



TITOLO DELLA RACCOMANDAZIONE

**PERCORSI DIAGNOSTICO TERAPEUTICI REGIONALI  
DEI DISORDINI LINFOPROLIFERATIVI**

**Gruppo di Studio Linfomi**

Responsabile: Umberto Vitolo

Coordinatore: Lorella Orsucci

**COMPONENTI DEL GRUPPO E COMITATO ESTENSORE**

**FORMATORI**

Federica Cavallo (Torino), Gianluca Gaidano ( Novara), Marco Ladetto (Alessandria), Massimo Massaia (Torino), Claudia Castellino (Cuneo), Roberto Freilone ( Ivrea-Chivasso), Annarita Conconi ( Biella).

Barbara Botto, Carola Boccomini, Annalisa Chiappella, Daniele Caracciolo, Andrea Filippi, Domenico Novero, Paola Omedè ( Torino), Daniela Gottardi (Osp. Mauriziano), Guido Parvis (Osp. San Luigi), Delia Rota Scalabrini (IRCC Candiolo), Mario Bazzan (Osp. Giovanni Bosco), Flavia Salvi (Alessandria), Giorgio Ciravegna, Monia Marchetti (Asti), Silvia Stefani (Bra), Silvia Campana (Alba), Alessandra Cuttica (Ivrea-Chivasso) ,Gianni Cametti ( Chieri), Pietro Custodi (Domodossola), Manuela Zanni, Lorenzo De Paoli ( Novara), Alberto Santagostino (Vercelli).

## I DISORDINI LINFOPROLIFERATIVI

I disordini linfoproliferativi includono entità nosologiche differenti, per natura clinica ed istopatologica, comprendendo principalmente le leucemie linfatiche croniche ed i linfomi, che hanno origine dai linfociti B o dai linfociti T, e costituiscono nel loro complesso la neoplasia ematologica più frequente. L'incidenza dei LNH è in continua crescita e aumenta all'aumentare dell'età, raggiungendo un picco dopo i 70 anni e con una mediana di insorgenza di 65 anni. Alcuni LNH aggressivi tendono ad interessare soggetti più giovani con una mediana di incidenza intorno ai 40 anni.

Negli ultimi anni anche nella regione Piemonte si è registrato un aumento delle nuove diagnosi: secondo i dati del CPO, l'incidenza globale è stata stimata in circa 1200 nuovi casi, come numero medio annuo, nel 2015 con un'incidenza pari a circa 27 casi/100.000 abitanti.

I linfomi corrispondono a distinte entità patologiche, la cui diagnosi è particolarmente complessa e richiede l'integrazione di numerose caratteristiche e fattori: la morfologia, il profilo fenotipico, le caratteristiche molecolari, la citogenetica e le informazioni cliniche. Tale assunto è stato adottato dalla Organizzazione Mondiale della Sanità, che ha codificato nella "WHO Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues" tutti i più recenti criteri (morfologici, immunofenotipici e molecolari) necessari per la diagnosi dei linfomi così come la definizione dei fattori di rischio e l'identificazione di bersagli terapeutici. Da ciò ne consegue che la diagnosi deve essere posta da centri con particolare expertise. La responsabilità della diagnosi istologica del disordine linfoproliferativo è della Struttura di Anatomia Patologica, che deve essere in grado di gestire in modo ottimale il materiale biotico. Sono, inoltre, indispensabili risorse ed esperienza per far fronte alla complessa diagnostica dei linfomi maligni che necessita di indagini di immunistochemica con marcatori altamente selettivi, di ISH, di FISH, di biologia molecolare, di proteomica e di genomica.

L'efficacia dei trattamenti è ulteriormente aumentata negli ultimi anni e i linfomi rappresentano forse il gruppo di tumori più curabile. Terapie quali la chemioterapia ad alte dosi e il trapianto di cellule staminali devono essere impiegate nei casi che ne possano beneficiare e in centri qualificati ed esperti per ridurre la tossicità. Negli ultimi anni sono emersi sempre più rapidamente nuovi farmaci, quali anticorpi monoclonali ed inibitori di proteine indirizzati contro specifici target della cellula linfomatoso: tali trattamenti sono molto efficaci e hanno permesso un miglioramento della prognosi dei pazienti. Tuttavia, tali terapie sono molto dispendiose per il Sistema sanitario Nazionale: l'introduzione nella pratica clinica di tali nuovi farmaci biologici deve essere guidata da una attenta valutazione dei criteri di efficacia ed appropriatezza e richiede un attento coordinamento tra centri di riferimento e centri periferici per garantire un adeguato programma di cura ed evitare un

cattivo utilizzo delle risorse.

## **OBIETTIVI**

Il gruppo di lavoro formato da ematologi rappresentanti le SC e i DH di Ematologia della regione Piemonte, unitamente agli esperti degli altri settori (anatomia patologica, radiodiagnostica, medicina nucleare e radioterapia) coinvolti nella diagnostica e nel trattamento dei disordini linfoproliferativi, ha redatto dei Percorsi Diagnostico Terapeutici regionali per definire e rendere omogeneo all'interno della regione l'iter di diagnosi, terapia ed il successivo periodo di osservazione di una paziente affetto da disordine linfoproliferativo.

- 1) INQUADRAMENTO ANATOMO PATOLOGICO ed indicazioni sui criteri diagnostici dei sottotipi di linfomi aggressivi di più difficile riconoscimento
- 2) INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO E FOLLOW-UP con indicazioni su quali accertamenti ematochimici e radiologici sono indicati per una corretta diagnosi dei disordini linfoproliferativi e per una corretta osservazione al termine del programma terapeutico
- 3) PERCORSI DI TERAPIA DEI DISORDINI LINFOPROLIFERATIVI al fine di rendere il trattamento di tali patologie sia aggiornato secondo le indicazioni delle recenti linee guida sia omogeneo all'interno della regione Piemonte

## Considerazioni e proposte per la diagnostica ematopatologica

Lo sviluppo delle conoscenze biologiche in ambito ematopatologico ha prodotto e produce sempre nuove categorie diagnostiche che richiedono l'integrazione tra il tradizionale expertise morfologico e molteplici dati immunofenotipici e biomolecolari ottenuti con tecniche di citoflussimetria, biologia molecolare, citogenetica.

Ne consegue l'opportunità di concentrare la diagnostica ematopatologica nei centri attrezzati per tale integrazione, cioè dotati delle necessarie tecnologie e dell'expertise adeguato.

Questa indicazione, per quanto razionale, deve fare i conti con la realtà attuale e non potrà avvenire che per cogente delibera delle amministrazioni non essendo ipotizzabile un tale rimodellamento organizzativo "motu proprio" delle Anatomie Patologiche.

Nell'immediato futuro:

- Rinnovate raccomandazioni alle Anatomie Patologiche per la corretta gestione dei campioni di pertinenza ematopatologica (raccomandazioni GIE)
- Progetto di standardizzazione della diagnostica ematopatologica (inserito nel progetto nazionale GIE-SIAPEC):
- Riferimento culturale Blue book WHO che garantisce standard internazionali e aggiornamenti periodici

Si raccomanda pertanto l'uso della nomenclatura WHO. Nei casi in cui il patologo ritenesse di non poter addivenire ad una diagnosi definitiva in una delle categorie previste deve fare una diagnosi circostanziata e spiegarne le ragioni.

Vanno indicate le indagini effettuate ad integrazione alla istomorfologia con specificazione del risultato di ciascuna determinazione.

Si raccomanda di effettuare e indicare nel referto l'indice proliferativo (Ki67) in tutti i casi di linfoma non Hodgkin.

Raccomandazioni per la compilazione delle richieste di esame anatomopatologico di sospetta malattia linfoproliferativa:

- Materiale inviato specificare organo e sede
- Quali sono state le indicazioni alla biopsia: non generico sospetto linfoma ma specificazione di adenopatia isolata o poliadenopatie con sedi coinvolte, dati su milza e fegato, dati ematochimici pertinenti disponibili al momento della richiesta (emocromo, sierologia, indici di flogosi etc), eventuali sintomi sistemici.
- Segnalazione di precedenti anamnestici pertinenti.
- Indicazione di un referente per contatti telefonici

Richiesta di consulenze e convenzioni

- Consulenze: devono pervenire al Patologo scelto per la second opinion con la copia del referto già emesso da AP che detiene il caso.  
Possono essere inviati i vetrini istologici già allestiti ma è opportuno, talora indispensabile,

che il consulente abbia a disposizione il blocchetto di inclusione per indagini integrative. Il consulente deve restituire tutto il materiale istologico allestito (blocchetto e vetrini colorati) alla AP che lo ha fornito comunicando alla stessa l'esito della revisione.

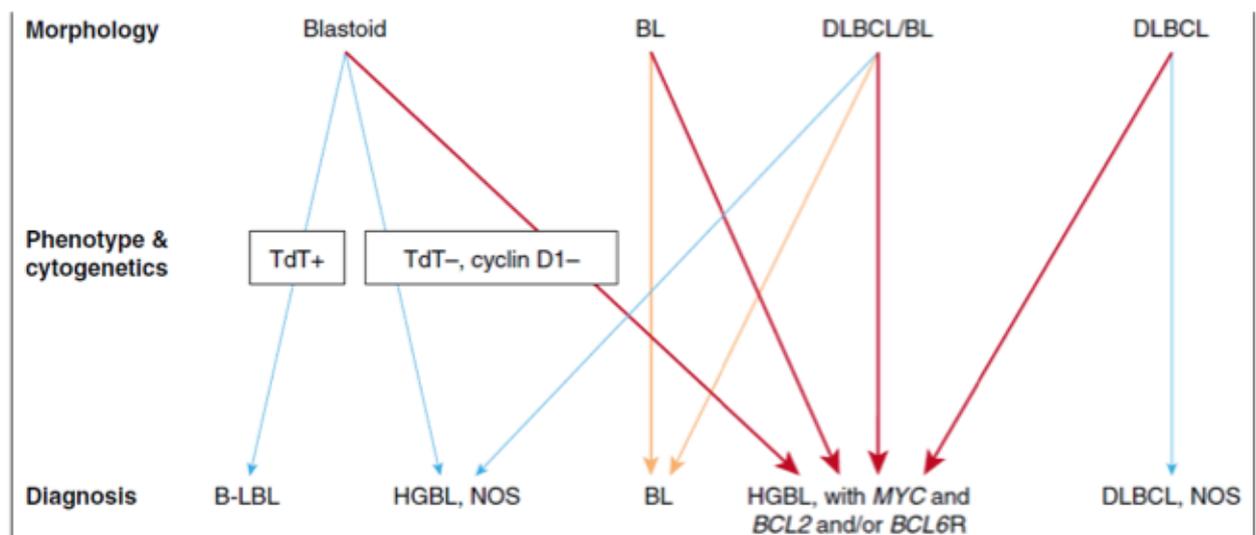
E' pertanto necessario un potenziamento dei laboratori di riferimento, in particolare per le indagini citogenetiche, sia in termini di reattivi e attrezzature sia di personale (attualmente in parte precario). Dato l'impegno economico implicito in tale progetto si rende necessario prevedere la stipula di convenzioni per specifiche prestazioni tra le varie strutture.

Per questo progetto e in prospettiva di sempre più estese integrazioni tra i laboratori di Anatomia Patologica deve essere strutturata una rete informatica per la rapida trasmissione dei risultati ai laboratori periferici e per la creazione di una banca dati comune delle risorse (IIC, FISH, molecolari) di ciascun laboratorio.

Infine, allo scopo di standardizzare la valutazione di parametri di particolare significato diagnostico e/o prognostico (Ki 67, c-Myc, MUM1 ecc) si può prevedere l'introduzione routinaria di sistemi di acquisizione e analisi di immagine open source con la collaborazione del BioLab del dipartimento di elettronica del nostro Politecnico che si occupa proprio di analisi di immagine in biomedicina e nella persona del Prof Filippo Molinari si è sempre reso disponibile a questo tipo di collaborazioni.

# Double/Triple Hit Lymphomas: proposta di protocollo diagnostico condiviso per i servizi di Anatomia Patologia della Regione Piemonte

Nella nuova classificazione WHO 2016 non è stato raggiunto un accordo rispetto a quali DLBCL debbano essere sottoposti a FISH per l'identificazione del gruppo di HGBL double o triple hit (D/TH).



Secondo alcuni, TUTTI i DLBCL dovrebbero essere sottoposti a analisi.

In questo caso, completata la diagnosi (inclusiva del pannello minimo essenziale, cfr. oltre), il caso deve essere inviato al centro di riferimento per l'esecuzione della FISH, qualora nel centro che esegue la diagnosi la metodica non sia disponibile.

Secondo altri, è possibile identificare un gruppo di DLBCL in cui la probabilità di riarrangiamenti a carico di MYC e BCL e/o BCL6 è così bassa da rendere superflua la FISH.

Le caratteristiche, da sole o in combinazione, associate genotipo D/TH comprendono:

- **morfologia blastoide**

Come indicato nel WHO 2016, in tutte le neoplasie B-cellulari con caratteristiche blastoidi dovrà essere esclusa la diagnosi di B-ALL (eseguendo TdT), di MCL (eseguendo CD5, Ciclina D1). Il gruppo rimanente di neoplasie con morfologia blastoide comprende i linfomi di alto grado B-cellulari (HGBL). In considerazione della loro rarità, si suggerisce che tutte le neoplasie blastoidi B-cellulari che non siano MCL o B-ALL siano sottoposte a FISH.

- **elevata attività proliferativa**

Un'elevata attività proliferativa (misurata come % di cellule neoplastiche ki-67+) è associata a genotipo D/TH.

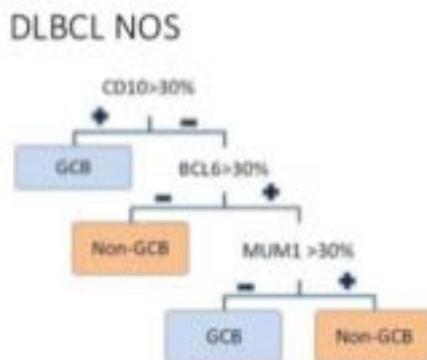
Studio	cut off	Sensibilità	Specificità
4	>75%	0,77	0,36
4	>90%	0,54	0,62

Allo stato attuale, l'indice proliferativo non è considerato un marcatore affidabile per prevedere un genotipo D/TH. Non è cioè definibile con sufficiente livello di specificità una soglia proliferativa al di sotto della quale la probabilità di D/HT sia trascurabile.

#### - immunofenotipo GCB

Il genotipo D/TH è associato al fenotipo simil-centro germinativo (GCB).

Per l'identificazione del fenotipo GCB vs non-GCB si suggerisce, anche per la sua semplicità, l'algoritmo di Hans.



L'origine GCB è associata a riarrangiamenti a carico di MYC ma la sensibilità e specificità del test non è adeguata ()

#### - espressione di proteina MYC

Il cut off (% di MYC+) per l'identificazione di D/HT non è univocamente definito.

E' necessario definire una soglia con sensibilità prossima al 100% (con la maggiore specificità possibile) e eseguire la FISH nei casi che superano la suddetta soglia. Si suggerisce l'utilizzo di una soglia del 40% al di sopra della quale il caso è da considerarsi positivo e quindi da sottoporre a FISH.

Accanto alla % di elementi colorati, è stato suggerito che anche la distribuzione di questi possa essere correlata a anomalie della regolazione di c-myc. In particolare, tanto maggiore è il grado di disomogeneità nella distribuzione di elementi MYC+ nella neoplasia, tanto maggiore è la probabilità di anomalie nel controllo della sua espressione e quindi di riarrangiamenti.

Sono stati sviluppati software su piattaforma Image J liberi e open-source in grado di calcolare automaticamente % di elementi positivi e parametri correlati a asimmetrie di espressione. L'utilizzo di questi software, applicabile anche a ki-67, è incoraggiato per aumentare il livello di affidabilità e riproducibilità dell'analisi.

Nella tabella che segue sono riportati cut-off e relative sensibilità e specificità per riarrangiamenti di MYC.

Il clone del MoAB anti-MYC di cui si consiglia l'utilizzo è l'Y69

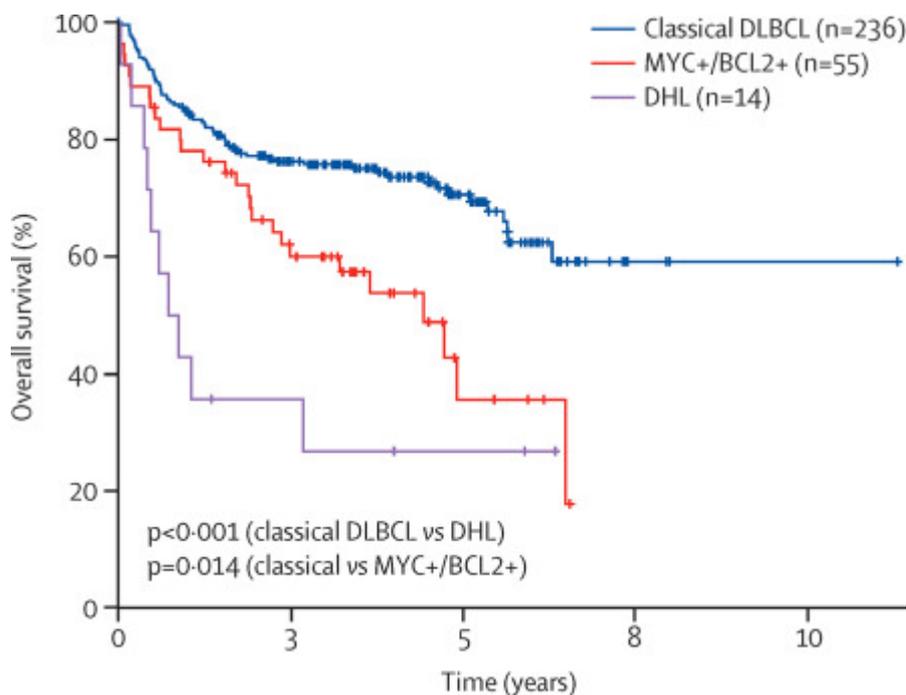
MYC IHC <sup>+</sup>		MYC FISH Abnormality Detected by IHC						
% Cutoff	Total No.	MYC-RA (n = 32)	MYC-RA (Sensitivity) (%)	MYC-RA (Specificity) (%)	MYC-MC (n = 34)	MYC-MC (Sensitivity) (%)	MYC-(MC + RA) (Sensitivity) (%)	MYC-(RA + MC) Specificity (%)
90	14	13	41	99	0	0	20	98
80	19	16	84	97	0	0	24	95
70	27	18	56	91	3	9	32	91
60	42	21	66	79	10	29	47	83
50	56	25	78	69	13	38	58	72
40	65	26	81	61	17	50	65	66
30	95	28	88	32	22	65	76	31
20	106	29	91	22	23	68	79	18
10	116	31	97	14	28	82	89	14
0	131	32	100	0	34	100	100	0

MC indicates multiple copies; RA, rearrangement.

da: (7)

PMID	cut off	Sensibilità	Specificità
5	>30%	100%	70%
8	classificatore automatico	100%	80%
9	>50%		
11	>40%		
12	>40%		

Un problema non chiaramente risolto dalla nuova classificazione è lo status dei linfomi doppio espressori, definiti come DLBCL MYC+ e BCL2+ all'IHC. Indipendentemente dall'associazione di tale fenotipo con il riarrangiamento a carico di MYC e di BCL2, questo gruppo di linfomi è caratterizzato da prognosi intermedia rispetto ai DH/HGBL e ai DLBCL e molti sostengono la necessità per pazienti eleggibili di protocolli intensificati analoghi a quelli usati per i DH-HGBL (10, 11, 12)



(da Wang et al, 2016)

### Espressione di proteina BCL2

L'espressione di BCL2 in IHC correla imprecisamente con la presenza di riarrangiamenti a carico di BCL2 e quindi può essere considerato un test surrogato della FISH. Cut-off, sensibilità e specificità di BCL2 in IHC rispetto a FISH sono riportate nella tabella seguente

BCL2 IHC <sup>+</sup>		BCL2 FISH Abnormal Detected by IHC					
% Cutoff	Total No.	BCL2-RA (n = 39)	BCL2-RA (Sensitivity) (%)	BCL2-MC (n = 31)	BCL2-MC (Sensitivity) (%)	BCL2-(MC + RA) (Sensitivity) (%)	BCL2-(RA + MC) Specificity (%)
90	90	35	90	27	87	89	40
70	96	36	92	27	87	90	30
50	98	36	92	27	87	90	26
30	103	37	95	29	94	94	21
0	117	39	100	31	100	100	0

MC indicates multiple copies; RA, rearrangement.

da (7).

Studio	cut off	Sensibilità	Specificità
5	>30%	1	0.75

Un ulteriore problema è rappresentato dallo status classificativo dei HGBL con riarrangiamento di MYC ma privi di riarrangiamento a carico di BCL2 e BCL6 (single hit). Questo gruppo di linfomi è caratterizzato da elevata frequenza di inattivazione di p53 (e, conseguentemente, elevata frequenza di alterato pattern di espressione di p53 in IHC), fenotipo non-GCB, cattiva prognosi e scarsa risposta a terapia convenzionale. Di conseguenza, si è proposto che questi linfomi siano inclusi nel gruppo dei HGBL (13).

In relazione a quanto sopra esposto si suggerisce l'applicazione del suddetto albero decisionale nei linfomi di cellule B con caratteristiche blastoidi, BL, DLBCL o intermedie BL/DLBCL nei pazienti elegibili per terapie intensificate (R-ACVBP) (età <65 anni, assenza di comorbidità rilevanti):

### **Pannello IHC**

Il pannello minimo consigliato per lo studio dei linfomi B aggressivi, comprende:

CD20 CD3 CD5 CD10 BCL2 BCL6 MUM1 Ki-67 MYC

Tale pannello, che sarà applicato con variazioni in funzione della quantità di materiale biotico disponibile e di caratteristiche morfologiche e immunofenotipiche, potrà essere integrato da ulteriori marcatori: EBER-ISH (in immunodepressi), / e CD138 (morfologia plasmablastica), ALK (morfologia anaplastica), CD79alfa e PAX5 (pregressa terapia con rituximab), CD30 (terapia con brentuximab), Ciclina D1 e TdT (morfologia blastoide), CD45 (sospetto cHL). Le indagini immunoistochimiche (come anche quelle citogenetiche/molecolari in FISH) vanno eseguite su campioni opportunamente fissati in formalina tamponata e inclusi in paraffina: non sono idonei per il pannello IHC completo né per analisi FISH campioni fissati in ambiente acido e/o decalcificati (biopsia osteomidollare).

**I laboratori di Anatomia Patologica attrezzati si rendono disponibili a surrogare in tutto o in parte quei laboratori sprovvisti di particolari anticorpi o tecnologie previa stipula di convenzioni tra le parti.**

Si propone la costituzione di un database comune on line con specificazione delle disponibilità delle indagini IHC, FISH, citofluorimetriche e molecolari dei vari laboratori e tempi presuntivi di esecuzione. Si propone altresì l'acquisto coordinato (e la messa in disponibilità comune) di MoAb di utilizzo infrequente (ad esempio: GCET1, FOXP1, LMO2) allo scopo di implementare progressivamente il pannello analitico immunoistochimico riducendo contemporaneamente i costi di esecuzione.

Per una rassegna recente e completa delle applicazioni pratiche IHC nella valutazione dei linfomi B aggressivi vedi anche (2, 3).

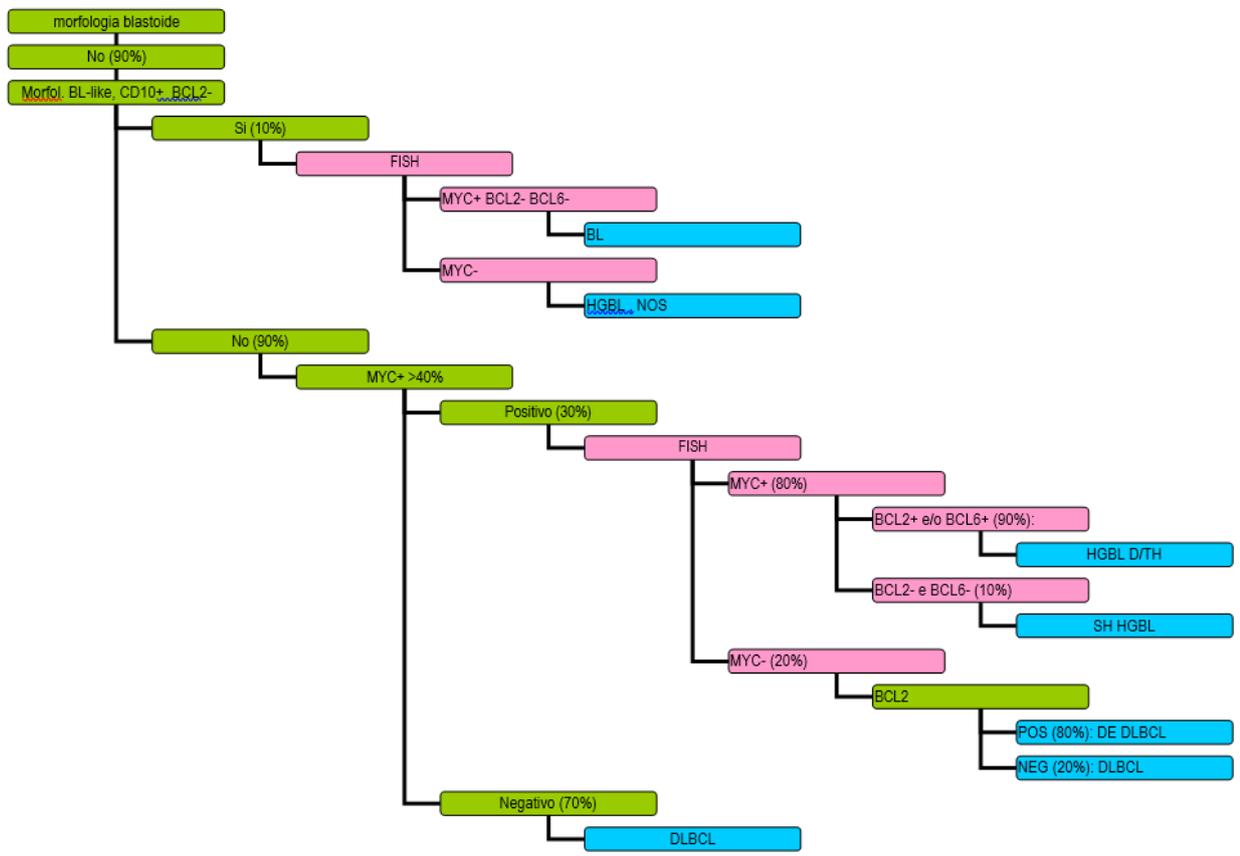
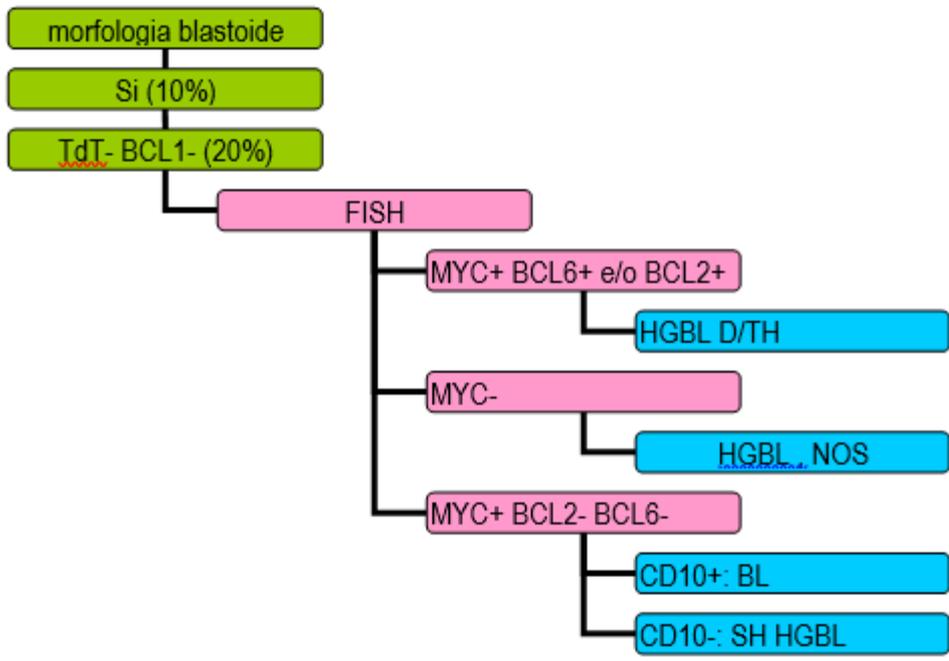
### **Analisi di immagine**

Allo scopo aumentare precisione e riproducibilità di test IHC critici (in particolare: MYC e Ki-67) si suggerisce l'uso di sistemi automatici di analisi dell'immagine. Immunoratio è un applicativo freeware funzionante su piattaforma java scaricabile o disponibile on line (1).

E' in grado di fornire un conteggio % di elementi con marcatore nucleare positivo a partire da immagini jpeg; supporta selezione di regioni di interesse (ROI) e le soglie di sensibilità per i canali di deconvoluzione He e DAB sono regolabili manualmente.

### **Pannello FISH**

In tutti i casi sottoposti a analisi FISH, dovranno essere ricercati riarrangiamenti a carico di MYC, BCL2 e BCL6.



## **Abbreviazioni**

SH single hit

DE: doppio espressore

D/TH: double/triple hit

HGBL: linfomi di cellule B di alto grado

BL: linfoma di Burkitt

DLBCL: linfomi diffusi di grandi cellule B

## **Codici colori**

categorie diagnostiche

FISH

Morfologia/IHC

Sono indicate tra parentesi le % approssimative di ciascun nodo decisionale.

L'utilizzo del suddetto albero decisionale renderà necessario l'esecuzione della FISH (per la ricerca di riarrangiamenti a carico di MYC, BCL2, BCL6) in circa il 40% dei linfomi aggressivi.

## Bibliografia

1. <http://jvsmicroscope.uta.fi/sites/default/files/software/immunoratio-plugin/index.html>
2. O'Malley DP, Auerbach A, Weiss LM. Practical Applications in Immunohistochemistry: Evaluation of Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Related Large B-Cell Lymphomas. *Arch Pathol Lab Med.* 2015 Sep;139(9):1094-107. doi: 10.5858/arpa.2014-0451-CP. Epub 2015 Jan 2. Review. Erratum in: *Arch Pathol Lab Med.* 2015 Aug;139(8):965. PubMed PMID: 25554969.
3. Duncavage E, Advani RH, Agosti S, Foulis P, Gibson C, Kang L, Khoury JD, Medeiros LJ, Ohgami RS, O'Malley DP, Patel KP, Rosenbaum JN, Wilson C; Members of the Cancer Biomarker Reporting Committee, College of American Pathologists. Template for Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens From Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Not Otherwise Specified. *Arch Pathol Lab Med.* 2016 Apr 15. PubMed PMID: 27081876.
4. Mationg-Kalaw E, Tan LH, Tay K, Lim ST, Tang T, Lee YY, Tan SY. Does the proliferation fraction help identify mature B cell lymphomas with double- and triple-hit translocations? *Histopathology.* 2012 Dec;61(6):1214-8. doi: 10.1111/j.1365-2559.2012.04351.x. Epub 2012 Nov 21. PubMed PMID: 23171357.
5. Agarwal R, Lade S, Liew D, Rogers TM, Byrne D, Feleppa F, Juneja S, Westerman DA. Role of immunohistochemistry in the era of genetic testing in MYC-positive aggressive B-cell lymphomas: a study of 209 cases. *J Clin Pathol.* 2016 Mar;69(3):266-70. doi: 10.1136/jclinpath-2015-203002. Epub 2015 Aug 25. PubMed PMID: 26307073.
7. Wang XJ, Medeiros LJ, Lin P, Yin CC, Hu S, Thompson MA, Li S. MYC cytogenetic status correlates with expression and has prognostic significance in patients with MYC/BCL2 protein double-positive diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol.* 2015 Sep;39(9):1250-8. PubMed PMID: 25828389.
8. Bigras G, Dong WF, Canil S, Lai R, Morel D, Swanson PE, Izevbaye I. New MYC IHC Classifier Integrating Quantitative Architecture Parameters to Predict MYC Gene Translocation in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2016 May 20. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27093450.
9. Kluk MJ, Chapuy B, Sinha P, Roy A, Dal Cin P, Neuberg DS, Monti S, Pinkus GS, Shipp MA, Rodig SJ. Immunohistochemical detection of MYC-driven diffuse large

B-cell lymphomas. *PLoS One*. 2012;7(4):e33813. doi: 10.1371/journal.pone.0033813. Epub 2012 Apr 12. PubMed PMID: 22511926; PubMed Central PMCID: PMC3325231.

10. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, Connors JM, Ben-Neriah S, Rogic S, Scott DW, Tan KL, Steidl C, Sehn LH, Chan WC, Iqbal J, Meyer PN, Lenz G, Wright G, Rimsza LM, Valentino C, Brunhoeber P, Grogan TM, Braziel RM, Cook JR, Tubbs RR, Weisenburger DD, Campo E, Rosenwald A, Ott G, Delabie J, Holcroft C, Jaffe ES, Staudt LM, Gascoyne RD. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol*. 2012 Oct 1;30(28):3452-9. Epub 2012 Jul 30. PubMed PMID: 22851565; PubMed Central PMCID: PMC3454768.

11. Green TM, Young KH, Visco C, Xu-Monette ZY, Orazi A, Go RS, Nielsen O, Gadeberg OV, Mourits-Andersen T, Frederiksen M, Pedersen LM, Møller MB. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol*. 2012 Oct 1;30(28):3460-7. Epub 2012 Jun 4. PubMed PMID: 22665537.

13. Li S, Weiss VL, Wang XJ, Desai PA, Hu S, Yin CC, Tang G, Reddy NM, Medeiros LJ, Lin P. High-grade B-cell Lymphoma With MYC Rearrangement and Without BCL2 and BCL6 Rearrangements Is Associated With High P53 Expression and a Poor Prognosis. *Am J Surg Pathol*. 2016 Feb;40(2):253-61. PubMed PMID: 26448193.

# Esami di diagnosi, stadiazione e follow up

## Diagnosi:

E' mandatoria la biopsia escissionale linfonodale con esame istologico ed immunohistochimica dettagliata riportando il tipo di marcatori usati e loro risultati con immunofenotipo.

Nel caso di masse profonde addominali o toraciche nei pazienti in cui non proponibile un approccio chirurgico puo essere valutata una "core biopsy" tramite prelievo con ago a scatto sotto guida TAC o ecografica.

Nei casi di localizzazione ORL è indicato eseguire un agospirato prima della biopsia al fine di escludere patologie oncologiche della regione capo-collo.

Nei casi con localizzazione polmonare quando la biopsia TC guidata è sconsigliata può essere valutata la biopsia in corso di broncoscopia

Nei casi sospetti di localizzazione gastrica è consigliabile l'esecuzione di macrobiopsie multiple di "mappatura" e ricerca HP

E' sempre sconsigliata l'agobiopsia con ago sottile (FNAB) fatta eccezione la necessità di depistage oncologico nelle localizzazioni teste e collo

## Stadiazione:

Tutti i pazienti devono essere sottoposti a

- Esame obiettivo e valutazione performance status (ECOG)
- Valutazione della presenza dei sintomi B: febbre, calo ponderale (perdita del più del 10% in 6 mesi), sudorazione notturna valutazione intolleranza all'alcool e prurito
- Nei pazienti anziani valutazione geriatrica multidimensionale (VGM) allo scopo di definire il profilo di sicurezza e tollerabilità dei vari schemi terapeutici, la qualità di vita e le sue modificazioni durante la terapia comprendente la valutazione dei CIRS
- esami ematochimici di routine comprendenti emocromo, VES, LDH, funzionalità renale ed epatica, QPE, dosaggio Ig, albumina, ac. urico.
- Esami per i comuni scoring systems
- tipizzazione linfocitaria su svp se sospetto di leucemizzazione periferica
- valutazione virologico per HBV, HCV ed HIV
- test di gravidanza per le donne in età fertile
- valutazione di programma di criopreservazione nei pazienti in età fertile e candidati ad un programma di chemioterapia potenzialmente sterilizzante
- Esami radiologici
  - ✓ TAC collo,torace,addome o RNM se controindicato il mdc
  - ✓ TAC encefalo nei linfomi aggressivi
  - ✓ Nei disordine linforproliferativi a decorso indolente (es LLC) può essere valutata l'esecuzione di solo Rx torace standard in 2 proiezioni ed Ecografia addome superiore ed inferiore ; nei pazienti ,specie se giovani, in cui è indicata una terapia ad intento curativo può essere valutato anche l'utilizzo della TAC collo,torace,addome.

- PET-TAC total body mandatoria nei HL e nei NHL aggressivi quali DLBCL, mantellare, linfomi T e nel linfoma basso grado follicolare (sono esclusi le istologie a basso grado non follicolare, quali CLL/SLL, micosi fungoide, linfoma marginale linfoma linfoplasmacitico/Waldenstrom, a meno che vi sia sospetto di trasformazione)
- Altri esami strumentali
  - ✓ ECG in tutti i pazienti in previsione di trattamento
  - ✓ Ecocardiografia in tutti i pazienti in previsione di trattamento
  - ✓ Prove di funzionalità respiratoria con DLCO nei pazienti candidati a programmi ad alte dosi o contenenti bleomicina o che in anamnesi riferiscono patologie broncopneumopatiche
  - ✓ Biopsia osteo-midollare: monolaterale dalla cresta iliaca posteriore; tale procedura non è indicata nei pazienti con linfoma di Hodgkin valutati tramite PET; tale procedura può essere omessa nei NHL diffusi a grandi cellule con captazione positiva focale ossea; la valutazione di Immunofenotipo con citofluorimetro è opzionale in casi specifici (es follicolari e bassi gradi); l'esecuzione di studi in biologia molecolare deve essere valutata solo in studi sperimentali
- Procedure su indicazione clinica:
  - ✓ Vista cardiologica per i pazienti con una anamnesi positiva per problemi cardiaci
  - ✓ Visita ORL e fibroscopia ORL per esame del Waldeyer per tutti i pazienti con sospetto di localizzazione a tale livello
  - ✓ TAC/RMN cerebrale per sospetto di localizzazione cerebrale
  - ✓ RMN mirata se dolore osseo o neuropatia
  - ✓ Ecografia testicolare in caso di sospetto di localizzazione testicolare
  - ✓ Studio del tratto gastroenterico in caso di sintomatologia specifica; il linfoma mantellare localizzato deve eseguire EGDS, colonscopia e studio del Waldeyer
  - ✓ Esame chimico-fisico, citologico e con citoflussimetria del liquido cefalo-rachidiano: da eseguire sempre nei pazienti con documentata localizzazione del linfoma a livello del sistema nervoso centrale, del testicolo, delle regioni paravertebrali/vertebrali, con localizzazione seni paranasali, localizzazione renale/surrenalica o con IPI intermedio-alto o alto e LDH elevato ed almeno due localizzazioni extranodali ed inoltre nelle seguenti istologie: linfoma a cellule T, linfoma di Burkitt, linfoma linfoblastico, linfoma in HIV, linfoma mantellare variante blastoide.

Si vuole sottolineare che tali procedure sono obbligatorie nei pazienti in cui l'intento terapeutico sia curativo, nei pazienti in cui l'opzione terapeutica non sia curativa ma contenitiva o nei grandi anziani o che comunque sia prevedibile che la stadiazione completa non cambi la prognosi e/o terapia è auspicabile un iter diagnostico semplificato con omissione della PET e dello studio midollare.

### **Valutazione risposta intermedia**

Viene eseguita in base ad istologia ed intento curativo

- Esame obiettivo e valutazione performance status (ECOG) ed assenza di sintomi
- Esami ematochimici precedentemente alterati
- TAC collo, torace, addome con mdc o RMN se controindicato il mdc (se significativi alla diagnosi)

- PET/TAC nei HD (vedi PDTA regionali del Linfoma di Hodgkin)
- PET/TAC nei NHL aggressivi vi è indicazione nei trials clinici

### **Valutazione della risposta finale ad un trattamento:**

- Esame obiettivo e valutazione performance status (ECOG) e assenza di sintomi
- esami ematochimici di routine comprendenti emocromo, VES, LDH, funzionalità renale ed epatica, QPE, dosaggio Ig,
- Esami radiologici
- PET/TAC total body nei HD e nei NHL aggressivi e nei follicolari (trattati con intento curativo) utilizzando lo score a 5 punti di Deauville (DS); se DS 4-5, in base ad istologia, deve essere valutata nuova biopsia.
- TAC colo, torace, addome con mdc
- Biopsia ossea nei casi positivi alla diagnosi
- Ripetizione degli altri esami eseguiti (EGDS, colonscopia, RNM/TC encefalo, liquor...) risultati precedentemente positivi

### **Valutazione durante il follow up:**

a) per i linfomi di Hodgkin ed i linfomi non Hodgkin diffusi a grandi cellule la probabilità di recidiva si riduce nel tempo

- Follow up clinico ogni 3 mesi per 2 anni, ogni 6 mesi per i successivi 3 anni, poi 1 volta all'anno
- CT e PET non raccomandata nel follow up
- Esami ematochimici di routine da visionare durante il FU clinico
- Rx torace ed ecografia addome ogni 6 mesi per il primo anno, annuale dal 2-5 anno ed in ogni occasione clinica di dubbio

b) per il linfoma mantellare, follicolare e per le altre forme di linfoma indolente

- Follow up clinico ogni 3-6 mesi
- CT e PET non raccomandata nel follow up
- Esami ematochimici di routine da visionare durante il FU clinico
- Rx torace ed ecografia addome ogni 6 mesi per il primo anno, annuale successivamente anno ed in ogni occasione clinica di dubbio

c) per il linfoma del MALT vedere PDTA regionale specifico

### **Valutazione alla recidiva**

Se si ipotizza un approccio terapeutico con intento curativo e non contenitivo e/o palliativo la malattia deve essere studiata con le stesse modalità indicate alla diagnosi.

### **Bibliografia**

Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for initial Evaluation, Staging, and response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: the Lugano Classification. J Clin Onc 2014;32:3059-67.

Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L et al. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol* 2014; 32:3048-58

Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26: 116-125

Dreyling D, Ghielmini M, Marcus R, Salles G, Vitolo U, Ladetto M. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25 (suppl. 3):iii76-iii82

# LINFOMA DI HODGKIN

## INQUADRAMENTO PROGNOSTICO

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

- Fattori di rischio: stadio IV, sesso maschile, Età  $\geq 45$ ; Hb  $< 10.5$  g/dl, GB  $\geq 15 \times 10^9/l$ ; Linfocitopenia ( $< 0.8 \times 10^9/l$  or 6%); Albumina  $< 4$  g/dl

Valutazione per gli stadi localizzati I e II se Favorevole o Sfavorevole (secondo GHSG):

- Bulky mediastinico
  - Malattia extranodale
  - VES  $> 50$  senza sintomi B
  - VES  $> 30$  con sintomi B
  - $> 3$  sedi linfonodali
- Interim PET total body dopo due cicli di chemioterapia: se il paziente è inserito in un protocollo di studio o malattia in stadio avanzato III o IV, da **NON** eseguire nel paziente con malattia localizzata al di fuori di protocolli di studio

## TERAPIA LINFOMA DI HODGKIN A PREDOMINANZA LINFOCITARIA

### TERAPIA PRIMA LINEA

- Stadio IA – IIA non Bulky: RT involved site
- Stadio IB – IIB o IA – IIA Bulky, III, IV: Rituximab-CHOP

### TERAPIA DI SECONDA LINEA

Se possibile: ripetere biopsia per escludere shift a Linfoma aggressivo.

- Recidiva asintomatica: Osservazione
- Pazienti sintomatici Giovani: Rituximab + Chemioterapia +/- ASCT
- Altri casi: R-Bendamustina, Rituximab monoterapia (off label)

## TERAPIA LINFOMA DI HODGKIN CLASSICO

### I LINEA

- Stadio I – II favorevoli (secondo GHSG): 2 cicli ABVD + RT involved-site 20 Gy
  - Possibile esecuzione di 3 ABVD e omissione della RT (se PET negativa al termine dei cicli ABVD) in casi selezionati con possibile dubbio di tossicità acuta a tardiva da RT (dopo discussione GIC)
- Stadio I – II sfavorevoli: 4 cicli ABVD + RT involved-site 30 Gy
- Stadi IIB-III-IV: 6 cicli ABVD + RT involved-site 30 Gy su localizzazioni bulky iniziali  
Interim PET dopo 2 cicli raccomandata:
  - Possibile de-escalation ad AVD nei casi PET2- (dopo discussione GIC)
  - Cambio di terapia nei casi PET2+ (Deauville score 4-5) (dopo discussione GIC)

### II LINEA GIOVANI (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: chemioterapia (IGEV) per 4 cicli seguita da terapia ad alte dosi con autotrapianto o in alternativa BEACOPP
- Se PET positiva pre e post autologo: discutere casi in GIC; Brentuximab +/- RT +/- allogenico
- Recidiva post autologo: Brentuximab +/- trapianto allogenico, Bendamustina (648)
- Recidiva post allogenico: Brentuximab (off-label), Bendamustina (648)
- Inserimento in studi clinici

### ≥ II LINEA ANZIANI

- Discussione dei singoli casi in cui non fattibile ASCT
- Chemioterapia ad intensità ridotta, inserimento in studi clinici
- III linea: Brentuximab, Bendamustina (648)

### UNFIT

- I LINEA: MBVD (off label), ABVD low dose, VEPEN-B, C-MOPP
- II-III LINEA: discussione GIC, Bendamustina (648), Brentuximab (dopo 2 linee terapia)

### FRAIL

- Chemioterapia orale, CAD, PECC, CEP

# LINFOMI NON-HODGKIN INDOLENTI NON FOLLICOLARI

## INDICAZIONI ALL'AVVIO DI TERAPIA:

### Malattia attiva criteri GELF:

- Più di tre sedi linfonodali - ciascuna di > 3 cm
- Masse bulky > di 7 cm
- Sintomi B (febbre, calo ponderale, sudorazione notturna)
- Splenomegalia
- Interessamento d'organo
- Versamento pleurico o ascitico
- Citopenia ( leucociti <  $1 \times 10^9/L$ , Hb < 10gr/dl o Pt <  $100 \times 10^9/L$ )
- Leucemizzazione >  $5.0 \times 10^9/L$
- Anemia emolitica, neuropatia da CM IgM

## MALATTIA DI WALDENSTROM

### I LINEA

- Se sintomi da iperviscosità e CM IgM > 5000: Plasmaferesi pre-terapia per rischio FLARE
- Chemioterapia: RCD, R-CP, R-CVP, R-Benda, Rituximab da solo in casi selezionati con controindicazioni al trattamento chemioterapico

### II LINEA

- Recidiva < 2 anni: R-Benda, R-Bortezomib-Desametasone, BR (Bortezomib-Rituximab), Cladribina +/- Rituximab
- Recidiva > 2 anni: Ripetere terapia di I linea
- Giovani: valutare indicazione al trapianto autologo/allogeneico e impiego di nuovi farmaci in protocollo

## **LINFOMI NON HODGKIN INDOLENTI NON FOLLICOLARI**

### **LINFOMA LINFOPLASMOCITOIDE SENZA CM, MARGINALE NODALE e MALT non gastrico**

- I LINEA:
  - ✓ Pazienti asintomatici: Watch and Wait
  - ✓ Stadi localizzati: RT involved-site 24 Gy
  - ✓ Stadi avanzati: R-Bendamustina, R-FC, R-Chlorambucil, R-CVP
- II LINEA: R-Benda, R-Fludara, Rituximab, R-CVP, R-Chlorambucil
- > II LINEA: ASCT per pazienti giovani a cattiva prognosi

### **LINFOMA MARGINALE SPLENICO**

- HCV POS: visita gastroenterologica per valutare terapia antivirale se il paziente non ha criteri di trattamento per il linfoma
- HCV NEG:
  - ✓ Paziente asintomatico: WW
  - ✓ Paziente sintomatico: splenectomia, R.-Bendamustina, R-Chlorambucil, R-CVP, R-Fludara, R-Cladribina, Rituximab in monoterapia (se controindicazione a CHT)

## LINFOMA MALT GASTRICO

### **DIAGNOSI**

- ✓ Esteso campionamento bioptico, criteri WHO
- ✓ Ricerca HP e traslocazione t(11;18)
- ✓ EGDS, ecoendoscopia, TAC collo, torace ed addome
- ✓ Biopsia osteomidollare

### **FOLLOW-UP**

- ✓ EGDS + biopsie multiple a 2-3 mesi
- ✓ Breath test a 2 mesi

### **In caso di caso di :**

- ✓ **HP+** terapia eradicante di 2 linea  
EGDS + biopsie ogni 3-6 mesi per 1 anno dopo eradicazione
- ✓ **HP- linfoma in remissione**  
EGDS + biopsie ogni 6 mesi per 1 anno  
EGDS + biopsie ogni 12-18 mesi in seguito
- ✓ **HP- linfoma persistente**  
EGDS + biopsie ogni 3-6 mesi per 1 anno

### **TERAPIA I LINEA**

- Malattia localizzata HP POS: eradicazione (ricerca traslocazione (11; 18))
- Malattia localizzata HP NEG
  - ✓ Eradicazione HP e RT 25 Gy (1,8 Gy/die per 14 sedute)
  - ✓ Eradicazione HP e R-Chlorambucil, R-Bendamustina, Rituximab in monoterapia (casi selezionati con controindicazioni a CHT)
- Malattia avanzata HP +/-
  - ✓ Eradicazione HP e WW, R-Chlorambucil, R-Bendamustina, Rituximab in monoterapia (casi selezionati con controindicazioni a CHT)

### **TERAPIA II LINEA**

- Malattia localizzata HP + : terapia eradicante
- Malattia avanzata HP- : RT o terapia sistemica (R-Chlorambucil, R-Bendamustina)
- Malattia avanzata HP+/-: WW, WW, R-Chlorambucil, R-Bendamustina, Rituximab in monoterapia (casi selezionati con controindicazioni a CHT)

# LINFOMI NON-HODGKIN FOLLICOLARI

## *INQUADRAMENTO PROGNOSTICO*

- **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
  - Gruppi di rischio:
    - Score 0-1 basso rischio: OS a 5 anni 90%
    - Score 2 rischio intermedio: OS a 5 anni 77%
    - Score ≥ 3 alto rischio: OS a 5 anni 52%
- **Valutazione secondo FLIPI2 INDEX:**
  - Fattori di rischio: età > 60 anni; Stadio III-IV; interessamento osteomidollare; Beta2 microglobulina aumentata; massimo diametro linfonodo maggiore > 6 cm
  - Gruppi di rischio:
    - Score 0 basso rischio: PFS a 5 anni 80%
    - Score 1-2 rischio intermedio: PFS a 5 anni 52%
    - Score 3-5 alto rischio: PFS a 5 anni 39%

## ***LINFOMA FOLLICOLARE LOCALIZZATO (STADIO I-IIA LIMITATO)***

- I LINEA: IFRT 24 Gy in 12 sedute
- II LINEA:
  - Recidiva localizzata: RT o chemio-immunoterapia sistemica
  - Recidiva sistemica con indicazione a trattamento: R-chemioterapia + Rituximab di mantenimento ogni 2 mesi per 2 anni
- Considerare il WW nei pazienti con ridotta aspettativa di vita per comorbidità o con controindicazioni alla terapia

## ***LINFOMA FOLLICOLARE AVANZATO con LOW TUMOR BURDEN***

- Watch and Wait
- Rituximab settimanale da solo per 8 dosi (off label, previa discussione GIC)

## LINFOMA FOLLICOLARE AVANZATO

### CRITERI PER AVVIARE TERAPIA

- Sintomi B
- Alta massa tumorale (es > 3 linfonodi che misurino > 3 cm o un singolo linfonodo > 7 cm)
- Malattia extranodale (escluso coinvolgimento midollare)
- Citopenia dovuta al coinvolgimento midollare
- Coinvolgimento della milza ( $\geq$  16 cm in TC)
- Leucemizzazione
- Versamento sieroso
- Coinvolgimento d'organo significativo o pericoloso per la vita
- Progressione rapida del linfoma
- Livelli di LDH consistentemente elevati

### NECESSARIO ESEGUIRE NUOVA BIOPSIA ALLA RECIDIVA SE:

- Sospetto clinico di shift istologico a DLBCL
- Prima dell'inizio della terapia se ultima biopsia effettuata a più di 1 anno di distanza

## LINFOMA FOLLICOLARE AVANZATO: TERAPIA PAZIENTI GIOVANI

- I LINEA GIOVANI:
  - 6 RCHOP21+2R + R mantenimento q2m x 2 anni
  - 6 R-Benda+2R (preferibilmente nei gradi 1-2) + R mantenimento q2m x 2 anni
  - Rituximab settimanale x 8 dosi da solo se controindicazione alla chemioterapia
- II LINEA GIOVANI:
  - **Recidiva localizzata:** considerare RT
  - **Recidiva sistemica con indicazione a trattamento:**
    - Discussione GIC ed inclusione in studi clinici
    - Se eleggibili ad ASCT: R-DHAP o R-Benda + FEAM + ASCT + R mant q3m x 2 anni
    - Possibile non considerare procedura trapiantologica per recidiva tardiva > 24 mesi
    - Se non eleggibili ad ASCT:
      - R-Benda (se Benda naïve, altrimenti altro: regimi contenenti Fludara, CHOP) 4-6 cicli +/- Zevalin + R mantenimento q3m x 2 anni
      - Rituximab monoterapia se controindicazioni a chemioterapia
      - Inclusione in studi clinici con nuove molecole
- III LINEA GIOVANI:
  - **Eleggibili ad AlloSCT :** CHT di re-induzione a seconda del trattamento precedente (evitare regimi cross-resistenti) o Idelalisib come bridge
  - **NON Eleggibili ad AlloSCT :**
    - Idelalisib
    - Zevalin
    - Se possibile inclusione in studi clinici con nuove molecole

## **LINFOMA FOLLICOLARE AVANZATO: TERAPIA PAZIENTI ANZIANI**

- I LINEA ANZIANI:
  - FIT:
    - 6 R-Benda+ 2 R + R mantenimento q2m x 2 anni
    - 4 R-BM + 4 R + R mantenimento q2m x 2 anni
    - 8 R-CVP se controindicazioni a bendamustina + R mantenimento q2m x 2 anni
  - UNFIT o FRAIL
    - 8 R-CVP + R mantenimento q2m x 2 anni
    - R-Chlorambucil + R mantenimento q2m x 2 anni
    - Rituximab da solo per 8 dosi settimanali se CHT controindicata +/- R mantenimento q2m x 2 anni
    - CT Orale
- II LINEA e OLTRE ANZIANI: considerare inclusione in studi clinici con nuove molecole
  - FIT:
    - 4-6 R-Chemio +/- Zevalin + R mantenimento q3m x 2 anni
    - Idelalisib (dalla III linea)
  - UNFIT o FRAIL
    - Zevalin
    - R-Benda a dosi ridotte ( o R-CVP) + R mantenimento q3m x 2 anni
    - R-Chlorambucil o R da solo + R mantenimento q3m x 2 anni
    - CT Orale / RT 4 Gy 2+2

**NOTA IMPORTANTE: in caso di recidiva < 6 mesi, da considerare Rituximab Refractory, in caso di recidiva in corso di mantenimento: STOP mantenimento con R: linea successiva da valutare se contenente o meno Rituximab**

**Idelalisib indicazioni da scheda tecnica:  
pazienti adulti con linfoma follicolare  
refrattari a 2 precedenti linee di  
trattamento**

# LINFOMI NON-HODGKIN AGGRESSIVI

## LINFOMA A GRANDI CELLULE

### INQUADRAMENTO PROGNOSTICO

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

Serum LDH > normal

Performance status 2-4

Stage III or IV

Extranodal involvement >1 site

Score 0-1	rischio basso	5ys OS 73%
Score 2	rischio basso/intermedio	5Ys OS 51%
Score 3	rischio intermedio/alto	5Ys OS 43%
Score 4-5	rischio alto	5Ys OS 26%

#### aaIPI < 60 aa:

- LDH > norma;
- Stadio III-IV;
- Performance Status  $\geq 2$

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%

#### NCCN-IPI

##### Age, y

>40 to  $\leq 60$ : 1 point

>60 to  $\leq 75$ : 2 points

>75 :3 points

##### LDH, normalized

>1 to  $\leq 3$  : 1 point

>3 : 2 points

Ann Arbor stage III-IV: 1 point

Extranodal disease\*: 1 point

Performance status  $\geq 2$ : 1 point

\*Disease in bone marrow, CNS, liver/GI tract, or lung.

Four distinct risk groups: low (L, 0-1 pt), low-intermediate (L-I, 2-3 pts), high-intermediate (H-I, 4-5 pts), and high (H,  $\geq 6$  pts).

#### CNS-IPI

1 point for:

Age, y > 60

LDH > normal

ECOG Performance status >1

Ann Arbor stage III -IV

Extranodal disease >1

Kidney and/or adrenal gland involvement

Three distinct risk groups: low (L, 0-1 pt), intermediate (I, 2-3 pts), high (H, 4-5-6 pts).

## RADIOTERAPIA POST CHT

- **IPI 0-1:** indicata RT 30 Gy su bulky o sedi extranodali quali testicolo, osso, mammella indipendentemente dal dato PET
- **IPI avanzato:**
  - PET negativa: non raccomandato uso routinario al di fuori di studi clinici della RT di consolidamento su bulky e localizzazioni extranodali
  - PET positiva focale: indicata RT 36 Gy su residuo PET

### PROFILASSI SNC (chimico fisico + citoflussimetria):

Eeguire nei pazienti ad alto rischio:

- IPI >3, aa-IPI 2-3 con LDH elevato e >1 sede extranodale
- Localizzazione testicolare, surrenalica, renale, mammaria bilaterale, paravertebrale

Se liquor negativo: PL medicate con metotrexate x 4 cicli

Se liquor positivo (anche solo in citoflussimetria):

- < 65 anni, FIT, introdurre Mtx 3 g/mq alternati durante i primi 3-4 cicli R-CHOP + PL medicate con depocyte
- > 65 anni, FIT, PL medicate con depocyte + Mtx 1.5 g/mq x 2 dosi al termine dei 6 cicli R-CHOP o alternati in corso di R-CHOP

## ***LINFOMA A GRANDI CELLULE B: TERAPIA GIOVANI < 65 anni***

### **I LINEA (restaging dopo 4 cicli: se < PR: alte dosi + ASCT):**

**aa-IPI 0 (stadio I, stadio II con sedi includibili in unico campo RT), non bulky (<7.5 cm)**

- R-CHOP-21 x 3-4 cicli + ISRT 30 Gy
- se la RT è controindicata, R-CHOP21 x 6

**aa-IPI 1**

- R-CHOP-21 x 6
- + RT 30 Gy su sede bulky (36 Gy se residuo PET+)

**aa-IPI 2-3**

- R-CHOP-21 x 6 + 2 R + eventuale RT
- RT non raccomandata se PET - (ad eccezione di testicolo, mammella, osso)
- ISRT 30 Gy su sedi extranodali (obbligatoria su testicolo, mammella, osso)
- ISRT 36 Gy su residui isolati PET+
- dopo 4 cicli R-CHOP21 eseguire TAC di restaging e, se <PR, considerare terapia ad alte dosi + autotrapianto
- inclusione in protocolli clinici

### **II LINEA(avviare ricerca donatore familiare/MUD):**

→ **REFRATTARIO/RECIDIVA PRECOCE:**

- R-DHAP/DHA0x x 4 cicli + ASCT condizionato con FEAM o BEAM
- R-DHAP/DHA0x x 4 cicli + ASCT condizionato con Zevalin (off label) + FEAM o BEAM
- R-DHAP/DHA0x x 4 cicli + allotrapianto (in protocolli clinici)
- inclusione in protocolli clinici

→ **RECIDIVA TARDIVA (> 12 mesi):**

- R-DHAP/DHA0x x 4 cicli + ASCT condizionato con FEAM o BEAM
- Inclusione in protocolli clinici

### **III LINEA:**

- Allotrapianto
- Lenalidomide (648)
- Inserimento in protocolli clinici

## ***LINFOMA A GRANDI CELLULE B: TERAPIA ANZIANI > 65 anni***

### **I LINEA**

#### **FIT**

IPI 0 (stadio I, stadio II con sedi includibili in unico campo RT), non bulky (<7.5 cm)

- R-CHOP-21 x 3-4 cicli + ISRT 30 Gy
- se la RT è controindicata, R-CHOP21 x 6

IPI 1

- R-CHOP-21 x 6
- + RT 30 Gy su sede bulky (36 Gy se residuo PET+)

IPI 2-5

- R-CHOP-21 x 6 + 2 R + eventuale RT ISRT 30 Gy su sedi extranodali ( es Scheletriche) ISRT 36 Gy su residui isolati PET+
- inclusione in protocolli clinici

#### **UNFIT**

- Senza controindicazioni cardiache: R-miniCHOP al posto di RCHOP
- Con controindicazioni cardiache: R-COMP oppure R-miniCOMP al posto di RCHOP
- inclusione in protocolli clinici

#### **FRAIL**

- Sostituzione della doxorubicina con etoposide
- Terapia palliativa con citostatici per os
- inclusione in protocolli clinici

### **II LINEA**

- R-chemioterapia (R-GEMOX, altro)
- Chemioterapia per os
- Palliazione
- Lenalidomide (648)
- Inserimento in protocolli clinici

## ***DLBCL AGGRESSIVI MYC+, DOUBLE/TRIPLE HIT***

### **I LINEA**

**Se FISH positiva solo per myc:** trattamento come DLBCL classico o come linfoma aggressivo a seconda della presentazione clinica

**Se double/triple hit (FISH positiva per myc e per bcl2 +/- bcl6),** trattare come linfoma aggressivo:

- < 65 anni o elegibili a terapia ad alte dosi + ASCT:
  - protocolli Burkitt-like +FEAM/BEAM + ASCT
  - R-Magrath (R-CODOX-M + R-IVAC) + PL con Depocyte (off label) o con PL triplice + FEAM/BEAM + ASCT
  
- > 65 anni o non elegibili a terapia ad alte dosi + ASCT:
  - R-Magrath al 75% della dose (FIT)
  - R-DA-EPOCH a dosi piene o ridotte o R-EPOCH (FIT/UNFIT)
  - R-CHOP-Metotrexate (UNFIT)
  - regimi a intensità ridotta o palliazione (UNFIT o frail)

## ***DLBCL GREY ZONE***

### **I LINEA**

- R-DA-EPOCH + RT su massa bulky (FIT)
  
- R-EPOCH o R-DA-EPOCH a dosi ridotte + RT su massa bulky o a dosi ridotte (FIT/UNFIT)

# LINFOMA MANTELLARE

## Valutazione secondo Modified MIPI Score per Linfomi Mantellari:

Points	Age, y	ECOG	LDH/ULN	WBC, 109/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	1.000-14.999
3	≥70	—	≥1.5000	≥15000

- 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

## MCL LEUCEMICO NON NODALE “INDOLENTE” (Splenomegalia, non adenopatie, leucemizzazione)

- W & W fino a progressione poi terapia convenzionale

## MCL LOCALIZZATO (Stadio I-IIA, non bulky)

- RT fino a progressione poi terapia convenzionale
- Breve chemioimmunoterapia + RT

## I LINEA (profilassi IT per variante blastoide)

### PZ elegibili ASCT < 65 anni:

3 RCHOP21+2x HDARAC+ 2 R (pre-afèresi) oppure R-CHOP alternato a R-DHAP x 6 cicli totale + FEAM e ASCT

### PZ non elegibili ASCT e/o > 65 anni:

#### ➤ FIT

- R-BAC
- R-CHOP X 6 + Rituximab di mantenimento (off label approvato solo dopo R-CHOP)
- BR
- Inserimento in protocolli clinici

#### ➤ UNFITo FRAIL

- BR
- R-Chl
- Inserimento in protocolli clinici

#### ➤ FRAIL:palliazione

## II LINEA

### **PZ < 65 ANNI ELEGIBILI AD ALLOTRAPIANTO :**

- R-BAC
- IBRUTINIB (6 mesi come bridge)
- Se donatore: ALLOTRAPIANTO (no donor: discussione singolo caso)
- Considerare II autologo se recidiva tardiva
  - Inserimento in protocolli clinici

### **PZ ANZIANI O NON ELEGIBILI AD ALLOTRAPIANTO**

#### ➤ **Se benda naive:**

- R-BAC
- BR

#### ➤ **Se precedente trattamento con benda:**

- Ibrutinib
- Lenalidomide (648) se controindicazioni ad ibrutinib
  - Inserimento in protocolli clinici

### **UNFIT**

#### ➤ **Se benda naive:**

- BR

#### ➤ **Se precedente trattamento con benda:**

- ibrutinib se non significative comorbidità e buona aspettativa di vit
- Lenalidomide (648) se controindicazioni ad ibrutinib

### **FRAIL**

Palliazione con chemioterapia per os

## III LINEA

### **PZ ANZIANI O NON ELEGIBILI AD ALLOTRAPIANTO**

- lenalidomide (648)
- temisirolimus
- bortezomib +/- R (648)
- oral palliative CT

### **UNFIT**

- Lenalidomide (648)

# LINFOMA A CELLULE T

## ➤ Valutazione secondo PIT Model per Linfomi Cellule T periferici:

- Fattori di rischio: Et   $\geq$  60 anni, LDH > norma; Performance Status  $\geq$  2; Interessamento midollare
- Gruppi di rischio:

	OS a 5 anni	OS a 10 anni
▪ Group 1 Score 0:	62 %	54,9 %
▪ Group 2 Score 1:	52,9%	38,8%
▪ Group 3 Score 2:	32,9%	18 %
▪ Group 4 Score $\geq$ 3:	18,3%	12,6%

## **PTCL e Linfoma anaplastico (ALCL)ALK negativo**

### I LINEA

#### STADIO IA LOCALIZZATO

- Pazienti FIT (<65 anni o 65-70 anni): CHOEP X 6 + RT
- ANZIANI: CHOP X 6 + RT

#### STADI II-IV

#### **GIOVANI < 65 aa:**

- CHOEP14/21 X 6 + DHAP X 1 (con raccolta staminali) + FEAM/BEAM + ASCT  
( Se < PR: terapia di salvataggio + allogeneico)
- Inserimento in protocolli clinici

#### **ANZIANI (> 65 anni) o non elegibili HDC:**

- FIT:
  - CHOP21 X 6 (considerare CHOEP per pz 65-70 anni FIT)
  - Inserimento in protocolli clinici
- UNFIT (sec CGA):
  - Mini- CHOP21 X 6
  - COMP21 X 6

### II LINEA

#### **GIOVANI < 65 AA ELEGIBILI A TERAPIA AD ALTE DOSI**

- Schemi tipo regimi contenenti gemcitabina o citarabina (DHAP, Hyper-c-Hydam, IVAC) + allotrapianto
- Inserimento in protocolli clinici

#### **PAZIENTI NON ELEGIBILI A TERAPIA AD ALTE DOSI**

- Bendamustina, gemcitabina sola o in combinazione
- Inserimento in protocolli clinici

## **Linfoma a grandi cellule anaplastico (ALCL)ALK positivi**

### **I LINEA**

#### **GIOVANI < 65 aa elegibili ad alte dosi:**

- CHOEP14/21 X 6 ( Se < PR: terapia di salvataggio + autologo/allogeneico)
- Inserimento in protocolli clinici

#### **ANZIANI (> 65 anni) o non elegibili HDC:**

- FIT:
  - CHOP21 X 6 (considerare CHOEP per pz 65-70 anni FIT)
  - Inserimento in protocolli clinici
- UNFIT (sec CGA):
  - Mini- CHOP21 X 6
  - COMP21 X 6

### **II LINEA**

#### **GIOVANI < 65 AA ELEGIBILI A TERAPIA AD ALTE DOSI**

- Brentuximab Vedotin + auto/allotrapianto
- Inserimento in protocolli clinici

#### **PAZIENTI NON ELEGIBILI A TERAPIA AD ALTE DOSI**

- Brentuximab Vedotin
- Inserimento in protocolli clinici

## **Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type**

### **I LINEA**

**(se < PR e donatore: avviare ad ALLOBMT)**

#### ➤ STADIO I-II+/- FATTORI DI RISCHIO:

- RT da sola (se malattia molto limitata o se non indicata chemioterapia)
- CHT + RT contemporanea: 50 Gy + 3 DeVIC o RT 52 Gy and cisplatino weekly x 4

#### ➤ STADIO III o IV

- CHT + RT sequenziali: SMILE followed by RT 45-50 Gy o VIPD followed by RT 45-50 Gy

### **II LINEA**

- ASPE-MET-DEX 3 cicli ogni 21 giorni o SMILE (2 cicli ogni 28 giorni) +/- RT 45-50 Gy + ALLOBMT

# LINFOMA DI BURKITT

## **Diagnosi di 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)**
  - 3 cicli secondo lo schema A ( R-CODOX-M )
- **ALTO RISCHIO (stage III-IV, elevated LDH, PS  $\geq$ 2, extranodal involvement  $\geq$ 2)**
  - 4 cicli A / B / A / B, dove:
    - A: R-CODOX-M
    - B: R-IVAC

# LINFOMI EXTRANODALI

## LINFOMI PRIMITIVI DEL MEDIASTINO PMBCL

### I LINEA

- **Localizzazione solo toracica:**
  - ✓ R-CHOP-14 X 6 cicli/R-VACOPB x 12 settimane + RT 30 Gy
  - ✓ R-DAEPOCH senza RT
  - ✓ inserimento in protocolli sperimentali
- **Con localizzazione extratoracica o grey zone:**
  - ✓ R-DA-EPOCH + RT su massa bulky oppure R-CHOP14 x 4 + intensificazione con terapia ad alte dosi + ASCT

### II LINEA

- ✓ R-DHAP x 4 + BEAM/FEAM + ASCT (elegibili ad alte dosi)
- ✓ Inserimento in protocolli clinici

## LINFOMI PRIMITIVI DELL'OSSO PBoL

### I LINEA

- ✓ R-CHOP-21 X 6-8 cicli + RT 30-40 Gy
- ✓ profilassi SNC (mandatoria se coinvolgimento di aree adiacenti al CNS quali cranio o colonna)

### II LINEA

- ✓ R-DHAP x 4 + BEAM/FEAM + ASCT (elegibili ad alte dosi)

## LINFOMI PRIMITIVI DEL TESTICOLO PTL

### I LINEA

- ✓ ORCHIECTOMIA DIAGNOSTICA
- ✓ R-CHOP-21 X 6 cicli + Mtx 1.5 g/mq x 2 cicli + profilassi SNC con Mtx intrarachide (x 4 durante RCHOP) + RT sul testicolo controlaterale 25-30 Gy
- ✓ Inserimento in protocolli clinici

### II LINEA

- ✓ R-DHAP x 4 + BEAM/FEAM + ASCT (elegibili ad alte dosi)
- ✓ Inserimento in protocolli clinici

## LINFOMI PRIMITIVI DELLA MAMMELLA PBL

### I LINEA

- ✓ R-CHOP-21 X 6-8 cicli + RT ipsilaterale 30-36 Gy
- ✓ profilassi SNC mandatoria in alti rischi

## II LINEA

- ✓ R-DHAP x 4 + BEAM/FEAM + ASCT (elegibili ad alte dosi)

## LINFOMI PRIMITIVI DEL SNC PCNSL

Biopsia stereotassica

### I LINEA

- ✓ **PAZIENTI FIT:**
- ✓ **< 70 anni** R-HDMTX+R-HDARAC o R-MATRIX (R-HDMTX+R-HDARAC+Thiotepa) +/- ASCT +/- RT (25-30 Gy)
- ✓ **> 70 anni** Metotrexate 3 gr/mq per 4 cicli
- ✓ **PAZIENTI UNFIT:** Metotrexate 1.5 g/mq ogni 15 gg +/- vincristina +/- procarbazine
- ✓ **PAZIENTI FRAIL:** WBRT o palliazione
- ✓ Inserimento in protocolli clinici

### II LINEA

- ✓ R-ICE, R-CHEMIO + ASCT (elegibili ad alte dosi)
- ✓ WBRT
- ✓ Palliazione (temozolamide, altro)
- ✓ Inserimento in protocolli clinici

# LEUCEMIA LINFATICA CRONICA- LINFOMA LINFOCITICO

## INTRODUZIONE

La leucemia linfatica cronica (LLC ) è un disordine linfoproliferativo cronico che coinvolge i linfociti B coesprimenti CD5 e CD23 e che rientra tra le neoplasie a cellule B-mature della classificazione WHO (Muller-Hermelink HK, 2008). E' più frequente nei maschi che nelle femmine (1,5-2,0/1), ed ha un'incidenza nei paesi occidentali, riferita a 100.000 abitanti, compresa tra 2-6 casi/anno, mentre è rara in Giappone e nei paesi orientali, ove l'incidenza è <1 caso/100.000 abitanti (Redaelli A, 2004) PubMed(Figura Ia).

L'età media alla diagnosi è attorno ai 70 anni, e l'incidenza aumenta da 1 caso/anno/100.000 abitanti nella fascia 40-50 anni a 20 casi nella fascia 70-80 anni. Oltre il 40% delle LLC è diagnosticata ad un'età >75 anni, mentre meno del 10% è diagnosticata prima dei 50 anni (Brenner H, 2008)

## DIAGNOSI

La LLC viene oggi diagnosticata nella maggior parte dei casi in occasione di esami del sangue routinari che dimostrano la presenza di  $>5 \times 10^9/l$  linfociti clonali nel sangue periferico. Una minoranza dei casi mostra già alla diagnosi un quadro clinico conclamato con adenopatie e/o splenomegalia, segni di insufficienza midollare secondaria a infiltrazione della malattia, sintomi sistemici e, raramente, localizzazioni extranodali

Una volta esclusa una causa reattiva di linfocitosi (esami virologici, analisi morfologica su sangue periferico), si esegue una analisi citofluorimetrica che permette di porre una diagnosi di certezza in presenza di una espansione clonale di linfociti B CD19+, CD5+, CD23+, con CD22 e/o CD79b debolmente positivo e debole espressione delle immunoglobuline di superficie (sIg) associata a restrizione delle catene leggere (rapporto K/  $>3$  o  $<3$ ) e negatività per FMC7. E' utile l'applicazione dello score immunofenotipico di Matutes che, attribuendo 1 punto a CD5+, CD23+, CD22/CD79b+ debole, sIg+ debole e FMC7-, identifica in presenza di uno score  $\geq 3$  oltre il 95% dei casi di LLC (Matutes E, 1994PubMed; Moreau EJ, 1997)PubMed, 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, Immunoglobuline, test di Coombs diretto e indiretto
- Sierologie: HBV, HCV, CMV, HIV: da valutare prima di iniziare trattamento o trapianto allogenico per evitare la riattivazione.
- 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, oppure prima di iniziare il trattamento nei pazienti giovani.
- Ecografia addome sup + 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

Stage	Definition	Median survival
<b>Binet system</b>		
BinetA	Hb $\geq$ 10.0 g/dl, platelets $\geq$ 100 $\times$ 10 <sup>9</sup> /l, <3 lymph node regions	>10 years
BinetB	Hb $\geq$ 10.0 g/dl, platelets $\geq$ 100 $\times$ 10 <sup>9</sup> /l, $\geq$ 3 lymph node regions	>8 years
BinetC	Hb <10.0 g/dl, platelets <100 $\times$ 10 <sup>9</sup> /l	6.5 years
<b>Rai system</b>		
Low risk		
Rai 0	Lymphocytosis >15 $\times$ 10 <sup>9</sup> /l	>10 years
Intermediate risk		
Rai I	Lymphocytosis and lymphadenopathy Lymphocytosis and hepatomegaly and/or splenomegaly with/without	
Rai II	lymphadenopathy	>8 years
High risk		
Rai III	Lymphocytosis and Hb <11.0 g/dl with/without lymphadenopathy/organomegaly Lymphocytosis and platelets <100 $\times$ 10 <sup>9</sup> /l with/without	
Rai IV	lymphadenopathy/organomegaly	6.5 years
-		

## TERAPIA DELLA LLC

La terapia della LLC viene definita nell'ambito di un articolato processo decisionale, che deve tener presente tutti i seguenti aspetti:

### a) Inizio della terapia

Vi è attualmente unanime consenso sul concetto di non trattare i pazienti asintomatici, in stadio iniziale o intermedio che non presentano adenopatie massive, indipendentemente dalla presenza alla diagnosi di uno o più fattori di rischio biologico

In accordo quindi con l'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) (Hallek et al, 2008) le indicazioni all'avvio del trattamento sono le seguenti:

- evidenza di progressiva insufficienza midollare come manifestazione di anemia o piastrinopenia;
- splenomegalia massiva (6 cm sotto l'arcata costale alla visita), progressiva o sintomatica;
- linfadenopatia massiva (diametro almeno 10 cm), progressiva o sintomatica;
- 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);
- anemia o piastrinopenia autoimmuni scarsamente responsive a terapia steroidea o altra terapia standard;
- sintomi costituzionali correlati alla malattia, quali calo ponderale > 10% in un periodo di tempo < 6 mesi, significativa fatigue (ad esempio ECOG PS  $\geq$  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

### **b) Età e condizioni cliniche**

Considerando che l'età media di presentazione della malattia riguarda principalmente una popolazione con età > 65 anni, è importante valutare le seguenti condizioni del paziente:

- 1) performance status, mediante l'Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG)
- 2) comorbidità: utilizzando come strumento standardizzato di valutazione il Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) (Parmelee PA, 1995)PubMed, si riesce a misurare il numero e l'entità di ogni singola comorbidità (da lieve a estremamente severo) dando un punteggio cumulativo; in caso di CIRS score > 6, il paziente presenta un quadro di fragilità e pertanto l'utilizzo di terapie più intensive tipo FCR dovrà essere valutato con attenzione (Extermann M, 1998PubMed; Hallek M, 2010PubMed).;
- 3) funzionalità renale: in presenza di clearance della creatinina < 70 ml/min si dovrà valutare con attenzione l'utilizzo di terapia intensiva tipo FCR

### **c) Caratteristiche biologiche**

Gli accertamenti biologici da effettuare prima di avviare la terapia sono:

- i) FISH: per escludere del(17p). In assenza di delezione cercare mutazione di TP53 (almeno esoni 4-10, eventualmente 2-11).
- ii) Analisi mutazione dei geni delle catene pesanti delle immunoglobuline (IGHV) in pazienti giovani candidati alla terapia con FCR

## **TERAPIA DI 1° LINEA, 2° LINEA O LINEE SUCCESSIVE**

Sono riassunte nello schema

### **VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA**

La valutazione della risposta considera alcune variabili cliniche, laboratoristiche e strumentali: gli esami ematochimici con emocromo, la valutazione clinica delle adenopatie/epatosplenomegalia, la TC, la biopsia osteomidollare e l'aspirato midollare per l'analisi citofluorimetrica (Hallek, 2008).

Di seguito troviamo le definizioni di risposta:

A) Remissione completa (CR): tutti i criteri sottostanti sono richiesti per almeno 2 mesi dalla fine del trattamento

1. assenza di linfadenopatie (> 15 mm) all'esame obiettivo e alla TC
2. assenza di epatosplenomegalia all'esame obiettivo
3. formula leucocitaria normale con: PMN > 1500 /L; linfociti < 4000; piastrine > 100.000 /L; emoglobina > 11.0 g/dL
4. assenza di sintomi costitutivi
5. la biopsia osteomidollare devono essere normocellulare per età, presentare un infiltrato linfoproliferativo non nodulare inferiore al 30%. In caso di ipocellularità midollare, si potrà ripetere la biopsia dopo 4 settimane

B) Remissione parziale nodulare

Pazienti che soddisfano tutti i criteri per una remissione completa, ma che hanno infiltrato linfoproliferativo nodulare

C) Remissione completa con incompleto recupero midollare

Pazienti che soddisfano tutti i criteri per una remissione completa, ma che hanno una citopenia persistente

D) Remissione parziale (PR): i criteri sottostanti sono richiesti per almeno 2 mesi dalla fine del trattamento

1. riduzione del 50% della linfocitosi periferica rispetto al valore pretrattamento

e/o

2. riduzione del 50% delle linfadenopatie

o

3. riduzione del 50% delle dimensioni della milza e/o dell'epatomegalia in caso ingrandimento pretrattamento

Più almeno uno dei seguenti criteri:

- PMN > 1500 o aumento < del 50% rispetto al valore basale

- Piastrine > 100.000 o miglioramento almeno del 50% rispetto al valore basale

- Hb > 11 g/dL o aumento almeno del 50% vs basale indipendente da trasfusioni

E) Progressione di malattia (PD): almeno uno dei seguenti criteri:

1. aumento del 50% dei diametri di almeno 2 linfonodi o comparsa di nuovi

2. aumento del 50% della epato- o spleno-megalia se preesistente o comparsa di organomegalia in precedenza non rilevabile

3. aumento del 50% della linfocitosi purché superiore a 5000/mm<sup>3</sup>

4. trasformazione a linfoma aggressivo

5. peggioramento di una citopenia (flessione di Hb > 2 g/dl, riduzione conta PLT > 100.000/ul o > 50%, riduzione conta neutrofila > 1000/ul o > 50%), escludendo naturalmente una citopenia autoimmune.

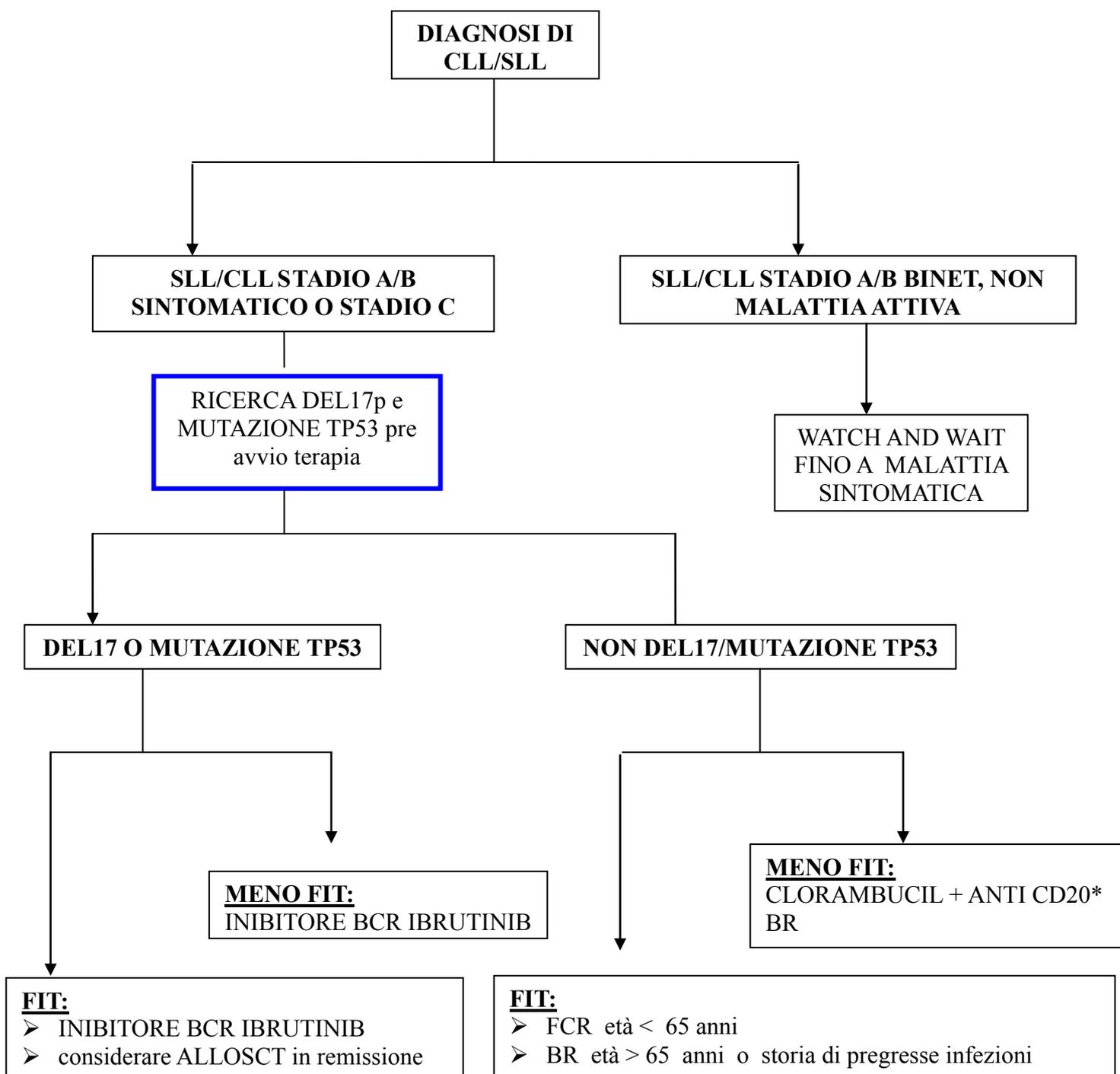
F) Malattia stabile: pazienti che non hanno i criteri per una CR, PR o PD

6. trasformazione a linfoma aggressivo

7. peggioramento di una citopenia (flessione di Hb > 2 g/dl, riduzione conta PLT > 100.000/ul o > 50%, riduzione conta neutrofila > 1000/ul o > 50%), escludendo naturalmente una citopenia autoimmune.

F) Malattia stabile: pazienti che non hanno i criteri per una CR, PR o PD

# LEUCEMIA LINFATICA CRONICA- LINFOMA LINFOCITICO: I linea



\*Clorambucile e Rituximab, Clorambucile e Obinotuzumab (Goede et al, N Engl J Med 2014), Clorambucile e Ofatumumab (Hillmen et al Blood 2013).

# LEUCEMIA LINFATICA CRONICA- LINFOMA LINFOCITICO: II linea

CLL/SLL RECIDIVA O REFRATTARIA

MALATTIA REFRATTARIA O RECIDIVA  
ENTRO 24-36 MESI DALLA I LINEA

RECIDIVA > 24-36 MESI DALLA  
I LINEA

**MENO FIT:**  
studi clinici  
INIBITORI BCR +/- R  
BR (da considerare in assenza di Del 17  
o TP53 mut)

**DEL17/MUTAZIONE TP53:**  
trattare come recidiva precoce

**FIT:**  
studi clinici  
INIBITORI BCR +/- R  
Considerare ALLOSCT in remissione

**NON DEL17/MUTAZIONE  
TP53**

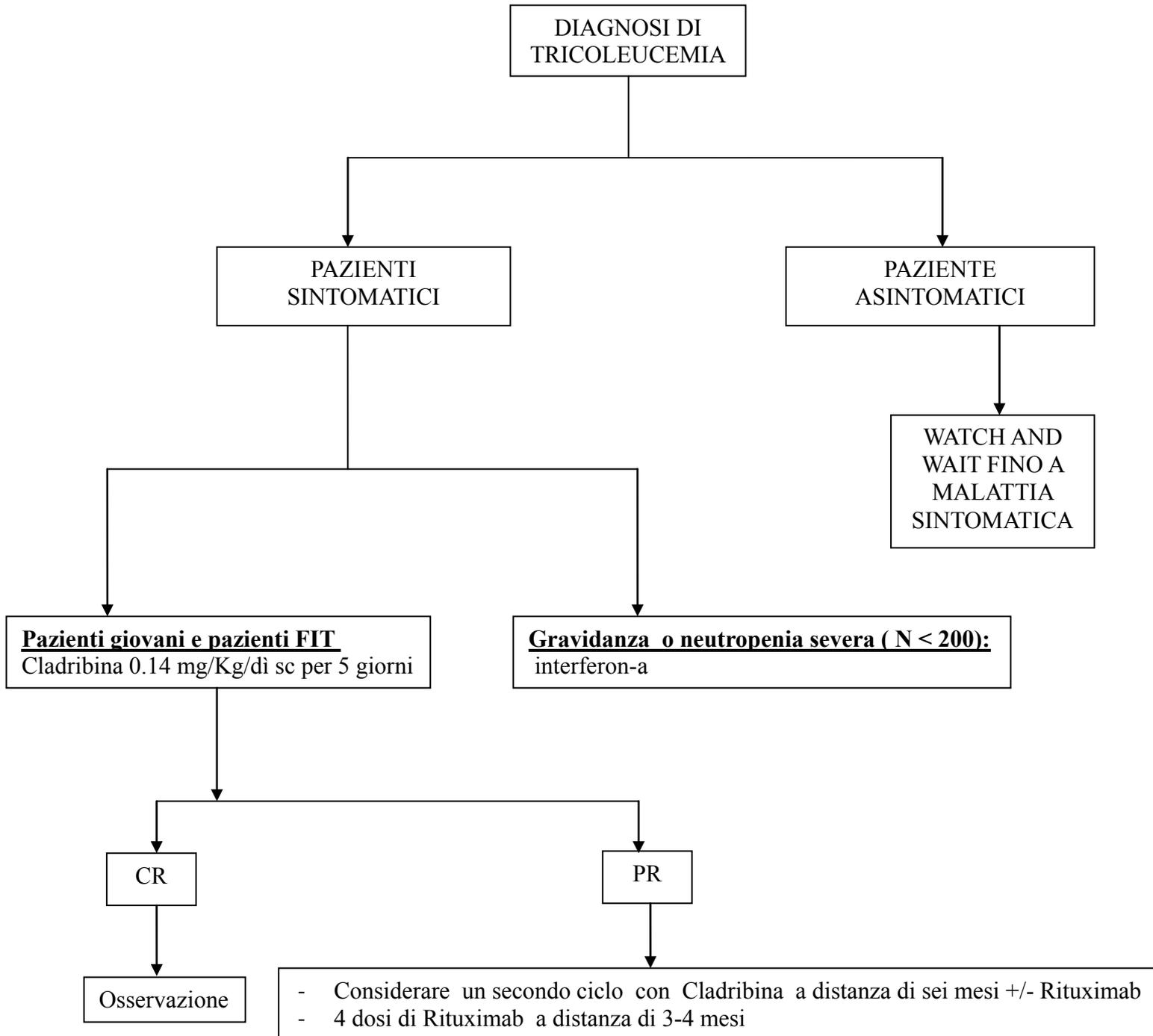
**FIT:**  
Studi Clinici  
Ripetere Terapia I Linea  
FCR, BR

**MENO FIT:**  
Studi Clinici  
Ripetere Terapia I Linea  
R-CLB, BR

# TRICOLEUCEMIA

## CRITERI PER INIZIARE IL TRATTAMENTO

Presenza di sintomi sistemici, importante e progressiva splenomegalia, citopenia con emoglobina <10 g/dl e/o piastrine <100.000 e/o neutrofili <1000, infezioni severe e ricorrenti



## BIBLIOGRAFIA

- 1) Staging and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification”, Cheson et. al. JCO 2014.
- 2) WHO Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues Campo E. et al. American Society of Hematology 2008.
- 3) Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Tilly H. et al. Ann Oncol (2015) 26 (suppl 5): v116-v125.
- 4) Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Dreyling M et al. Ann Oncol (2014) 25 (suppl 3): iii83-iii92.
- 5) Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up D’Amore F. et al. Ann Oncol (2015) 26 (suppl 5): v108-v115.
- 6) Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Eichhorst B. et al Ann Oncol 2015; 26:78-84.
- 7) Hairy cell leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Robak.T. et al Ann Oncol (2015) 26 (suppl 5): v100 -v107.
- 8) Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.Dreyling M, et al. Ann Oncol. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii76-82
- 9) Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.. Vitolo U et al. Ann Oncol. 2016 Jul 4.
- 10) Diffuse Large B-Cell Lymphoma Version 1.2016. Zelenetz AD, et al J Natl Compr Canc Netw. 2016 Feb;14(2):196-231.