

SINOSI

Studio di fase II randomizzato con R-DHAP +/- bortezomib nei Linfomi Diffusi a Grandi Cellule B (DLBCL) recidivate/refrattari come terapia di induzione pre-consolidamento ad alte dosi con BEAM e supporto di cellule staminali periferiche autologhe (ASCT)

BR-DHAP + BEAM + ASCT versus R-DHAP + BEAM + ASCT.



Farmaco in studio Bortezomib

ID Protocollo : FIL_VERAL12

V.1 20 agosto 2012

STUDY CONTACT INFORMATION

INVESTIGATOR AND SPONSOR

Fondazione Italiana Linfomi Onlus (FIL)

Secretary: c/o SC Ematologia Azienda Ospedaliera SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo

Address: via Venezia 16, 15121 Alessandria, Italy

Phone no.: +39-0131-206129

Fax no.: +39-0131-263455

Email: segreteria@filinf.it

PRINCIPAL INVESTIGATOR

Umberto Vitolo, MD

Indirizzo: SC Ematologia 2, Azienda Ospedaliero Universitaria San Giovanni Battista Torino

Telefono.: +39-011-6335937-6335550

Fax .: +39-011-6335611

Email: uvitolo@molinetto.piemonte.it

CO-Investigators

Monica Balzarotti, MD

Indirizzo : Oncologia Medica ed Ematologia , Humanitas Cancer Center , Rozzano (Milano)

Telefono : +39- 02 8224 4536

Fax: +39- 02-8224 4590

Email: monica.balzarotti@humanitas.it

Annalisa Chiappella, MD

Indirizzo: SC Ematologia 2, Azienda Ospedaliero Universitaria San Giovanni Battista Torino

Telefono: +39-011-6335937-6335550

Fax: +39-011-6335611

Email: achiappella@molinette.piemonte.it

COMITATO DI STESURA E SUPPORTO SCIENTIFICO

1. **Umberto Vitolo, MD**, SC Ematologia 2, Azienda Ospedaliero Universitaria San Giovanni Battista Torino
2. **Annalisa Chiappella, MD**, SC Ematologia 2, Azienda Ospedaliero Universitaria San Giovanni Battista Torino
3. **Monica Balzarotti, MD**, UO Ematologia, Humanitas Cancer Center, Rozzano
4. **Maria Giuseppina Cabras, MD**, UO Ematologia, Ospedale Oncologico Businco, Cagliari
5. **Francesco Merli, MD**, UO Ematologia, Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia
6. **Enrico Maria Pogliani, MD**, Clinica Ematologica e Unità di Trapianto midollo osseo, Ospedale San Gerardo Monza
7. **Francesco Zaja, MD**, Clinica Ematologica DIRM, Az. Ospedaliera Universitaria, Udine

STATISTICA

Responsabile: Giovannino Ciccone, MD

Indirizzo: SCDU Epidemiologia dei Tumori – Università degli Studi di Torino e Azienda Ospedaliero Universitaria San Giovanni Battista – Torino

Telefono: +39-011-6336857

Fax: +39-011-6706692

FARMACOVIGILANZA

Responsabile: Alessandro Levis, MD

Indirizzo: S.C. Ematologia Azienda Ospedaliera Santi Antonio e Biagio e Cesare Arrigo - Alessandria

Telefono: +39-0131-206129-206156

Fax: +39-0131-263455

LABORATORIO DI RIFERIMENTO PER LA BIOLOGIA MOLECOLARE

Responsabile: Gianluca Gaidano, MD

Biological study committee:

Marco Ladetto, MD

Davide Rossi, MD

ISTOPATOLOGIA

Responsabile: Stefano Pileri, MD

Histopathology Committee:

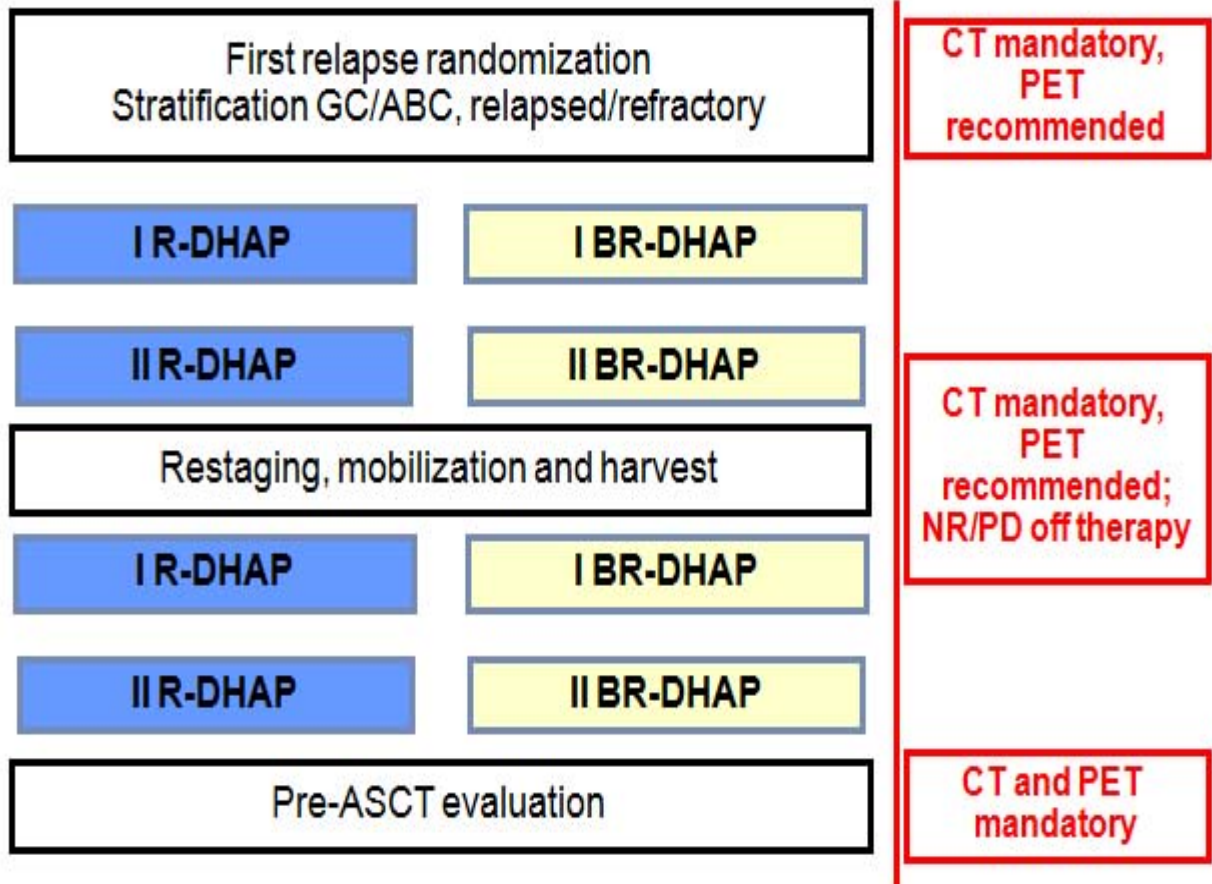
Fabio Facchetti, MD

Domenico Novero, MD

Marco Pauli, MD

Stefano Ascani, MD

SCHEMA DEL PROTOCOLLO



Introduzione

I linfomi diffuse a grandi cellule B (DLBCL) rappresentano il sottogruppo più frequente di linfoma, costituendo circa il 30-40% di tutti i linfomi non Hodgkin nell'adulto, con incidenza in aumento. L'aggiunta del rituximab alla chemioterapia di prima linea contenente antracicline ha migliorato la prognosi dei pazienti con DLBCL di qualsiasi stadio ed età; ciò nonostante una quota di questi pazienti va incontro a recidiva e necessita di ulteriore trattamento. Nei pazienti giovani, la terapia d'induzione seguita da consolidamento ad alte dosi rappresenta il "gold standard". L'aggiunta del rituximab ha migliorato significativamente la prognosi dei pazienti non pretrattati in prima linea con rituximab; d'altra parte, pubblicazioni recenti hanno evidenziato la minor probabilità di ottenere una risposta obiettiva con la terapia di seconda linea nei pazienti che falliscono una prima linea contenente rituximab. La classificazione molecolare dei DLBCL ha permesso la descrizione di due principali sottogruppi con differente prognosi: derivazione dai centri germinativi (GCB) e "attivati" (ABC). Queste due entità sono distinguibili anche attraverso tecniche immunoistochimiche e presentano differente prognosi a lungo termine con il sottogruppo ABC a significativa inferiore probabilità di sopravvivenza. Dati più recenti dimostrano come i pazienti con GCB DLBCL in accordo all'algoritmo di Hans trattati con R-DHAP, presentino una migliore PFS a 3 anni rispetto ai non-GCB DLBCL.

Bortezomib è un inibitore del proteosoma con dimostrata attività in diversi sottogruppi di linfoma. Il suo meccanismo d'azione coinvolge diversi processi cellulari, includendo l'inibizione del fattore nucleare "NFκB" che è costituzionalmente attivato nei ABC-DLBCL. L'effetto indesiderato più comune del bortezomib è rappresentato dalla neuropatia periferica e dalla mielotossicità, in particolare dalla piastrinopenia. Nonostante in monoterapia il bortezomib abbia dimostrato solo una modesta attività nei DLBCL pretrattati, è possibile utilizzarlo in associazione a CHOP con solo un modesto incremento della neurotossicità. Quando associate a chemioterapia DA-EPOCH (etoposide, doxorubicina, vincristina, ciclofosfamide e prednisone in infusione a dosi variabili), la percentuali di risposte globali dell'associazione bortezomib-chemioterapia risulta significativamente più elevata nei casi con sottotipo ABC (83%) che con GCB (13%). L'aggiunta di bortezomib a citarabina è stata già testata nell'ambito del regime Hyper-CVAD nei linfomi mantellari senza evidenza di significativo incremento della tossicità. D'altro canto, dai pochi dati pubblicati circa l'associazione bortezomib-cisplatino nei tumori solidi, non sembra esservi neurotossicità dose-limitante. Inoltre, studi recenti dimostrano la fattibilità della somministrazione sottocutanea di bortezomib (SC) anziché endovenosa (EV). In uno studio di fase II su 24 pazienti con mieloma multiplo recidivato/refrattario, 12 pazienti hanno ricevuto bortezomib SC e i risultati hanno sottolineato l'assenza di differenze in termini di attività inibente il proteosoma, nonché sovrapponibile efficacia e tossicità con le due modalità di somministrazione. È stato quindi condotto in 222 pazienti con mieloma uno studio randomizzato di fase III il cui obiettivo primario era la non inferiorità della somministrazione SC verso EV in termini di incidenza di risposte globali. Lo studio ha concluso che la somministrazione SC comporta un'efficacia non inferiore e un miglior profilo di tossicità in termini soprattutto di neurotossicità periferica rispetto alla somministrazione EV standard.

RAZIONALE DELLO STUDIO

La probabilità di ottenere la remissione completa con chemioterapia e rituximab in pazienti pretrattati con rituximab è alquanto ridotta, soprattutto nei pazienti con profilo molecolare "non GCB". Lo studio "bioCORAL" suggerisce infatti che il sottogruppo non GCB presenti una prognosi infausta indipendentemente dal regime di induzione utilizzato; si può quindi ipotizzare che l'aggiunta di nuove molecole attive al regime RDHAP possa essere interessante. Bortezomib appare il miglior candidato in questo senso poiché il sottogruppo ABC esprime costituzionalmente NF κ B, cioè il bersaglio del bortezomib medesimo. La letteratura scientifica suggerisce risultati incoraggianti dall'associazione chemioterapia + rituximab + bortezomib nei DLBCL di derivazione non – GCB, anche se in casistiche limitate. Pertanto l'aggiunta del bortezomib è giustificata dalla necessità di superare la resistenza costituzionale alla chemioterapia. L'associazione tra bortezomib e citarabina risulta interessante dai dati della letteratura e con tossicità cumulative accettabili.

DISEGNO DELLO STUDIO

Si tratta di uno studio prospettico di fase II randomizzato "screening" a due bracci, rivolto a pazienti giovani (18-65 anni) affetti da DLBCL recidivati/refrattari, eleggibili a terapia ad alte dosi.

Lo scopo dello studio è di valutare se l'aggiunta di bortezomib al RDHAP sia più attivo rispetto a R-DHAP nella fase di induzione pre-consolidamento ad alte dosi con ASCT in termini di risposta e di sicurezza. I pazienti in prima recidiva o refrattari a terapia di prima linea verranno randomizzati tra a) terapia di salvataggio standard con rituximab associato a DHAP ogni 28 giorni (R-DHAP) per 4 cicli e b) Bortezomib in associazione al medesimo schema (BR-DHAP). In entrambi i bracci la fase di induzione sarà seguita da trapianto autologo o, se indicato, da trapianto allogenico di cellule staminali. Un paziente è da considerarsi valutabile se è possibile definire la risposta tramite PET dopo 4 cicli o se un paziente esce dallo studio per progressione prima di completare il programma terapeutico.

Dopo la firma del consenso informato, i pazienti verranno valutati nel corso della fase di screening di 21 giorni. Se i criteri di inclusione sono tutti soddisfatti, i pazienti verranno randomizzati a ricevere la prima dose di BR-DHAP o R-DHAP.

Il principale parametro di efficacia sarà la risposta al trattamento, definita come incidenza di remissioni complete alla PET dopo 4 cicli. Il tasso di risposte complete rappresenta la principale misura di efficacia. L'interruzione dello studio per decesso o peggioramento delle condizioni generali sarà considerata come fallimento e inclusa nella stima dell'incidenza di risposte obiettive.

Tutti gli effetti tossici e la loro gravità saranno registrati in accordo alla scala CTC (Common Toxicity Criteria). La tossicità non ematologica di grado uguale o superiore al 3 rappresenta il principale parametro di sicurezza. Qualsiasi paziente che abbia ricevuto almeno una dose della terapia sperimentale verrà incluso nella stima dell'incidenza di tossicità.

Nel corso del trattamento, tutti i pazienti riceveranno un totale di quattro cicli di chemioterapia somministrata ogni 28 giorni con o senza bortezomib. I casi randomizzati a BR-DHAP riceveranno bortezomib 1.5 mg/mq il giorno 1 e il giorno 4 di ogni ciclo di BR-DHAP.

La durata del trattamento sarà di 4 mesi (un ciclo al mese) con l'aggiunta di 30 giorni per la valutazione della risposta

Bortezomib alla dose di 1,5 mg/mq verrà somministrato in bolo per via sottocutanea

Prima di ogni ciclo di bortezomib verranno registrati i segni vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, temperatura) e i test ematologici. Inoltre verrà effettuato l'esame obiettivo (compreso l'esame neurologico centrale e periferico) e rilevati i test biochimici (v. sezione dedicata). Se tali valutazioni e test rivelassero la presenza di tossicità dose-limitante come descritto nella Sezione "Variazioni di dose per Bortezomib", si dovrà procedere alla riduzione delle dosi o all'omissione del bortezomib stesso.

Nel corso dello studio, lo stato di malattia verrà valutato dopo il quarto ciclo tramite test di imaging (18FDG PET e TAC) e a cicli alterni (= dopo il secondo ciclo) con TAC. La PET è raccomandata, anche se non obbligatoria, anche dopo il secondo ciclo con lo scopo di valutare l'impatto della risposta precoce. Gli eventi avversi verranno monitorati a partire dalla prima procedura correlata allo studio e per tutto il periodo di trattamento fino a 30-42 giorni dopo la sospensione del bortezomib (= fino alla Visita di Fine Trattamento pre-terapia ad alte dosi). Per registrare gli eventi avversi verrà utilizzata la scala "CTCAE" del NCI.

Lo studio comprende 4 cicli di 4 giorni di R-DHAP oppure di BR-DHAP a 28 gg di distanza e seguiti dal consolidamento ad alte dosi con supporto di cellule staminali. I pazienti che non rispondono riceveranno chemioterapia di salvataggio in base alle indicazioni del singolo centro. Successivamente, il periodo di follow up per il controllo della malattia durerà un minimo di cinque anni.

Disegno statistico

Si tratta di uno studio prospettico multicentrico di fase II randomizzato di tipo screening, disegnato per valutare se l'aggiunta di bortezomib a R-DHAP risulti più attivo di R-DHAP come terapia di induzione pre-chemioterapia ad alte dosi con supporto di cellule staminali, in termini di efficacia sull'end-point intermedio e di sicurezza.

Un risultato di questo tipo screening, in favore del braccio sperimentale dovrebbe essere interpretato come un dato promettente per supportare il razionale di un successivo studio randomizzato di fase III, con un potere statistico adeguato per rilevare un vantaggio clinicamente rilevabile rispetto allo standard utilizzando un end point clinico definitivo.

I pazienti in prima recidiva o progressione verranno randomizzati tra:

- a) terapia di salvataggio standard con rituximab in associazione a DHAP (RDHAP) ogni 28 gg per 4 cicli, oppure
- b) Bortezomib in associazione al medesimo regime (BR-DHAP).

Dimensioni del campione

Lo scopo principale è di valutare se la terapia sperimentale sia migliore della standard considerando un incremento assoluto di almeno il 20% di RC dopo 4 cicli di terapia sperimentale con bortezomib + RDHAP in confronto alla terapia di salvataggio standard. Sulla base di un test a una coda con un errore α pari a 0.10, un errore β pari a 0.20, e una probabilità del 30% di ottenere la remissione completa per il braccio standard R-DHAP dai dati della letteratura, è necessario un campione di 54 pazienti in ogni braccio,

per un totale di 108 pazienti arruolati. Questo tipo di disegno consente esclusivamente di valutare se il braccio sperimentale ottiene un'incidenza di RC sufficientemente più elevata rispetto al braccio standard con un profilo di tossicità accettabile, tali da giustificare un successivo studio randomizzato di fase III confermatario con un obiettivo primario clinico definitivo.

Durata dello studio

L'attivazione dello studio è prevista per ottobre 2012. Si prevede di arruolare l'ultimo paziente al settembre del 2015. Dopo una durata minima del follow-up di 24 mesi dalla data di arruolamento dell'ultimo paziente, lo studio sarà concluso nel febbraio 2018.

Stratificazione e randomizzazione

Tutti i pazienti arruolati verranno stratificati in base alle caratteristiche biologiche (GCB/ABC) e cliniche (refrattari/recidivati)

Dopo la stratificazione, i pazienti verranno randomizzati con rapporto 1.1 tra due bracci:

- **1)** R-DHAP x 2 → ristadiazione intermedia → mobilizzazione e raccolta di cellule staminali periferiche → R-DHAP x 2 → ristadiazione comprensiva di PET
- **2)** BR-DHAP x 2 → ristadiazione intermedia → mobilizzazione e raccolta di cellule staminali periferiche → BR-DHAP x 2 → ristadiazione comprensiva di PET

La procedura di randomizzazione via web, messa a punto centralmente dal Trial Center dell'Unità di Epidemiologia Clinica presso l'Ospedale universitario San Giovanni a Torino, verrà resa occulta agli sperimentatori. Dopo la registrazione del paziente nell'area dedicata (dal sito web www.filinf.it) al paziente verrà assegnato un codice (ID). La procedura di randomizzazione diventerà accessibile solo dopo la completa compilazione dei dati basali del paziente sull'apposito modulo. La procedura, basata su sequenze di randomizzazione in blocchi di dimensioni variabili e in ordine di randomizzazione, sarà accessibile 24 ore su 24.

END POINT

Endpoint primario

- Incidenza di RC valutate tramite PET dopo 4 cicli di R-DHAP ± Bortezomib pre-consolidamento ad alte dosi/ASCT

Endpoint secondari

- Incidenza di risposte globali (ORR) : si definisce un paziente in risposta se si rileva un risposta parziale o completa, valutata tramite PET /TAc dopo 4 cicli di R-DHAP ± Bortezomib.
- Sopravvivenza libera da progressione (PFS): calcolata dalla data di randomizzazione alla data di progressione di malattia o della recidiva o del decesso da qualsiasi causa. I pazienti in risposta e i pazienti persi al follow up verranno censorizzati alla data dell'ultima valutazione.

- Sopravvivenza globale (OS): calcolata dalla data della randomizzazione alla data del decesso da qualsiasi causa. I pazienti vivi alla data dell'analisi finale verranno censorizzati alla data dell'ultimo contatto. Tanto per il calcolo PFS quanto per OS il minimo follow up richiesto è di due anni
- Tossicità: severa, a rischio di vita, fatale (grado 2,4,5) e/o eventi avversi seri definiti secondo la versione 4.0 della scala "Common Terminology Criteria for Adverse Events" (CTCAE)
- Capacità mobilizzante: numero di cellule CD34+/kg raccolte
- Fattibilità: percentuale di pazienti randomizzati che realmente completano il programma di consolidamento ad alte dosi/ASCT

REVISIONE ISTOPATOLOGICA E STUDI BIOLOGICI

E' prevista la revisione patologica centralizzata al momento dell'arruolamento per tutti i pazienti. I centri partecipanti renderanno disponibile il materiale archiviato al momento della prima diagnosi. La revisione centralizzata sarà effettuata da un gruppo di patologi esperti in diagnosi e revisione. La revisione centralizzata riguarderà principalmente la conferma della diagnosi originaria e la suddivisione dei DLBCL in derivati dai Centri Germinativi o non Germinativi/attivati (GCB o ABC) in base agli algoritmi più comunemente utilizzati in questo ambito: Hans, Choi o Tally.

La ri-biopsia alla recidiva prima dell'arruolamento in studio è mandatoria, e nel caso in cui una nuova escissione non sia fattibile, è consentita l' ago biopsia . Questo nuovo prelievo verrà utilizzato per valutazioni immunoistochimiche e molecolari, che includeranno: traslocazione BCL6/delezione BLIMP1; traslocazione BCL2; traslocazione C.-MYC ; stato di TP53 (delezione e mutazione) ; profilo genico dei modificatori dell'istone (REBBP e EZH2); profilo genico di NF-kB (TNFAIP3, CARD11, CD79A, CD79B, MYD88); valutazione dell'attivazione di NF-kB in IHC (espressione nucleare di p105/p50 e p100/p52).

Ulteriori studi istopatologici in immunoistochimica, profilo genico, biologia molecolare e farmacogenetica verranno condotti con lo scopo di identificare fattori prognostici biologici.

SELEZIONE DEI PAZIENTI

Criteri di inclusione

1. Età 18-65
2. Malattia refrattaria/recidivata dopo una linea di terapia RCHOP o simili
3. DLCL alla recidiva . I pazienti devono essere ri-sottoposti a biopsia prima dell'arruolamento. Se l'approccio biptico comporta un rischio per il paziente, è consentito procedere all'arruolamento solo se disponibile in archivio materiale biptico sottoforma di blocchetto concernente la diagnosi iniziale
4. Non precedente terapia con bortezomib
5. Malattia misurabile o valutabile
6. Qualsiasi stadio secondo Ann Arbor o gruppo prognostico secondo IPI

7. Performance status ≤ 2 secondo la scala ECOG, salvo se correlate al linfoma
8. Assenza di localizzazioni al Sistema nervoso Centrale (meningee o parenchimali)
9. Adeguata crasi ematica : neutrofili $\geq 1.5 \times 10^9/L$, Hgb ≥ 10.5 g/dl (non dipendente da trasfusione), Piastrine $> 75 \times 10^9/L$ (non dipendente da trasfusione), con l'eccezione delle citopenie conseguenti a infiltrazione midollare da parte del linfoma
10. Marcatori virali negativi: HIV, HCV , HBV con l'eccezione dei pazienti "portatori occulti" con HBcAb +, HBsAg -, HBs Ab+/-, HBV-DNA negativo, per i quali è obbligatoria la profilassi con lamivudina
11. Normale funzionalità epatica (ALP, AST, ALT, GGT, bilirubina totale $< 2 \times$ ULN) a meno che non sia correlabile a infiltrazione da linfoma
12. Normale funzionalità renale (creatinine clearance ≥ 45 ml/min)
13. Frazione di eiezione cardiaca ventricolare ≥ 50 , misurata tramite MUGA scan o ecocardiogramma
14. Normale funzionalità polmonare
15. Assenza di infezioni opportunistiche in corso
16. Assenza di neuropatia periferica o di patologia neurologica non neoplastica in fase attiva
17. Non chirurgia maggiore nei 3 mesi precedenti la randomizzazione a meno che non si tratti di chirurgia correlate al linfoma e/o nessuna patologia a rischio di vita che possa compromettere l'esecuzione del trattamento chemioterapico
18. Assenza di altre patologie maligne diverse dal linfoma nei 3 anni precedenti con l'eccezione del carcinoma spino e basocellulare della cute o del carcinoma in situ della cervice uterina o della mammella, adeguatamente trattati
19. Aspettativa di vita > 6 mesi
20. Assenza di patologia psichiatrica che precluda la comprensione dei concetti principali del protocollo o la firma del consenso informato
21. Consenso informato scritto
22. Le pazienti di sesso femminile devono :
 - Essere in post menopausa da almeno un anno (= non ciclo mestruale naturale da almeno 12 mesi) oppure
 - Essere chirurgicamente sterili (sottoposte a isterectomia o ovariectomia bilaterale, legatura della tube, o non adatte alla gravidanza per altre ragioni)
 - Se sessualmente attive , devono utilizzare un metodo altamente efficace di controllo delle nascite quali: contraccettivi orali o per iniezione o per via percutanea, dispositivi intrauterini (IUD), doppio metodo di barriera (profilattico, diaframma o cuffia cervicale, con schiuma, gel o crema spermicida, o sterilizzazione del partner maschile) come consentito dalle autorità regolatorie, ed essere d'accordo a utilizzare lo stesso metodo contraccettivo per tutta la durata dello studio . Devono anche essere edotte a utilizzare un metodo per il controllo delle nascite per almeno 12 mesi dopo il termine del trattamento.
- 23 Per le pazienti donne in età fertile: test di gravidanza sierico o urinario (beta-gonadotropina corionica umana) negativo al momento dello screening

24. I pazienti di sesso maschile devono acconsentire a utilizzare un metodo contraccettivo accettabile (per se e per la partner come elencato come sopra elencato) per tutta la durata dello studio. I pazienti maschi devono utilizzare un doppio metodo di barriera per il controllo delle nascite e non donare lo sperma per almeno 6 mesi dopo l'ultima dose di farmaci nell'ambito dello studio

Criteri di esclusione

1. Diagnosi di linfoma linfoblastico, linfoma di Burkitt, linfoma Non Hodgkin CD20 negativo, linfoma mantellare, linfoma follicolare, linfoma primitivo del mediastino
2. Età > 65 anni
3. Ineligibilità alla chemioterapia ad alte dosi
4. Performance status > 2 in base alla scala ECOG se non correlabile al linfoma
5. Nota o sospetta ipersensibilità o intolleranza al Rituximab
6. Trattamento con farmaco o dispositivo sperimentale nelle 4 settimane precedenti alla prevista data di inizio del trattamento. È consentita la partecipazione in altri protocolli non farmacologici, purché non interferiscano con la partecipazione in questo studio
7. Localizzazione di malattia al SNC (meningi o parenchima cerebrale)
8. Anamnesi pregressa di patologie epatiche, renali, cardiache, vascolari, polmonari, gastrointestinali, endocrine, neurologiche, reumatologiche, ematologiche, psichiatriche, o metaboliche clinicamente rilevanti.
9. Diabete mellito non controllato (se il paziente è in trattamento con farmaci antidiabetici, la dose di essi deve essere stata stabile per almeno 3 mesi precedenti)
10. Patologia cardiovascolare non controllata o severa, includendo: infarto miocardico nei sei mesi precedenti l'arruolamento, scompenso cardiaco di classe III o IV della New York Heart Association (NYHA) angina non controllata, patologia pericardica clinicamente significativa, amiloidosi cardiaca.
11. Frazione di eiezione ventricolare < 45% (in base a MUGA o ecocardiogramma)
12. Creatinina clearance < 45 ml/min
13. Presenza di patologie neurologiche maggiori
14. Positività di HIV, HCV, HBV fatta eccezione per i pazienti con HBcAb+, HbsAg-, HBsAb+/- purché con HBV-DNA negativo
15. Infezione opportunistica attiva
16. Intervento chirurgico maggiore nei tre mesi precedenti la randomizzazione se non correlato al linfoma e/o ad altre patologie a rischio di vita che potrebbero compromettere il trattamento chemioterapico
17. Precedente patologia tumorale differente dal linfoma nei tre anni precedenti, con l'eccezione del carcinoma squamoso o basocellulare della cute o del carcinoma in situ della cervice uterina o della mammella adeguatamente trattati
18. Life expectancy < 6 months
19. Qualsiasi altra patologia medica o psicologica che potrebbe precludere la partecipazione allo studio o compromettere la capacità di fornire il consenso informato

20. Paziente di sesso femminile in stato di gravidanza o in corso di allattamento al seno

TRATTAMENTO IN STUDIO

Al momento dell'arruolamento, i pazienti verranno randomizzati a ricevere:

- Regime 1 : R-DHAP x 2, ristadiazione, mobilizzazione e raccolta delle cellule staminali periferiche , R-DHAP x 2 , ristadiazione comprensiva di PET
- Regime 2 : Bortezomib + R-DHAP x 2, ristadiazione, mobilizzazione e raccolta delle cellule staminali periferiche, bortezomib + R-DHAP x 2 , ristadiazione comprensiva di PET

Regime 1 : R-DHAP

Versione "out-patient "

- Rituximab 375 mg/mq ev giorno 0 o1
- Cisplatino 100 mg/mq ev in infusione di 6 ore giorno 1
- Citarabina 2000 mg/mq in infusione di 3 ore ev giorno 2 e 3
- Desametasone 40 mg giorni 1-4
- Pegfilgrastim 6 mg sc monodose 24 ore dopo il termine della chemioterapia oppure G-CSF dal giorno 5 fino alla raccolta delle cellule staminali (ciclo II o III)
- Rituximab 375 mg/mq ev 24 ore prima dell'aferesi quale "purging in vivo "

Regime 2: B-R-DHAP

Versione "out-patient "

- Rituximab 375 mg/mq ev giorno 0 o1
- Bortezomib 1.5 mg/mq SC giorno 1 e giorno 4
- Cisplatino 100 mg/mq ev in infusione di 6 ore giorno 1
- Citarabina 2000 mg/mq in infusione di 3 ore ev giorno 2 e 3
- Desametasone 40 mg giorni 1-4
- Pegfilgrastim 6 mg sc monodose 24 ore dopo il termine della chemioterapia oppure G-CSF dal giorno 5 fino alla raccolta delle cellule staminali (ciclo II o III)
- Rituximab 375 mg/sqm ev 24 ore prima dell'aferesi quale "purging in vivo "

Il trattamento R-DHAP o BR-DHAP verrà ripetuto ogni 28 giorni

Mobilizzazione e aferesi

La mobilizzazione delle cellule staminali periferiche è prevista dopo il II o III ciclo di R-DHAP o BR-DHAP , con rituximab pre-aferesi , si raccomanda la raccolta di almeno 3×10^6 cells CD34+/kg L'aferesi dopo il terzo ciclo dovrebbe essere riservata ai pazienti con infiltrazione midollare da parte del linfoma , previa conferma della

negativizzazione del midollo dopo il secondo ciclo

Risposta finale (valutazione pre-ASCT)

La valutazione della risposta pre-ASCT deve essere effettuata dopo i 4 cicli R-DHAP o BR-DHAP con:

- ECOG performance status, esame fisico
- Ematochimici completi
- Campione di sangue periferico per studi biologici
- Biopsia osteomidollare e aspirato midollare (se positivi al baseline)
- TAC collo, torace, addome e pelvi
- PET total body (obbligatoria)

I pazienti responsive (in risposta parziale o complete) dopo quattro cicli di terapia, verranno avviati alla chemioterapia di consolidamento con trapianto di cellule staminali.