



Appropriatezza terapeutica nella gestione clinica del neuroblastoma: *il ruolo dell'immunoterapia*

Loredana Amoroso • Genova, Aurora Castellano • Roma
Roberta Castriconi • Genova, Massimo Conte • Genova
Andrea Di Cataldo • Catania, Franca Fagioli • Torino
Alberto Garaventa • Genova, Roberto Luksch • Milano
Carla Manzitti • Genova, Mirco Ponzoni • Genova,
Annalisa Tondo • Firenze, Elisabetta Viscardi • Padova

Il dinutuximab beta (Qarziba) è un anticorpo monoclonale anti GD2 che attiva il complemento e la citotossicità cellulare.

Questo farmaco è stato ampiamente sperimentato nel neuroblastoma in diversi studi di fase I e II e III dimostrando attività nei pazienti con malattia residua e un miglioramento dell'EFS e dell'OS nei pazienti trattati in prima remissione e nei recidivati-refrattari con un profilo di tossicità importante ma gestibile con le opportune cautele. Dinutuximab è l'unico farmaco pediatrico ad aver ottenuto l'Innovatività (fino al 31/7/2021).

Secondo la determina del 31 luglio 2018: Qarziba è indicato nel trattamento del neuroblastoma ad alto rischio in pazienti a partire dai 12 mesi di età che siano stati precedentemente sottoposti a chemioterapia di induzione conseguendo almeno una risposta parziale, seguita da terapia mieloablativa e trapianto di cellule staminali emopoietiche, nonché in pazienti con storia clinica di neuroblastoma recidivante o refrattario, con o senza malattia residua. Prima del trattamento del neuroblastoma recidivante, qualsiasi malattia in fase di progressione attiva dovrebbe essere stabilizzata mediante altre misure adeguate. In pazienti con una storia clinica di malattia recidivante/ refrattaria e in pazienti che non abbiano conseguito una risposta completa dopo una terapia di prima linea, «Qarziba» deve essere associato a terapia con interleuchina-2 (IL-2).

Sulla base di un incontro svoltosi a Firenze il 14/2/2019 e di una seguente discussione collegiale abbiamo tratto e condiviso le seguenti indicazioni per l'utilizzo del Qarziba nel trattamento del neuroblastoma e abbiamo sottolineato la necessità di riportare nel registro AIFA tutti i casi trattati e documentare con l'apposita scheda da inviare al centro di Genova (allegata).

QARZIBA verrà utilizzato nel trattamento del neuroblastoma ad alto rischio in pazienti a partire dai 12 mesi di età alla diagnosi nei casi :

A:1) siano stati precedentemente sottoposti a chemioterapia di induzione seguita da terapia mieloablativa e trapianto di cellule staminali e radioterapia sul letto tumorale, conseguendo una risposta completa,

2) siano stati precedentemente sottoposti a chemioterapia di induzione seguita da terapia mieloablativa e trapianto di cellule staminali e radioterapia sul letto tumorale, conseguendo una risposta parziale

B:1) pazienti con storia clinica di neuroblastoma recidivante o refrattario trattati in precedenza con terapia mieloablativa e trapianto di cellule staminali con o senza malattia residua ma che abbiano ottenuto almeno una stabilizzazione di malattia.

Nel primo gruppo il Qarziba verrà somministrato alla dose di 10 mg/m²/die per 10 giorni in infusione continua di 24h secondo lo schema classico preceduto da acido cis retinoico alla dose di 160 mg /m² die per 14 gg e da una pausa di 10 gg ..

Nel secondo e terzo gruppo Qarziba verrà somministrato alla dose di 10 mg/m²/die per 10giorni in infusione continua/24h secondo lo schema classico del protocollo Long Term Infusion (LTI)preceduto da IL2 e seguito dall'acido cis retinoico , ovvero l'IL-2 deve essere somministrata mediante iniezioni sottocutanee alla dose di 3×10E6 IU/m²/die, per 2 periodi di 5 giorni consecutivi, per una dose complessiva di 30×10E6 IU/m² per ciclo. Nel primo ciclo di 5 giorni l'IL2 è somministrata da sola e deve iniziare 7 giorni prima della prima infusione di dinutuximab beta, e il secondo ciclo di 5 giorni deve iniziare dopo 2 giorni di pausa insieme all'infusione di dinutuximab beta (giorni da 1 a 5 di ciascun ciclo di dinutuximab beta). Il Qarziba verrà somministrato alla dose di 10 mg/m²/die per 10 giorni in infusione continua/24h quindi seguirà l' Acido cis retinoico a 160 mg /m² die per 14 gg . Il trattamento si ripeterà per 5 cicli totali

Nei pazienti di peso inferiore a 12 kg Qarziba e IL 2 le dosi dei farmaci verranno calcolate pro kg ovvero Qarziba 0,33 mg /kg/ die e IL2 100000 U /kg .Non vi sono variazioni nella dose di acido cis retinoico

La revisione critica degli International Neuroblastome Response Criteria del 2017, rende più precisi i criteri di risposta.

In particolare, la valutazione della risposta alle cure nel neuroblastoma, al contrario di altri tumori, si avvale di diversi parametri:

- criteri RECIST versione 1.1 (valutazione su tumore primario e metastasi a visceri, linfonodi e soft tissues). La valutazione viene effettuata su un unico parametro, cioè diametro massimo delle lesioni target,
- risposta scintigrafica con I123-mIBG sul tumore primitivo e sullo scheletro utilizzando uno score riconosciuto dalla comunità scientifica internazionale (SIOPEN/Curie). Se il tumore è non captante I-mIBG si raccomanda l'esecuzione della FdG-PET (con risposta in %). Per la scintigrafia I123-mIBG l'imaging standard è la scansione planare total-body, ma è raccomandata la scansione con acquisizioni SPECT o SPECT/CT, che rende immagini più accurate e produce un risultato oggettivo e non soggettivo,
- risposta a livello osteomidollare è valutata con istologia e citologia (IHC e immunocitologia raccomandate) e, se l'infiltrato neoplastico è ≤ 5 %, si definisce "minimal disease". La minimal disease è una risposta nella quale la percentuale di infiltrazione è diminuita (anche nei casi negativi ab initio, sempre che sia ≤ 5 %). Le raccomandazioni suggeriscono l'esecuzione di 2 biopsie e 2 aspirati; per l'esame IHC è utile testare almeno 2 anticorpi. Per l'immunocitologia è bene usare almeno 3 x 10E6 cellule per aspirato, con anti-GD2 (o altro MoAb se anti-GD2 dubbio),
- la catecolamine urinarie non sono state più incluse nella valutazione della risposta, anche se vengono ancora dosate nella pratica clinica e sono utili per il follow-up del paziente.

Il giudizio di overall response comprende la complete remission, la partial response, la stable disease e la progressive disease; non esiste più la VGPR.

Per quanto riguarda la stabilità della malattia, i partecipanti a questa discussione ritengono opportuno, ai fini dell'eleggibilità al trattamento con immunoterapia, inserire un criterio temporale per cui un paziente deve essere considerato con stable disease; si intende pertanto stable disease la stabilità di malattia tra due valutazioni successive eseguite a distanza di almeno 2 mesi (totale 4 mesi di SD).

In caso di recidiva di malattia dopo precedente trattamento con Dinutuximab, prima di decidere se trattare o meno con Qarziba, sarebbe auspicabile una rivalutazione della espressione del GD2, perché gli studi preclinici e quelli effettuati in vivo su pazienti trattati per la prima volta con immunoterapia o in cui è stato effettuato un re-challenge con l'anticorpo hanno dimostrato che i neuroblasti possono modificare il loro assetto antigenico e perdere/ridurre l'espressione di GD2. Inoltre, diversi studi già pubblicati o in corso di valutazione (tra cui anche lo studio LTI di SIOPEN nei pazienti refrattari/ricaduti) dimostrano che esiste una correlazione significativa tra assetto immunologico dell'ospite (ad es. assetto kir delle cellule NK) e risposta al trattamento con anti-GD2, per cui sarebbe importante valutare l'assetto immunologico e il dosaggio anticorpi anti GD2.

