +14)
7. Il G-CSF alla dose di 5 µg/Kg è somministrato a partire da 24 ore dalla fine della chemioterapia fino al termine della raccolta delle PBSC
8. Come antiemetico è consigliato l'utilizzo di antiserotoninergici
9. E' opportuno monitorare il peso e la diuresi quotidianamente i giorni della terapia; se peso > 1 Kg rispetto al basale è consigliato l'utilizzo di diuretici
10. Il paziente deve essere ospedalizzato per tutto il ciclo di chemioterapia
11. Il giorno + 5 il paziente può essere dimesso se è possibile effettuare controlli ambulatoriali ravvicinati 2/3 volte la settimana e se è possibile effettuare un pronto ricovero in caso di ipertermia e/o complicanze
12. Mobilizzazione di cellule staminali periferiche: all'uscita da aplasia, a partire da un valore di globuli bianchi > 1.0 x 10⁹/L, è necessario conteggiare la percentuale di cellule CD34 circolanti, al fine di prevedere la somministrazione di Rituximab 24 ore prima della seduta di staminoafèresi. La procedura di staminoafèresi è prevista indicativamente tra il giorno + 13 e + 16 dall'inizio del ciclo di chemioterapia. Sono previste 1-3 raccolte di PBSC per raccogliere un minimo di 4 x 10⁶ cellule CD34+/kg
13. Se alla diagnosi si è identificato un marker molecolare, inviare un campione dell'afèresi per lo studio molecolare
14. In caso di mancata mobilizzazione di PBSC dopo il I ciclo R-MAD, si potrà eseguire un tentativo di mobilizzazione dopo il II ciclo MAD
15. Rinvii e riduzioni di dose: vedi capitolo 7.6 del protocollo

E²:CHEMIOTERAPIA BEAM. MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE

Giorni	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1
BCNU 300 mg/m ²	X								
ARA-C 200 mg/m ² /12h		X	X	X	X				
VP-16 100 mg/m ² /12h		X	X	X	X				
Melphalan 140 mg/m ²								X	
Reinfusione PBSC (CD34+ >4x10 ⁶ /kg)								X	

Pegfilgrastim 6 mg 24 ore dopo il ciclo di chemioterapia in un'unica somministrazione

1. Il BCNU è somministrato in infusione di 3 ore in soluzione Glucosata 5% 500 ml il giorno - 6
2. L'ARA-C è somministrato in due dosi giornaliere (ogni 12 ore) in infusione di 3 ore in soluzione Fisiologica 250 ml i giorni - 5, - 4, - 3
3. Il VP-16 è somministrato in due dosi giornaliere (ogni 12 ore) in infusione di 3 ore in soluzione Fisiologica 500 ml i giorni - 5, - 4, - 3
4. Il Melphalan è somministrato in due/tre dosi giornaliere (ogni 2 ore) in infusione di 30 minuti in soluzione Fisiologica 100 ml il giorno - 2
5. Un collirio steroideo deve essere somministrato ogni 6 ore per prevenire la congiuntivite nei giorni di somministrazione dell'ARA-C
6. Idratazione: dal giorno - 7 al giorno 0 somministrando 3000 ml/24h alternando soluzione Elettrolitica 500 ml e soluzione Glucosata 5% 500 ml + KCl 1 fl. Dal giorno - 7 al giorno - 2 aggiungere Bicarbonato 5% 500 ml/24h
7. Diuretici: acetazolamide 250 mg per os ogni 6 h è in genere sufficiente a mantenere la diuresi. Se la diuresi in 6 h è <di 1000 ml aggiungere furosemide 20 mg ev.
8. Antiemetici: è consigliabile l'utilizzo di antiserotoninergici eventualmente associati all'idrossizina 100 mg
9. La reinfusione di PBSC deve essere preceduta da premedicazione con antiemetico antiserotoninergico 1 fl in soluzione Fisiologica 100 ml, Clorfenamina 10 mg in soluzione Fisiologica 100 ml e Idrocortisone 100 mg ev bolo. In caso di reazioni allergiche o shock anafilattico da DMSO attuare le procedure terapeutiche necessarie: steroidi, adrenalina...)
10. Il PEG-filgrastim viene somministrato sottocute in unica somministrazione 24 ore dopo la chemioterapia
11. Il paziente deve essere ospedalizzato per tutto il ciclo di chemioterapia e per tutto il periodo di aplasia
12. Il paziente potrà essere dimesso al raggiungimento di Neutrofili > 1.0 x 10⁹/L per tre giorni consecutivi e con valore stabile di Piastrine > 20 x 10⁹/L trasfusione indipendente in assenza di ipertermia o fatti infettivi in atto
13. Rinvi e riduzioni di dose: vedi capitolo 7.6 del protocollo

APPENDICE F¹

SOMMINISTRAZIONE ED EFFETTI COLLATERALI DEL RITUXIMAB

Sono stati segnalati tre diversi tipi di reazioni avverse al Rituximab:

Tumor-lysis syndrome: caratterizzata dalla comparsa di ipotensione, brividi, broncospasmo e dispnea respiratoria; si può associare ad alterazioni elettrolitiche reversibili, generalmente di grado moderato, e a piastrinopenia.

Compare più frequentemente nei soggetti con elevata massa tumorale (bulky disease o leucemizzazione) e si osserva più frequentemente nel corso della prima infusione dell'anticorpo monoclonale. Per tale motivo si sconsiglia la somministrazione di Rituximab nei pazienti con linfocitosi $>50.000/\text{mm}^3$.

Rapid cytokine-release syndrome: secondaria al rapido rilascio di citokine, è caratterizzata dalla comparsa di brividi, tremori, ipotensione, ipertermia, broncospasmo e dispnea respiratoria con grave distress respiratorio. Tale sintomatologia, anch'essa più frequente nei soggetti con elevata massa tumorale, può, in casi particolarmente gravi, essere seguita dalla morte del paziente: questa può avvenire fino a 72 ore dall'infusione dell'anticorpo monoclonale.

La sua comparsa, tuttavia, non costituisce una controindicazione assoluta a proseguire il trattamento terapeutico con successive somministrazioni di Rituximab.

Sindrome immuno-mediata: è caratterizzata dalla comparsa di manifestazioni muco-cutanee (reazione eritematosa simil-LES) o da manifestazioni infiammatorie di tipo artritico associate o meno a febbre. Nei casi più gravi può comparire una diffusa desquamazione cutanea.

La comparsa di tali manifestazioni in forma grave controindica la prosecuzione del trattamento con Rituximab.

Prevenzione della "tumor-lysis syndrome": i pazienti a rischio (grossa massa tumorale o leucemizzazione) dovrebbero ricevere un'abbondante terapia di idratazione per via endovenosa associata a farmaci anti-urici (come Allopurinolo per os o Uricasi ev) almeno 12-24 ore prima della somministrazione dell'anticorpo monoclonale.

Prevenzione delle reazioni allergiche e della "cytokine-release syndrome": 30-60 minuti prima dell'inizio dell'infusione di Rituximab si consiglia la somministrazione di:

- **Paracetamolo 500 mg x 2 per os**
- **Clorfenamina 10 mg ev in soluzione Fisiologica 100 ml**
- **Allopurinolo 300 mg per os 12 ore prima dell'infusione**
- **Steroide secondo la prescrizione prevista dal ciclo di chemioterapia**

Durante l'infusione, i pazienti potranno manifestare la comparsa di effetti collaterali; è pertanto necessario monitorare i segni vitali del paziente (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria e temperatura corporea) ogni 30 minuti fino al termine della somministrazione.

Se si dovesse manifestare uno qualunque dei sintomi (febbre $> 38.5^{\circ}\text{C}$, brividi di lieve/moderata intensità, edema delle mucose o dispnea di lieve/moderata intensità, calo della pressione arteriosa $> 30 \text{ mmHg}$), l'infusione dovrà essere temporaneamente sospesa e si dovrà provvedere alla monitorizzazione del paziente e ai procedimenti terapeutici necessari (Clorfenamina, Steroidi o Adrenalina). Alla scomparsa della sintomatologia, si potrà riprendere l'infusione di Rituximab a velocità pari alla metà di quella che ha generato l'insorgenza degli effetti collaterali.

Nota: i pazienti leucemizzati (leucociti $>30.000/\text{mm}^3$) sono ad elevato rischio di sviluppare gravi effetti collaterali. In tali pazienti la somministrazione del farmaco deve avvenire sotto stretta sorveglianza clinica, in regime di ospedalizzazione e con equipe rianimatoria prontamente reperibile. E' utile in tali casi frazionare la prima somministrazione del farmaco in 2/3 giorni.

APPENDICE F²

MODALITA' DI INFUSIONE DEL RITUXIMAB

Modalità di Infusione Standard:

E' raccomandato eseguire una dose test di Rituximab 100 mg in soluzione Fisiologica 100 ml alla velocità di 50 mg/h per la prima ora.

Se non si manifesta alcun effetto collaterale durante la prima ora di infusione, la velocità di somministrazione può essere aumentata gradualmente (con un incremento di 50 mg/h ogni 30 minuti) fino ad un massimo di 300 mg/h.

RITUXIMAB 375 mg/m ²	1° dose da 100 mg in FISIOLOGICA*FL 100 ml
	2° dose a totale mg FISIOLOGICA*FL 1000 ml

Tempo di infusione	Dose di farmaco (mg/h)*
0-60 min	50
61-90 min	100
91-120 min	150
121-150 min	200
151-180 min	250
181-210 min	300
211-240 min	300

*Alla concentrazione di 1 mg/ml il valore di mg/h corrisponde a ml/h.

Modalità di Infusione Rapida:

consigliata dalla II somministrazione di Rituximab in avanti e preceduta dall'infusione della dose di steroide prevista dalla chemioterapia.

RITUXIMAB 375 mg/m ²	1° dose da 100 mg in FISIOLOGICA*FL 100 ml
	2° dose a totale mg FISIOLOGICA*FL 250 ml

Tempo di infusione	Velocità infusione (ml/h)
0-60	100
61-180	125

APPENDICE G

USO DI AGENTI ERITROPOIETICI NEI PAZIENTI ANEMICI (secondo le linee guida EORTC)

Bokemeyer C. et al, Eur J Cancer 2004 Oct; 40 (15): 2201-16.

Durante l'intero trattamento chemioterapico è raccomandato l'uso di agenti eritropoietici nei pazienti anemici secondo le linee guida EORTC.

Anaemia is a frequent finding in cancer patients and should be carefully assessed. Additional causes of anaemia such as iron deficiency, bleeding, nutritional defects or haemolysis should be corrected prior to erythropoietic protein therapy. The following recommendations are related to adult cancer patients with solid tumours or haematological malignancies:

- In cancer patients receiving chemotherapy and/or radiotherapy, treatment with erythropoietic proteins should be initiated at a Hb level of 90–110 g/L based on anaemia-related symptoms (grade A).
 - In patients with cancer-related anaemia not undergoing chemotherapy and/or radiotherapy, treatment with erythropoietic proteins should be initiated at a Hb level of 90–110 g/L based on anaemia-related symptoms (grade B).
 - Erythropoietic proteins may be considered in asymptomatic, anaemic patients with a Hb level of 90–110 g/L to prevent a further decline in Hb, according to individual factors (e.g., type/intensity of chemotherapy, baseline Hb) (grade D).
 - For anaemic patients who are transfusion-dependent, erythropoietic proteins should be initiated in addition to RBC transfusions (grade D).
 - We do not recommend the prophylactic use of erythropoietic proteins to prevent anaemia in patients undergoing chemotherapy and/or radiotherapy who have normal Hb values at the start of treatment (grade B).
 - Elderly patients experience the same benefits from treatment with erythropoietic proteins as younger patients (grade B).
 - The target Hb concentration should be 120–130 g/L (grade B).
 - The two major goals of erythropoietic protein therapy should be to improve QOL and prevent transfusions (grade A).
 - The use of erythropoietic proteins with the aim of improving survival or response to treatment is not recommended as there is no evidence to support this (grade A). Further studies are needed.
 - Within reasonable limits of body weight, fixed doses of erythropoietic proteins should be used (grade B).
 - We recommend the dosing of erythropoietic proteins according to Fig. 1. However, the decision to dose-escalate cannot be generally recommended and must be individualised (grade B). Treatment should be continued as long as Hb levels remain \leq 120–130 g/L and patients show symptomatic improvement. For patients reaching the target Hb, individualised titration of lowest effective maintenance dose should be made repeatedly (grade D).
 - Despite the common use of epoetin alfa QW (40,000 IU), there is limited evidence to support this dosing schedule (grade C). The QW application of epoetin beta (30,000 IU) has been shown to be effective in patients with non-myeloid haematological malignancies (grade B). The QW administration of darbepoetin alfa (2.25 μ g/kg) can be recommended (grade A). There is currently limited evidence to support the use of darbepoetin alfa in Q2W, Q3W or Q4W dosing intervals (grade C).
 - The use of higher initial doses of erythropoietic proteins can currently not be recommended as a standard approach with epoetin alfa (grade D) or epoetin beta (grade D), but limited evidence exists for darbepoetin alfa (grade B). Further studies are needed.
 - There are no predictive factors of response to erythropoietic proteins that can be routinely used in clinical practice; a low serum EPO level (in particular in haematological malignancies) is the only verified predictive factor of some importance. Values must be interpreted relative to the degree of anaemia present (grade B).
 - For patients undergoing autologous blood stem cell transplants, the effects of erythropoietic proteins have not yet been convincingly shown and they cannot therefore be recommended (grade B).
 - For patients undergoing allogeneic blood stem cell transplants, the clinical impact of erythropoietic proteins is limited and they can only be recommended on an individual basis (grade B).
 - The fear of PRCA should not lead to erythropoietic proteins being withheld in patients with cancer (grade A).
 - When using erythropoietic proteins to treat anaemia in cancer patients, the combined analysis of all study data indicates a slightly increased risk of thromboembolic events. However, this may be related to the target Hb level achieved (grade B).
-

APPENDICE H

CRITERI PER LA VALUTAZIONE DELLA TOSSICITA'

La tossicità verrà valutata secondo l'*International Common Toxicity Criteria (CTC)*, versione 3.0 del 12/12/2003.

Il documento completo è disponibile nel sito web del National Institute of Health (NIH) all'indirizzo:

<http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html>

oppure nella pagina di download della documentazione relativa al protocollo all'indirizzo:

<http://www.epiclin.cpo.it>

APPENDICE I

RADIOTERAPIA

Nell'eventualità di malattia residua PET positiva, è indicato un trattamento radiante con fotoni X di energia adeguata alla sede di trattamento (range 6-18 MV), prodotti da Acceleratori Lineari. Nell'intento di ottenere il maggior risparmio possibile dei tessuti sani è raccomandato, qualora possibile, un approccio conformazionale 3D basato sul contornamento di immagini TC e ricostruzione tridimensionale dei volumi. Ove disponibile, è consigliata una pianificazione del trattamento su immagini co-registrate TC e TC-PET, in modo da definire con maggior accuratezza il volume bersaglio in fase di contornamento.

L'irradiazione deve comunque essere limitata alle sedi di malattia positive. Non è indicata alcuna radioterapia "*extended field*". L'impiego di tecniche di radioterapia ad intensità modulata (IMRT), nei Centri nei quali tale metodica sia disponibile e validata, è consigliabile qualora vengano irradiate localizzazioni in corrispondenza di organi particolarmente critici.

La dose totale raccomandata è di 30-36 Gy in 17-20 frazioni giornaliere. L'inizio del trattamento radiante dovrebbe avvenire, se le condizioni cliniche del paziente lo consentono, entro 6 settimane dal trapianto autologo o dalla fine della chemioterapia standard o intensificata (restaging PET a 4 settimane).

APPENDICE J

REVISIONE ISTOLOGICA E STUDI BIOLOGICI

In questa sezione, saranno fornite le indicazioni relative non solo alla revisione del materiale bioptico che sottende allo studio, ma anche all'ottimale trattamento del campione tessutale, dal momento che questo costituisce elemento pregiudiziale, sia per la corretta formulazione della diagnosi che per gli studi immunostochimici e molecolari, che potranno essere intrapresi per la migliore comprensione degli eventi registrati nell'ambito del protocollo.

TRATTAMENTO DEL MATERIALE BIOPTICO (CON PARTICOLARE RIFERIMENTO ALLA LINFOGHIANOLA ED ALLE BIOPSIE CHIRURGICHE IN GENERE)

In base agli accordi fra il Chirurgo ed il Patologo, l'invio del campione tissutale può avvenire, sia a fresco che in fissativo. La prima modalità è certamente preferibile, in quanto fornisce le più ampie possibilità di valutazione retrospettiva del materiale bioptico. Di seguito, sono riportate le linee guida approvate dal Gruppo Italiano di Ematopatologia della Società Italiana di Anatomia Patologica e Citodiagnostica (SIAPEC).

INVIO A FRESCO

Questa procedura è preferibile per l'ottimale conservazione degli antigeni e degli acidi nucleici.

CONSEGNA:

La consegna del prelievo all'Anatomia Patologica di riferimento **deve** essere effettuata entro 30 minuti dall'asportazione chirurgica; laddove il rispetto dei tempi di consegna non possa essere garantito, **si sconsiglia** di intraprendere tale via.

La **modalità consigliata** per l'invio del materiale bioptico consiste nell'avvolgere lo stesso in una garza imbevuta di soluzione fisiologica, ponendo il tutto in un contenitore a tenuta; se il pezzo ha grandi dimensioni, può essere ricoperto da molteplici garze imbevute dello stesso liquido.

CAMPIONAMENTO/FISSAZIONE

Il campione bioptico va sezionato **subito** dopo la consegna. Si raccomanda di eseguire sezioni dello spessore di 3-5 mm.

A questo punto, possono essere allestite 2 o più apposizioni; di queste, una va asciugata all'aria e colorata con May-Grünwald-Giemsa, un'altra fissata con cytofix e colorata con Papanicolaou.

Se le dimensioni del pezzo lo consentono, si consiglia di procedere effettuando prelievi (di dimensioni tali da non occupare l'intera superficie del supporto impiegato per la criopreservazione o l'inclusione) da avviare a:

- **Criopreservazione:**

La procedura ottimale consiste nel porre sul fondo di un contenitore CRYOMOLD STANDARD (modelli 25mm x 20mm x 5mm) un sottile strato di O.C.T. Compound, sul quale va appoggiato il prelievo; quest'ultimo deve essere poi completamente ricoperto con altro O.C.T. Compound, avendo cura che il gel non fuoriesca dal contenitore. L'intero cryomold è posto a congelare in azoto liquido per circa 1 minuto e, quindi, conservato in ultra-freezer a -80 °C. Tale approccio garantisce l'ottimale conservazione degli acidi nucleici.

- **Fissazione ordinaria:**

Il fissativo di elezione è la **formalina**. Si raccomanda l'uso di formalina tamponata al 10%. Quest'ultima viene realizzata, diluendo l'aldeide formica al 40%, commercialmente disponibile, in acqua distillata, in un rapporto di 1/10; alla soluzione così prodotta viene aggiunto il tampone, seguendo possibilmente la metodica di Lillie.

Il tempo di fissazione ottimale è di 24 ore, superate le quali il prelievo può essere conservato in alcool 70% fino al momento dell'inserimento nel processatore automatico.

E' vivamente consigliata la fissazione a temperatura ambiente (non in inclusore).

Laddove la disponibilità di materiale lo consenta, una parte del tessuto può essere fissata in **B5**. In tale caso, ci si deve attenere ai seguenti accorgimenti: a) il prelievo deve avere spessore massimo di 2 mm, b) il tempo di fissazione ottimale è di 2.30-3.00 ore: tale tempistica va osservata scrupolosamente, pena l'indurimento eccessivo del campione, con difficoltà di taglio, c) dopo la fissazione, il pezzo va conservato in alcool 70% fino al momento dell'inserimento nel processatore automatico, d) il B5 e la miscela fissativa vanno preparate attenendosi alle istruzioni. Tale approccio, che consente di avere il materiale biotico in visione in tempi molto rapidi e preserva ottimalmente diversi antigeni, non viene tuttavia consigliato quale unica modalità di fissazione a causa della degradazione degli acidi nucleici, che esso produce.

Un'alternativa al B5 è rappresentata dalla fissazione in **liquido di Bouin**. Anche in questo caso, vanno eseguiti prelievi sottili, dato lo scarso potere di penetrazione del fissativo, ed il tempo di esposizione deve essere limitato a poche ore (18 al massimo), a causa dell'indurimento del pezzo prodotto dal Bouin. Dopo la fissazione, il campione tissutale va lavato in alcool 70%, fino alla quasi completa rimozione del colore giallo da questo assunto durante la fissazione.

- **Ulteriori prelievi** possono essere effettuati per Laboratori Esterni (quali quelli di Citogenetica) previo accordo sulle modalità di ulteriore manipolazione del materiale. In particolare, per l'esecuzione di esami culturali/microbiologici, appare indispensabile che l'invio del materiale alla Struttura di Anatomia Patologica avvenga in maniera sterile e che le condizioni di sterilità siano garantite durante la successiva manipolazione/sezionamento del tessuto da parte del Patologo.

INVIO IN FISSATIVO

Quale fissativo si intende generalmente la formalina (con le specifiche di cui sopra).

CONSEGNA:

La consegna del campione biotico all'Anatomia Patologica di riferimento in un contenitore a tenuta deve essere effettuata **entro la stessa giornata lavorativa rispetto all'asportazione** chirurgica. Laddove, per motivi organizzativi delle sale operatorie e/o dei servizi di anatomia patologica, tale modalità non possa essere rispettata, **si raccomandano** accordi preventivi con i Colleghi Chirurghi, affinché procedano al parziale sezionamento del campione, secondo le indicazioni fornite dal Patologo (vedi sopra), in modo da evitare che le aree più profonde non raggiunte dalla formalina (che ha una capacità di penetrazione di 4 mm in 16 ore) vadano incontro a fenomeni autolitici.

Il **rapporto volumetrico** tra il campione biotico ed il fissativo deve essere di circa 1/20.

PROCEDURE DI ROUTINE ANATOMO-PATOLOGICA

Completata la fissazione, il materiale avviato alle procedure di routine sarà trattato in un processatore automatico, per le consuete fasi di disidratazione, diafanizzazione ed infiltrazione in paraffina. Per le prime è preferibile utilizzare temperature non superiori ai 37-38°C, mentre per l'ultima è bene non andare al di là dei 57-58°C. Da ciascuno dei blocchi realizzati durante la fase di

inclusione, saranno tagliate almeno tre sezioni dello spessore di 3-7µm da colorare in ematossilina-eosina, Giemsa e Gomori per le fibre reticoliniche, oltre ad almeno 10 sezioni per immunohistochimica. Queste ultime dovranno avere spessore uniforme (4-5 µm) ed essere raccolte – in bagni a temperatura pari a 37-40°C – su vetri dedicati (meglio se a carica elettrica), tali da assicurarne l’ottimale adesione. I vetri in bianco per immunohistochimica non andranno asciugati su piastre, ma tenuti per almeno 2 ore in una stufa a 55-56°C. Essi verranno analizzati possibilmente il giorno successivo al loro taglio. Si ricorda, infatti, come alcuni antigeni vadano incontro a fading su sezioni in bianco conservate a temperatura ambiente per alcuni giorni. Le indagini immunohistochimiche dovranno comprendere almeno i seguenti marcatori:

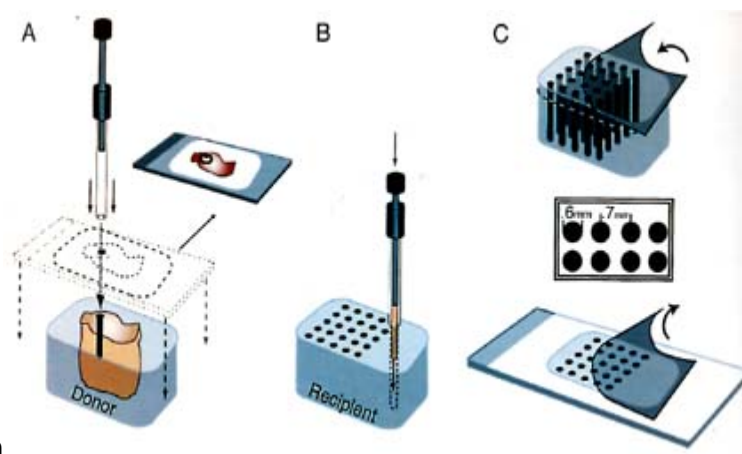
CD20,
 CD3,
 CD10,
 BCL6,
 CD30,
 CD138,
 BCL2,
 Mib-1/Ki-67,

i quali andranno ricercati utilizzando anticorpi a specificità garantita, previa applicazione delle tecniche di riesposizione degli antigeni consigliate dal Produttore. Idealmente, le indagini dovrebbero essere effettuate in un immunocoloratore, al fine di assicurare la massima standardizzazione dei risultati.

REVISIONE DEL MATERIALE ANATOMO-PATOLOGICO

I preparati utilizzati per la diagnosi (ematossilina-eosina, Giemsa, Gomori ed immunocolorazioni) unitamente ad un blocco in paraffina e ad una copia del referto originale, comprendente i risultati delle indagini immunohistochimiche, nonché l’eventuale disponibilità di tessuto criopreservato, andranno inviati entro una settimana al Centro Regionale di Riferimento, mediante un Corriere porta a porta. Il Centro di Riferimento provvederà alla revisione critica della diagnosi, alla sua conferma al Patologo referente ed al Coordinatore del Protocollo, nonché al carotaggio dell’incluso per la costruzione di tissue-micro array (con sostanziale risparmio dello stesso: vedi immagine acclusa) ed all’estrazione di acidi nucleici ai fini degli studi molecolari. Il materiale residuo sarà restituito all’Anatomia Patologica di provenienza, salvo diversa indicazione della Stessa, mediante un Corriere porta a porta.

Una volta all’anno, a cura dei Centri di Riferimento verrà organizzato un incontro fra tutti i Patologi, che contribuiscono allo studio, ed il Coordinatore del Progetto al fine di discutere i risultati, sia *in itinere* che finali.



STUDI BIO-PATOLOGICI RETROSPETTIVI

A cura di un Gruppo di lavoro, stabilito dal Coordinatore del Progetto e dai Centri di Riferimento sulla base della provata esperienza nel settore, saranno stabilite le ulteriori indagini, immunoistochimiche e bio-molecolari da condurre sul materiale centralizzato, nonché gli eventuali studi di gene expression profiling sul materiale criopreservato disponibile, sulla base anche delle cognizioni desunte dalla letteratura al momento.

Centri di riferimento per la revisione istologica:

Responsabile

Stefano Pileri - Bologna

Centri di riferimento

Antonino Carbone – Milano

Simonetta Di Lollo – Firenze

Fabio Facchetti - Brescia

Brunangelo Falini – Perugia

Vito Franco - Palermo

Marcello Gambacorta - Milano

Lorenzo Leoncini - Siena

Domenico Novero - Torino

Marco Paulli – Pavia

Edoardo Pescarmona – Roma

Mauro Truini - Genova

Alessandro Vitali – Genova

APPENDICE K

CONTATTI

Coordinatore dello studio

Dr Umberto Vitolo
Ematologia Ospedaliera, ASO San Giovanni Battista, c.so Bramante 88, 10126 Torino
tel. 011-6335550/6335937, Fax 011-6335611
email uvitolo@molinette.piemonte.it

Comitato di stesura

Dr Emanuele Angelucci
Ematologia, Ospedale Businco, via Jenner 1, 09121 Cagliari
email emnang@tin.it

Dr.ssa Monica Balzarotti
Oncologia, Istituto Humanitas, via A. Manzoni 56, 20089 Rozzano (MI)
tel. 02-82244556
email monica.balzarotti@humanitas.it

Dr. Ercole Brusamolino
Ematologia, IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia, Viale Golgi 19, 27100 Pavia
tel. 0382-503074
email ebrusa@smatteo.pv.it

Dr. Nicola Di Renzo
Oncoematologia, Centro di Riferimento Oncologico di Basilicata CROB, Strada Provinciale 8,
85028 Rionero in Vulture (PZ)
tel 0972-726247
email ndirenzo@crob.it

Dr. Maurizio Martelli
Istituto di Ematologia e Biotecnologia cellulare
Università La Sapienza Policlinico Umberto I, via Benevento 6, 00161 Roma
tel. 06-85795279
email martelli@bce.uniroma1.it

Dr. Luigi Rigacci
Ematologia, ASO Careggi e Università di Firenze, Viale Pieraccini 17, 50134 Firenze
tel 055-4277111
email lrigacci@dac.unifi.it

Dr. Gino Santini
Ematologia I, ASO San Martino, viale Benedetto XV 10, 16134 Genova
tel. 010-5553078
email ginosantini@smartino.ge.it

Responsabile radioterapia:

Prof. Umberto Ricardi
Radioterapia, Università di Torino, ASO San Giovanni Battista, Via Genova 3, 10126 Torino
tel. 011-6336606
email: umberto.ricardi@unito.it

Responsabile disegno statistico e centro raccolta ed analisi dati:

Dr. Giovannino Ciccone
Epidemiologia dei Tumori CPO Piemonte, Università di Torino, ASO San Giovanni Battista
via Santena 7, 10126 Torino
tel. 011-6336857
email: gianni.ciccone@cpo.it

Registrazione dei pazienti e centro raccolta ed analisi dati

Dr.ssa Manuela Ceccarelli
Epidemiologia dei Tumori CPO Piemonte, Università di Torino, ASO San Giovanni Battista
via Santena 7, 10126 Torino
tel. 011-6336854
email: manuela.ceccarelli@cpo.it

Dr.ssa Annalisa Chiappella
Ematologia Ospedaliera, ASO San Giovanni Battista, c.so Bramante 88, 10126 Torino
tel. 011-6335550/6335937, Fax 011-6335611
email annalisa77@libero.it

Sig.ra Lina De Masi
Ematologia Ospedaliera, ASO San Giovanni Battista, c.so Bramante 88, 10126 Torino
tel. 011-6335611, Fax 011-6335611
email pdemasi@molinette.piemonte.it

Rrevisione centralizzata istologica e studi biologici

Responsabile

Prof. Stefano Pileri
Anatomia Patologica, Istituto di Ematologia e Oncologia Medica L. e A. Seragnoli,
Università di Bologna, Via Massarenti 9 40138 Bologna
tel 0516363111
email pileri@med.unibo.it

Centri di riferimento

Dr. Antonino Carbone
Dipartimento di Patologia, Centro di Riferimento Oncologico Istituto Nazionale Tumori IRCCS
Via Venezian 1, 20133 Milano
tel 02-23901
email antonino.carbone@istitutotumori.mi.it

Dr Simonetta Di Lollo
Istituto di Anatomia ed Istologia Patologica, ASO Careggi e Università di Firenze
Viale Pieraccini 17, 50134 Firenze
tel 055-4277111

Dr. Fabio Facchetti
Brescia

Prof Brunangelo Falini
Perugia

Dr Vito Franco
Palermo

Dr Marcello Gambacorta
Milano

Dr Lorenzo Leoncini
Siena

Dr. Domenico Novero
Servizio di Anatomia Patologica, ASO San Giovanni Battista, c.so Bramante 88, 10126 Torino
tel. 011-6336526
email dnovero@molinette.piemonte.it

Dr. Marco Paulli
Anatomia Patologica, Dipartimento di Patologia Umana
Università di Pavia, Via Forlanini 14, 27100 Pavia
email immunopat@smatteo.pv.it

Dr Edoardo Pescarmona
Anatomia ed Istologia Patologica II, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Patologia
Università La Sapienza Policlinico Umberto I, via Benevento 6, 00161 Roma
email pescarmona@bce.med.uniroma1.it

Prof Mauro Truini
Genova

Dr. Alessandro Vitali
Anatomia Patologica
Ospedale Santa Corona, via XXV Aprile 128, 17027 Pietra Ligure (SV)
tel 019-6232473
email anatomia@ospedalesantacorona.it

Codice sperimentazione IIL-DLCL04

Data protocollo 15 novembre 2005

LETTERA INFORMATIVA PER IL MEDICO CURANTE
--

Titolo della ricerca: **Studio randomizzato di fase III, multicentrico per il trattamento di pazienti giovani con Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B a prognosi sfavorevole (IPI 2-3). Chemioterapia dose-dense + Rituximab +/- chemioimmunoterapia intensiva e ad alte dosi con supporto di cellule staminali periferiche autologhe.**

Caro collega,

il tuo paziente partecipa ad uno studio clinico multicentrico randomizzato di fase III che ha come scopo valutare se una chemioterapia dose-dense + Rituximab + chemioterapia intensificata e ad alte dosi con autotrapianto (R-MegaCHOP14/R-CHOP14 + R-MAD + BEAM e ASCT) determini un miglioramento della prognosi (FFS a due anni) rispetto ad una chemioterapia dose dense + Rituximab senza intensificazione ed autotrapianto (R-MegaCHOP14/R-CHOP14).

La prognosi dei Linfomi diffusi a grandi cellule B con fattori sfavorevoli (age-adjusted IPI 2-3) è solo modicamente migliorata negli ultimi anni.

I programmi terapeutici degli ultimi 10 anni si sono sviluppati su tre filoni: chemioterapia ad alte dosi con autotrapianto con ottenimento di risultati contraddittori rispetto alla chemioterapia standard; chemioterapia dose dense con aumento delle dosi di doxorubicina e ciclofosfamida o riducendo gli intervalli o entrambi (non ci sono studi di confronto con chemioterapia standard nei pazienti giovani IPI 2-3); chemioterapia standard + Rituximab (esperienza consolidata in pazienti anziani).

Uno studio precedente di fase II è stato condotto dal 2001 alla fine del 2004 in 98 pazienti con B-DLCL età 18-60 a prognosi sfavorevole (aaIPI 2-3 o invasione midollare) che combina i tre concetti precedenti con una prima fase di debulking aggressivo con chemioimmunoterapia dose dense R-MegaCEOP x 4 cicli seguita da una seconda fase di intensificazione R-MAD x 2 cicli e da una terza fase di chemioterapia ad alte dosi (BEAM) con ASCT. I Risultati su 77 casi con stadio III-IV e IPI 2-3 sono incoraggianti in termini di risposta al trattamento, tempo di sopravvivenza e rischio di recidiva.

La proposta attuale si basa su questa esperienza positiva di fase II con l'obiettivo di confrontarla con una chemioterapia dose dense + Rituximab, con due livelli di intensificazione.

Lo studio IIL-DLCL04 prevede una randomizzazione alla diagnosi. I pazienti inseriti nello studio vengono stratificati alla diagnosi in due gruppi in base all'aa-IPI (aa-IPI 2, aa-IPI 3) e successivamente distribuiti in quattro gruppi con uguale numerosità. La sequenza di randomizzazione sarà generata automaticamente attraverso una procedura via web. Al termine dell'arruolamento per ogni schema terapeutico dovranno essere stati randomizzati almeno 94 pazienti. Sono previsti quattro anni per arruolare 376 pazienti e un tempo ulteriore di follow-up di due anni dalla registrazione dell'ultimo paziente; la durata totale dello studio è, pertanto, di sei anni.

I pazienti saranno randomizzati a ricevere:

- Schema 1 R-MegaCHOP14 x 4 Restaging + R-MAD + MAD + BEAM + ASCT
- Schema 1 bis R-CHOP14 x 4 Restaging + R-MAD + MAD + BEAM + ASCT
- Schema 2 R-MegaCHOP14 x 4 Restaging + R-MegaCHOP x 2
- Schema 2 bis R-CHOP14 x 4 Restaging + R-CHOP14 x 4

I pazienti non responsivi dopo la prima fase di chemioterapia dose-dense o in qualunque fase della terapia, sono avviati a terapie di salvataggio indipendenti dallo studio.

Alla diagnosi, al restaging intermedio, al restaging finale e in qualunque fase dello studio, qualora si sospettasse una progressione di malattia, il suo paziente sarà sottoposto ad accertamenti clinici, esami strumentali, ematochimici e biotipici necessari per la stadiazione della malattia e per la valutazione della risposta alla terapia.

I pazienti a rischio recidiva o progressione di malattia a livello SNC, durante il programma terapeutico riceveranno una profilassi SNC con punture lombari medicate con Methotrexate. In seguito a tale procedura il suo paziente potrebbe lamentare cefalea, che solitamente regredisce nelle 24-48 ore successive alla procedura.

Il programma terapeutico consiste in chemioterapia in associazione ad immunoterapia con Rituximab.

Rituximab, IDEC-C2B8, Ro 45-2294 MabThera, è un anticorpo monoclonale chimerico umano-murino in grado di riconoscere l'antigene CD20, antigene presente in più del 85% dei linfomi non-Hodgkin a cellule B, e in grado di eliminare i linfociti B tramite l'attivazione delle proteine del complemento, delle cellule citotossiche o tramite il meccanismo di apoptosi. Il Rituximab è autorizzato in Italia dal 1999 per il trattamento di pazienti affetti da linfoma follicolare in III-IV stadio, chemioresistente o in seconda o ulteriore recidiva dopo chemioterapia e per il trattamento di pazienti affetti da linfoma non-Hodgkin CD20 positivo, diffuso a grandi cellule B, in associazione a chemioterapia CHOP.

In associazione con la chemioterapia il Rituximab determina un incremento dell'efficacia, senza determinare un aumento di incidenza degli eventi avversi gravi.

Il Rituximab può avere effetti indesiderati soprattutto entro le prime due ore dalla prima infusione; possono verificarsi febbre, brividi e tremori, che generalmente regrediscono con assunzione di antistaminici e steroidi. Altri effetti collaterali all'infusione sono: vescicole e prurito cutaneo, malessere, stanchezza, cefalea, difficoltà respiratorie, sensazione di gonfiore alla lingua o alla gola, irritazione, rinorrea, vomito, sensazione di calore, battito cardiaco irregolare o dolore in sede tumorale. Alcune condizioni cardiache pre-esistenti, come l'angina pectoris o l'insufficienza cardiaca congestizia, possono peggiorare. Tali manifestazioni si verificano con minor frequenza nel corso delle infusioni successive. Inoltre, possono verificarsi alterazioni dei valori della crasi ematica e della funzionalità epatica; durante e dopo il trattamento si sono osservate infezioni, soprattutto virali (Herpes virus).

Gli effetti collaterali che possono insorgere per i diversi schemi di chemioterapia sono principalmente: nausea, vomito, astenia, alopecia, mucosite con dolore alla bocca o allo stomaco, alterazioni dell'alvo. Dopo qualche giorno dall'infusione della chemioterapia si verifica la soppressione della produzione delle cellule del sangue.

Gli schemi di terapia previsti dal protocollo in studio, con chemioterapia dose-dense e chemioterapia ad alte dosi, provocano una vera e propria fase di aplasia midollare. In tale periodo il suo paziente sarà tenuto sotto stretta osservazione, dovrà eseguire terapie con fattori di crescita e, quando necessario, dovrà ricevere un supporto trasfusionale. Il principale effetto collaterale di tali schemi di terapia è, pertanto, l'immunosoppressione, che comporta una maggiore facilità, rispetto alla popolazione normale, a sviluppare

infezioni che possono essere causate da agenti patogeni che normalmente non si sviluppano nelle persone con un sistema immunitario normale. In particolare, sono state segnalate riattivazioni virali da Herpes Zoster e da Citomegalovirus e polmoniti da Pneumocistis carinii. Tra le altre infezioni sono state segnalate setticemie da agenti vari, polmoniti e infezioni delle vie urinarie.

Per ridurre l'incidenza di tali infezioni è previsto nello studio l'impiego di una adeguata terapia antibiotica di profilassi e, se necessario, di un supporto con immunoglobuline endovena.

Durante il trattamento, al fine di ridurre i tempi della fase di aplasia, di mantenere una adeguata dose-intensity di chemioterapico e di mobilitare le cellule staminali periferiche autologhe (ove previsto l'autotrapianto), è indispensabile l'utilizzo di fattori di crescita, G-CSF semplice o pegilato.

La partecipazione allo studio del soggetto è completamente volontaria. Il paziente può rifiutare di partecipare allo studio o può decidere di uscire dallo studio stesso in qualsiasi momento, senza che questo possa riflettersi in alcun modo sul livello di assistenza medica a cui ha diritto.

La partecipazione allo studio può essere altresì interrotta in qualsiasi momento senza il consenso del paziente, in seguito a richiesta da parte delle Autorità Regolatorie, del proponente (Intergruppo Italiano Linfomi, IIL) o del medico responsabile dello studio presso il centro in cui viene trattato il paziente (Dr).

Restando a disposizione per eventuali chiarimenti, invio cordiali saluti.

Dr_____

LETTERA INFORMATIVA PER IL PAZIENTE

Titolo della ricerca: Studio randomizzato di fase III, multicentrico per il trattamento di pazienti giovani con Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B a prognosi sfavorevole (IPI 2-3). Chemioterapia dose-dense + Rituximab +/- chemioimmunoterapia intensiva e ad alte dosi con supporto di cellule staminali periferiche autologhe.

La patologia da cui è affetto si chiama Linfoma non-Hodgkin a grandi cellule B CD20 positive in stadio avanzato con almeno due fattori di rischio secondo IPI (International Prognostic Index).

In questa fase della malattia può ricevere una chemioterapia standard, tuttavia il rischio di insuccesso e di recidiva è elevato. L'aggiunta alla chemioterapia standard dell'anticorpo monoclonale anti CD20 Rituximab ha reso possibile un incremento delle possibilità di cura. Per migliorare ulteriormente tali possibilità, negli ultimi anni i programmi terapeutici si sono sviluppati sia con aumento della dose di chemioterapia standard, cosiddetta "chemioterapia dose-dense" (ottenibile sia con aumento delle dosi di doxorubicina e ciclofosfamide o riducendo gli intervalli o entrambi) eseguibile in regime di day-hospital e sia con analogia chemioterapia seguita da chemioterapia ad alte dosi con raccolta di cellule staminali periferiche autologhe ed autotrapianto eseguibile in regime di ricovero. In entrambi i casi è possibile aggiungere l'anticorpo monoclonale Rituximab per aumentarne l'efficacia. L'esperienza di uno studio precedente, in 77 pazienti con analogia patologia e analoghe caratteristiche cliniche a quelle della sua malattia, che prevedeva una chemioterapia dose-dense + Rituximab seguita da chemioterapia ad alte dosi con trapianto di cellule staminali periferiche autologhe, ha mostrato risultati incoraggianti in termini di risposta al trattamento, tempo di sopravvivenza e rischio di recidiva.

Le viene quindi proposto di partecipare ad uno studio clinico multicentrico randomizzato di fase III che ha come scopo valutare se una chemioterapia dose-dense + Rituximab + chemioterapia intensificata e ad alte dosi con autotrapianto (R-MegaCHOP14/R-CHOP14 + R-MAD + BEAM e ASCT) determini un miglioramento della prognosi (FFS a due anni) rispetto ad una chemioterapia dose-dense + Rituximab senza intensificazione ed autotrapianto (R-MegaCHOP14/R-CHOP14).

E' prevista la partecipazione di circa 376 pazienti in 4 anni con patologie analoghe alla sua, arruolati in diversi centri italiani.

Se accetterà di partecipare allo studio, alla diagnosi verrà randomizzato a ricevere:

- Schema 1 R-MegaCHOP14 x 4 Restaging + R-MAD + MAD + BEAM + ASCT
- Schema 1 bis R-CHOP14 x 4 Restaging + R-MAD + MAD + BEAM + ASCT
- Schema 2 R-MegaCHOP14 x 4 Restaging + R-MegaCHOP x 2
- Schema 2 bis R-CHOP14 x 4 Restaging + R-CHOP14 x 4

L'attribuzione in uno di questi schemi di terapia è generata in automatico via web, introducendo un codice che le verrà assegnato.

Tutti gli schemi prevedono una prima fase di 4 cicli di chemioimmunoterapia dose-dense a dosi standard o a dosi aumentate. Solo nei pazienti a rischio di recidiva o progressione di malattia a livello del Sistema Nervoso Centrale, durante il programma terapeutico riceveranno una profilassi SNC con punture lombari medicate con un farmaco chemioterapico, Methotrexate. In seguito a tale procedura potrebbe, in rari casi, lamentare cefalea, che solitamente regredisce nelle 24-48 ore successive alla procedura.

In seguito, sarà sottoposto ad esami strumentali per valutare la risposta al trattamento e, se la risposta è stata buona, passerà alla seconda fase di trattamento; tale fase prevede, per lo schema 1 e 1 bis, una chemioterapia ad alte dosi con mobilizzazione e raccolta di cellule staminali periferiche autologhe seguita da una chemioterapia di consolidamento ad alte dosi con autotrapianto. Le cellule staminali periferiche sono le "cellule madri" delle cellule del sangue e, dopo mobilizzazione mediante la somministrazione di un apposito farmaco (fattore di crescita somministrato per via sottocutanea) e raccolta, verranno reinfuse tramite accessi venosi al termine della chemioterapia ad alte dosi per facilitare la ricrescita dei globuli rossi, bianchi e delle piastrine nella fase di "aplasia" (caduta dei valori delle cellule del sangue) e per ridurre i rischi di infezione. Nello schema 2 e 2 bis, la seconda fase prevede invece una ulteriore chemioimmunoterapia dose-dense a dosi standard o aumentate.

Se al momento della valutazione intermedia della risposta dopo la prima fase di chemioterapia, o in qualunque fase della terapia, si riscontrasse un quadro di progressione della malattia o di malattia stabile, le sarà proposto di uscire dallo studio e sarà avviato ad una terapia di seconda linea diversa da quella proposta dallo studio.

Gli effetti collaterali principali legati ad una chemioimmunoterapia sono rappresentati da una riduzione del numero delle cellule del sangue, in particolare dei globuli bianchi e delle piastrine, che può causare come conseguenza una diminuzione delle difese contro le infezioni, rischio di sanguinamento e stanchezza. Per tale motivo, dovrà eseguire terapie antibiotiche di profilassi, le saranno somministrati fattori di crescita per aumentare i valori delle cellule del sangue e, se necessario, le saranno eseguite delle trasfusioni di emocomponenti. Il Rituximab può avere effetti indesiderati soprattutto entro le prime due ore dalla prima infusione; possono verificarsi febbre, brividi e tremori, che generalmente vengono prevenuti premedicando il farmaco con antistaminici, antipiretici e steroidi ed eseguendo molto lentamente la prima dose del farmaco. Tali manifestazioni si verificano con minor frequenza nel corso delle infusioni successive. Gli effetti collaterali che possono insorgere per i diversi schemi di chemioterapia sono, inoltre, nausea, vomito, astenia, alopecia, mucosite con dolore alla bocca o allo stomaco, alterazioni dell'alvo.

Desideriamo inoltre informarla che una piccola parte del tessuto prelevato per diagnosticare la sua malattia, sarà inviato ad un laboratorio specifico nel quale verrà fatta la revisione della diagnosi e verrà estratto del materiale del linfoma per gli studi molecolari e di immuno-istochimica.

Viene inoltre informato del fatto che:

- potrà in ogni momento liberamente decidere di interrompere il trattamento intrapreso e chiedere un cambiamento di terapia, assumendosi la responsabilità della decisione, senza che questo possa determinare alcuna conseguenza sull'assistenza medica e infermieristica che continuerà comunque ad esserle prestata

- in caso di risposta insoddisfacente o cattiva tolleranza le saranno offerte tutte le alternative terapeutiche possibili spiegandole vantaggi ed inconvenienti
- si potrà avvalere in ogni momento della consulenza del suo medico di fiducia
- sarà costantemente informato dai medici sul suo andamento clinico
- non le sarà chiesto nessun carico di natura finanziaria
- una parte degli esami di laboratorio che le saranno eseguiti potranno essere utilizzati per ulteriori indagini al fine di conoscere meglio gli effetti biologici della terapia
- i dati e le informazioni che avranno origine da questo studio saranno raccolti, analizzati e trasmessi alla comunità medico-scientifica nel rispetto della legge DL 196 del 30 giugno 2003 che disciplina il diritto alla riservatezza. In particolare, ai sensi dell'art. 10 della citata legge, i dati personali da lei forniti ed in particolare quelli sensibili, saranno utilizzati nel rispetto della normativa sopra richiamata, oltre che delle vigenti leggi e degli obblighi alla riservatezza a cui si è ispirata la politica operativa dei medici curanti, allo scopo di migliorare le conoscenze e la terapia di questa malattia.

Il protocollo dello studio che le è stato proposto è stato redatto in conformità alle Norme di Buona Pratica Clinica dell'Unione Europea e alla revisione corrente della Dichiarazione di Helsinki. Il protocollo, il foglio informativo e il modulo di consenso informato di questo studio sono stati valutati e approvati dal Comitato Etico della Struttura Sanitaria a cui fa riferimento il medico responsabile dello studio e dalle competenti Autorità Sanitarie.

Lei potrà trattenere la parte informativa di tale documento.

Per qualsiasi problema o per ulteriori informazioni su questo studio, potrà rivolgersi a:

Dr _____

Recapito telefonico _____

Firma del paziente per presa visione _____

Codice sperimentazione IIL-DLCL04

Data del protocollo: versione 2 emendamento 1 del 13 novembre 2006

CONSENSO INFORMATO

Titolo della ricerca: **Studio randomizzato di fase III, multicentrico per il trattamento di pazienti giovani con Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B a prognosi sfavorevole (IPI 2-3). Chemioterapia dose-dense + Rituximab +/- chemioimmunoterapia intensiva e ad alte dosi con supporto di cellule staminali periferiche autologhe.**

Io sottoscritto Sig./Sig.ra _____
Nato a _____ il _____
Residente a _____ telefono _____
Sono stato/a informato/a dal Dr. _____
della natura della mia malattia.

Si tratta di un Linfoma non Hodgkin diffuso a grandi cellule B in stadio avanzato a rischio intermedio-alto o alto.

Mi è stato spiegato che in questa fase della mia malattia posso ricevere una chemioterapia standard, tuttavia il rischio di insuccesso e di recidiva con tale terapia è elevato. Per ridurre tale rischio, mi è stato proposto di partecipare volontariamente allo Studio randomizzato di fase III, multicentrico, IIL-DLCL04 avente lo scopo di valutare se una chemioterapia dose-dense + Rituximab + chemioterapia intensificata e ad alte dosi con autotrapianto (R-MegaCHOP14/R-CHOP14 + R-MAD + BEAM e ASCT) determini un miglioramento della prognosi (FFS a due anni) rispetto ad una chemioterapia dose dense + Rituximab senza intensificazione ed autotrapianto (R-MegaCHOP14/R-CHOP14).

Dichiaro di aver ricevuto dal Dr. _____ esaurienti spiegazioni in merito alla richiesta di partecipazione alla ricerca, in particolare sulle finalità e procedure.

Dichiaro di aver avuto a disposizione tempo sufficiente per poter leggere attentamente, comprendere ed eventualmente farmi spiegare quanto contenuto nella scheda informativa allegata e da me sottoscritta per presa visione, e che conferma quanto mi è stato spiegato a voce, in particolare che la sperimentazione sarà condotta nel rispetto dei codici etici internazionali.

Dichiaro di aver avuto la possibilità di porre domande e di aver avuto risposte soddisfacenti su tutta la sperimentazione ed in particolare sulle possibili alternative diagnostiche e terapeutiche e sulle conseguenze della mancata esecuzione della procedura proposta.

Sono stato/a informato/a e sono consapevole che la partecipazione è volontaria; il rifiuto a partecipare allo studio non influirà nel ricevere il trattamento più idoneo.

Sono stato/a inoltre informato/a che:

- potrò ritirarmi dalla sperimentazione già iniziata in qualsiasi momento, senza conseguenze negative nel ricevere il trattamento più idoneo e senza l'obbligo da parte mia di motivarne la decisione, a meno che la stessa non derivi dalla comparsa di disturbi o effetti indesiderati e/o non previsti, nel qual caso mi impegno fin da ora a comunicarne tempestivamente al medico sperimentatore natura ed entità
- potrò in ogni momento liberamente decidere di interrompere il trattamento intrapreso e chiedere un cambiamento di terapia, assumendomi la responsabilità della decisione, senza che questo possa determinare alcuna conseguenza sull'assistenza medica ed infermieristica che continuerà comunque ad essermi prestata
- in caso di risposta insoddisfacente o cattiva tolleranza mi saranno offerte tutte le alternative terapeutiche possibili spiegandomene vantaggi ed inconvenienti
- mi potrò avvalere in ogni momento della consulenza del mio medico di fiducia
- sarò costantemente informato dai medici sul mio andamento clinico
- non mi sarà chiesto nessun carico di natura finanziaria

Acconsento altresì che i dati e le informazioni che avranno origine da questo studio siano raccolti, analizzati e trasmessi alla comunità medico-scientifica nel rispetto della legge DL 196 del 30 giugno 2003 che disciplina il diritto alla riservatezza. In particolare, ai sensi dell'art. 10 della citata legge, sono informato che i dati personali da me forniti ed in particolare quelli sensibili, saranno utilizzati allo scopo di migliorare le conoscenze e la terapia di questa malattia nel rispetto della normativa sopra richiamata, oltre che delle vigenti leggi e degli obblighi alla riservatezza a cui si è ispirata la politica operativa dei medici curanti.

Sono stato/a informato/a che per ogni problema o per eventuali ulteriori informazioni potrò rivolgermi al

Medico Sperimentatore

Dr _____

Indirizzo lavoro _____

Recapito telefonico _____

Pertanto confermo di aver avuto risposte esaurienti a tutti i miei quesiti e, preso atto della situazione illustrata,

ACCONSENTO

LIBERAMENTE, SPONTANEAMENTE E IN PIENA COSCIENZA ALLA SPERIMENTAZIONE PROPOSTAMI.

Dichiaro inoltre di essere a conoscenza della possibilità di revocare il presente consenso in qualsiasi momento prima dell'avvio della sperimentazione.

Data _____ Ora _____

Firma del paziente _____

Firma del medico _____

Eventuali testimoni presenti (nome, cognome, firma): _____

OPPURE

NON ACCONSENTO

LIBERAMENTE, SPONTANEAMENTE E IN PIENA COSCIENZA ALLA SPERIMENTAZIONE PROPOSTAMI.

CONSAPEVOLE DEI RISCHI DERIVANTI DAL RIFIUTO A SOTTOPORMI ALLA STESSA.

Data _____ Ora _____

Firma del paziente _____

Firma del medico _____

Eventuali testimoni presenti (nome, cognome, firma): _____

APPENDICE N

GRIGLIA

	Baseline	Ciclo day1	Ciclo day7	Restaging intermedio	Restaging finale	FU mese6	FU mese12	FU mese24
Consenso informato	X							
Random	X							
Anamnesi	X							
Esame obiettivo	X	X	X	X	X	X	X	X
ECOG	X							
ORL	X							
ECG	X							
L-VEF	X							
Emocromo	X	X	X	X	X	X	X	X
Biochimica	X	X	X	X	X	X	X	X
Virali	X				X			
Istologia linfonodo	X							
TAC	X			X	X	X	X	X
PET	X*			X*	X*	X*	X*	X*
Biopsia ossea	X			X	X	X	X	X
Aspirato midollare	X**			X**	X**	X**	X**	X**
Puntura Lombare	X***	X***						
Inserimento dati sito web	X			X	X	X	X	X

*PET: facoltativa al baseline, alla valutazione intermedia dopo 4 cicli di chemioimmunoterapia e al follow up. Obbligatoria al restaging finale per valutare la risposta finale

**Aspirato midollare per immunofenotipo e biologia molecolare: facoltativo

***Puntura Lombare nei pazienti a rischio progressione/recidiva SNC; PL medicata x 4 negli schemi 1 e 1bis, PL medicata x 6 negli schemi 2 e 2bis