



## Allegato 2 : Percorso Terapeutico

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

Anno di pubblicazione 2022

## SOMMARIO

<b>Linfoma di Hodgkin</b>	Pag. 3
<b>Macroglobulinemia di Waldenström</b>	Pag. 10
<b>Linfomi Indolenti Non Follicolari - FL</b>	Pag. 13
<b>Linfoma Follicolare</b>	Pag. 17
<b>Linfoma Primitivo del Mediastino</b>	Pag. 21
<b>Linfomi Primitivi dell'Osso - PBoL</b>	Pag. 23
<b>Linfomi Primitivi del Testicolo</b>	Pag. 23
<b>Linfomi Primitivi della Mammella - PBL</b>	Pag. 24
<b>Linfomi Primitivi del Sistema Nervoso Centrale - PCNSL</b>	Pag. 25
<b>Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B - DLBCL</b>	Pag. 27
<b>High Grade B cell Lymphoma - HGBL</b>	Pag. 34
<b>Linfoma di Burkitt</b>	Pag. 35
<b>Linfoma Mantellare - MCL</b>	Pag. 36
<b>Linfomi T</b>	Pag. 39
<b>Malattia di Castleman - CD</b>	Pag. 44
<b>Leucemia Linfatica Cronica - CLL</b>	Pag. 48
<b>Leucemia LGL</b>	Pag. 52
<b>Hairy Cell Leukemia - HCL</b>	Pag. 53

## LINFOMA DI HODGKIN

### INQUADRAMENTO PROGNOSTICO

#### INTERNATIONAL PROGNOSTIC INDEX FOR HODGKIN LYMPHOMA (Hasenclever)

##### Fattori di rischio:

- stadio IV
- sesso maschile
- Età  $\geq 45$
- $Hb \leq 10.5$  g/dL
- $GB \geq 15 \times 10^9/l$
- Linfocitopenia ( $< 0.8 \times 10^9/l$  o 6%)
- Albumina  $\leq 4$  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
- $\geq 3$  sedi linfonodali

**Definizione del Bulky:** massa superiore 1/3 diametro toracico misurato a livello di T5-T6 o qualunque lesione di diametro  $\geq 10$  cm<sup>2,3</sup>

#### 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 <sup>[1]</sup><sub>[SEP]</sub>
- Stadio IB o I – IIA bulky: R-ABVD (648)+ RT
- Stadio avanzato (IIB, III, IV): Rituximab-CHOP/ R-ABVD (648)

### TERAPIA DI SECONDA LINEA <sup>[1]</sup><sub>[SEP]</sub>

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

## LINFOMA DI HODGKIN CLASSICO

### I LINEA PAZIENTE GIOVANE<sup>6-13</sup>

**Stadio I – Il favorevoli** (secondo GHSG): 2 cicli ABVD + RT involved-site 20 Gy, <sup>[1]</sup><sub>[SEP]</sub>

**Stadio I – Il sfavorevoli:** 4 cicli ABVD + RT involved-site 30 Gy. <sup>[1]</sup><sub>[SEP]</sub>

Interim PET dopo 2 cicli: Se PET2 + (DS 4-5) discussione GIC per shift a e-BEACOPP2 cicli + RT30 Gy  
Controllo TC al termine dei 4 ABVD nei pazienti con PET2- pre RT

#### 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) senza RT consolidamento (addendum)

Interim PET dopo 2 cicli ABVD mandatoria:

- De-escalation ad AVD nei casi PET2-
- Cambio di terapia nei casi PET2+ (DS 4-5) con malattia avanzata: IGEV/BEGEV + ASCT o e-BEACOPP.

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 (attivare ricerca donatore)

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

**Recidiva estesa e/o precoce:** IGEV/BEGEV 4 cicli (controllo TC/PET dopo 2 cicli e al termine dei 4 cicli):

- PET negativa: ASCT
- PET positiva: Brentuximab (addendum) <sup>[1]</sup><sub>[SEP]</sub>
- 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<sup>[1][2]</sup>
- 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

### **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,  $\geq 2$  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:**

rimborsabile per pazienti che non siano eleggibili al trapianto e abbiano fallito il trattamento con BV o pazienti recidivati/refrattari dopo ASCT e BV

- 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

#### **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)
- Inserimento in studi clinici
- 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 SeRT>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.
6. 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.
7. Reduced treatment intensity in patients with early stage Hodgkin's Lymphoma. Engert A. 2010, N Engl J Med 363:640-52
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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. .
12. 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.
13. 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 ILROG<sup>1</sup>
- 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 <sup>2,3</sup>
- 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 *MYD88* 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 fundoscopico 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 10<sup>9</sup>/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 necessità di rapido controllo di malattia):

- **FIT:** RCD X 6 cicli (Rituximab 375 mg/mq G1+ Ciclofosfamide 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, Rituximab x 8 dosi, Chlorambucil x 12 cicli

**PAZIENTI CON ALTO TUMOR BURDEN** (adenomegalie maggiori, necessità di rapido controllo di malattia, iperviscosità sintomatica)

- **FIT:** BR per 4-6 cicli. Ibrutinib\* o regimi contenenti bortezomib (BDR)\*\*
- **UNFIT:** BR a 70 mg/mq x 4 cicli e supporto con G-CSF

\*\**off label*

### 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

- **FIT < 65 anni:** regimi chemioterapici indirizzati al SNC -> rituximab, alte dosi di citarabina e metotrexate e considerare consolidamento con trapianto autologo. Ibrutinib\*
- **UNFIT o > 65 anni:** BR + rachicentesi medicate. Ibrutinib\*

***\*Ibrutinib in prima linea nella Malattia di Waldenström non è rimborsato in Italia***

### AMILOIDOSI

In caso di presenza di *amiloidosi* cardiaca non indicata terapia con ibrutinib per scarsa efficacia, elevata tossicità e rischio di eventi cardiaci. Considerare piuttosto regimi contenenti rituximab e 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 casi si possono considerare anche schemi alternativi (schemi basati su Bortezomib o BR o zanubrutinib in monoterapia

**Recidiva entro 12 mesi** da schema contenente rituximab: ibrutinib, zanabrutinib.

Considerare trial clinico.

**Recidiva 1-3 anni:** ibrutinib, zanabrutinib. In alternativa considerare schema contenente rituximab diverso da quello utilizzato alla diagnosi (BR, RCD, BDR)

**Recidiva > 3 anni:** considerare schema contenente rituximab diverso da quello utilizzato alla diagnosi (BR, RCD, BDR) oppure ibrutinib, zanabrutinib.

### **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, venetoclax\*) se paziente adeguato

\*off label

### **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 o successiva 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 Waldenström 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

## LINFOMI INDOLENTI NON FOLLICOLARI

### LINFOMA LINFOPLASMOCITOIDE SENZA CM, MARGINALE NODALE

#### I LINEA

- Pazienti asintomatici: Watch and Wait
- Stadi localizzati: RT involved-site 24 Gy oppure RT involved-site low-dose (4 Gy) con rivalutazione clinico-radiologica a 8-12 settimane ed eventuale completamento terapeutico fino a 24 Gy in pazienti "non-responders" a RT low dose.
- Stadi avanzati: R-Bendamustina, R-FC, R-Chlorambucil, R-CVP, Rituximab single agent se frail

#### II LINEA

- R-Bendamustina, R-Fludarabina, Rituximab, R-CVP, R-Chlorambucil
- Ibrutinib

648 nel linfoma marginale dopo almeno una linea di chemioimmunoterapia con antiCD20 e in presenza di almeno una lesione misurabile ( $\geq 1,5$  cm) al di fuori della milza. Somministrabile fino a progressione/intolleranza o comunque per un massimo di 3 anni.

Stadi localizzati: considerare RT

#### LINEE SUCCESSIVE

Considerare ASCT 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) come prima scelta
  - 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\*
  - Considerare chemioimmunoterapia (R-Benda o R-CVP) in pazienti FIT con malattia sintomatica disseminata e/o sintomi costituzionali
  - Ibrutinib#

\* Almeno due settimane prima della splenectomia vaccinazione antipneumococcica e antimeningococcica

# Secondo 648, prescrivibile dopo almeno una linea di chemio-immunoterapia con antiCD20 e in presenza di almeno una lesione misurabile ( $\geq 1,5$  cm) al di fuori della milza. Somministrabile fino a progressione/intolleranza o comunque per un massimo di 3 anni.

## 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 (opzionale),
- TAC collo, torace - 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 ( $\geq 2$ FdR)

### TERAPIA I LINEA

Malattia localizzata HP+:

Eradicazione HP

Malattia localizzata HP-

- Eradicazione HP e RT
- Se RT non fattibile/non indicata: Eradicazione HP e R-Chlorambucil oppure Rituximab in monoterapia (casi selezionati con controindicazioni a CHT)

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)
- Valutare possibilità di arruolamento in studio clinico

### FOLLOW-UP

- EGDS + biopsie ogni 6 mesi per 2 anni successivamente ogni 12-18 mesi

## TERAPIA II LINEA

- Malattia localizzata HP+: terapia eradicante di seconda linea
- 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 (casi selezionati con controindicazioni a CHT)
- Ibrutinib<sup>#</sup>
- Arruolamento in studi clinici

<sup>#</sup> Secondo 648, prescrivibile dopo almeno una linea di chemio-immunoterapia con antiCD20 e in presenza di almeno una lesione misurabile ( $\geq 1,5$  cm) al di fuori della milza. Somministrabile fino a progressione/intolleranza o comunque per un massimo di 3 anni.

## 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.

## RADIOTERAPIA LINFOMI MARGINALI EXTRANODALI

- DOSI: 24 Gy/12 frazioni, oppure 2 Gy x 2 previa discussione GIC (opzione 2x2 non in MALT gastrico)
- 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

## LINFOMA NON-HODGKIN 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 SOSPETTA TRASFORMAZIONE 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 tumor burden, 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 <  $1.0 \times 10^9/L$  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 settimanale come agente singolo per 8 dosi (indicazione off label, in casi selezionati previa discussione GIC)

### LINFOMA FOLLICOLARE AVANZATO con HIGH TUMOR BURDEN

#### PAZIENTI GIOVANI (<65 ANNI)

#### TERAPIA I LINEA:

- 6 R-CHOP21/R-Bendamustina + 2R + 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)
- Rituximab settimanale per 8 dosi come agente singolo + R di mantenimento q2m x 2 anni se controindicazione alla chemioterapia

#### 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

### **Recidiva sistemica <24 mesi con indicazione a trattamento**

- **Indicata discussione GIC del paziente per valutare la scelta fra una chemio-immunoterapia intensiva seguita da autologo verso una opzione terapeutica chemo-free .**
- **inclusione in studi clinici**
- R-DHAP o R-DHAOX o R-Bendamustina o R-CHOP + BEAM/FEAM e successivo ASCT + R di mantenimento q3m x 2 anni oppure
- 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
- rituximab-lenalidomide (schema R2, sec Studio Augment)

### **Recidiva sistemica >24 mesi con indicazione a trattamento:**

- Discussione GIC e inclusione in studi clinici
- R-Bendamustina (se Benda naive) o R-CHOP 4-6 cicli + R di mantenimento q3m x 2 anni
- rituximab-lenalidomide (schema R2, sec. Studio Augment),
- Rituximab settimanale per 8 dosi come agente singolo + R di mantenimento q3m x 2 anni, se controindicazione alla chemioterapia

## **TERAPIA III LINEA:**

- Watch and Wait in pazienti asintomatici
- Discussione GIC e inclusione in studi clinici
- chemioterapia di reinduzione a seconda del trattamento precedente evitando regimi cross-resistenti
- se 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 + GA mantenimento q2m x 2 anni
- Idelalisib
- rituximab-lenalidomide (schema R2 sec. Studio Augment)

**Considerare consolidamento con trapianto allogenico in pazienti eleggibili**

## **PAZIENTI ANZIANI (>65 ANNI)**

### **TERAPIA I LINEA:**

#### **Paziente FIT:**

- R-Bendamustina x 6 cicli + 2R + R di mantenimento q2m x 2 anni
- Obinutuzumab (G) + 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 beta2 microglobulina o malattia particolarmente estesa, e con caratteristiche simili a quelli inclusi nel trial registrativo (PS 0-1, con CICr > 40 ml/min, assenza di rilevanti comorbidità).
- R-CHOP x 6 +2R + R di mantenimento q2m x 2 anni, in casi con sospetta presenza di foci di linfoma a grandi cellule in sedi non biopsiabili
- 4 R-BM + 4R + R di mantenimento q2m x 2 anni

#### **Paziente UNFIT o FRAIL:**

- R-CVP x 8 + R di mantenimento q2m x 2 anni
- R-Clorambucile + R di mantenimento q2m x 2 anni
- Rituximab agente singolo settimanale per 8 dosi se controindicazione alla chemioterapia ± R di mantenimento q2m x 2 anni
- Chemioterapia orale

### **TERAPIA II LINEA E SUCCESSIVE:**

- Watch and Wait in pazienti asintomatici

#### **Paziente FIT:**

- Discussione GIC e inclusione in studi clinici
- Considerare RT se recidiva localizzata (vedi terapia di I linea di linfoma follicolare localizzato)
- Se 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 G-Bendamustina + G di mantenimento q2m x 2 anni
- rituximab-lenalidomide (schema R2, sec. Studio Augment)
- 4-6 cicli R-chemioterapia + R di mantenimento q3m x 2 anni
- Idelalisib in pazienti ricaduti/refrattari a 2 linee di terapia precedenti)

#### **Paziente UNFIT o FRAIL:**

- Considerare RT se recidiva localizzata
- R-Bendamustina a dosi ridotte o R-CVP + R di mantenimento q3m x 2 anni
- R-Clorambucile o R agente singolo + R di mantenimento q3m x 2 anni
- Chemioterapia orale

## 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
3. follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2014;15(4):424.
4. 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.
5. 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.
6. Marcus R et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. N Engl J Med 2017; 377:1331.
7. Hiddemann Wet al. Immunochemotherapy With Obinutuzumab or Rituximab for Previously Untreated Follicular
8. Lymphoma in the GALLIUM Study: Influence of Chemotherapy on Efficacy and Safety. J Clin Oncol 2018; 36:2395.
9. 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.
10. 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.
11. Cheson BD, et al. Overall Survival Benefit in Patients With Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma
12. Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study. J Clin Oncol. 2018;36(22):2259
13. Leonard JP et al. A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory
14. Indolent Lymphoma J Clin Oncol 2019, 37 (14), 1188-1198
15. Gopal AK, et al. PI3K $\delta$  inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. N Engl J Med. 2014;370(11):1008.

### **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 senza RT (RT se residuo PET+)

#### Con localizzazione extratoracica:

- R-DA-EPOCH senza RT (RT se residuo PET +)

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

### INTERPRETAZIONE DEL RESIDUO "PET POSITIVO":

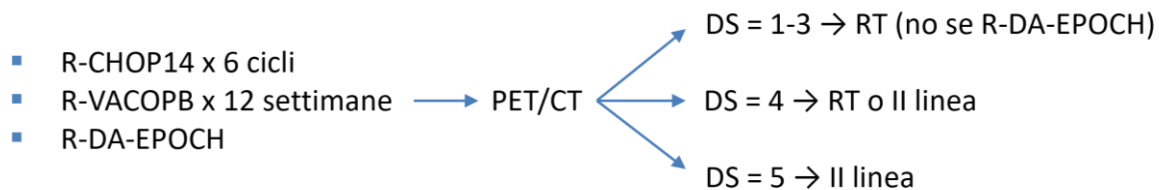
*Dalla revisione della recente letteratura emerge ormai con chiarezza che lo SCORE 5 identifica una piccola quota di pazienti con prognosi molto sfavorevole.*

*Nelle linee guida NCCN (2022) la PET positiva con Score 5 corrisponde infatti ad una "progressive disease", con conseguente indicazione ad avvio di terapia per malattia recidiva/refrattaria (fortemente consigliata la re-biopsia).*

*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.*

*Pertanto, se si volesse adottare nel PDTA un approccio di questo tipo:*



*Nei pazienti con PET positiva, è raccomandabile sicuramente la valutazione collegiale e, laddove possibile, un accertamento con biopsia.*

*In discussione collegiale il medico nucleare potrà fornire maggiori informazioni metaboliche che possano aiutare il clinico nella scelta terapeutica, tenendo in considerazione anche i parametri metabolici alla diagnosi (una elevata TLG basale e un'elevata eterogeneità metabolica della massa sono considerati fattori prognostici molto sfavorevoli – vedi i risultati dello studio IELSG-26 e le 5 pubblicazioni successive).*

**TERAPIA II LINEA:**

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

**TERAPIA III LINEA:**

- Terapia con CART (autorizzato solo Axi-Cel) in pazienti 18-75 anni con caratteristiche coerenti ai relativi criteri di eleggibilità

**in paziente refrattari alla chemioterapia e radioterapia (> II linee di trattamento) e CART (o non candidabili), previa discussione collegiale, valutare come bridge a trapianto terapia con:**

- Pembrolizumab (approvato FDA; procedura off label)
- Nivolumab+Brentuximab (procedura off label)

**I farmaci devono essere richiesti come off label con riferimento agli studi lavori di fase II:**

- *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;*
- *Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma. Armand P et al. J Clin Oncol 2019;*
- *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.*

## 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/V: 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 testicolo controlaterale 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 della chemioimmunoterapia

### TERAPIA II LINEA e successive:

- vedi DLBCL

## 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



## LINFOMI PRIMITIVI DEL SNC - PCNSL

### Esami di stadiazione aggiuntivi:

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

### TERAPIA I LINEA:

#### Pazienti FIT < 70 anni:

- 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)

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:

- 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 meningeale e MTX < 3 g/mq eseguire MTX-AraC IT

nei casi di RC o RP possibile consolidamento con RT 23,4 Gy

- Inserimento in protocolli clinici

#### Pazienti UNFIT:

- 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 meningeale MTX-AraC IT
- Inserimento in protocolli clinici

#### Pazienti FRAIL:

- Palliazione

### 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 648
- WBRT
- Palliazione (temozolamide, altro procarbazina, steroidi)
- Inserimento in protocolli clinici

### Radioterapia

## LINFOMI PRIMITIVI SNC – PCNSL

I linea, paziente FIT eventuale consolidamento con RT (23,4 Gy se risposta completa dopo CT 30-36 Gy se risposta parziale dopo CT eventuale sovradosaggio del residuo fino a 45 Gy.

Nel caso del trattamento radioterapico panencefalico dei PCNSL è sempre fortemente consigliato un frazionamento convenzionale della dose (1.8 – 2 Gy die).

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, thiotepa, 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.

## LINFOMI NON-HODGKIN AGGRESSIVI

### LINFOMA DIFFUSO A GRANDI CELLULE B

#### INQUADRAMENTO PROGNOSTICO:

##### 1) International Prognostic Index (IPI) > 60 aa

Fattori 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

Fattori 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):

Fattori di rischio: LDH elevato, age > 60, Stadio II, ECOG PS > 1.

##### 4) Central Nervous System International Prognostic Index (CNS-IPI)

Fattori 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
- Score 2-3 rischio intermedio
- Score 4-5-6 alto rischio

## **PROFILASSI SNC:**

Alla diagnosi eseguire puntura lombare diagnostica con chimico-fisico, citologico e citoflussimetria + RM encefalo nei pazienti ad alto rischio CNS-IPI.

Nei pazienti ad alto rischio CNS-IPI ( $\geq 4$ ) e nei pazienti con localizzazioni ad alto rischio di recidiva CNS (surrene, rene, testicolo, mammario bilaterale, osseo disseminato) rimane fortemente consigliata profilassi del sistema nervoso centrale con methotrexate sistemico al termine della chemioterapia valutando con attenzione rapporto rischio/beneficio:

- < 70 anni, FIT, **2 cicli di Mtx 3 g/mq** alla fine del trattamento a circa 3 settimane dal termine dell'ultimo R-CHOP o dopo R-DA-EPOCH x 6 cicli
- > 70 anni, FIT, **2 cicli di Mtx 1.5 g/mq** alla fine del trattamento a circa 3 settimane dal termine dell'ultimo R-CHOP o dopo R-DA-EPOCH x 6 cicli se ben tollerati

Nei pazienti con linfoma double-hit o nei linfomi testicolari o mammari bilaterali fare riferimento alle schede dedicate che prevedono una profilassi specifica con punture lombari medicate e methotrexate endovenoso.

### **Bibliografia:**

1. Holte H, Leppa S, Björkholm M, et al: Dose-densified chemoimmunotherapy followed by systemic central nervous system prophylaxis for younger high-risk diffuse large B-cell/follicular grade 3 lymphoma patients: Results of a phase II Nordic Lymphoma Group study. *Ann Oncol* 24:1385-1392, 2013
2. Abramson JS, Hellmann M, Barnes JA, et al: Intravenous methotrexate as central nervous system (CNS) prophylaxis is associated with a low risk of CNS recurrence in high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer* 116:4283-4290, 2010
3. Wilson MR, Timing of high-dose methotrexate CNS prophylaxis in DLBCL: a multicenter international analysis of 1384 patients. *Blood* 39(16):2499-2511
4. Lewis KL, Jakobsen LH, et al: High-Dose Methotrexate Is Not Associated with Reduction in CNS Relapse in Patients with Aggressive B-Cell Lymphoma: An International Retrospective Study of 2300 High-Risk Patients. Oral presentation\_ASH 2021
5. Eyre T, Savage KJ, et al: CNS prophylaxis for diffuse large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol.* 2022 Sep;23(9):e416-e426.

## **TERAPIA per CNS positivo:**

Nei pazienti con CNS positivo (positività del liquor e/o localizzazione parenchimale in DLBCL sistemico alla diagnosi o alla recidiva):

- Nei pazienti FIT: schema Marietta (vedi referenza) con MATRIX (Rituximab-Metotrexate ARAC-Thiotepa) x 3 cicli, R-ICE x 3 cicli, chemioterapia ad alte dosi + ASCT +/- WBRT
- Nei pazienti UNFIT: schemi chemioimmunoterapici ( R-CHOP like) e methotrexate

### **Bibliografia:**

1. Ferreri A, Doorduijn JK, et al. MATRix-RICE therapy and autologous haematopoietic stem-cell transplantation in diffuse large B-cell lymphoma with secondary CNS involvement (MARIETTA): an international, single-arm, phase 2 trial; *Lancet Haematol* (2021) Feb;8(2):e110-e121

## TERAPIA I LINEA:

### PAZIENTI FIT

#### Stage I-II (esclusi stadio II con estese localizzazioni mesenteriche) non Bulky (<7.5 cm)

##### Opzione 1: non PET adapted

###### smIPI 0

- R-CHOP21 x 4 + 2 Rituximab (validato nei pazienti < 60 anni)

###### smIPI 1

- R-CHOP21 x 3 cicli + ISRT 30 Gy (preferibile in pazienti con ridotta tolleranza alla terapia sistemica)

###### smIPI 2-3-4

- R-CHOP-21 x 6 (+/- RT se residuo PET+ localizzato)

##### Opzione 2: PET adapted

- R-CHOP-21 x 3  
→ PET - : R-CHOP-21 x 1 (smIPI 0-1-2; smIPI 3-4 valutare R-CHOP-21 x 3) or RT  
→ PET + (PR, DS 4): RT or R-CHOP21 x3 +/- RT

#### Stage I-II (esclusi stadio II con estese localizzazioni mesenteriche) Bulky ( $\geq 7.5$ cm)

- R-CHOP-21 x 6 +/- RT (se RT non pianificata PET/CT dopo 3-4 cicli)

#### Stage II con estese localizzazioni mesenteriche o Stadio III-IV

- R-CHOP-21 x 6 +/- 2 R (RT solo se residuo PET+ localizzato o su sedi extranodali particolari quali testicolo, mammella, osso indipendentemente dal risultato PET)
- Pola R-CHP - indicazioni da valutare su base criteri AIFA (da valutare nei pazienti con rischio intermedio-alto o alto rischio, preferibile nei pazienti anziani)
- Inclusione in protocolli clinici.

Considerare consolidamento con terapia ad alte dosi + autotrapianto e/o inserimento in protocolli clinici dopo 4 cicli R-CHOP21 se < PR alla TC di restaging (utile avviare valutazione presso centro CAR-T)

### **PAZIENTI UNFIT (vedi schema precedenti)**

- Senza controindicazioni cardiache: R-miniCHOP al posto di R-CHOP
- Con controindicazioni cardiache: R-COMP oppure R-miniCOMP al posto di R-CHOP oppure R-COEP (Ciclofosfamide-etoposide-vincristina-prednisone)
- Inclusione in protocolli clinici

### **PAZIENTI FRAIL**

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

### **TERAPIA II LINEA**

#### **Pazienti eleggibili a trapianto:**

avviare ricerca donatore familiare/MUD:

#### **REFRATTARIO/RECIDIVA PRECOCE (<12 mesi):**

- CAR-T in base a future indicazioni AIFA
- R-DHAP/DHAOx x 4 cicli o altro regime intensificato basato su ifosfamide o derivati del platino + ASCT condizionato con FEAM o BEAM
- R-DHAP/DHAOx x 4 cicli + allotrapianto (in protocolli clinici)
- Inclusione in protocolli clinici

#### **RECIDIVA TARDIVA (> 12 mesi):**

- R-DHAP/DHAOx x 4 cicli + ASCT condizionato con FEAM o BEAM
- Inclusione in protocolli clinici

#### **Pazienti non eleggibili a trapianto:**

#### **REFRATTARIO/RECIDIVA PRECOCE (<12 mesi):**

- Inserimento in protocolli clinici
- Polatuzumab-Vedotin + BR
- Tafasitamab-lenalidomide
- R-Gemox o altra R-chemioterapia
- Lenalidomide (648)
- Palliazione

#### **□RECIDIVA TARDIVA (> 12 mesi):**

- Inserimento in protocolli clinici
- R-Gemox o altra R-chemioterapia
- Polatuzumab-Vedotin + BR
- Tafasitamab-lenalidomide
- Lenalidomide (648)
- Palliazione

## **TERAPIA III LINEA:**

### **Pazienti eleggibili a trapianto/CAR-T**

- CAR-T (prima scelta, ≤ 75 anni)
- Allotrapianto
- Polatuzumab vedotin + BR
- Tafasitamab-lenalidomide
- Pixantrone (III o IV linea, non autorizzato in linee successive di trattamento)
- R-Gemox o altra chemioterapia
- Lenalidomide (648)
- Inserimento in protocolli clinici

### **Pazienti non eleggibili a trapianto**

- Polatuzumab vedotin + BR
- Tafasitamab-lenalidomide
- Pixantrone (III o IV linea, non autorizzato in linee successive di trattamento)
- R-GDP/R-Gemox o altra chemioterapia
- Lenalidomide (648)
- Inserimento in protocolli clinici

## **TERAPIA IV LINEA e successive**

- Polatuzumab vedotin + BR
- Tafasitamab-lenalidomide
- Pixantrone (III o IV linea, non autorizzato in linee successive di trattamento)
- Lenalidomide (648)
- Inserimento in protocolli clinici
- Glofitamab (CUP)
- Palliazione

## **Terapia CAR-T:**

Attualmente registrata da AIFA pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B / trasformato da follicolare / High grade lymphoma (Kymriah e Yescarta) /linfoma primitivo del mediastino a cellule B (Yescarta) già sottoposti ad almeno 2 linee di terapia sistemica.; opzione indicata nei pazienti FIT, con età < 75 anni, PS 0 -1, malattia non rapidamente progressiva, adeguata funzionalità d'organo, assenza di fatti infettivi recenti, assenza di episodi trombotici recenti, assenza di malattia coinvolgente SNC, conta linfocitaria > 300, livelli di ferritina < 3000, previa attenta valutazione collegiale per valutarne la fattibilità e le eventuali controindicazioni. Nei casi di recidiva precoce o refrattarietà dopo la prima linea è consigliabile valutazione precoce della risposta in corso di 2° linea di terapia per valutare se shift precoce a CART in caso di non risposta (l'efficacia delle CART è maggiore se impiegate più precocemente: dopo 2 recidiva /PD ORR > 90% e OS a 3y del 50%, nelle linee successive ORR a declinare rapidamente fino al 38% > 5 linee)

## Bibliografia:

1. NCCN Version 4.2022 — June 9, 2022
2. Hawkes EA, Barraclough A, Sehn LH. Limited-stage diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2022; 139.
3. 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;116:2040-2045.
4. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005;23:4117-4126.
5. Viola Poeschel , Gerhard Held , Marita Ziepert, 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 Dec 21;394(10216):2271-2281.
6. 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;12:460-468.
7. Peyrade F, Fain O, Fabiani B, et al. Long-term follow-up of the GELA LNH 03-7B study: A prospective phase II study of 150 patients over 80 years with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with RminiCHOP [abstract]. *J Clin Oncol* 2013;31(15\_suppl):Abstract 8536.
8. Visani G. et al. R-COMP 21 for frail elderly patients with aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma: a pilot study. *Leuk Lymphoma* 2008 Jun;49(6):1081-6.
9. Martino R, Perea G, Caballero MD, et al. Cyclophosphamide, pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx), vincristine and prednisone (CCOP) in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: Results from a prospective phase II study. *Haematologica* 2002;87:822-827.
10. Zaja F, Tomadini V, Zaccaria A, et al. CHOP-rituximab with pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2006;47:2174-2180.
11. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, et al. Polatuzumab vedotin in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2022;386:351-363
12. 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: 4184–4190.
13. Lignon J, Sibon D, Madelaine I, et al. Rituximab, dexamethasone, cytarabine, and oxaliplatin (R-DHAX) is an effective and safe salvage regimen in relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010;10:262-269.
14. 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.
15. Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G et al. Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a singleagent 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.
16. 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.
17. Sehn LH, Herrera AF, Matasar MJ, et al. Polatuzumab vedotin (Pola) plus bendamustine (B) with rituximab (R) or obinutuzumab (G) in relapsed/refractory (R/R) Diffuse Large BCell Lymphoma (DLBCL): Updated results of a phase (Ph) Ib/II study [abstract]. *Blood* 2018;132
18. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377:2531-2544.Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:31-42.
19. *Locke FL et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B cell lymphoma. New Eng J Med 2022; 386:640-54*
20. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2019;380:45-56.
21. Bishop MR et al. Second-line Tisagenlecleucel or standard care in aggressive B-cell lymphoma *New Eng J Med* 2022; 386:629-39.



22. Salles G, Duell J, González Barca E, Tournilhac O, 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.
23. Zinzani PL, Rodgers T, Marino D, et al. RE-MIND: Comparing Tafasitamab + Lenalidomide (L-MIND) with a Real-world Lenalidomide Monotherapy Cohort in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Clin Cancer Res* 2021 Nov 15;27(22):6124-6134.
24. Duell J, Maddocks KJ, González-Barca E, et al. Long-term outcomes from the Phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2021 Sep 1;106(9):2417-2426.
25. Hutchings M, Morschhauser F, Iacoboni G, et al. Glofitamab, a Novel, Bivalent CD20-Targeting T-Cell-Engaging Bispecific Antibody, Induces Durable Complete Remissions in Relapsed or Refractory B-Cell Lymphoma: A Phase I Trial. *J Clin Oncol*. 2021 Jun 20;39(18):1959-1970

## 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 al 75% della dose (FIT)
- R-EPOCH (FIT/UNFIT), R-CHOP-Metotrexate (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 1.5-3 g/mq a seconda di età e tollerabilità)

### II LINEA e successive:

- vedi DLBCL

### 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.

## 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 $\geq 2$ , extranodal involvement $\geq 2$ )**

- 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 al 75% della dose (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

## LINFOMA MANTELLARE

### INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO

Espressione di ciclina D1 in immunohistochimica o positività per FISH per t(11;14)(q13;q32);

Consigliato eseguire ricerca mutazione di TP53

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 <sup>9</sup> /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

**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 eleggibili ASCT (< 65 anni)/ 65-70 anni FIT:**

- Inserimento in protocolli clinici
- R-CHOP alternato a R-DHAP/R-DHAOX x 6 cicli totali oppure R-DHAP x 4 cicli, + FEAM/BEAM e ASCT, + Rituximab di mantenimento ogni 8 settimane per 3 anni (18 dosi) (off label, ma con forte evidenza clinica)

**Pazienti non eleggibili ASCT UNFIT o > 75 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)
- 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, phase 3 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. <sup>[1]</sup><sub>[SEP]</sub>
- 5 Wang M, Munoz J, Goy A, et al. KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2020;382:1331-1342. <sup>[1]</sup><sub>[SEP]</sub>

## 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 a Brentuximab

Stadio III e IV

- Brentuximab - CHP x 6 - 8 cicli (se ≤ PR terapia di salvataggio+autologo/allogenico)
- 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 – e DUSP22 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
<b>T: tumor extent</b>	
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
<b>N: lymph node</b>	
N0	No lymph node involvement
N1	One regional lymph node (+)
N2	Multiple regional lymph nodes (+)
<b>M: metastasis</b>	
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 antraciclinico

### Trattamento di II linea:

- Brentuximab-vedotin



## PTCL-U, AITL, EATL

### 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 + allogenico

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 + allotrapianto

Pazienti 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)<sup>a</sup>

RISK FACTORS	
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)<sup>a</sup>

RISK FACTORS	
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 < PR e 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 vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHOLON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2019;393:229-240
3. Cederleuf H et al. The addition of etoposide to CHOP is associated with improved outcome in ALK+ adult anaplastic large cell lymphoma: A Nordic Lymphoma Group study. *Br J Haematol* 2017;178:739-747
4. Clemens MW et al complete surgical excision is essential for the management of patients with breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2016 ;34:160-168
5. Meta-Shah N et al. How I treat breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 2018;132:1889-1898
6. Tse E et al. The diagnosis and management of NK/T-cell lymphomas. *J Hematol Oncol* 2018;10:85
7. Lunning M et al Modified SMILE (mSMILE) is active in the treatment of extranodal natural killer /T-cell lymphoma : a single center US experience. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 2014;14:S 143-S144
8. Jaccard A et al. Efficacy of L-asparaginase with methotrexate and dexamethasone (AspaMetDex regimen) in patients with refractory or relapsing extranodal NK/T-cell lymphoma, a phase 2 study. *Blood* 2011; 117:1834-1839.
9. Wang JH et al. Efficacy of combined gemcitabine, oxaliplatin and pegasparginase (P-gemox regimen) in patients with newly diagnosed advanced-stage or relapsed/refractory extranodal NK/T-cell lymphoma. *Oncotarget*, 2016;7(20):29092-29101
10. Kharfan-Dabaja MA et al. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(11):1826-1838
11. Li X et al. Activity of pembrolizumab in relapse/refractory NK/T cell lymphoma. *J hematol Oncol* 2018;11(1):15

13. Chan TSY et al:PD1 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 Blood7June
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

Criteria diagnostici per iMCD: assolvimento criteri diagnostici di seguito riportati, estratti delle linee guida internazionali CDCN (*Fajgenbaum, Blood, 2017*)

**I. 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**

**II. 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/1.73m<sup>2</sup>) o proteinuria (proteine totali nelle urine > 150 mg/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. Emangiomatosi eruttiva a ciliegia o papule violacee
5. Polmonite linfocitaria interstiziale

**III. 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 o 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 reticolinica 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.

‡POEMS è considerata una malattia "associata" alla MC. Poiché si ritiene che le plasmacellule monoclonali guidino la tempesta di citochine, esclude la diagnosi CD idiopatica e pone diagnosi di "MC associata a POEMS" -> si vedano PDTA della POEMS

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 (es CHOP, CVP, DA-EPOCH +/- rituximab)

### **II LINEA (anti IL-6R) - Tocilizumab $\pm$ 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 $\pm$ Steroidi**

- Il rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/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

**TERAPIA DELLA MCD-POEMS:** va trattata la POEMS come causa scatenante -> schemi terapeutici myeloma-like + radioterapia se localizzazioni ossee ≤ 2

**RITUXIMAB-INDICAZIONE OFF-LABEL:** in tutti i casi di malattia di Castleman l'indicazione di Rituximab è da considerarsi sempre off-label.

### Bibliografia

1. Fajgenbaum DC et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8negative/idiopathic multicentric Castleman disease. Blood. 2017 Mar 23;129(12):1646-1657.
2. van Rhee F. et al. International, evidence-based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease. Blood. 2018 Nov 15;132(20):2115-2124.
3. Oksenhendler E et al. Kaposi sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus 8-associated lymphoproliferative 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 1.2021

## LEUCEMIA LINFATICA CRONICA

### Diagnosi

#### IMMUNOFENOTIPO

Espansione clonale di linfociti B CD19+, CD5+, CD23+, con CD22 e/o CD79b debolmente positivo e debole espressione delle immunoglobuline di superficie (slg) associata a restrizione delle catene leggere (rapporto K/ >3 o <3) e negativita per FMC7.

E' utile l'applicazione dello score immunofenotipico di Matutes che, attribuendo 1 punto a CD5+, CD23+, CD200+, CD22/CD79b+ debole, slg+ debole e identifica in presenza di uno score  $\geq 3$  oltre il 95% dei casi di LLC (Matutes E, 1994; Moreau EJ, 1997), permettendone la distinzione rispetto alle altre malattie linfoproliferative (linfoma mantellare e linfoma della zona marginale).

#### 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.
- BOM: 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 in casi selezionati per spiegare la causa di eventuali sintomi riferiti dal paziente e prima di iniziare la terapia

#### **Stadiazione della LLC secondo Rai e Binet Binet system**

A Hb  $\geq 10.0$  g/dl, platelets  $\geq 100 \times 10^9/l$ , <3 lymphnode regions

B Hb  $\geq 10.0$  g/dl, platelets  $\geq 100 \times 10^9/l$ ,  $\geq 3$  lymphnode regions

C Hb <10.0 g/dl, platelets <100×10<sup>9</sup>/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  $< 100 \times 10^9/L$  with/without lymphadenopathy /organomegaly

#### **TERAPIA DELLA LLC Inizio della terapia**

Indicazioni all'avvio del trattamento sono le seguenti:

- a) evidenza di progressiva insufficienza midollare come manifestazione di anemia 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 con un incremento superiore al 50% in meno di 2 mesi o raddoppiamento linfocitario in un tempo inferiore ai 6 mesi; tale criterio potrà essere utilizzato a partire da una conta linfocitaria superiore a 30.000/ul e naturalmente escludendo fattori che possano contribuire alla linfocitosi (ad esempio infezioni o l'utilizzo di steroide);
- 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, quali calo ponderale > 10% in un periodo di tempo < 6 mesi, significativa fatigue (ad esempio ECOG PS > 2, sintomatologia condizionante il normale svolgimento dell'attività quotidiana), febbre > 38°C per più di 2 settimane senza evidenza di infezioni, sudorazioni notturne per più di un mese senza evidenza di infezioni

### **Età e condizioni cliniche**

Fattori paziente-specifici da considerare prima dell'avvio della terapia:

- 1) performance status, mediante l'Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG)
- 2) comorbidità: Il fitness status del paziente può essere calcolato utilizzando come strumento standardizzato di valutazione il Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) (Parmelee PA, 1995 PubMed, che valuta il numero e la gravità di ogni singola comorbidità (da lieve a estremamente severo) dando un punteggio cumulativo; in caso di CIRS score > 6, il paziente è definito "unfit" e pertanto l'utilizzo di chemioimmunoterapie più intensive, laddove indicato, dovrà essere valutato con attenzione (Extermann M, 1998PubMed; Hallek M, 2010PubMed)
- 3) In considerazione del profilo di tossicità dei singoli farmaci la selezione del trattamento sarà effettuata anche considerando le comorbidità pre-esistenti (e.g. cardiopatie, aritmie, insufficienza renale) e le terapie concomitanti (es. assunzione di anticoagulanti, inibitori del CYP3A)
- 4) funzionalità renale: in presenza di clearance della creatinina < 70 ml/min si dovrà valutare con attenzione l'utilizzo di chemioterapia intensiva tipo FCR e prendere in considerazione misure profilattiche aggiuntive in caso di somministrazione di terapie a base di venetoclax

### **Caratteristiche biologiche**

I parametri malattia-specifici da valutare prima dell'avvio di una terapia sono i seguenti:

- FISH per del(17), non mandatori: del(13), del(11), tris(12)
- In assenza di del(17) cercare mutazione di TP53 (almeno esoni 4-10, eventualmente 2-11)
- Analisi stato mutazionale dei geni delle catene pesanti delle immunoglobuline (IGHV)

L'analisi di TP53 e la del(17) vanno ricercate prima di ogni nuova terapia (I linea e successive); mentre lo stato mutazionale delle immunoglobuline è un parametro che non cambia, per cui la sua valutazione è raccomandata prima dell'avvio della terapia di I linea e non è necessario ripeterlo nel corso delle recidive

- 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 analisi mutazionale dei geni delle catene pesanti delle immunoglobuline (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.

## TERAPIA I LINEA

Stadio A e B di Binet senza segni di malattia attiva: watch and wait

Stadio A e B sintomatici o C di Binet

- Pazienti con del(17) e/o mutazione di *TP53*: Ibrutinib o Acalabrutinib, O-Venetoclax, Venetoclax, Idelalisib+Rituximab (se non candidabile alle altre terapie)
- Pazienti senza del(17) e/o mutazione di *TP53*:
  - FIT: Ibrutinib o Acalabrutinib, O-Venetoclax (rimborsabilità AIFA solo per i pazienti giudicati non candidabili ad immunochemioterapia tipo FCR)
  - UNFIT: O-Venetoclax o Ibrutinib o Acalabrutinib\*
  - CIT solo nei pazienti non candidabili a una nuova terapia target [FCR nei pazienti  $\leq 65$  anni FIT con CIRS score  $\leq 6$  e clearance della creatinina  $\geq 70$  ml/min; BR nei pazienti  $>65$  anni FIT con CIRS score  $\leq 6$  e clearance della creatinina  $\geq 70$  ml/min; Clorambucil+Obinutuzumab nei pazienti UNFIT]

\*fattori da considerare per la scelta: comorbidità del paziente, effetti collaterali specifici della classe di farmaci (tossicità cardiaca ed eventi emorragici per BTKi; sindrome da lisi tumorale e infezioni per Venetoclax+obinutuzumab) e terapie concomitanti; preferenza del paziente (terapia continuativa verso terapia a durata fissa).

## LINEE SUCCESSIVE

- Pazienti con del(17) e/o mutazione di *TP53*: Ibrutinib o Acalabrutinib (in assenza di precedente terapia con BCL-2i, BTKi o Idelalisib), Venetoclax in associazione a rituximab (pazienti precedentemente trattati con 1 o massimo 3 linee di terapia), Idelalisib+Rituximab (se non candidabile alle altre terapie)
- Pazienti senza del(17) e/o mutazione di *TP53*: Ibrutinib o Venetoclax in associazione a rituximab (pazienti precedentemente trattati con 1 o massimo 3 linee di terapia), Acalabrutinib (in assenza di precedente terapia con BCL-2i, BTKi o Idelalisib), Venetoclax, R-Idelalisib
- Nei pazienti che presentano fattori di elevato rischio genetico (presenza di del(17) e/o mutazione di *TP53*) e che progrediscono in corso di target therapy considerare il trapianto allogenico (se candidabili per età, condizioni cliniche e disponibilità di donatore) oppure l'arruolamento in protocolli clinici sperimentali, qualora disponibili, o la richiesta per uso compassionevole di BTKi non covalenti.
- Nel paziente frail o con comorbidità che precludono utilizzo di target therapies: chemioterapia a basse dosi  $\pm$  anticorpo monoclonale anti-CD20 a scopo di contenimento (best supportive care).

## Bibliografia:

1. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, Hanson CA, O'Brien S, Barrientos J, et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for ChronicLymphocyticLeukemia. N Engl J Med. 2019 Aug 1;381(5):432-443. doi: 10.1056/NEJMoa1817073. PMID: 31365801; PMCID: PMC6908306.
2. Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chroniclymphocyticleukaemia (ILLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019 Jan;20(1):43-56. doi:

10.1016/S14702045(18)30788-5. Epub 2018 Dec 3. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2019 Jan;20(1):e10. PMID: 30522969.

3. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink AM, Tandon M, Dixon M, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med.* 2019 Jun 6;380(23):2225-2236. doi: 10.1056/NEJMoa1815281. Epub 2019 Jun 4. PMID: 31166681.
4. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, et al. Acabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020 Apr 18;395(10232):1278-1291. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30262-2. Erratum in: *Lancet.* 2020 May 30;395(10238):1694.
5. Ghia, Paolo, et al. "ASCEND: phase III, randomized trial of acalabrutinib versus idelalisib plus rituximab or bendamustine plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia." *Journal of Clinical Oncology* 38.25 (2020): 2849-2861.
6. Sharman, Jeff P., et al. "Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE-TN): a randomised, controlled, phase 3 trial." *The Lancet* 395.10232 (2020): 1278-1291.
7. Al-Sawaf, Othman, et al. "Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial." *The Lancet Oncology* 21.9 (2020): 1188-1200.

## LEUCEMIA LGL

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

- Leucemia cronica a cellule T (T-LGL)
- Linfocitosi a cellule NK (NK-LGL)
- Leucemia aggressiva NK-LGL (rara, associata a EBV, prevalente in popolazione asiatica giovane)

### Diagnosi: >500 /mmc LGL T o NK clonali

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

### Indicazioni al trattamento:

- Neutropenia moderata 500-1000/mmc con infezioni ricorrenti o in casi selezionati di neutropenia severa < 500/mmc
- Anemia sintomatica o trasfusione dipendente
- Malattie autoimmuni associate che richiedono terapia

### TERAPIA I LINEA:

#### TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA +/- CORTICOSTEROIDI

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

#### 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 (in caso di terapia con ciclofosfamide proseguire per massimo 12 mesi)

### TERAPIA II LINEA e successive:

- 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/allogeneico: per casi con malattia particolarmente aggressiva e refrattaria
- Immunoterapia: Alemtuzumab, Rituximab
- Splenectomia: da considerare per splenomegalia sintomatica

### 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
4. Linee Guida NCCN

## HAIRY CELL LEUKEMIA (HCL)

### DIAGNOSI E STADIAZIONE

- 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 essere utile per distinguere la forma di HCL variante BRAF V600E negativa e altre neoplasie linfoproliferative a cellule B con un fenotipo compatibile con HCL
- Esecuzione emocromo e biochimica completi, consigliata sierologia HBV, HCV, HIV. Indagini strumentali per la valutazione di organomegalie. Discussione riguardo fertilità e preservazione seme.

### CRITERI PER INIZIARE IL 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

Paziente asintomatico: osservazione fino alla comparsa dei criteri per iniziare il trattamento Paziente sintomatico:

- FIT: Cladribina 0,14 mg/kg sottocute per 5 giorni oppure Pentostatina 4 mg/mq ev ogni due settimane fino a CR (+ 1-2 dosi di consolidamento)
- Paziente in gravidanza: IFNalfa
- Paziente con neutropenia severa (N < 200) o con infezioni attive: IFNalfa e poi, alla risalita dei neutrofili, passare a Cladribina

### 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 8-9 cicli

Possibile trattamento con Rituximab in caso di Risposta Parziale.

### TERAPIA DI II LINEA

Recidiva < 2 anni: arruolamento in trial clinici se disponibili, altro analogo purinico non usato in I linea +/- Rituximab, vemurafenib +/- rituximab (off-label, ma da preferire soprattutto nei pazienti giovani in recidiva precoce)

Recidiva > 2 anni: ritrattamento con la terapia iniziale +/- Rituximab, Rituximab monoterapia in caso di controindicazione ad analoghi purinici

### TRAPIANTO ALLOGENICO

In pazienti giovani, con multiple recidive, resistenti ad analoghi purinici e Rituximab

Per i pazienti con HCL-variante vista la ridotta risposta a cladribina considerare associazione in prima linea con Rituximab ed eventuale splenectomia. Per le recidive considerare alemtuzumab, Moxetumomab Pasudotox e trapianto allogenico.

## 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. Kreitman RJ, Tallman MS, Robak T et al. Phase I trial of anti-CD22 recombinant immunotoxin moxetumomab pasudotox (CAT-8015 or HA22) in patients with hairy cell leukemia. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1822–1828
6. 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
7. 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
8. Telek B, Batár P, Udvardy M. Successful alemtuzumab treatment of a patient with atypical hairy cell leukaemia variant. *Orv Hetil* 2007; 148: 1805–1807
9. Tiacci, E., De Carolis, L., Simonetti, E., Capponi, M., Ambrosetti, A., Lucia, E., ... & Falini, B. (2021). Vemurafenib plus rituximab in refractory or relapsed hairy-cell leukemia. *New England Journal of Medicine*, 384(19), 1810-1823
10. Samuel J, Macip S, Dyer MJ. Efficacy of vemurafenib in hairy-cell leukemia. *N Engl J Med*. 2014; 370(3): 286- 288