

LINFOMA MANTELLARE – Raccomandazioni SIE

PREMESSA

Negli ultimi 10 anni un certo numero di linee-guida sono state sviluppate in ambito ematologico da varie società scientifiche e organismi nazionali e internazionali, con notevoli richieste di tempo e risorse. Spesso, tuttavia, le raccomandazioni proposte da queste linee-guida non possono essere accolte nella nostra pratica clinica perché non sufficientemente aggiornate o per differenze sostanziali negli aspetti regolatori e nelle “abitudini” cliniche. Per queste ragioni, la SIE ha adottato il metodo ADAPTE per semplificare lo sviluppo di RACCOMANDAZIONI mirate alla pratica clinica: tale metodo prevede una ricerca e selezione delle linee-guida aggiornate disponibili e, successivamente, la “revisione” delle raccomandazioni proposte da tali linee-guida: tale revisione viene effettuata prima da parte di un gruppo ristretto di esperti (Working Group) quindi da parte di un gruppo allargato di esperti (Gruppo di Validazione). Il processo si basa, come per il metodo GRADE, sulle DOMANDE cliniche (PICO) fondamentali. Il formato di presentazione delle raccomandazioni invece, sarà algoritmico, poiché le raccomandazioni saranno “portatili” e “navigabili”, ovvero disponibili sul sito Web della SIE e scaricabili come APP, al fine di diffonderle e renderle applicabili nella pratica clinica. Le raccomandazioni per la pratica clinica hanno lo scopo di migliorare l’appropriatezza delle azioni cliniche e di favorire l’uso adeguato dei principali regimi di trattamento. Nello specifico, queste raccomandazioni vogliono offrire ai membri SIE uno strumento di supporto alla gestione pratica dei pazienti con MCL, suggerendo quali trattamenti da preferire per la prima linea e quali elementi clinici (es. classificazione di fitness geriatrica FIL) e molecolari/immunoistochimici (es. espressione SOX11) impiegare per ottimizzare le decisioni. Nella scelta di raccomandare trattamenti non autorizzati al momento in Italia, i Working Group della SIE hanno adottato finora l’atteggiamento condiviso dalle altre società scientifiche internazionali, ovvero

- 1) l’INDIPENDENZA delle RACCOMANDAZIONI EVIDENCE-BASED dagli aspetti REGOLATORI: le terapie non autorizzate vengono segnalate con colori e flag evidenti nelle flow-chart e tali mark sono aggiornati con tempismo in caso di cambiamenti degli AIC.
- 2) la contestuale raccomandazione di TERAPIE ALTERNATIVE ON LABEL

DOMANDE CLINICHE

Le presenti raccomandazioni sono volte a rispondere alle seguenti domande:

- a) Per quali pazienti con MCL va considerato un periodo di watchful wait?
- b) Qual è il trattamento di induzione più appropriato per i pazienti con MCL candidati a ASCT?
- c) Qual è il trattamento (di 1° linea) più appropriato per i pazienti con MCL non candidati a ASCT?
- d) E’ appropriato il mantenimento con Rituximab?

LINFOMA MANTELLARE – Raccomandazioni SIE

LINEE-GUIDA

Sono state identificate 10 linee-guida, prodotte dal 2013 ad oggi: GEL-TAMO, Alberta, Princess-Margaret, BHS (2012), ESMO (2014), BHS Belgio (2016), NICE (2016), MD-Anderson (2015), NCCN (2017), UptoDate (2017). Abbiamo verificato le raccomandazioni per le quali c'era la concordanza di un alto numero di linee-guida e verificato le ragioni dell'assegnazione di ranking di priorità differenti ai trattamenti. Sono inoltre stati considerati trattamenti non raccomandati dalle linee-guida selezionate (RBAC) in ragione dei nuovi dati clinici presentati (Visco 2017).

RACCOMANDAZIONI

- 1) Il watchful wait va considerato unicamente nel sottogruppo di pazienti con MCL asintomatico e che si prevede possa avere un andamento "indolente", ovvero due categorie di pazienti:
 - a. I pazienti con variante leucemizzazione/splenomegalia, che tipicamente non presentano linfadenomegalie.
 - b. I pazienti con espressione linfonodale diffusa ma basso indice proliferativo (Ki67<10%), SOX11 negativi e IgVH mutati: nei soggetti anziani il watchful wait potrebbe garantire un buon bilanciamento tra rischi e benefici.
- 2) Il trattamento iniziale per i pazienti candidati a terapia ad alte dosi (ASCT) è preferibilmente RDHAP/RCHOP (3+3) o, alternativamente, RDHAPx4.
- 3) Il trattamento iniziale per i pazienti non candidati a terapia ad alte dosi (ASCT) è RB negli anziani unfit o frail, mentre RBAC500 appare preferibile negli anziani fit. Opzioni alternative sono RCHOP e VRCAP§ per gli anziani fit/unfit e R-Lenalidomide§ negli anziani frail.
- 4) Il mantenimento con Rituximab§ è appropriato per i pazienti che ricevono un trattamento di prima linea con RCHOP.

Note: § Farmaco off label in Italia in questa indicazione

EVIDENZA

RACCOMANDAZIONE n° 1 – WATCHFUL WAIT

Non c'è una definizione "standard" condivisa di MCL "indolente", pertanto le linee-guida non forniscono indicazioni nette nè consistenti. E' noto che la porzione di pazienti con espressione non-linfadenomegalica, e tipicamente caratterizzati da splenomegalia e leucemizzazione, hanno un andamento clinico favorevole anche senza citoriduzione. Inoltre, gli studi retrospettivi hanno indicato come predittori di un andamento clinico indolente (sopravvivenza a 5 anni>70%) il Ki67%< 10% (Determan 2008 Blood: European MCL Network) o < 30% (Hoster 2006 JCO,

LINFOMA MANTELLARE – Raccomandazioni SIE

European MCL Network), l'assenza di espressione di SOX11 e lo stato ipermutato di IGVH (Fernandez 2010 Cancer Res).

In assenza di studi clinici comparativi, la raccomandazione di considerare un periodo di osservazione clinica senza trattamento nei pazienti di cui sopra è basata su un confronto indiretto tra rischi e benefici del watchful wait rispetto alla chemioimmunoterapia ed è perciò una raccomandazione di grado C (evidenza consistente ma di livello II ma indiretta).

RACCOMANDAZIONE n° 2 – INDUZIONE

Le linee-guida danno universalmente indicazione ad impiego di AraC nell'induzione dei candidati ad ASCT. In particolare, lo schema RCHOP/RDHAP (3+3) (Delarue 2013 Blood: studio GELA) viene raccomandato da un numero consistente di linee-guida (NCCN, MD Anderson, BHS, Alberta, Princess Margaret) e viene spesso applicato anche nella pratica clinica in Italia. ESMO 2014 e GELTAMO 2013 raccomandano di alternare RCHOP con HD AraC. Una variante con RDHAP x 4 viene inclusa nella lista dei trattamenti raccomandati da NCCN.

In assenza di studi prospettici comparativi tra i vari trattamenti di induzione, il confronto tra i trattamenti di induzione proposti dalle varie linee-guida tiene conto del rapporto tra frequenza di risposta e tossicità e della diffusione/applicabilità del trattamento. La raccomandazione è di grado C per assenza di studi comparativi tra i vari schemi AraC based disponibili.

RACCOMANDAZIONE n° 3 – PRIMA LINEA

La maggior parte delle linee-guida (NCCN, UpToDate, BHS, Alberta, ESMO, GEL-TAMO) raccomanda RB come trattamento di prima linea per i pazienti non candidati a ASCT. L'evidenza a supporto consiste di due studi randomizzati BR vs RCHOP (Rummel 2013 Lancet; Flinn 2014 Blood). Il grado di questa raccomandazione può essere considerato grado B poiché evidenza a supporto è di livello I per disegno dello studio, consistenza tra gli studi e per entità del beneficio (migliore risposta migliore tollerabilità).

Tuttavia, un recente studio italiano di fase II di buona qualità (Visco 2017 Lancet Hematol) ha evidenziato come l'integrazione di RB con AraC (RBAC500) garantisce ottime sopravvivenza (80% a 3 anni) e tollerabilità (discontinuation rate per tossicità 3/57) negli anziani fit e unfit. Pertanto, il WG ha considerato questa opzione preferibile a RB negli anziani fit. Il grado di questa raccomandazione è C poiché si basa su confronto indiretto degli endpoints tra RBAC500 e RB.

Alcune linee-guida considerano RCHOP un'opzione terapeutica, anche se inferiore a RB (BHS, GELTAMO, BHS, ESMO, UpToDate, NCCN). VRCAP (Robak 2015 NEJM) inclusiva di Bortezomib, viene considerata un'opzione solo da NCCN e BHS. Pertanto, tali opzioni terapeutiche sono state mantenute come opzionali.

In prima linea Rituximab-Lenalidomide è in grado di garantire discrete PFS (75% a 3 anni) così come evidenziato in modo consistente da uno studio di fase II (Ruan 2015 NEJM). Pertanto, ugualmente a quanto raccomandato da NCCN, R-Lenalidomide viene pertanto considerata

LINFOMA MANTELLARE – Raccomandazioni SIE

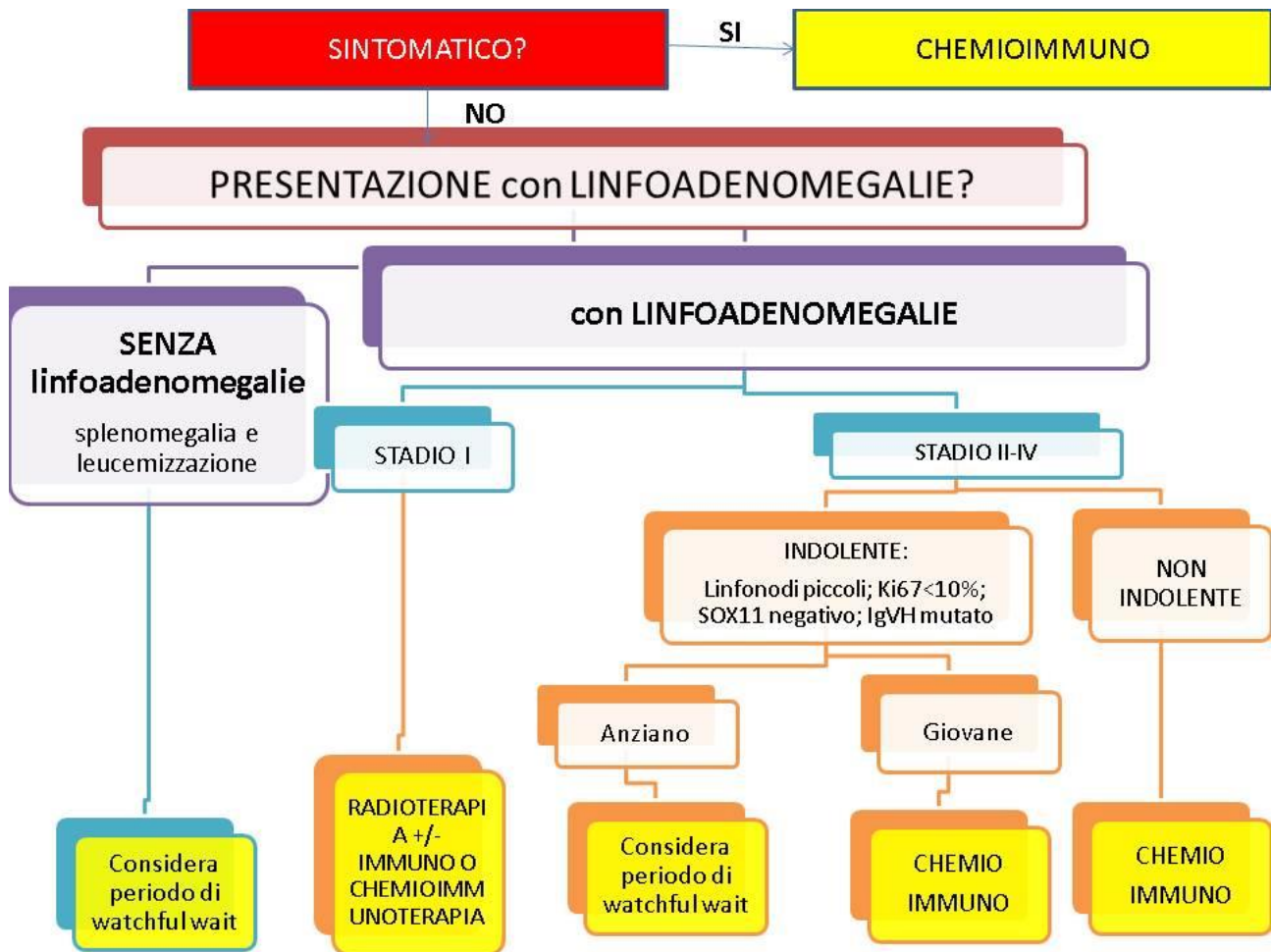
un'opzione terapeutica accettabile, ma il WG ha ritenuto che sia da considerare in prima linea unicamente per gli anziani frail.

RACCOMANDAZIONE n° 4 – MANTENIMENTO

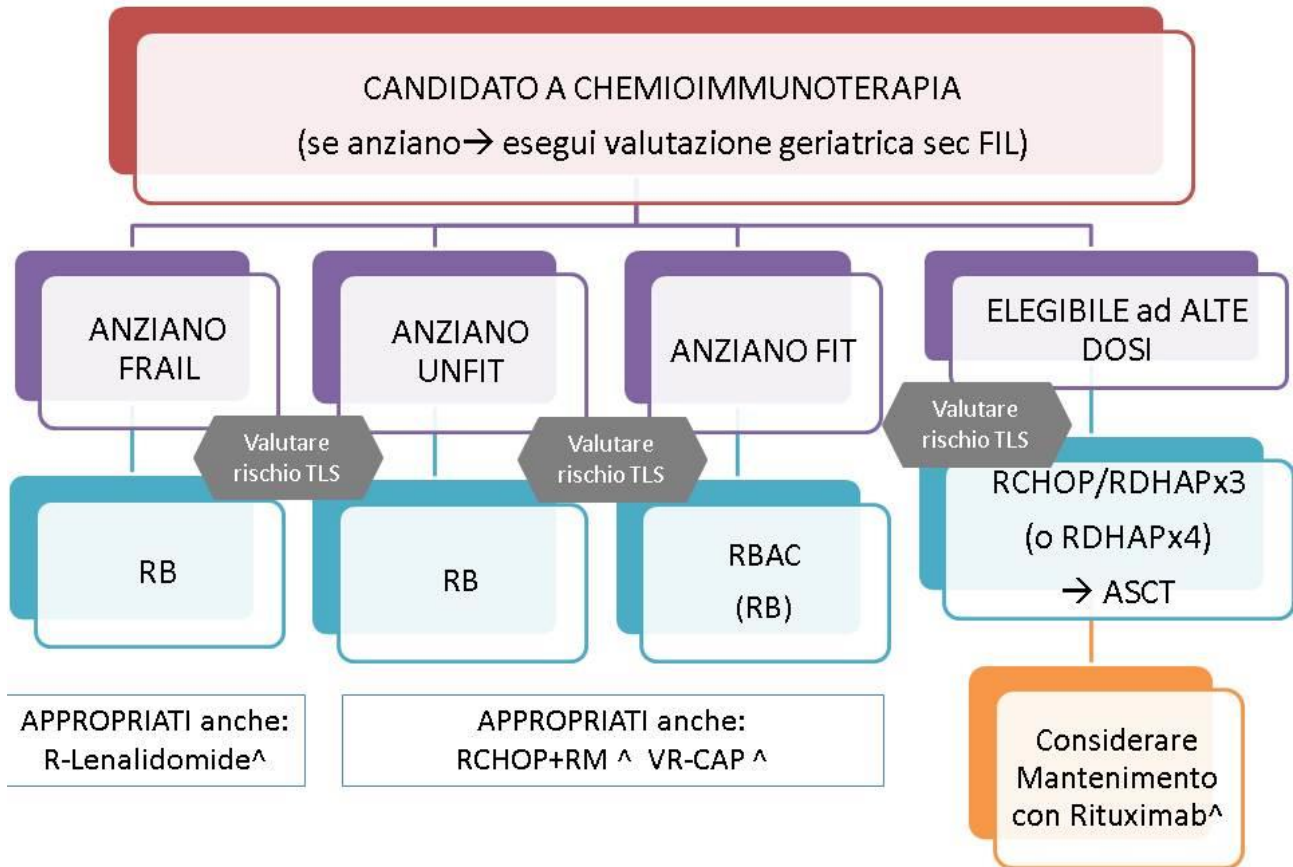
La maggior parte delle linee-guida raccomanda il mantenimento con Rituximab dopo il trattamento di prima linea con chemioimmunoterapia. L'evidenza di un netto prolungamento della PFS deriva da uno studio randomizzato di ampie dimensioni e ben rappresentativo della popolazione reale di MCL (età mediana 70 anni). Tuttavia, il braccio dello studio assegnato a RCHOPx8 senza mantenimento ha evidenziato PFS incredibilmente basse rispetto ai trattati con R-fluda senza mantenimento (Kluin-Nelemans 2012 NEJM). Inoltre, recentemente, uno studio clinico randomizzato non ha evidenziato miglioramento della PFS a 5 anni aggiungendo il mantenimento con Rituximab a RB (Rummel 2016 ASCO – MAINTAIN trial). In ragione della discordanza tra gli studi clinici, il WG ha considerato di NON raccomandare universalmente il mantenimento con Rituximab, bensì di considerare l'impiego off-label di Rituximab q2mo x 2 anni unicamente dopo RCHOP.

Il beneficio del mantenimento con Rituximab dopo ASCT è evidenziato da uno studio clinico randomizzato (Le Gouill 2016 Blood - studio LyMa), e raccomandato (category 1) da NCCN. Tuttavia, il WG ha ritenuto che questa evidenza isolata non consenta di fornire un'indicazione universale per la pratica clinica.

LINFOMA MANTELLARE – Raccomandazioni SIE



LINFOMA MANTELLARE – Raccomandazioni SIE



^ Lenalidomide e Bortezomib sono off-label in 1° linea. Rituximab è off-label in mantenimento. Al 5.5.2017.