



Percorso Terapeutico

A cura del Gruppo di Studio Linfoma Rete
oncologica Piemonte e Valle d'Aosta

Anno 2024

-

SOMMARIO

Linfoma di Hodgkin	Pag. 3
Macroglobulinemia di Waldenström	Pag. 11
Linfomi Indolenti Non Follicolari - FL	Pag. 14
Linfoma Follicolare	Pag. 18
Linfoma Primitivo del Mediastino - DLBCL Gey Zone	Pag. 22
Linfomi Primitivi dell'Osso - PBoL	Pag. 24
Linfomi Primitivi del Testicolo	Pag. 24
Linfomi Primitivi della Mammella - PBL	Pag. 25
Linfomi Primitivi del Sistema Nervoso Centrale - PCNSL	Pag. 26
Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B - DLBCL	Pag. 29
High Grade B cell Lymphoma - HGBL	Pag. 35
Linfoma di Burkitt	Pag. 36
Linfomi nei pazienti con immunodeficit	Pag. 37
Linfoma Mantellare - MCL	Pag. 42
Linfomi T	Pag. 46
Malattia di Castleman - CD	Pag. 52
Leucemia Linfatica Cronica - CLL	Pag. 57
Leucemia LGL	Pag. 61
Hairy Cell Leukemia - HCL	Pag. 62

LINFOMA DI HODGKIN

INQUADRAMENTO PROGNOSTICO

INTERNATIONAL PROGNOSTIC INDEX FOR HODGKIN LYMPHOMA (Hasenclever)

Fattori di rischio:

- stadio IV
- sesso maschile
- Età ≥ 45
- $Hb \leq 10.5$ g/dL
- $GB \geq 15 \times 10^9/l$
- Linfocitopenia ($< 0.8 \times 10^9/l$ o 6%)
- Albumina ≤ 4 g/dl

STADI LOCALIZZATI I E II: MALATTIA FAVOREVOLE O SFAVOREVOLE (secondo GHSG):

- Bulky mediastinico
- Malattia extranodale
- VES > 50 senza sintomi B
- VES > 30 con sintomi B
- ≥ 3 sedi linfonodali

Definizione del Bulky: massa superiore 1/3 diametro toracico misurato a livello di T5-T6 o qualunque lesione di diametro ≥ 10 cm^{2,3}

VALUTAZIONE INTERIM PET

Interim PET total body dopo due cicli di chemioterapia mandatoria per i pazienti con malattia localizzata sfavorevole o avanzata.

LINFOMA DI HODGKIN A PREDOMINANZA LINFOCITARIA

TERAPIA PRIMA LINEA

- Stadio IA - IIA senza fattori di rischio: RT involved site [L]^[1][SEP]
- Stadio IB o I - IIA bulky: R-ABVD (648)+ RT
- Stadio avanzato (IIB, III, IV): Rituximab-CHOP/ R-ABVD (648)

TERAPIA DI SECONDA LINEA [L]^[1][SEP]

- Se possibile: ripetere biopsia per escludere shift a linfoma aggressivo. [L]^[1][SEP]
- Recidiva asintomatica: Osservazione [L]^[1][SEP]
- Pazienti sintomatici Giovani: Rituximab + Chemioterapia +/- ASCT (648)
- Altri casi: R-Bendamustina, Rituximab monoterapia (648) [L]^[1][SEP]

LINFOMA DI HODGKIN CLASSICO

I LINEA PAZIENTE GIOVANE⁶⁻¹³

Stadio I – Il favorevoli (secondo GHSG): 2 cicli ABVD + RT involved-site 20 Gy [L]^[1][SEP]

Stadio I – Il sfavorevoli: 4 cicli ABVD + RT involved-site 30 Gy. [L]^[1][SEP]

Interim PET dopo 2 cicli:

Se PET2 + (DS 4-5) discussione GIC per shift a e-BEACOPP2 cicli + RT30 Gy

Controllo PET al termine dei 4 ABVD prima di RT nei pazienti con PET2- ed eventualmente anche TAC

Stadi IIB-III-IV:

- 6 cicli ABVD + eventuale RT involved-site 30 Gy su iniziali sedi bulky da valutare su singolo caso sulla base del residuo TC (> 2.5 cm) al termine della CHT
- BV-AVD (1.2 mg/kg) 6 cicli (stadio IV se non possibile Bleomicina, se possibile discussione GIC) poi eventuale RT consolidamento (nello studio ECHELON-1 alcuni pazienti sono stati radiotrattati)
- 6 cicli N-AVD (off label)
- 4 cicli BrECADD (off label)

Interim PET dopo 2 cicli ABVD mandatoria:

- De-escalation ad AVD nei casi PET2- (DS 1-3)
- Cambio di terapia nei casi PET2+ (DS 4-5) con malattia avanzata: BEGEV + ASCT oppure e-BEACOPP.
- Interim PET dopo 2 cicli BV-AVD non prevista nello studio ECHELON1 e dalle linee guida NCCN 2024, ma consigliata con discussione collegiale nei casi DS4 e soprattutto DS5

Controllo TC/PET al termine di 6 cicli ABVD

Singola riattivazione PET al termine di 6 cicli ABVD (discussione collegiale):

- se possibile biopsia
- Considerare RT
- Eventuale shift a salvataggio

II LINEA PAZIENTE GIOVANE

Recidiva localizzata tardiva (>5 anni) se sede diversa dalla diagnosi: considerare ABVD (da valutare dose cumulativa antraciclina) +/- RT

Recidiva estesa e/o precoce:

BEGEV 2 cicli.

- PET negativa dopo 2 cicli BEGEV procedere al trapianto dopo 1 o 2 ulteriori cicli
- PET positiva: Brentuximab (addendum)
- se PET+ persistente dopo Brentuximab: anti PD1 (addendum) e/o RT, Bendamustina (648), ASCT +/- RT
- Considerare trapianto allogenico
- Eventuale inserimento in studi clinici
- Consolidamento BV post ASCT: addendum

Recidiva post ASCT:

- Brentuximab+/- allogenico^{[1][2]}
- Malattia persistente dopo BV: Anti PD1 (addendum) +/-allogenico
- Bendamustina (648) +/- allogenico
- Considerare consolidamento RT se in sede non precedentemente irradiata

Recidiva post allogenico:

- Brentuximab (addendum)
- Bendamustina (648)
- RT se malattia localizzata in sede non precedentemente trattata
- Inserimento in studi clinici

Se CR in corso di terapia con AntiPD1 considerare sospensione dopo 2 anni

Indicazione al trapianto allogenico in caso di refrattarietà ad anti PD1 o recidiva in corso di tale terapia previa chemioterapia che sfrutti effetto chemiosensibilizzante di AntiPD1

ADDENDUM ALL'USO DEL BRENTUXIMAB VEDOTIN (BV)**Indicazioni approvate da scheda tecnica e rimborsabili:****• Trattamento in prima linea**

BV (1.2 mg/kg) è indicato in combinazione con doxorubicina, vinblastina e dacarbazina (AVD) per pazienti adulti non precedentemente trattati affetti da linfoma di Hodgkin (HL) CD30+ in Stadio IV non candidabili a terapia con Bleomicina. Trattamento con G.CSF mandatorio

• Trattamento in recidiva

Pazienti adulti affetti da linfoma di Hodgkin recidivante o refrattario alla dose di 1.8 mg/kg ogni 3 settimane: in seguito ad ASCT;

in seguito ad almeno due precedenti regimi terapeutici, quando ASCT o polichemioterapia non sono opzioni terapeutiche. Possibile beneficio al fine di raggiungimento di RC pre-ASCT (discussione GIC).

Indicazioni non rimborsabili AIFA (richieste off label)**• Consolidamento post ASCT (indicazione approvata EMA)**

BV è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da HL CD30+ ad aumentato rischio di recidiva o progressione in seguito ad ASCT con **almeno 2 fattori di rischio alla recidiva** (*Recidiva precoce, RP/SD pre ASCT, malattia extranodale, sintomi B, ≥ 2 linee salvataggio*).

• Uso nel setting post-Allogenico:

Utilizzo di BV post-allogenico: vi sono evidenze non numerose di efficacia e di sicurezza senza rischio di incremento della GVHD.

ADDENDUM ALL'UTILIZZO DEI CHECKPOINT INHIBITORS (ANTI PD1)**Nivolumab:**

rimborsabile con indicazione:monoterapia dei pazienti con linfoma di Hodgkin recidivato o refrattario post ASCT e post Brentuximab.

Pembrolizumab:

ricidiva dopo autotrapianto o a seguito di almeno 2 precedenti terapie quando ASCT non è un'opzione di trattamento.

- Gestione della tossicità da anti PD1 (linee guida 2020 AIOM)
- Se possibile, valutazione secondo criteri di risposta RECIL
- L'utilizzo dei farmaci anti PD1 è da considerarsi con cautela nei pazienti anziani

PAZIENTE ANZIANO

I LINEA

FIT

- Trattamento analogo ai giovani (omissione della Bleomicina ab inizio o dal III ciclo se PET2 negativa)
- BV-AVD (in indicazione stadio IV non candidabili a Bleomicina, ma non dimostrato chiaro vantaggio in PFS nell'analisi di sottogruppo studio Echelon 1): consigliata discussione GIC
- BV-AVD sequenziale (L648)
- N-AVD (off labe)

UNFIT:

- MBVD (off label), AVD, ABVD low dose, VEPEMB, C-MOPP, P-VAG

II LINEA

FIT:

- Chemioterapia ad intensità ridotta
- Inserimento in studi clinici
- Brentuximab (dopo 2 linee)
- Bendamustina (648 dopo 2 linee)
- anti PD1 (addendum)

UNFIT:

- Bendamustina (648)
- Brentuximab (dopo 2 linee)
- Gemcitabina
- Chemioterapia orale

VALUTAZIONE TOSSICITA' TARDIVE

	Esame	Fine terapia	Terapia eseguita	Cadenza
Ipotiroidismo	TSH	5 anni	Se RT	annuale
K Tiroide	Eco tiroidea	5 anni	Se RT	Ogni 3-5 anni
Cuore	ECG + Ecocardio ECG + ecocardio	5 anni 5 anni	Se RT Se RT>30GY /Antraciclina >300 mg	Ogni 5 anni Ogni 2-3 anni
Polmone	Spirometria con TLC/DLCO	5anni	Se terapia con Bleo, BV, antiPD1	Se patologica
K mammella	RMN/mam mografia	8 anni (eta> 25 anni)	Se RT toracica	Annuale
Dislipidemia	Colesterolo , HDL, Trigliceridi	5 anni	Dopo chemio e/o RT	Ogni 3 anni

Bibliografia:

1. A Prognostic score for advanced Hodgkin's disease. Hasenclever, D. Number 21, 1998 , The New England Journal of Medicine, Vol. Volume 339 .
2. Definition of bulky disease in early stage Hodgkin lymphoma in computed tomography era: prognostic significance of measurements in the coronal and transverse planes. Kumar, A. 2016, Haematologica , Vol. 101 (10), pp. 1237-1243.
3. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. Cheson, BD. 2014, J Clin Oncol 32:3059-3067., Vol. 32, pp. 3059-3067.
4. Stage I-II nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a multi-institutional study of adult patients by ILROG. Binkley, MS. 26, 2020, Blood, Vol. 135, pp. 2365-2374.
5. How I treat nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. Eichenouer, D. 2020, Blood. Consolidation Radiotherapy Could Be Safely Omitted in Advanced Hodgkin Lymphoma With Large Nodal Mass in Complete Metabolic Response After ABVD: Final Analysis of the Randomized GITIL/FIL HD0607 Trial. Gallamini, A. 33, 2020, Clin Oncol , Vol. 38, pp. 3905-3913.
6. Reduced treatment intensity in patients with early stage Hodgkin's Lymphoma. Engert A. 2010, N Engl J Med 363:640-52
7. Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. Andrè, M. 2017., J Clin Oncol J Clin Oncol 35:1786-1794., Vol. 35, pp. 1786-1794.
8. Positron Emission Tomography-Guided Treatment in Early-Stage Favorable Hodgkin Lymphoma: Final Results of the International, Randomized Phase III HD16 Trial by the German Hodgkin Study Group. Fuchs, M. 31, 2019, J Clin Oncol. , Vol. 37, pp. 2835-2845.
9. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. Borchmann, P. 2017, The Lancet, pp. 32343-7.
10. Interim Positron Emission Tomography Response-Adapted Therapy in Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Phase II Part of the HD0801 Study. Zinzani, PL. 2016, J Clin Oncol , Vol. 34, pp. 1376-1385. .
11. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. Johnson, P. 25, 2016, N Engl J Med, Vol. 374, pp. 2419-2429.
12. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. Connors J. 2018 N Engl J Med 378_331-44

- 13 First line Brentuximab Vedotin plus chemotherapy to improve overall survival in patients with stage III/IV classical Hodgkin lymphoma: an updated analysis of ECHELON1. Ansell S. 2022 J Clin Oncol 16: 7503
14. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. Santoro, A. 2007, Haematologica , Vol. 92, pp. 35-41.
15. Bendamustine in Combination With Gemcitabine and Vinorelbine Is an Effective Regimen As Induction Chemotherapy Before Autologous Stem-Cell Transplantation for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: Final Results of a Multicenter Phase II Study. Santoro, A. 2016, J Clin Oncol , Vol. 34, pp. 3293-3299.
16. Outcome of patients older than 60 years with classical Hodgkin lymphoma treated with front line ABVD chemotherapy: frequent pulmonary events suggest limiting the use of bleomycin in the elderly. Stamatoullas, A. 2, 2015, Vol. 170, pp. 179-84.
17. VEPEMB in elderly Hodgkin's lymphoma patients. Results from an Intergruppo Italiano Linfomi (IIL) study. Levis, A. 1, Annals Oncology, Vol. 15, pp. 123-28.
18. Phase 2 study of PVAG (prednisone, vinblastine, doxorubicin, gemcitabine) in elderly patients with early unfavorable or advanced stage Hodgkin lymphoma. Boll, B. 24, 2011, Vol. 118, pp. 6292-8.
19. Brentuximab vedotin administered to platinum-refractory, transplant-naïve Hodgkin lymphoma patients can increase the proportion achieving FDG PET negative status. Onishi, M. 4, 2015, Hematol Oncol., Vol. 33, pp. 187-91.
20. Brentuximab Vedotin in Transplant-Naive Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma: Experience in 30 Patients. Zinzani, PL. 2015, The Oncologist , Vol. 20, pp. 1413-16.
21. Results of a multicenter phase II trial of brentuximab vedotin as second-line therapy before autologous transplantation in relapsed/refractory Hodgkin Lymphoma. Chen, R. 12, 2015, Biol Blood Marrow Transplant, Vol. 21, pp. 2136-44.
22. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Mosckowitz, C. 2015, The Lancet.
23. Brentuximab vedotin in patients with Hodgkin lymphoma and a failed allogeneic stem cell transplantation: results from a named patient program at four Italian centers. Carlo-Stella, C. 3, 2015, The Oncologist , Vol. 20, pp. 323-8.
24. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multi-centre, multicohort, single-arm phase 2 trial. Younes, A. 2016, The Lancet Oncology, Vol. 17, pp. 1283-94.
25. Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 2-year follow-up of KEYNOTE-087. Chen, R. 2019, Blood.
26. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). Younes, A. 2017, Annals of Oncology , Vol. 28, pp. 1436-47.
27. Linee guida AIOM Gestione della tossicità da immunoterapia. 2021.

APPENDICE RADIOTERAPIA – LINFOMA DI HODGKIN

DOSI

- Earlyfavourable: 20 Gy
- EarlyUnfavourable: 30 Gy
- Advanced (bulky): 30 Gy
- Considerare dose escalation fino a 36-40 Gy in caso di residui PET+ focali dopo CT

VOLUMI

- ISRT o INRT secondo le linee guida ILROG¹
- Per una corretta identificazione del target di trattamento è indispensabile disporre di PET-TC e TC con mdc basali + TC con mdc al termine del trattamento sistemico. È fondamentale poter disporre della PET di rivalutazione dopo CT solo in caso di persistenza di residuo di malattia metabolicamente attivo.

PLANNING e TECNICA

- Si raccomanda il contornamento accurato di tutti gli organi a rischio. In caso di coinvolgimento mediastinico, è consigliabile contornare non solo il cuore in toto, ma anche le diverse sottostrutture (coronarie, camere cardiache, valvole), sfruttando gli atlanti già pubblicati ^{2,3}
- In caso di localizzazione mediastinica di malattia è fortemente raccomandata l'adozione di una tecnica ad elevato gradiente di dose, in base alle disponibilità tecnologiche dei diversi centri (IMRT-VMAT-RAPIDARC-TOMOTHERAPY)
- Se disponibile, considerare l'adozione di metodiche di controllo del respiro (DIBH).

Bibliografia:

1. Specht L, Yahalom J, Illidge T, et al. Modern Radiation Therapy for Hodgkin Lymphoma: Field and Dose Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:854-62.
2. Feng M, Moran JM, Koelling T et al. Development and validation of a heart atlas to study cardiac exposure to radiation following treatment for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:10-18
3. Duane F, Aznar MC, Bartlett F et al. A cardiac contouring atlas for radiotherapy. *Radiother Oncol* 2017;122:416422

MACROGLOBULINEMIA DI WALDENSTRÖM

Diagnosi

- Biopsia osteomidollare ed immunofenotipo: infiltrato di linfoplasmaciti CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+ e una componente sierica IgM
- Ricerca della mutazione MYD88L265P su midollo (laboratori di riferimento regionali: Novara e Torino Molinette), presente nel 90% dei casi, può essere utile per definire casi dubbi

Valutare

- sintomi B, organomegalia, sintomi da iperviscosità, neuropatia, edemi, rash, fenomeno di Raynaud, lesioni cutanee
- esame fondoscopico in caso di IgM elevate o sospetta iperviscosità
- EMG, visita neurologica e ricerca di anticorpi anti MAG e antiGM1 se si sospetta neuropatia (anche per MGUS IgM)
- test di Coombs, crioglobuline se sospetta anemia emolitica autoimmune
- NT proBNP, troponina T, microalbuminuria, biopsia adipe periombelicale se sospetta amiloidosi
- RMN e rachicentesi se sospetta sindrome di Bing-Neel

Motivi per iniziare un trattamento

Sintomi B, iperviscosità, adenomegalia bulky (> 5 cm), epatosplenomegalia sintomatica, infiltrazione d'organo, neuropatia periferica, anemia emolitica autoimmune, piastrinopenia autoimmune, crioglobulinemia sintomatica, nefropatia, amiloidosi, Hb <10 gr/dl, piastrine <100 x 10⁹/L, IgM>6000 mg/L

TERAPIA DI I LINEA

Nei pazienti asintomatici solo osservazione (WW)

IPERVISCOSITA'

- Se sintomi da iperviscosità: plasmaferesi terapeutica
- Se CM >5000 mg/L prima di terapia con rituximab: plasmaferesi profilattica per rischio FLARE

PAZIENTI CON BASSO TUMOR BURDEN

(essenzialmente citopenici, assenza di adenomegalie maggiori e senza necessità di rapido controllo di malattia):

- FIT: RCD x 6 cicli (Rituximab 375 mg/mq G1+ Ciclofosfamida 100 mg/mq po due volte al di G1→G5 + Desametasone 20 mg G1 ogni 21 giorni) o BR x 4-6 cicli (Rituximab 375 mg/mq G1, Bendamustina 90 mg/mq G1 e 2 ogni 28 giorni)
- UNFIT: RCD x 6 cicli o monoterapia con Rituximab x 8 dosi
- Nei pazienti con controindicazione a chemioterapia: Ibrutinib o Zanubrutinib

PAZIENTI CON ELEVATO TUMOR BURDEN

(adenomegalie maggiori, necessità di rapido controllo di malattia, iperviscosità sintomatica)

- FIT: BR x 4-6 cicli o regimi contenenti bortezomib (BDR)*
- UNFIT: BR a 70 mg/mq x 4 cicli e supporto con G-CSF
- Nei pazienti con controindicazione a chemioterapia: Zanubrutinib

*off label in prima linea

POLINEUROPATIA ANTI-MAG

In presenza di soli sintomi da PNP: monoterapia con rituximab 4 dosi settimanali + 4 dosi settimanali a distanza di due mesi. Autorizzato anche in assenza di malattia linfoproliferativa (MGUS IgM) secondo legge 648.

SINDROME DI BING-NEEL

- **Se candidabili a chemioterapia:**

- <65 anni: regimi chemioterapici indirizzati al SNC → rituximab in associazione ad alte dosi di citarabina e metotrexate e considerare consolidamento con trapianto autologo.
- >65 anni: BR a 70 mg/mq x 4 cicli + rachicentesi medicate

- **Se non candidabili a chemioterapia:** Zanubrutinib

AMILOIDOSI

In caso di presenza di amiloidosi cardiaca non indicata terapia con inibitori del BTK per scarsa efficacia, elevata tossicità e rischio di eventi cardiaci. Considerare piuttosto regimi contenenti rituximab e bendamustina o bortezomib.

TERAPIA DI II LINEA

Alla recidiva si consiglia di eseguire la ricerca delle mutazioni MYD88 e CXCR4 su midollo: se MYD88 WT o CXCR4 mutato la risposta attesa con ibrutinib è tardiva e poco profonda: in questi è preferibile considerare schemi alternativi (zanubrutinib o schemi basati su Bortezomib o BR)

Recidiva entro 12 mesi da schema contenente rituximab e chemioterapia: zanubrutinib o ibrutinib. In alternativa BDR.

Considerare trial clinico.

Recidiva >12 mesi: zanubrutinib o ibrutinib. In alternativa considerare schema contenente rituximab diverso da quello utilizzato alla diagnosi (BR, RCD, BDR)

PAZIENTI INTOLLERANTI A IBRUTINIB

In caso di tossicità maggiori (cardiache, emorragiche, infettive, ...) considerare il passaggio a nuovi inibitori del BTK (zanubrutinib)

LINEE SUCCESSIVE

- Considerare terapia attiva, non cross resistente (Bortezomib, BR, Rituximab in monoterapia) se paziente adeguato
- Considerare trials clinici

PAZIENTI GIOVANI

Valutare indicazione a trapianto autologo/allogeneico e impiego di nuovi farmaci in trial clinici se paziente MYD88 WT, CXCR4 mutato, recidiva precoce o fallimento di inibitore del BTK

BORTEZOMIB -INDICAZIONE SCHEDA TECNICA nella macroglobulinemia di Waldenström in monoterapia o in associazione a steroide e/o Rituximab per i pazienti affetti da macroglobulinemia di Waldenström in seconda osuccessiva linea di trattamento (secondo legge 648)

Bibliografia:

1. Kastritis E et al. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis,treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv41-iv50.
2. Dimopoulos M et al. How I treat Waldenstrom Macroglobulinemia. Blood 5/12/2019 vol 134,23.
3. Treon SP et al. Genomic Landscape of Waldenström Macroglobulinemia and Its Impact on

Treatment Strategies. *J Clin Oncol*. 2020 Apr 10;38(11):1198-1208.doi: 10.1200/JCO.19.02314.

4. Buske C. et al. Ibrutinib Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab for Waldenström's Macroglobulinemia: Final Analysis From the Randomized Phase III iNOVATE Study . *Journal of Clinical Oncology* 40, no. 1 (January 01, 2022) 52-62.
5. Castillo JJ et al. Multicenter prospective phase II study of venetoclax in patients with previously treated WM. *Blood* 2018; 132
6. Castillo JJ et al. Consensus treatment recommendations from the tenth international Workshop for Waldenström Macroglobulinemia . *Lancet Haemat* 2020; 7
7. Castillo JJ et al. Response and survival predictors in a cohort of 319 patients with Waldenström macroglobulinemia treated with ibrutinib monotherapy. *Blood Adv*. 2022
8. Castillo JJ et al. Venetoclax in Previously Treated Waldenström Macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2022
9. Castillo JJ et al. Long-term follow-up of ibrutinib monotherapy in treatment-naive patients with Waldenström macroglobulinemia. *Leukemia*. 2022
10. Dimopoulos MA et al., Zanubrutinib Versus Ibrutinib in Symptomatic Waldenström Macroglobulinemia: Final Analysis From the Randomized Phase III ASPEN Study. *Journal Clin Oncol*. 2023

-

LINFOMI INDOLENTI NON FOLLICOLARI

INDICAZIONI ALL'AVVIO DI TERAPIA

Malattia attiva secondo criteri GELF

- Più di tre sedi linfonodali, ciascuna > di 3 cm
- Masse bulky > di 7 cm
- Sintomi B (febbre, calo ponderale, sudorazione notturna)
- Splenomegalia
- Interessamento d'organo
- Versamento pleurico o ascitico
- Citopenia (leucociti < 1x10⁹/L, Hb < 10 gr/dl o PLT <100 x 10⁹/L)
- Leucemizzazione > 5,0 x 10⁹/L
- Anemia emolitica, neuropatia da CM IgM

LINFOMA LINFOPLASMOCITOIDE SENZA CM, MARGINALE NODALE

I LINEA

- Pazienti asintomatici: Watch and Wait
- Stadi localizzati: RT involved-site 24 Gy in alternativa il dosaggio 4 Gy può essere preso in considerazione in setting palliativo)
- Stadi avanzati: R-Bendamustina, , R-Chlorambucil (schema IELSG 19), R-CVP, Rituximab single agent se frail

LINEE SUCCESSIVE

- R-Benda, , Rituximab, R-CVP, R-Chlorambucil
- Zanubrutinib (dopo almeno una linea di immunoterapia con antiCD20)
- Stadi localizzati: considerare RT
- Considerare ASCT o clinical trial per pazienti giovani a cattiva prognosi

LINFOMA MARGINALE SPLENICO

HCV POS: visita epatologica/gastroenterologica per impostare terapia antivirale

HCV NEG o HCV POS senza risposta alla terapia antivirale:

- paziente asintomatico:
 - Watch and Wait
- paziente sintomatico:
 - Rituximab in monoterapia (375 mg/mq per 4-8 somministrazioni settimanali)
 - Considerare chemioimmunoterapia (R-Benda o R-CVP) in pazienti FIT con malattia sintomatica disseminata e/o sintomi costituzionali (possibile eseguire solo 4 cicli BR se ottenimento remissione completa MALT 2008-01)
 - Zanubrutinib (dopo almeno una linea di chemioimmunoterapia con antiCD20)
 - Splenectomia da preferire se dubbio diagnostico o sospetta trasformazione in alto grado; può essere considerata prima scelta nei casi senza sintomi B, con citopenia e con interessamento osteomidollare limitato*

LINFOMA MALT GASTRICO

DIAGNOSI, STADIAZIONE E DEFINIZIONE DEL RISCHIO

Esteso campionamento biptico, criteri WHO

- Ricerca HP (sierologia, breath test, antigene fecale), eventuale traslocazione t(11;18)
- EGDS, ecoendoscopia, TAC collo, torace ed addome
- Biopsia osteomidollare
- Mucosa Associated Lymphoid Lymphoma – International Prognostic Index (MALT-IPi)

Fattori di rischio:

- età > 70, LDH elevato, stadio III/IV

Gruppi di rischio

- Rischio basso (0 FdR)
- Rischio Intermedio (1 FdR)
- Rischio elevato (≥ 2 FdR)

STAGING OF EMZL OF THE STOMACH: COMPARISON OF DIFFERENT SYSTEMS

Lugano Staging System for Gastrointestinal Lymphomas		Lugano Modification of Ann Arbor Staging System	TNM Staging System Adapted for Gastric Lymphoma	Tumor Extension
Stage I	Confined to GI tract ^a			
	I ₁ = mucosa, submucosa	I _E	T1 N0 M0	Mucosa, submucosa
	I ₂ = muscularis propria, serosa	I _E	T2 N0 M0	Muscularis propria
I _E		T3 N0 M0	Serosa	
Stage II	Extending into abdomen			
	II ₁ = local nodal involvement	II _E	T1-3 N1 M0	Perigastric lymph nodes
	II ₂ = distant nodal involvement	II _E	T1-3 N2 M0	More distant regional lymph nodes
Stage IIE	Penetration of serosa to involve adjacent organs or tissues	II _E	T4 N0 M0	Invasion of adjacent structures
Stage IV ^b	Disseminated extranodal involvement or concomitant supradiaphragmatic nodal involvement		T1-4 N3 M0	Lymph nodes on both sides of the diaphragm/ distant metastases (eg, bone marrow or additional extranodal sites)
		IV	T1-4 N0-3 M1	

TERAPIA I LINEA

- Malattia localizzata HP+:
eradicazione (ricerca t(11;18))
EGDS + biopsie ogni 3-6 mesi per 1 anno dopo eradicazione, in seguito almeno ogni 12 mesi
In pazienti HP+, ma t(11,18 presente): se persistenza di malattia a 6 mesi dalla terapia eradicante valutare avvio RT o rituximab (se controindicata RT)
- Malattia localizzata HP-
Eradicazione HP e RT
Eradicazione HP e Rituximab in monoterapia (se controindicata RT)
- Malattia avanzata HP +/- • Eradicazione HP (se HP+)
WW se non immediata indicazione al trattamento

Se indicazione al trattamento: R-Chlorambucil, R-Bendamustina, Rituximab in monoterapia (casi selezionati con controindicazioni a CHT)

Se MALT-IPI ≥ 1 possibile arruolamento in studio clinico

FOLLOW-UP

HP- linfoma in remissione

- EGDS + biopsie ogni 6 mesi per 1 anno
- EGDS + biopsie ogni 12-18 mesi, in seguito (ogni 2 anni)

TERAPIA II LINEA

- Malattia localizzata HP+: terapia eradicante
- Malattia localizzata HP-: RT o terapia sistemica (R-Chlorambucil, R-Bendamustina, Rituximab in monoterapia)
- Malattia avanzata
- terapia eradicante (se HP+)
- WW se non indicazione a trattamento immediato
- Se indicazione a trattamento: R-Chlorambucil, R-Bendamustina, Rituximab in monoterapia
- arruolamento in studi clinici
- zanubrutinib (Indicazione AIFA, dopo almeno una linea di antiCD20)

LINFOMA MALT NON GASTRICO

Con l'eccezione delle indagini diagnostiche relative alla specifica sede gastrica (mappatura endoscopica, ecoendoscopia, metodiche di ricerca di HP) e terapeutiche relative all'eradicazione di HP, le indicazioni terapeutiche sopra indicate per i linfomi MALT gastrici si applicano anche ai casi di linfoma MALT a localizzazione extragastrica.

LINFOMA MARGINALE EXTRANODALE DELLA CONGIUNTIVA e ANNESSI OCULARI

DIAGNOSI e STADIAZIONE:

- Ricerca positività Clamydia Psittaci
- RMN orbite

TERAPIA I LINEA

Se C. Psittaci +: doxyciclina 100 mg x2/die x 4 settimane, seguite da 4 settimane di pausa per 3 cicli (tot 6 mesi)

Se C. Psittaci – (o c psitaci + non responsive a doxy):

- ISRT: 4 Gy in 2 fraz (preferibile per ridotta tossicità) o 24 Gy in 12 fraz
- Considerare chirurgia se zona facilmente accessibile (congiuntiva, gh lacrimale)
- Rituximab monoterapia

TERAPIA II LINEA

- ISRT se non precedentemente utilizzata
- WW se non indicazione a trattamento immediato
- Se indicazione a trattamento: R-Chlorambucil, R-Bendamustina, Rituximab in monoterapia
- arruolamento in studi clinici
- zanubrutinib (Indicazione AIFA dopo almeno una linea di antiCD20)

LINFOMA MARGINALE EXTRANODALE DELLA MUCOSA BRONCHIALE BALT

TERAPIA I LINEA:

- se paziente asintomatico: WW
- se paziente sintomatico: rituximab monoterapia o valutare RT se unica sede

TERAPIA II LINEA

solo se paziente sintomatico:

- rituximab monoterapia,
- RT se unica sede (se non precedentemente utilizzata),
- R-clorambucile, R-bendamustina (in casi selezionati),
- arruolamento in studi clinici
- zanubrutinib (Indicazione AIFA dopo almeno una linea di antiCD20)

Bibliografia:

1. Cheson BD et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging and Response assesment in Hodgkin and non Hodgkin Lymphoma: the Lugano Classification. JCO 2014, 32 (27) 3059-
2. Zucca E et al. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines Ann Oncol 2020; 31(1): 17-29.
3. Thieblemont C et al. A MALT Lymphoma prognostic index. Blood 2017 Sep21;130(12):1409-1417.
4. Andrew Wirth MB BS et al. Involved Site Radiation Therapy in adult lymphomas: an overview of International Lymphoma Radiation Oncology Group Guidelines. International Journal of radiation oncology, 2020, 107 (5) 909-933.
5. Lowry L et al Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial Radiotherapy and Oncology, 2011, 100 (1) 86-92
6. Khalil Saleh et al. Repeated courses of low-dose 2 × 2 Gy radiation therapy in patients with indolent B-cell non-Hodgkin lymphomas Cancer Med 2020, 9 (11): 3725-3732
7. Opat S et al. Safety and efficacy of zanubrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma: final analysis of the MAGNOLIA study. Blood Adv. 2023 Nov 28;7(22):6801-6811.

LINFOMA FOLLICOLARE

INQUADRAMENTO PROGNOSTICO

1) Valutazione secondo FOLLICULAR LYMPHOMA INTERNATIONAL PROGNOSTIC INDEX (FLIPI):

Fattori di rischio: N° sedi nodali >4, LDH >norma, età ≥60 anni, stadio III-IV, Hb <12 g/dl 4 Gruppi di rischio:

- Score 0-1 basso rischio: OS a 5 anni 90%
- Score 2 intermedio rischio: OS a 5 anni 77%
- Score ≥3 alto rischio: OS a 5 anni 52%

2) Valutazione secondo FLIPI2 INDEX:

Fattori di rischio: età >60 anni, stadio III-IV, interessamento midollare, B2Microglobulina, massimo diametro LN maggiore >6 cm 4 Gruppi di rischio:

- Score 0 basso rischio: PFS a 5 anni 80%
- Score 1-2 intermedio rischio: PFS a 5 anni 52%
- Score 3-5 alto rischio: PFS a 5 anni 39%

3) Valutazione secondo PRIMA-PI:

Fattori di rischio: interessamento midollare e B2Microglobulina 4 Gruppi di rischio:

- basso rischio (BM- e B2M nella norma)
- intermedio rischio (BM+ e B2M nella norma)
- alto rischio (B2M >norma)

1) DOPO DIAGNOSI INIZIALE, NECESSARIO RIPETERE BIOPSIA IN CASO DI SOSPETTATRASFORMAZIONE ISTOLOGICA

2) NUOVA BIOPSIA SEMPRE RACCOMANDATA ALLA RECIDIVA O IN CASO DI REFRATTARIETA' AL TRATTAMENTO SELEZIONANDO LA SEDE DA BIOPSIARE IN BASE AI RISULTATI DI UNA PET-CT. -

LINFOMA FOLLICOLARE LOCALIZZATO (STADIO

I-IIA CONTIGUO) TERAPIA I LINEA:

- ISRT 24 Gy (in alternativa la dose di 4 Gy può essere presa in considerazione in setting palliativo)
- Altre opzioni terapeutiche (combinazione di ISRT + anticorpo monoclonale anti-CD20 come agente singolo - indicazione off-label) possono essere considerate in casi particolari o nell'ambito di studi clinici
- Stadi localizzati con high tumor burden: discussione GIC (vedi linfoma follicolare avanzato con high tumorburden, I linea di terapia)

TERAPIA II LINEA:

- Recidiva localizzata: ISRT (vedi linfoma follicolare localizzato, I linea)
- Recidiva sistemica senza indicazione a trattamento: Watch and Wait
- Recidiva sistemica con indicazione a trattamento: vedi linfoma follicolare avanzato high tumor burden, I linea

LINFOMA FOLLICOLARE AVANZATO

CRITERI PER LA DEFINIZIONE DI HIGH TUMOR BURDEN E INDICAZIONE AD AVVIO DI TRATTAMENTO

(criteri GELF & BNLI modificati):

- Sintomi B
- Alta massa tumorale (es >3 LN che misurino >3 cm o singola sede >7 cm)
- Splenomegalia sintomatica
- Malattia extranodale (escluso coinvolgimento midollare)
- Versamento sieroso
- Citopenia dovuta al coinvolgimento midollare (ANC < 1.0 x 10⁹/L e/o piastrine < 100 x 10⁹/L)
- Leucemizzazione (>5.0 x10⁹/L cellule leucemiche circolanti)
- Sindrome compressiva (es. ureterale, orbitale, gastrointestinale)
- Elevazione di LDH e/o B2M sierici

LINFOMA FOLLICOLARE AVANZATO con LOW TUMOR BURDEN

- Watch and Wait
- Rituximab settimanale come agente singolo per 8 dosi (indicazione off label, in casi selezionati previadicussione GIC)

LINFOMA FOLLICOLARE AVANZATO con HIGH

TUMOR BURDEN

TERAPIA I LINEA:

- 6 R-CHOP21/R-Bendamustina + 2R oppure R-CVP x 8 + R di mantenimento q2m x 2 anni
- Obinutuzumab + CHOP/Bendamustina/CVP x 6-8 cicli + Obinutuzumab di mantenimento q2m x 2 anni nei pazienti FLIPI intermedio-alto rischio (attenta scelta del partner dell'Obinutuzumab in relazione ad anamnesi del paziente e comorbidità). Il trattamento dovrebbe essere riservato a pazienti con elevato tumor burden, evidenziato ad esempio da malattia bulky, o elevati livelli di beta2microglobulina o malattia particolarmente estesa, e con caratteristiche simili a quelli inclusi nel trial registrativo (PS 0-1, con ClCr >40 ml/min, assenza di rilevanti comorbidità)

TERAPIA II LINEA con RECIDIVA LOCALIZZATA (STADIO I-IIA contiguo):

considerare RT (vedi terapia di I linea di linfoma follicolare localizzato)

TERAPIA II LINEA con RECIDIVA SISTEMICA:

Watch and Wait in pazienti asintomatici

- rituximab-lenalidomide (schema R2, sec Studio Augment)
- se non pretrattati con Bendamustina e refrattari a rituximab (Recidiva in corso di trattamento o mantenimento con rituximab o recidiva entro i 6 mesi dall'ultima dose di rituximab in combinazione o come agente singolo): GA-Bendamustina + G di mantenimento q2m x 2 anni
- R-Bendamustina (se Benda naive) o R-CHOP 4-6 cicli + R di mantenimento q3m x 2 anni
- Inclusione in trial clinico

*da considerare sempre la sequenzialità delle terapie nei pazienti candidabili a CAR-T (evitare impiego di Bendamustina)

In caso di recidiva sistemica <24 mesi con indicazione a trattamento nei pazienti giovani (<65 anni) eventuale discussione GIC per valutare la scelta fra una chemio-immunoterapia intensiva seguita da autologo verso una opzione terapeutica chemo-free.

TERAPIA III LINEA e SUCCESSIVE:

- Watch and Wait in pazienti asintomatici
- Discussione GIC e inclusione in studi clinici
- Mosunetuzumab
- CAR-T : Tisagenlecleucel (Kymriah) dopo ≥2linee di terapia, Axicabtagene Ciloleucel (Yescarta) dopo ≥3linee di terapia
- Idelalisib in monoterapia

In caso di multiple recidive sistemiche in paziente giovane considerare allogeneico

TERAPIA PAZIENTE UNFIT o FRAIL:

- R-Bendamustina a dosi ridotte o R-CVP + R di mantenimento q2m x 2 anni
- Rituximab settimanale per 8 dosi come agente singolo + R di mantenimento q2m x 2 anni se controindicazione alla chemioterapia
- Chemioterapia orale
- Considerare RT se recidiva localizzata

BIBLIOGRAFIA

LINFOMA LINFOPLASMOCITOIDE SENZA CM e MARGINALE

1. Cheson BD et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging and Response assesment in Hodgkin and non Hodgkin
2. Lymphoma: the Lugano Classification. JCO 2014, 32 (27) 3059-3067
3. Zucca E et al. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines Ann Oncol 2020; 31(1): 17-29.
4. Thieblemont C et al. A MALT Lymphoma prognostic index. Blood 2017 Sep21;130(12):1409-1417.

LINFOMA FOLLICOLARE

1. Dreyling M et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021;32(3):298.
2. Ardeshtna MK et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2014;15(4):424.
3. Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. Lancet 2011; 377:42.
4. Bachy e et al. Sustained Progression-Free Survival Benefit of Rituximab Maintenance in Patients With Follicular Lymphoma: Long-Term Results of the PRIMA Study. J Clin Oncol. 2019;37(31):2815.
5. Marcus R et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. N Engl J Med 2017; 377:1331.
6. Hiddemann Wet al. Immunochemotherapy With Obinutuzumab or Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma in the GALLIUM Study: Influence of Chemotherapy on Efficacy and Safety. J Clin Oncol 2018; 36:2395.
7. Casulo C et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. J Clin Oncol. 2015 Aug;33(23):2516-22.
8. Schaaf M, Reiser M, Borchmann P, et al. High-dose therapy with autologous stem cell transplantation versus chemotherapy or immuno-chemotherapy for follicular lymphoma in adults. Cochrane Database Syst Rev 2012; 1:CD007678.
9. Ladetto M, Tavarozzi R, Zanni M et al. Radioimmunotherapy versus autologous hematopoietic stem cell transplantation in relapsed/refractory follicular lymphoma: a Fondazione Italiana Linfomi multicenter, randomized, phase III trial. Ann Oncol 2024 Jan;35(1):118-129.
10. Cheson BD, et al. Overall Survival Benefit in Patients With Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study. J Clin Oncol. 2018;36(22):2259
11. Leonard JP et al. A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma J Clin Oncol 2019, 37 (14), 1188-1198
12. Sehn LH, Chua N, Mayer J, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 2016 Aug;17(8):1081-1093
13. Cheson BD, Chua N, Mayer J, et al. Overall Survival Benefit in Patients With Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study. J Clin Oncol 2018 Aug 1;36(22):2259-2266.
14. Budde LE, Sehn LH, Matasar M, et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol 2022 Aug;23(8):1055-1065.
15. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol 2022 Jan;23(1):91-103.
16. Folwiler NH, Dickinson M, Dreyling M, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. Nat Med 2022 Feb;28(2):325-332.

RADIOTERAPIA

1. Andrew Wirth MB BS et al. Involved Site Radiation Therapy in adult lymphomas: an overview of International Lymphoma Radiation Oncology Group Guidelines. International Journal of radiation oncology, 2020, 107 (5) 909- 933.
2. Lowry L et al Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial Radiotherapy and Oncology, 2011, 100 (1) 86-92
3. Khalil Saleh et al. Repeated courses of low-dose 2 x 2 Gy radiation therapy in patients with indolent B-cell non-Hodgkin lymphomas Cancer Med 2020, 9 (11): 3725-3732

LINFOMA PRIMITIVO DEL MEDIASTINO PMBCL

TERAPIA I LINEA:

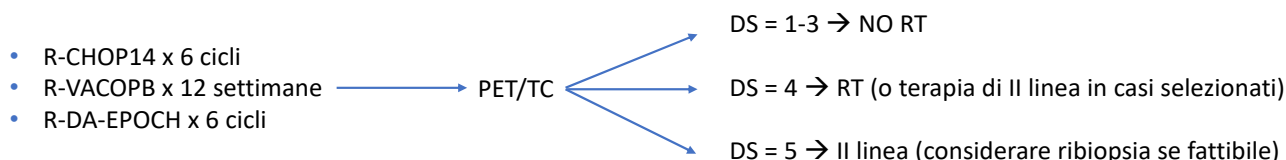
Localizzazione solo toracica:

- R-CHOP-14 X 6 cicli
- R-VACOPB x 12 settimane +/- RT 30 Gy
- R-DA-EPOCH +/- RT

Con localizzazione extratoracica:

- R-DA-EPOCH +/- RT

In base a risposta PET:



PS: discussione collegiale circa l'interpretazione dei residui PET+ (PR vs SD vs PD) e le conseguenti indicazioni terapeutiche

Rivalutazione interim: TC dopo 3-4 cicli

N.B. rivalutazione di fine chemioimmunoterapia da eseguire tra 4 e 6 settimane

INTERPRETAZIONE DEL RESIDUO "PET POSITIVO":

Dalla revisione della recente letteratura emerge ormai con chiarezza che lo SCORE 5 identifica una piccola quota di pazienti con prognosi molto sfavorevole.

L'interpretazione dello Score 4 risulta ancora maggiormente dibattuta, ma è assai probabile che nei linfomi primitivi del mediastino il residuo metabolico con DS 4 (anche quando persiste dopo la RT) rappresenti un'attività infiammatoria che tende a regredire nel tempo, identificando quindi un gruppo prognostico favorevole che può beneficiare anche soltanto della radioterapia di consolidamento, senza richiedere trattamenti più intensivi.

Le linee guida NCCN propongono entrambe le indicazioni: RT di consolidamento o trattamento di II linea. Tuttavia, nell'ambito dello studio IELSG37 i pazienti con DS4 erano stati sottoposti a sola RT di consolidamento nella maggior parte dei casi (86%) con ottenimento di tassi di sopravvivenza sovrapponibili a quelli dei pazienti con DS1-3 (5-year PFS 95.8% e 5-year OS 98.5%).

TERAPIA II LINEA:

- R-DHAP/DHAOX x 4 + BEAM/FEAM + ASCT (eleggibili ad alte dosi) + RT se non usata
- NIVO + BV (off label in attesa di approvazione AIFA in L648)
- Inserimento in protocolli clinici

TERAPIA III LINEA:

- CART (Axi-Cel o Liso-cel) in pazienti 18-75 anni
- in paziente refrattario alla chemioterapia e radioterapia (> II linee di trattamento) e CART, o non candidabile CART, o come terapia bridge a CART, previa discussione collegiale, valutare terapia con Pembrolizumab (approvato FDA; procedura off label) o Nivolumab+Brentuximab (procedura off label) *

***Considerare consolidamento con trapianto allogenico o autologo (se non ancora eseguito) se paziente non candidabile o recidivato/refrattario a CART.**

*I farmaci devono essere chiesti come off label con riferimento ai lavori di fase II:

1. *Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Relapsed/Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma (rrPMBCL): Updated Analysis of the Keynote-170 Phase 2 Trial. Zinzani et al. Blood 2017,*
2. *Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma. Armand P et al. J Clin Oncol 2019*
3. *Nivolumab combined with Brentuximab Vedotin for relapsed/refractory primary mediastinal Large B-cell lymphoma: Efficacy and safety from the phase II CheckMate 436 Study. Zinzani PL et al. J Clin Oncol 2019*

DLBCL GREY ZONE

TERAPIA I LINEA

- R-DA-EPOCH + RT su bulky mediastinico (FIT)
- R-DA-EPOCH a dosi ridotte + RT bulky mediastinico (UNFIT)

TERAPIA II LINEA:

- R-DHAP/DHAOX x 4 + BEAM/FEAM + ASCT (eleggibili ad alte dosi) + RT se non precedentemente usata
- Inserimento in protocolli clinici

TERAPIA III LINEA:

- Valutare consolidamento con trapianto allogenico in pazienti recidivati/refrattari post autologo

in paziente refrattario alla chemioterapia e radioterapia (> II linee di trattamento) previa discussione collegiale, valutare come bridge a trapianto terapia con:

- Nivolumab+Brentuximab (procedura off label) *
- Pembrolizumab (procedura off label)

I farmaci devono essere chiesti come off label con riferimento ai risultati della coorte di espansione dello studio di fase II CheckMate 436: *Nivolumab combined with brentuximab vedotin for relapsed/refractory mediastinal gray zone lymphoma. Santoro et al, Blood 2023

LINFOMI PRIMITIVI DELL'OSSO PBoL

TERAPIA I LINEA:

- R-CHOP-21 X 6 cicli + 2 R (+ RT 30-40 Gy se malattia localizzata)profilassi SNC solo se coinvolgimento di aree adiacenti al CNS

TERAPIA II LINEA e successive:

- vedi DLBCL

LINFOMI DIFFUSI A GRANDI CELLULE B PRIMITIVI DEL TESTICOLO - PTL

STADIAZIONE

Stadio IE: localizzazione testicolare mono/bilaterale

Stadio IIE: localizzazione testicolare mono/bilaterale con coinvolgimento linfonodale loco-regionale (linfonodi iliaci e/o lomboaortici)

Stadio III/IV: localizzazione testicolare mono/bilaterale con localizzazione linfonodale a distanza e/o extranodale (accomunabili a DLBCL nodali in stadio IV con secondarietà testicolare)

Esami di stadiazione aggiuntivi:

- RM encefalo
- PL diagnostica con chimico-fisico, citologico e citoflussimetria
 - Ecografia testicolare

TERAPIA I LINEA:

ORCHIECTOMIA DIAGNOSTICA +

- R-CHOP-21 x 6 cicli + MTX 1.5-3 g/mq x 2 cicli* + PL con MTX x 4 durante R-CHOP + RT sul testicolocontrolaterale 25-30 Gy**
- Inserimento in protocolli clinici

* < 70 anni, FIT: MTX 3 g/mq; > 70 anni, FIT: MTX 1.5 mg/mq

** RT su eventuali adenopatie loco-regionali coinvolte può essere omessa in caso PET negativa al termine dellachemioimmunoterapia

TERAPIA II LINEA e successive:

- vedi DLBCL

BIBLIOGRAFIA

1. IELSG30 phase 2 trial: intravenous and intrathecal CNS prophylaxis in primary testicular diffuse large B-cell lymphoma. Conconi A, Chiappella A, Ferreri AJM, et al. Blood Adv. 2024 Mar 26;8(6):1541-1549

LINFOMI PRIMITIVI DELLA MAMMELLA - PBL

Esami di stadiazione aggiuntivi:

- studio della mammella controlaterale
- RM encefalo
- rachicentesi diagnostica

TERAPIA I LINEA:

R-CHOP-21 X 6 cicli + RT whole breast ipsilaterale 30-36 Gy

+ profilassi SNC mandatoria in alti rischi IPI e/o localizzazione bilaterale (4 PL con MTX durante R-CHOP MTX 1.5-3 g/mq x 2 cicli al termine *)

* < 70 anni, FIT: MTX 3 g/mq; > 70 anni, FIT: MTX 1.5 mg/mq

TERAPIA II LINEA e successive:

- vedi DLBCL

BIBLIOGRAFIA

1. Primary Large B-cell Lymphomas of Immune-Privileged Sites. Roschewski M, Phelan JD, Jaffe ES. Blood. 2024 Apr 18: blood.2023020911

LINFOMI PRIMITIVI DEL SNC - PCNSL

Esami di stadiazione aggiuntivi:

- Biopsia diagnostica stereotassica
- RM encefalo (+ RM colonna se sintomi)
- rachicentesi consigliata (se fattibile) (con ricerca MYD88 se disponibile)
- visita oculistica con lampada a fessura
- ecografia testicolare se uomo > 60 anni

TERAPIA I LINEA:

Pazienti FIT < 70 anni:

- 1) MATRIX (R-HDMTX + R-HDARAC + Thiotepa) x 4 cicli + consolidamento con ASCT (condizionamento TT-BCNU) o RT (nei pz poor mobilizers o se tossicità durante induzione) (23,4 Gy se risposta completa dopo MATRIX, 30-36 Gy se risposta parziale ed eventuali 45 Gy su residuo) (whole brain + prime 2 vertebre cervicali + 2/3 posteriori dell'orbita)
- 2) Inserimento in protocolli clinici

Se persistenza di localizzazione oculare dopo induzione, considerare RT orbita o trattamento intravitreale con Rituximab o MTX (da discutere con oftalmologo).

Pazienti FIT > 70 anni:

- 1) R-Metotrexate ad alte dosi (1.5-3 g/mq in base a fitness e funzionalità renale) + AraC o + vincristina/procarbazina (MPV) x 4 cicli + eventuale mantenimento con alchilanti orali (temozolamide o procarbazina) + se localizzazione meningea e MTX < 3 g/mq eseguire MTX-AraC IT, nei casi di RC o RP possibile consolidamento con RT 23,4 Gy
- 2) Inserimento in protocolli clinici

Pazienti UNFIT:

- 1) R-Metotrexate (1.5 g/mq) ogni 15 gg +/- vincristina +/- procarbazina (MPV) + consolidamento con WBRT (se < 60 anni) o mantenimento con alchilanti orali (temozolamide o procarbazina) + se localizzazione meningea MTX-AraC IT
- 2) Inserimento in protocolli clinici

Pazienti FRAIL:

- 1) WBRT (24-36 Gy + boost 45 Gy su residuo) o palliazione
- 2) se localizzazione meningea: MTX-AraC IT
- 3) se localizzazione oculare: trattamento intravitreale con Rituximab o MTX
- 4) inserimento in protocolli clinici

TERAPIA II LINEA:

Pazienti FIT eleggibili a terapia ad alte dosi:

- se recidiva > 24 mesi dopo HD-MTX: considerare retreatment con HD-MTX
- se recidiva < 24 mesi: R-ICE, R-chemio + ASCT (se non eseguito precedentemente; condizionamento TT-BCNU)

Pazienti non eleggibili a terapia ad alte dosi:

- ibrutinib (uso compassionevole)
- lenalidomide L.648
- WBRT
- Palliazione (temozolamide, altro procarbazina, steroidi)
- Inserimento in protocolli clinici

APPENDICE RADIOTERAPICA

LINFOMI EXTRANODALI

DOSI: se indolenti 24 Gy/12 frazioni, oppure 2 Gy x 2 previa discussione GIC (opzione 2x2 non in MALT gastrico), se aggressivi 30-40 Gy/15-20 frazioni

VOLUMI: in base alla sede, secondo le LG "Modern Radiation Therapy for Extranodal

lymphomas: Field and Dose Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group" Int. J Radiat Oncol Biol Phys, Vol.92, No 1, pp. 11-31, 2015

LINFOMI PRIMITIVI SNC – PCNSL

I linea, pz FIT <70 anni eventuale consolidamento con RT (23,4 Gy se risposta completa dopo CT secondo schema MATRIX, 33-36 Gy se risposta parziale dopo CT secondo schema MATRIX, 36 Gy se trattamento sistemico diverso da MATRIX con eventuale sovradosaggio del residuo fino a 45 Gy

BIBLIOGRAFIA

1. Ferreri AJ, Therapy of primary CNS lymphoma: role of intensity, radiation, and novel agents. Hematology Am Soc Hematol Educ Program . 2017 Dec 8;2017(1):565-577.
2. Ferreri et al. Long-term efficacy, safety and neurotolerability of MATRix regimen followed by autologous transplant in primary CNS lymphoma: 7-year results of the IELSG32 randomized trial. Leukemia 2022 May 13. doi: 10.1038/s41375-022-01582-5. Online ahead of print
3. Ferreri AJ, Cwynarski K, Pulczynski E, et al; International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepea, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. Lancet Haematol. 2016 May;3(5):e217-27.
4. Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, et al; International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). Whole-brain radiotherapy or autologous stem-cell transplantation as consolidation strategies after high-dose methotrexate-based chemoimmunotherapy in patients with primary CNS lymphoma: results of the second randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 phase 2 trial. Lancet Haematol. 2017 Nov;4(11):e510-e523.
5. Vitolo U , Seymour J, Martelli M, Illerhaus G, Illidge T, Zucca E, Campo E, Ladetto M, . ESMO Guidelines Committee. Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Ann Oncol Sep 2016
6. G. Ryan, G. Martinelli, M. Kuper-Hommel, R. Tsang, G. Pruneri, K. Yuen, D. Roos, A. Lennard, L. Devizzi, S. Crabb, D. Hossfeld, G. Pratt, M. Dell'Olio, S. P. Choo, R. G. Bociek, J. Radford, S. Lade, A. M. Gianni, E. Zucca, F. Cavalli & J. F. Seymour Primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast: prognostic factors and outcomes of a study by the International Extranodal Lymphoma Study Group G. Annals of Oncology 2008; 19: 233–241
7. NCCN Guidelines Version 2.2021 Primary CNS Lymphoma.
8. Schmitt AM, Herbrand AK, Fox CP, Bakunina K, Bromberg JEC, Cwynarski K, Doorduijn JK, Ferreri AJM, Illerhaus G, Issa S, Schorb E, Zucca E, Hemkens LG, Schandelmaier S, Kasenda B. Rituximab in primary central nervous system lymphoma-A systematic review and meta-analysis. Hematol Oncol. 2019 Dec;37(5):548-557
9. Morris PG, Correa DD, Yahalom J, Raizer JJ, Schiff D, Grant B, Grimm S, Lai RK, Reiner AS, Panageas K, Karimi S, Curry R, Shah G, Abrey LE, DeAngelis LM, Omuro A. Rituximab, methotrexate, procarbazine, and vincristine followed by consolidation reduced-dose whole-brain radiotherapy and cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: final results and long-term outcome. J Clin Oncol. 2013 Nov 1;31(31):3971-9
10. Soussain C, Choquet S, Blonski M, et al. Ibrutinib monotherapy for relapse or refractory primary CNS lymphoma and primary vitreoretinal lymphoma: Final analysis of the phase II 'proof-of-concept' iLOC study by the Lymphoma study association (LYSA) and the French oculo-cerebral lymphoma (LOC) network. Eur J Cancer. 2019 Aug;117:121130.

11. T Calimeri, S Steffanoni, F Gagliardi, A Chiara, A J M Ferreri. How we treat primary central nervous system lymphoma. *ESMO Open*. 2021 Aug;6(4):100213.
12. Schmitt AM, Herbrand A, Fox C, Bakunina K, Bromberg J, Cwynarski K, Doorduijn J, Ferreri A, Illerhaus G, Issa S, Schorb E, Zucca E, Hemkens L, Schandelmaier S, Kasenda B. Rituximab in primary central nervous system lymphoma—A systematic review and meta-analysis. *Hematol Oncol*. 2019 Dec;37(5):548-557.
13. Van Dijck , Doorduijn J, Bromberg J. The Role of Rituximab in the Treatment of Primary Central Nervous System Lymphoma. *Cancers*. 2021 Apr 16;13(8):1920.
14. Omuro A, Chinot O, Taillandier L, Ghesquieres H, Soussain C, Delwail V, Lamy T, Gressin R, Choquet S, Soubeyran P, Huchet A, Benouaich-Amiel A, Lebouvier-Sadot S, Gyan E, Touitou V, Barrié M, del Rio MS, Gonzalez-Aguilar A, Houillier C, Delgadillo D, Lacomblez L, Tanguy ML, Hoang-Xuan K. Methotrexate and temozolomide versus methotrexate, procarbazine, vincristine, and cytarabine for primary CNS lymphoma in an elderly population: an intergroup ANOCEF-GOELAMS randomised phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2015 Jun;2(6):e251-9.
15. Reni M, Mason W, Zaja F, et al. Salvage chemotherapy with temozolomide in primary CNS lymphomas: preliminary results of a phase II trial. *Eur J Cancer*. 2004 Jul;40(11):1682-8.
16. Conconi A, Chiappella A, Ferreri AJM, et al. IELSG30 phase 2 trial: intravenous and intrathecal CNS prophylaxis in primary testicular diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv*. 2024 Mar 26;8(6):1541-1549
17. Rezazadeh A, Szabo A, Khurana A, et al. Outcomes of limited stage primary bone diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: a multicenter, retrospective study. *Haematologica*. 2024;109(5):1439-1444.
18. Marc S. Hoffmann. Routine consolidation of early stage primary bone lymphoma with radiation therapy does not improve outcomes. *Hematologica* 2024

-

LINFOMA DIFFUSO A GRANDI CELLULE B

INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO:¹

- biopsia linfonodale escissionale o tru-cut
- TC collo, torace, addome con mdc
- PET total body ¹⁸F-FDG
- BOM opzionale
- PL diagnostica con chimico-fisico, citologico e citoflussimetria + eventuale RM encefalo nei pazienti ad alto rischio CNS-IPI

INQUADRAMENTO PROGNOSTICO:

1) International Prognostic Index (IPI):²Fattori di rischio: età > 60 anni; LDH > normale; ECOG PS > 1; stadio di Ann Arbor III o IV; coinvolgimento > 1 sede extranodale

Gruppi di rischio:

- Score 0-1 rischio basso: OS a 5 anni 73%
- Score 2 rischio basso/intermedio: OS a 5 anni 51%
- Score 3 rischio intermedio/alto: OS a 5 anni 43%
- Score 4-5 rischio alto: OS a 5 anni 26%

2) Age-Adjusted International Prognostic Index (aa-IPI), < 60 aa:²Fattori di rischio: LDH > normale; ECOG PS > 1; stadio di Ann Arbor III o IV

Gruppi di rischio:

- Score 0 basso rischio: OS a 5 anni 83%
- Score 1 rischio basso-intermedio: OS a 5 anni 69%
- Score 2 intermedio-alto rischio: OS a 5 anni 46%
- Score 3 alto rischio: OS a 5 anni 32%

3) Stage-Modified (smIPI), stadio di Ann Arbor I o II:³

Fattori di rischio: LDH elevato, età > 60 anni, stadio di Ann Arbor II, ECOG PS > 1

4) Central Nervous System International Prognostic Index (CNS-IPI):⁴Fattori di rischio: età > 60 anni; LDH > normale; ECOG PS > 1; stadio di Ann Arbor III o IV; coinvolgimento > 1 sede extranodale; coinvolgimento renale e/o surrenalico

Gruppi di rischio:

- Score 0-1 basso rischio: rischio recidiva SNC a 2 anni 0.6%
- Score 2-3 rischio intermedio: rischio recidiva SNC a 2 anni 3.4%
- Score 4-5-6 alto rischio: rischio recidiva SNC a 2 anni 10.2%

5) Elderly Prognostic Index (EPI), > 65 aa:⁵Fattori di rischio: Simplified Geriatric Assessment [sGA] (età > 79 aa, CIRS-G, ADL, IADL: "fit" 0 pts, "unfit" 3 pts, "frail" 4 pts), IPI ("1", 0 pts; "2", 1 pts; "3-5", 3 pts), Hb < 12 g/dL (1 pts)

Gruppi di rischio:

- Score 0-1 basso rischio: OS a 3 anni 87%
- Score 2-5 rischio intermedio: OS a 3 anni 69%
- Score 6-8 alto rischio: OS a 3 anni 42%

TERAPIA I LINEA (PAZIENTI FIT)

Stadio I-II (esclusi stadio II con estese localizzazioni mesenteriche) non bulky (<10 cm) (6)

Opzione 1: non PET adapted

- smIPI 0: R-CHOP21 x 4 +/- 2 R (validato nei pazienti < 60 anni, bulky < 7.5 cm) (7)
- smIPI 1: R-CHOP21 x 3 cicli + ISRT 30 Gy (preferibile in pazienti con ridotta tolleranza alla terapia sistemica)⁸
- smIPI 2-3-4: R-CHOP-21 x 6 (+/- RT se residuo PET+ localizzato)

Opzione 2: PET adapted (9,10)

- R-CHOP-21 x 3
- PET- : R-CHOP-21 x 1 (smIPI 0-2; smIPI 3-4 valutare R-CHOP-21 x 3) o RT
- PET+ (PR, DS 4): RT or R-CHOP21 x 3 +/- RT

Stadio II con estese localizzazioni mesenteriche, bulky > 10 cm o stadio III-IV:

- R-CHOP-21 x 6 +/- 2 R (valutare RT solo se residuo PET+ localizzato o su sedi extranodali particolari quali testicolo, mammella, osso indipendentemente dal risultato PET)^{11–13}
- Pola-R-CHP x 6 (da valutare nei pazienti con rischio intermedio-alto o alto rischio; preferibile nei pazienti anziani; preferibile nei non-GCB e negli ABC, se COO nota)^{14,15}
- Inclusione in protocolli clinici

TERAPIA I LINEA (PAZIENTI UNFIT)¹⁶

- Vedi schemi precedenti
- Valutare prefase con corticosteroidi e profilassi con G-CSF
- Senza controindicazioni cardiologiche: R-miniCHOP al posto di R-CHOP¹⁷
- Con controindicazioni cardiologiche: R-COMP, R-miniCOMP¹⁸ o R-COEP (doxorubicina sostituita da etoposide)¹⁹ al posto di R-CHOP
- Inclusione in protocolli clinici

TERAPIA I LINEA (PAZIENTI FRAIL)¹⁶

- Intento non curativo
- Sostituzione della doxorubicina con etoposide
- Terapia palliativa con citostatici per os +/- Rituximab +/- RT
- Inclusione in protocolli clinici

RIVALUTAZIONE IN CORSO DI TERAPIA DI I LINEA:

- Valutare TC o PET-CT dopo 3-4 cicli per confermare risposta al trattamento
- Interim PET necessaria se malattia non visualizzabile in TC (es. malattia esclusivamente ossea)

In caso di risposta intermedia subottimale/malattia stabile è indicato uno stretto monitoraggio clinico/strumentale per riferire tempestivamente il paziente con malattia refrattaria a CART, qualora candidabile

TERAPIA II LINEA²⁰

Refrattari o recidiva a < 12 mesi dall'ultimo ciclo di chemio-immunoterapia di prima linea:

Pazienti eleggibili a CAR-T:*

- Axicabtagene ciloleucel^{21,22} (approvazione AIFA per lisocabtagene maraleucel attesa nel 2025)^{23,24}
- Inclusione in protocolli clinici

Recidiva a > 12 mesi dall'ultimo ciclo di chemioimmunoterapia di prima linea:

Pazienti eleggibili a ASCT:

- R-DHAP/OxDHA x 4 cicli + ASCT condizionato con FEAM o BEAM^{25,26}
- Rivalutazione precoce per eventuale shift a terapia di III linea (CAR-T)
- Inclusione in protocolli clinici

Pazienti non eleggibili a CART/ASCT:

- Inserimento in protocolli clinici
- Polatuzumab-Vedotin + BR (Pola-BR); evitare bendamustina se possibile successiva candidabilità a CAR-T in III linea
- Tafasitamab-Lenalidomide (Tafa-Lena)
- R-Gemox o altra R-chemioterapia
- Lenalidomide (648), se paziente non candidabile a Pola-BR o Tafa-Lena (es. preferenza del paziente a terapia solo orale)
- Palliazione

TERAPIA III LINEA o successive:

Pazienti eleggibili a trapianto/CAR-T

- Inserimento in protocolli clinici
- CAR-T (prima scelta, ≤ 75 anni) se non effettuate in seconda linea
- Anticorpi bispecifici CD20xCD3 (glofitamab, epcoritamab), prima scelta se recidiva post CAR-T
- Loncastuximab tesirine (previa valutazione espressione CD19 se pregressa terapia con CAR-T/tafasitamab)
- Allotrapianto in pazienti selezionati: recidiva/failure a CAR-T e in risposta parziale (PR) durante terapia di salvataggio con anticorpo bispecifico alla luce delle evidenze che suggeriscono che la PR in corso di bispecifico difficilmente è sostenuta nel tempo.
- Polatuzumab vedotin + BR
- Tafasitamab-lenalidomide

In alternativa e con intento principalmente contenitivo/palliativo si possono considerare inoltre:

- R-Gemox o altra chemioterapia
- Lenalidomide (648)
- Pixantrone (IV linea, non autorizzato in linee successive di trattamento)

Pazienti non eleggibili a trapianto/CAR-T

- Inserimento in protocolli clinici
- Anticorpi bispecifici CD20xCD3 (glofitamab, epcoritamab), prima scelta se recidiva post CAR-T
- Loncastuximab tesirine (previa valutazione espressione CD19 se pregressa terapia con CAR-T/tafasitamab)
- Polatuzumab vedotin + BR
- Tafasitamab-lenalidomide

In alternativa e con intento principalmente contenitivo/palliativo si possono considerare inoltre:

- R-Gemox o altra chemioterapia
- Lenalidomide (648)
- Pixantrone (IV linea, non autorizzato in linee successive di trattamento)

***Terapia CAR-T (AIFA):**

Axicabtagene ciloleucel è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) e linfoma a cellule B ad alto grado (high-grade B cell lymphoma, HGBL) refrattario alla chemioimmunoterapia di prima linea o recidivante entro 12 mesi dal completamento della chemioimmunoterapia di prima linea.

Scheda AIFA:

- età $\geq 18 \leq 75$ aa
- diagnosi di DLBCL o HGBL (no PMBL, PCNSL, S. di Richter, altro)
- refrattarietà o recidiva a entro 12 mesi dall'ultimo ciclo di chemioimmunoterapia di prima linea
- ECOG PS < 2
- aspettativa di vita ≥ 12 settimane
- 1 linea precedente di terapia sistemica che comprenda un anticorpo anti-CD20 e antracicline
- espressione di CD19 se precedente linea con anti-CD19 (diversa da CAR T)
- assenza di infezione attiva HBV/HCV o HIV positività
- assenza di malattia SNC attiva (liquor negativo su 2 PL consecutive, RMN encefalo in CR o MMR, no sintomi neurologici diversi da deficit residui)
- assenza di ipertensione endocranica
- assenza di crisi convulsive negli ultimi 3 mesi
- assenza di storia di patologie autoimmuni con danno d'organo terminale o che abbiano richiesto terapia sistemica immunosoppressiva o disease modifying nei due anni precedenti
- clearance della creatinina ≥ 60 ml/min
- AST e ALT $\leq 2,5$ volte il limite superiore normale per età, bilirubina $\leq 1,5$ mg/dL o ≤ 3 nei pazienti affetti da sindrome di Gilbert
- FEV $\geq 50\%$, assenza di versamento pericardico e/o anomalie clinicamente significative all'ECG, storia di infarto del miocardio, angioplastica o stent, angina instabile o altre patologie cardiache clinicamente significative negli ultimi 12 mesi
- dispnea ≤ 1 , saturazione di O₂ > 92% in aria ambiente, assenza di versamento pleurico
- GN $\geq 1.000/mm^3$, Ly $\geq 100/mm^3$, PLTs $\geq 75.000/mm^3$, Hb > 8 g/dL
- assenza di di TVP o EP negli ultimi 6 mesi

Bibliografia:

1. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: The lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059-3067. doi:10.1200/JCO.2013.54.8800
2. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 1993;329(14):987-994. doi:10.1056/nejm199309303291402
3. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al. Chemotherapy Alone Compared with Chemotherapy plus Radiotherapy for Localized Intermediate- and High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 1998;339(1):21-26. doi:10.1056/nejm199807023390104
4. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, et al. CNS International Prognostic Index: A risk model for CNS relapse in patients with diffuse large B-Cell lymphoma treated with R-CHOP. *J Clin Oncol.* 2016;34(26):3150-3156. doi:10.1200/JCO.2015.65.6520
5. Merli F, Luminari S, Tucci A, et al. Simplified Geriatric Assessment in Older Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The Prospective Elderly Project of the Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol.* 2021;39(11):1214-1222. doi:10.1200/JCO.20.02465
6. Hawkes EA, Barraclough A, Sehn LH. Limited-stage diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2022;139(6):822-834. doi:10.1182/blood.2021013998
7. Poeschel V, Held G, Ziepert M, et al. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 2019;394(10216):2271-2281. doi:10.1016/S0140-6736(19)33008-9
8. Persky DO, Unger JM, Spier CM, et al. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group Study 0014. *J Clin Oncol.* 2008;26(14):2258-2263. doi:10.1200/JCO.2007.13.6929
9. Sehn LH, Scott DW, Villa D, et al. Long-Term Follow-up of a PET-Guided Approach to Treatment of Limited-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) in British Columbia (BC). *Blood.* 2019;134(Supplement_1):401-401. doi:10.1182/blood-2019-128722
10. Persky DO, Li H, Stephens DM, et al. Positron emission tomography-directed therapy for patients with limited-stage diffuse large B-cell lymphoma: Results of intergroup national clinical trials network study S1001. *J Clin Oncol.* 2020;38(26):3003-3011. doi:10.1200/JCO.20.00999
11. Coiffier B, Lepage E, Brière J, et al. CHOP Chemotherapy plus Rituximab Compared with CHOP Alone in Elderly Patients with Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2002;346(4):235-242. doi:10.1056/nejmoa011795
12. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2011;12(11):1013-1022. doi:10.1016/S1470-2045(11)70235-2
13. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: A study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood.* 2010;116(12):2040-2045. doi:10.1182/blood-2010-03-276246
14. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* December 2021. doi:10.1056/NEJMoa2115304
15. Palmer AC, Kurtz DM, Alizadeh AA. Cell-of-Origin Subtypes and Therapeutic Benefit from Polatuzumab Vedotin. *N Engl J Med.* 2023;389(8):764-766. doi:10.1056/nejmc2306105
16. Lugtenburg PJ, Mutsaers PGNJ. How I treat older patients with DLBCL in the frontline setting. *Blood.* 2023;141(21):2566-2575. doi:10.1182/blood.2020008239
17. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: A multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(5):460-468. doi:10.1016/S1470-2045(11)70069-9
18. Arcari A, Rigacci L, Tucci A, et al. A Fondazione Italiana Linfomi cohort study of R-COMP vs R-CHOP in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2023;7(15):4160-4169. doi:10.1182/bloodadvances.2023009839
19. Moccia AA, Schaff K, Freeman C, et al. Long-term outcomes of R-CEOP show curative potential in patients with DLBCL and a contraindication to anthracyclines. *Blood Adv.* 2021;5(5):1483-1489. doi:10.1182/BLOODADVANCES.2020002982

20. Westin J, Sehn LH. CAR T cells as a second-line therapy for large B-cell lymphoma: a paradigm shift? *Blood*. 2022;139(18):2737-2746. doi:10.1182/blood.2022015789
21. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene CiloleuceL as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386(7):640-654. doi:10.1056/nejmoa2116133
22. Westin JR, Oluwole OO, Kersten MJ, et al. Survival with Axicabtagene CiloleuceL in Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2023;389(2):148-157. doi:10.1056/nejmoa2301665
23. Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleuceL versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis. *Lancet*. 2022;399(10343):2294-2308. doi:10.1016/S0140-6736(22)00662-6
24. Kamdar MK, Solomon SR, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleuceL (liso-cel) vs standard of care (SOC) with salvage chemotherapy (CT) followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) as second-line (2L) treatment in patients (pt) with R/R large B-cell lymphoma (LBCL): 3-year follow-up (FU). *J Clin Oncol*. 2024;42(16_suppl):7013-7013. doi:10.1200/jco.2024.42.16_suppl.7013
25. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010;28(27):4184-4190. doi:10.1200/JCO.2010.28.1618
26. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol*. 2014;32(31):3490-3496. doi:10.1200/JCO.2013.53.9593
27. Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica* 2013; 98: 1726–1731
28. Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G et al. Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 696–706
29. Hernandez-Ilizaliturri FJ, Deeb G, Zinzani PL et al. Higher response to lenalidomide in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma in nongerminal center B-cell-likethan in germinal center B-cell-like phenotype. *Cancer* 2011; 117: 5058–5066.
30. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2020 Jan 10;38(2):155-165. doi: 10.1200/JCO.19.00172
31. Sehn LH, Hertzberg M, Opat S, et al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. *Blood Adv*. 2022 Jan 25;6(2):533-543. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005794
32. Salles G, Duell J, González Barca E et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020 Jul;21(7):978-988. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30225-4
33. Duell J, Abrisqueta P, Andre M, et al. Tafasitamab for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: final 5-year efficacy and safety findings in the phase II L-MIND study. *Haematologica*. 2024 Feb 1;109(2):553-566. doi: 10.3324/haematol.2023.283480
34. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, et al. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022 Dec 15;387(24):2220-2231. doi: 10.1056/NEJMoa2206913
35. Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H, et al. Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell-Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial. *J Clin Oncol*. 2023 Apr 20;41(12):2238-2247. doi: 10.1200/JCO.22.01725
36. Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP, Ardeshtna KM, et al. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Jun;22(6):790-800. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00139-X

HIGH GRADE B CELL LYMPHOMA

Pazienti diagnosticati sulla base dei criteri WHO: Double o triple Hit, morfologia, blastoidi.
FISH (per identificazione linfomi double-triple hit) mandatoria solo nei pazienti candidati a terapia curativa.

TERAPIA I LINEA:

≤ 65 anni o eleggibili a terapia ad alte dosi:

- R-Magrath (R-CODOX-M + R-IVAC) + PL con MTX. Valutare consolidamento con FEAM/BEAM +ASCT in caso di risposta incompleta o lenta
- Altri schemi Burkitt-like
- R-DA-EPOCH (se controindicati gli schemi precedenti) + PL con MTX

In caso di utilizzo di schemi non includenti MTX valutare profilassi SNC al termine (2 cicli HD-MTX 3 g/mq)

> 65 anni o non eleggibili a terapia ad alte dosi:

- R-DA-EPOCH
- R-Magrath modificato (FIT)
- R-EPOCH (FIT/UNFIT), R-CHOP-Metotrexate , POLA- RCHP (UNFIT)
- regimi a intensità ridotta o palliazione (UNFIT o frail)

In caso di utilizzo di schemi non includenti MTX valutare profilassi SNC al termine (2 cicli HD-MTX 3 g/mq)

II LINEA e successive:

- vedi DLBCL (ad eccezione dei BISPECIFICI non autorizzati negli HGCL) vedi scheda AIFA

Bibliografia

1. Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. Blood 2014; 124: 2354-2361.
2. Haowei S, Savage KJ, Karsan A, et al. Outcome of Patients With Non-Hodgkin Lymphomas With Concurrent MYC and BCL2 Rearrangements Treated With CODOX-M/IVAC With Rituximab Followed by Hematopoietic Stem Cell Transplantation; Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2015 Jun;15(6):341-8.
3. Dunleavy K, Fanale MA, Abramson JS, et al. Dose-adjusted EPOCH-R (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, and rituximab) in untreated aggressive diffuse large B-cell lymphoma with MYC rearrangement: a prospective, multicentre, single-arm phase 2 study. Lancet Haematol 2018;5:e609- e617.
4. LaCasce A, Howard O, Lib S, et al. Modified magrath regimens for adults with Burkitt and Burkitt-like lymphoma: preserved efficacy with decreased toxicity. Leuk Lymphoma 2004;45:761-767.

LINFOMA di BURKITT

La FISH sia su materiale a fresco sia su campione fissato permette l'individuazione del riarrangiamento IGH/MYC conseguente alla traslocazione t(8;14)(q24;q32) diagnostico per la malattia.

BASSO RISCHIO (stage I-II, normal LDH, PS 0-1, extranodal involvement = 1 o completa resezione)

- cicli secondo lo schema A (R-CODOX-M)

ALTO RISCHIO (stage III-IV, elevated LDH, PS ≥ 2 , extranodal involvement ≥ 2)

- R-Magrath con 4 cicli A / B / A / B, dove: A = R-CODOX-M; B = R-IVAC
- GMALL
- BFM

• 65 anni o non eleggibili a terapia ad alte dosi:

- R-DA-EPOCH
- R-Magrath modificato (FIT)

Bibliografia

1. LaCasce A, Howard O, Lib S, et al. Modified magrath regimens for adults with Burkitt and Burkitt-like lymphoma: preserved efficacy with decreased toxicity. *Leuk Lymphoma* 2004;45:761-767.
2. Mead GM, Sydes MR, Walewski J, et al. An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study. *Ann Oncol* 2002;13:1264-1274.
3. Barnes JA, Lacasce AS, Feng Y, et al. Evaluation of the addition of rituximab to CODOX-M/IVAC for Burkitt's lymphoma: a retrospective analysis. *Ann Oncol* 2011;22:1859-1864
4. Hoelzer D, Walewski J, Döhner H, et al. Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. *Blood*. 2014 Dec 18; 124(26): 3870–387

LINFOMI NEI PAZIENTI CON IMMUNODEFICIT

WHO 2016

WHO 2022

ICC

Lymphoid proliferations / lymphomas with immune deficiency or dysregulation		
Nondestructive PTLD	Hyperplasias arising in immune deficiency / dysregulation	Plasmacytic hyperplasia PTLD Florid follicular hyperplasia PTLD Infectious mononucleosis PTLD
Polymorphic PTLD	Polymorphic lymphoproliferative disorders arising in immune deficiency / dysregulation (new term that includes various etiologies)	Polymorphic PTLD
Other iatrogenic immunodeficiency associated lymphoproliferative disorders		Other iatrogenic immunodeficiency associated lymphoproliferative disorders
Monomorphic PTLD		Monomorphic PTLD
Classic Hodgkin lymphoma PTLD	Lymphomas arising in immune deficiency / dysregulation (new umbrella term that includes monomorphic PTLD, lymphomas associated with HIV infection, etc.)	Classic Hodgkin lymphoma PTLD
Lymphomas associated with HIV infection		
Lymphoproliferative diseases associated with primary immune disorders	Inborn error of immunity associated lymphoid proliferations and lymphomas	

Note: asterisk (*) denotes a provisional entity

LINFOMI POST TRAPIANTO (ORGANO SOLIDO/MIDOLLO): PTLD

DIAGNOSTICA (istologia):

- Stessi pannelli immunofenotipici, BM e FISH dei linfomi negli immunocompetenti (B e T linfomi)
- Valutazione EBV (EBV-LMP1; EBV-EBNA2; EBER-ISH)

INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO/PROGNOSTICO:

- 1) Tipo d'organo trapiantato
- 2) Tempo da trapianto (Early/Late)
- 3) Stadio
- 4) Terapia immunosoppressiva in corso -
- 5) Istologia
- 6) Sierologia per EBV

TERAPIA:

Lesioni non distruttive/Iperplasia

- Riduzione immunosoppressione (RIS) con team trapianto: sospensione antimetaboliti, riduzione inibitori calcineurina*
- Se CR: rimodulazione immunosoppressione, monitoraggio EBV e funzionalità organo trapiantato
- Se PR, SD o PD: Rituximab in monoterapia (375mg/mq/settimana per 4 dosi)

PTLD monomorfo (linea B): approccio sequenziale adattato alla risposta

- Se possibile RIS*
- e
- Rituximab 375mg/mq/settimana per 4 settimane[#]

Restaging con PET-CT

- CR o PR basso rischio (IPI \leq 3): Rituximab 375mg/mq/settimana ogni 3 settimane x 4 o Rituximab 375 mg/mq/settimana per 4 settimane
- PR e alto rischio (IPI \geq 3; alto tumor burden) o SD o PD: R-CHOP21 x 4 cicli[@]
- Se EBV + considerare Tabelecleucel (attualmente disponibile in uso compassionevole) dopo fallimento Rituximab e/o fallimento chemioimmunoterapia

N.B Sottotipi: Burkitt, PCNSL, HL: considerare sempre avvio di chemioimmunoterapia specifica (R-Magath modificato, Da-EPOCH, Carmen, HD-MTX, ABVD con RI)

PTLD monomorfo (linea T)

Se possibile RIS*

Terapia come per altri linfomi T, ASCT pero' non appropriato per elevati rischi infettivi

PTLD polimorfo (linea B)

Sistemico:

- Se possibile RIS* e
- Rituximab 375mg/mq/settimana per 4 settimane

Oppure

- R-CHOP21 x 4 cicli

Localizzato:

- Se possibile RIS* e
- ISRT +/- Rituximab 375mg/mq/settimana per 4 settimane

Oppure

- Chirurgia +/- Rituximab 375mg/mq/settimana per 4 settimane

Oppure

- Rituximab 375mg/mq/settimana per 4 settimane

Restaging con PET-CT

- CR: monitorare EBV e

-solo osservazione

-mantenere RIS se possibile

- PR o SD o PD: R-CHOP21 x 4 cicli o clinical trial o in EBV +, uso compassionevole Tabelecleucel

*nei pazienti critici o con malattia particolarmente aggressiva valutare sospensione totale, inserendo steroidi: stretto monitoraggio clinico per rischio rigetto e per valutazione risposta

#Rituximab come agente singolo in particolare nei pazienti asintomatici/paucisintomatici o con comorbidita'

@supporto con G-CSF in tutti i pazienti

TERAPIE SUCCESSIVE:

Considerare ripetizione cicli con Rituximab nelle forme non distruttive e nelle forme polimorfe

Per PTLD monomorfo se recidiva post chemio-immunoterapia considerare terapie approvate per le linee successive alla seconda nelle forme analoghe non del paziente immunodepresso.

Bibliografia

1. Al-Mansour Z, Nelson BP e Evens AM, «Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD): Risk factors, diagnosis, and current treatment strategies,» *Curr. Hematol. Malig. Rep.* 2013, 8, 173–183.
2. Campo E, Jaffe ES, Cook JR e et al, «The international consensus classification of mature lymphoid neoplasms: a report from the clinical advisory committee,» *Blood.* 2022; 140(11):1229-1253.
3. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I e et al, «The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: lymphoid neoplasms,» *Leukemia.* 2022;36(7):1720-1748.
4. Dierickx D e Habermann TM, «Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorders in Adults,» *N Engl J Med.* 2018 Feb 8;378(6):549-562.
5. Reshef R, Vardhanabhuti S, Luskin MR e et al, «Reduction of immunosuppression as initial therapy for posttransplantation lymphoproliferative disorder,» *Am J Transplant.* 2011 Feb;11(2):336-47.
6. Zimmermann H, Babel N, Dierickx D e et al, «Immunosuppression Is Associated With Clinical Features and Relapse Risk of B Cell Posttransplant Lymphoproliferative Disorder: A Retrospective Analysis Based on the Prospective, International, Multicenter PTL D-1 Trials,» *Transplantation,* pp. 102(11):1914-1923, 2018 Nov.
7. Trappe RU, Dierickx D, Zimmermann H e et al, «Response to rituximab induction is a predictive marker in B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder and allows successful stratification into rituximab or R-CHOP consolidation in an international, prospective, multicenter phase II trial,» *J Clin Oncol,* pp. 35:536-43, 2017.
8. Choquet S, Leblond V, Herbrecht R e et al, «Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study.,» *Blood,* pp. 107(8):3053-7, 2006 Apr 15.
9. González-Barca E, Domingo-Domenech E, Capote FJ e et al, «Prospective phase II trial of extended treatment with rituximab in patients with B-cell post-transplant lymphoproliferative disease,» *Haematologica.* 2007;92:1489-94.
10. Choquet S, Oertel S, LeBlond V e et al, «Rituximab in the management of post-transplantation lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation: proceed with caution,» *Ann Hematol* 2007; 86:599-607.
11. Trappe R, Oertel S, Leblond V e et al, «Sequential treatment with rituximab followed by CHOP chemotherapy in adult B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): the prospective international multicentre phase 2 PTL D-1 trial.,» *Lancet Oncol.* 2012 Feb. 13(2):196-206.
12. Trappe RU, Choquet S, Dierickx D e et al, «International prognostic index, type of transplant and response to rituximab are key parameters to tailor treatment in adults with CD20-positive B cell PTL D: clues from the PTL D-1 trial,» *Am J Transplant* 2015;15:1.
13. Zimmermann H, Koenecke C, Dreyling MH e et al, «Modified risk-stratified sequential treatment (subcutaneous rituximab with or without chemotherapy) in B-cell Post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) after Solid organ transplantation (SOT): the prospective multicentre phase II PTL D-2 trial,» *Leukemia,* pp. 36(10):2468-2478, 2022 Oct.
14. Amengual JE e Pro B, «How I treat posttransplant lymphoproliferative disorder,» *Blood.* 2023 Oct 26;142(17):1426-1437.
15. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-Cell Lymphomas. Version 2.2024 — April 30, 2024
16. Ferreri AJM, Cattaneo C, Lleshi A, Verga L, Allione B, Facchetti F, Ponzoni M, Foppoli M, Ferrari D, Rigacci L, Pecciarini L, Donadoni G, Fumagalli L, Sassone M, Calimeri T, Rossi G, Spina M, Re A. A dose-dense short-term therapy for human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome patients with high-risk Burkitt lymphoma or high-grade B-cell lymphoma: safety and efficacy results of the "CARMEN" phase II trial. *Br J Haematol.* 2021 Jan;192(1):119-128.

LINFOMI ASSOCIATI AD INFEZIONE DA HIV

AGGRESSIVI

DIAGNOSTICA (istologia):

- Pannelli immunofenotipici, che permettano di distinguere tra i diversi sottotipi (DLBCL, BL, linfoma plasmoblastico, PEL)
- Cariotipo o FISH per c-Myc
- Valutazione EBER-ISH

INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO:

- Oltre ad esami comuni per altre forme di linfoma:
- Conteggio CD4, carica virale HIV

TERAPIA

Se non ancora in corso, avvio ART: necessaria stretta collaborazione con infettivologi per definire associazione con minore interazione con la chemioterapia.

Mandatorio G-CSF e adeguata profilassi anti-infettiva e stretto monitoraggio clinico se CD4 < 50

Burkitt:

I linea:

R-MAGRATH modificato

DA-EPOCH-R

HyperCVAD

CARMEN

N.B in caso di coinvolgimento CNS iniziare con regimi contenenti farmaci che passano la barriera EE.

II linea: non ci sono standard, se durata risposta <6 mesi in assenza di clinical trial le linee guida NCCN consigliano terapia di supporto (palliativa), se risposta >6 mesi considerare altri regimi chemio-immunoterapici non utilizzati in I linea e considerare consolidamento con ASCT e allo in casi selezionati.

Primitivi cerebrali

Le linee guida NCCN suggeriscono regimi con MTX ad alte dosi anche se ancora HIV non controllato, nei pazienti non candidati a terapia sistemica considerare avvio RT e rivalutazione dopo RT

DLBCL, HHV8 DLBCL, NOS, PEL

I linea: vedi trattamento aggressivi + profilassi CNS secondo fattori di rischio

II linea: stesse considerazioni degli altri aggressivi

LINFOMA PLASMOBLASTICO

I linea:

EPOCH

MAGRATH modificato

HyperCVAD

Considerare consolidamento con ASCT nei pazienti in CR ad alto rischio (secondo linee guida NCCN: aaIPI >2, presenza di riarrangiamento MYC o delezione TP53).

II linea:

Regimi polichemioterapici senza Rituximab

Protocolli clinici

Bibliografia

1. Barta SK, Xue X, Wang D, Tamari R, Lee JY, Mounier N, Kaplan LD, Ribera JM, Spina M, Tirelli U, Weiss R, Galicier L, Boue F, Wilson WH, Wyen C, Oriol A, Navarro JT, Dunleavy K, Little RF, Ratner L, Garcia O, Morgades M, Remick SC, Noy A, Sparano JA. Treatment factors affecting outcomes in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas: a pooled analysis of 1546 patients. *Blood*. 2013 Nov 7;122(19):3251-62.
2. Noy A, Lee JY, Cesarman E, et al. AMC 048: modified CODOX-M/IVAC-rituximab is safe and effective for HIV-associated Burkitt lymphoma. *Blood* 2015;126:160-166.
3. Ferreri AJM, Cattaneo C, Lleshi A, Verga L, Allione B, Facchetti F, Ponzoni M, Foppoli M, Ferrari D, Rigacci L, Pecciarini L, Donadoni G, Fumagalli L, Sassone M, Calimeri T, Rossi G, Spina M, Re A. A dose-dense short-term therapy for human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome patients with high-risk Burkitt lymphoma or high-grade B cell lymphoma: safety and efficacy results of the "CARMEN" phase II trial. *Br J Haematol*. 2021 Jan;192(1):119-128
4. Little RF, Pittaluga S, Grant N, et al. Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. *Blood* 2003;101:4653-4659.
5. Roschewski M, Dunleavy K, Abramson JS, et al. Multicenter study of risk-adapted therapy with dose-adjusted EPOCH-R in adults with untreated Burkitt lymphoma. *J Clin Oncol* 2020;38:2519-2529.
6. Barta SK, Lee JY, Kaplan LD, et al. Pooled analysis of AIDS malignancy consortium trials evaluating rituximab plus CHOP or infusional EPOCH chemotherapy in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2012;118:3977-3983.
7. Bayraktar UD, Ramos JC, Petrich A, et al. Outcome of patients with relapsed/ refractory acquired immune deficiency syndrome-related lymphoma diagnosed 1999-2008 and treated with curative intent in the AIDS Malignancy Consortium. *Leuk Lymphoma* 2012;53:2383-2389.
8. Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M, et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med* 2013;369:1915-1925.
9. Ramos J, Sparano J, Rudek M, et al. Safety and preliminary efficacy of vorinostat with R-EPOCH in high-risk HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma (AMC-075). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018;18:180-190.
10. Sparano JA, Lee JY, Kaplan LD et al. Rituximab plus concurrent infusional EPOCH chemotherapy is highly effective in HIV-associated B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2010;115:3008-3016.
11. Cortes J, Thomas D, Rios A, et al. Hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone and highly active antiretroviral therapy for patients with acquired immunodeficiency syndrome-related Burkitt lymphoma/leukemia. *Cancer* 2002;94:1492-1499.
12. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2006;106:1569-1580.
13. Samra B, Khoury JD, Morita K, et al. Long-term outcome of hyper-CVAD-R for Burkitt leukemia/lymphoma and high-grade B-cell lymphoma: focus on CNS relapse. *Blood Advances* 2021;5:3913-3918.
14. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-Cell Lymphomas. Version 2.2024 — April 30, 2024

LINFOMA MANTELLARE

INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO

Espressione di ciclina D1 in immunistochimica o positività per FISH per t(11;14)(q13;q32); Consigliato eseguire ricerca mutazione di TP53 e FISH per del17p

Classico: no mutazione IGHV, espressione di SOX11

Non nodale leucemizzato: IGHV somatic hypermutation ed assente espressione di SOX11

INQUADRAMENTO PROGNOSTICO:

1) Modified MIPI Score per Linfomi Mantellari

• Fattori di rischio:

Points	Age, y	ECOG	LDH/ULN	WBC, 10 ⁹ /L
0	<50	0-1	<0.67	< 6.700
1	50-59	-	0.67-0.99	6.700-9.999
2	60-69	2-4	1.000 -1.49	10.000-14.999
3	>-70	- -	≥1.5000	≥15000

Gruppi di rischio:

- Score 0-3 basso rischio: OS a 5 anni 60%
- Score 4-5 rischio intermedio: OS mediana 51 mesi
- Score 6-11 alto rischio: OS mediana 29 mesi

2) MIPI-c

Gruppi di rischio:

- Basso rischio MIPI e Ki67 < 30%: basso rischio MIPI-c: OS a 5 anni 85%
- Basso rischio MIPI e Ki67 > 30% oppure Intermedio rischio MIPI e Ki67 < 30%: basso-intermedio rischio MIPI-c: OS a 5 anni 72%
- Intermedio rischio MIPI e Ki67 > 30% oppure Alto rischio MIPI e Ki67 < 30%: intermedio-alto rischio MIPI-c: OS a 5 anni 43%
- Alto rischio MIPI e Ki67 > 30%: alto rischio MIPI-c: OS a 5 anni 17%

MCL LEUCEMICO NON NODALE "INDOLENTE" (con splenomegalia, non adenopatie e leucemizzazione, confermato istologicamente da SOX11 negativo)

TERAPIA I LINEA:

- W & W fino a progressione poi avviare terapia come nella forme avanzate

Valutare sequenziamento TP53 per ricerca mutazioni (lo propongo di inserirlo - da valutare in particolare nelle forme clinicamente più aggressive)

MCL LOCALIZZATO (Stadio I-IIA limitato, contiguo, non bulky)

TERAPIA I LINEA:

- Breve chemioimmunoterapia 3 o 4 cicli (R-CHOP, RBAC o BR) +/-RT
- Radioterapia da sola in pazienti fragili

MCL AVANZATO

TERAPIA I LINEA

Pazienti FIT e con età < 70:

- Inserimento in protocolli clinici
- Regime TRIANGLE con BTKi covalente (Ibrutinib) +/- ASCT* (utilizzo di Ibrutinib off-label, ma con forte evidenza clinica): RCHOP alternato + Ibrutinib/R-DHA (rituximab, desametasone, citarabina) + platino (carboplatino, cisplatino o oxaliplatino) + mantenimento

* La scelta di consolidare con ASCT può essere riservata ad alcuni casi particolari. (tale indicazione deve essere posta in sede di discussione collegiale GIC.); In caso di trapianto autologo: BEAM o FEAM + supporto autologo di cellule staminali emopoietiche

TERAPIA DI MANTENIMENTO: BTKi covalente (Ibrutinib) x 2 anni (utilizzo off-label, ma suggerito da forte evidenza clinica) + rituximab ogni 8 settimane x 3 anni (legge 648)

Pazienti UNFIT o > 70 anni:

- R-BAC fino a 75 anni
- BR
- VR-CAP
- R-Chlorambucil
- Inserimento in protocolli clinici

Pazienti FRAIL:

- R-Chlorambucil
- R-CVP
- Rituximab come agente singolo o palliazione

NB. NELLA VARIANTE BLASTOIDE E' DA CONSIDERARE LA PROFILASSI MENINGEA (ARA-C/MTX IT)

TERAPIA II LINEA:

- Ibrutinib (preferibile se POD < 24 mesi e/o blastoide e/o TP53 mutato)- da valutare se non effettuato in prima linea e sulle caratteristiche del paziente. Un re-trattamento può essere considerato.
- Pirtobrutinib se recidiva post Ibrutinib
- Considerare trattamento chemioterapico con R-BAC o BR se paziente Benda naive
- Lenalidomide se controindicazioni ad ibrutinib
- Bortezomib+/- Rtx (648 uso consolidato)
- Inserimento in protocolli clinici

In paziente < 70 anni FIT che abbia ottenuto una remissione completa a seconda linea considerare trapianto allogenico. Se POD < 24 mesi e/o blastoide e/o TP53 mutato eseguire valutazione precoce presso centro CAR-T

Pazienti UNFIT:

- Ibrutinib se non significative comorbidità e buona aspettativa di vita
- BR
- Lenalidomide se controindicazioni ad ibrutinib

Pazienti FRAIL:

- palliazione con chemioterapia per os -

TERAPIA III LINEA:

- CAR-T (prima scelta, in pazienti che abbiano fallito BTKi)
- Inserimento in protocolli clinici
- lenalidomide (648)
- bortezomib generico +/- R (648)
- Palliazione con chemioterapia per os
- Considerare trattamento chemioterapico con R-BAC o BR se paziente Benda naive
- Venetoclax (CUP o uso off label)

Bibliografia:

1. Robak T, Jin J, et al. Frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR-CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligible patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomised, open-label, phase3 study. *Lancet Oncol.* 2018 Nov;19(11):1449-1458.
2. Dabaja BS, Zelenetz AD, et al. Early-stage mantle cell lymphoma: a retrospective analysis from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *Ann Oncol.* 2017 Sep 1;28(9):2185-2190.
3. Le Gouill S, Thieblemont C, et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2017 Sep 28;377(13):1250-1260.

4. Wang ML, Lee H, Chuang H, et al. Ibrutinib in combination with rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a single-centre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:48-56.
5. Dreyling M, Doorduijn J, Giné E, et al. Ibrutinib combined with immunochemotherapy with or without autologous stem-cell transplantation versus immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with mantle cell lymphoma (TRIANGLE): a three-arm, randomised, open-label, phase 3 superiority trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet.* 2024 May 25;403(10441):2293-2306.

-

LINFOMI A CELLULE T

LINFOMA T ANAPLASTICO

TERAPIA I LINEA

Giovani e anziani FIT

ALK +

Stadio I-II

- Brentuximab - CHP x 6-8 +/- RT
- Brentuximab - CHP x 3-4 cicli + RT
- CHOEP/ CHOP se controindicazione Brentuximab Stadio III e IV
- Brentuximab - CHP x 6 - 8 cicli (se ≤ PR terapia di salvataggio+autologo/allogeneico)
- CHOEP/ CHOP e controindicazione a Brentuximab

Paziente ALK+ in risposta completa se alto rischio IPI considerare consolidamento con trapianto autologo

ALK -

Stadio I-IV

- Brentuximab -CHP x 6-8 cicli e consolidamento DHAP/DHAOx X 1 (con raccolta staminali) +FEAM/BEAM + ASCT

Anziani UNFIT:

- Brentuximab Mini-CHP X 6-8 cicli
- COMP X 6
- Gemcitabina
- GDP

TERAPIA II LINEA:

- Pazienti che non hanno eseguito Brentuximab:
- Brentuximab +/-auto/allotrapianto in base ad età e fitness del paziente Pazienti che hanno eseguiti Brentuximab in prima linea:
- Vedi terapia II linea PTCL
- Solo per ALK + disponibile Crizotinib in 648/96

Nota per ALCL ALK-

Riarrangiamento DUSP 22 è indicato nei pazienti ALCL ALK-. In tale gruppo sembrerebbe individuare pazienti a prognosi più favorevole.

Al momento non vi sono dati sufficienti per giustificare una variazione del programma di terapia nei pazienti

ALK- eDUSP22 positivi

L'analisi in FISH sarà eseguibile presso SDCU Anatomia Patologica 1 della Città della Salute e della Scienza di Torino per i centri piemontesi che lo richiederanno.

-

BREAST- IMPLANT ASSOCIATED ALCL

Diagnosi: Presenza di sieroma tardivo ad almeno 1 anno da impianto, più rara la presentazione con masse o adenopatie locoregionali

I casi di ALCL- in pazienti portatrici di protesi mammaria devono essere segnalati al Ministero della Salute collegandosi al link e seguendo le indicazioni

<http://www.salute.gov.it/DispoVigilancePortaleRapportoOperatoreWeb>

La diagnosi, solo se dubbia, deve essere riconfermata da uno dei centri di riferimento nazionali identificati per tale patologia dal Ministero della Salute (circolare 28346 16/5/2019 e 35027 14/6/2019). In Regione Piemonte tale centro è la Anatomia Patologica della AOU Città della Salute e della Scienza.

Stadiazione

TNM	Description
T: tumor extent	
T1	Confined to effusion or a layer on luminal side of capsule
T2	Early capsule infiltration
T3	Cell aggregates or sheets infiltrating the capsule
T4	Lymphoma infiltrates beyond the capsule
N: lymph node	
N0	No lymph node involvement
N1	One regional lymph node (+)
N2	Multiple regional lymph nodes (+)
M: metastasis	
M0	No distant spread
M1	Spread to other organs/distant sites

Stage Designation	Description
IA	T1 N0 M0
IB	T2 N0 M0
IC	T3 N0 M0
IIA	T4 N0 M0
IIB	T1-3 N1 M0
III	T4 N1-2 M0
IV	T any N any M1

Indicata capsulectomia totale, escissione delle masse associate e biopsia di linfonodi sospetti + rimozione della capsula controlaterale (linee guida NCCN)

Terapia di I linea

- Stadio localizzato con rimozione della protesi e capsulectomia radicale *en bloc* con malattia confinata alla capsula periprotetica: osservazione
- Stadio localizzato I con escissione incompleta o capsulectomia parziale: RT +/- chemioterapia o sola chemioterapia se RT controindicata o già eseguita
- Stadio avanzato II-IV: chemioterapia come ALCL ALK-: consolidamento con autotrapianto o RT di consolidamento in base a fitness e a dosaggio totale antracilino

Trattamento di II linea:

- Brentuximab-vedotin

PTCL-U, AITL, EAT

TERAPIA I LINEA:

Stadio localizzato con basso e basso/intermedio IPI (score 0-2)

Pazienti FIT (<65 anni o 65-70 anni):

- CHOEP X 6 + RT

Pazienti anziani o UNFIT:

- CHOP X 6 + RT

Stadio localizzato con IP score >2 e stadi avanzati

Pazienti giovani < 70 aa FIT eleggibili a terapia ad alte dosi:

- CHOEP14/21 X 6 + DHAP/DHAox X 1 (con raccolta staminali) + FEAM/BEAM + ASCT

• Se < PR dopo induzione: considerare terapia di salvataggio + allogeneico
Pazienti anziani > 70 anni
FIT o pazienti non eleggibili a terapia ad alte dosi:

- CHOP21 X 6 (considerare CHOEP per pazienti tra 65-70 anni FIT)Pazienti anziani UNFIT:
- Mini-CHOP21 X 6
- COMP21 X 6

TERAPIA II LINEA:

Pazienti giovani < 70 anni FIT eleggibili a terapia ad alte dosi:

- DHAP, Oxali-DHAP, GEMOX, GDP, ICE + allotrapiantoPazienti non eleggibili a terapia ad alte dosi:
- Bendamustina, gemcitabina sola o in combinazione

EXTRANODAL NK/T CELL LYMPHOMA, NASAL TYPE

PROGNOSTIC INDEX OF NATURAL KILLER LYMPHOMA (PINK)^a

<u>RISK FACTORS</u>	
Age >60 y	
Stage III or IV disease	
Distant lymph-node involvement	
Non-nasal type disease	
	Number of risk factors
Low	0
Intermediate	1
High	≥2

PROGNOSTIC INDEX OF NATURAL KILLER CELL LYMPHOMA WITH EPSTEIN-BARR VIRUS DNA (PINK-E)^a

<u>RISK FACTORS</u>	
Age >60 y	
Stage III or IV disease	
Distant lymph-node involvement	
Non-nasal type disease	
Epstein-Barr virus DNA	
	Number of risk factors
Low	0-1
Intermediate	2
High	≥3

Stadiazione: standard + CT/RMN del massiccio facciale + EBV DNA serico

TERAPIA I LINEA

STADIO: I -II nasale

- RT da sola (se malattia molto limitata o se controindicata chemioterapia)
- CHT + RT contemporanea: 50 Gy + DeVIC x 3
- CHT e successiva RT: mSMILE x 2-4 cicli + RT 45-50 RT

STADIO III o IV nasale o I-IV extranasale:

- CHT + RT sequenziali: mSMILE x 4- 6 cicli, DDGP x 6 o GEMOX o VIPD seguito da RT 45-50 Gy (se < PRe donatore: avviare ad ALLOBMT)
- Valutare consolidamento con autotrapianto per gli stadi disseminati

TERAPIA II LINEA:

- Off label nivolumab/pembrolizumab
- Brentuximab, DHAP o schemi indicati in prima linea ma non utilizzati

La profilassi CNS con Methotrexate normalmente non si associa alla terapia con SMILE o DeVIC e non vi sono studi prospettici che ne abbiano dimostrato l'efficacia.

Bibliografia:

2. Horwitz S et al. Brentuximab vedotinwith chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma
3. (ECHELON-2): a global ,double-blind,randomised,phase 3 trial. Lancet 2019;393:229-240

4. Cederleuf H et al. The addition of etoposide to CHOP is associated with improved outcome in ALK+ adultanaplastic large cell lymphoma: A Nordic Lymphoma Group study. *Br J Haematol* 2017;178:739-747
5. Clemens MW et al complete surgical excision in essential for the management of patients with breastimplant-associated anaplastic large cell lymphoma. *J Cli Oncol* 2016 ;34:160-168
6. Meta-ShahN et al. How I treat breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 2018;132:1889-1898
7. Tse E et al. The diagnosi and management of NK/T-cell lymphomas. *J Hematol Oncol* 2018;10:85
8. Lunning M et al Modified SMILE (mSMILE) is acyivein the treatment of extranodal natural killer /T-cell lymphoma :a single center US experience. *Clinical Lymphoma,Myeloma and Leukemia* 2014;14:S 143-S144
9. Jaccard A et al. Efficacy of L-aspraginase with methotrexate and desamethasone (AspaMetDex regimen) in patients with refractory or relapsing extranodal NK/T-cell lymphoma,a phase 2 study. *Blood* 2011; 117:18341839.
10. Wang JH et al.Efficacy of combined gemcitabine,oxaliplatin and pegasparaginase (P-gemox regimen) in patients with newly diagnosed advanced-stage or relapsed/refractory extranodal NH/Tcell-lymphoma *Oncotarget*,2016;7(20):29092-29101
11. Kharfan-Dabaja MA et al. *Biol Blood Marrow Transplant*.2017;23(11):1826-1838
12. Li X et alActivity of pembrolizumab in relapse/refractory NK/T cell-lymphoma. *J hematol Oncol* 2018;11(1):15
13. Chan TSY et alPD1 blockade with low-dose Nivolumab in NK/T cell lymphoma failing L-asparaginase :efficacy and safety *Ann Hematol*. 2018,97(1):193-196
14. Motoko Yamaguchi et al:Advances in the treatment of extranodal NK/T-cell lymphoma,nasal type *Blood*7June
15. 15. 2018; volume 131, number 23 pag 2528-2540

MALATTIA DI CASTLEMAN (CD)

In base al numero delle stazioni linfonodali coinvolte e, nelle forme multicentriche non HIV correlate, alla presenza o assenza dell'HHV-8, possiamo distinguere le seguenti categorie:

- Malattia di Castleman unicentrica (UCD) in cui il coinvolgimento è limitato a una singola stazione linfonodale
- Malattia di Castleman multicentrica (MCD), contraddistinta da un coinvolgimento di multiple stazioni linfonodali. Questo gruppo comprende diverse forme:
 - La forma associata ad HHV8 (MCD HHV8+)
 - La forma HHV8 negativa (MCD HHV8-), che a sua volta comprende:
 - MCD idiopatica (iMCD), con due sottotipi: la forma classica (iMCD-NOS) e la forma iMCD-TAFRO (trombocitopenia, anasarca, mielofibrosi, febbre, disfunzione renale e organomegalia)
 - MCD-POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, picco monoclonale, alterazioni cutanee)
 - MCD HHV8-/HIV+: forma rara, secondaria a infezione da HIV
 -

La forma HHV8+/HIV- è più frequente in pazienti immunodepressi (es. trapianto d'organo).

Diagnosi

- Biopsia linfonodale
- Esami strumentali (TC/PET) per valutare l'interessamento linfonodale unicentrico o sistemico
- Esami del sangue e urine (emocromo, biochimica, indici infiammatori, Ig, coagulazione, albumina, ferritina, QPE, catene leggere libere sieriche, proteinuria delle 24 ore)
- Ricerca HHV-8 DNA (tessuto e siero) e sierologia per HIV
- Eventuale valutazione midollare, autoimmunità, dosaggio IL-6 ed eventuali indagini ormonali in caso di endocrinopatia

Criteri diagnostici per iMCD: assolvimento criteri diagnostici di seguito riportati, estratti delle linee

guida internazionali CDCN (*Fajgenbaum, Blood, 2017*)

Criteri maggiori (necessari entrambi):

- 1) Caratteristiche istopatologiche delle adenopatie coerenti con lo spettro della iMCD
- 2) Linfonodi con incremento dimensionale (> 1 cm di diametro dell'asse corto) in almeno 2 stazioni linfonodali

Criteri minori (sono necessari almeno 2 criteri su 11 dei quali almeno 1 criterio di laboratorio)

Laboratorio*

- 1) Proteina C reattiva elevata (>10 mg/L) o VES elevata (>15 mm/h)†
- 2) Anemia (emoglobina < 12,5 g/dl per i maschi o < 11,5 g/dl per le femmine)
- 3) Trombocitopenia (piastrine < 150 k/mL) o trombocitosi (piastrine > 400 k/mL)
- 4) Ipoalbuminemia (albumina < 3,5 g/dL)

5) Disfunzione renale (eGFR < 60 mL/min/1.73m²) o proteinuria (proteine totali nelle urine > 150mg/24 h o > 10 mg/100 ml)

6) Ipergammaglobulinemia policlonale (gammaglobuline totali o IgG > 1700 mg/dL)

Clinica

1) Sintomi costituzionali: sudorazione notturna, febbre (>38°C), perdita di peso, o affaticamento

2) Epato/splenomegalia

3) Accumulo di liquidi: edema, anasarca, ascite o versamento pleurico

4) Emangiomas eruttiva a ciliegia o papule violacee

5) Polmonite linfocitaria interstiziale

6) **Criteri di esclusione** (deve essere esclusa ciascuna di queste malattie che possono mimare iMCD)

Condizioni infettive

1. HHV-8

2. Sindromi EBV-relate

3. Infiammazione e adenopatie causata da altre infezioni incontrollate (per esempio, CMV acuto non controllato, toxoplasmosi, HIV, tubercolosi attiva)

Malattie autoimmuni/autoinfiammatorie (*richiede assolvimento criteri clinici completi, la sola individuazione di anticorpi autoimmuni non esclude la iMCD*)

1) Lupus eritematoso sistemico

2) Artrite reumatoide

3) Malattia di Still dell'adulto

4) Artrite giovanile idiopatica

5) Sindrome linfoproliferativa autoimmune

Disturbi maligni/linfoproliferativi (*questi disturbi devono essere diagnosticati prima o contemporaneamente all'iMCD per essere esclusi*):

1) Linfoma (Hodgkin e non Hodgkin)

2) Mieloma multiplo

3) Plasmocitoma primitivo

4) Sarcoma a cellule follicolari dendritiche

5) Sindrome di POEMS‡

Altre caratteristiche aggiuntive, di supporto ma non necessarie per la diagnosi

Aumento di IL-6, sIL-2R, VEGF, IgA, IgE, LDH e/o B2M

Fibrosi reticulinea del midollo osseo (in particolare nei pazienti con sindrome di TAFRO)

Altre condizioni associate alla MC: pemfigo paraneoplastico, bronchiolite obliterante con polmonite organizzativa, citopenia autoimmune, polineuropatia (senza diagnosi di POEMS†), nefropatia glomerulare, tumore miofibroblastico infiammatorio

B2M: b-2-microglobulina; CMV: citomegalovirus; eGFR: tasso di filtrazione glomerulare stimato; CG: centro germinativo; LANA1: antigene nucleare associato alla latenza; LDH: lattato deidrogenasi.

*I valori di cut-off potrebbero variare in base al laboratorio.

†La valutazione della proteina C reattiva è obbligatoria e il monitoraggio dei livelli è altamente raccomandato, la VES sarà accettata ove la prima non fosse disponibile.

Classificazione iMCD: se almeno 2 criteri su 5 si tratta di una forma severa, considerando i seguenti criteri:

- ECOG \geq 2
- eGFR < 30 ml/min o creatinina > 3
- sovraccarico idrico (anasarca, versamento pleurico, pericardico o ascite)
- Hb < 8 gr/dL
- coinvolgimento polmonare con dispnea

Sempre consigliabile registrare paziente con nuova diagnosi di Malattia di Castleman presso centro di riferimento regionale (dott. Simone Ferrero - Ematologia universitaria - Città della Salute e della Scienza di Torino)

TERAPIA DELLA iMCD: indicato in presenza di sintomi o segni di malattia attiva

I LINEA (anti IL-6) - Siltuximab \pm Steroidi

- Siltuximab: la dose raccomandata è di 11 mg/kg da somministrare mediante infusione endovenosa nell'arco di 1 ora ogni 3 settimane fino a fallimento del trattamento (unico farmaco approvato e rimborsato in Italia, evidenza di categoria 1).
- Steroidi: la dose iniziale dovrebbe essere personalizzata in base alle caratteristiche del paziente, ad es: dose iniziale di prednisone 1 mg/kg, o equivalente nel paziente con sintomi moderati fino a metilprednisolone 2 mg/kg o equivalente nel paziente più intensamente sintomatico.

In caso di iMCD severo con rapido peggioramento sintomatologico (o TAFRO) dopo la prima dose di Siltuximab può essere utile una valutazione giornaliera del paziente, con possibilità di anticipare seconda somministrazione Siltuximab a distanza di una settimana e se non sufficiente prontamente iniziare chemioterapia di salvataggio (esCHOP, CVP, DA-EPOCH +/-

rituximab)

II LINEA (anti IL-6R) - Tocilizumab ± Steroidi

- In caso di indisponibilità di siltuximab, può essere impiegato tocilizumab alla dose di 8 mg/kg ogni 2 settimane (off-label)

LINEE DI TERAPIA SUCCESSIVE - Rituximab ± Steroidi

- Il rituximab (375 mg/m²/w per 4-8 dosi, off-label) può deve essere considerato come terapia di salvataggio nei casi non responsivi a inibitore dell'IL-6.
- In casi selezionati, non severi, senza sintomatologia citochinica marcata, può essere valutato come prima linea alternativa alla terapia anti-IL-6 per pazienti non gravi che non hanno una sintomatologia citochinica marcata

Un caso di fallimento delle precedenti linee si raccomanda di consultare un centro di riferimento

TERAPIA DELLA MCD HHV-8/HIV POSITIVA

I LINEA

- Rituximab (375 mg/m²/w per 4 settimane totali, off-label), eventualmente associato ad etoposide (per mitigare flare viremico HHV-8)
- Può essere utile l'associazione con ganciclovir
- Nei casi HIV va iniziata terapia specifica
- Pazienti con forme severe in rapido peggioramento sintomatologico dopo la prima dose di rituximab devono prontamente iniziare chemioterapia di salvataggio (es. doxorubicina liposomiale, CHOP, CVP +/- rituximab)

LINEE DI TERAPIA SUCCESSIVE

- Doxorubicina liposomiale, CHOP, CVP +/- rituximab
- Se fallimento delle precedenti linee si raccomanda di consultare un centro di riferimento

TERAPIA DELLA iMCD-TAFRO: analoga a quella per iMCD, considerare inibitore calcineurina e/o chemioterapia in caso di fallimento di terapia anti IL-6

RITUXIMAB-INDICAZIONE OFF-LABEL:

in tutti i casi di malattia di Castleman l'indicazione di Rituximab è da considerarsi sempre off-label.

TERAPIA DELLA MCD-POEMS: va trattata la POEMS come causa

scatenanteschemi terapeutici mieloma-like + radioterapia se localizzazioni ossee ≤

2

Bibliografia

1. Fajgenbaum DC et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8negative/idiopathicmulticentric Castleman disease. *Blood*. 2017 Mar 23;129(12):1646-1657.
2. van Rhee F. et al. International, evidence-based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentricCastleman disease. *Blood*. 2018 Nov 15;132(20):2115-2124.
3. Oksenhendler E et al. Kaposi sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus 8-associatedlymphoproliferative disorders. *Blood*. 2019 Mar 14;133(11):1186-1190.
4. Abramson JS. Diagnosis and Management of Castleman Disease (NCCN2019). *J Natl Compr Canc Netw*2019;17(11.5):1417–1419
5. Angela Dispenzieri and David C. Fajgenbaum Overview of Castleman disease *Blood* 2020
6. NCCN Guidelines Version 1.20

-

LEUCEMIA LINFATICA CRONICA

Diagnosi

IMMUNOFENOTIPO su SANGUE PERIFERICO

espansione clonale di linfociti B CD19+, CD5+, CD23+, con debole espressione di CD20 e debole espressione delle immunoglobuline di superficie (slg), clonalmente ristrette. La valutazione dell'espressione del CD200 può essere utile per indirizzare la diagnosi, in caso di positività del CD5. La ricerca in FISH della t(11;14) può essere utile in caso di fenotipo atipico per la diagnosi differenziale con MCL.

Tra gli accertamenti da effettuare:

- Anamnesi ed esame obiettivo: palpare attentamente tutte le aree linfonodali superficiali, fegato e milza
- Emocromo con conta differenziale
- Esami ematochimici: LDH, Bilirubina frazionata, Immunoglobuline, test di Coombs diretto e indiretto, reticolociti, aptoglobina
- Sierologie: HBV, HCV, CMV, HIV: da valutare prima di iniziare trattamento o trapianto allogenico per evitare la riattivazione. Quantiferon in presenza di fattori di rischio per TBC in anamnesi.
- ASPIRATO MIDOLLARE/BIOPSIA OSSEA: non è indicata alla diagnosi ma è consigliata per caratterizzare le eventuali citopenie, per eseguire analisi FISH o genetica molecolare in caso di clone linfocitario su sangue periferico non significativo
- Ecografia addome superiore + inferiore ed Rx torace 2p
- TC collo/torace/addome con mezzo di contrasto in casi selezionati

Stadiazione della LLC

Secondo Rai e Binet Binet system

- A Hb ≥ 10.0 g/dl, platelets $\geq 100 \times 10^9/l$,
<3 lymphnode regions
- B Hb ≥ 10.0 g/dl, platelets $\geq 100 \times 10^9/l$,
 ≥ 3 lymphnode regions
- C Hb <10.0 g/dl, platelets <100×10⁹/l

Rai system

Low risk Intermediate risk

Rai 0: Lymphocytosis > $15 \times 10^9/L$

Intermediate risk

Rai I: Lymphocytosis and lymphadenopathy

Rai II: Rai I + hepatomegaly and/or splenomegaly

High risk

Rai III: Lymphocytosis and Hb <11.0 g/dL with/without lymphadenopathy/organomegaly

Rai IV: Lymphocytosis and Platelets <100×10⁹/L with/without lymphadenopathy /organomegaly

Indicazioni al trattamento:

- a) evidenza di progressiva insufficienza midollare (anemia e/o piastrinopenia);
- b) splenomegalia massiva (6 cm sotto l'arcata costale alla visita), progressiva o sintomatica;
- c) linfadenopatia massiva (diametro almeno 10 cm), progressiva o sintomatica;
- d) progressiva linfocitosi (in genere non utilizzato per avvio del trattamento se presente come un criterio);

- e) anemia o piastrinopenia autoimmuni scarsamente responsive a terapia steroidea o altra terapia standard;
- f) coinvolgimento extranodale sintomatico (es. cute, rene, polmone);
- g) sintomi costituzionali correlati alla malattia.

Valutazioni pre-terapia

Caratteristiche del paziente

- 1) performance status;
- 2) comorbidità (es. cardiopatie, aritmie, insufficienza renale);
- 3) età;
- 4) terapie concomitanti (es. assunzione di anticoagulanti, inibitori del CYP3A);
- 5) preferenza del paziente (terapia continuativa verso terapia a durata fissa);
- 6) eventuali terapie eseguite in precedenza.

Per la scelta terapeutica è inoltre fondamentale tenere in considerazione il profilo di tossicità specifico di ciascuna classe di farmaci (es. tossicità cardiaca ed eventi emorragici per BTKi; sindrome da lisi tumorale e infezioni per venetoclax + obinutuzumab).

Si segnala che alcune caratteristiche dei pazienti (es. pregresso trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche, numero e tipo di terapie precedentemente eseguite, manifestazioni autoimmuni in fase attiva) possono precludere la rimborsabilità AIFA dei farmaci a bersaglio molecolare.

Caratteristiche biologiche

Analisi stato mutazionale dei geni delle catene pesanti delle immunoglobuline (IGHV) (da eseguire una volta sola, eventualmente anche anticipatamente rispetto all'avvio della terapia).

Da eseguire all'avvio di ogni linea di terapia:

1. FISH per del(17);
 2. Non mandatoria FISH per del(13), del(11) e tris(12);
 3. Mutazione di TP53 (almeno esoni 4-10, eventualmente 2-11).
- Analisi FISH eseguita presso laboratori citogenetica: A.O.U. Città della Salute di Torino, A.O.U. San Luigi di Orbassano; A.O.U. Ospedale Maggiore della Carità di Novara; A.O. S.S. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria, I.R.C.C.S. di Candiolo e A.O. San Croce e Carle di Cuneo.
 - Biologia molecolare p53 eseguita presso laboratori biologia molecolare: A.O.U. Città della Salute di Torino, A.O.U. Ospedale Maggiore della Carità di Novara e A.O. San Croce e Carle di Cuneo, I.R.C.C.S. di Candiolo.
 - Biologia molecolare per analisi mutazionale IGHV eseguita presso laboratori biologia molecolare: A.O.U. Città della Salute di Torino, I.R.C.C.S. di Candiolo e A.O.U. Ospedale Maggiore della Carità di Novara.

Nei pazienti giovani e candidabili al trapianto è consigliabile stoccaggio di materiale biologico per eventuali studi di clonalità in caso di trasformazione in sindrome di Richter.

Terapia

Terapia di prima linea (trattamenti indicati in ordine di preferenza indicativo)

- Pazienti con del(17) e/o mutazione di TP53: acalabrutinib o zanubrutinib o ibrutinib (BTKi preferibili a terapia a tempo finito, in particolare nel paziente giovane), ibrutinib + venetoclax, obinutuzumab +

venetoclax, venetoclax.

- Pazienti senza del(17) e/o mutazione di TP53:

- IGHV M, giovani/FIT: obinutuzumab + venetoclax o ibrutinib + venetoclax, acalabrutinib o zanubrutinib o ibrutinib
- IGHV M, anziani/UNFIT: obinutuzumab + venetoclax, acalabrutinib o zanubrutinib o ibrutinib, ibrutinib + venetoclax.
- IGHV UM, giovani/FIT: ibrutinib + venetoclax, acalabrutinib o zanubrutinib o ibrutinib, obinutuzumab + venetoclax.
- IGHV UM, anziani/UNFIT: obinutuzumab + venetoclax o acalabrutinib o zanubrutinib o ibrutinib, ibrutinib + venetoclax.

Terapia della recidiva (la scelta della terapia dipende in gran parte dai trattamenti eseguiti in precedenza)

- Pazienti con del(17) e/o mutazione di TP53: acalabrutinib o zanubrutinib o ibrutinib (BTKi preferibili a terapia a tempo finito), rituximab + venetoclax, venetoclax, (idelalisib + rituximab).

- Pazienti senza del(17) e/o mutazione di TP53:

- Pazienti precedentemente trattati solo con chemio-immunoterapia: rituximab + venetoclax o acalabrutinib o zanubrutinib o ibrutinib, venetoclax.
- Pazienti precedentemente trattati con terapie a base di venetoclax: zanubrutinib o ibrutinib, (idelalisib + rituximab).
- Pazienti che progrediscono in corso di BTKi: rituximab + venetoclax, venetoclax, (idelalisib + rituximab).

Nei pazienti in recidiva post terapia a tempo finito con ibrutinib + venetoclax è possibile il ritrattamento con ibrutinib o venetoclax.

Per pazienti precedentemente trattati con BTKi che hanno interrotto la terapia per tossicità è possibile alla progressione il tentativo di ripresa dello stesso farmaco o uno switch a farmaco alternativo nella stessa classe (ibrutinib → acalabrutinib/zanubrutinib, acalabrutinib → zanubrutinib).

Nei pazienti che presentano fattori di elevato rischio genetico (presenza di del(17) e/o mutazione di TP53) e che progrediscono in corso di farmaci a bersaglio molecolare, o per i pazienti refrattari a BTKi e inibitori di Bcl2 considerare il trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (se candidabili per età, condizioni cliniche e disponibilità di donatore) oppure l'arruolamento in protocolli clinici sperimentali, qualora disponibili, o la richiesta farmaci in regime compassionevole.

I pazienti che esordiscono con una citopenia autoimmune devono essere trattati con corticosteroidi ad alto dosaggio. Nel caso di scarsa risposta o precoce recidiva considerare anti-CD20 ± farmaci a bersaglio molecolare.

Nel paziente *frail* o con comorbidità che precludono utilizzo di *target therapies*: chemioterapia a basse dosi ± anticorpo monoclonale anti-CD20 a scopo di contenimento (*best supportive care*).

Bibliografia

1. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, Hillmen P, Keating M, Montserrat E, Chiorazzi N, Stilgenbauer S, Rai KR, Byrd JC, Eichhorst B, O'Brien S, Robak T, Seymour JF, Kipps TJ. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018 Jun 21;131(25):2745-2760. doi: 10.1182/blood-2017-09-806398. Epub 2018 Mar 14. PMID: 29540348.
2. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, Hillmen P, Keating MJ, Montserrat E, Rai KR, Kipps TJ; International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-

Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008 Jun 15;111(12):5446-56. doi: 10.1182/blood-2007-06-093906. Epub 2008 Jan 23. Erratum in: *Blood*. 2008 Dec 15;112(13):5259. PMID: 18216293; PMCID: PMC2972576.

3. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, Gregor M, Cymbalista F, Buske C, Hillmen P, Hallek M, Mey U; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021 Jan;32(1):23-33. doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.019. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33091559.
4. Eichhorst B, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, Gregor M, Hallek M, Jerkeman M, Buske C; ESMO Guidelines Committee. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on new targeted therapies in the first line and at relapse of chronic lymphocytic leukaemia. *Ann Oncol*. 2024 Sep;35(9):762-768. doi: 10.1016/j.annonc.2024.06.016. Epub 2024 Jul 3. PMID: 38969011.

-

LEUCEMIA LGL

Disordine linfoproliferativo delle linee cellulari T matura e NK. Si distinguono:

- Leucemia cronica a cellule T (T-LGL L) [T-large granular lymphocytic leukemia]
- Linfocitosi a cellule NK (NK-LGL L) [NK-large granular lymphocytic leukemia]

Diagnosi

- >500/mm³ LGL T o NK
- Valutazione morfologia allo striscio di sangue periferico; leucociti di grandi dimensioni (15-18 µm), con nucleo circolare o reniforme, citoplasma abbondante con granuli azzurrofili.
- Immunofenotipo: T-LGL CD3+, CD8+, CD57+; NK-LGL CD3-, CD8+, CD16+ CD56+
- Riarrangiamento TCR (per T-LGL)
- Biopsia osteomidollare: indicata nei casi dubbi (bassa conta di LGL, pancitopenia, clonalità non dimostrabile)

Indicazioni al trattamento

- Neutropenia severa (< 500/mm³) o moderata (> 500/mm³) con infezioni ricorrenti
- Anemia sintomatica o trasfusione dipendente
- Malattie autoimmuni associate che richiedono terapia

Terapia

Terapia di prima linea

Terapia immunosoppressiva +/- corticosteroidi:

- Metotrexate alla dose di 10 mg/m² a settimana (maggiormente indicato se neutropenia), associando rescue folinico
- Ciclofosfamide alla dose di 50-100 mg /die (maggiormente indicato se anemia)
- Ciclosporina alla dose di 3-5 mg/Kg/die (meno impiegata)

Terapia della recidiva

- In II linea considerare switch a immunosoppressore alternativo (ciclofosfamide o ciclosporina nei pazienti che in prima linea sono stati trattati con metotrexate; metotrexate o ciclosporina nei pazienti che in prima linea sono stati trattati con ciclofosfamide; metotrexate o ciclofosfamide nei pazienti che in prima linea sono stati trattati con ciclosporina)
- Analoghi purinici: fludarabina, bendamustina, cladribina per 1-3 cicli (per minimizzare la tossicità)
- Trapianto autologo/allogenico: per casi con malattia particolarmente aggressiva e refrattaria
- Splenectomia: da considerare per splenomegalia sintomatica
- Immunoterapia: rituximab, alemtuzumab (non ha rimborso AIFA)

Terapia di supporto

Eritropoietina ricombinante

Mielostimolazione (G-CSF): utile nei casi di neutropenia febbrile

Proseguire il trattamento per almeno 4 mesi prima di effettuare una valutazione della risposta. In caso di risposta completa o risposta parziale proseguire il trattamento a lungo termine se tollerato (per la ciclofosfamide considerare interruzione dopo 12 mesi).

Bibliografia

1. Lamy et al, LGL leukemia: from pathogenesis to treatment. Blood 2017
2. Steinway et al, The pathogenesis and treatment of LGL Leukemia. Blood reviews, 2014
3. Moignet et al, Latest Advances in the Diagnosis and Treatment of Large Granular Lymphocytic Leukemia. ASCO Educational Book, 2018 Linee Guida NCCN

HAIRY CELL LEUKEMIA (HCL)

Diagnosi e stadiazione

- Esecuzione emocromo e biochimica completi, striscio di sangue periferico, consigliata sierologia HBV, HCV, HIV. Indagini strumentali per la valutazione di organomegalie.
- Valutazione midollare tramite aspirato e biopsia osteomidollare: il fenotipo caratteristico è CD5-, CD10-, CD11c+, CD20+ (intenso), CD22+, CD25+, CD103+, CD123+, ciclina D1+, annessina A1+ e CD200+ (intenso).
- La ricerca della mutazione BRAF V600F, presente in oltre il 90% dei casi, può supportare l'iter diagnostico della HCL, soprattutto perché permette la diagnosi differenziale tra la forma classica, la forma variante ed altre neoplasie a cellule B con un fenotipo compatibile con HCL.

Indicazioni al trattamento

- sintomi sistemici
- importante e progressiva splenomegalia o/e altre organomegalie
- citopenia con emoglobina < 10 g/dl e/o piastrine < 100.000/ul e/o neutrofili < 1000/ul
- infezioni severe o ricorrenti

Terapia

Terapia di prima linea

- FIT: cladribina 0,14 mg/kg sottocute per 5 giorni +/- rituximab (8 dosi settimanali ad un mese dalla cladribina), oppure pentostatina 4 mg/mq ev ogni due settimane fino a CR (+ 1-2 dosi di consolidamento)
- Paziente con neutropenia severa (N < 200) o con infezioni attive: IFNalfa e poi, alla risalita dei neutrofili, passare a cladribina
- Paziente non candidabile ad analoghi purinici: vemurafenib + rituximab (secondo legge 648)

Valutazione della risposta

Risposta Completa: normalizzazione dell'emocromo (emoglobina >11 g/dl senza trasfusioni, piastrine > 100.000/ul e neutrofili > 1500/ul), risoluzione della splenomegalia, scomparsa delle HC dal periferico e dal midollo

Risposta Parziale: normalizzazione dell'emocromo, riduzione del 50% della splenomegalia e del numero di HC midollari, HC periferiche < 5%

Quando effettuare la valutazione della risposta

- Dopo cladribina: a 4-6 mesi dal trattamento
- Dopo pentostatina: dopo 6-9 cicli

Possibile trattamento con rituximab in caso di Risposta Parziale (se non eseguito in precedenza).

Terapia della recidiva

Recidiva < 2 anni: vemurafenib + rituximab (secondo legge 648), arruolamento in trial clinici se disponibili.

Recidiva > 2 anni: ritrattamento con la terapia iniziale +/- rituximab, se recidiva dopo 2 linee precedenti con analoghi purinici o non eligibile a chemioterapia vemurafenib + rituximab (secondo legge 648)

N.B. vemurafenib utilizzabile solo se presente mutazione BRAF

Trapianto allogenico

In pazienti giovani, con multiple recidive, resistenti ad analoghi purinici e rituximab e a vemurafenib considerare il trapianto allogenico. Vi sono evidenze di una certa efficacia di farmaci a bersaglio molecolare (ibrutinib e venetoclax) che al momento sono da considerarsi *off label*.

Bibliografia

1. Robak, T., Matutes, E., Catovsky, D., Zinzani, P. L., & Buske, C. (2015). Hairy cell leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 26, v100-v107.

2. Cheson BD, Sorensen JM, Vena DA et al. Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine via the Group C protocol mechanism of the National Cancer Institute: a report of 979 patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3007–3015
3. Spiers AS, Moore D, Cassileth PA, et al. Remissions in hairy-cell leukemia with pentostatin (2'-deoxycoformycin). *N Engl J Med.* 1987; 316(14): 825- 830.
4. Ravandi F, O'Brien S, Jorgensen J et al. Phase 2 study of cladribine followed by rituximab in patients with hairy cell leukemia. *Blood* 2011; 118: 3818–3823
5. Zinzani PL, Bonifazi F, Pellegrini C et al. Hairy cell leukemia: allogeneic transplantation could be an optimal option in selected patients. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2012; 12: 287–289
6. Kreitman RJ, Wilson W, Calvo KR et al. Cladribine with immediate rituximab for the treatment of patients with variant hairy cell leukemia. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 6873–6881
7. Telek B, Batár P, Udvardy M. Successful alemtuzumab treatment of a patient with atypical hairy cell leukaemia variant. *Orv Hetil* 2007; 148: 1805–1807
8. Tiacci, E., De Carolis, L., Simonetti, E., Capponi, M., Ambrosetti, A., Lucia, E., et al. (2021). Vemurafenib plus rituximab in refractory or relapsed hairy-cell leukemia. *New England Journal of Medicine*, 384(19), 1810-1823
9. Samuel J, Macip S, Dyer MJ. Efficacy of vemurafenib in hairy-cell leukemia. *N Engl J Med.* 2014; 370(3): 286- 288

-