



PDTA DEI DISORDINI LINFOPROLIFERATIVI

Gruppo di Studio Linfomi

Coordinatori:

Lorella Orsucci, Umberto Vitolo

Partecipanti:

Ardizzone Fabio, Balbo Mussetto Annalisa, Bartoncini Sara, Biaggi Gabriele, Boccomini Carola, Bonferroni Margherita, Botto Barbara, Cametti Giovanni, Campana Silvia, Castellino Alessia, Castellino Claudia, Chiappella Annalisa, Ciochetto Chiara, Ciravegna Giorgio, Conconi Annarita, Coscia Marta, Cuttica Alessandra, Ferrero Simone, Freilone Roberto, Gottardi Daniela, Ladetto Marco, Levis Mario, Limerutti Giorgio, Marchetti Monia, Margiotta Casaluci Gloria, Massaia Massimo, Matta Giorgia Maria, Morotti Alessandro, Nassi Luca, Nicoli Paolo, Pagliaro Maria, Parvis Guido Eugenio, Pini Massimo, Racca Manuela, Rota Scalabrini Delia, Salatino Antonia, Stefani Silvia, Subrizio Mirella, Vittone Federico, Zanni Manuela

PDTA REGIONALI 2019

LINFOMA DI HODGKIN

INQUADRAMENTO PROGNOSTICO

INTERNATIONAL PROGNOSTIC INDEX FOR HODGKIN LYMPHOMA (Hasenclever):

Fattori di rischio:

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

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

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

Definizione del Bulky: massa mediastinica superiore 1/3 diametro toracico misurato a livello di T5-T6 o qualunque lesione di diametro ≥ 10 cm (Cheson 2014)

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

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)

LINFOMA DI HODGKIN CLASSICO

I LINEA PAZIENTE GIOVANE

- **Stadio I – II favorevoli** (secondo GHSG): 2 cicli ABVD + TC con MDC + RT involved-site 20 Gy.
- **Stadio I – II sfavorevoli**: 4 cicli ABVD + RT involved-site 30 Gy
Interim PET dopo 2 cicli: Se PET2 + (DS 4-5) discussione GIC per shift a e-BEACOPP **2 cicli + RT 30 Gy**
- **Stadi IIB-III-IV**: 6 cicli ABVD + RT involved-site 30 Gy su localizzazioni bulky iniziali
Interim PET dopo 2 cicli ABVD mandatoria:
Consigliata de-escalation ad AVD nei casi PET2- nei pazienti con malattia avanzata
Cambio di terapia nei casi PET2+ (DS 4-5) con malattia avanzata: IGEV/BEGEV + ASCT o e-BEACOPP.

I LINEA PAZIENTE ANZIANO

- FIT: trattamento analogo ai giovani (**eventuale omissione della Bleomicina ab inizio o comunque dal III ciclo se PET negativa**)
- Unfit: MBVD (off label), ABVD low dose, VEPEMB, C-MOPP, P-VAG ciclo

II LINEA PAZIENTE GIOVANE

- **Recidiva**
- IGEV/BEGEV 4 cicli (controllo TC/PET dopo 2 cicli e al termine dei 4 cicli):
PET negativa: ASCT
PET positiva: Brentuximab (addendum)
se PET+ persistente: anti PD1 (addendum), Bendamustina (648), e/o RT
ASCT +/- RT (da eseguire sempre in presenza di malattia bulky)
Considerare trapianto allogenico

- **Consolidamento BV post ASCT:** addendum
- **Recidiva post ASCT:**
 - Brentuximab +/- allogenico
 - In caso di persistenza Anti PD1 (addendum) +/- allogenico
 - Bendamustina (648) +/- allogenico
- **Recidiva post allogenico:**
 - Brentuximab (addendum)
 - Anti PD1 a dosaggio ridotto
 - Bendamustina (648)
 - Inserimento in studi clinici

II LINEA PAZIENTE ANZIANO

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

ADDENDUM ALL'USO DEL BRENTUXIMAB VEDOTIN

Indicazioni approvate da scheda tecnica:

Pazienti adulti affetti da linfoma di Hodgkin recidivante o refrattario:

- Dopo ASCT
- Dopo almeno due linee precedenti quando ASCT non è considerata opzione terapeutica

BV-AVD nei pazienti in stadio IV o con multiple localizzazioni extra

Approvato EMA ma non rimborsabile dal SSN

Uso nel setting pre-ASCT

Pazienti con malattia attiva dopo due linee di trattamento non in risposta: considerare l'uso di BV come possibile beneficio al fine di raggiungimento di RC pre-ASCT (discussione GIC).

- Position Paper SIE/SIES/GITMO (Zinzani et al Clin Lymphoma Myeloma Leukemia 2015) che sottolinea la presenza di sufficienti evidenze scientifiche per raccomandare l'utilizzo di BV nei pazienti con malattia refrattaria al salvataggio ma non candidabili ad ASCT per malattia ancora attiva.
- Results of a multicenter phase II trial of Brentuximab Vedotin as second-line therapy before autologous transplantation in relapsed/refractory Hodgkin Lymphoma (Chen et al Biol Blood Marrow Transplant. 2015).

Uso nel setting post-ASCT come consolidamento

Pazienti considerati ad alto rischio di recidiva post-ASCT: in attesa di rimborsabilità prevista per i prossimi mesi sulla base dei risultati dello studio AETHERA

Almeno 2 fattori di rischio alla recidiva (Recidiva precoce, RP/SD pre ASCT, malattia extranodale, sintomi B, ≥ 2 linee salvataggio)

Uso nel setting post-Allogenico:

Utilizzo di BV post-allogenico: vi sono evidenze non numerose di efficacia e di sicurezza senza rischio di incremento della GVHD, ma **OFF label**

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 come Nivolumab e in più per pazienti che non siano eleggibili al trapianto e abbiano fallito il trattamento con BV

Non ci sono dati sull'utilizzo di anti Pd1 nella popolazione anziana affetta da HD

APPENDICE RADIOTERAPIA – LINFOMA DI HODGKIN

DOSI

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

VOLUMI

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

PLANNING e TECNICA

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

Riferimenti bibliografici:

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;122:416-422

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

ESMO Guidelines, Annals of Oncology 2018

Diagnosi

Biopsia osteomidollare ed immunofenotipo: infiltrato di linfoplasmociti (LPL) CD19, CD20, CD22, CD79a ed una componente sierica IgM.

Determinazione MYD88 (su midollo o su plasma) presente nel 90% dei casi può essere utile per definire casi dubbi o sedi extranodali di malattia

- valutare: sintomi B, organomegalie, iperviscosità, neuropatie, edemi, rash, fenomeni di Raynaud, lesioni cutanee
- esame fondoscopico in caso di IgM elevate o sospetto di iperviscosità
- EMG con ricerca di anti MAG e antiGM1 se si sospetta neuropatia (anche per MGUS-IgM)

Motivi per iniziare un trattamento

Sintomi B, iperviscosità, adenomegalie (bulky) > 5 cm, epatosplenomegalia sintomatiche, infiltrazioni d'organo, neuropatia periferica. Anemia emolitica, piastrinopenia autoimmune, crioglobulinemia o crioagglutinemia sintomatiche, nefropatia, amiloidosi. Hb < 10 g/dL, Platelets < $100 \times 10^9/L$, IgM levels > 6000 mg/L

In caso di presenza di amiloidosi: non indicata terapia con Ibrutinib per scarsa efficacia, elevata tossicità e rischio di eventi cardiaci. (Pika Blood 2018)

I LINEA

Nei pazienti asintomatici solo osservazione (WW)

- Se sintomi da iperviscosità e CM IgM > 5000: Plasmaferesi pre-terapia per rischio FLARE
- Se sintomi da componente IgM (neuropatia da anti MAG o AEA, anche se MGUS-IgM) e/o pazienti unfit: solo Rituximab 4 settimanali + 4 dosi settimanali a distanza di due mesi

PAZIENTI CON BASSO TUMOR BURDEN (assenza di citopenie maggiori, adenomegalie ed iperviscosità)

FIT RCD (R + Ciclofosfamide 100mg /mq po due volte al dì g1 a g5 + Desametazone 20 mg g1) x 6 cicli, BR x 4-6 cicli

UNFIT RCD x 6 cicli, Rituximab x 8 dosi, Chlorambucil x 12 cicli

PAZIENTI CON ALTO TUMOR BURDEN

BR x 4- 6 cicli , BR a 70 mg x 4 cicli e supporto con G-CSF (nei pazienti UNFIT)

RCD: Rituximab 375 mg/mq + Ciclofosfamide 100mg /mq po due volte al dì g1 a g5 + Desametazone 20 mg g1 ogni 21 giorni

RB: Rituximab 375 mg/mq + Bendamustina 90mg/mq g1 e 2 ogni 28 giorni

II LINEA

- Alla recidiva eseguire valutazione MYD88 su BM o su plasma. Se MYD88 WT è sconsigliata la terapia con Imbrutinib per gli assai scarsi risultati.
- Recidiva < 2 anni: Ibrutinib, R-Benda, R-Bortezomib-Desametasone, BR (Bortezomib-Rituximab)
- Recidiva >2 anni: Ripetere terapia di I linea o Ibrutinib
- Giovani: valutare indicazione al trapianto autologo/allogenico e impiego di nuovi farmaci in protocollo

IBRUTINIB - INDICAZIONI SCHEDA TECNICA

Nella Macroglobulinemia di Waldenstrom:

in monoterapia nei pazienti che hanno ricevuto almeno una linea di trattamento o in prima linea di terapia nei casi in cui è controindicato un trattamento chemio-immunoterapico (non rimborsabilità del farmaco nella prima linea)

BORTEZOMIB – INDICAZIONI SCHEDA TECNICA

Utilizzo in monoterapia o in associazione a steroide e/o rituximab per i pazienti affetti da macroglobulinemia di Waldenstrom in seconda o successiva linea di trattamento (648).

LINFOMA LINFOPLASMOCITOIDE SENZA CM, MARGINALE NODALE e MALT non gastrico

I LINEA

- Pazienti asintomatici: Watch and Wait
- Stadi localizzati: RT involved-site 24 Gy o 4 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 (a dosi ridotte se non FIT/anziano, non indicato se rischio di complicanze infettive), R-CVP, Rituximab in monoterapia (se controindicazione a CHT), R-Chlorambucil se unfit/frail

LINFOMA MALT GASTRICO

DIAGNOSI

- Esteso campionamento bioptico, criteri WHO
- Ricerca HP (sierologia, breath test, antigene fecale) e traslocazione t(11;18)
- EGDS, ecoendoscopia, TAC collo, torace ed addome
- Biopsia osteomidollare
- MALT IPI (età > 70, LDH elevato, Stadio III/IV) Thielblemont et al. Blood 2017

TERAPIA I LINEA

- Malattia localizzata HP POS: eradicazione (ricerca traslocazione (11; 18))
EGDS + biopsie ogni 3-6 mesi per 1 anno dopo eradicazione
- Malattia localizzata HP NEG
 - Eradicazione HP e RT 24 Gy
 - Eradicazione HP e R-Chlorambucil, Rituximab in monoterapia (casi selezionati con controindicazioni a CHT)

- Malattia avanzata HP +/-
 - Eradicazione HP e WW (se HP+) eradicazione HP, R-Chlorambucil, R-Bendamustina, Rituximab in monoterapia (casi selezionati con controindicazioni a CHT)

FOLLOW-UP

HP- linfoma in remissione

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

TERAPIA II LINEA

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

*con l'eccezione della terapia eradicante HP, le indicazioni terapeutiche possono applicarsi anche ai casi di linfoma MALT a localizzazione extragastrica

LINFOMI NON – HODGKIN FOLLICOLARI

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
- ▶ 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
- ▶ 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
- ▶ Gruppi di rischio:
 - ▶▶ basso rischio (BM- e B2M nella norma)
 - ▶▶ intermedio rischio (BM+ e B2M nella norma)
 - ▶▶ alto rischio (B2M >norma)

LINFOMA FOLLICOLARE LOCALIZZATO (STADIO I-IIA LIMITATO)

- ▶ I LINEA: IS-RT 24 Gy
- ▶ II LINEA:
 - ▶▶ Recidiva localizzata: RT o chemio-immunoterapia sistemica
 - ▶▶ Recidiva sistemica con indicazione a trattamento: vedi terapia stadi avanzati
- ▶ Considerare il Watch and Wait 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, in casi selezionati previa discussione GIC)

LINFOMA FOLLICOLARE AVANZATO – CRITERI PER AVVIARE TERAPIA:

- ▶ Sintomi B

- ▶ Alta massa tumorale (es >3 LN che misurino >3 cm o singolo LN >7 cm)
- ▶ Malattia extranodale (escluso coinvolgimento midollare)
- ▶ Citopenia dovuta al coinvolgimento midollare
- ▶ Coinvolgimento splenico (≥ 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 IN CASO DI RECIDIVA O REFRATTARIETA'
ALLA TERAPIA

LINFOMA FOLLICOLARE AVANZATO: TERAPIA PAZIENTI GIOVANI (<65 ANNI)

▶ **I LINEA GIOVANI:**

- ▶ 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 beta2 microglobulina 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 da solo + R di mantenimento q2m x 2 anni se controindicazione alla chemioterapia

▶ **II LINEA GIOVANI con RECIDIVA LOCALIZZATA:** considerare RT

▶ **II LINEA GIOVANI RECIDIVA SISTEMICA:**

▶▶ **Recidiva sistemica <24 mesi con indicazione a trattamento:**

- Discussione GIC ed inclusione in studi clinici
- Se eleggibili ad ASCT: R-DHAP o R-ODHA o R-Bendamustina o R-CHOP + FEAM e successivo ASCT + R di mantenimento q3m x 2 anni
- Se NON eleggibili ad ASCT e non pretrattati con Bendamustina: GA-Bendamustina + G di mantenimento q2m x 2 anni (*vedi nota C*)

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

- Autologo in casi selezionati
- R-Bendamustina (se Benda naive) o R-CHOP 4-6 cicli \pm Zevalin + R di mantenimento q3m x 2 anni
- Rituximab settimanale per 8 dosi da solo + R di mantenimento q3m x 2 anni se controindicazione alla chemioterapia
- Inclusione in studi clinici

▶ **III LINEA GIOVANI:**

▶▶ **Eleggibili ad AlloSCT:** chemioterapia di re induzione a seconda del trattamento precedente evitando regimi cross-resistenti o Idelalisib o GA-Bendamustina se R-refractory (*vedi note A e C*)

▶▶ **Non eleggibili ad AlloSCT:**

- GA-Bendamustina + GA mantenimento q2m x 2 anni (*vedi nota C*)
- Idelalisib
- Zevalin
- Inclusione in studi clinici

LINFOMA FOLLICOLARE AVANZATO: TERAPIA PAZIENTI ANZIANI (>65 ANNI)

▶ **I LINEA ANZIANI:**

▶▶ **FIT:**

- 6 R-Bendamustina + 2R + R di mantenimento q2m x 2 anni
- Obinutuzumab + 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 ClCr > 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 (LDH e SUV PET elevati) in sedi non biopsiabili
- 4 R-BM + 4R + R di mantenimento q2m x 2 anni
- R-CVP x 8 se paziente a basso rischio o controindicazioni a Bendamustina + R di mantenimento q2m x 2 anni

▶▶ **UNFIT o FRAIL:**

- R-CVP x 8 + R di mantenimento q2m x 2 anni
- R-Chlorambucil + R di mantenimento q2m x 2 anni
- Rituximab single agent settimanale per 8 dosi se controindicazione alla chemioterapia ± R di mantenimento q2m x 2 anni
- Chemioterapia orale

▶ **II LINEA E OLTRE ANZIANI:** considerare inclusione in studi clinici con nuove molecole

▶▶ **FIT:**

- GA-Bendamustina + GA di mantenimento q2m x 2 anni (*vedi nota C*)
- 4-6 cicli R-chemioterapia ± Zevalin + R di mantenimento q3m x 2 anni
- Idelalisib (*vedi nota C*)

- **Considerare RT se recidiva localizzata**

►► **UNFIT o FRAIL:**

- Zevalin
 - R-Bendamustina a dosi ridotte o R-CVP + R di mantenimento q3m x 2 anni
 - R-Chlorambucil o R da solo ± R di mantenimento q3m x 2 anni
 - Chemioterapia orale
 - **Considerare RT se recidiva localizzata**
- **Rituximab + Lenalidomide** (Rituximab: 375 mg/m² d1, 8, 15, 22 del ciclo 1; d1 dei cicli 2-5
Lenalidomide: 20 mg/d*, d1-21/28 (12 cycles): alla luce dei risultati del trial randomizzato
Augment, in attesa di registrazione AIFA per il trattamento dei pazienti recidivati/refrattari
non refrattari al Rituximab.

NOTA A: RITUXIMAB REFRACTORY

Recidiva in corso di trattamento o mantenimento con Rituximab o recidiva <6 mesi dall'ultima dose di Rituximab in combinazione o come agente singolo

NOTA B: IDELALISIB – INDICAZIONI DA SCHEDA TECNICA

Pazienti adulti con linfoma follicolare refrattari a 2 precedenti linee di trattamento

NOTA C: GAZYVARO – INDICAZIONI DA SCHEDA TECNICA

Gazyvaro in associazione a chemioterapia, seguito da Gazyvaro come terapia di mantenimento nei soggetti che ottengono una risposta, è indicato per il trattamento di pazienti con linfoma follicolare avanzato non pretrattato FLIPI intermedio-alto o alto rischio.

Gazyvaro in associazione a Bendamustina, seguito da Gazyvaro in mantenimento è indicato nel trattamento di pazienti con linfoma follicolare che non rispondono o che hanno avuto una progressione di malattia durante o fino a 6 mesi dopo il trattamento con Rituximab o un regime contenente Rituximab

RACCOMANDAZIONI IN CORSO DI TERAPIA CON BENDAMUSTINA:

- Profilassi delle infezioni erpetiche con Acyclovir 400 mg x 2/die o Valacyclovir 500 mg/die fino a 6 mesi dopo la fine della terapia o fino al raggiungimento di >600 linf/ml o CD4+ >200/ml
- Profilassi con Lamivudina 100 mg7die nei portatori occulti HBV fino ad almeno 12 mesi dopo la fine della terapia o più a lungo secondo le linee guida locali

APPENDICE RADIOTERAPICA - LINFOMI INDOLENTI

NON HODGKING INDOLENTI NON FOLLICOLARI

- DOSI: 24 Gy/12 frazioni o 4 Gy/2 frazioni
- VOLUMI: Involved Site Radiotherapy

MARGINALI NODALI e MALT NON GASTRICO

- DOSI: 24 Gy/12 frazioni o 4 Gy/2 frazioni. Marginale gastrico 24 Gy/12 frazioni
- VOLUMI: Involved Site Radiotherapy. Se sede extranodale vedi LG ILROG

NON HODGKIN FOLLICOLARI

- DOSI: 24 Gy/12 frazioni
- VOLUMI: Involved Site Radiotherapy

LINFOMI NON-HODGKIN AGGRESSIVI

LINFOMA A GRANDI CELLULE

INQUADRAMENTO PROGNOSTICO:

1) International Prognostic Index (IPI)

- ▶ Fattori di rischio: età > 60 anni; LDH > normale; ECOG Performance status 2-4; 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 Performance status 2-4; 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) Central Nervous System International Prognostic Index (CNS-IPI)

- ▶ Fattori di rischio: età > 60 anni; LDH > normale; ECOG Performance Status > 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

4) New Elderly Prognostic Index (EPI)

EPI è disponibile sul sito della Fondazione Italiana Linfomi: <http://www.filinf.it/epi>

Fattore	HR	95% CI	p	Peso per EPI
sCGA Gruppo1 [FIT – UNFIT<80]	1.00			0
sCGA Gruppo2 [UNFIT >80-FRAIL<80]	1.93	1.49-2.50	<0.001	2
sCGA Gruppo3 [FRAIL, age 80+]	2.74	2.07-3.62	<0.001	3
IPI 1	1.00			0
IPI 2	1.55	0.99-2.44	0.055	1
IPI 3-5	2.90	1.93-4.35	<0.001	3
Hb < 12 g/dl	1.28	1.02-1.60	0.033	1

Score	Group	N (%)	3-yr OS	HR (95% CI)
0-1	1	250 (23)	87 (81-91)	1.00
2-4	2	510 (48)	69 (63-73)	2.57 (1.72-3.84)
5-7	3	305 (29)	42 (36-49)	6.21 (4.17-9.25)
		1065	Group 3 vs 2	2.41 (1.91-3.05)

PROFILASSI SNC:

- ▶ Alla diagnosi eseguire puntura lombare diagnostica con chimico-fisico, citologico e citoflussimetria nei pazienti ad alto rischio CNS-IPI.
- ▶ Nei pazienti ad alto rischio CNS-IPI ≥ 4 e nei pazienti con localizzazioni ad alto rischio di recidiva CNS, deve essere eseguita una profilassi del sistema nervoso centrale con methotrexate sistemico al termine della chemioterapia:
 - ▶▶ < 70 anni, FIT, preferibilmente Rituximab-CHOP x 6 cicli + 2 Rituximab, seguiti da 2 cicli di Mtx 3 g/mq oppure inseriti dopo 2-3 cicli di R-CHOP oppure inseriti uno dopo 2-3 cicli e uno al termine
 - ▶▶
 - ▶▶ > 70 anni, FIT, preferibilmente Rituximab-CHOP x 6 cicli + 2 Rituximab, seguiti da 2 cicli di Mtx 1.5 g/mq (in assenza di comorbidità) oppure inseriti dopo 2 cicli di R-CHOP oppure inseriti uno dopo 2-3 cicli e uno al termine
 - ▶▶
- ▶ 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.

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 allegato) con MATRIX (Rituximab-Metotrexate-ARAC-Thiotepa) x 3 cicli, R-ICE x 3 cicli, chemioterapia ad alte dosi + ASCT +/- WBRT (se < RC)
 - ▶▶ Nei pazienti UNFIT: schemi chemioimmunoterapici (R-CHOP like) e methotrexate

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), non bulky (<7.5 cm)
 - ▶▶ R-CHOP-21 x 3-4 cicli + ISRT 30 Gy (se sedi includibili in unico campo RT) oppure
 - ▶▶ R-CHOP21 x 4 + 2 Rituximab
- ▶ aa-IPI 1 e IPI 0 bulky
 - ▶▶ R-CHOP-21 x 6 +/- RT 30 Gy su sede bulky (> 7.5 cm) (36 Gy se residuo PET+). E' possibile omettere RT se PET negativa sulla base della sede da irradiare e sulle dimensioni del residuo morfologico in TAC
- ▶ aa-IPI 2-3
 - ▶▶ R-CHOP-21 x 6 + 2 R +/- RT su sede bulky (> 7.5 cm)
 - RT raccomandata su residui isolati PET + e su localizzazioni extranodali quali testicolo, mammella, osso se monostotico

- E' possibile omettere RT se PET negativa sulla base della sede da irradiare e sulle dimensioni del residuo morfologico in TAC
- ▶ considerare consolidamento con terapia ad alte dosi + autotrapianto e/o inserimento in protocolli clinici dopo 4 cicli R-CHOP21 se < PR alla TAC di restaging

II LINEA (avviare ricerca donatore familiare/MUD):

- ▶ REFRATTARIO/RECIDIVA PRECOCE:
 - ▶▶ R-DHAP/DHAOx x 4 cicli + ASCT condizionato con FEAM o BEAM
 - ▶▶ R-DHAP/DHAOx x 4 cicli + ASCT condizionato con Zevalin (off label) + 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

III LINEA:

- ▶ CART cells
- ▶ Allotrapianto
- ▶ Lenalidomide (648)
- ▶ Pixantrone (III o IV linea, non autorizzato in linee successive di trattamento)
- ▶ R-Gemox
- ▶ Rituximab-Bendamustina+Polatuzumab Vedotin in programma compassionevole
- ▶ Inserimento in protocolli clinici

- ▶ **Terapia CAR-T:** attualmente registrata da AIFA per linfoma a grandi cellule B, linfoma a grandi cellule trasformato da Follicolare, Double Hit lymphoma, Aggressive Lymphoma NOS recidivati/refrattari dopo 2 o più linee di terapia, nei pazienti FIT, con età \leq 70 anni, PS 0,1, malattia non rapidamente progressiva, adeguata funzionalità d'organo, assenza di fatti infettivi recenti, assenza di malattia coinvolgente SNC, previa attenta valutazione collegiale per valutarne la fattibilità e le eventuali controindicazioni. Non indicare se > 4 linee precedenti di terapia. Controllare scheda AIFA per ulteriori criteri di inclusione/esclusione lievemente differenti tra i due tipi di terapie autorizzate.

LINFOMA A GRANDI CELLULE B: TERAPIA ANZIANI > 65 ANNI

I LINEA FIT:

- ▶ IPI 1 stadio limitato (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
oppure
 - ▶▶ R-CHOP21 x 6
- ▶ IPI 1 avanzato
 - ▶▶ R-CHOP-21 x 6 +/- RT 30 Gy su sede bulky (36 Gy se residuo PET+). E' possibile omettere la RT se PET negativa.
- ▶ IPI 2-5
 - ▶▶ R-CHOP-21 x 6 + 2 R +/- RT 30 Gy su sede bulky
 - RT raccomandata su residui isolati PET + e su localizzazioni extranodali quali testicolo, mammella, osso se monostotico.
 - E' possibile omettere RT se PET negativi

I LINEA 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

I LINEA FRAIL:

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

II LINEA:

- ▶ R-chemioterapia (R-GEMOX, altro)
- ▶ R-miniDHAP/DHAOX x 4 cicli + ASCT condizionato con miniFEAM o miniBEAM tra 65-70 anni basandosi sulla fitness e comorbidità
- ▶ Lenalidomide (648)
- ▶ Inserimento in protocolli clinici
- ▶ Chemioterapia per os
- ▶ Palliazione

III LINEA:

- Terapia CART 65-70 anni vedi prima
- ▶ Pixantrone (III o IV linea, non indicato in linee successive di trattamento)
- ▶ Palliazione

HIGH GRADE AGGRESSIVE LYMPHOMA

Pazienti diagnosticati sulla base dei criteri WHO: Double o triple Hit, morfologia, blastoidi

FISH indicata solo nei pazienti candidati a terapia curativa.

I LINEA:

- ▶▶ < 65 anni o elegibili a terapia ad alte dosi:
R-Magath (R-CODOX-M + R-IVAC) + PL con Mtx +/- FEAM/BEAM + ASCT
in caso di risposta incompleta o lenta.
Altri schemi Burkitt-like
DA-EPOCH-R (se controindicati gli schemi precedenti)
- ▶▶ 65 anni o non elegibili a terapia ad alte dosi:
R-Magath al 75% della dose (FIT)
DA-EPOCH-R a dosi piene o ridotte o R-EPOCH (FIT/UNFIT)
R-CHOP-Metotrexate (UNFIT)
regimi a intensità ridotta o palliazione (UNFIT o frail)

II LINEA e SUCCESSIVE: vedi DLBCL

DLBCL GREY ZONE

I LINEA:

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

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)**
 - ▶▶ 3 cicli secondo lo schema A (R-CODOX-M)
- ▶ **ALTO RISCHIO (stage III-IV, elevated LDH, PS >=2, extranodal involvement >=2)**
 - ▶▶ R-Magath con 4 cicli A / B / A / B, dove: A = R-CODOX-M; B = R-IVAC

▶▶ GMALL

▶▶ BFM

APPENDICE RADIOTERAPIA – DLBCL

DOSI

- Early stage (3/4 R-CHOP + ISRT): 30 Gy
- Consolidamento bulky: 30 Gy
- Localizzazioni ossee: 30 Gy
- Consolidamento PMBCL: 30 Gy se PET-, 36-40 Gy se PET+
- Consolidamento linfoma testicolare: 30 Gy su sacco scrotale
- Raccomandata dose escalation fino a 36-40 Gy in tutti i casi di residuo PET+ focale dopo CT
- Consolidamento PCNSL: 30-36 Gy di radioterapia panencefalica + eventuale boost di 9 Gy su residui di malattia al termine della chemioterapia. Per i pazienti trattati con regime chemioterapico MATRIX, con risposta completa al termine dei 4 cicli CT, è possibile ridurre la dose di radioterapia panencefalica a 23.4 Gy

VOLUMI

- Localizzazioni nodali: ISRT secondo le linee guida ILROG¹
- Localizzazioni extranodali: linee guida ILROG dedicate²
- 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

- In caso di localizzazione mediastinica o addominale 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) qualora indicato.

Riferimenti bibliografici:

1. Illidge T, Specht L, Yahalom J, et al. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma – target definition and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:49-58
2. Yahalom J, Illidge T, Specht L, et al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:11-31

LINFOMA MANTELLARE

INQUADRAMENTO PROGNOSTICO:

1) MIPI Score per Linfomi Mantellari

▶▶ Fattori di rischio:

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

▶▶ Gruppi di rischio:

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

2) MIPI-c

▶▶ Gruppi di rischio:

1. Basso rischio MIPI e Ki67 < 30%: basso rischio MIPI-c: OS a 5 anni 85%
2. Basso rischio MIPI e Ki67 ≥ 30% oppure Intermedio rischio MIPI e Ki67 < 30%: basso-intermedio rischio MIPI-c: OS a 5 anni 72%
3. Intermedio rischio MIPI e Ki67 ≥ 30% oppure Alto rischio MIPI e Ki67 < 30%: intermedio-alto rischio MIPI-c: OS a 5 anni 43%
4. Alto rischio MIPI e Ki67 ≥ 30%: alto rischio MIPI-c: OS a 5 anni 17%

1) **MCL LEUCEMICO NON NODALE “INDOLENTE”** con splenomegalia, non adenopatie e leucemizzazione, confermato istologicamente da SOX11 negativo (esame eseguibile c/o l’Anatomia Patologica della Città della Salute)

Prima LINEA:

▶ W & W fino a progressione poi avviare terapia come nella forme nodali (cfr2)

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

I LINEA: Breve chemioimmunoterapia (RBAC o BR) + RT

MCL Nodale

I LINEA

▶ **Pz. eleggibili ASCT < 65 anni:**

▶▶ Inserimento in protocolli clinici

- ▶▶ R-CHOP alternato a R-DHAP/R-OxaliDHAP x 6 cicli totali oppure R-DHAP x 4 cicli + FEAM/BEAM e ASCT +/- Rituximab di mantenimento (off label, ma con forte evidenza clinica; Le Gouille, NEJM 2017)

▶ **pz non eleggibili ASCT e/o > 65 anni FIT:**

- ▶▶ Inserimento in protocolli clinici
- ▶▶ R-BAC da preferire
- ▶▶ BR
- ▶▶ VR-CAP x 6 *
- ▶▶ R-CHOP X 6 + Rituximab di mantenimento

▶ **pz non eleggibili ASCT e/o > 65 anni UNFIT:**

- ▶▶ BR
- ▶▶ VR-CAP X 6 *
- ▶▶ R-Chlorambucil
- ▶▶ Inserimento in protocolli clinici

▶ **pz FRAIL:**

- ▶▶ R-Chlorambucil
- ▶▶ palliazione

NB. PER LA VARIANTE BLASTOIDE E' MANDATORIA LA PROFILASSI MENINGEA (ARA-C/MTX)

II LINEA:

▶ **pz < 65 anni eleggibili ad allotrapianto:**

- ▶▶ IBRUTINIB o R-BAC come bridge al trapianto (preferibile sulla base dello studio MCL-first Ibrutinib nelle recidive precoci POD12 mesi)
- ▶▶ Se donatore: ALLOTRAPIANTO
Inserimento in protocolli clinici

▶ **pz anziani o non eleggibili ad allotrapianto:**

- ▶▶ Ibrutinib (preferibile se POD< 12 mesi)
- ▶▶ Considerare trattamento chemioterapico con R-BAC o BR se paziente Benda naive
- ▶▶ Lenalidomide (648) se controindicazioni ad ibrutinib
- ▶▶ Inserimento in protocolli clinici

▶ **pz UNFIT:**

- ▶▶ Ibrutinib se non significative comorbidità e buona aspettativa di vita
- ▶▶ BR
- ▶▶ Lenalidomide (648) se controindicazioni ad ibrutinib

▶ **pz FRAIL:**

- ▶▶ palliazione con chemioterapia per os

III LINEA:

- ▶▶ Inserimento in protocolli clinici
- ▶▶ lenalidomide (648)
- ▶▶ temsirolimus
- ▶▶ bortezomib generico +/- R (648)
- ▶▶ Palliazione con chemioterapia per os

*Association between quality of response and outcomes in patients with newly diagnosed mantle cell Lymphoma receiving VR-CAP versus R-CHOP in the phase 3 LYM-3002 study. Verhoef G. Haematologica 2017

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 (RT se residuo PET +)
 - ▶▶ inserimento in protocolli sperimentali
- ▶ Con localizzazione extratoracica:
 - ▶▶ R-DA-EPOCH senza RT (RT se residuo PET +)

II LINEA:

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

III LINEA. Terapia con CART (autorizzate solo AXI-Cell) In pazienti 18-70 anni con ECOG 0-1 etc (vedi nota precedente su CART)

in paziente refrattari alla chemioterapia e radioterapia (> II linee di trattamento) in considerazione dei dati pubblicati e previa discussione collegiale, valutare terapia con pembrolizumab (OFF label) 200 mg ogni 21 giorni fino a ottenimento di risposta, come bridge a trapianto. In questi pazienti valutare anche terapia con Nivolumab+Brentuximab (off label) sulla base dei dati recenti pubblicati con risposta più elevata rispetto a Pembrolizumab come single agent.

Il farmaco/I devono essere chiesti come off label con riferimento ai 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 Vedotinfor 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

I LINEA:

- ▶ R-CHOP-21 X 6 cicli + 2 R +/- RT 30-40 Gy
- ▶ profilassi SNC solo se coinvolgimento di aree adiacenti al CNS

II LINEA:

- ▶ R-DHAP x 4 + BEAM/FEAM + ASCT (eleggibili 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 + PL con MTX x 4 durante RCHOP + RT sul testicolo controlaterale 25-30 Gy
- ▶ Inserimento in protocolli clinici

II LINEA:

- ▶ R-DHAP x 4 + BEAM/FEAM + ASCT (eleggibili ad alte dosi)
- ▶ Inserimento in protocolli clinici
- ▶ Nei pazienti non eleggibili ad alte dosi: R-GEMOX, Lenalidomide

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 e/o localizzazione bilaterale

II LINEA:

- ▶ R-DHAP x 4 + BEAM/FEAM + ASCT (eleggibili ad alte dosi)

LINFOMI PRIMITIVI DEL SNC - PCNSL

- ▶ Biopsia diagnostica stereotassica

I LINEA:

- ▶ pz FIT < 70 anni:
 - ▶▶ R-MATRIX (R-HDMTX+R-HDARAC+Thiotepa) x 4 cicli + consolidamento con ASCT o RT (25-30 Gy)
 - ▶▶ Inserimento in protocolli clinici
- ▶ pz FIT > 70 anni:
 - ▶▶ Metotrexate ad alte dosi (basandosi su fitness e funzionalità renale 1.5-3 gr/mq) per 4 cicli +/- vincristina +/- procarbazine
 - ▶▶ Inserimento in protocolli clinici
- ▶ pz UNFIT:
 - ▶▶ Metotrexate 1.5 g/mq ogni 15 gg +/- vincristina +/- procarbazine
 - ▶▶ Inserimento in protocolli clinici
- ▶ pz FRAIL:
 - ▶▶ WBRT o palliazione
 - ▶▶ Inserimento in protocolli clinici

II LINEA:

- ▶ pz FIT eleggibili a terapia ad alte dosi:
 - ▶▶ R-ICE, R-CHEMIO + ASCT
- ▶ pz non eligibili a terapia ad alte dosi:
 - ▶▶ WBRT
 - ▶▶ Palliazione (temozolamide, altro)
 - ▶▶ Inserimento in protocolli clinici

APPENDICE RADIOTERAPICA

LINFOMI EXTRANODALI

- DOSI: se indolenti 24 Gy/12 frazioni, se aggressivi 30-40 Gy/15-20 frazioni
- VOLUMI: in base alla sede, secondo le LG *“Modern Radiation Therapy for Extranodal Lymphomas: Field and Dose Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group”* Int. J Radiat Oncol Biol Phys, Vol.92, No 1, pp. 11-31, 2015

LINFOMI PRIMITIVI SNC – PCNSL

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

LINFOMA A CELLULE T

INQUADRAMENTO PROGNOSTICO:

Prognostic Index T-lymphoma (PIT)

- ▶ Fattori di rischio: età > 60 anni; LDH > normale; ECOG Performance status 2-4; interessamento midollare
- ▶ Gruppi di rischio:
 1. Gruppo 1 Score 0: OS a 5 anni 62%, OS a 10 anni 54,9 %
 2. Gruppo 2 Score 1: OS a 5 anni 52,9%, OS a 10 anni 38,8%
 3. Gruppo 3 Score 2: OS a 5 anni 32,9%, OS a 10 anni 18%
 4. Gruppo 4 Score ≥ 3: OS a 5 anni 18,3%, OS a 10 anni 12,6%

International Prognostic Index (IPI) > 60 aa

- ▶ Fattori di rischio: età > 60 anni; LDH > normale; ECOG Performance status 2-4; 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%

LINFOMA T ANAPLASTICO ALK POSITIVI - ALCL

I LINEA:

- ▶ giovani < 65 aa:
 - ▶▶ CHOEP14/21 X 6 (Se < PR: terapia di salvataggio + autologo/allogenico)
 - ▶▶ Inserimento in protocolli clinici
- ▶ anziani > 65 aa FIT:
 - ▶▶ CHOP21 X 6 (considerare CHOEP per pz 65-70 anni FIT)
 - ▶▶ Inserimento in protocolli clinici
- ▶ Anziani UNFIT:
 - ▶▶ 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 FIT:
 - ▶▶ Brentuximab Vedotin
 - ▶▶ Inserimento in protocolli clinici

Brentuximab Vedotin: alla luce dei risultati del trial randomizzato ECHELON-2, in attesa di registrazione AIFA per il trattamento della prima linea dei linfomi T CD30+ con Brentuximab Vedotin + CHP (CHOP senza vincristina).

BREAST-IMPLANT ASSOCIATED ALCL

Diagnosi

Presenza di sieroma tardivo: agoaspirato ecoguidato per esame morfologico, citoincluso per immunohistochimica e citoflussimetria

Capsulectomia totale ed escissione delle masse associate e biopsia di linfonodi sospetti.

La diagnosi deve essere riconfermata dalla Anatomia Patologica della AOU Città della Salute e della Scienza in quanto centro di riferimento per tale patologia identificata dal Ministero della Salute (circolare 28346 16/5/2019 e 35027 14/6/2019)

Stadiazione secondo BIA-ALCL staging system.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. T-cell Lymphomas. Version 2.2019-December 17 2018.

Staging				
Tumor size	T1	T2	T3	T4
T	Confined to effusion	Early capsule invasion	Mass aggregate, confined to capsule	Tumor locally invasive out of capsule
Lymph Nodes	NO	N1	N2	
N	No lymph node involvement	One regional lymph node	Multiple regional lymph nodes	
Metastasis	M0	M1		
M	No distant spread	Other organs/distant sites		
Stages				
Stage IA: T1N0M0	Stage IIA: T4N0M0		Stage III: TanyN2M0, T4N1M0	
Stage IB: T2N0M0	Stage IIB: T1-3N1M0		Stage IV: TanyNanyM1	
Stage IC: T3N0M0				

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>

Trattamento

- ▶ Stadio localizzato IA, IB, IC con rimozione della protesi e capsulectomia radicale *en bloc* con malattia confinata alla capsula perirpotesica: osservazione
- ▶ Stadio localizzato IA, IB, IC con escissione incompleta o capsulectomia parziale o linfonodi locoregionali residui: RT +/- chemioterapia o sola chemioterapia se RT controindicata o già eseguita
- ▶ Stadio IIA con malattia estesa ai tessuti extracapsulari e rimozione della protesi, della capsula e del tessuto infiltrato: osservazione
- ▶ Stadio IIA con malattia estesa ai tessuti extracapsulari e rimozione della protesi, della capsula e del tessuto infiltrato con residuo di malattia (microscopico o macroscopico) sui margini di resezione chirurgica: RT +/- chemioterapia o sola chemioterapia se RT controindicata o già eseguita
- ▶ Stadio avanzato IIB, IV: chemioterapia come ALCL ± RT di consolidamento
- ▶ Resistenza/recidiva dopo chemioterapia: Brentuximab-vedotin

PTCL-U, AITL E LINFOMA T ANAPLASTICO ALK NEGATIVI

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 IPI score >2 e stadi avanzati

- ▶ pz giovani < 65 aa FIT elegibili a terapia ad alte dosi:
 - ▶▶ CHOEP14/21 X 6 + DHAP X 1 (con raccolta staminali) + FEAM/BEAM + ASCT
 - ▶▶ Se < PR dopo induzione: considerare terapia di salvataggio + allogenico
 - ▶▶ Inserimento in protocolli clinici
- ▶ pz anziani > 65 anni FIT o pazienti non elegibili a terapia ad alte dosi:
 - ▶▶ CHOP21 X 6 (considerare CHOEP per pz 65-70 anni FIT)
 - ▶▶ Inserimento in protocolli clinici
- ▶ Pz anziani UNFIT:
 - ▶▶ Mini-CHOP21 X 6
 - ▶▶ COMP21 X 6

II LINEA:

- ▶ pz giovani < 65 aa FIT elegibili a terapia ad alte dosi:
 - ▶▶ regimi contenenti gemcitabina/platino/citarabina + allotrapianto
 - ▶▶ inserimento in protocolli clinici
 - ▶▶ in anaplastici ALK negativi: Brentuximab Vedotin +/- auto/allotrapianto
- ▶ pz non elegibili a terapia ad alte dosi:
 - ▶▶ bendamustina, gemcitabina sola o in combinazione
 - ▶▶ in anaplastici ALK negativi: Brentuximab Vedotin
 - ▶▶ inserimento in protocolli clinici

EXTRANODAL NK/T CELL LYMPHOMA, NASAL TYPE

PROGNOSTIC INDEX OF NATURAL KILLER LYMPHOMA (PINK)^a

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)^a

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

I LINEA

- ▶ STADIO: IE -IIE
 - RT da sola (se malattia molto limitata o se controindicata chemioterapia)
 - CHT + RT contemporanea: 50 Gy + DeVIC x 3 oppure RT 40-52 Gy e cisplatino settimanale x 4 seguito da VIPD x 3
 - CHT e successiva RT: mSMILE x 2-4 cicli + RT 45-50 RT
- ▶ STADIO III o IV:
 - CHT + RT sequenziali: mSMILE x 4- 6 cicli, DDGP x 6 o VIPD seguito da RT 45-50 Gy (se < PR e donatore: avviare ad ALLOBMT)

II LINEA:

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

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

- Tse E, Kwong YL. Best Pract Res Clin Haematol. 2019
- Lunning M, Pamer E, Maragulia J, 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.
- Zhao Q and al Clinical efficacy of cisplatin, dexamethasone, gemcitabine and pegaspargase (DDGP) in the initial treatment of advanced stage (stage III-IV) extranodal NK/T-cell lymphoma, and its correlation with Epstein-Barr virus.
- Jaccard A, Gachard N, Marin B, 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;

LEUCEMIA LINFATICA CRONICA-LINFOMA LINFOCITICO

Diagnosi

All' 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 negatività per FMC7. E' utile l'applicazione dello score immunofenotipico di Matutes che, attribuendo 1 punto a CD5+, CD23+, CD22/CD79b+ debole, slg+ debole e identifica in presenza di uno score ≥ 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

Binet system

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

Rai system

Low risk

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

Intermediate risk

Rai I Lymphocytosis and lymphadenopathy

Lymphocytosis and hepatomegaly and/or splenomegaly with/without
Rai II lymphadenopathy

High risk

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

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

TERAPIA DELLA LLC

a) Inizio della terapia

Indicazioni all'avvio del trattamento (I e II linea) 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) 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

- 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 è definito "unfit" e pertanto l'utilizzo di terapie più intensive tipo FCR dovrà essere valutato con attenzione ([Extermann M, 1998](#)[PubMed](#); [Hallek M, 2010](#)[PubMed](#)).;
- 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

- i) FISH: per escludere del(17p) e del(11q). 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)

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 (ricerca del 17p, mutazione *TP53* e stato mutazionale IGHV)

Del 17p e/o *TP53* assente

- Pazienti < 65 anni FIT FCR x 6 cicli
- Pazienti ≥ 65 anni FIT
 - IGHV mutato : R-Bendamustina x 6 cicli, ibrutinib (*)
 - IGHV non mutato: Ibrutinib (*), R-Bendamustina x 6 cicli
- Pazienti ≥ 65 anni UNFIT (CIRS > 6 e/o eGFR < 70 Cl Cr min/ml)
 - IGHV mutato : G- Chlorambucil, Ibrutinib (*)
 - IGHV non mutato : Ibrutinib (*) G- Chlorambucil
- Paziente UNFIT/Frail G-Chlorambucil, Chlorambucil +/- anti CD20

(*) pazienti con età 65-70 anni devono soddisfare almeno uno dei seguenti criteri: CrCl <70 ml/min; PLTs <100.000/mmc e/o Hb <10 gr/dl; citopenia autoimmune clinicamente manifesta; ECOG PS =1 o 2

Del 17p e/o *TP53* presente

- Ibrutinib; Venetoclax nei casi in cui l'inibitore del BCRi non sia indicato; R-idelalisib in pazienti non idonei ad altre terapie.

II LINEA

RECIDIVA > 36 MESI DALLA I LINEA

- **Del 17p e/o mutazione *TP53* assente**
inibitori del BCR (Ibrutinib, R-Idelalisib), Venetoclax + Rituximab (*)
è possibile ripetere una chemioimmunoterapia (R-Bendamustina) nei pazienti che hanno mantenuto la risposta a una prima linea con FCR per un periodo almeno >36 mesi
- **Del 17p e/o mutazione *TP53* presente**
Ibrutinib, R-Idelalisib, Venetoclax + Rituximab (*)

MALATTIA REFRAATTARIA O RECIDIVA (entro 36 mesi dalla I linea)

- Considerare l'inserimento in studi clinici, Ibrutinib, R-Idelalisib, Venetoclax + Rituximab (*)
- Se età < 65-70 anni valutare allotrapianto in caso di presenza del17p e/o fallimento a una prima target therapy (Dreger P. et al. Blood 2018)

(*) Venetoclax in combinazione con rituximab è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfatica cronica che hanno ricevuto almeno una terapia precedente

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

La ricerca della mutazione BRAF V600E presente in circa il 90% dei casi può essere utile per distinguere le forme di HCL variante BRAF V600E negativa

TRATTAMENTO

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

Paziente sintomatico

- **FIT** Cladribina 0.14 mg/Kg sottocute al dì per 5 giorni, pentostatina
- **Gravidanza** interferon alfa
- Se neutropenia severa (N <200) iniziare IFN e poi alla salita dei neutrofili passare a cladribina

La valutazione della risposta dopo il trattamento con Cladribina deve essere eseguita non prima di quattro mesi, se RP possibile eseguire un secondo ciclo di Cladribina a distanza di sei mesi +/- Rituximab.

Terapia di II linea

Recidiva ≥ 2 anni ritrattamento con la terapia iniziale +/- Rituximab, Rituximab da solo se non indicati analoghi purinici

Recidiva ≤ 2 anni pentostatina +/- Rituximab, inserimento in studi clinici