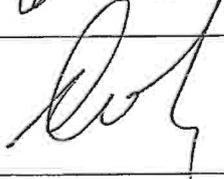
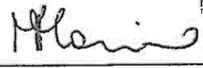


**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE
DEI DISORDINI LINFOPROLIFERATIVI**

Ed. 01		
Rev.	00	
Data	21-10-2021	
Redazione	Dr. Bruno Martino	
	Dr. sa Caterina Stellitano	
Verifica	Responsabile U.O.S.D. Governo Clinico e Risk Management	
	Direttore Ricerca e Governo dell'Eccellenza e della Qualità	
	Direttore Medico di Presidio	
Approvazione	Direttore Sanitario Aziendale	

Indice

Introduzione	3
• Obiettivi.....	3
• Classificazione.....	3
• Diagnosi.....	5
Sistemi di stadiazione	5
• Stadiazione Ann Arbor.....	6
• Stadiazione Lugano linfoma gastrico.....	7
• Stadiazione Linfoma Testicolo.....	7
• Stadiazione TNM Micosi Fungoide/SS.....	7
Valutazione della risposta	8
• Definizione (Cheson 1999,2007,2013).....	8
• Criteri.....	11
Inquadramento prognostico	12
• Generalità	
• Vedi sottotipo linfoma	
Linfoma di Hodgkin	13
• Generalità.....	13
• Inquadramento prognostico.....	13
• Trattamento Linfoma di Hodgkin a Predominanza Linfocitaria.....	14
• Trattamento Linfoma di Hodgkin Classico.....	14
Linfomi Non Hodgkin Indolenti	15
• Generalità.....	15
Linfomi Non Hodgkin Indolenti Non Follicolari	15
• Malattia di Waldenstrom.....	16
• Linfoma Linfoplasmocitoide senza CM- Marginale nodale-Malt non gastrico.....	17
• Linfoma Marginale Splenico.....	18
• Linfoma Malt gastrico.....	19
Linfoma Follicolare	20
• Generalità.....	20
• Inquadramento prognostico.....	20
• Trattamento prima linea.....	21
• Trattamento seconda linea.....	21
• Recidiva.....	22
Linfomi Aggressivi	24
• Generalità.....	24
• Inquadramento prognostico.....	24

Linfoma diffuso a grandi cellule Pz < 65 anni	26
• Inquadramento prognostico.....	26
• Trattamento prima linea.....	26
• Trattamento seconda linea.....	26
• Recidiva.....	26
Linfoma diffuso a grandi cellule Pz > 65 anni	26
• la valutazione geriatrica multidimensionale (VGM).....	26
• Terapia prima linea FIT.....	27
• Terapia prima linea UNFIT.....	28
• Terapia terza linea FRAIL.....	28
• Terapia seconda linea.....	28
• Terapia terza linea.....	28
Linfoma di Burkitt (BL)	29
• Generalità.....	29
• Inquadramento prognostico.....	29
• Trattamento.....	29
Linfoma primitivo del Mediastino (PMBCL)	29
• Generalità.....	29
• Trattamento.....	29
Linfomi primitivi dell'osso (PBoL)	30
• Generalità.....	30
• Trattamento.....	30
Linfomi primitivi del testicolo(PTL)	30
• Generalità.....	30
• Trattamento.....	30
Linfomi primitivi della mammella	30
• Generalità.....	30
• Trattamento.....	30
Linfomi primitivi del sistema nervoso centrale	31
• Generalità.....	31
• Inquadramento prognostico.....	31
• Trattamento.....	31
Linfomi mantellare	32
• Generalità.....	32
• Inquadramento prognostico.....	32
• Trattamento.....	32

Linfomi a cellule T.....	33
• Inquadramento prognostico.....	33
• Trattamento.....	34
Extranodal NK/T CELL LYMPHOMA, NASAL TYPE.....	35
Leucemia a cellule capellute.....	35

Introduzione

I disordini linfoproliferativi comprendono le leucemie croniche, i mielomi ed i linfomi. Sono entità patologiche distinte per origine, comportamento clinico, aspetti istopatologici e terapeutici.

I linfomi, la patologia più frequente, sono neoplasie che derivano dall'espansione clonale di cellule linfoidi B o T a livelli diversi del loro sviluppo maturativo-differenziativo. La trasformazione neoplastica di queste cellule avviene attraverso un processo a più tappe (multistep disease) che coinvolge oncogeni, protooncogeni e geni oncosoppressori. Il processo neoplastico si diffonde per continuità e/o per via linfatica e/o ematica ad organi linfoidi e non linfoidi, formando masse neoplastiche di varie dimensioni.

I linfomi sono suddivisi storicamente in due grandi categorie:

- linfomi di Hodgkin (HL)
- linfomi non Hodgkin (NHL)

Il tipo di linfoma è definito attraverso l'esame istologico del tessuto linfoide prelevato mediante biopsia: infatti si distinguono 4 sottotipi di Linfoma di Hodgkin e circa 60 sottotipi di Linfoma Non Hodgkin.

Per la precisa diagnosi di un linfoma o di un disordine linfoproliferativo sono necessari diversi fattori come la morfologia, immunofenotipo, caratteristiche molecolari, citogenetica ed informazioni cliniche. La diagnosi è quindi molto complessa e l'efficacia dei trattamenti, oggi molto evoluta, dipende dalla precisa definizione diagnostica e dal riconoscimento e definizione dei fattori di rischio.

Obiettivi

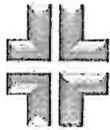
L'utilizzo di un PDTA ad uso interno per consentire la condivisione delle informazioni cliniche e la comunicazione tra i colleghi con lo scopo di rendere omogeneo l'iter di diagnosi, terapia ed il successivo periodo di follow-up del paziente affetto da disordine linfoproliferativo.

Classificazione istopatologia dei linfomi (WHO 2008)

Le classificazioni istologiche definiscono una serie di tipi istologici che hanno la loro controparte normale nei diversi stadi di maturazione delle cellule B e T del sistema linfatico. In questo modo vengono ad essere distinti linfomi derivanti da elementi precursori, e linfomi che originano da elementi periferici: questi ultimi vengono ulteriormente suddivisi sulla base del comportamento normale di cui tengono a riprodurre le caratteristiche morfologiche e biologiche.

Linfomi-sindromi linfoproliferative a cellule B

- Leucemia linfatica cronica/Linfoma a piccoli linfociti
 - Leucemia prolinfocitica B
 - Linfoma linfoplasmocitico
 - Linfoma splenico della zona marginale con o senza linfociti villosi
 - Linfoma della zona marginale extranodale del sistema linfatico associato alle mucose (MALT)
 - Linfoma della zona marginale nodale
 - Leucemia a tricoleucociti
 - Linfoma/leucemia a cellule B splenico, non classificabile
 - Tricoleucemia variante
 - Linfoma splenico diffuso della polpa rossa
 - Malattia delle catene pesanti
 - Malattia delle catene pesanti γ
 - Malattia delle catene pesanti μ
 - Malattia delle catene pesanti α
 - Linfoma follicolare
 - grado I-II-III A
 - grado III B
 - Linfoma centrofollicolare primitivo cutaneo
 - Linfoma mantellare
 - linfoma mantellare variante blastoide
 - linfoma mantellare altre varianti
 - Linfoma B diffuso a grandi cellule
 - variante ricca in cellule T
 - primitivo del SNC
 - primitivo cutaneo, tipo gamba
 - EBV positivo degli anziani
 - Linfoma B diffuso a grandi cellule associato ad infiammazione cronica
 - Granulomatosi linfomatoide
-
- Linfoma B a grandi cellule primitivo del mediastino
 - Linfoma B a grandi cellule intravascolare
 - Linfoma B a grandi cellule ALK positivo
 - Linfoma plasmoblastico
 - Linfoma B a grandi cellule in paziente con malattia di Castleman multicentrica HHV8 associata
 - Linfoma primitivo effusione



SERVIZIO
SANITARIO
REGIONALE



GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria



REGIONE CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

- Linfoma di Burkitt
 - Endemico (Africa Equatoriale)
 - Sporadico (resto del mondo)
 - Associato a stato di immunodeficienza (per lo più HIV)
- Linfoma B, non classificabile, con caratteristiche intermedie tra il linfoma B diffuso a grandicellule ed il linfoma di Burkitt
- Linfoma B non classificabile con caratteristiche intermedie tra il linfoma B diffuso a grandi cellule ed il linfoma di Hodgkin, variante classica
- Neoplasia plasmacellulare
 - MGUS
 - Mieloma Multiplo
 - Plasmocitoma solitario dell'osso
 - Plasmocitoma extraosseo
 - malattie da deposito delle immunoglobuline

Linfomi – sindromi linfoproliferative a cellule T

- Leucemia prolinfocitica T
- Leucemia linfocitica granulosa a grandi cellule T
- Disordine linfoproliferativo cronico delle cellule NK
- Leucemia aggressiva delle cellule NK
- Disordine linfoproliferativo a cellule T del bambino EBV correlato
 - disordine linfoproliferativo a cellule T del bambino EBV correlato sistemico
 - linfoma Hydroa vaccini-like
- Leucemia/linfoma a cellule T dell'adulto
- Linfoma extranodale a cellule NK/T, di tipo nasale
- Linfoma a cellule T di tipo enteropatia
- Linfoma epatosplenico a cellule T
- Linfoma a cellule T simile a pannicolite sottocutanea
- Micosi Fungoide
- Sindrome di Sezary
- Linfoma primitivo cutaneo a cellule T CD30 positivo
- Linfoma primitivo cutaneo a cellule T, sottotipi rari:
 - linfoma gamma-delta primitivo cutaneo
 - linfoma primitivo cutaneo dei linfociti T citotossici CD8 positivo epidermotropico
 - linfoma primitivo cutaneo dei linfociti T di piccole e medie dimensioni CD4 positivo
- Linfoma periferico a cellule T, non specificato
- Linfoma a cellule T angioimmunoblastico
- Linfoma anaplastico a grandi cellule ALK positivo
- Linfoma anaplastico a grandi cellule ALK negativo

Linfoma di Hodgkin

- Variante nodulare a predominanza linfocitaria
- Variante classica, sclerosi nodulare
- Variante classica, ricca in linfociti
- Variante classica, cellularità mista
- Variante classica, povera in linfociti

Disordini linfoproliferativi associati a stato di immunodeficienza

- Disordine linfoproliferativo associato a stato d'immunodeficienza primitiva
- Linfoma in HIV
- Disordine linfoproliferativo post trapianto (PTLD):
 - Iperplasia plasmacellulare e PTLD tipo infezione da mononucleosi
 - PTLD polimorfa
 - PTLD monomorfa
 - PTLD tipo linfoma di Hodgkin, variante classica
- Disordine linfoproliferativo associato a stato d'immunodeficienza su base iatrogena

Neoplasie degli istiociti e delle cellule dendritiche

- Sarcoma istiocitico
- Tumori di derivazione delle cellule di Langerhans:
 - Istiocitosi a cellule di Langerhans
 - Sarcoma a cellule di Langerhans
- Sarcoma a cellule dendritiche interdigitate
- Sarcoma a cellule follicolari dendritiche
- Altri rari sarcomi delle cellule dendritiche
- Xantogranuloma giovanile disseminato

➤ Diagnosi (Raccomandazioni Lugano 2013, Cheson et al 2013)

- La diagnosi di linfoma si basa su criteri morfologici, immunoistochimici, citofluorimetrici e, quando appropriato, su specifiche analisi molecolari.
- La diagnosi di linfoma deve essere fatta da patologici con esperienza nel settore.
- Un agoaspirato con ago fine (fine needle aspirate) è inadeguato per una diagnosi iniziale.
- Una biopsia incisionale o escissionale è necessaria per fornire al patologo materiale adeguato per una corretta e completa valutazione.
- Una agobiopsia può essere presa in considerazione quando una biopsia escissionale o incisionale non sono possibili.

SISTEMI DI STADIAZIONE DEI LINFOMI

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 intentocurativo 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 linfomalinfopiamacitico/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
- RNM 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 citofluorimetria 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.

Le procedure sopra riportate sono da eseguire 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 cambia la prognosi e/o terapia è auspicabile un iter diagnostico semplificato con omissione della PET e dello studio midollare.

Stadiazione secondo Ann Arbor

- **Stadio I:** interessamento di una singola regione linfonodale (I) o un singolo organo o sede extralinfonodale (IE); nei linfomi primitivi del *testicolo*, *mammella*, il coinvolgimento di entrambi gli organi senza interessamento linfonodale rimane uno stadio I
- **Stadio II:** interessamento di due o più regioni linfonodali situate dallo stesso lato del diaframma (II); oppure una o più regioni linfonodali e un organo/tessuto extralinfonodale (in forma localizzata e per contiguità) poste dallo stesso lato del diaframma (IIE)
- **Stadio III:** interessamento di più regioni linfonodali situate da entrambi i lati del diaframma (III); tale interessamento linfonodale può eventualmente associarsi a compromissione della milza (IIIs) e/o di un organo extralinfonodale (in forma localizzata per contiguità) o di entrambi queste sedi (IIIES)
- **Stadio IV:** interessamento diffuso o disseminato di una o più sedi extralinfonodali con o senza contemporanea compromissione linfonodale; l'interessamento di *fegato* o *midollo osseo* comporta sempre il collocamento della malattia in stadio IV

NB: Le sedi extranodali interessate vengono indicate con le lettere maiuscole: L (polmone), O (osso), H (fegato), M (midollo osseo), D (cute), S (milza), P (pleura), K (rene). Milza, timo, Waldeyer son oconsiderate sedi nodali.

NB: ogni stadio viene sottoclassificato in A e B a seconda dell'assenza o della presenza di almeno

uno dei seguenti sintomi:

- dimagrimento maggiore del 10% del peso corporeo nei 6 mesi precedenti la diagnosi
- febbre non imputabile a processi infettivi o altrimenti spiegata
- sudorazione non spiegata, specie se notturna

Il prurito non determina lo stato di B

Linfoma gastrico (classificazione di Lugano)

- **Stadio I:** linfoma confinato al tratto GI; lesione singola o multipla
- **Stadio II 1:** coinvolgimento linfonodale locale (linfonodi peri-gastrici o peri-intestinali)
- **Stadio II 2:** coinvolgimento dei linfonodi addominali a distanza (mesenterici, peri-aortici, peri-cavali, pelvici, inguinali)
- **Stadio II E:** infiltrazione della sierosa e degli organi o tessuti adiacenti; se c'è anche un coinvolgimento linfonodale aggiungere 1 o 2
- **Stadio IV:** interessamento GI associato a coinvolgimento dei linfonodi sopradiaframmatici

Stadiazione linfoma MALT dello stomaco (Zucca et al. Ann Oncol 20104)

Lugano staging system	Paris staging system	Tumour extension
Stage I = confined to the GI tract (single primary or multiple, non-contiguous)	T1m N0 M0 T1sm N0 M0 T2 N0 M0 T3 N0 M0	Mucosa Submucosa Muscularis propria Serosa
Stage II = extending into abdomen II ₁ = local nodal involvement II ₂ = distant nodal involvement	T1-3 N1 M0 T1-3 N2 M0	Perigastric lymph nodes More distant regional nodes
Stage II _f = penetration of serosa to involve adjacent organs or tissues	T4 N0-2 M0	Invasion of adjacent structures with or without abdominal lymph nodes
Stage IV = disseminated extranodal involvement or concomitant supra-diaphragmatic nodal involvement	T1-4 N3 M0 T1-4 N0-3 M1 T1-4 N0-3 M2 T1-4 N0-3 M0-2 BX T1-4 N0-3 M0-2 B0 T1-4 N0-3 M2 B1	Extra-abdominal lymph nodes And/or additional distant (non-continuous) gastrointestinal sites Or non-gastrointestinal sites Bone marrow not assessed Bone marrow not involved Bone marrow involvement

Linfoma testicolo

- *Stadio I*: interessamento solo testicolare (singolo testicolo od entrambi)
- *Stadio II*: coinvolgimento linfonodale della regione pelvica e/o paraortica
- *Stadio IV*: interessamento linfonodale sopradiaframmatico e/o di altri organi

TNM Micosi Fungoide

- T1a: chiazze < 10% della superficie corporea
- T1b: placche < 10% della superficie corporea
- T2a: chiazze > 10% della superficie corporea
- T2b: placche > 10% della superficie corporea
- T3: lesioni nodulo tumorali
- T4: eritrodermia generalizzata

N (linfonodi)

- N0: assenza di linfadenomegalie; la biopsia linfonodale (se eseguita) è negativa
- N1: presenza di linfadenomegalie
- N2: assenza di linfadenomegalie, ma la biopsia linfonodale è positiva

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

- N3: presenza di linfadenomegalie con biopsia linfonodale positiva

M (visceri)

- MO: assente interessamento viscerale
- M1: interessamento viscerale

B (sangue periferico)

- B0: linfociti nel sangue con le caratteristiche delle cellule di Sezary < 5%
- B1: linfociti nel sangue con le caratteristiche delle cellule di Sezary > 5% ma < 1 x 10⁹/L
- B2: linfociti nel sangue con le caratteristiche delle cellule di Sezary ≥ 1 x 10⁹/L

Stadiazione ISCL/EORTC modificata della MF e SS

Table 7. ISCL/EORTC revision to the staging of mycosis fungoides and Sézary syndrome

	T	N	M	B
IA	1	0	0	0,1
IB	2	0	0	0,1
II	1,2	1,2	0	0,1
IIB	3	0-2	0	0,1
III	4	0-2	0	0,1
IIIA	4	0-2	0	0
IIIB	4	0-2	0	1
IVA ₁	1-4	0-2	0	2
IVA ₂	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0-3	1	0-2

CRITERI DI VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA NEI LINFOMI E SINDROMI LINFOPROLIFERATIVE

➤ **Cheson 1999**

Risposta completa (RC).

- 1) Linfadenomegalie/masse: completa scomparsa di tutte le sedi documentabili di malattia a livello clinico e radiologico, scomparsa dei sintomi correlati alla malattia (se presenti prima del trattamento), normalizzazione di marcatori laboratoristici di malattia (es-LDH).
- 2) Regressione delle linfadenomegalie a valori normali (≤ 1.5 cm nel maggior diametro trasverso per linfonodi > 1.5 cm pre-terapia); linfadenomegalie pre-terapia del diametro asse maggiore di 1.1-1.5 cm devono divenire ≤ 1 cm nel loro maggior diametro trasverso o devono avere una riduzione $> 75\%$ della somma dei prodotti dei diametri maggiori.
- 3) La milza se considerata ingrandita pre-terapia (sulla base di una valutazione TAC) devono tornare normali e non risultare palpabili. Tuttavia la valutazione della splenomegalia non è sempre dirimente in quanto una milza di dimensioni normali può ancora contenere linfoma e viceversa una milza può risultare ingrandita per motivi diversi. In ogni caso ogni eventuale nodulo macroscopicamente evidente pre terapia non deve essere più presente.
- 4) Fegato ed altri organi: In modo analogo alla milza, altri organi considerati ingranditi a causa del coinvolgimento linfomatoso devono ritornare a misura normale ed ogni eventuale nodulo macroscopicamente evidente pre terapia non deve essere più presente.
- 5) Midollo osseo: scomparsa dell'infiltrato linfomatoso (quando presente inizialmente) alla valutazione istologica post-terapia. NB la BOM per essere idonea deve essere di almeno 20 mm

Risposta completa non confermata (RCu)

Include i pazienti che soddisfano i criteri 1 e 3 della RC ma con una o più delle seguenti caratteristiche:

- residuo linfonodale > 1.5 cm nel maggior diametro trasverso con riduzione $> 75\%$ della somma dei prodotti dei diametri maggiori; singoli linfonodi precedentemente confluenti devono avere una

riduzione della somma dei prodotti dei diametri maggiori > 75% se confrontati con la massa originale

- valutazione midollo osseo non ben determinata (incremento numero o dimensione di aggregati senza atipie citologiche o di organizzazione midollare

Risposta parziale (RP)

1) $\geq 50\%$ riduzione nella somma dei prodotti dei diametri di fino a 6 delle principali

linfoadenomegalie/masse; la selezione delle lesioni da valutare per la risposta deve basarsi su: a) lesioni misurabili su 2 diametri perpendicolari; b) se possibile in regioni corporee diverse; c) devono includere il mediastino ed il retroperitoneo quando coinvolti.

2) Non deve essere osservato un aumento delle dimensioni dei linfonodi, fegato, milza

3) Noduli epatici o splenici devono essere per almeno il 50% nella somma dei prodotti dei diametri

4) Con l'eccezione di noduli epatici e splenici, l'interessamento di altri organi è considerato come valutabile ma non misurabile

5) la valutazione del midollo osseo non è rilevante ai fini della valutazione di una RP (vedi punto 4)

6) Non comparsa di nuove sedi di interessamento della malattia.

Malattia stabile (SD)

Risposta < a parziale in assenza di segni di progressione

Ricaduta (per pazienti in RC/RCu)

1) Comparsa di nuova lesione o incremento $\geq 50\%$ nella misura di una precedente sede di malattia

2) incremento $\geq 50\%$ del maggior diametro di ogni precedente nodulo identificato con diametro trasverso > 1 cm o nella somma dei prodotti dei diametri di più di un nodulo

Progressione (per pazienti in RP o non responsivi)

1) Comparsa di ogni nuova lesione durante o dopo la terapia

2) Incremento $\geq 50\%$ dal nadir nella somma dei prodotti dei diametri di qualsiasi area di interessamento nodale nei pazienti in RP o non responsivi

➤ **Cheson 2007 – Definizione risposta**

Risposta completa (RC).

1) Linfadenomegalie/masse: completa scomparsa di tutte le sedi documentabili di malattia e/o dei sintomi correlati alla malattia (se presenti prima del trattamento).

Valutazione di tessuto residuo post trattamento:

- per istotipi di linfoma normalmente FDG avidi: PET negativa
- per istotipi di linfoma con variabile grado di FDG avidità o con FDG avidità non conosciuta all'esordio: per la valutazione della risposta ci si basa ancora sulla TAC tradizionale. In

particolare, una RC presuppone una regressione delle linfadenomegalie a valori normali alla valutazione (≤ 1.5 cm nel maggior diametro trasverso per linfonodi > 1.5 cm pre-terapia); linfadenomegalie pre-terapia del diametro asse maggiore di 1.1-1.5 cm e asse minore > 1 cm devono divenire < 1 cm (asse minore) dopo trattamento

2) Fegato e milza se considerati ingranditi pre-terapia (sulla base di una valutazione clinica o TAC) devono tornare normali. Tuttavia la valutazione della splenomegalia non è sempre dirimente in quanto una milza di dimensioni normali può ancora contenere linfoma e viceversa una milza può risultare ingrandita per motivi diversi.

3) Midollo osseo: scomparsa dell'infiltrato linfomatoso (quando presente inizialmente) alla valutazione istologica post-terapia. NB la BOM per essere idonea deve essere di almeno 20 mm

Risposta parziale (RP)

1) $\geq 50\%$ riduzione nella somma dei prodotti dei diametri (SPD) di fino a 6 delle principali linfadenomegalie/masse; la selezione delle lesioni da valutare per la risposta deve basarsi su: a) lesioni misurabili su 2 diametri perpendicolari; b) se possibile in regioni corporee diverse; c) devono includere il mediastino ed il retroperitoneo quando coinvolti.

2) Non deve essere osservato un aumento delle dimensioni dei linfonodi, fegato, milza

3) $\geq 50\%$ nella somma dei prodotti dei diametri (SPD) di noduli epatici o splenici o, per noduli singoli, nel maggiore diametro trasverso

4) Non comparsa di nuove sedi di interessamento della malattia.

5) TAC-PET

- per istotipi di linfoma normalmente FDG avidi: PET positiva in almeno una sede di malattia
- per istotipi di linfoma con variabile grado di FDG avidità o con FDG avidità non conosciuta:
valutazione TAC tradizionale

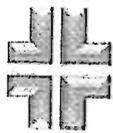
Malattia stabile (SD)

- 1) Criteri di RC o RP non raggiunti in assenza di segni di progressione
- 2) per istotipi di linfoma normalmente FDG avidi: PET positiva nelle sedi iniziali di malattia in assenza di nuove aree di coinvolgimento linfomatoso
- 3) per istotipi di linfoma con variabile grado di FDG avidità o con FDG avidità non conosciuta: non modificazioni delle lesioni alla valutazione TAC tradizionale

Ricaduta (per pazienti in RC)/Progressione (per pazienti in RP o SD)

Vengono considerati "abnormal" linfonodi che presentano una asse maggiore > 1.5 cm a prescindere dalle dimensioni dell'asse minore. Se un linfonodo ha un asse maggiore di 1.1-1.5 cm, deve essere considerato "abnormal" solo se il suo asse minore è > 1 cm. Linfonodi $\leq 1 \times 1$ cm non vengono considerati come espressione di ricaduta o progressione.

- 1) Comparsa di nuova lesione > 1.5 cm durante o dopo la terapia (anche se altre lesioni risultano in riduzione)
- 2) $\geq 50\%$ incremento nella somma dei prodotti dei diametri (SPD) di qualsiasi area di interessamento nodale od extranodale. Per essere considerato espressione di progressione, un linfonodo con un diametro dell'asse minore < 1 cm deve ingrandirsi di $\geq 50\%$ e ad una misura $\geq 1.5 \times 1.5$ cm.
- 3) $\geq 50\%$ incremento dell'asse maggiore di un qualsiasi linfonodo inizialmente identificato con asse minore > 1 cm.
- 4) Le lesioni devono risultare PET + per istotipi di linfoma normalmente FDG avidi, tranne nei casi



in cui la lesione è troppo piccola (< 1.5 cm lungo l'asse maggiore con esame TAC)

Criteri di definizione di PET negatività: confronto tra la captazione dell'FDG del tessuto in esame (linfonodo o altro) con quella della regione anatomica contro-laterale, epatica e mediastinica

Criteri di risposta Lugano 2013 (Cheson JCO 2014)

The current recommendation is to use the Deauville 5-point scale.

Score 1	No captazione FDG
Score 2	Captazione FDG \leq mediastino
Score 3	Captazione FDG > mediastino ma < fegato
Score 4	Captazione FDG lievemente > fegato
Score 5	Captazione FDG molto > al fegato o comparsa di nuove sedi di malattia

➤ CRITERI DI RISPOSTA

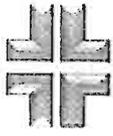
Valutazione risposta intermedia

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 del Linfoma di Hodgkin)
- PET/TAC nei NHL aggressivi vi è indicazione nei trials clinici

Valutazione della risposta finale ad un trattamento:

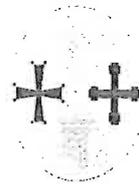
- Esame obiettivo e valutazione performance status (ECOG) e assenza di sintomi
- esami ematochimici di routine comprendenti emocromo, VES, LDH, funzionalità renale ed epatica, QPE, dosaggio Ig,
- Esami radiologici



S ERVIZIO
S ANITARIO
R EGIONALE



GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria



REGIONE CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

- 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 collo, 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 specifico

Valutazione alla recidiva

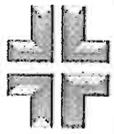
Se si ipotizza un approccio terapeutico con intento curativo e non contenitivo e/o palliativo la malattia deve essere studiata con le stesse modalità indicate alla diagnosi

CLASSIFICAZIONE DEL RISCHIO DEI LINFOMI

PROGNOSI

Una volta effettuata la diagnosi, il paziente deve essere sottoposto a differenti esami clinico-strumentali al fine di stabilire lo stadio della malattia (cioè la sua estensione) e di individuare i fattori prognostici.

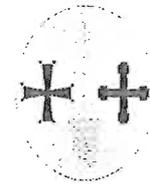
I fattori prognostici vengono utilizzati per calcolare l'**indice prognostico** che varia a seconda del tipo di linfoma. (Vedi i vari tipi linfoma)



SERVIZIO
SANITARIO
REGIONALE



GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria



REGIONE CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

LINFOMA DI HODGKIN

Il linfoma di Hodgkin è un tumore del sistema linfatico, origina cioè dai linfociti B presenti in linfonodi, milza, midollo osseo, sangue e numerosi altri organi che hanno il compito di difendere l'organismo dalle malattie. La diagnosi viene eseguita mediante l'asportazione di solito un linfonodo per eseguire l'esame istologico. L'aspetto istologico è caratterizzato dalla presenza delle cellule di Reed-Sternberg e cellule di Hodgkin, che rappresentano il 2-3% e sono circondate da una moltitudine di cellule infiammatorie normali. Le cellule neoplastiche sono CD30.

È un tumore relativamente raro. Circa 4 persone ogni 100.000 abitanti contraggono il linfoma di Hodgkin che rappresenta circa lo 0,5% di tutti i casi di tumore diagnosticati. Tuttavia è uno dei tumori più frequenti nella fascia di età tra i 15 e i 35 anni. La sua incidenza è in aumento, in Europa si è rilevato un incremento del 22% nel decennio dal 2003 al 2014 e sono stati diagnosticati circa 17.600 nuovi casi nel 2012, e circa 66.000 nuovi casi nel mondo nello stesso anno, ma la mortalità è in diminuzione.

Istologicamente viene suddiviso in due grandi gruppi, che è importante distinguere perché possono richiedere trattamenti diversi:

- classico, rappresenta il 95% circa di tutti i casi
- a predominanza linfocitica, il restante 5%.

Dopo la diagnosi in base alla storia clinica ed allo stadio i pazienti vengono definiti in 2 categorie:

- Stadio limitato
- Stadio avanzato

La possibilità di guarigione è alta (80-85%). La scelta del trattamento dipende dall'istologia, stadio, prognosi e caratteristiche del paziente.

INQUADRAMENTO PROGNOSTICO

Indice di Hasenclever

Fattori di rischio (ad ogni fattore si attribuisce 1 punto):

1. albumina < 40 g/L
2. Hb < 105 g/L
3. sesso maschile
4. 45 anni
5. stadio IV
6. leucociti $\geq 15 \times 10^9/L$
7. linfociti < $0.6 \times 10^9/L$ o < 8%

	N. fattori	Frequenza	DFS a 5 aa
Prognosi buona	0-2	60%	
Prognosi cattiva	3-7	40%	
	0-1	29%	79%
	0-2	58%	74%
	0-3	81%	70%
	2-7	71%	60%
	3-7	42%	55%
	4-7	19%	47%

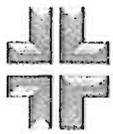
Valutazione per gli stadi localizzati I e II se Favorevole o Sfavorevole (secondo EORTC):

Unfavorable

- CS ≥ 4 nodal areas involved or
- Age \geq years or 2 or
- ESR ≥ 50 , No B symptoms or
- ESR ≥ 30 , B symptoms or
- MT ratio ≥ 0.35

Favorable

- None of the above



SERVIZIO
SANITARIO
REGIONALE



GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria



REGIONE CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

TRATTAMENTO 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: R-CHOP/ R-ABVD

➤ TERAPIA DI SECONDA LINEA

- Se possibile: ripetere biopsia per trasformazione
- Recidiva asintomatica: Watch and wait
- Pazienti sintomatici Giovani: Rituximab + Chemioterapia +/- ASCT
- Altri casi: R-Bendamustina, Rituximab monoterapia (off label)

TRATTAMENTO LINFOMA DI HODGKIN CLASSICO

TERAPIA PRIMA LINEA PAZIENTE GIOVANE

- **Stadio I – II favorevoli** 2 cicli ABVD + RT involved-site 20 Gy . Possibile, in casi selezionati con possibile dubbio di tossicità acuta a tardiva da RT, esecuzione di 3 ABVD e omissione della RT (se PET negativa al termine dei cicli ABVD).
- **Stadio I – II sfavorevoli**: 4 cicli ABVD + RT involved-site 30 Gy - Interim PET dopo 2 cicli: Se PET2 + (DS 4-5) shift a e-BEACOPP o BeGEV, da valutare in base al caso.
- **Stadi IIB-III-IV**: 6 cicli ABVD + RT involved-site 30 Gy su localizzazioni bulky iniziali se residuo PET+

TERAPIA PRIMA LINEA PAZIENTE ANZIANO

- **FIT**: trattamento analogo ai giovani
- **Unfit**: MBVD (off label), ABVD low dose, VEPEMB, C-MOPP oppure Brentuximab +AVD (Rimborsabilità settembre 2021)

TERAPIA SECONDA LINEA PAZIENTE GIOVANE

Recidiva localizzata tardiva: considerare ABVD (valutando dose cumulativa antraciclina) + RT

Recidiva estesa e/o precoce: BEGEV 4 cicli (controllo TC/PET dopo 2 cicli e al termine dei 4 cicli): PET negativa: ASCT
PET positiva: Brentuximab

se PET+ persistente: BV+ Bendamustina , anti PD1 e/o RT

ASCT

Considerare trapianto allogenico

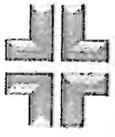
Consolidamento BV secondo indicazioni nei pazienti ad alto rischio

Recidiva post ASCT :

- Brentuximab allogenico
- In caso di persistenza Anti PD1
- Allogenico
- Studi clinici

Recidiva post allogenico:

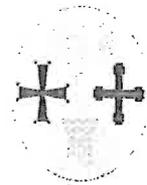
- Brentuximab
- Bendamustina
- Inserimento in studi clinici



SERVIZIO
SANITARIO
REGIONALE



GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria



REGIONE CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

TERAPIA SECONDA LINEA PAZIENTE ANZIANO

Tener conto se FIT/UNFIT/FRAIL

- Chemioterapia ad intensità ridotta
- Inserimento in studi clinici
- Brentuximab
- Bendamustina
- Anti PD1

LINFOMI NON HODGKIN INDOLENTI

Vengono al momento riconosciuti circa 60 tipi di linfoma non Hodgkin, ognuno con proprie caratteristiche biologiche e comportamento clinico. Nell'intento di semplificare, si possono suddividere in due categorie cliniche: quelli "aggressivi" e quelli "indolenti". Gli aggressivi hanno una crescita rapida, pertanto danno sintomi precocemente. Gli indolenti invece si sviluppano lentamente e possono rimanere misconosciuti per lunghi periodi di tempo.

Le forme più frequenti di linfoma indolente sono:

- Linfoma follicolare (FL)
- Linfomi indolenti non- follicolari

LINFOMI NON HODGKIN INDOLENTI NON FOLLICOLARI

Comprendono diverse entità. Il trattamento dovrebbe essere iniziato se presente almeno uno dei seguenti criteri che definiscono la malattia attiva o in caso di presenza di sintomi

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

Inquadramento Prognostico

Indice di rischio Macroglobulinemia di Waldenstrom

(Morel et al. Blood 2009;113:4163)

Fattori di rischio :

- età > 65 anni
- livelli di Hb \leq 115 g/L
- livelli di piastrine \leq 100 x 10⁹/L
- beta 2M > 3 mg/L
- CM IgM > 70 g/L

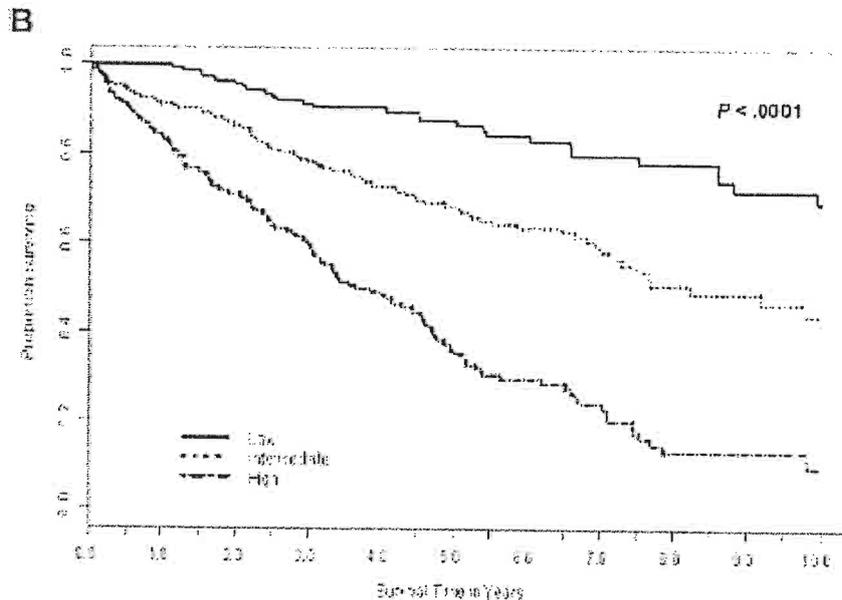
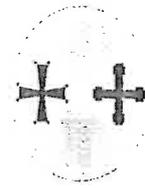
NB: età > 65 anni fa da solo rischio intermedio

Rischio	Numero fattori di rischio
Basso	0-1
Intermedio	2
Alto	\geq 3

Table 4. The new International Prognostic Scoring System for symptomatic Waldenström macroglobulinemia requiring therapy

Stratum	Score	Total no. (%) of patients	Failed. no.	Median survival, mo	Percentage		Hazard ratio
					0.95 LCL	0.95 UCL	
Low	0 or 1 (except age)	155 (27)	38	142.5	120.3	195.7	1
Intermediate	age or 2	216 (39)	97	98.5	81.7	137.2	2.36
High	\geq 3	203 (35)	134	43.5	26.5	55.1	6.61

LCL indicates lower confidence limit and UCL upper confidence limit.



Trattamento Malattia di Waldenstrom

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

Determinazione MYD88 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.

Indicazioni al 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_109/L, IgM levels > 6000 mg/L.

Trattamento di PRIMA 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) e/o pazienti unfit: solo Rituximab 4+4 dosi.

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 + Desametasone 20 mg g1) x 6 cicli, BR x 4-6 cicli
- UNFIT RCD x 6 cicli, Rituximab x 8 dosi, Chloambucil 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 + Desametasone 20 mg g1 ogni 21 giorni
- RB: Rituximab 375 mg/mq + Bendamustina 90mg/mq g1 e 2 ogni 28 giorni.

Trattamento di II LINEA

- 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/allogeneico e impiego di nuovi farmaci in protocollo

LINFOMA LINFOPLASMOCITOIDE SENZA CM-MARGINALE NODALE-MALT non gastrico

TRATTAMENTO DI PRIMA LINEA

- Pazienti asintomatici: Watch and Wait
- Stadi localizzati: RT involved-site 24 Gy
- Stadi avanzati: R-Bendamustina, R-FC, R-Chlorambucil, R-CVP

TRATTAMENTO DI SECONDA LINEA

- R-Benda, R-Fludara, Rituximab, R-CVP, R-Chlorambucil

TRATTAMENTO > SECONDA LINEA

ASCT per pazienti giovani a cattiva prognosi

LINFOMA MARGINALE SPLENICO

INQUADRAMENTO PROGNOSTICO

Indice di rischio linfoma marginale splenico

Fattori di rischio :

- livelli di Hb < 120 g/L
- concentrazioni sierica di LDH aumentata
- albumina < 35 g/L

Rischio	Numero fattori di rischio
Basso	0
Intermedio	1
Alto	≥ 2

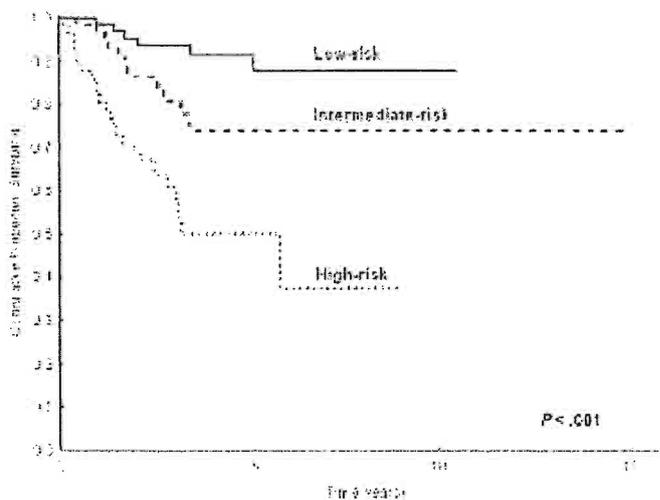


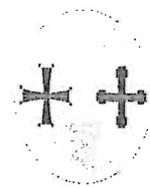
Figure 2. CSS of 233 patients with splenic MZL according to the 3 categories of the prognostic model.

TRATTAMENTO 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 biptico, criteri WHO
- Ricerca HP e traslocazione t(11;18)
- EGDS, ecoendoscopia, TAC collo, torace ed addome
- Biopsia osteomidollare
- MALT IPI (età > 70, LDH elevato, Stadio III/IV)

TRATTAMENTO DI PRIMA PRIMA 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 25 Gy (1,8 Gy/die per 14 sedute)
- Eradicazione HP e R-Chlorambucil, 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).

FOLLOW-UP

HP- linfoma in remissione

- EGDS + biopsie ogni 6 mesi per 1 anno
- EGDS + biopsie ogni 12-18 mesi.

TERAPIA SECONDA LINEA

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

LINFOMI NON – HODGKIN FOLLICOLARI

Il linfoma follicolare è la forma più comune tra i linfomi indolenti. Rappresenta il 30% di tutti i linfomi. Istologicamente vengono classificati in base al numero dei centroblasti (vedi tabella). Il follicolare di grado IIIB è considerato come un linfoma aggressivo.

Grade	Description
1	≤5 blasts/HPF
2	6-15 blasts/HPF
3A	>15 blasts/HPF, centroblasti with intermingled centrocytes
3B	>15 blasts/HPF, pure sheets of blasts.

FL, follicular lymphoma; HPF, high-power field.

Reprinted from Swerdlow et al.² with permission.

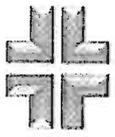
INQUADRAMENTO PROGNOSTICO

Indice FLIPI (linfomi non Hodgkin follicolari) (Blood 2014)

Rischio	Numero fattori di rischio
Basso	0-1
Intermedio	2
Alto	≥ 3

Fattori di rischio FLIPI:

- età ≥ 60 anni
- III-IV



SERVIZIO
SANITARIO
REGIONALE



GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria



REGIONE CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

- livelli di Hb < 120 g/L
- concentrazioni sierica di LDH aumentata
- numero di localizzazioni nodali > 4 (vedi figura)

Indice FLIPI-2 (linfomi non Hodgkin follicolari) (JCO 2009)

Fattori di rischio FLIPI:

- età ≥ 60 anni
- interessamento midollo osseo
- livelli di Hb < 120 g/L
- concentrazioni sierica di beta 2 M aumentata
- diametro longitudinale della linfadenomegalia più grande > 6 cm

Valutazione secondo PRIMA-IPI:

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)

Tumour burden in accordo con criteri GELF (Solal Celigny JCO 1998).

I pazienti presentano un *high tumour burden* in presenza di almeno uno dei seguenti fattori di rischio

- sintomi sistemici
- >3 linfonodi >3cm o una massa maggiore di 7cm)
- malattia extra-nodale
- citopenia dovuta all'invasione del midollo
- coinvolgimento della milza (≥16 cm rilevata con TAC)
- fase leucemica
- versamenti sierici
- coinvolgimento sintomatico o a rischio di vita di organi
- progressione rapida del linfoma
- aumento della LDH

TRATTAMENTO LINFOMA FOLLICOLARE LOCALIZZATO (STADIO I-IIA LIMITATO)

PRIMA LINEA:

- IF-RT 24 Gy in 12 sedute

SECONDA 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 Watch and Wait nei pazienti con ridotta aspettativa di vita per comorbidità o con controindicazioni alla terapia

LINFOMA FOLLICOLARE AVANZATO con LOW TUMOR BURDEN

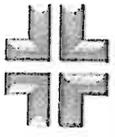
- Watch and Wait
- Rituximab settimanale da solo per 8 dosi

LINFOMA FOLLICOLARE AVANZATO

CRITERI PER INIZIARE LA 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

LINFOMA FOLLICOLARE AVANZATO



SERVIZIO
SANITARIO
REGIONALE



GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria



REGIONE CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

TERAPIA PAZIENTI GIOVANI (<65 ANNI)

PRIMA LINEA

- 6 R-CHOP21 + 2R + R di mantenimento q2m x 2 anni
- 6 R-Bendamustina + 2 R (gradi 1-2) + R di mantenimento q2m x 2 anni
- Rituximab settimanale per 8 dosi da solo + R di mantenimento q2m x 2 anni se controindicazione alla chemioterapia

SECONDA LINEA

RECIDIVA LOCALIZZATA:

- considerare RT

RECIDIVA SISTEMICA

Recidiva sistemica < 24 mesi con indicazione a trattamento

- 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

Recidiva sistemica >24 mesi con indicazione a trattamento:

- Autologo in casi selezionati
- Considerare ritrattamento con schema di 1^a linea se recidiva tardiva
- R-Bendamustina (se Benda naïve) o regimi contenenti Fludarabina o R-CHOP 4-6 cicli ± 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

TERZA 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

Non eleggibili ad AlloSCT:

- GA-Bendamustina se R-refractory + GA mantenimento q2m x 2 anni
- Idelalisib
- Zevalin

- Inclusione in studi clinici

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

PRIMA LINEA ANZIANI

FIT:

- 6 R-Bendamustina/R-CHOP + 2R + R di mantenimento q2m x 2 anni
- 4 R-BM + 4R + R di mantenimento q2m x 2 anni
- R-CVP x 8 se 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

SECONDA LINEA E OLTRE ANZIANI:

FIT:

- GA-Bendamustina (se R refractory e >24 mesi da precedente trattamento con Bendamustina) + GA di mantenimento q2m x 2 anni
- 4-6 cicli R-chemioterapia ± Zevalin + R di mantenimento q3m x 2 anni
- Idelalisib

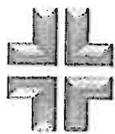
UNFIT o FRAIL:

- 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
- RT 4 Gy 2+2

Obinutuzumab + chemioterapia + Obinutuzumab di mantenimento: alla luce dei risultati del trial randomizzato Gallium.

LINFOMI AGGRESSIVI

Il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) costituisce il 30%-58% di serie di linfomi non-Hodgkin. L'incidenza in Europa è 3,8/100 000/anno. L'incidenza aumenta con l'età e varia notevolmente in tutta Europa. Una storia familiare di linfoma, autoimmune malattia, infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), sieropositività del virus



dell'epatite C (HCV), un'elevata massa corporea da giovane adulti e alcune esposizioni professionali sono state identificate come rischio fattori di DLBCL. Negli ultimi anni ci sono stati importanti miglioramenti della sopravvivenza per DLBCL in tutte le regioni europee. Oggi, grazie allo sviluppo delle conoscenze molecolari, questi tumori sono clinicamente e biologicamente molto eterogenei. La maggior parte dei DLBCL ha origine nei linfonodi, ma $\leq 40\%$ inizialmente presente in siti extranodali con coinvolgimento di molti organi e tessuti come il tratto gastrointestinale, sistema nervoso centrale, testicolo, mammella ecc.

La diagnosi deve essere completa non solo con la morfologia e l'immunofenotipo ma con l'aggiunta delle analisi molecolari utili per la scelta terapeutica. Infatti la cellula di origine e le alterazioni molecolari con riarrangiamento e/o sovraespressione di alcuni geni consentono di identificare linfomi con comportamento e caratteristiche di maggiore aggressività.

LINFOMA A GRANDI CELLULE B -INQUADRAMENTO PROGNOSTICO

International Prognostic Index (IPI) > 60 aa

Fattori di rischio:

- età > 60 anni
- performance status (ECOG) ≥ 2
- stadio III-IV
- concentrazione sierica di LDH aumentata
- numero di localizzazioni extranodali > 1

Rischio	Numero fattori di rischio	% pts	OS a 4 anni
Basso	0-1	28	82%
Basso-intermedio	2	27	81%
Alto-intermedio	3	21	49%
Alto	4-5	24	59%

IPI age adjusted per \leq età 60 anni

Fattori di rischio: solo 3 fattori di rischio

- performance status (ECOG) ≥ 2
- stadio III-IV
- concentrazione sierica di LDH aumentata

Rischio	Numero fattori di rischio
Basso	0
Basso-intermedio	1
Alto-intermedio	2
Alto	3

R-IPI (Sehn Blood 2007)

Fattori di rischio:

- età > 60 anni
- performance status (ECOG) \geq 2
- stadio III-IV
- concentrazione sierica di LDH aumentata
- numero di localizzazioni extranodali > 1

Rischio	Numero fattori di rischio	% pts	OS a 4 anni
Molto buono	0	10	94%
Buono	1-2	45	79%
Basso	3-5	45	55%

Central Nervous System International Prognostic Index (CNS-IPI)

Fattori di rischio:

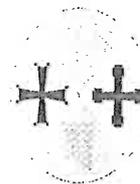
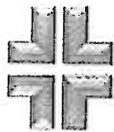
- età > 60 anni
- LDH > normale
- ECOG Performance Status > 1
- stadio III-IV
- coinvolgimento > 1 sede extranodale
- coinvolgimento renale e/o surrenalico

Gruppi di rischio:

- Score 0-1 basso rischio
- Score 2-3 rischio intermedio
- Score 4-5-6 alto rischio

PROFILASSI SNC:

- Alla diagnosi eseguire puntura lombare diagnostica con chimico-fisico, citologico e citoflussimetria nei pazienti ad alto rischio CNS-IPI.
- Nei pazienti ad alto rischio CNS-IPI > 4, soprattutto con profilo di cellula di origine ABC/non-GCB, 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:



- < 65 anni, FIT, preferibilmente Rituximab-CHOP x 6 cicli + 2 Rituximab, seguiti da 2 cicli di Mtx 3-3.5 g/mq
- 65 anni, FIT, preferibilmente Rituximab-CHOP x 6 cicli + 2 Rituximab, seguiti da 2 cicli di Mtx 1.5 g/mq
- 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
- Nei pazienti UNFIT: schemi chemioimmunoterapici contenenti methotrexate e/o ARAC.

LINFOMA A GRANDI CELLULE B: TERAPIA GIOVANI < 65 ANNI

PRIMA LINEA (restaging dopo 4 cicli):

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

oppure

- R-CHOP21 x 4 + 2 Rituximab

aa-IPI 1

- R-CHOP-21 x 6 +/- RT 30 Gy su sede bulky (36 Gy se residuo PET+). E' possibile omettere RT se PET negativa.

aa-IPI 2-3

- R-CHOP-21 x 6 + 2 R +/- RT

- RT raccomandata su residui isolati PET + e su localizzazioni extranodali quali testicolo, mammella, osso se monostotico
- 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.

SECONDA LINEA: REFRAATTARIO/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

TERZA LINEA:

- CART cells
- Allotrapianto
- Lenalidomide (648)
- Pixantrone (III o IV linea, non indicato in linee successive di trattamento)
- R-Gemox
- Inserimento in protocolli clinici

Terapia CAR-T: nel linfoma a grandi cellule B recidivato/refrattario dopo 2 o più linee di terapia, con età < 70 anni ed in base ai criteri di eleggibilità

LINFOMA A GRANDI CELLULE B: TERAPIA ANZIANI > 65 ANNI

In ambito geriatrico è stato ideato uno strumento, la valutazione geriatrica multidimensionale (VGM) utile a valutare la qualità della vita dell'anziano, al fine di migliorarla con interventi adeguati. Dal momento che la popolazione geriatrica da un punto di vista clinico è altamente eterogenea e mal definibile dalla sola età cronologica, la valutazione geriatrica multidimensionale provvede a definire una età biologica attraverso la determinazione delle riserve funzionali, delle capacità residue fisiche, funzionali e cognitive.

La VGM prende in considerazione diversi aspetti delle condizioni generali dei pazienti: la disabilità fisica, funzionale, le condizioni di nutrizione, lo stato psicosociale e depressivo. Infatti la scala di Karnosky del Performance Status (PS) è uno strumento che ha applicazione limitata nell'ambito geriatrico.

La coesistenza di più comorbidità che contribuiscono ad alcune limitazioni funzionali, è un esempio della difficoltà nell'applicare il PS.

Per questo motivo sono state create due scale che descrivono l'attività quotidiana:

- la scala dell'attività di base della vita quotidiana (ADL) creata dal Katze
- la scala delle attività strumentali della vita quotidiana (IADL) creata da Lawton

Nella ADL si prendono in considerazione le seguenti attività: lavarsi, vestirsi, eseguire le

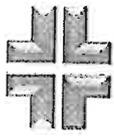
funzioni corporali, trasferirsi, alimentarsi;

invece

la IADL considera le seguenti attività: l'uso del telefono, la spesa, la preparazione del cibo, la pulizia della casa, l'uso di mezzi di trasporto, la responsabilità dei trattamenti terapeutici, la gestione del denaro.

Alcuni studi finora condotti in oncologia, hanno dimostrato che nell'ambito della VGM le due scale (ADL, IADL) sono più appropriate che il PS nel definire i deficit funzionali nell'anziano.

Vista la necessità di uno strumento utilizzabile nella pratica quotidiana viene utilizzata una VGM modificata che tenga conto delle due scale: ADL, IADL e della scala di comorbidità CIRS solo nei pazienti di età superiore ai 70 anni. Attraverso questo strumento i pazienti vengono definiti FIT, UNFIT e FRAIL.



Misura	FIT	UNFIT	FRAIL
ADL	6	5*	≤ 4*
IADL	8	7-6*	≤ 5*
CIRS	0 score = 3-4 < 5 score = 2	0 score = 3-4 5-8 score = 2	1 score = 3-4 > 8 score = 2
Età		≥ 80 fit	≥ 80 unfit

PRIMA 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
- oppure
- R-CHOP21 x 4 + 2R

IPI 1

- 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

RT raccomandata su residui isolati PET

PRIMA 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

PRIMA LINEA FRAIL:

- Sostituzione della doxorubicina con etoposide
- Terapia palliativa con citostatici per os

- Inclusione in protocolli clinici

SECONDA 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

TERZA LINEA:

- Pixantrone (III o IV linea, non indicato in linee successive di trattamento)
- Palliazione

DLBCL AGGRESSIVI, double/triple hit

I linfomi con riarrangiamento di *MYC* insieme a quello di *BCL2* e/o *BCL6*, cioè linfomi linfomi double-hit (DH) o triple-hit (TH) a seconda del numero di lesioni molecolari identificate sono considerati più aggressivi e necessitano un trattamento diverso rispetto i normali DLBCL. La definizione viene eseguita mediante test citogenetico e non immunocitochimico. La metodica di elezione per l'identificazione dei riarrangiamenti di *MYC*, *BCL2* e *BCL6* è la FISH.

PRIMA LINEA:

- Se FISH positiva solo per *myc*: trattamento come DLBCL classico
- Se double/triple hit (FISH positiva per *myc* e per *bcl2 +/- bcl6*), trattare come linfoma di Burkitt:

< 65 anni o elegibili a terapia ad alte dosi:

- protocolli Burkitt-like +/- FEAM/BEAM + ASCT
- R-Magrath (R-CODOX-M + R-IVAC) + PL con Mtx +/- FEAM/BEAM + ASCT in caso di risposta incompleta o lenta

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

- R-Magrath al 75% della dose (FIT)
- R-CHOP-Metotrexate (UNFIT)
- Regimi a intensità ridotta o palliazione (UNFIT o frail).

LINFOMA di BURKITT

Il linfoma di Burkitt (BL) è un linfoma non-Hodgkin a cellule B altamente aggressivo caratterizzato da una marcata proliferazione tumorale derivante dalla traslocazione dell'oncogene *MYC*. Classificato in sottotipi endemici, sporadici e



associati all'immunodeficienza. BL ha caratteristiche patologiche e cliniche distinte, caratterizzate da masse rapidamente progressivi con alti tassi di coinvolgimento extranodale. Il BL è altamente sensibile alla chemioterapia. La tempestività della diagnosi ed l'inizio del trattamento sono essenziali per la prevenzione delle complicanze precoci

INQUADRAMENTO PROGNOSTICO

Rischio Basso: presenza di tutti i seguenti indicatori di assenza di rischio

- LDH normale
- PS 0-1
- stadio Ann Arbor I-II
- massa tumorale < 10 cm

Rischio Alto: presenza di almeno uno dei seguenti fattori di rischio

- LDH aumentato
- PS > 1
- stadio Ann Arbor III-IV
- massa tumorale ≥ 10 cm

TRATTAMENTO:

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

LINFOMI PRIMITIVI DEL MEDIASTINO PMBCL

Il linfoma primario a grandi cellule B del mediastino (PMBCL) rappresenta ~10% di tutti i DLBCL ed è più comune nelle donne in dalla terza alla quarta decade di vita [3]. Questi tumori derivano da una cellula B del timo midollare e sono composti da grandi cellule che esprimono pan marker delle cellule B, ma sono negativi per le Ig di superficie. Frequentemente è presente massa mediastinica con sintomi compressivi locali inclusa dispnea, tosse, disfagia e sindrome della vena cava superiore in ~50% dei casi. Sono spesso presenti versamenti pleurici o pericardici. Possono essere coinvolte sedi extranodali particolari come reni, ghiandole surrenali, fegato e le ovaie. Tra le indagini da eseguire la PET è obbligatoria per valutare l'estensione della malattia e per ottenere una migliore definizione delle masse

mediastiniche residue al completamento del trattamento, perché PMBCL mostra universale avidità per [18F]-2-fluoro-2-desossiglucosio. Il ruolo della RT mediastinica di consolidamento è oggi molto discusso.

TRATTAMENTO

PRIMA LINEA

- R-CHOP-14 X 6 cicli/R-VACOPB x 12 settimane + RT 30 Gy
- inserimento in protocolli sperimentali

SECONDA LINEA:

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

LINFOMI PRIMITIVI DELL'OSSO PBoL

Il linfoma osseo primario (PBoL) è una forma rara, <1% di NHL e ~5% di tutti gli extranodali primari NHL o tutti i tumori ossei. È definito come un linfoma confinato alle ossa ed è solitamente radiologicamente evidente. La PBoL può presentarsi come una singola lesione ossea con o senza massa dei tessuti molli associata derivante dall'estensione locale e con o senza linfadenopatia regionale o come poliostotico multifocale malattia che coinvolge esclusivamente lo scheletro. L'età media alla diagnosi varia dai 45 ai 60 anni. I pazienti con PBoL presentano tipicamente dolore osseo (80%–95%), una massa tumorale nel 30%-40% dei casi e patologica frattura, più frequentemente dell'omero, nel 10%-15% dei pazienti. Circa il 15% dei pazienti mostra compressione del midollo spinale e il 10% ha ipercalcemia, di solito in presenza di malattia rapidamente progressiva. Il femore, le ossa pelviche e la colonna vertebrale sono i siti di coinvolgimento più comuni.

PRIMA LINEA:

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

SECONDA LINEA:

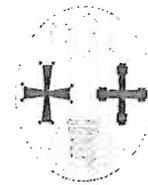
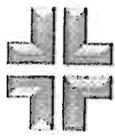
- R-DHAP x 4 + BEAM/FEAM + ASCT (eleggibili ad alte dosi)

LINFOMI PRIMITIVI DEL TESTICOLO PTL

I linfomi primitivi del testicolo (PTL) sono principalmente DLBCL (80%-90%) e una minoranza di altri sottotipi istologici come plasmablastico, linfoma a cellule mantellari o di Burkitt e, raramente, linfomi follicolari di basso grado (FL) o linfomi a cellule. Generalmente si presentano come una malattia in stadio limitato con un interessamento testicolare unilaterale, sebbene coinvolgimento testicolare bilaterale si verifica in 10%. Nelle forme aggressive vi possono essere disseminazioni extranodali come polmone, pleura, pelle (fino al 35%), tessuti molli e anello di Waldeyer (5%). Le ricadute del SNC sono molto frequenti.

PRIMA LINEA:

- ORCHIECTOMIA DIAGNOSTICA
- R-CHOP-21 x 6 cicli + Mtx 1.5 g/mq x 2 cicli + PL triplice (Mtx/ARAC/Dex) x 4 durante RCHOP + RT sul testicolo controlaterale 25-30 Gy
- Inserimento in protocolli clinici



SECONDA LINEA:

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

LINFOMI PRIMITIVI DELLA MAMMELLA PBL

Il linfoma mammario primario (PBL) è un tumore raro, <1% dei NHL e <0,5% di tutti i tumori al seno.

Istologicamente, questi linfomi sono eterogenei e comprendono DLBCL, che sono la forma più comune, associata alla mucosa linfomi del tessuto linfoide (MALT), FL, linfomi di Burkitt, linfomi a cellule T ecc

PBL quasi esclusivamente colpisce le donne, con rarissimi casi segnalati di sesso maschile.

PRIMA LINEA:

- R-CHOP-21 X 6-8 cicli + RT ipsilaterale 30-36 Gy
- profilassi SNC mandatoria in alti rischi e/o localizzazione bilaterale

SECONDA LINEA:

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

LINFOMI PRIMITIVI DEL SNC PCNSL

Linfomi primitivi del sistema nervoso centrale rappresentano il 2%-3% di tutti i tumori cerebrali. Si possono presentare con coinvolgimento del parenchima cerebrale, leptomeningi, occhi o midollo spinale senza evidenza di malattia sistemica. I pazienti con PCNSL di solito presentano deficit neurologici focali e/o sintomi neuropsichiatrici.

Circa il 10%-20% dei pazienti ha un coinvolgimento oculare con disturbi del visus e circa un terzo dei pazienti presenta interessamento multifocale. La biopsia stereotassica è raccomandata come minimamente invasiva tecnica per ottenere la diagnosi istopatologica.

INDICE PROGNOSTICO PER I LINFOMI PRIMITIVI DEL SNC (IELSG score)

Variable	Favorable feature (value 0)	Unfavorable feature (value 1)
Age	≤60 years old	>60 years old
Performance status (ECOG)	0 - 1	2 - 3
LDH serum level	Normal	increased
CSF protein concentration	Normal	increased
Infiltration of deep regions*	No	yes

Risk	unfavorable features
Low	0 - 1
Intermediate	2 - 3
High	4 - 5

*deep regions of the brain: periventricular area, basal ganglia, brainstem, and/or cerebellum

PRIMA 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
- Inserimento in protocolli clinici

pz UNFIT:

- Metotrexate 1.5 g/mq ogni 15 gg +/- vincristina +/- procarbазina
- Inserimento in protocolli clinici

pz FRAIL:

- WBRT o palliazione
- Inserimento in protocolli clinici

SECONDA LINEA:

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

LINFOMA MANTELLARE

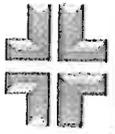
INQUADRAMENTO PROGNOSTICO

Table 7. Simplified prognostic index

Points	Age, y	ECOG	LDHULN	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	1.000-14.999
3	≥70	—	≥1.5000	≥15000

For each prognostic factor, 0 to 3 points were given to each patient and points were summed up to a maximum of 11. Patients with 0 to 3 points in summary were classified as low risk, patients with 4 to 5 points as intermediate risk, and patients with 6 to 11 points as high risk. ECOG performance status was weighted with 2 points if patients were unable to work or bedridden (ECOG 2-4). LDH was weighted according to the ratio to the ULN. Thus, for an ULN of 240 U/L, the cutpoints were 180 U/L, 240 U/L, and 360 U/L, for example.

— indicates not applicable.



MIPI semplificato	Score
Basso	0-3
Intermedio	4-5
Alto	6-11

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%.

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

PRIMA LINEA:

W & W fino a progressione poi terapia convenzionale

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

SECONDA LINEA:

Breve chemioimmunoterapia + RT

MCL AVANZATO

PRIMA LINEA

Mandatoria profilassi IT per variante blastoide

pz elegibili ASCT < 65 anni:

- 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)
- Inserimento in protocolli clinici

pz non elegibili ASCT e/o > 65 anni FIT:

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

pz non elegibili ASCT e/o > 65 anni UNFIT:

- BR
- R-Chlorambucil

- Inserimento in protocolli clinici

pz FRAIL:

- R-Chlorambucil
- palliazione

SECONDA LINEA:

pz < 65 anni eleggibili ad allotrapianto:

- IBRUTINIB o R-BAC come bridge al trapianto
- Se donatore: ALLOTRAPIANTO (no donor: discussione singolo caso)
- Considerare il autologo se recidiva tardiva
- Inserimento in protocolli clinici

pz anziani o non eleggibili ad allotrapianto:

- Ibrutinib
- 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

TERZA LINEA:

- lenalidomide temsirolimus
- bortezomib +/- R
- Palliazione con chemioterapia per os
- Inserimento in protocolli clinici

LINFOMA A CELLULE T- TRATTAMENTO

INQUADRAMENTO PROGNOSTICO:

1) Prognostic Index T-lymphoma (PIT)

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

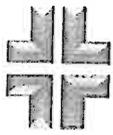
Gruppi di rischio:

- Gruppo 1 Score 0: OS a 5 anni 62%, OS a 10 anni 54,9 %
- Gruppo 2 Score 1: OS a 5 anni 52,9%, OS a 10 anni 38,8%
- Gruppo 3 Score 2: OS a 5 anni 32,9%, OS a 10 anni 18%
- Gruppo 4 Score ≥ 3: OS a 5 anni 18,3%, OS a 10 anni 12,6%

LINFOMA T ANAPLASTICO ALK POSITIVI - ALCL

PRIMA LINEA:

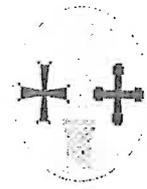
- giovani < 65 aa eleggibili a terapia ad alte dosi:
- CHOEP14/21 X 6 (Se < PR: terapia di salvataggio + autologo/allogeneico)
- Inserimento in protocolli clinici
- anziani > 65 aa o non eleggibili a terapia ad alte dosi FIT:



SERVIZIO
SANITARIO
REGIONALE



GRANDE OSPEDALE METROPOLITANO
"Bianchi Melacrino Morelli"
Reggio Calabria



REGIONE CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute
e Politiche Sanitarie

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

SECONDA LINEA:

- giovani < 65 aa eleggibili a terapia ad alte dosi:
- Brentuximab Vedotin +/- auto/allotrapianto
- Inserimento in protocolli clinici
- pazienti non eleggibili a terapia ad alte dosi FIT:
- Brentuximab Vedotin
- Inserimento in protocolli clinici

PTCL-U, AITL E LINFOMA T ANAPLASTICO ALK NEGATIVI

PRIMA LINEA:

STADIO IA LOCALIZZATO

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

STADI II-IV

pz giovani < 65 aa FIT eleggibili 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 eleggibili 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

SECONDA LINEA:

pz giovani < 65 aa FIT eleggibili 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 eleggibili 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

PRIMA LINEA

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 e cisplatino settimanale x 4
- STADIO III o IV:
- CHT + RT sequenziali: SMILE seguito da RT 45-50 Gy o VIPD seguito da RT 45-50 Gy
- (se < PR e donatore: avviare ad ALLOBMT)

SECONDA LINEA:

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

LEUCEMIA A CELLULE CAPELLUTE

La leucemia a cellule capellute HCL o tricoleucemia o hairy cell Leukemia è un disordine linfoproliferativo neoplastico cronico dei linfociti B maturi caratterizzato da splenomegalia, pancitopenia e coinvolgimento del midollo con fibrosi. E' un'entità peculiare sia per la morfologia delle cellule caratterizzate da tanti prolungamenti simili ai capelli, che si sviluppano sulla superficie delle cellule, da cui il nome (figura 1A ed 1B) sia dal punto di vista biologico che la rendono diversa dalle altre patologie croniche.

L'HCL è una malattia rara rappresenta circa il 2% di tutte le di leucemia dell'adulto. Si manifesta nell'adulto, con una età media di 52 anni ed è più frequente negli uomini rispetto le donne con un rapporto di circa 4:1.

Nel 2011 la scoperta della mutazione del gene Braf ha segnato una svolta per questa patologia. La presenza della mutazione fa sì che le cellule vanno incontro ad una crescita incontrollata ma non è noto cosa abbia causato la mutazione nel DNA. Oltre la forma classica esiste una forma variante denominata HCL variante inclusa nella Classificazione dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) come entità provvisoria. Rara, circa 0.4 % delle neoplasie linfoidi croniche e 10% di tutti i casi di HCL, età media 71 anni. Questa forma non presenta la mutazione del gene BRAF ed è resistente ai farmaci comunemente utilizzati nella forma classica.

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% del casi può essere utile per distinguere le forma 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 SECONDA 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.