

>15 anni

OS mediana

> 80%

OS a 10 anni (PRIMA study)

22%

Non necessita di terapia alla
diagnosi

3% anno

Incidenza di
trasformazione a DLBCL

FLIPI

età >60,
stadio III-IV,
Hb <12,
LDH elevato,
sedi linfonodali >4

Basso rischio (0–1)  OS 10y ~91%

Rischio int. (2)  OS 10y ~78%

Alto rischio (≥3)  OS 10y ~53%

POD24

~17% dei pazienti trattati in I linea

OS a 5 anni post-progressione: ~50% vs ~90%

Scelte terapeutiche

**STADI
LOCALIZZATI I-II**

VS

**STADI
AVANZATI III-IV**

Stadiazione

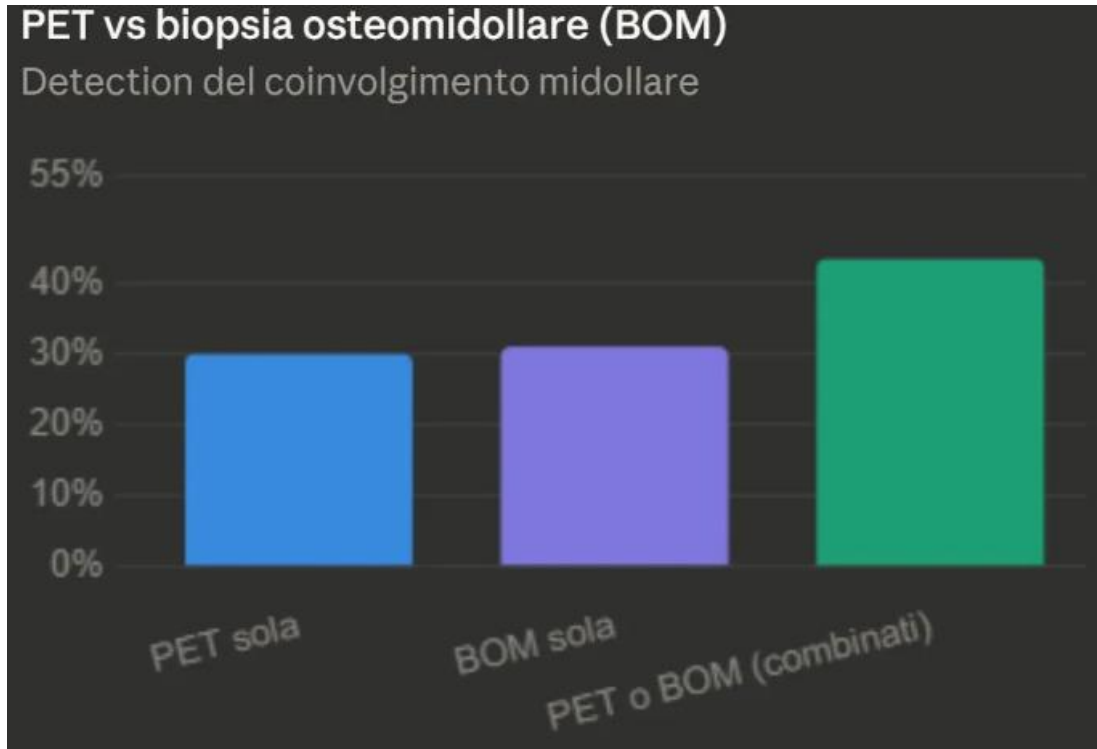
ESAME	DLBCL/NHL AGGRESSIVI	FL
TC collo-toraceaddome/pelvi con MDC°	Obbligatorio	Obbligatorio
PET total body	Obbligatorio	Obbligatorio
Biopsia osteomidollare	Fortemente raccomandata	Obbligatorio*

Ruolo della FDG-PET

32% of the patients more nodal areas with PET than CT scan.

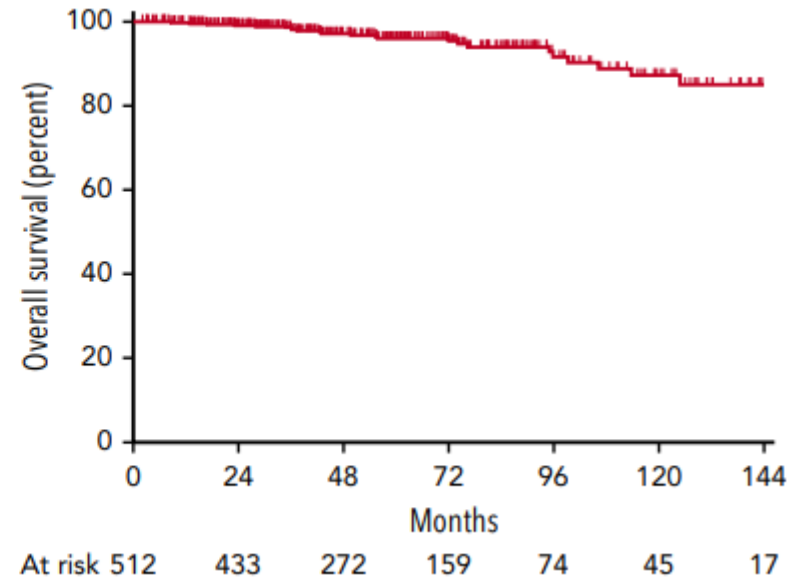
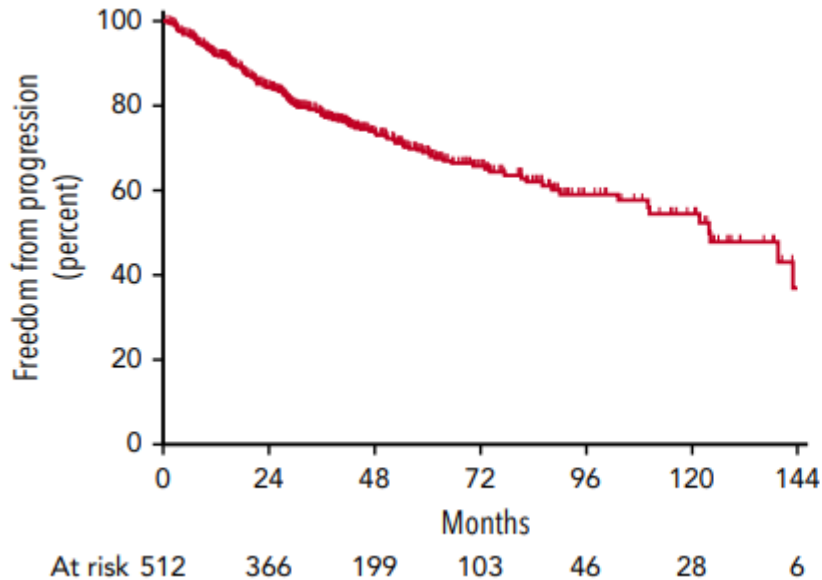
11% patients were up-staged with PET, while only five (1%) were down-staged

Ruolo della BOM



Stadi localizzati I-IIA contiguo

ISRT 24Gy



Altre opzioni terapeutiche?

ISRT + anticorpo monoclonale anti-CD20 in casi selezionati

INDICAZIONE OFF-LABEL

Trial Clinici?

FIL_GAZEBO - Studio in aperto, randomizzato di fase III di confronto tra un trattamento con radioterapia locale da sola o in combinazione con Obinutuzumab in pazienti con linfoma follicolare in stadio iniziale: lo studio GAZEBO della Fondazione Italiana Linfomi

Stadi avanzati III-IV

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 ($ANC < 1.0 \times 10^9 /L$ e/o piastrine $< 100 \times 10^9 /L$)
- Leucemizzazione ($>5.0 \times 10^9/L$ 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

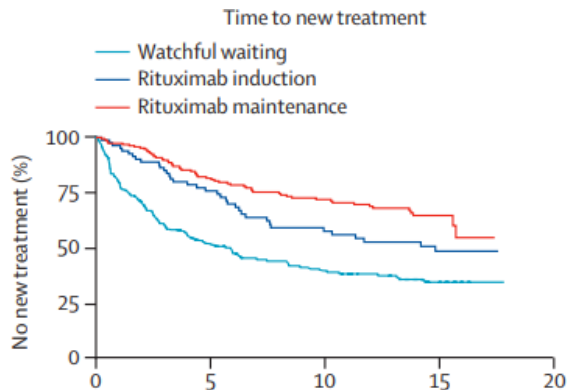
Rituximab

OFF LABEL

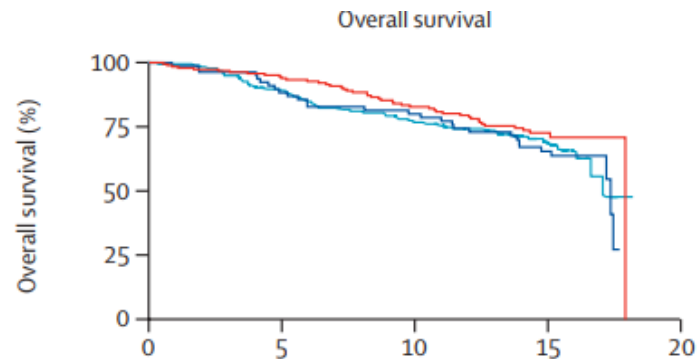
Watch and Wait

vs

Rituximab



	Number at risk (number censored)				
Watchful waiting	183 (0)	80 (18)	54 (26)	18 (56)	0 (74)
Rituximab induction	82 (0)	53 (10)	36 (15)	22 (24)	0 (46)
Rituximab maintenance	190 (0)	130 (27)	99 (43)	24 (110)	0 (132)



	Number at risk (number censored)				
Watchful waiting	183 (0)	147 (17)	122 (22)	47 (86)	0 (129)
Rituximab induction	82 (0)	65 (8)	57 (10)	40 (17)	0 (53)
Rituximab maintenance	190 (0)	156 (23)	130 (31)	42 (105)	0 (145)

Terapia di I linea

Rituximab

+

CHOP/CVP

Rituximab

+

BENDAMSUTINA

Obinutuzumab

+

CHOP/CVP

Obinutuzumab

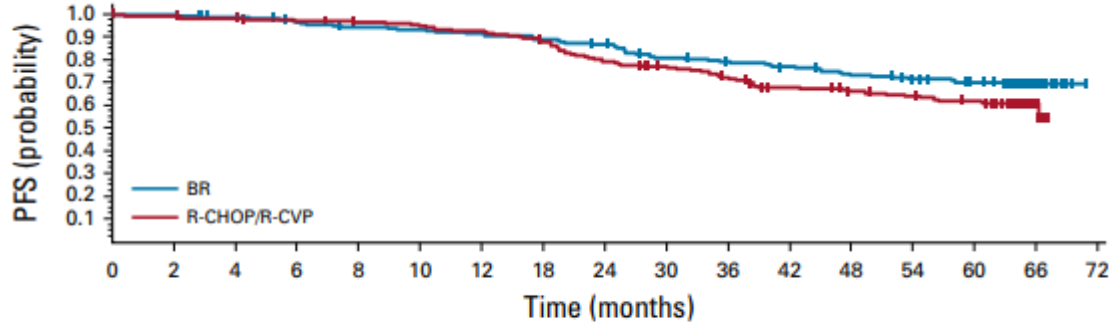
+

BENDAMSUTINA

BENDAMSUTINA

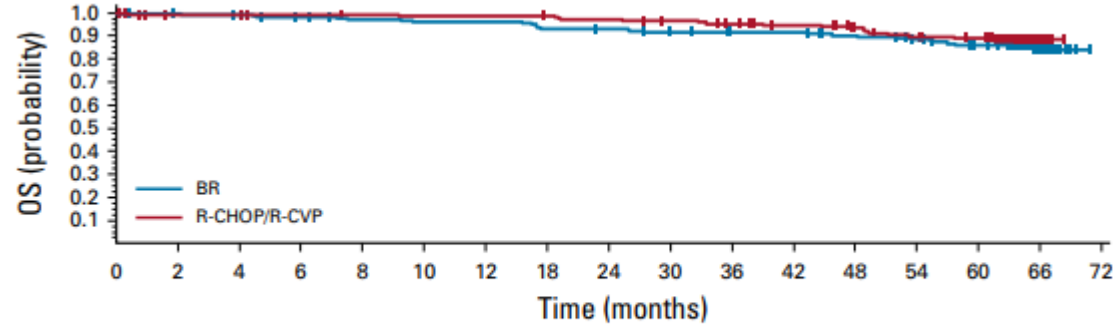
VS

CHOP/CVP



No. at risk:

BR	187	182	176	170	165	163	160	156	151	139	134	129	122	116	110	34	0
R-CHOP/ R-CVP	186	175	172	168	165	162	159	149	135	126	118	107	101	97	92	11	0



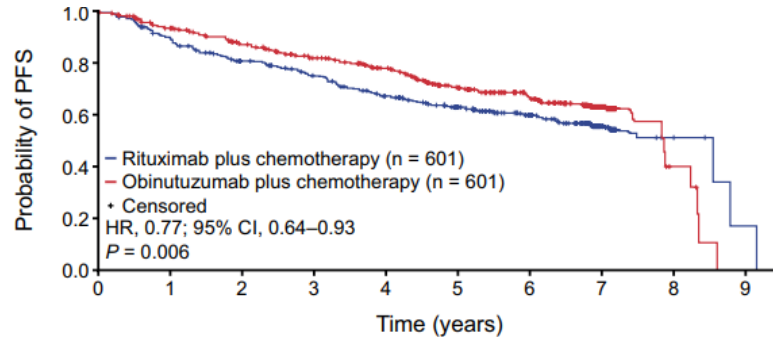
No. at risk:

BR	187	184	182	178	173	171	171	166	165	160	157	157	152	146	138	44	0
R-CHOP/ R-CVP	186	177	177	175	174	173	173	172	169	166	161	156	149	142	138	16	0

Rituximab

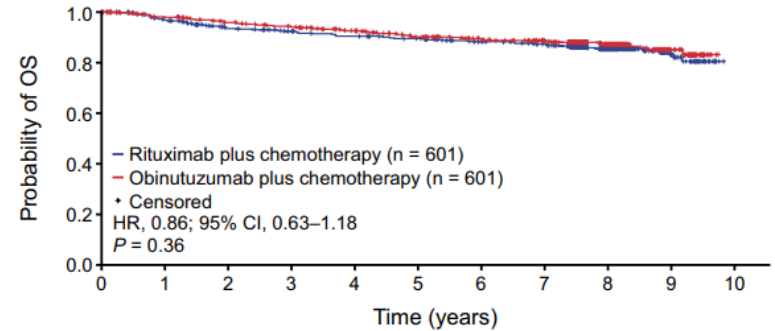
VS

Obinutuzumab



No. of patients at risk

—	601	563	512	471	447	430	405	375	351	333	314	290	266	239	157	28	5	3	1
—	601	574	541	514	493	469	449	433	409	375	349	322	297	264	167	27	5	1	

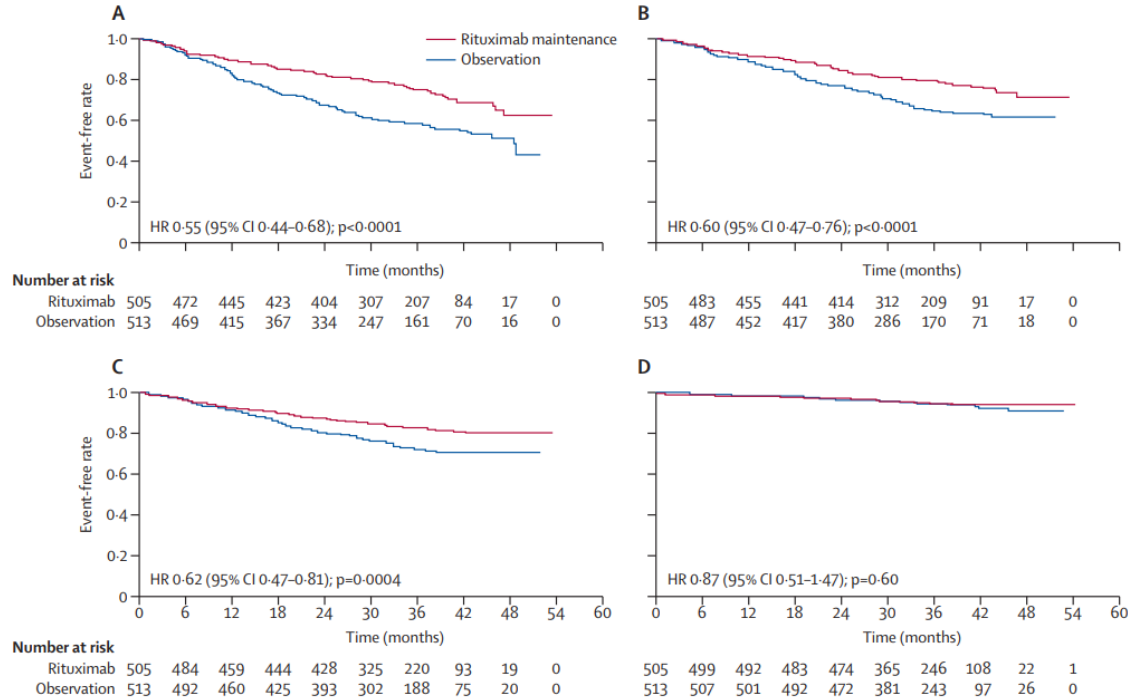


No. of patients at risk

—	601	588	566	550	533	527	517	510	504	495	489	479	473	468	452	375	260	163	80	20
—	601	584	573	564	551	542	533	524	518	504	495	489	482	474	444	372	257	146	64	13

FLIPI							
Low	251	125	34	126	42	1.22	(0.77–1.92)
Intermediate	448	222	92	226	69	0.61	(0.45–0.84)
High	503	254	118	249	95	0.77	(0.59–1.01)

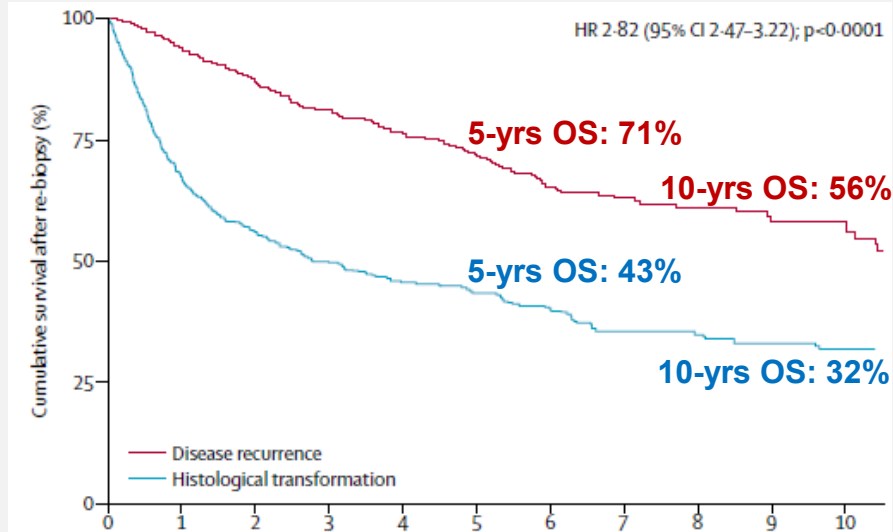
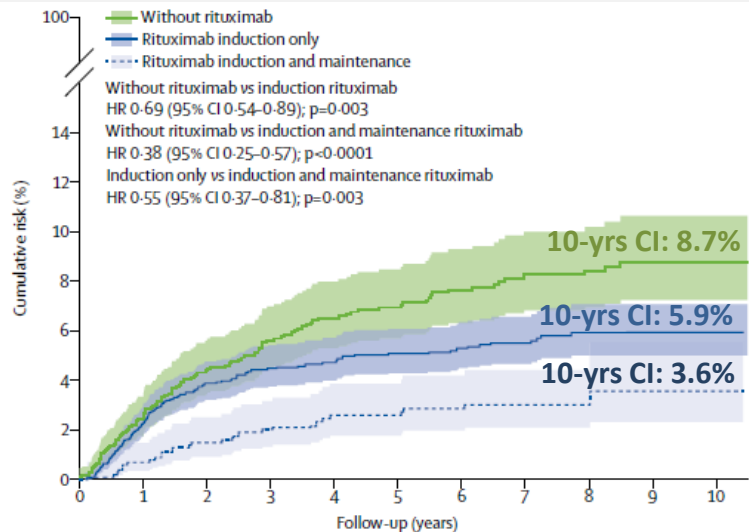
Terapia di Mantenimento





TERAPIA DELLA SECONDA LINEA

- ▶ In caso di recidiva o refrattarietà al trattamento, indicata esecuzione di nuova biopsia linfonodale per conferma istotipo ed esclusione di trasformazione istologica; se possibile, eseguire rebiopsia in base ad esito PET



- ➔ Il rischio di trasformazione istologica a 10 anni è pari al 7.7% ed è inferiore nei pazienti trattati con Rituximab
- ➔ La prognosi di questi pazienti è inferiore a quella dei pazienti recidivati, indipendentemente dall'impiego del Rituximab



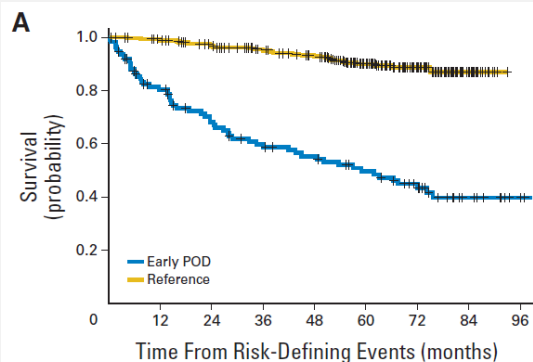
TERAPIA DELLA SECONDA LINEA

- ▶ Recidiva localizzata stadio I-II: radioterapia ISRT
- ▶ Recidiva sistemica stadio III-IV in assenza di criteri GELF – SIE di trattamento : watch and wait
- ▶ Recidiva sistemica stadio III-IV in presenza di criteri GELF – SIE di trattamento:

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

Validation of POD24 as a robust early clinical end point of poor survival in FL from 5225 patients on 13 clinical trials

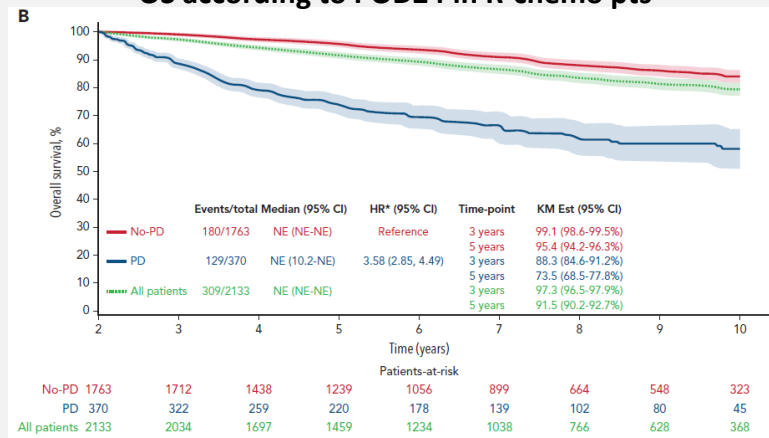
OS according to POD24 in R-chemo pts



No. at risk	0	12	24	36	48	60	72	84	96
Early POD	110	82	66	56	50	42	32	14	3
Reference	420	408	387	363	344	253	145	34	0

Casulo C, et al; Blood 2022

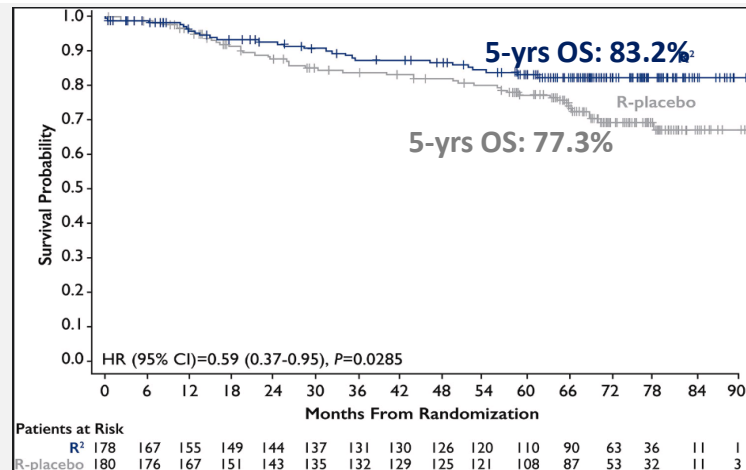
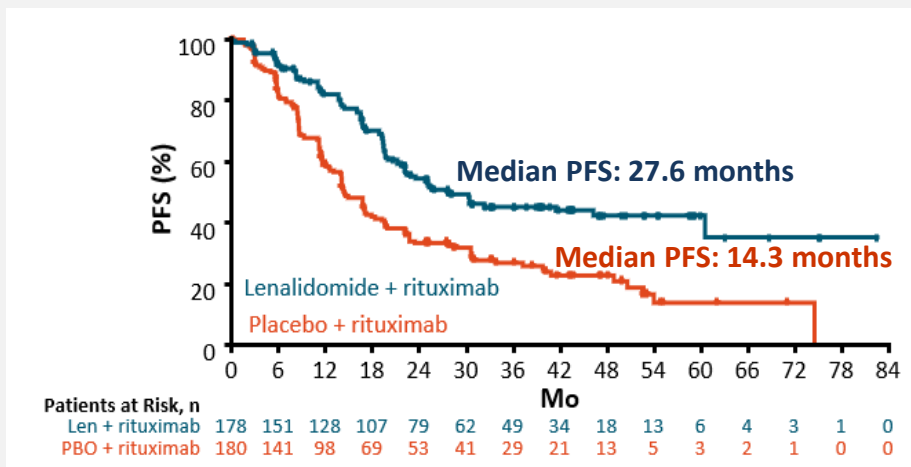
Casulo C, et al; JCO 2015



Five-Year Results and Overall Survival Update from the Phase 3 Randomized Study Augment: Lenalidomide Plus Rituximab (R²) Vs Rituximab Plus Placebo in Patients with Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma

TERAPIA DELLA SECONDA LINEA

- ▶ Recidiva sistemica stadio III-IV in presenza di criteri GELF – SIE di trattamento:
 - ▶▶ Rituximab – Lenalidomide (R2)

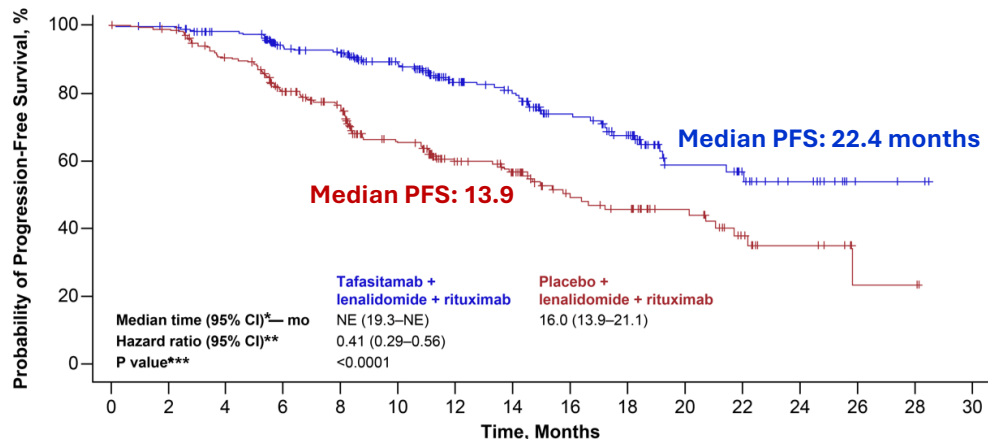


- ➔ ORR 78% (RC 34%) e durata mediana della risposta 36.6 mesi
- ➔ In attesa di approvazione AIFA schemi di potenziamento R2: R2 + Tafasitamab (già approvato EMA) e Epcoritamab-R2 (già approvato FDA)

Five-Year Results and Overall Survival Update from the Phase 3 Randomized Study Augment: Lenalidomide Plus Rituximab (R²) Vs Rituximab Plus Placebo in Patients with Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma

TERAPIA DELLA SECONDA LINEA

- ▶ Recidiva sistemica stadio III-IV in presenza di criteri GELF – SIE di trattamento:
 - ▶▶ Rituximab – Lenalidomide (R2)



- ➔ ORR 83.5% vs 72.4% with RC 52% vs 40.7%
- ➔ **L'aggiunta del Tafasitamab allo schema R2 determina una riduzione significativa del rischio di recidiva, progressione o morte**
- ➔ Beneficio terapeutico in tutti i sottogruppi: POD24, refrattarietà ad anti-CD20 mAb o recidivati a più linee di terapia



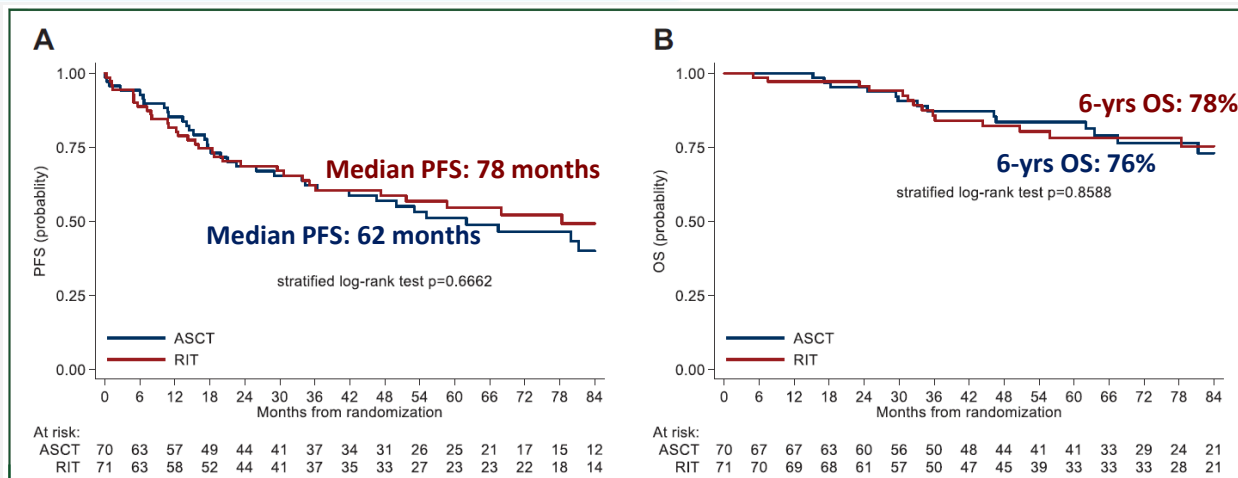
TERAPIA DELLA SECONDA LINEA

- ▶ Recidiva sistemica stadio III-IV in presenza di criteri GELF – SIE di trattamento:
 - ▶▶ Rituximab – Lenalidomide (R2)
 - ▶▶ Se NON pretrattati con Bendamustina **e refrattari** al Rituximab (definita come 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): Obinutuzumab-Bendamustina + Obinutuzumab 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
 - ▶▶ In caso di POD24 (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



Radioimmunotherapy versus autologous hematopoietic stem cell transplantation in relapsed/refractory follicular lymphoma: a Fondazione Italiana Linfomi multicenter, randomized, phase III trial

Ladetto M, et al; Ann Oncol, 2024

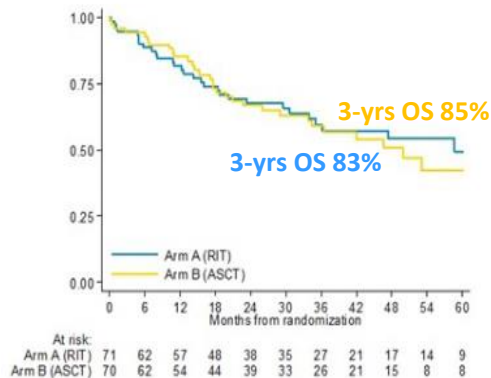


- ➔ Lo studio non ha dimostrato la superiorità dell'ASCT vs RIT, confermando una maggiore tossicità e complessità dell'ASCT
- ➔ Nessuna differenza in termini di PFS o OS o nei pazienti POD24
- ➔ **Entrambe le strategie consentono outcome a lungo termine favorevoli, suggerendo una maggiore appropriatezza per un consolidamento meno intensive dell'ASCT**



P1144 RADIOIMMUNOTHERAPY (RIT) VERSUS AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM-CELL TRANSPLANTATION (ASCT) IN RELAPSED/REFRACTORY (R/R) FOLLICULAR LYMPHOMA: A FONDAZIONE ITALIANA LINFOMI (FIL) PHASE III TRIAL.

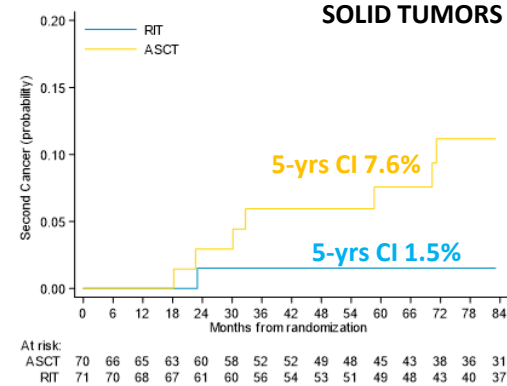
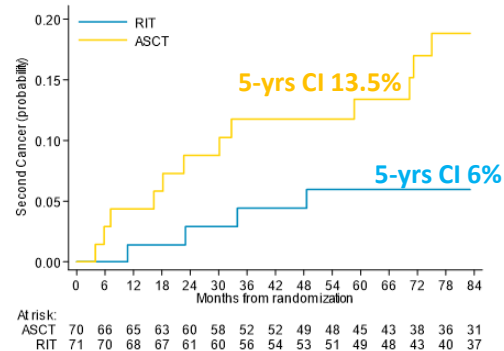
Tavarozzi R, et al; HemaSphere 2025 (Abs)



Tavarazzi R, et al; Submitted to Ann Oncol

Brief Trial Updates

Increased risk of Secondary Malignancies After Autologous Transplantation in R/R Follicular Lymphoma: Long-Term Results from FIL-FLAZ12 phase III trial





TERAPIA DELLA SECONDA LINEA

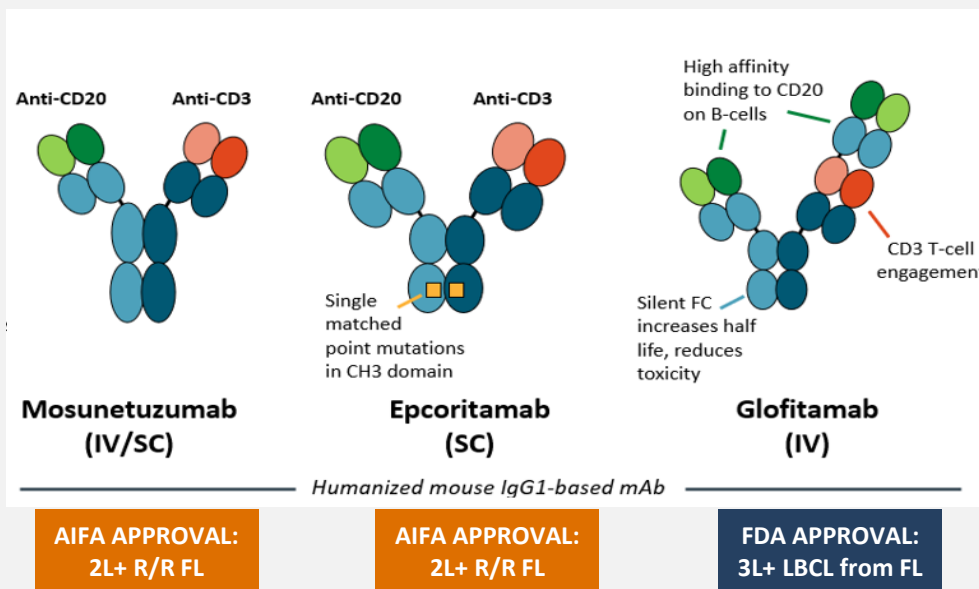
- ▶ Recidiva sistemica stadio III-IV in presenza di criteri GELF – SIE di trattamento:
 - ▶▶ Rituximab – Lenalidomide (R2)
 - ▶▶ Se NON pretrattati con Bendamustina **e refrattari** al Rituximab (definita come recidiva in corso di trattamento o mantenimento con rituximab o recidiva entro i 6 mesi dall'ultima dose di rituximab in combinazione o come agente singolo): Obinutuzumab-Bendamustina + Obinutuzumab 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
 - ▶▶ In caso di POD24 (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

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



TERAPIA DELLA TERZA LINEA

- ▶ Recidiva sistemica stadio III-IV in presenza di criteri di trattamento:
 - ▶▶ Inclusione in trial clinico
 - ▶▶ Mosunetuzumab
 - ▶▶ Epcoritamab

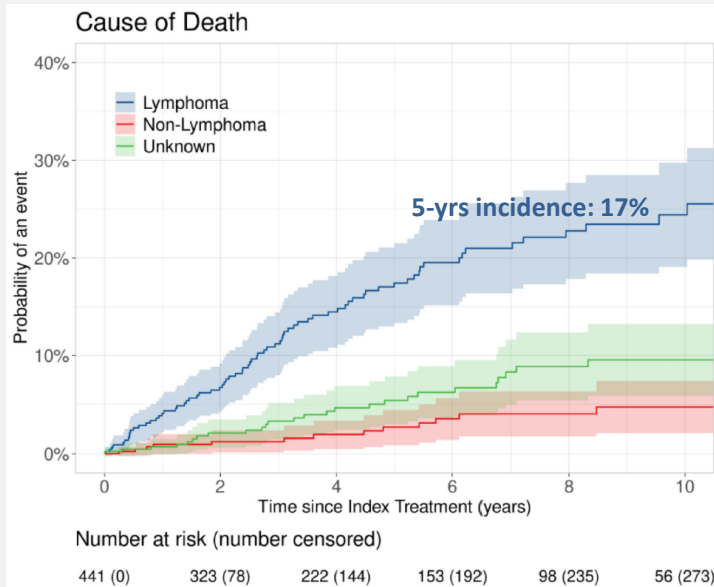
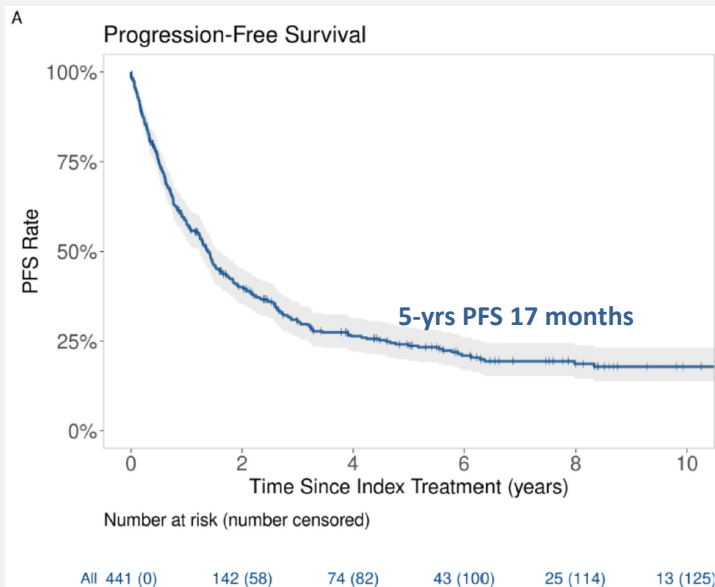




**Treatment Patterns and Outcomes of Patients with Relapsed/
Refractory Follicular Lymphoma Receiving Three or More Lines
of Systemic Therapy: Results from a Lymphoma Epidemiology
of Outcomes Consortium Observational Study**

Casulo C, et al; Lancet Haematol 2022

→ La PFS mediana è <2 anni per tutti i trattamenti, variando dal 27% per R2 al 47% per l'ASCT



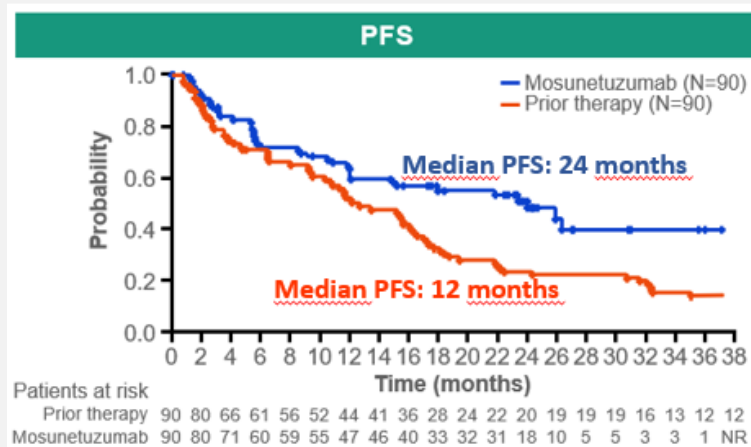


TERAPIA DELLA TERZA LINEA

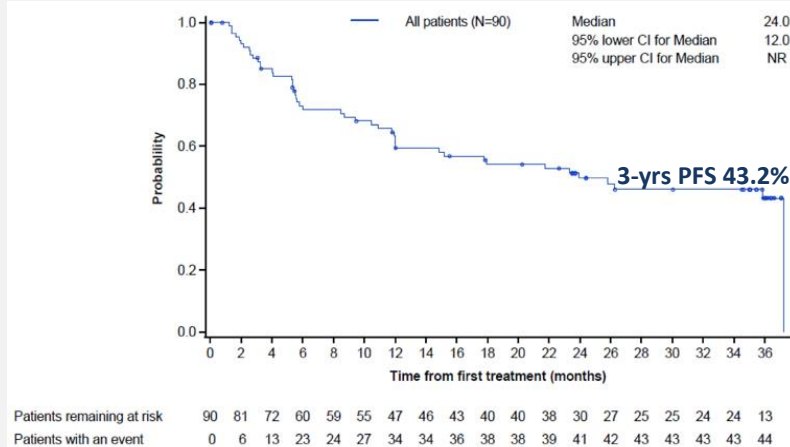
▶ Recidiva sistemica stadio III-IV in presenza di criteri di trattamento:

▶▶ Inclusione in trial clinico

▶▶ **Mosunetuzumab (trattamento a durata fissa: 8 cicli se ottenimento di RC; max 17 cicli q21d)**



Budde LE, et al; Lancet Oncol 2022



Schuster SJ, et al; ASH 2023 (Abs)

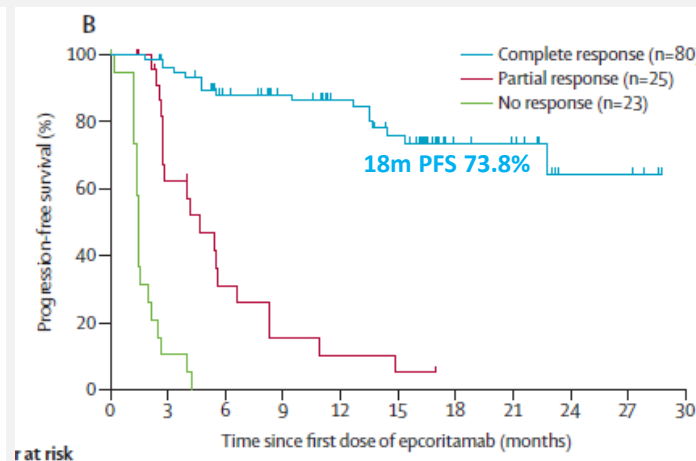
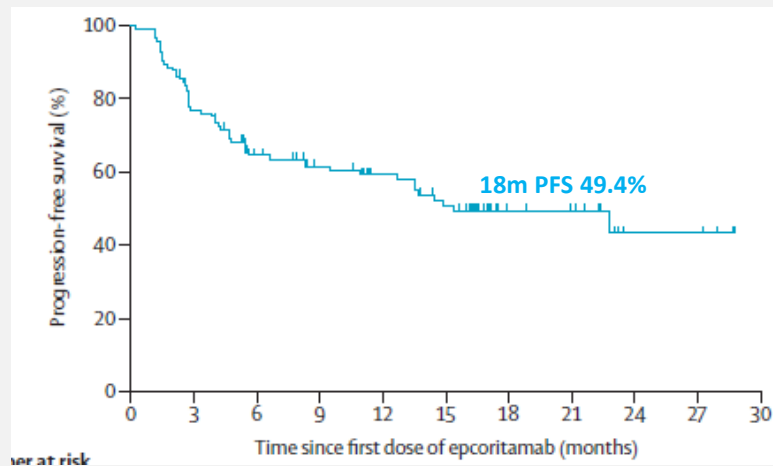
➔ Tempo alla risposta 1.4 mesi; **tempo mediano alla RC 3 mesi**

➔ Risposte cliniche elevate e durature sia nei pazienti giovani che anziani (> 65 anni) e nei POD24



TERAPIA DELLA TERZA LINEA

- ▶ Recidiva sistemica stadio III-IV in presenza di criteri di trattamento:
 - ▶▶ Inclusione in trial clinico
 - ▶▶ Mosunetuzumab
 - ▶▶ Epcoritamab (q7d C1-C3, q15d C4-C9 e poi q1m fino a progressione o tossicità inaccettabile)



→ Tempo alla risposta 1.4 mesi; **tempo mediano alla RC 1.5 mesi**



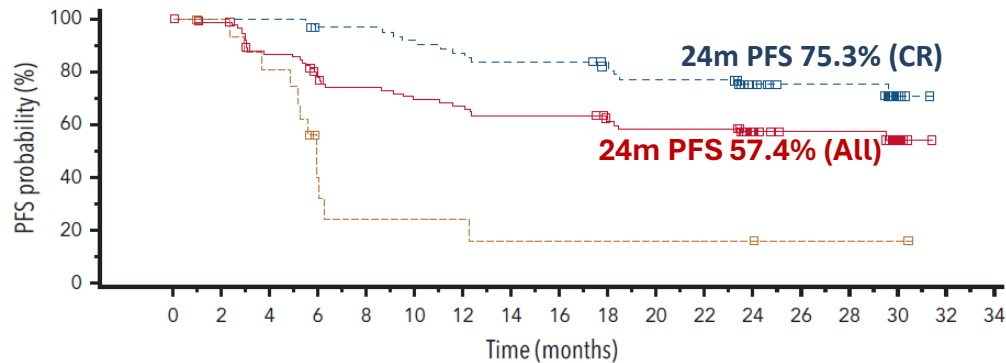
TERAPIA DELLA TERZA LINEA

► Recidiva sistemica stadio III-IV in presenza di criteri di trattamento:

- ▶▶ Inclusione in trial clinico
- ▶▶ Mosunetuzumab
- ▶▶ Epcoritamab
- ▶▶ **CAR-T: Tisagenlecleucel (Kymriah) dopo $\geq 2L$, Axicabtagene Ciloleucel (Yescarta) dopo $\geq 3L$**

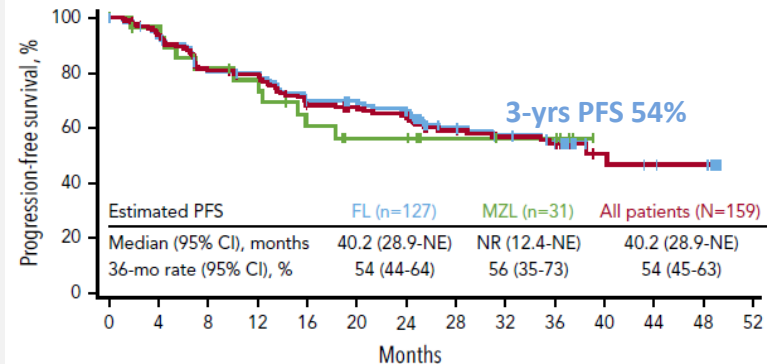
Durable response after tisagenlecleucel in adults with relapsed/refractory follicular lymphoma: ELARA trial update

Dreyling Martin, et al; Blood 2024



Three-year follow-up analysis of axicabtagene ciloleucel in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5)

Neelapu SS, et al; Blood 2024



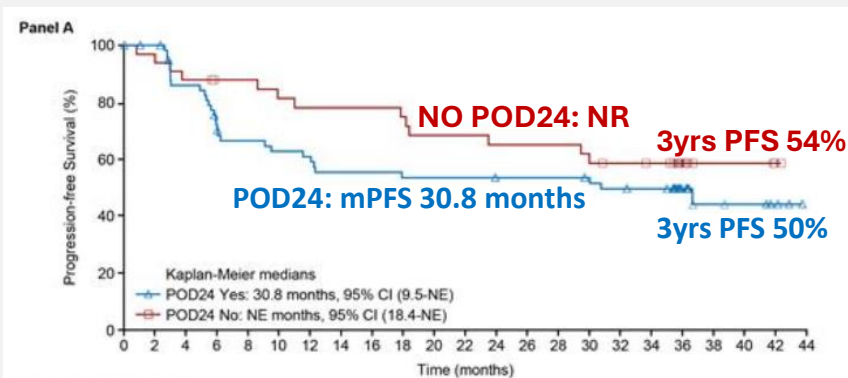


TERAPIA DELLA TERZA LINEA

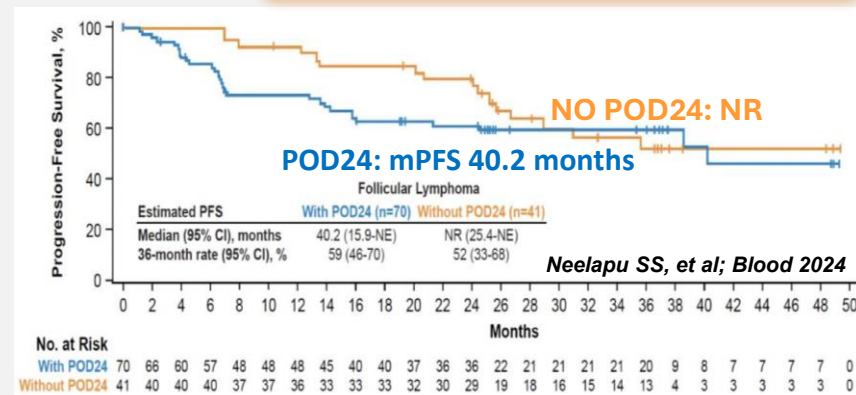
- ▶ Recidiva sistemica stadio III-IV in presenza di criteri di trattamento:
 - ▶▶ Inclusione in trial clinico
 - ▶▶ Mosunetuzumab
 - ▶▶ Epcoritamab
 - ▶▶ **CAR-T: Tisagenlecleucel (Kymriah) dopo $\geq 2L$, Axicabtagene Ciloleucel (Yescarta) dopo $\geq 3L$**

Clinical Outcomes of Patients with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma Treated with Tisagenlecleucel: Phase 2 Elara 3-Year Follow-up

Schuster SJ, et al; Blood 2023 Abs



Three-year follow-up analysis of axicabtagene ciloleucel in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5)



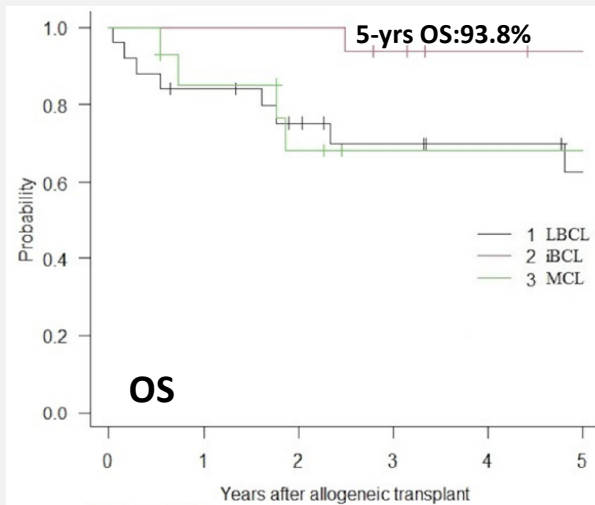
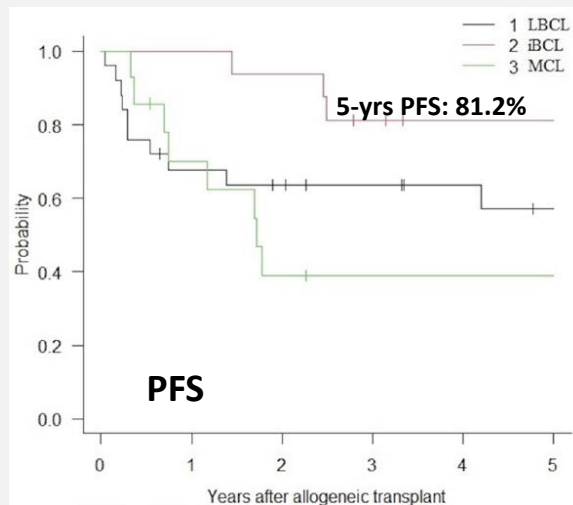


TERAPIA DELLA TERZA LINEA

➔ In caso di multiple recidive sistemiche in paziente giovane considerare allogenico

Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant for B-Cell Lymphomas
in the Era of Novel Cellular Therapies: Experience from a
Tertiary Canadian Center

Castonguay M, et al; Curr Oncol 2025



- ▶ No patient had received CAR-T or bispecific antibodies prior to transplant.
- ▶ 89% had chemosensitive disease before transplant

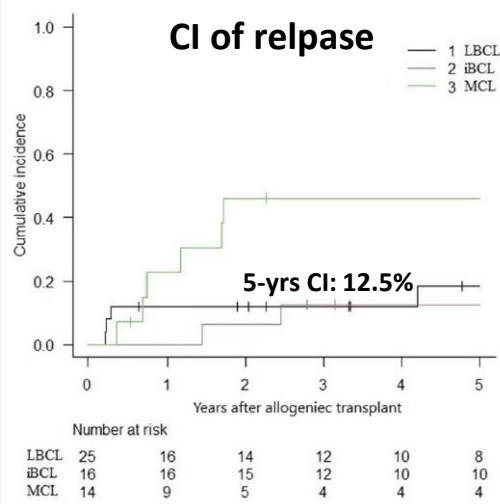
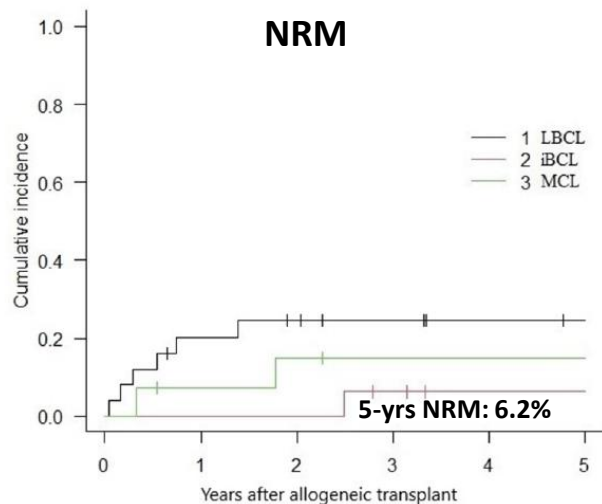


TERAPIA DELLA TERZA LINEA

➔ In caso di multiple recidive sistemiche in paziente giovane considerare allogenico

Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant for B-Cell Lymphomas
in the Era of Novel Cellular Therapies: Experience from a
Tertiary Canadian Center

Castonguay M, et al; Curr Oncol 2025



AlloHCT remains a potentially curative option and should be considered for fit pts with chemosensitive FL, younger age and low comorbidity



TERAPIA DELLA RECIDIVA NEL PAZIENTE UNFIT O FRAIL

- ▶ R-Bendamustina a dosi ridotte o R-CVP \pm Rituximab di mantenimento q2m/q3m x 2 anni
- ▶ Rituximab come agente singolo (8 dosi settimanali) + R di mantenimento q2m/q3m x 2 anni
- ▶ Chemioterapia orale (Leukeran o Endoxan)
- ▶ Considerare RT se recidiva localizzata

