

LINEE DI INDIRIZZO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICHE REGIONALI

LINFOMI NON-HODGKIN

La presente Linea di Indirizzo Diagnostico-Terapeutica Regionale (LIDTR), promossa dalla Commissione LINFOMI NON-HODGKIN, è stata inoltrata al Coordinatore Tecnico Scientifico della REV (Prof. Mauro Krampera) dal Prof. Carlo Visco il 3/6/2025 (*prima versione*) e il 3/9/2025 (*dopo revisione esterna*).

N° rev: 0 (prima emissione)	Data di prima approvazione da parte della Commissione Coordinamento della REV: 25/9/2025
	Data di approvazione da parte della Regione e formalizzazione con nota regionale di gennaio 2026
	Data di applicazione: a partire da 30 giorni successivi alla data di approvazione

CONTENUTI

Abbreviazioni usate nel testo	pag. 3
Gruppo di lavoro	pag. 5
Scopo e destinatari	pag. 7
Razionale	pag. 7
Riferimenti	pag. 9
Linfomi indolenti ed aggressivi, diagramma di flusso della LIDTR	pag. 10
Le fasi e gli aspetti organizzativi del percorso	pag. 16
7.1 Accesso del paziente	pag. 16
7.2 Informazione del paziente, supporto psicologico e per la fertilità	pag. 19
7.3 Valutazione diagnostica	pag. 20
7.4 Diagnosi e algoritmi istopatologici, citofluorimetria	pag. 21
7.5 Valutazione ematologica e stadiazione	pag. 23
7.6 Valutazione prognostica	pag. 26
7.7 Valutazione comorbidità e scale geriatriche	pag. 29
7.8 Vaccinazioni e profilassi antinfettiva	pag. 30
7.9 Definizione piano terapeutico	pag. 32
7.9.1 I linfomi aggressivi	pag. 33
7.9.2 I linfomi a cellule del mantello	pag. 63
7.9.3 I linfomi indolenti	pag. 68
7.10 Valutazione della risposta alle terapie	pag. 85
7.10.1 Valutazione risposta intermedia	pag. 86
7.10.2 Valutazione di fine trattamento	pag. 86
7.11 Follow-up	pag. 87
8. Bibliografia	pag. 88
9. Modalità di diffusione	pag. 104
10. Monitoraggio della LIDTR: definizione degli indicatori	pag. 104
11. Verifiche, revisioni, raccolta dati	pag. 105
12. Contatti utili	pag. 105
13. Allegato A: regimi di trattamento nei linfomi non Hodgkin con schemi posologici in forma tabellare	pag. 106

1. Abbreviazioni usate nel testo

AAS = Ann Arbor Stage

ADL = Activities of daily living

Ara-C = Citosina Arabinoside

ASCT = Trapianto autologo di midollo osseo o cellule staminali periferiche

BFM = Berlin-Frankfurt-Münster

BR = Bendamustina Rituximab

CIRS = Cumulative Illness Rating Scale

CHOEP = Etoposide, Ciclofosfamide, Doxorubicina, Vincristina, Prednisone

CODOX-M = Ciclofosfamide, Doxorubicina, Vincristina, Methotrexate

CVP = Ciclofosfamide, Vincristina, Prednisone

DHAP/Ox = Citarabina, Cisplatino/Oxaliplatino, Desametasone

EBMT = European bone marrow transplantation

ESMO = European Society of Medical Oncology

FDG-PET = Tomografia ad emissione di positroni con fluoro-desossiglucosio

GDP = Gemcitabina, desametasone, cisplatino

GITMO = Gruppo italiano trapianto di midollo osseo

HyperCVAD/MTX-HDARAC = Rituximab, Ciclofosfamide, Doxorubicina, Vincristina, Desametasone alternato a methotrexate e citarabina ad alte dosi

IADL = Instrumental Activities of Daily Living

ICE = Ifosfamide, carboplatino, etoposide

IEV = Ifosfamide, epirubicina, vinorelbina

IVAC = Ifosfamide, Etoposide, Citarabina ad alte dosi

LNH = linfomi non-Hodgkin

MDC = Mezzo di contrasto

MMG = Medico Medicina Generale

MMS = Mini Mental State

NCCN = National Comprehensive Cancer Network

NOS = Non altrimenti specificato

Pnpv: Piano nazionale prevenzione vaccinale

R-BAC = Rituximab, bendamustina, citarabina

R-CHOP = Rituximab, Ciclofosfamide, Doxorubicina, Vincristina, Prednisone

RCP = Riassunto Caratteristiche Prodotto

R-Dose Adjusted (DA)-EPOCH = Rituximab, Etoposide, Ciclofosfamide, Doxorubicina, Vincristina, Prednisone

R-V(M)ACOP = Rituximab, Etoposide, (Methotrexate), Ciclofosfamide, Doxorubicina, Vincristina, Prednisone

SNC = Sistema nervoso centrale

TAC = Tomografia assiale computerizzata

VGM = Valutazione Geriatrica Multidimensionale

WHO = World Health Organization

2. Gruppo di lavoro

Componente	Struttura di riferimento	Qualifica	Contatto email
Carlo Visco	UOC Ematologia, AOUI VERONA	Professore Associato, Coordinatore Commissione LNH	carlo.visco@univr.it
Barbara Famengo	UOC Anatomia Patologica, AULSS 8 VICENZA	Dirigente Medico di 1 ^a livello	barbara.famengo@aulss8.veneto.it
Maddalena Mazzucco	UOC Ematologia, AULSS 3 MESTRE	Dirigente Medico di 1 ^a livello	maddalena.mazzucco@aulss3.veneto.it
Rossella Paolini	UO Ematologia, AULSS 5, ROVIGO	Dirigente Medico di 1 ^a livello	rossella.paolini@aulss5.veneto.it
Alice Parisi	UOC Anatomia Patologica, AOUI VERONA	Dirigente medico di 1 ^a livello	alice.parisi@aovr.veneto.it
Francesco Piazza	UOC Ematologia, Azienda Ospedale Università PADOVA	Professore Associato	francesco.piazza@unipd.it
Marco Pizzi	UOC Anatomia Patologica, Azienda Ospedale Università PADOVA	Professore Associato	marcopizzi2002@yahoo.it
Piero Maria Stefani	UOC Ematologia, AULSS 2 TREVISO	Dirigente medico di 1 ^a livello	pieromaria.stefani@aulss2.veneto.it
Maria Chiara Tisi	UOC Ematologia, AULSS 8 VICENZA	Dirigente medico di 1 ^a livello	mariachiara.tisi@aulss8.veneto.it
Fabrizio Vianello	UOC Ematologia, Azienda Ospedale Università PADOVA	Professore Associato	fabrizio.vianello@unipd.it

Francesca Maria Quaglia	UOC Ematologia, AOUI Verona	Dirigente medico di 1 ^a livello	francescamaria.quaglia@aovr.veneto.it
Greta Scapinello	UOC Ematologia, Azienda Ospedale Università PADOVA	Dirigente medico di 1 ^a livello	Greta.scapinello@unipd.it
Mariella Lo Schirico	UOC Oncoematologia, Istituto Oncologico Veneto - IRCCS, Castelfranco Veneto	Dirigente Medico di 1 ^a livello	mariella.loschirico@iov.veneto.it
Dario Marino	UOC Oncologia 1, Istituto Oncologico Veneto - IRCCS, PADOVA	Dirigente Medico di 1 ^a livello	dario.marino@iov.veneto.it
Marcello Riva	UOC Ematologia, AULSS 8 VICENZA	Dirigente Medico di 1 ^a livello	marcello.riva@aulss8.veneto.it
Chiara Alberti	UOC Farmacia, AOUI VERONA	Dirigente Medico Direttore UOC	chiara.alberti@univr.it

3. Scopo e destinatari

Il gruppo di lavoro formato da ematologi e anatomopatologi, farmacisti e laboratoristi di provata esperienza coinvolti nella diagnostica e nel trattamento dei disordini linfoproliferativi, rappresentanti Unità Operative Complesse riconosciute come centri HUB per la disciplina Ematologia clinica della regione Veneto, ha redatto il Percorso Diagnostico Terapeutico regionale per definire e rendere omogeneo all'interno della regione l'iter di diagnosi, terapia ed il successivo periodo di osservazione di un paziente affetto da linfoma non Hodgkin (LNH).

I destinatari di questo progetto, oltre ai medici specialisti Ematologi e gli infermieri che afferiscono ai Reparti di Ematologia, saranno anche i Servizi di Ematologia integrati nelle UO di Oncologia Medica e/o di Medicina Generale della Regione Veneto.

La definizione del percorso esaminerà:

- ☐ **INQUADRAMENTO ANATOMO PATOLOGICO** ed indicazioni sui criteri diagnostici dei principali LNH.
- ☐ **INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO, CLINICO E FOLLOW-UP** con definizione degli accertamenti ematochimici e radiologici necessari per una corretta diagnosi e stadiazione dei LNH, nonché per una corretta valutazione al termine del programma terapeutico.
- ☐ **PERCORSI DI TERAPIA** al fine di rendere il trattamento omogeneo e condiviso all'interno della regione Veneto.

4. Razionale

I LNH includono numerose entità nosologiche differenti, per natura clinica ed istopatologica, comprendendo i linfomi di origine B o T linfocitaria. Essi sono divisi dal punto di vista clinico in forme aggressive e forme indolenti.

L'incidenza dei LNH è in continua crescita e aumenta all'aumentare dell'età, raggiungendo un picco dopo i 70 anni e con una mediana di insorgenza di 65 anni. Alcune forme di LNH aggressivo (linfoma di Burkitt, linfoma B primitivo del mediastino) interessano più frequentemente giovani adulti con una mediana di incidenza intorno ai 30 anni.

Secondo i dati del Registro Tumori del Veneto (1), i LNH colpiscono prevalentemente la popolazione maschile (incidenza maschile: 642 casi per anno - 3.8%; incidenza femminile: 519 casi per anno - 3.4%), senza significative variazioni nelle singole aree geografiche regionali. Il tasso di incidenza appare in lieve riduzione nei maschi, mentre è in aumento nelle femmine in un confronto tra i periodi 1990-1993 e 2004-2006. Sono attesi circa 750 nuovi casi/anno nella nostra Regione.

La diagnosi di linfoma si basa sull'integrazione di criteri clinici, laboratoristici, istologici, citofluorimetrici e citogenetico-molecolari, come riportato dalla Organizzazione Mondiale della Sanità (The 5th edition of the World Health Organization Classification of haemato lymphoid tumours: lymphoid neoplasms) (2) e dalla International Consensus Classification of mature lymphoid neoplasms (ICC) 2022 (3,4). Ciò giustifica la necessità di individuare a livello regionale centri accreditati, che siano provvisti di tutte le tecnologie e competenze professionali richieste per un corretto inquadramento diagnostico. Responsabili della diagnosi istologica sono le Unità Operative di Anatomia Patologica, che dovranno garantire costante aggiornamento, revisione e adeguamento delle tecniche diagnostiche.

Dal punto di vista terapeutico, negli ultimi decenni sono stati fatti notevoli progressi riguardo il trattamento dei LNH (5). Gli approcci terapeutici variano a seconda degli istotipi e della presentazione clinica di malattia e possono richiedere il ricorso a chemioterapia ad alte dosi e/o trapianto di cellule staminali. Tali procedure devono essere erogate esclusivamente da centri qualificati accreditati GITMO/EBMT. Negli ultimi anni sono stati resi disponibili nuovi farmaci molto efficaci, quali anticorpi monoclonali ed inibitori di proteine indirizzati contro specifici target della cellula linfomatosi. Tali trattamenti hanno permesso un miglioramento della prognosi dei pazienti. Tuttavia, la loro introduzione nella pratica clinica richiede un'attenta valutazione dei criteri di appropriatezza (6, 7).

Da circa quindici anni è attiva sul territorio italiano la Fondazione Italiana Linfomi (FIL), che si occupa della promozione e gestione di studi clinici all'avanguardia nel trattamento di queste patologie. Vari centri ematologici della Regione Veneto afferiscono alla FIL (cfr <https://filinf.it>) e partecipano alle attività di ricerca clinica promosse da tale Fondazione.

Ogni centro REV nei limiti della struttura di appartenenza è tenuto a promuovere la partecipazione dei pazienti a tali studi clinici, anche quando questo possa comportare un trattamento presso un centro regionale diverso.

5. Riferimenti

(1) Registro Veneto Tumori: <https://gecoopendata.registrotumoriveneto.it/incidenza.php>

(2) The 5th edition of the World Health Organization Classification of haemato lymphoid tumours: lymphoid neoplasms. *Leukemia*. 2022;36:1720–48.

(3) WHO Classification of Tumor Editorial Board. Haematolymphoid tumors. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2024. (WHO classification of tumors series, 5th ed.; vol 11)

(4) <https://publications.iarc.who.in/637>

(5) The International Consensus Classification of mature lymphoid neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022;140:1229–53.

(6) Raccomandazioni REV per i Farmaci innovativi:

<https://rev.aopd.veneto.it/commissioni-e-gruppi/gruppi-di-lavoro/gruppo-di-lavoro-farmaci-innovativi-ematologici/>,74

(7) Linee guida internazionali per la diagnosi e la cura dei linfomi non Hodgkin:

Società Italiana di Ematologia (SIE, SIES, GITMO):

<http://www.siesonline.it/en/guidelines-sie-sies-gitmo/wp-admin/install.php>.

European Society of Medical Oncology (ESMO):

<http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies>.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [4,5]:

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp

6. Linfomi indolenti ed aggressivi, diagramma di flusso della LIDTR

I LNH sono neoplasie ematologiche originate da linfociti B o T. A seconda del comportamento clinico, i linfomi possono essere considerati “indolenti” o “aggressivi”.

I linfomi indolenti hanno un andamento prolungato nel tempo, spesso senza sintomi sistemici e con lento incremento delle dimensioni dei linfonodi affetti o dei linfociti circolanti. Qualora sia necessario un trattamento, indipendentemente dalla qualità e dalla durata della risposta iniziale, i LNH indolenti tendono a recidivare e devono essere trattati con successivi cicli di terapia. Sono considerati linfomi indolenti a cellule B i seguenti istotipi: linfoma a piccoli linfociti, linfoma della zona marginale, linfoma centrofollicolare e linfoma linfoplasmacitico (macroglobulinemia di Waldenstrom). Anche alcune forme di linfoma mantellare possono avere un decorso clinico indolente (leukemic non nodal mantle cell lymphoma, LNN MCL), come alcune forme di linfoma T (e.g. leucemia a linfociti grandi e granulati; alcuni linfomi T primitivi cutanei).

I linfomi aggressivi, viceversa, si associano generalmente a sintomi sistemici (febbre, perdita di peso, sudorazioni) e hanno decorso clinico rapidamente ingravescente. Tali neoplasie devono essere trattate tempestivamente e, grazie agli attuali protocolli terapeutici, possono essere guarite in una notevole percentuale di casi. I LNH aggressivi a cellule B comprendono i linfomi a grandi cellule B, il più frequente dei quali è linfoma a grandi cellule B diffuso NAS (DLBCL, NOS), i linfomi B con traslocazione di MYC e BCL2, i linfomi a grandi cellule B primitivi del mediastino e i linfomi “grey zone”, la maggior parte dei linfomi mantellari, il linfoma di Burkitt, i linfomi associati a stato di immunodeficit/disregolazione, altre forme rare riconosciute e descritte dalla WHO o “dalle classificazioni correnti, WHO e ICC”, e la maggior parte dei linfomi T periferici. Nelle Tabelle 1 e 2 sono riportati tutti i sottotipi istologici classificati nell’ultima edizione della WHO (con confronto con la precedente classificazione WHO 2016) e nella International Consensus Classification/ICC 2022.

Tabella 1. *The 5th edition of the World Health Organization Classification of haemato lymphoid tumours: lymphoid neoplasms [1,2].*

Table 1. WHO Classification of Haematolymphoid Tumours, 5 th edition: B-cell lymphoid proliferations and lymphomas.	
WHO Classification, 5 th edition	WHO Classification, revised 4 th edition
Tumour-like lesions with B-cell predominance	
Reactive B-cell-rich lymphoid proliferations that can mimic lymphoma	<i>Not previously included</i>
IgG4-related disease	<i>Not previously included</i>
Unicentric Castleman disease	<i>Not previously included</i>
Idiopathic multicentric Castleman disease	<i>Not previously included</i>
KSHV/HHV8-associated multicentric Castleman disease	Multicentric Castleman disease
Precursor B-cell neoplasms	
B-cell lymphoblastic leukaemias/lymphomas	
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma, NOS	(Same)
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with high hyperdiploidy	B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with hyperdiploidy
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with hypodiploidy	(Same)
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with iAMP21	(Same)
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>BCR::ABL1</i> fusion	B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(9;22)(q34;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>BCR::ABL1</i> -like features	B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma, <i>BCR-ABL1</i> -like
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>KMT2A</i> rearrangement	B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> -rearranged
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>ETV6::RUNX1</i> fusion	B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(12;21)(p13.2;q22.1); <i>ETV6-RUNX1</i>
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>ETV6::RUNX1</i> -like features	<i>Not previously included</i>
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>TCF3::PBX1</i> fusion	B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(1;19)(q23;p13.3); <i>TCF3-PBX1</i>
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>IGH::IL3</i> fusion	B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(5;14)(q31.1;q32.1); <i>IGH/IL3</i>
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>TCF3::HLF</i> fusion	<i>Not previously included</i>
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with other defined genetic abnormalities	(Same)
Mature B-cell neoplasms	
Pre-neoplastic and neoplastic small lymphocytic proliferations	
Monoclonal B-cell lymphocytosis	(Same)
Chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma (Entity deleted)	(Same)
	B-cell prolymphocytic leukaemia
Splenic B-cell lymphomas and leukaemias	
Hairy cell leukaemia	(Same)
Splenic marginal zone lymphoma	(Same)
Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma	(Same)
Splenic B-cell lymphoma/leukaemia with prominent nucleoli	<i>Not previously included</i> (encompassing hairy cell leukaemia variant and some cases of B-cell prolymphocytic leukaemia)
Lymphoplasmacytic lymphoma	
Lymphoplasmacytic lymphoma	(Same)
Marginal zone lymphoma	
Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue	(Same)
Primary cutaneous marginal zone lymphoma	<i>Not previously included</i> (originally included under "extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue")
Nodal marginal zone lymphoma	(Same)
Paediatric marginal zone lymphoma	(Same)
Follicular lymphoma	
In situ follicular B-cell neoplasm	In situ follicular neoplasia
Follicular lymphoma	(Same)
Paediatric-type follicular lymphoma	(Same)
Duodenal-type follicular lymphoma	(Same)

WHO Classification, 5 th edition	WHO Classification, revised 4 th edition
Cutaneous follicle centre lymphoma	
Primary cutaneous follicle centre lymphoma	(Same)
Mantle cell lymphoma	
In situ mantle cell neoplasm	In situ mantle cell neoplasia
Mantle cell lymphoma	(Same)
Leukaemic non-nodal mantle cell lymphoma	(Same)
Transformations of indolent B-cell lymphomas	
Transformations of indolent B-cell lymphomas	<i>Not previously included</i>
Large B-cell lymphomas	
Diffuse large B-cell lymphoma, NOS	(Same)
T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma	(Same)
Diffuse large B-cell lymphoma/ high grade B-cell lymphoma with <i>MYC</i> and <i>BCL2</i> rearrangements	High-grade B-cell lymphoma with <i>MYC</i> and <i>BCL2</i> and/or <i>BCL6</i> rearrangements
ALK-positive large B-cell lymphoma	(Same)
Large B-cell lymphoma with <i>IRF4</i> rearrangement	(Same)
High-grade B-cell lymphoma with 11q aberrations	Burkitt-like lymphoma with 11q aberration
Lymphomatoid granulomatosis	(Same)
EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma	EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, NOS
Diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation	(Same)
Fibrin-associated large B-cell lymphoma	<i>Not previously included</i> (Previously considered a subtype of diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation)
Fluid overload-associated large B-cell lymphoma	<i>Not previously included</i>
Plasmablastic lymphoma	(Same)
Primary large B-cell lymphoma of immune-privileged sites	<i>Not previously included</i> , encompassing primary diffuse large B-cell lymphoma of the CNS in revised 4 th edition (<i>plus primary large B-cell lymphoma of the vitreoretina and primary large B-cell lymphoma of the testis</i>)
Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type	(Same)
Intravascular large B-cell lymphoma	(Same)
Primary mediastinal large B-cell lymphoma	(Same)
Mediastinal grey zone lymphoma	B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and classic Hodgkin lymphoma
High-grade B-cell lymphoma, NOS	(Same)
Burkitt lymphoma	
Burkitt lymphoma	(Same)
KSHV/HHV8-associated B-cell lymphoid proliferations and lymphomas	
Primary effusion lymphoma	(Same)
KSHV/HHV8-positive diffuse large B-cell lymphoma	HHV8-positive diffuse large B-cell lymphoma, NOS
KSHV/HHV8-positive germinotropic lymphoproliferative disorder	HHV8-positive germinotropic lymphoproliferative disorder
Lymphoid proliferations and lymphomas associated with immune deficiency and dysregulation	
Hyperplasias arising in immune deficiency/dysregulation	<i>Not previously included</i> , encompassing non-destructive post-transplant lymphoproliferative disorders, among others
Polymorphic lymphoproliferative disorders arising in immune deficiency/dysregulation	<i>Not previously included</i> , encompassing polymorphic posttransplant lymphoproliferative disorders, other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders, among others
EBV-positive mucocutaneous ulcer	(Same)
Lymphomas arising in immune deficiency / dysregulation	<i>Not previously included</i> , encompassing monomorphic posttransplant lymphoproliferative disorders, classic Hodgkin lymphoma posttransplant lymphoproliferative disorders, lymphomas associated with HIV infection, among others
Inborn error of immunity-associated lymphoid proliferations and lymphomas	Lymphoproliferative diseases associated with primary immune disorders

Table 1. continued

WHO Classification, 5 th edition	WHO Classification, revised 4 th edition
Hodgkin lymphoma	
Classic Hodgkin lymphoma	(Same)
Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma	(Same)
Plasma cell neoplasms and other diseases with paraproteins	
Monoclonal gammopathies	
Cold agglutinin disease	<i>Not previously included</i>
IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance	(Same)
Non-IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance	(Same)
Monoclonal gammopathy of renal significance	<i>Not previously included</i>
Diseases with monoclonal immunoglobulin deposition	
Immunoglobulin-related (AL) amyloidosis	Primary amyloidosis
Monoclonal immunoglobulin deposition disease	Light chain and heavy chain deposition disease
Heavy chain diseases	
Mu heavy chain disease	(Same)
Gamma heavy chain disease	(Same)
Alpha heavy chain disease	(Same)
Plasma cell neoplasms	
Plasmacytoma	(Same)
Plasma cell myeloma	(Same)
Plasma cell neoplasms with associated paraneoplastic syndrome -POEMS syndrome -TEMPI syndrome -AESOP syndrome	(Same) Except AESOP syndrome <i>not previously included</i>

Tabella 2. ICC classification of mature lymphoid neoplasms [3].

Table 1. International Consensus Classification of mature lymphoid and histiocytic/dendritic cell neoplasms

Mature B-cell neoplasms
Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma
Monoclonal B-cell lymphocytosis
Chronic lymphocytic leukemia type
Non-chronic lymphocytic leukemia type
B-cell prolymphocytic leukemia
Splenic marginal zone lymphoma
Hairy cell leukemia
<i>Splenic B-cell lymphoma/leukemia, unclassifiable</i>
<i>Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma</i>
<i>Hairy cell leukemia-variant</i>
Lymphoplasmacytic lymphoma
Waldenström macroglobulinemia
Immunoglobulin M (IgM) monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)
IgM MGUS, plasma cell type*
IgM MGUS, not otherwise specified (NOS)*
Primary cold agglutinin disease*
Heavy chain diseases
Mu heavy chain disease
Gamma heavy chain disease
Alpha heavy chain disease
Plasma cell neoplasms
Non-IgM MGUS
Multiple myeloma (plasma cell myeloma)*
Multiple myeloma, NOS
Multiple myeloma with recurrent genetic abnormality
Multiple myeloma with CCND family translocation
Multiple myeloma with MAF family translocation
Multiple myeloma with NSD2 translocation
Multiple myeloma with hyperdiploidy
Solitary plasmacytoma of bone
Extrasosseous plasmacytoma
Monoclonal Ig deposition diseases
Ig light chain amyloidosis (AL)*
Localized AL amyloidosis*
Light chain and heavy chain deposition disease
Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)
Primary cutaneous marginal zone lymphoproliferative disorder*
Nodal marginal zone lymphoma
<i>Pediatric nodal marginal zone lymphoma</i>
Follicular lymphoma
In situ follicular neoplasia
Duodenal-type follicular lymphoma
<i>BCL2-R-negative, CD23-positive follicle center lymphoma</i>
Primary cutaneous follicle center lymphoma
Pediatric-type follicular lymphoma

Table 1. (continued)

Testicular follicular lymphoma*
Large B-cell lymphoma with <i>IRF4</i> rearrangement*
Mantle cell lymphoma
In situ mantle cell neoplasia
Leukemic non-nodal mantle cell lymphoma
Diffuse large B-cell lymphoma, NOS
Germinal center B-cell subtype
Activated B-cell subtype
<i>Large B-cell lymphoma with 11q aberration*</i>
Nodular lymphocyte predominant B-cell lymphoma*
T cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma
Primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system
Primary diffuse large B-cell lymphoma of the testis*
Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type
Intravascular large B-cell lymphoma
<i>HHV-8 and Epstein-Barr virus-negative primary effusion-based lymphoma*</i>
Epstein-Barr virus-positive mucocutaneous ulcer*
Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma, NOS
Diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation
Fibrin-associated diffuse large B-cell lymphoma
Lymphomatoid granulomatosis
Epstein-Barr virus-positive polymorphic B-cell lymphoproliferative disorder, NOS*
ALK-positive large B-cell lymphoma
Plasmablastic lymphoma
HHV-8-associated lymphoproliferative disorders
Multicentric Castleman disease
HHV-8-positive germinotropic lymphoproliferative disorder
HHV-8-positive diffuse large B-cell lymphoma, NOS
Primary effusion lymphoma
Burkitt lymphoma
High-grade B-cell lymphoma, with <i>MYC</i> and <i>BCL2</i> rearrangements*
<i>High-grade B-cell lymphoma with <i>MYC</i> and <i>BCL6</i> rearrangements*</i>
High-grade B-cell lymphoma, NOS
Primary mediastinal large B-cell lymphoma
Mediastinal gray-zone lymphoma*
Classic Hodgkin lymphoma
Nodular sclerosis classic Hodgkin lymphoma
Lymphocyte-rich classic Hodgkin lymphoma
Mixed cellularity classic Hodgkin lymphoma
Lymphocyte-depleted classic Hodgkin lymphoma
Mature T-cell and NK-cell neoplasms
T-cell prolymphocytic leukemia
T-cell large granular lymphocytic leukemia

Italic font indicates provisional tumor entities.

*Changes from the 2016 WHO classification.

†These lesions are classified according to the lymphoma to which they correspond.

Table 1. (continued)

<i>Chronic lymphoproliferative disorder of NK cells</i>
Adult T-cell leukemia/lymphoma
Epstein-Barr virus-positive T-cell/NK-cell lymphoproliferative disorders of childhood*
Hydroa vacciniforme lymphoproliferative disorder
Classic
Systemic
Severe mosquito bite allergy
Chronic active Epstein-Barr virus disease, systemic (T-cell and NK-cell phenotype)
Systemic Epstein-Barr virus-positive T-cell lymphoma of childhood
Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type
Aggressive NK-cell leukemia
Primary nodal Epstein-Barr virus-positive T-cell/NK-cell lymphoma*
Enteropathy-associated T-cell lymphoma
Type II refractory celiac disease*
Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma
Intestinal T-cell lymphoma, NOS
Indolent clonal T-cell lymphoproliferative disorder of the gastrointestinal tract*
Indolent NK-cell lymphoproliferative disorder of the gastrointestinal tract*
Hepatosplenic T-cell lymphoma
Mycosis fungoides
Sézary syndrome
Primary cutaneous CD30 ⁺ T-cell lymphoproliferative disorders
Lymphomatoid papulosis
Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma
Primary cutaneous small/medium CD4 ⁺ T-cell lymphoproliferative disorder
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
Primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma
Primary cutaneous acral CD8 ⁺ T-cell lymphoproliferative disorder*
Primary cutaneous CD8 ⁺ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma
Peripheral T-cell lymphoma, NOS
Follicular helper T-cell lymphoma*
Follicular helper T-cell lymphoma, angioimmunoblastic type (angioimmunoblastic T-cell lymphoma)
Follicular helper T-cell lymphoma, follicular type
Follicular helper T-cell lymphoma, NOS
Anaplastic large cell lymphoma, ALK positive
Anaplastic large cell lymphoma, ALK negative
Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma
Immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders
Posttransplant lymphoproliferative disorders
Nondestructive posttransplant lymphoproliferative disorders
Plasmacytic hyperplasia posttransplant lymphoproliferative disorder

Table 1. (continued)

<i>Infectious mononucleosis posttransplant lymphoproliferative disorder</i>
Florid follicular hyperplasia posttransplant lymphoproliferative disorder
Polymorphic posttransplant lymphoproliferative disorder
Monomorphic posttransplant lymphoproliferative disorder (B-cell and T-cell/NK-cell types)†
Classic Hodgkin lymphoma posttransplant lymphoproliferative disorder†
Other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders
Histiocytic and dendritic cell neoplasms
Histiocytic sarcoma
Langerhans cell histiocytosis
Langerhans cell sarcoma
Indeterminate dendritic cell histiocytosis*
Interdigitating dendritic cell sarcoma*
ALK-positive histiocytosis*
Disseminated juvenile xanthogranuloma
Erdheim-Chester disease
Rosai-Dorfman-DeStombes disease*
Follicular dendritic cell sarcoma
Fibroblastic reticular cell sarcoma*
Epstein-Barr virus-positive inflammatory follicular dendritic cell/fibroblastic reticular cell tumor*

Italic font indicates provisional tumor entities.

*Changes from the 2016 WHO classification.

†These lesions are classified according to the lymphoma to which they correspond.

7. Le fasi e gli aspetti organizzativi del percorso

7.1 Accesso del paziente (individuazione del paziente con potenziale linfoma)

Il paziente si rivolge generalmente al medico di medicina generale (MMG) o all'ematologo per il riscontro di linfadenomegalia singola o multipla, non dolente, spesso a rapida crescita. Talora può invece essere presente aumento del diametro della milza (splenomegalia) o interessamento di altri organi linfoidi o non-linfoidi (e.g. anello del Waldeyer, tratto gastroenterico, cute).

Tra i pazienti che si presentano per una visita medica nell'ambito delle cure primarie, i reperti che dovrebbero porre un sospetto diagnostico di linfoma sono:

- ☐ presenza di linfadenomegalia, di solito non dolente, più frequentemente a livello cervicale, sopraclaveare, ascellare o inguinale;
- ☐ presenza di organomegalia non altrimenti giustificata;
- ☐ sintomi/segni sistemici (sintomi B) quali: febbre $>38^{\circ}\text{C}$ non riconducibile ad eventi infettivi, sudorazione notturna profusa, calo ponderale $>10\text{ kg}$ nei 6 mesi precedenti in assenza di cause evidenti, prurito sine materia diffuso e talora particolarmente intenso, astenia o, più raramente, riscontro di persistente leucocitosi.

Nel work-up diagnostico di linfadenomegalia è importante escludere cause infettive (di assai frequente riscontro negli ambulatori di medicina generale), patologie autoimmuni/disimmuni e localizzazioni metastatiche di neoplasie non-ematologiche. La diagnosi differenziale si basa su un attento studio della storia clinica, dei sintomi/segni e su eventuali accertamenti laboratoristico-strumentali.

In particolare, si indagheranno:

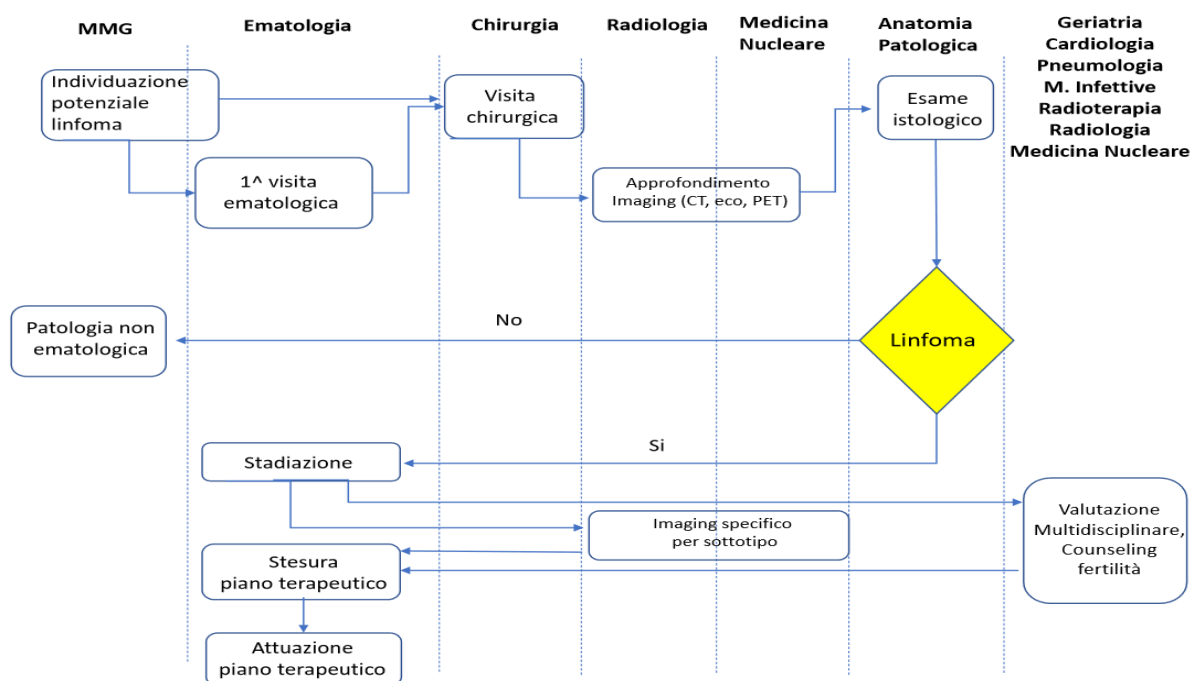
- ☐ malattie infettive autolimitanti (es. faringite virale o batterica, mononucleosi, rosolia, etc.)
- ☐ punture di insetti potenzialmente vettori di infezione
- ☐ malattia da graffio di gatto (bartonella)
- ☐ comportamento sessuale (mal. sessualmente trasmesse)
- ☐ esposizioni ambientali o lavorative (es. contatto con bestiame per tularemia e brucellosi)
- ☐ consumo di carni crude (es. toxoplasmosi, brucellosi)
- ☐ artralgie, tumefazioni articolari e manifestazioni cutanee (disordini autoimmuni quali artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, sindrome di Sjogren,..)

- sintomi e segni di possibili neoplasie solide (es. della regione capo-collo, mammella, cute...).

Lo specialista ematologo, a cui il paziente deve essere indirizzato, effettuerà una visita atta a verificare l'epoca di insorgenza sintomi/linfadenomegalia e sua evoluzione nel tempo (rapida, fluttuante...), ricerca dei sintomi B, qualora non già riferiti, ricerca di stato immunodepressione (HIV, post-trapianto) o di pregresse infezioni virali. Se lo specialista ematologo riterrà clinicamente rilevante la adenopatia in causa, provvederà a prescrivere la valutazione chirurgica in modo da procedere al prelievo per esame istologico della lesione. Talora può essere necessaria un'indagine radiologica mirata (es. ecografia linfonodale) per orientare il clinico o il chirurgo sulle caratteristiche della adenopatia sospetta. In questi casi è importante che l'ecografia linfonodale sia eseguita da personale esperto in queste patologie e soprattutto con strumentazione adeguata (ecocolor-doppler). In casi selezionati la biopsia osteomidollare può vicariare la biopsia linfonodale (es. malattia leucemizzata). Si veda a tale proposito il paragrafo 7.4.

Nella **Figura 1** è riportato il diagramma di flusso per l'individuazione ed inquadramento diagnostico del paziente con possibile diagnosi di linfoma non Hodgkin.

Figura 1. Inquadramento diagnostico del paziente con possibile diagnosi di linfoma non Hodgkin



Ai fini diagnostici, l'esame istologico deve essere effettuato esclusivamente su linfonodo o su massa adenopatica, approcci come la "core biopsy" devono essere riservati a situazioni anatomiche e/o cliniche particolarmente complesse per le quali l'exeresi linfonodale è di difficile esecuzione e comunicando al paziente che tali scelte possono comportare la necessità di ripetere procedure invasive se il campionamento bioptico risultasse non del tutto valutabile.

La "core biopsy" viene eseguita tramite prelievo con ago a scatto (o ago-tranciante) sotto guida TAC o ecografica. Il Paziente ed i Colleghi interpellati in gestione multidisciplinare devono essere consapevoli che l'esame citologico non è sufficiente per porre una diagnosi corretta di linfoma.

Nel caso di masse addominali o toraciche profonde, i pazienti verranno candidati a laparoscopia/laparotomia esplorativa o mediastinoscopia/videotoracosopia. Nei casi di localizzazione ORL è tuttavia possibile un approccio in fasi successive, con un'iniziale valutazione citologica (al fine di escludere neoplasie solide della regione testa-collo) e il successivo ricorso all'esame istologico. Nei casi con localizzazione polmonare per i quali non sia consigliabile il ricorso a biopsie TC-guidate, può essere valutata l'opzione di biopsie in corso di broncoscopia (EBUS-TBNA).

Nei casi di sospetta localizzazione gastrica è consigliabile un esame endoscopico-bioptico con "mappatura" della mucosa dello stomaco e ricerca di *Helicobacter pylori*.

Indipendentemente dall'approccio utilizzato, si potranno considerare attendibili solo la diagnosi formulata su materiale adeguato e sufficiente per tutte le caratterizzazioni esplicitate al paragrafo 7.4.

La diagnosi istologica finale dovrà riportare i reperti morfologici e i risultati della caratterizzazione immunoistochimica, in rigorosa aderenza alla corrente classificazione dei linfomi.

L'arco temporale massimo richiesto per completare la fase diagnostica (intesa come acquisizione del materiale bioptico) non dovrebbe eccedere i 40 giorni. Masse a rapida crescita o tali da causare ostacolo alla canalizzazione intestinale, alla pervietà delle vie respiratorie, delle vie biliari o urinarie, costituiranno indicazione a procedure diagnostiche con carattere di urgenza/emergenza. Ove questo non fosse possibile nel centro cui il paziente affrisce, si dovrà provvedere ad immediata centralizzazione presso la struttura HUB di competenza territoriale.

In casi particolarmente complessi, la valutazione anatomopatologica potrà richiedere tempi di refertazione più lunghi dell'atteso. In tali circostanze, spetterà all'ematologo valutare il quadro clinico e definire l'approccio terapeutico più indicato in situazioni ancora non completamente definite.

Nel caso di pazienti degenti in centri periferici, la strategia terapeutica potrà essere concordata con il centro HUB di competenza territoriale.

7.2 Informazione del paziente, supporto psicologico e per la fertilità

L'informazione del paziente e dei familiari è un aspetto estremamente critico del percorso diagnostico-terapeutico e deve essere garantita per ogni fase dello stesso. È importante che il paziente venga informato in maniera a lui comprensibile e che dimostri di aver inteso quanto spiegato dallo specialista. Il paziente è tenuto a firmare un modulo di consenso informato da compilarsi singolarmente per ognuna delle singole fasi del percorso.

Il personale infermieristico svolge sin dall'inizio un ruolo fondamentale nel rispondere alle esigenze legate all'assunzione dei farmaci, all'esecuzione dei prelievi, alla gestione degli accessi venosi periferici e dei cateteri venosi centrali se presenti, agli effetti collaterali della terapia, gestione degli appuntamenti etc. Il ruolo dell'infermiere assume inoltre rilevanza anche dal punto di vista psicologico, poiché seguirà il paziente da vicino durante il processo di cura. Le Strutture sono invitate a promuovere nel proprio Presidio Ospedaliero l'attivazione di percorsi di supporto psicologico specialistico per pazienti e familiari. L'informazione deve prevedere anche un counseling sui potenziali rischi per la futura riproduzione in entrambi i sessi legati alle potenziali cure che verranno messe in atto (si veda paragrafo successivo).

Il farmacista ospedaliero, operando in stretta collaborazione con l'ematologo e gli altri operatori sanitari, si inserisce nel percorso di cura del paziente ematologico e, anche attraverso l'informazione diretta al paziente nella distribuzione del farmaco, favorisce l'uso sicuro ed efficace dei farmaci e l'ottimizzazione della appropriatezza (sulla base delle indicazioni registrate ove richiesto) e aderenza alla terapia in funzione anche degli aggiornamenti in termini di monitoraggio AIFA e per accesso a fondo farmaci innovativi.

L'inserimento di uno psico-oncologo nello staff curante, fin dal momento della prima comunicazione della diagnosi, è importante per garantire la migliore assistenza possibile durante il percorso terapeutico; si tratterà in ogni caso di un servizio erogato su richiesta del

paziente, nei tempi e modi ritenuti opportuni (cfr pagina web dedicata nel sito della Fondazione Italiana Linfomi (FIL): <http://www.filinf.it/linfomi/>).

7.3 Valutazione diagnostica

Una volta ottenuta la diagnosi istologica, tutti i pazienti devono essere sottoposti a valutazione specialistica ematologica.

Ai fini dell'inquadramento e della stadiazione clinica, sono raccomandati:

- ☐ **Esame obiettivo** (ricerca di epato- e/o spleno-megalia, valutazione dei linfonodi in termini di sede, numero, dimensioni, consistenza e mobilità sui piani superficiali e profondi, sintomi/segni correlati all'eventuale interessamento di stazioni extranodali).
- ☐ **Valutazione del performance status (ECOG) e della comorbilità** (nell'anziano in particolare, si veda **Tabella 3** e paragrafo 7.7).
- ☐ **Valutazione della presenza di sintomi B:** febbre, calo ponderale (perdita del più del 10% in 6 mesi), sudorazione notturna.
- ☐ **Esami ematochimici** comprendenti: emocromo, VES, LDH sierica, funzionalità renale, funzionalità epatica, profilo proteico, dosaggio di immunoglobuline, albumina, acido urico, beta2-microglobulina, INR, aPTT e fibrinogeno; tipizzazione dei linfociti circolanti (nel sospetto di fase leucemica di malattia); sierologia per EBV, HBV (ricerca di Ab anti-HBc totali e, se positivi, valutazione dell'HBV-DNA), HCV ed HIV; test Quantiferon (e test Mantoux, in casi dubbi o borderline); test di gravidanza per le donne in età fertile. Per alcuni tipi di linfoma e in presenza di particolari quadri clinici potrebbero inoltre essere indicati ulteriori esami ematochimici mirati, quali ad esempio la viscosità ematica e plasmatica, ricerca di crioglobuline, di autoanticorpi anti-glicoproteina associata alla mielina (anti-MAG) e di crioagglutinine nella Macroglobulinemia di Waldenstrom; determinazione di pannelli auto-anticorpali nei linfomi della zona marginale associati a Sindrome di Sjogren o Tiroidite di Hashimoto, etc.
- ☐ **Valutazione di un programma di criopreservazione di ovociti/spermatozoi**, nei pazienti in età fertile e candidati a chemioterapia potenzialmente sterilizzante. Ogni unità dovrà disporre di adeguato materiale informativo e dovrà eventualmente provvedere alla prescrizione di una valutazione specialistica.

Tabella 3. Valutazione geriatrica multidimensionale integrata

	FIT	UNFIT	FRAIL
ADL	6	5*	<4*
IADL	8	7- 6*	<5*
CIRS-G	0 score =3-4 <5 score =2	0 score = 3-4 5-8 score = 2	1 score =3 -4 > 8 score =2
AGE	<80	> 80 FIT	>80 UNFIT
Geriatric syndromes	None	1	>1

* numero di funzioni residue

7.4 Diagnosi e algoritmi istopatologici, citofluorimetria

L'accettazione, la registrazione informatica e l'allestimento tecnico dei preparati istologici vengono effettuati nel laboratorio di Anatomia Patologica, secondo provenienza del paziente.

Il Patologo analizza il preparato istologico e predispone il referto, che deve riportare le seguenti informazioni:

- ☐ Sede e natura del prelievo bioptico;
- ☐ Descrizione macroscopica del campione;
- ☐ Notizie cliniche;
- ☐ Descrizione dei reperti microscopici;

- ☐ Profilo immunoistochimico della neoplasia;
- ☐ Diagnosi conclusiva e (qualora previsto dalla Classificazione WHO) grado della neoplasia; si veda **Tabella 1**.

Fatte salve situazioni di particolare complessità diagnostica o impedimenti da causa di forza maggiore, il referto dovrebbe essere formulato entro 10 giorni lavorativi. Ove per consuetudine il referto sia unificato e comprenda valutazione istopatologica, FISH e/o molecolare, è ammissibile l'emissione di referti parziali, cui seguiranno addenda.

Per i casi di particolare complessità, si raccomanda rivalutazione centralizzata - previa autorizzazione della DMO – presso l'anatomia patologica del centro HUB di riferimento.

La caratterizzazione istologica dei campioni si basa su valutazione morfologica e indagini ancillari. In caso di indisponibilità presso centri periferici, queste ultime possono essere richieste ai centri HUB. Le indagini ancillari comprendono:

- ☐ analisi immunoistochimiche (IHC) per determinare istotipo, linea differenziativa e/o cellula di origine;
- ☐ indagini molecolari per riarrangiamento dei geni del TCR e delle immunoglobuline e per mutazioni ricorrenti (es. MYD88-L265P, BRAF-V600E);
- ☐ indagini FISH per riarrangiamenti ricorrenti nei LNH, da eseguirsi in casi selezionati (es. MYC, BCL2, BCL6, BCL1);
- ☐ indagini istochimiche, immunoistochimiche, di ibridazione in situ o molecolari per la ricerca di virus e/o batteri associati a malattie linfoproliferative (e.g. EBV, HHV8, Helicobacter pylori, etc).

Nella maggior parte delle valutazioni midollari o di sangue periferico e in casi selezionati di patologie extra-midollari è indicato il ricorso a studi citofluorimetrici per la tipizzazione delle popolazioni linfocitarie, secondo le seguenti indicazioni:

- ☐ sospette anomalie dei linfociti T/NK: studio dell'espressione di CD7, CD30, CD5, CD2, CD4, CD8, CD26, TCR $\alpha\beta$ e TCR $\gamma\delta$ CD16, CD56, CD57 ed eventuale riferimento presso centro HUB;
- ☐ sospette anomalie dei linfociti B: studio dell'espressione di CD20, CD19, CD34, CD38, CD10, CD23, CD5, CD103, CD25, CD11c, CD200, IgM, IgD, catene leggere kappa e lambda ed eventuale riferimento presso centro HUB.

7.5 Valutazione ematologica e stadiazione

Una volta disponibile il referto istologico, l'ematologo dovrà predisporre una relazione clinica per il medico curante (se il paziente non risulta affetto da patologia linfomatosa) o dovrà avviare le indagini di stadiazione (se il paziente risulta affetto da linfoma).

Ad eccezione dei linfomi marginali extra-nodali dello stomaco, la stadiazione dei LNH si basa sui criteri di Ann Arbor (si veda **Tabella 4**).

La stadiazione dei LNH si basa su:

a. Esame obiettivo: valutazione di linfadenopatie palpabili superficiali, palpazione di milza e fegato in inspirio profondo e non, valutazione delle ghiandole salivari, della cute e degli annessi cutanei, del cuoio capelluto, della tiroide e dei nervi cranici.

L'esplorazione della faringe con esame delle tonsille e del cavo orale, nonché la palpazione testicolare (pazienti giovani con linfomi linfoblastici o di Burkitt) sono parte integrante della stadiazione. Va infine registrato il peso del paziente e l'eventuale presenza di sintomi B.

b. Esami di diagnostica per immagini: TAC del collo, torace e addome con mezzo di contrasto iodato (mdc) o RMN con Gadolinio, se controindicato il mdc.

La radiografia del torace standard in 2 proiezioni e l'ecografia dell'addome completo possono sostituire l'esame TAC nei casi di disordini linfoproliferativi a decorso indolente, in particolare nel paziente anziano e in casi selezionati.

La PET-TAC total body con 18FDG è raccomandata nei linfomi "PET-avidi", quali il DLBCL, il LNH mantellare, i linfomi T e il linfoma follicolare (sono esclusi i linfomi di basso grado non follicolari, quali la leucemia linfatica cronica/linfoma a piccoli linfociti, la micosi fungoide e il linfoma linfoplasmocitico/malattia di Waldenstrom, a meno che non vi sia il sospetto di trasformazione ad alto grado o di localizzazioni occulte).

Per quanto riguarda il linfoma della zona marginale, una PET di stadiazione sembra appropriata sulla base della sua frequente PET-avidità, particolarmente nelle forme nodali [3].

c. Biopsia osteo-midollare monolaterale dalla cresta iliaca posteriore superiore. Se il paziente è stadiao con PET, tale procedura può essere omessa, a meno di citopenie dubbie o di patogenesi incerta o se vi fosse sospetto di trasformazione istologica.

La valutazione citofluorimetrica (opzionale in casi specifici, quali il LNH follicolare e altri LNH di basso grado) può sostituire la biopsia osteo-midollare in pazienti anziani, in alcune forme cutanee indolenti o quando vi siano controindicazioni cliniche alla procedura.

d. Altri esami strumentali:

- ☐ ECG in tutti i pazienti in previsione di trattamento;
- ☐ Ecocardiografia con valutazione della frazione di eiezione ventricolare in tutti i pazienti in previsione di trattamento con antracicline e/o intensivo o in pazienti cardiopatici;
- ☐ Prove di funzionalità respiratoria con DLCO in pazienti candidati a programmi chemioterapici ad alte dosi o contenenti bleomicina o in pazienti con anamnesi positiva per patologie broncopneumopatiche.

e. Altre procedure su indicazione clinica:

- ☐ visita cardiologica (pazienti cardiopatici);
- ☐ visita ORL e fibroscopia ORL per esame dell'anello del Waldeyer (pazienti con sospetta localizzazione oro/rino-faringea);
- ☐ endoscopia del tratto gastrointestinale (se sospette localizzazioni gastrointestinali);
- ☐ TAC/RMN cerebrale (se sospette localizzazioni cerebrali);
- ☐ RNM mirata (dolore osseo o neuropatia, sospette localizzazioni al sistema nervoso centrale);
- ☐ Ecografia testicolare (se sospette localizzazioni testicolari);
- ☐ esame chimico-fisico, citologico e citofluorimetrico del liquido cefalo-rachidiano nel sospetto di localizzazione meningeo o cerebrale di malattia o nei casi in cui sia indicata la profilassi SNC come discusso nell'apposito capitolo (es CNS-IPI elevato o linfoma di Burkitt o linfoma primitivo del testicolo etc). In questi casi può essere considerata in caso di dubbi anche l'esecuzione di una RMN encefalo con mdc;
- ☐ valutazione geriatrica multidimensionale per i pazienti over 70 (come da **Tabella 3**)
- ☐ valutazione neurologica/elettromiografia nei casi di sospetta neuropatia periferica da autoanticorpi anti-MAG [4,5,6,7].

Tabella 4. Stadiazione di Ann Arbor

Stadio	Sedi interessate
I	Una singola regione linfonodale (I) o un singolo organo o sede extralinfonodale (E)
II	Due o più regioni linfonodali situate dallo stesso lato del diaframma (II)
III	Più regioni linfonodali situate da entrambi i lati del diaframma; può esservi coinvolgimento splenico (III _s) o di un organo extralinfonodale (III _e) o di entrambi (III _{es})
IV	Interessamento diffuso o disseminato di una o più sedi extralinfonodali con o senza compromissione linfonodale

Ogni stadio è sottoclassificato in A e B a seconda dell'assenza o della presenza di sintomi sistemici (febbre >38°C, calo ponderale >10% negli ultimi 6 mesi, sudorazione inspiegata).

Lo stadio III può essere suddiviso in III1 se l'interessamento riguarda solo i linfonodi dell'ilo splenico, epatico o celiaci, e in III2 quando vi sia interessamento di quelli lombo-aortici, iliaci, mesenterici e mesocolici.

Viene definito "bulky" ogni linfonodo o agglomerato di linfonodo con diametro massimo > 10 cm. Una massa mediastinica > 1/3 del diametro toracico tra D5 e D6 viene definita "bulky". Lo stato "bulky" viene indicato con il suffisso X (es. II_X).

Modificato da: Lister TA et al. J Clin Oncol, 1989;7:1630-1636.

Tonsille, anello di Waldeyer e milza sono considerati tessuto linfonodale

Stadiazione per il linfoma MALT gastrico

Lugano	Ann Arbor	Diffusione del tumore
I	IE	Localizzato al tratto GI (singolo o multiplo)
II1	IIE	Interessamento dei linfonodi perigastrici
II2	IIE	Interessamento dei linfonodi regionali
IIIE	IE	Infiltrazione della sierosa e invasione di strutture adiacenti
IV	IIIE	Interessamento dei linfonodi su entrambi i lati del diaframma
IV	IV	Localizzazioni a siti extranodali a distanza (es. midollo osseo)

Modificato da: Zucca E et al. Blood, 2000;96:410-419.

Tabella 5. Calcolo del rischio di recidiva al sistema nervoso centrale

Modello prognostico per valutare il rischio di interessamento SNC per i linfomi B aggressivi

<u>gruppo di rischio</u>	<u>n° fattori</u>	<u>fattori per il calcolo</u> del rischio di interessamento del SNC:
<u>basso</u>	0-1	-Età > 60 anni
<u>intermedio</u>	2-3	-LDH sieriche > del limite normale superiore
<u>alto</u>	4-6	-Performance status >1
		-stadio ≥ 3
		-coinvolgimento <u>extranodale</u> >1 sito
		-coinvolgimento di rene o ghiandola surrenale

7.6 Valutazione prognostica

Data l'eterogeneità dei LNH e le differenze nel loro trattamento, non vi è un unico indice prognostico valido per tutte queste patologie. Gli indici più utilizzati fanno riferimento alle malattie più comuni, ovvero

1. [international prognostic index (IPI) e versioni più recenti come l'R-IPI: https://qxmd.com/calculate/calculator_64/diffuse-large-b-cell-lymphoma-prognosis-r-ipi] per il DLBCL [8];
2. [follicular lymphoma IPI (FLIPI): https://qxmd.com/calculate/calculator_90/follicular-lymphoma-prognosis] per il linfoma follicolare [9,10];
3. [mantle cell lymphoma IPI (MIPI): https://qxmd.com/calculate/calculator_149/mipi-mantle-cell-lymphoma-prognosis] per il linfoma a cellule del mantello, con la più recente versione cosiddetta "MIPIc" che integra la valutazione di proliferazione cellulare (Ki-67) [11,12].

Questi indici sono basati sui sintomi legati alle caratteristiche del paziente e alle caratteristiche biologiche della malattia e a specifici valori laboratoristici (vedi **Tabella 6**).

Tabella 6. Indici prognostici

per i linfomi NH aggressivi

IPI (International Prognostic Index)⁶ – per i pazienti di tutte le età

gruppo di rischio	n° fattori
basso	0-1
basso-intermedio	2
alto-intermedio	3
alto	4-5

fattori di rischio per il calcolo di IPI:

- Età > 60 anni
- LDH sieriche > del limite normale superiore
- Performance status (ECOG) ≥ 2
- Stadio Ann-Arbor ≥ 3
- Coinvolgimento > 1 sede extranodale

aaIPI (age adjusted International Prognostic Index) – per i pazienti di età ≤ 60 nni

gruppo di rischio	n° fattori
basso	0
basso-intermedio	1
alto-intermedio	2
alto	3

fattori di rischio per il calcolo di aaIPI:

- LDH sieriche > del limite normale superiore
- Performance status (ECOG) ≥ 2
- Stadio Ann-Arbor ≥ 3

per i linfomi NH follicolari

FLIPI-1 e -2 (Follicular Lymphoma International Prognostic Index)^{7,8}

gruppo di rischio	n° fattori	
	FLIPI-1	FLIPI-2
basso	0-1	0
intermedio	2	1-2
alto	≥ 3	≥ 3

fattori di rischio	FLIPI-1	FLIPI-2
età	≥ 60 anni	≥ 60 anni
Stadio Ann Arbor	≥ 3	-
Hb	<12 g/dl	<12 g/dl
LDH sierico	>norma	>norma
n° stazioni linfonodali	≥ 5	-
$\beta 2$ microglobuline	-	>norma
coinvolgimento midollo	-	presente
maggior diametro nodale	-	>6 cm

per i linfomi NH mantellari

MIPI (MCL International Prognostic Index)^{9,10}

fattori di rischio per il calcolo di MIPI:

gruppo di rischio	n° punti
basso	<4
intermedio	4-5
alto	>5

punti	età (anni)	ECOG	LDH*	leucociti/mmc
0	<50	0-1	<0.67	<6700
1	50-59	--	0.67-0.99	6700-9900
2	60-69	2-4	1-1.49	10000-14999
3	≥70	--	≥1.5	≥15000

*rapporto rispetto al limite superiore della norma

7.7 Valutazione comorbidità e scale geriatriche

Nei pazienti anziani deve essere eseguita la 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 (valutazione dei CIRS).

La VGM (**Tabella 3**) si avvale di questionari e test che permettono di esplorare lo stato funzionale, le comorbidità, lo stato nutrizionale, emotivo e cognitivo e la situazione familiare e socioeconomica del paziente. Durante i trattamenti, poi, gli stessi parametri dovrebbero essere rivalutati periodicamente per stabilire l'impatto delle cure e l'eventuale efficacia delle misure riabilitative. La VGM si compone di singoli questionari correlati a scale che indagano aspetti diversi della condizione del paziente anziano. Lo stato funzionale è indagato dalla scala ADL (Activities of Daily Living) e dalla scala IADL (Instrumental Activities of Daily Living). Le comorbidità possono essere valutate con la versione geriatrica della Cumulative Illness Rating Scale (CIRS e CIRS-G). La prima considera solo le patologie più gravi (infarto, insufficienza renale, malattie autoimmuni, ecc.), mentre la seconda tiene conto di tutte le malattie, suddivise per organo/apparato e graduate in severità da 1 (malattia ben controllata dalla terapia in atto, non problematica) a 4 (condizione non controllabile dalla terapia medica). La funzione cognitiva viene valutata dalla scala MMS (Mini Mental State) oppure dallo SPQ (Short Portable mental status Questionnaire). Lo stato umorale-affettivo viene valutato dalla scala GDS (Geriatric Depression Scale).

In base ai risultati relativi alle tre scale di maggiore utilizzo (ADI, IADL e CIRS), nonché alla età, il paziente potrà essere definito "fit", "unfit" o "frail". Ciò coadiuverà il medico nella scelta terapeutica. Recentemente, lo studio osservazionale Prospettico "Elderly Project" ha evidenziato come sGA, IPI ed emoglobina siano fattori prognostici indipendenti per la sopravvivenza globale nel trattamento del DLBCL (**Tabella 7**).

Tabella 7. Elderly Prognostic Index (EPI)

VARIABILI	PUNTEGGIO
Fit	0
Unfit	3
Frail	4
IPI 1	0
IPI 2	1
IPI 3-5	3
Hb <12 g/dl	1

LOW RISK: score 0-1; INTERMEDIATE RISK: score 2-5; HIGH RISK: score 6-8

Le comorbidità richiedenti terapia potranno necessitare di una gestione terapeutica multidisciplinare e integrata. Ogni centro è invitato a impostare percorsi specifici in merito. Il gruppo di lavoro si impegna a diffondere dopo una serie di incontri specifici alcune linee condivise nel trattamento del paziente anziano.

7.8 Vaccinazioni e profilassi antinfettiva

Secondo il Piano nazionale di prevenzione vaccinale 2017-2019 (Pnpv) «la categoria dei gruppi di popolazione a rischio per patologia è costituita da individui che presentano determinate caratteristiche e particolari condizioni morbose (patologie cardiovascolari, respiratorie, metaboliche, immunodepressione, etc.) che li espongono ad un aumentato rischio di contrarre malattie infettive invasive e sviluppare in tal caso complicanze gravi». Il Pnpv fornisce un elenco che riporta per ciascun vaccino, le condizioni di salute per le quali risulta indicata l'immunizzazione, considerato l'aumentato rischio in caso di infezione per questi soggetti. I dettagli sono reperibili al sito del ministero della Salute:

<https://www.salute.gov.it/portale/vaccinazioni/dettaglioContenutiVaccinazioni.jsp?lingua=italiano&id=4811&area=vaccinazioni&menu=fasce>.

Il paziente affetto da linfoma, anche per il fatto di aver ricevuto o ricevere immunochemioterapia, è un paziente da considerarsi immunodepresso e quindi ricade nella categoria a rischio.

Per la nota interferenza tra vaccinazione e terapia immunosoppressiva, che ne limita di fatto l'efficacia, si consiglia di vaccinare i pazienti che intraprendano un programma di vigile attesa se il trattamento non inizierà entro i 3 mesi dalla diagnosi, oppure dopo la fine della terapia di induzione per i linfomi che necessitino trattamento immediato o quasi dopo la diagnosi.

Nello specifico, sono quindi consigliate le seguenti vaccinazioni:

- ☐ **Influenza:** da ripetere annualmente, nella stagione autunnale. Una seconda dose di richiamo può essere utile nel caso la prima dose sia effettuata entro 6 mesi dal trapianto. Il vaccino intranasale, vivo, è controindicato. È consigliato che si vaccinino anche i familiari e le persone che vivono a contatto con il paziente.
- ☐ **Pneumococco:** vaccini disponibili sono di 2 tipi: a. polisaccaride semplice (Pneumo 23): ha un ampio spettro perché comprende 23 sierotipi di Pneumococco, ma non è in grado di produrre una risposta T dipendente e memoria, cioè duratura. Anche dopo TMO autologo la risposta al vaccino è scarsa, soprattutto in pazienti con linfoma; b. coniugato con proteina (PVC 13): più efficace perché induce una risposta T più duratura, ma per problemi tecnici è limitato a solo 7 o 10 o 13 sierotipi.
- ☐ I vaccini contro **Haemophilus** e **Meningococco**, oltre che nei pazienti candidati a splenectomia, sono consigliati nell'ambito trapiantologico e post CAR-T, o nei pazienti con particolare rischio infettivo dettato dalla storia clinica o da asplenia funzionale.
- ☐ I vaccini disponibili contro **COVID19** sono fortemente consigliati al paziente con linfoma. In particolare, i due vaccini a mRNA che l'Agenzia Europea per i Medicinali e l'AIFA hanno autorizzato contro infezione da COVID19 [Pfizer mRNA BNT162b2 (Comirnaty) e COVID-19 Vaccine Moderna mRNA -1273 (Spikevax)] sono quelli legati a miglior risposta nell'immunodepresso.
- ☐ La vaccinazione contro il **virus della varicella-zoster (HZV)** è raccomandata nei pazienti con un programma di immuno-chemioterapia. È disponibile un vaccino ricombinante adiuvato, Shingrix.

La profilassi antinfettiva primaria va adeguata al singolo paziente, alla patologia di base e al trattamento in atto. In particolare, la profilassi antibatterica andrebbe correlata alla durata prevista di neutropenia severa del paziente, con una maggior durata (> 1 settimana) che correla con aumentato rischio di infezioni batteriche.

Deve inoltre essere sempre eseguito un attento monitoraggio della realtà infettivologica locale per una scelta corretta della terapia antibiotica. Eseguire una profilassi con antibiotici a largo spettro solo a chi ne ha stretta indicazione, ovvero i soli pazienti ad alto rischio.

La profilassi nei confronti del *Pneumocystis jirovecii* è consigliata nei pazienti sottoposti a immunochemioterapie, con trimetoprim/sulfametossazolo alla dose di 1 compressa 3 volte alla settimana, particolarmente nei pazienti con conta linfocitaria CD4 inferiore a 200 cellule/mcl o che ricevono trattamenti immunosoppressivi associati a steroide a dosaggi >20 mg/die per più di un mese.

Anche la profilassi primaria antivirale con acyclovir 400 mg x 2 al dì è altamente raccomandata particolarmente in pazienti anziani ed in quelli trattati con anticorpi monoclonali.

Per quanto riguarda la profilassi antifungina, in linea generale i pazienti con linfoma che fanno terapie ambulatoriali sono meno esposti al rischio di infezioni fungine invasive. Anche in questo caso la durata della neutropenia rimane un criterio importante nella strategia terapeutica. Vi si aggiunge l'utilizzo di corticosteroidi e di alcuni farmaci fortemente immunosoppressivi come gli analoghi purinici o la citarabina ad alte dosi.

I pazienti con sierologia positiva per anticorpi anti-core dell'epatite B devono ricevere profilassi con lamivudina sempre se in programma di trattamento, anche in caso di assenza di viremia attiva (HBV-DNA). I casi borderline o dubbi vanno sempre discussi multidisciplinariamente con il collega infettivologo, per impostare diagnostica e profilassi delle riattivazioni dell'epatite. I pazienti con epatiti attive di qualsiasi natura andrebbero sempre gestiti con l'ausilio dell'infettivologo e sono spesso candidati a terapia con entecavir o tenofovir.

Infine, nei pazienti con positività del test Quantiferon va discussa l'indicazione e la durata della profilassi anti-micobatterio tubercolosis.

7.9 Definizione piano terapeutico

L'ematologo convoca il paziente e:

- ☐ lo visita, raccoglie la anamnesi farmacologica, familiare e patologica e illustra la diagnosi di linfoma;
- ☐ valuta il **rischio clinico** correlato alla malattia, discutendo con il paziente le indicative probabilità di cura offerte dal trattamento;
- ☐ propone una **terapia** (azioni, effetti collaterali, possibili complicanze, modalità di somministrazione, durata);

- ☐ acquisisce il **consenso** alle cure oncologiche;
- ☐ concorda e prescrive la **terapia di supporto** (trasfusioni, antivirali, eventuale profilassi antibiotica primaria o secondaria, fattori di crescita se e quando necessari, etc);
- ☐ nel caso in cui sia prevista la **radioterapia** (RT), invia richiesta di valutazione specialistica,
- ☐ effettua colloquio informativo in merito alla preservazione della fertilità (**counseling**, si veda paragrafo 6.2) e (in situazioni di particolare fragilità psicologica), propone un **colloquio psicologico** finalizzato all'eventuale presa in carico;
- ☐ valuta la rete di **supporto** familiare/presenza di care-giver;
- ☐ valuta la **fitness** del paziente/VGM nei casi indicati e eventuale necessità di assistenza psicologica.

Per quanto riguarda il trattamento dei LNH, si riporta di seguito un riassunto delle terapie che dovrebbero essere proposte. Gli schemi posologici di tutti gli schemi chemio-immunoterapici citati sono elencati nell'allegato A, pagina 99.

Per l'estrema variabilità dei reperti istologici e delle presentazioni cliniche, sono possibili eccezioni agli iter terapeutici teorici. Il presente documento non tratta nel dettaglio gli approcci terapeutici di patologie rare/inusuali, per la cui descrizione si rimanda ai dati disponibili in letteratura.

7.9.1 I linfomi aggressivi

Nei LNH aggressivi è quasi sempre necessario un trattamento polichemioterapico, a cui va associato l'utilizzo di anticorpi monoclonali e/o radioterapia secondo precise indicazioni (**Figura 2**).

A) IL LINFOMA DIFFUSO A GRANDI CELLULE B (DLBCL-NOS), secondo la moderna classificazione WHO, non include i pazienti con *linfoma ad alto grado NOS* (precedentemente definito linfoma intermedio tra Burkitt e linfoma a grandi cellule) *e/o i linfomi ad alto grado con riarrangiamento del gene MYC o BCL2/BCL6*. Questi ultimi saranno trattati in un paragrafo a parte.

TERAPIA DI I LINEA

- I DLBCL-NOS vengono storicamente trattati **in I linea** con una combinazione immunochemioterapica nota con l'acronimo R-CHOP (rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina, prednisone), effettuata ad intervalli di tre settimane. Lo schema R-CHOP-14, con riciclo della terapia a due settimane, rappresenta un'alternativa terapeutica ugualmente efficace alla terapia standard che rimane R-CHOP-21. Rituximab viene impiegato in associazione a chemioterapia CHOP, con dosaggio raccomandato di 375 mg/m² di superficie corporea, somministrato il giorno 1 di ogni ciclo di chemioterapia. Nel setting del linfoma non-Hodgkin, CD20-positivo, diffuso a grandi cellule B, in associazione a chemioterapia CHOP può essere utilizzata anche la forma sottocutanea di anti-CD20. Nei pazienti con **IPI>2 (IPI=3-5)** lo schema basato su R-CHOP ma con anticorpo coniugato anti-CD79b (Polatuzumab) a sostituire la vincristina nello schema **Pola-R-CHP** ha dimostrato un vantaggio significativo rispetto a R-CHOP in termini di sopravvivenza libera da malattia ed è quindi da considerarsi terapia di scelta (studio POLARIX; [14]). Lo schema R-DA-EPOCH rappresenta una buona alternativa all'R-CHOP, essendosi dimostrato superiore (anche se non significativamente) a R-CHOP nei pazienti con alto rischio IPI in uno studio randomizzato.
- Negli **stadi precoci (AAS I-II)** sono indicati 6 cicli R-CHOP o alternativamente 3 cicli di R-CHOP seguiti da radioterapia locale. L'utilizzo della PET è fortemente consigliato nella stadiazione iniziale di queste malattie apparentemente localizzate alla diagnosi. Lo studio randomizzato prospettico FLYER ha mostrato come **4 cicli di R-CHOP** seguiti da **due mono-somministrazioni di rituximab** siano equivalenti ai 6 R-CHOP nei pazienti in stadio I-II, aaIPI=0 e senza masse Bulky di malattia. In casi selezionati per sede di diagnosi o per massa bulky (IE o I Bulky), o stadio II, sono considerati ugualmente efficaci 6 cicli di R-CHOP [13].
- Negli **stadi avanzati** sono indicati **6 cicli di R-CHOP ± 2R (o Pola-R-CHP se IPI>2)**. Il ruolo della radioterapia nei pazienti con o senza malattia Bulky all'esordio non trova indicazione in coloro che raggiungono una risposta metabolica completa alla PET di fine trattamento, mentre è indicata su residui isolati con DS>3.

PROFILASSI SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Nei casi ad alto rischio IPI-CNS [15,16], vedi **Tabella 5**, il rischio a 2 anni di recidiva cerebrale è superiore al 10%. Per questo viene consigliata una profilassi al SNC da somministrare in corso e/o al termine della chemioimmunoterapia di induzione. La profilassi al SNC è inoltre indicata per particolari presentazioni cliniche extra-nodali, anche in assenza di elevato CNS-IPI (i.e. linfoma primitivo del testicolo) o coinvolgente il surrene, il rene o la mammella soprattutto se bilateralmente, o nel linfoma leg type.

La modalità più efficace nel ridurre il rischio di recidiva al SNC (somministrazione intratecale di methotrexate e steroide, utilizzo di methotrexate endovena o la combinazione di entrambi) ed il suo corretto timing (durante la somministrazione degli R CHOP o alla fine di questi) rimane controversa [17]. La letteratura più recente consiglia l'utilizzo di 2 cicli di HD-Methotrexate alla dose tra i 2,5 e 3,5 g/mq al termine della chemioterapia di induzione. Nei pazienti anziani (≥ 70) o con filtrato renale inferiore a 40, la dose di methotrexate va ridotta a 1.5 g/m², e la sua indicazione va valutata caso per caso, non essendo disponibili dati certi sulla sua efficacia nel prevenire eventuali recidive. Nei casi ad alto rischio CNS, sia secondo CNS-IPI che per localizzazioni particolari già citate, raccomandiamo di eseguire almeno una rachicentesi medicata in concomitanza dei cicli iniziali di trattamento. Suggeriamo inoltre di considerare altre 3 rachicentesi ogni 21 giorni nel caso di negatività della prima da considerare in base alla fitness e colloquio con il paziente, per un totale di 4 manovre, in aggiunta alla profilassi sistemica con HD-MTX al termine del trattamento di I linea. Va sempre tenuto conto che la tossicità ematologica delle rachicentesi non dovrebbe dover interferire con la ciclicità della terapia di induzione, che deve rimanere l'oggetto principale del medico prescrittore.

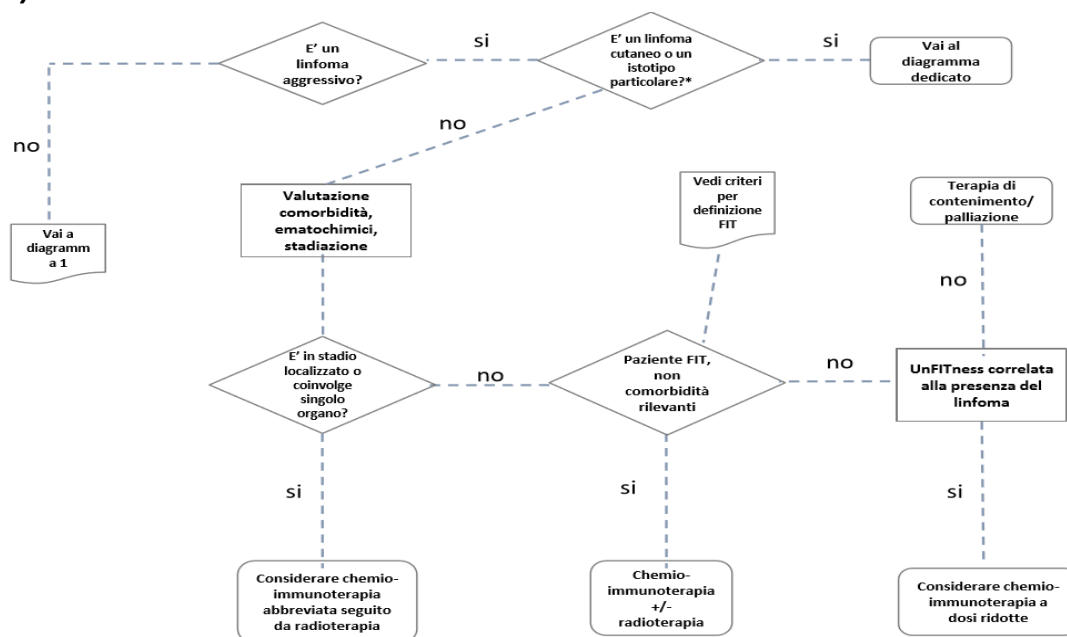
Nel caso dei **linfomi primitivi del testicolo**, in aggiunta alla profilassi sistemica, è previsto che vengano effettuate le profilassi con rachicentesi medicate nei cicli 2-5 di trattamento; a seguire la somministrazione di Methotrexate endovena alla fine del programma di chemioimmunoterapia e la radioterapia sul testicolo controlaterale [18]. La somministrazione di methotrexate ad alto dosaggio richiede preidratazione ed alcalinizzazione a partire almeno dal giorno precedente. È necessario che il centro che intenda utilizzare schemi includenti tali dosaggi sia in grado di garantire la valutazione della methotrexatemia in urgenza e che il personale medico sia a conoscenza degli algoritmi per: (i) la gestione del rescue folinico in funzione dei livelli di methotrexate; (ii) il monitoraggio, la prevenzione e la gestione delle tossicità epatiche e/o renali. Si precisa peraltro che l'utilizzo di tale profilassi si basa allo stato attuale su esperienze retrospettive e nessuno studio prospettico ne ha dimostrato sinora la superiorità rispetto alla profilassi standard nel prevenire le recidive al SNC.

Si ricorda che, in caso di livelli di MTXemia maggiori di 2 deviazioni standard rispetto alla media prevista per il timing in analisi, vi è indicazione, purchè non siano trascorse più di 60 ore dall'inizio dell'infusione di Methotrexate, alla somministrazione come rescue di Glucarpidase in singola somministrazione alla dose di 50 unità/Kg come infusione endovenosa in bolo di 5 minuti [19,20].

POPOLAZIONI ANZIANI O CARDIOPATICI

Nei pazienti anziani o cardiopatici può essere indicato l'utilizzo di doxorubicina liposomiale al posto della doxorubicina standard, che sembra ridurre la tossicità cardiaca, pur mantenendo efficacia inalterata rispetto alle antracicline tradizionali [21]. La valutazione VGM, affrontata nello specifico nel paragrafo precedente, rappresenta una priorità nella medicina moderna, per trattare il paziente sempre in maniera esatta secondo la propria fitness e non solo in base all'età anagrafica. Una valutazione multidisciplinare con gli specialisti geriatra e cardiologo è indispensabile in questo senso ed ogni centro dovrebbe attrezzarsi per raggiungere questi obiettivi.

Figura 2. Diagramma terapeutico per linfoma aggressivo escluse le forme particolari (Fig. 3).



Legenda: Diagramma 1 = Tabella 11

TERAPIA DI II LINEA (Figura 3)

Storicamente, i pazienti con diagnosi di DLBCL recidivato/refrattario dopo la I linea di trattamento e definiti “eleggibili al trapianto autologo - ASCT”, generalmente con meno di 70 anni, venivano trattati con un regime di seconda linea (2L) costituito da chemio-immunoterapia a base di cisplatino o analoghi [es. R-DHAP/Ox, Rituximab associato a desametasone, AraC ad alte dosi, Cisplatino o Oxaliplatino; R-GDP, Rituximab associato a gemcitabina, desametasone, Cisplatino; R-ICE, rituximab associato a ifosfamide, carboplatino, etoposide] con raccolta di cellule staminali emopoietiche e successivo trapianto autologo. Questo iter consentiva generalmente di guarire circa il 30% dei linfomi aggressivi in ricaduta, con tanto più probabilità di successo quanto più la malattia si era dimostrata sensibile (chemio-sensibile) ad una delle seconde linee descritte qui sopra. Per la raccolta delle cellule staminali periferiche la stimolazione veniva generalmente effettuata con fattori di crescita leucocitari (G-CSF). Per incrementare la mobilitazione delle cellule staminali ematopoietiche nel sangue periferico per la raccolta e il conseguente trapianto autologo in pazienti adulti con linfoma con una scarsa mobilitazione cellulare rimane indicato Plerixafor, in combinazione con il fattore stimolante le colonie dei granulociti (G-CSF).

I pazienti che non erano definiti eleggibili alla procedura trapiantologica ricevevano di solito regimi di trattamento chemio-immunoterapico a scopo palliativo.

Studi recenti di fase III hanno portato alla indicazione della terapia CAR-T ((Axi-Cel in seconda linea) nei pazienti chemio-refrattari o recidivati entro un anno dal termine della terapia di I linea [22]. Di conseguenza l’algoritmo di trattamento della seconda linea per i pazienti con diagnosi di DLBCL si è radicalmente modificato [23].

La scelta della terapia di seconda linea viene oggi definita quindi sulla base del tempo della recidiva:

1. EARLY RELAPSE: pazienti refrattari/recidivati entro 12 mesi dal termine della I linea

- a) **terapia con CAR-T** (ad oggi approvato per questa indicazione in Italia il farmaco Axi-Cel, anche se FDA ed EMA hanno già approvato il farmaco Liso-Cel sulla base dei dati dello studio TRANSFORM [24], ed è previsto che l’approvazione arrivi in Italia per la stessa indicazione nel corso del 2025.

- b) Nel caso in cui i pazienti vengano definiti **non eleggibili a CAR-T** i regimi ad oggi disponibili sono Tafasitamab-Lenalidomide, Polatuzumab/Bendamustina/Rituximab (PolaBR), o in alternativa regimi di chemioimmunoterapia a base di platino (es R-Gemox - Rituximab/Gemcitabina/Oxaliplatino).

Le caratteristiche, l'indicazione e le limitazioni AIFA dei regimi sopra indicati (Tafa/lena e PolaBR) sono approfonditi nel paragrafo della III linea e successive.

La definizione di eleggibilità a CAR-T è dettagliata nel paragrafo successivo.

2. LATE RELAPSE: pazienti recidivati oltre i 12 mesi dal termine della I linea

- a) **ELEGGIBILI A TRAPIANTO AUTOLOGO DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE (ASCT):** il trattamento di questi pazienti viene raccomandato secondo lo standard precedente, sopra indicato, in particolare con un regime di seconda linea (2L) costituito da chemioimmunoterapia a base di cisplatino o analoghi, per 2 o 4 cicli totali, raccolta di cellule staminali autologhe generalmente dopo il secondo ciclo, e, in caso di malattia chemiosensibile, consolidamento con infusione di cellule staminali emopoietiche autologhe (ASCT).

Nel caso in cui nel corso del trattamento di seconda linea la malattia si mostrasse chemio-refrattaria, o non adeguatamente responsiva, è raccomandato passare ad un trattamento di terza linea. Per tale motivo è importante eseguire una rivalutazione radiologica dopo 2 cicli, al fine di valutare bene l'indicazione ad ASCT vs una successiva terza linea. In questi pazienti la terza linea raccomandata è la terapia con CAR-T, nel caso in cui i pazienti si mostrino eleggibili a tale trattamento.

Le CAR-T ad oggi disponibili in Italia per la terza linea sono 3, Axi-Cel, Tisa-Cel e Liso-Cel. Non esistono studi prospettici di confronto tra i 3 farmaci, ma esistono numerose casistiche di real world di confronto indiretto retrospettivo tra Axi-Cel e Tisa-Cel [25], che mostrano un vantaggio in termini di tassi di risposte e sopravvivenza di Axi-Cel vs Tisa-Cel, ma con una maggiore tossicità del primo farmaco. La scelta del farmaco dipende quindi dal tipo di paziente, dalle comorbidità, e dall'aspetto logistico legato al fatto che Tisa-Cel prevede un congelamento del prodotto di aferesi prima della spedizione alla ditta, mentre Axi-Cel prevede un invio diretto a fresco al termine della linfocitoaferesi. Liso-Cel è stato di recente introdotto nel trattamento in Italia, l'esperienza italiana e della real word internazionale è più breve, ma i dati sull'efficacia appaiono altrettanto promettenti, con una tossicità che sembra essere inferiore rispetto ad entrambi gli altri due farmaci. Per tale motivo è possibile che possa diventare uno standard per la terza linea, in particolare nei pazienti più fragili o più anziani.

Se il paziente refrattario al trattamento a base di platino in seconda linea non è eleggibile a CART, bisogna considerare altre opzioni di terza linea (si veda paragrafo terza linea), o se le condizioni generali non lo permettono, bisogna optare per un trattamento di palliazione del paziente.

b) NON ELEGGIBILI AD ASCT

- ☐ in caso di pazienti non eleggibili a ASCT e non eleggibili a CAR-T le opzioni di seconda linea sono tafasitamab-lenalidomide e Polatuzumab-BR o in alternativa regimi di chemioimmunoterapia a base di platino (es. R-Gemox - Rituximab/Gemcitabina/Oxaliplatino).
- ☐ in caso di pazienti non eleggibili ad ASCT ma potenzialmente eleggibili a CAR-T in terza linea, secondo le indicazioni attuali dei farmaci, si consiglia un regime di seconda linea che eviti farmaci che possano inficiare la successiva eventuale raccolta di linfociti da aferesi. Si consiglia pertanto di utilizzare regimi di chemioimmunoterapia a base di platino, o Pola(B)R con omissione della bendamustina prima della procedura aferetica. Nell'ipotesi di offrire al paziente un successivo trattamento CAR-T, bisogna sempre considerare che se viene utilizzato qualsiasi farmaco anti-CD19 (es Tafasitamab, Loncastuximab) sarà richiesta una biopsia per dimostrarne l'espressione prima di eventuale CAR-T. Le sequenze del paziente affetto da DLBCL alla prima recidiva vanno quindi impostate anche alla luce di un possibile programma successivo.

Le terapie geniche CAR-T

Si tratta di cellule T autologhe geneticamente modificate ex vivo mediante un vettore lentivirale codificante un recettore chimerico per l'antigene (CAR) anti-CD19. In Italia abbiamo a disposizione i seguenti farmaci CAR-T con le relative indicazioni sottoelencate (che sono state aggiornate dalla prima immissione in commercio, risalente per Tisa-Cel e Axi-Cel al 2019).

1. tisagenlecleucel - tisa-cel - (Kimriah) con indicazione per:

- ☐ pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni di età inclusi con leucemia linfoblastica acuta (LLA) a cellule B che è refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva;
- ☐ pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica;

- ☐ pazienti adulti con linfoma follicolare (LF) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica.

2. **axicabtagene ciloleucel - axi-cel** (Yescarta) con indicazione per:

- ☐ pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) e linfoma a cellule B ad alto grado (high-grade B cell lymphoma, HGBL) refrattario alla chemioimmunoterapia di prima linea o recidivante entro 12 mesi dal completamento della chemioimmunoterapia di prima linea;
- ☐ pazienti adulti con DLBCL e linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBCL) refrattari o recidivanti (r/r), dopo due o più linee di terapia sistemica;
- ☐ pazienti adulti con linfoma follicolare (LF) r/r dopo tre o più linee di terapia sistemica.

3. **lisocabtagene maraleucel - Liso-Cel** (Breyanzi) con indicazione per:

- ☐ pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) recidivato o refrattario, linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (PMBCL) e linfoma follicolare di grado 3B (FL3B), dopo due o più linee di terapia sistemica.

4. **brexucabtagene autoleucel - Brexu-Cel** (Tecartus) con indicazione per:

- ☐ pazienti adulti con linfoma a cellule mantellari (mantle cell lymphoma, MCL) recidivante o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica che includano un inibitore della tirosin chinasi di Bruton (Bruton's tyrosine kinase, BTK);
- ☐ pazienti adulti di età pari o superiore a 26 anni con leucemia linfoblastica acuta (acute lymphoblastic leukaemia, ALL) a precursori di cellule B recidivante o refrattaria.

Ad oggi in Veneto i centri di Vicenza e Verona sono stati autorizzati dalla Regione alla somministrazione di questa terapia.

La produzione e la somministrazione di una terapia CAR-T richiedono una procedura complessa, che coinvolge specifiche figure professionali ed è articolata in più fasi:

- ☐ **Prelievo:** i linfociti T vengono prelevati dal sangue del paziente in un centro trasfusionale autorizzato, mediante un processo che consente di isolarli dal sangue periferico (leucaferesi), rimettendo in circolo i restanti elementi ematici. I linfociti T vengono successivamente congelati e inviati alla struttura che si occuperà dell'ingegnerizzazione genetica.
- ☐ **Ingegnierizzazione genetica:** i linfociti T del paziente vengono geneticamente modificati, in strutture altamente qualificate per la produzione di terapie avanzate. Utilizzando un virus inattivato (vettore virale), viene aggiunto al DNA dei linfociti un gene ricombinante che permette di esprimere sulla superficie dei linfociti T una proteina, nota come Recettore dell'Antigene Chimerico (CAR). Grazie a questo recettore, i linfociti T modificati (CAR-Tcells) sono in grado di riconoscere un antigene specifico presente sulla superficie delle cellule tumorali e legarsi ad esse. Le cellule CAR-T vengono moltiplicate in laboratorio, congelate e successivamente inviate al centro che dovrà somministrare il trattamento.
- ☐ **Chemioterapia pretrattamento (linfodepletiva):** prima dell'infusione, il paziente è sottoposto a una chemioterapia di preparazione per permettere ai linfociti T modificati di espandersi e attivarsi nell'organismo. Questo trattamento precede la somministrazione delle cellule ingegnerizzate e si basa sull'associazione di fludarabina e ciclofosfamide.
- ☐ **Infusione:** dopo la chemioterapia, le cellule CAR-T vengono infuse nel paziente, con un procedimento simile a una trasfusione di sangue. L'infusione avviene in centri ad alta specializzazione per il trattamento delle leucemie e dei linfomi, con disponibilità di accesso alla terapia intensiva.
- ☐ **Monitoraggio:** dopo l'infusione, il paziente resta in ricovero per alcuni giorni e viene costantemente monitorato per reazioni avverse al trattamento. Nelle quattro settimane successive alla dimissione, il paziente deve comunque rimanere nei pressi di una struttura clinica qualificata per essere sottoposto a regolari controlli.
- ☐ Ulteriori specifiche riguardo la **tossicità attesa, efficacia e sicurezza** sono disponibili sul sito AIFA (https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Terapie_CAR-T.pdf).

AIFA ha determinato dei criteri stringenti per rendere il paziente eleggibile a questo trattamento. Oltre alle indicazioni istologiche e alle linee di trattamento che differenziano i prodotti in commercio, già elencate sopra, vanno esclusi i pazienti affetti da sindromi di Richter e linfoma di Burkitt, Linfoma a grandi cellule T-cell rich, linfoma primitivo cutaneo leg-type.

Le limitazioni specifiche per ogni farmaco sono indicate nelle relative schede AIFA, di seguito i link:

- ☐ KYMRIAH (DLBCL)
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1728832/Scheda_Registro_Kymriah_DLBCL_07.07.2022.zip/50297019-90eb-eba1-4e66-249b97e90eec
- ☐ KYMRIAH (FL)
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1970997/Scheda_Kymriah_FL_09.08.2023.zip/57bc77e5-21ff-b297-9891-25a7b8b5a341
- ☐ YESCARTA (DLBCL II LINEA)
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2113746/Scheda_YESCARTA_DLBCL_II_linea_13.11.2023.zip;YESCARTA
- ☐ YESCARTA (DLBCL E PMBCL III LINEA)
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1728832/Scheda_YESCARTA_DLBCL_07.07.2022.zip/a736b119-590e-8562-099c-4be0d74fe760
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1728832/Scheda_YESCARTA_DLBCL_07.07.2022.zip/a736b119-590e-8562-099c-4be0d74fe760
- ☐ YESCARTA FL
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2113746/Scheda_Yescarta_FL_13.11.2023.zip/db1db6d0-c462-0127-6c8f-4c988d78426f
- ☐ BREYANZI
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2250109/Scheda_BREYANZI_DLBCL_09.02.2024.zip/c83a1b81-d545-174b-7d05-a19d45413c17
- ☐ TECARTUS (MCL)
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1665896/Scheda_TECARTUS_MCL_14.03.2022.zip/056d256d-a105-169e-cea3-7ad7f8187baa

Di seguito le principali indicazioni per poter arruolare i pazienti:

- ☐ Non vi sono limitazioni di stadio, rischio prognostico del paziente, numero di terapie sistemiche già somministrate;
- ☐ Il paziente deve avere 18 anni compiuti e non più di 75 anni per la diagnosi di DLBCL o PMBCL, mentre per la diagnosi di FL e MCL non vi è un tetto massimo di età;
- ☐ La aspettativa di vita deve eccedere le 12 settimane e il performance status secondo ECOG deve essere 0-1;
- ☐ In caso di precedente trapianto allogenico di midollo osseo o staminali periferiche non deve essere presente una GVH attiva e devono essere trascorsi almeno 12 mesi;
- ☐ Non devono esservi infezioni virali in atto da HCV, HBV, HIV;
- ☐ Sono esclusi i pazienti con coinvolgimento del sistema nervoso centrale attivo o con patologie invalidanti neuro-encefaliche (Guillan-Barré, sclerosi laterale amiotrofica, demenze, malattie cerebellari, epilessia attiva), anche se è attualmente in corso una richiesta per estensione dell'indicazione al trattamento CAR-T in 648 per pazienti con malattia attiva CNS;
- ☐ Sono esclusi i pazienti con storia di patologie autoimmuni con danno d'organo terminale o che abbiano richiesto terapia sistemica immunosoppressiva nei due anni precedenti;
- ☐ È richiesta adeguata funzione renale (clearance della creatinina ≥ 60 ml/min), epatica (AST e ALT $\leq 2,5$ volte il limite superiore normale per età, bilirubina $\leq 1,5$ mg/dl o ≤ 3 nei pazienti con sindrome di Gilbert);
- ☐ Adeguata funzione cardiaca (frazione di eiezione $\geq 50\%$, non versamento pericardico e/o anomalie clinicamente significative all'ECG, non storia di infarto del miocardio, angioplastica o stent, angina instabile o altre patologie cardiache clinicamente significative negli ultimi 12 mesi) e polmonare (non dispnea di grado > 1 , saturazione di O₂ $> 92\%$ in aria ambiente, assenza di versamento pericardico);
- ☐ Sono esclusi i pazienti con storia di trombosi venosa profonda o embolia polmonare negli ultimi 6 mesi;
- ☐ Deve esserci una adeguata funzionalità midollare con neutrofili $> 1.000/\text{mmc}$, linfociti $> 300/\text{mmc}$, piastrine $> 75.000/\text{mmc}$ e Hb > 8 g/dL (per l'indicazione di Tecartus le limitazioni riguardo all'emocromo sono state recentemente rimosse se legate ad un infiltrato di malattia).

I pazienti con linfoma eleggibile alla terapia CAR-T presentano generalmente una malattia aggressiva, anche clinicamente. Pertanto, la tempestività nel riferire il paziente si è dimostrato un fattore cruciale nella gestione di questa pratica sanitaria dai numerosi aspetti organizzativi piuttosto complessi.

Il paziente dovrebbe essere riferito e preso in carico dal centro con possibilità di CAR-T più precocemente possibile, ovvero quando il medico che lo segue per le terapie standard ravvisi la possibilità che vi possa essere una refrattarietà già in induzione o una significativa probabilità che la ricaduta possa verificarsi entro i primi 12 mesi (è critica la corretta calendarizzazione dei monitoraggi radiologici post-induzione) alla seconda linea di terapia. Il contatto con il centro Hub deve avvenire tramite contatto diretto via mail o telefono da parte del medico responsabile del paziente stesso.

Nel periodo che intercorre tra la presa in carico del paziente da parte del centro che somministra le CAR-T e il momento in cui il clinico ravvede la necessità e l'indicazione ad avviare il paziente a tale procedura è generalmente necessario (parliamo di malattie linfoidi aggressive) che venga somministrata una terapia di contenimento, o cosiddetta terapia "bridge".

Per questa terapia è necessario che il clinico si consulti con il centro Hub, per concordare il trattamento ritenuto più idoneo del paziente, anche sulla base delle tempistiche di infusione (alcuni farmaci come, ad esempio, la bendamustina sono da evitare prima della linfocitoferesi per la loro specifica tossicità sui linfociti stessi). Sono generalmente da preferire terapie poco tossiche e poco linfocitopenizzanti, come ad esempio la radioterapia, anche low-dose.

Lo scopo della terapia bridge è quello di preservare lo stato di relativo benessere del paziente e ridurre la quantità di malattia nelle settimane (generalmente 4) che intercorrono tra la linfocitoferesi e la effettiva somministrazione delle cellule ingegnerizzate. In considerazione della complessità di questi pazienti, e delle tempistiche spesso urgenti per la presa in carico e l'inizio del trattamento, potrà rivelarsi utile istituire una riunione periodica in ambito REV, da condurre via web, per discutere la gestione dei casi più complicati, ed eventualmente l'afferenza al centro che ha disponibilità maggiore nella fascia di tempo indicata.

TERAPIA DI III LINEA O SUCCESSIVE

Per i pazienti che ricadono dopo la seconda linea di terapia, se non già trattati con CAR-T, bisogna valutare un'eventuale eleggibilità a questo tipo di trattamento (tenendo conto dei criteri precedentemente esposti).

Qualora la terapia con CAR-T non sia prescrivibile o nel setting post CAR-T le opzioni possono essere:

- **Anticorpi bispecifici:** le molecole attualmente approvate in Italia per i DLBCL R/R a partire dalla terza linea di trattamento sono Glofitamab ed Epcoritamab. Si tratta in entrambi i casi di costrutti anti-CD3/anti-CD20, con dati di efficacia sostanzialmente paragonabili [26]. Caratteristici eventi avversi di questi farmaci sono la CRS e - anche se in misura minore per grado e incidenza rispetto ai CAR-T - la neurotossicità, per evitare i quali è previsto uno step-up dosing, che prevede il graduale raggiungimento della dose target nel corso del primo ciclo di trattamento; per Glofitamab inoltre è prevista una somministrazione di Obinutuzumab al C1D1 (7 giorni prima dell'inizio della step-up). Glofitamab inoltre prevede una durata definita di trattamento (12 cicli) ed infusione ev, mentre Epcoritamab va somministrato sino a progressione per via sottocutanea.

Restrizioni AIFA: HGBCL, DHL, localizzazione SNC di malattia, ASCT nei 100 giorni precedenti e pregresso allo-SCT controindicano l'avvio di terapia. Si allega appendice con indicazioni per la gestione-prevenzione delle più comuni tossicità e con prototipi di schede monitoraggio per paziente e personale infermieristico.

Inevitabile è il confronto tra Ab bispecifici e CART: non esistono studi prospettici di comparazione diretta, ma una recente meta-analisi mette in luce la superiore efficacia di questi ultimi, a costo però di una maggiore tossicità [27], come riportato nella seguente **Tabella 8**, che si propone di evidenziare le principali differenze dei due approcci.

Tabella 8.

	CAR-T	Ab bispecifici
Accessibilità	Barriere logistiche ed economiche, manufacturing	Prontamente disponibili
Indicazioni	II linea (R/R < 12 mesi) III linea e successive	III linea e successive
Durata	Infusione singola	12 cicli/fino a progressione
Severità degli AEs	CRS ≥ G3 2-22% Neurotox ≥ G3 11% Infezioni ≥ G3 17%	CRS ≥ G3 1-8% Neurotox ≥ G3 1% Infezioni ≥ G3 10%
Risposta (CR)	51%	36% (37% nei CAR-T naive)
Potenziale curativo	Confermato	Non noto

Considerando i tassi di risposta ad Ab bispecifici, i dati qui riportati mostrano un comparabile tasso di CR nei pazienti CAR-T naive rispetto al pool dei pazienti totali, facendo emergere il ruolo cruciale che l'utilizzo di questi farmaci può avere nei pazienti recidivati post CAR-T.

- **Loncastuximab-tesirine:** farmaco anticorpo-coniugato composto da un anticorpo anti-CD19 e da un agente alchilante citotossico (pirrolobenzodiazepina), indicato per DLBCL (anche trasformazioni da linfoma indolente) e HGBL R/R, a partire dalla III linea. Il dosaggio per i primi 2 cicli risulta pari a 0,15 mg/kg, per scendere a 0,075 mg/kg ogni 21 giorni per i cicli successivi (fino a progressione).

Restrizioni AIFA: tale farmaco non risulta prescrivibile se il paziente ha perso l'espressione del CD19 dopo aver ricevuto altri trattamenti anti-CD19, se ha malattia bulky (> 10 cm), localizzazione SNC, neuropatia periferica di grado >1 o importante accumulo di liquidi in terzo spazio. Attenzione va posta anche alla presenza di cardiopatia significativa.

Tra le tossicità peculiari del farmaco si segnalano rash e fotosensibilità, oltre ad aumento di GGT e di edemi ed effusioni che ha anche portato a sospendere il trattamento [28].

- **Tafasitamab-Lenalidomide** (se non già precedentemente somministrato): l'associazione tra Ab monoclonale umanizzato anti-CD19 e Lenalidomide è risultata sinergica ed è attualmente approvata per i DLBCL (anche forme T-cell rich e trasformazioni da linfoma indolente) non eleggibili ad ASCT, fino alla quarta linea di trattamento (da scheda AIFA, anche se con risposte meno soddisfacenti rispetto alla seconda linea [29]). L'associazione con Lenalidomide è prevista per i primi 12 cicli di terapia, successivamente si prosegue con il solo Ab monoclonale.

Restrizioni AIFA: tale schema non risulta prescrivibile se il paziente ha già ricevuto CAR-T o altri trattamenti anti-CD19, Lenalidomide come monoterapia o con altre associazioni, allotrapianto e se presenta inizialmente ClCrea < 60 ml/min o localizzazione SNC.

- **R-Polatuzumab-Bendamustina** (se non già precedentemente somministrato): schema approvato a partire dalla II linea in pazienti non eleggibili a CAR-T e ASCT; sebbene questa associazione possa essere prescritta in qualsiasi linea successiva alla I, il maggior beneficio si riscontra in II linea e in pazienti non francamente refrattari [30]. Attualmente il nostro ente regolatore ci impone le seguenti limitazioni: sono esclusi i linfomi indolenti trasformati o LF G3b, come pure le recidive post allo-SCT e i refrattari a R-Pola-CHP; è invece possibile la somministrazione post CAR-T (setting in cui lo schema ha per altro dimostrato una certa efficacia [31]), ma dopo un tempo minimo

di 100 giorni. Questo trattamento trova inoltre applicazione come bridge a CAR-T, tenendo conto però che in caso di mancata espansione del prodotto CAR-T l'uso della Bendamustina limiterebbe la possibilità di eseguire una seconda linfocitoaferesi.

- **Immuno-chemioterapia:** gli schemi di salvataggio più comunemente utilizzati sono R-GeMoX (Rituximab, Gemcitabina, Oxaliplatino), R-B (Rituximab, Bendamustina), R-BAC (Rituximab, Bendamustina, AraC), Lenalidomide, con tassi di ORR intorno al 40% e CR del 20%; questi tipi di trattamento possono giocare un ruolo nei pazienti che mantengono una certa chemiosensibilità, anche se il loro utilizzo andrà probabilmente via via riducendosi.

La **Tabella 9** riassume le principali indicazioni dei farmaci attualmente disponibili nei pazienti con diagnosi di DLBCL recidivato/refrattario.

In caso di **ricadute post-trapianto autologo**, i pazienti con 70 anni o meno possono essere candidati a terapia con CAR-T (si vedano criteri nel paragrafo precedente), oppure possono risultare candidabili a terapie alternative di salvataggio elencate dalla prima recidiva in poi. Nel caso in cui una delle suddette terapie risultasse efficace, l'eventuale consolidamento con trapianto allogenico di cellule staminali da donatore HLA-compatibile (consanguineo o donatore da registro-MUD) andrà attentamente discusso con centro HUB e approfondito colloquio circa il rapporto rischio/beneficio.

Deve essere sempre considerata l'opzione di poter offrire al paziente arruolamento in studi clinici prospettici. Sempre a livello regionale, il gruppo linfomi può coordinare l'inclusione ed eleggibilità dei pazienti con determinate caratteristiche negli studi aperti nei diversi centri del territorio. Sono infatti in studio con buone prospettive diversi regimi di combinazione con anticorpi bi-specifici, immunoconiugati, farmaci immunomodulanti, ecc.

Figura 3. Terapia del DLBCL R/R

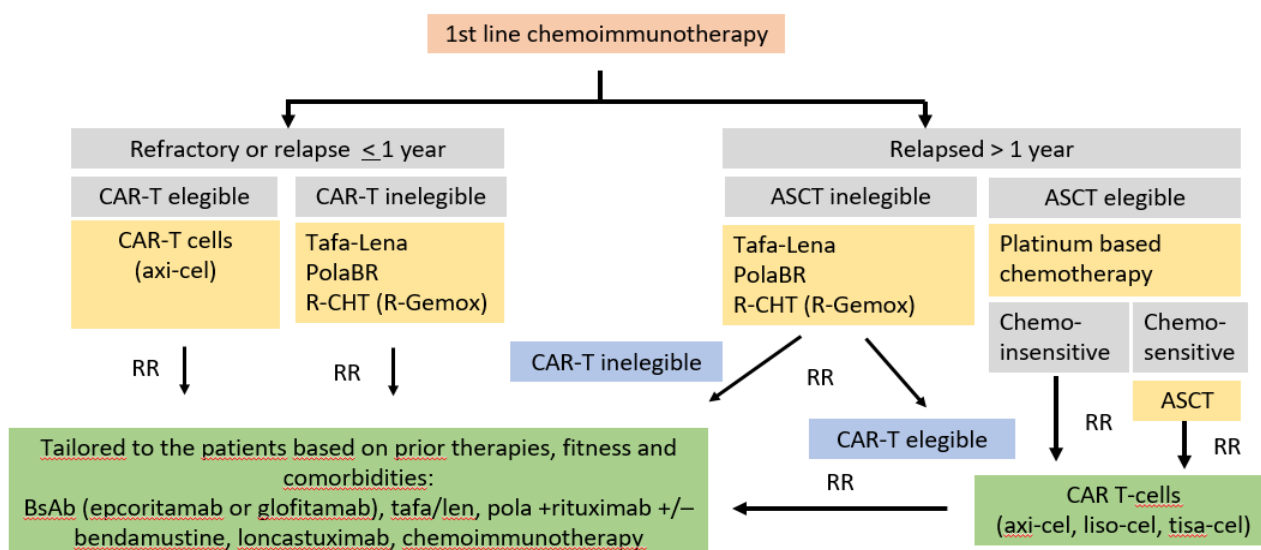


Tabella 9.

LE OPZIONI PER APPROVAZIONE AIFA					
Tx	I LINEA	II LINEA		III LINEA	
		<65-70	>70-75	<65-70	>70-75
PolaRCHP	DLBCL IPI 3-5	✗	✗	✗	✗
ASCT	✗	✓	✗	✓	✗
Axicel	✗	✓ DLBCL e HG NHL refrattario entro 12 m.		✓ DLBCL e HG NHL	
Lisocel	✗	✗	✗	✓ DLBCL e HG NHL in R/R >2L, PMDLBCL	
Tisacel	✗	✗	✗	✓ DLBCL incluso HG NHL in recidiva o refrattario >2L	
Tafasitamab	✗	✓ DLBCL R/R e non idonei a ASCT tranne HG, PMDLBCL, > 3 linea, PRECEDENTE CAR T o altri trattamenti anti-CD19, localizzazione SNC,			
Loncastuximab	✗	✗	✗	✓ DLBCL NOS, HG e trasformati tranne CD19 non espresso dopo terapia anti-CD19, GVHD, Bulky localizzazione SNC, neuropatia > G1	
Glofitamab	✗	✗	✗	✓ DLBCL NOS dopo la II linea	
Epcoritamab	✗	✗	✗		

B) Le FORME RARE DI LINFOMA AGGRESSIVO, ovvero quelle descritte nella **Figura 4**, o i linfomi aggressivi con localizzazioni particolari di malattia richiedono terapie specifiche, di seguito alcuni esempi.

- il **LINFOMA PRIMITIVO DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE - PCNLS** (4 cicli di induzione includenti anti-CD20, citarabina ad alte dosi, methotrexate ad alte dosi, Thiotepa - MATRIX -) seguiti da consolidamento con autotrapianto ove possibile o radioterapia come alternativa efficace ma più tossica) [32].

Nonostante i progressi terapeutici, il 16%-26% dei pazienti di età <70 anni con PCNLS sono primariamente refrattari alla chemioterapia di prima linea, e un ulteriore 25% ha una ricaduta dopo la risposta iniziale. I tassi di recidiva sono notevolmente più alti tra i pazienti più anziani. Le recidive si verificano prevalentemente nel SNC, spesso in sedi distanti dalla lesione primaria. La prognosi dei pazienti con PCNLS r/r risulta essere molto sfavorevole e i benefici delle terapie di salvataggio sono spesso marginali. La raccomandazione, vista la complessità e rarità della malattia, è di arruolare questi pazienti in studi clinici quando possibile. In alternativa, per i pazienti ritenuti FIT, può essere eseguito un trattamento chemioterapico di induzione come indicato sopra, seguito da ASCT di consolidamento. Il rechallenge con HD-MTX può portare a una seconda remissione duratura soprattutto nei pazienti che sperimentano una precedente remissione di malattia lunga (di 3 anni) dopo una precedente combinazione a base di HD-MTX. I pazienti che presentano controindicazioni alla chemioterapia (es. pazienti anziani unfit/frail) possono essere trattati con WBRT di salvataggio (OS mediana di 11 mesi), con combinazioni includenti lenalidomide e rituximab, o con schemi di chemioterapia alternativi basati su ifosfamide ad alte dosi e carboplatino (es R-ICE); queste ultime combinazioni possono essere considerate assieme alla radioterapia nei pazienti anziani o che non possono essere candidati ad alte dosi di Methotrexate per comorbidità, soprattutto renali.

- il **LINFOMA A GRANDI CELLULE PRIMITIVO DEL MEDIASTINO - PMBCL** - è una rara entità che rappresenta meno del 10% di tutti i linfomi a grandi cellule B, caratterizzato da particolari aspetti clinico patologici e molecolari. Si osserva prevalentemente in giovani pazienti soprattutto di sesso femminile, nella terza-quarta decade di vita ed esordisce con una massa bulky nel mediastino anteriore responsabile di sintomi compressivi come tosse, dispnea, disfagia o sindrome della vena cava superiore. L'approccio terapeutico è stato storicamente caratterizzato dall'utilizzo di una polichemioterapia contenente antraciclina associata ad un consolidamento radioterapico sulla lesione bulky mediastinica. Molto recentemente, lo studio IELSG37 [33] ha dimostrato come, nei pazienti che ottengono una remissione metabolica completa (**Deauville score 1-3**) al termine di un programma di immunochemioterapia che abbia previsto l'utilizzo di regimi come R-CHOP 14, R MACOP/VACOP-B, R-DA-

EPOCH (quindi NON lo schema R-CHOP 21 classico utilizzato per i DLBCL, NOS), il trattamento radiante di consolidamento sulla lesione bulky può essere omesso ottenendo PFS a 30 mesi superiori al 95%, dato non inferiore ad un programma di terapia combinato. Lo studio suggerisce anche come il consolidamento con radioterapia alla dose di 30 Gy in 15-20 frazioni nei pazienti con **DS 4** alla PET finale, porti a risultati simili a quelli ottenuti nei pazienti con remissione metabolica completa al termine della chemio-immunoterapia di prima linea (il DS=4 è ancora materia di dibattito, va valutato caso per caso, ma sembra essere compatibile in questa istologia nella maggior parte dei casi ad una vera remissione metabolica mascherata di malattia). La scelta di consolidare con un trattamento RT nei pazienti con DS4, va condivisa in ambito multidisciplinare con i radioterapisti, e va valutata anche alla luce del sesso, età, comorbidità e carico di malattia iniziale del paziente.

Per i pazienti che non rispondono o perdono la risposta alla prima linea, per molto tempo l'unica opzione di trattamento in label in seconda linea era l'utilizzo di regimi platinum based seguiti dal consolidamento con chemioterapia ad alte dosi. Nel marzo 2025 è stato approvato in 648 l'utilizzo della combinazione di Nivolumab (anti-PD1) + Brentuximab (Ab anti CD30) nei pazienti con diagnosi di PMBCL refrattari alla prima linea di chemioimmunoterapia contenente anticorpo monoclonale anti-CD20 e chemioterapia contenente antracicline sulla base dei dati pubblicati [34]. Dalla terza linea in poi è indicato, a meno di controindicazioni, l'utilizzo delle terapie cellulari CAR-T (Axi-cel).;

- ☐ il **LINFOMA PRIMITIVO TESTICOLARE** [induzione classica ma con profilassi del SNC e radioterapia sul testicolo controlaterale a fine trattamento, si veda paragrafo sopra] [35];
- ☐ il **LINFOMA PRIMITIVO CUTANEO**, [comportamento generalmente indolente come da **Figura 4**, la radioterapia è la terapia di scelta nelle forme non eradicate completamente con chirurgia;
- ☐ il **LINFOMA CUTANEO LEG-TYPE** invece richiede terapie sistemiche e quindi immunochemioterapia ab-initio;
- ☐ i **LINFOMI DELLA ZONA GRIGIA**, altrimenti detti "**GREY-ZONE**", sono forme molto aggressive e richiedono trattamento polichemioterapico intensivo (es R-DA-EPOCH o schemi intensivi quali R-CODOX-M/IVAC). Indispensabile anche la terapia intratecale per ridurre il rischio di localizzazione/recidiva cerebrale e la profilassi della sindrome da lisi tumorale [36]. In caso di recidiva vanno considerati regimi di reinduzione con chemioterapia platinum based ed eventuale trapianto autologo di cellule staminali. Anche per il linfoma della zona grigia è stata recentemente approvata in 648 l'indicazione all'utilizzo della combinazione di Nivolumab + Brentuximab in caso di refrattarietà alla prima linea di trattamento.

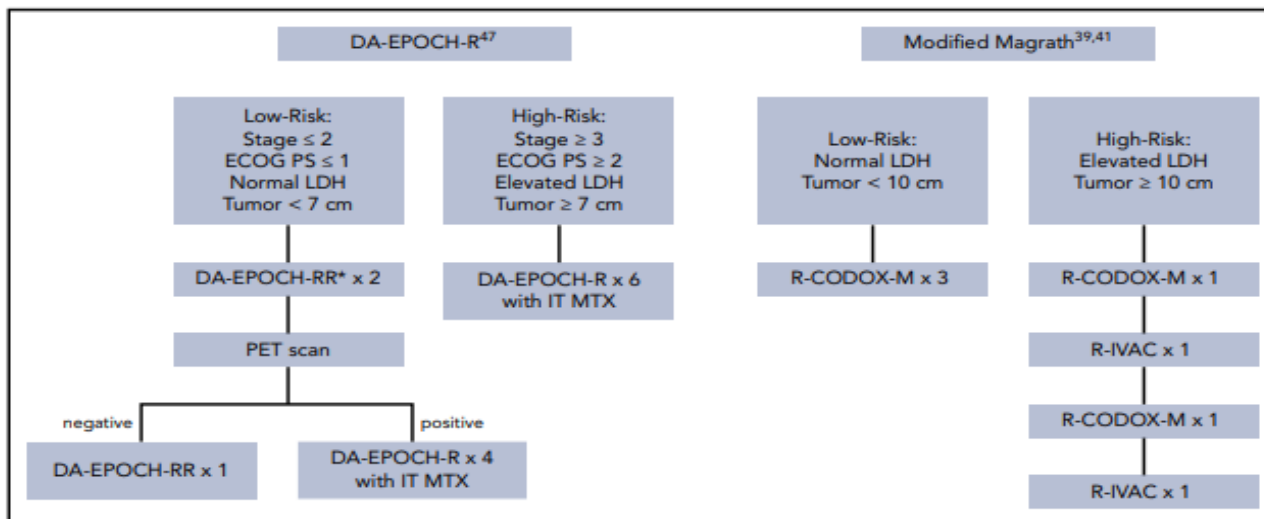
□ il LINFOMA DI BURKITT

Il linfoma di Burkitt (BL) è un raro linfoma aggressivo a cellule B che tipicamente coinvolge sedi di malattia extranodali; i recenti protocolli terapeutici comprendenti la terapia con Rituximab, hanno permesso di ottenere un tasso di remissione duratura in circa il 60% dei pazienti adulti con BL. Il BL è caratterizzato dal riarrangiamento del gene MYC [t(8;14) nell'80% dei pazienti, o dalle sue varianti, t(2;8) e t(8;22) nel restante 20%], che si traduce nella giustapposizione del gene MYC sul cromosoma 8 con la regione della catena variabile dell'immunoglobulina pesante (IGHV) sul cromosoma 14 o i geni della catena leggera delle immunoglobuline.

I pazienti con BL si presentano comunemente con voluminose masse addominali, sintomi B e segni laboratoristici di lisi tumorale; il coinvolgimento midollare ($\leq 70\%$) e del sistema nervoso centrale (soprattutto leptomeningeo, $\leq 40\%$) sono comuni al momento della diagnosi. Il **BL-International Prognostic Index** (basato su età ≥ 40 anni, performance status ≥ 2 , LDH sierico elevato >3 volte il limite superiore della norma e coinvolgimento del SNC), ha permesso di stratificare i pazienti in tre categorie di rischio (basso, intermedio e alto). I tassi stimati di PFS a 3 anni sono del 92%, 72% e 53%, per i tre gruppi di rischio e le corrispondenti percentuali di OS a 3 anni del 96%, 76% e 59%.

Il trattamento del linfoma di Burkitt secondo le recenti pubblicazioni e linee guida NCCN, propone due regimi terapeutici, al momento ugualmente efficaci. Nella **Tabella 10** sono sintetizzate le proposte terapeutiche.

Tabella 10



Se paziente ha più di 60 anni, è consigliato DA-EPOCH-R + TIT; se il paziente ha meno di 60 anni è consigliato R-CODOX-M/IVAC. È importante escludere coinvolgimento SNC alla diagnosi, e se SNC positivo, meglio proporre R-CODOX-M/IVAC, compatibilmente all'età e alle condizioni cliniche. A prescindere dal regime terapeutico, per ridurre complicanze gravi (TLS), utile somministrare prefase con steroide e ciclofosfamide (o vincristina), oltre all'utilizzo di Rasburicase 0.20 mg/Kg/die fino ad un massimo di 7 giorni soprattutto nei pazienti High risk.

Altri regimi raccomandati e con sovrapponibili tassi di risposta, utilizzati in base alla preferenza del centro, sono il protocollo GMALL-B-ALL/NHL e il protocollo HyperCVAD, seppur gravati da maggiore tossicità. I pazienti affetti da BL che non rispondono alla prima linea o recidivano, hanno una prognosi molto scarsa e un decorso clinico molto rapido e aggressivo; il paziente dovrebbe essere indirizzato a un trial clinico e se possibile inviato il prima possibile a trapianto allogenico di midollo.

□ i LINFOMI A CELLULE T

I linfomi a cellule T rappresentano un gruppo estremamente eterogeneo di neoplasie. Si dividono per inquadramento, prognosi e terapia **forme primitive cutanee** e in **forme sistemiche** (Figura 4).

○ LINFOMI CUTANEI T

I linfomi cutanei, il cui capostipite e forma più frequente è la **micosi fungoide**, sono forme inizialmente indolenti e generalmente localizzate, che possono

essere trattate con farmaci immunologici diretti contro molecole di superficie della cellula T, trattamenti locali radianti o PUVA (solitamente gestite in ambito dermatologico). Le forme sistemiche con coinvolgimento secondario cutaneo, così come la **sindrome di Sezary (SS)**, che è una forma aggressiva del linfoma cutaneo a cellule T, caratterizzata dalla triade eritrodermia, linfadenopatia e linfociti atipici circolanti, cosiddette cellule di Sézary; questa sindrome rappresenta talora la forma avanzata o progressiva della micosi fungoide ed è caratterizzata da scarsa responsività ai trattamenti utilizzati per i linfomi a cellule B. Per il trattamento di queste forme di linfomi primitivi cutanei, che avviene generalmente con il consulto continuo da parte del dermatologo, si rimanda alle linee guida EORTC, recentemente aggiornate [37]. Il trattamento di prima linea prevede generalmente l'utilizzo di sedute di fotoaferesi, PUVA, o bexarotene. Mogamulizumab è un'immunoglobulina IgG1 kappa umanizzata e defucosilata, che si lega in modo selettivo al CCR4, ed è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da micosi fungoide (MF) o Sindrome di Sézary (SS) che hanno ricevuto almeno una precedente terapia sistemica.

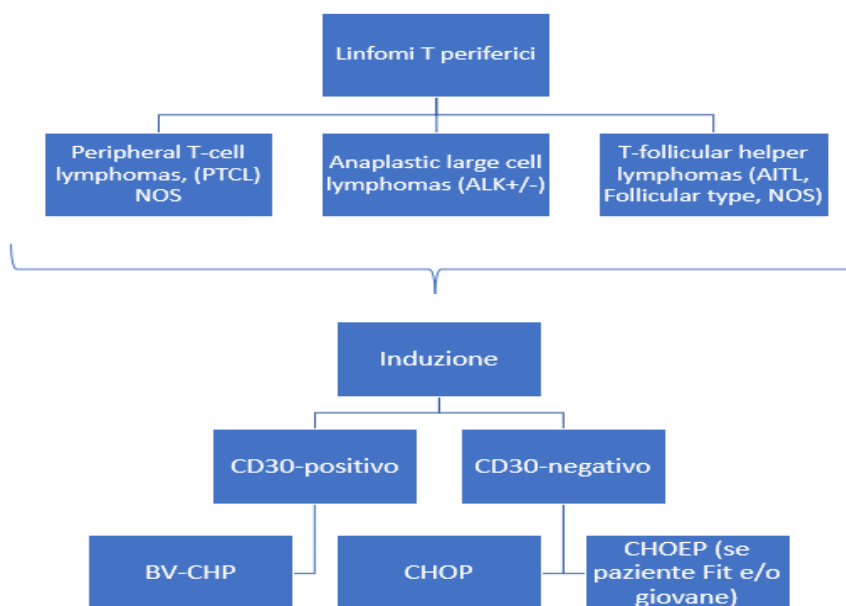
○ LINFOMI SISTEMICI T

Le forme sistemiche dei linfomi T sono un gruppo raro ed eterogeneo di linfomi, differenti da un punto di vista clinico e anatomopatologico. Nel trattamento del **linfoma T periferico** (comprendente il *peripheral T cell lymphoma*, *anaplastic large cell lymphoma* e *T follicular helper lymphoma*), lo schema CHOP in induzione rimane il più utilizzato, con l'aggiunta di etoposide che sembra associarsi ad una migliore sopravvivenza libera da malattia (CHOEP) nei pazienti con meno di 60 anni [38]. L'IPI, utilizzato come indice prognostico nei DLBCL sembra essere al momento il sistema più utile nel definire la prognosi di questi pazienti. I pazienti giovani con buona risposta alla terapia di induzione dovrebbero ricevere un consolidamento con trapianto autologo di cellule staminali periferiche come consolidamento della prima linea. Per questo motivo, per la difficoltà del trattamento di queste rare forme aggressive di linfoma non Hodgkin e per la prognosi generalmente infausta, sarebbe preferibile riferire pazienti con meno di 65 anni e questa patologia a centri HUB.

Nelle forme CD30 positive, come il **linfoma anaplastico CD30+** e il **linfoma cutaneo CD30+** sulla base dello studio ECHELON-2 Trial, è stato approvato AIFA l'utilizzo di Brentuximab in combinazione al regime polichemioterapico CHP, un anticorpo monoclonale anti-CD30 coniugato con l'agente anti-microtubulare monometilauristatina E (MMAE) [39].

Sulla base delle recenti linee guida britanniche e americane, la terapia di prima di linea delle più frequenti istologie di linfoma T, può essere schematizzata come sotto riportato (**Figura 4**):

Figura 4.



In Italia l'associazione BV-CHP è approvata unicamente per il linfoma cutaneo T CD30+ e il linfoma anaplastico CD30+, sulla base dello studio ECHELON-2.

Da considerare il consolidamento in prima remissione completa con trapianto autologo, nei pazienti con PTCL NOS, T-follicular Helper lymphomas, ALK-negative Anaplastic large cell lymphomas (ALCL) e pazienti con ALK-positive ALCL con presentazione clinica ad alto rischio (es. IPI >2). La profilassi SNC, sebbene non standardizzata nei linfomi T, mutua i criteri utilizzati nei Linfomi non Hodgkin B aggressivi.

Tra le **FORME RARE di LINFOMI T SISTEMICI**, citiamo:

- **linfomi ad origine T/NK dei seni paranasali (nasal-type)**, un'entità nosologica aggressiva ed a cattiva prognosi. Queste rare forme di linfoma non Hodgkin, generalmente localizzate ai seni paranasali si giovano di trattamento specifico basato inizialmente sulla radioterapia (a cui sono tipicamente sensibili) con chemioterapia intensiva associata, possibilmente con schemi che includano l'utilizzo di cisplatino ed L-Asparaginasi (farmaco non disponibile in Italia ma importabile dall'estero), tipo SMILE o P-GemOx a sandwich con RDT. L'uso della

PegAsp (uso off label) comporta che il centro che la utilizza sia in grado di monitorarne e correggerne le tossicità (epatiche e coagulative) eventualmente modulando le dosi successive [40]. Vista la prognosi infausta di questa istologia è raccomandato considerare AlloTMO/ASCT in prima remissione.

- **linfoma T a coinvolgimento intestinale** (cosiddetto **Enteropathy-Associated T-cell Lymphoma**), associato o meno a celiachia, caratterizzato da presentazione clinica e decorso molto aggressivo, trova in letteratura schemi di trattamento specifici (es. schema Sieniaswski + ASCT in prima remissione) [41]. Non vi sono al momento evidenze sull'utilizzo in associazione in prima linea dei nuovi farmaci (es. Brentuximab).
- **linfoma Anaplastico a Grandi Cellule associato a protesi mammarie (Implant Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma - BIA-ALCL)**: uno studio del 2024 [42], conferma che, alla luce delle attuali conoscenze, il BIA-ALCL è una condizione clinica rara con un'incidenza in Italia variabile negli ultimi 5 anni tra 2.7 e 6.3 casi ogni 100.000 pazienti impiantate con protesi mammarie e con prognosi favorevole se diagnosticata precocemente e correttamente trattata. Per una corretta gestione, molto importante è la conferma istologica di BIA-ALCL, e un'adeguata stadiazione (ad oggi il sistema di stadiazione maggiormente utilizzato è il sistema clinico-patologico TNM, definendo se stadio localizzato o avanzato).
- Secondo le "linee di indirizzo sul percorso diagnostico e terapeutico per il BIA-ALCL" del Ministero della salute (del Novembre 2022), il paziente con BIA-ALCL deve essere trattato con un approccio multidisciplinare garantito all'interno delle Breast Unit di riferimento. In particolare:
 - ✓ malattia confinata al versamento sieroso, ai coaguli di fibrina presenti sulla capsula periprotetica, o infiltrante solo la capsula periprotetica in **stadio IA, IB, IC (T1-2-3 N0 M0)** il paziente deve essere sottoposto ad intervento di rimozione della protesi e capsulectomia radicale possibilmente en bloc. Se i margini di resezione sono indenni (R0), inviare il paziente al follow-up. Nel caso in cui non sia stata possibile l'asportazione en bloc o radicale della capsula o in presenza di residui di malattia (R1) si dovrà considerare l'opportunità di sottoporre il paziente a radioterapia post-operatoria o a terapia sistemica secondo schema chemioterapico (CHOP, CHOEP o DA-EPOCH) o chemioimmunoterapico di combinazione (B-CHP);
 - ✓ malattia estesa ai tessuti extracapsulari in **stadio IIA (T4 N0 M0)**, il paziente deve essere sottoposto ad intervento di rimozione della protesi, capsulectomia radicale possibilmente en bloc e di tutto il

tessuto infiltrato oltre la capsula periprotetica. Nel caso in cui sia presente un residuo di malattia sui margini della resezione chirurgica (R1 o R2) a seconda dell'entità del residuo il paziente dovrà essere sottoposto a nuovo intervento chirurgico di radicalizzazione della malattia o a radioterapia post-operatoria o a terapia sistemica secondo schema chemioterapico (CHOP, CHOEP o DA-EPOCH) o chemioimmunoterapico di combinazione (B-CHP);

- ✓ malattia localizzata alla capsula ma disseminata ai linfonodi in **stadio IIB (T1- 2-3 N1 M0)** o estesa oltre la capsula e con disseminazione ai linfonodi in **stadio III (T4 N1-2 M0)**, il paziente deve essere sottoposto prima ad una biopsia osteomidollare per valutare l'eventuale interessamento del midollo e se a seguito di una valutazione multidisciplinare il paziente può essere sottoposto ad intervento chirurgico, si consiglia di procedere prima all'intervento chirurgico di rimozione della protesi, capsulectomia radicale possibilmente en bloc e di tutto il tessuto infiltrato oltre la capsula periprotetica, poi a terapia sistemica adiuvante secondo schema chemioterapico (CHOP, CHOEP o DA-EPOCH) o con schema di combinazione chemioimmunoterapico (B-CHP). In base alla risposta alla terapia, valutata alla TC/PET, la Breast Unit deciderà se eseguire una radioterapia locale di consolidamento;
- ✓ malattia in **stadio IV (TanyNanyM1)**, il paziente deve essere sottoposto a terapia sistemica neoadiuvante secondo schema chemioterapico (CHOP, CHOEP o DA-EPOCH) o con schema di combinazione chemioimmunoterapico (B-CHP). In base alle condizioni cliniche del paziente e alla risposta alla terapia sistemica, valutata alla TC/PET, a seguito di discussione multidisciplinare, il paziente potrà essere sottoposto ad intervento chirurgico di rimozione della protesi, capsulectomia radicale possibilmente en bloc e di tutto il tessuto infiltrato oltre la capsula periprotetica. In base alla risposta alla terapia la Breast Unit deciderà se eseguire una radioterapia locale di consolidamento.

LINFOMI T SISTEMICI RECIDIVATI/REFRATTARI

Nel setting dei linfomi T recidivati/refrattari l'unica opzione valida, con potenziale curativo, rimane il trapianto allogenico di midollo. Quando viene valutata l'opzione trapiantologica, la terapia di combinazione con più

farmaci deve essere considerata, anche se al momento sono disponibili scarse alternative terapeutiche.

Se possibile, l'opzione migliore rimane sempre quella di arruolare i pazienti in protocolli clinici sperimentali.

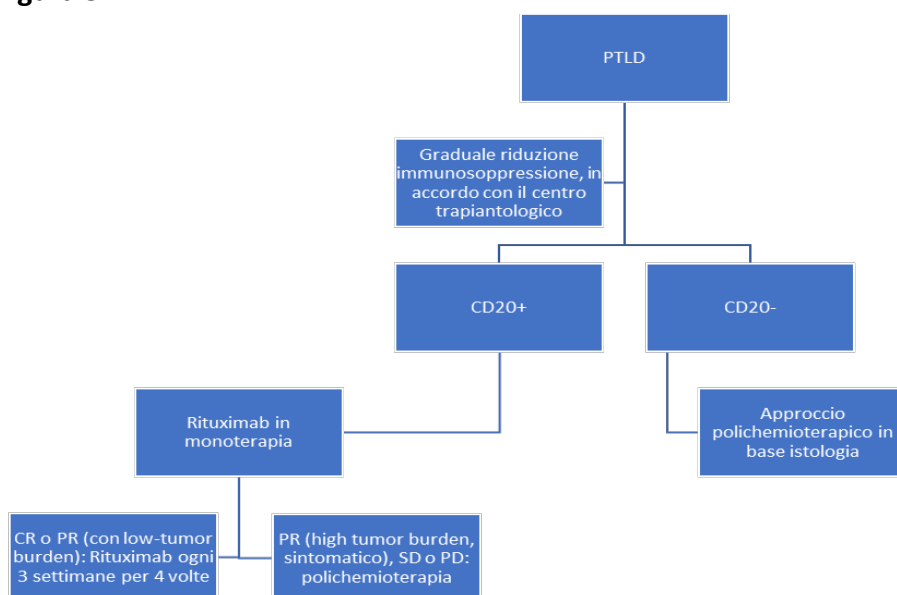
- ✓ per i *peripheral T cell lymphoma* e i *T follicular helper lymphoma*, oltre a regimi polichemioterapici standard (es. GDP, GemOX, Bendamustina), gravati da tossicità e scarsi tassi di risposta (CR cumulativa di circa 25-30%), considerare se possibile in regime *off-label* nuovi farmaci o associazioni (non approvati in Italia)
- ✓ per gli *anaplastic large cell lymphoma*, Brentuximab deve essere rivalutato se la durata della remissione è > 6 mesi dalla terapia di prima linea comprendente Brentuximab. Per i pazienti ALK+ (anaplastic lymphoma kinase positive), l'inibitore di ALK Crizotinib è indicato soprattutto per i pazienti già esposti a Brentuximab. Al momento in Italia Crizotinib risulta approvato e prescrivibile per AIFA in 648
- ✓ se il linfoma T è associato a EBV positività, in Italia è possibile richiedere off-label con uso nominale compassionevole, Tabelecleucel (*EBV-specific allogeneic cytotoxic T-lymphocytes*) per il trattamento di malattie linfoproliferative EBV+. Il farmaco ha indicazione ufficiale AIFA nelle forme descritte sotto di malattia linfoproliferativa post-trapianto [43].

□ ALTRE ISTOLOGIE RARE DI LINFOMA AGGRESSIVO

- I **linfomi plasmablastici** sono rare forme di linfoma non Hodgkin aggressivo che mostrano similarità ontogeniche e biologiche con il mieloma multiplo. La neoplasia è generalmente CD20-negativa, quindi l'uso del rituximab non trova indicazione e le classiche terapie di induzione usate nel linfoma a grandi cellule (CHOP) sono considerate inadeguate. Pur in assenza di linee guida condivise, gli studi disponibili in letteratura suggeriscono che trattamenti intensivi in induzione (es DA-EPOCH), associati a farmaci attivi nel mieloma (es Bortezomib, che è comunque una terapia off-label in questo setting), possibilmente seguiti da consolidamento con autotrapianto e/o radioterapia nelle sedi extranodali o bulky rappresentino la scelta più adeguata in attesa di studi clinici prospettici controllati (V-DA-EPOCH) [44].
- I **linfomi post-trapianto (PTLD)**, d'organo o di midollo osseo, sono malattie potenzialmente fatali che insorgono quando il sistema immunitario è profondamente alterato da farmaci o procedure trapiantologiche e dove il virus di Epstein-Barr (EBV) è un fattore determinante nella patogenesi e decorso

della malattia. Pur in assenza di studi controllati e prospettici dovuta alla rarità della patologia e all'ampio spettro di fattori confondenti dati dalla terapia immunosoppressiva in atto, come ad esempio la graft-versus-host disease etc., la terapia dovrebbe basarsi, ove possibile, sulla riduzione/sospensione della terapia immunosoppressiva in atto e su schemi di terapia sistemica (CHOP o DA-EPOCH) in associazione all'anticorpo anti-CD20, con associata eventuale radioterapia se malattia localizzata [45]. Sulla scorta del PTLD-1 e PTLD-2 trial, possiamo riassumere l'approccio terapeutico con l'algoritmo sottostante (Figura 5):

Figura 5.



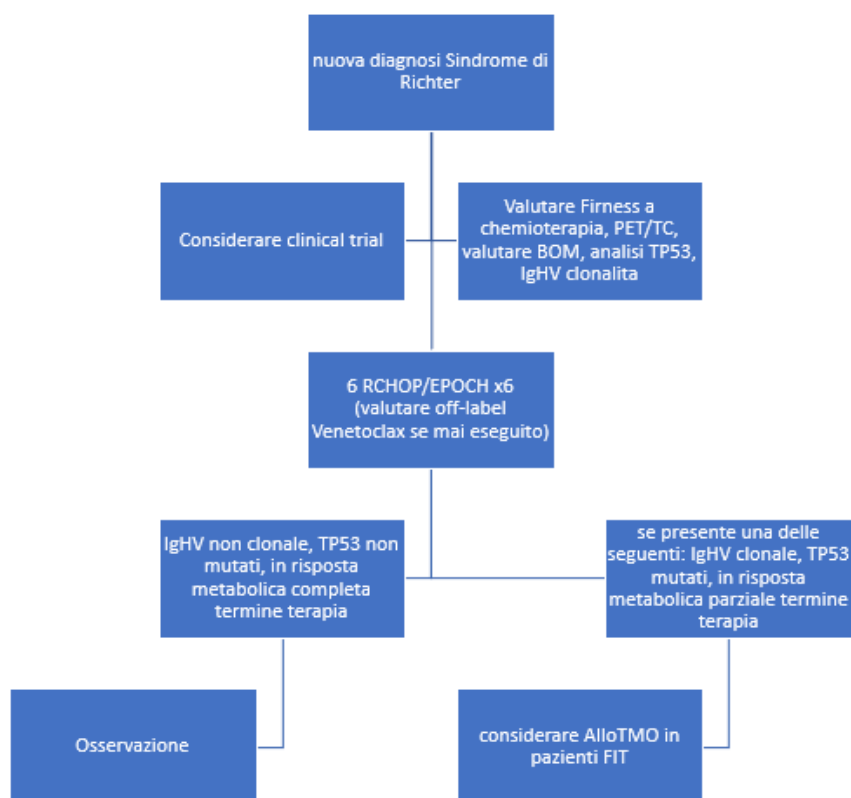
Nel setting del PTLD recidivato/refrattario, fondamentale è valutare l'EBV positività. Se possibile considerare il paziente per un trial clinico.

- ✓ se EBV- e il paziente è considerato fit per intensificazione, proporre terapia di salvataggio *platinum-based* e se in CR candidare il paziente a ASCT
- ✓ se EBV+, con espressione del CD20+, in una malattia con low-tumor burden e una precedente risposta alla terapia con Rituximab, è possibile ritrattare il paziente con Rituximab
- ✓ se EBV+ e il paziente ha fallito una o più linee di terapia, considerare indipendentemente dalla fitness del paziente terapia con Tabelecleucel

(*EBV-specific allogeneic cytotoxic T-lymphocytes*), la cui rimborsabilità è stata recentemente approvata da AIFA. Tabelecleucel (EBVALLO) è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 2 anni con malattia linfoproliferativa post-trapianto positiva al virus di Epstein-Barr (EBV+ PTLD) recidivata o refrattaria, che hanno ricevuto almeno una terapia precedente. In Italia la terapia CAR-T non è approvata da AIFA per i pazienti con PTLD.

- **Sindrome di Richter:** sviluppo di un linfoma aggressivo (> 90% DLBCL) in paziente con precedente leucemia linfatica cronica. Evento raro, ma con prognosi infausta. Importante è definire la correlazione clonale IgHV, perchè pazienti clonally related hanno un decorso più aggressivo, sono chemiorefrattari e frequentemente sono TP53 mutati, mentre i pazienti clonally unrelated si comportano e devono essere trattati come un DLBCL de novo. Secondo le linee guida britanniche il trattamento di prima linea prevede (Figura 6):

Figura 6.



Nel setting della Sindrome di Richter recidivata/refrattaria, se possibile considerare il paziente per un trial clinico.

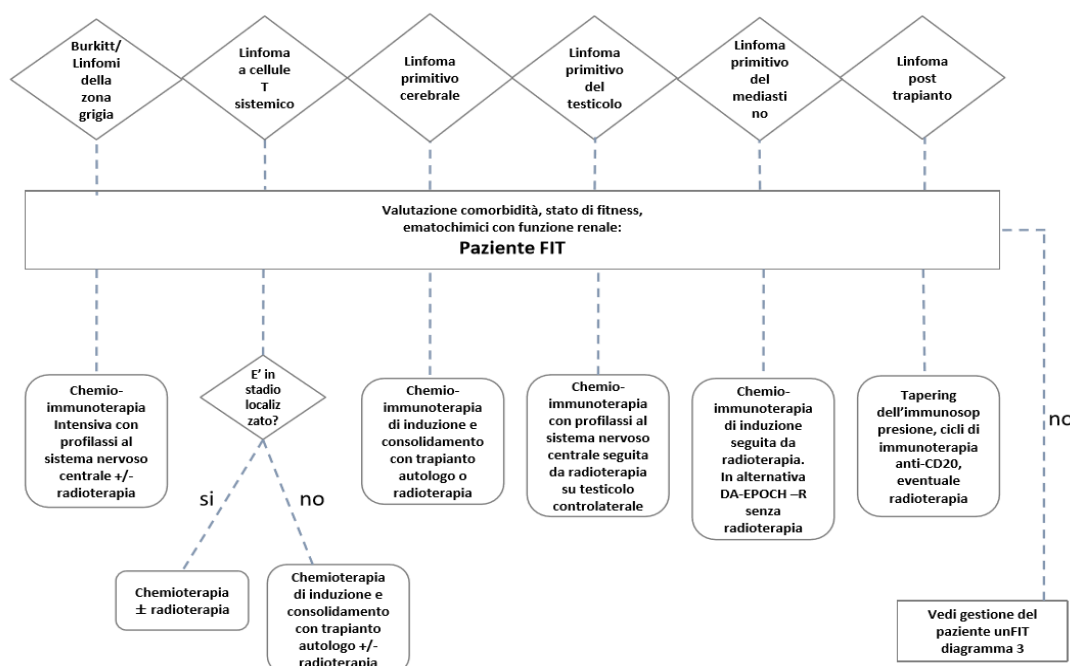
- **Linfoma B intravascolare:** Il linfoma intravascolare a grandi cellule B (IVLBCL) è un linfoma raro, clinicamente aggressivo e con scarsa prognosi. Clinicamente, il IVLBCL si presenta con segni e sintomi aspecifici, come febbre di origine sconosciuta, coinvolgimento del sistema nervoso centrale, coinvolgimento epatico, midollare, cutaneo e frequentemente sviluppo di una sindrome emofagocitica. In base alla fitness del paziente, la terapia di prima linea è la stessa dei DLBCL, basandosi su R-CHOP con SNC profilassi (escludere coinvolgimento SNC che richiederebbe nel caso un trattamento specifico). In base a età e fitness del paziente considerare ASCT in prima remissione completa.

Infine, tra le entità istologiche rare presenti nella 5th edizione della classificazione WHO delle malattie linfoproliferative, citiamo:

- **Fluid Overload-Associated Large B-Cell Lymphoma (FO-LBCL):** raro tipo di linfoma B che si sviluppa negli spazi anatomici ricchi di liquidi (spazio pleurico, peritoneale, pericardico) in assenza di una massa tumorale solida. Insorge generalmente in pazienti con condizioni cliniche che causano un cronico sovraccarico di liquidi (ad esempio, insufficienza cardiaca, malattie renali, cirrosi epatica/insufficienza epatica): tipicamente sono pazienti anziani, senza una sottostante condizione di immunodeficienza. Si presenta tipicamente con sintomi legati all'accumulo di liquidi nelle cavità sierose (per esempio, dispnea ingravescente, distensione addominale), ed è generalmente EBV positivo (fino al 30% dei casi descritti in letteratura). Non è associato al Kaposi sarcoma herpesvirus/human herpesvirus 8, HHV8 (KSHV/HHV8, e per questo motivo precedentemente noto come linfoma PEL-like o linfoma PEL non correlato all'HHV8). Data la rarità di questa istologia non ci sono standard terapeutici, né trial clinici: in un recente studio retrospettivo giapponese, la maggior parte dei pazienti sono stati trattati con regimi polichemioterapici RCHOP-like con un'ottima prognosi.
- **Fibrin-Associated Large B-Cell Lymphoma (FA-LBCL):** proliferazione di grandi cellule B EBV-positive in associazione a detriti fibrinosi, tipicamente nel contesto di protesi valvolari, ematomi (es. ematomi cronici subdurali), pseudocisti, trombi e mixomi. Generalmente la diagnosi è incidentale. La prognosi è eccellente e la chirurgia è considerata curativa.

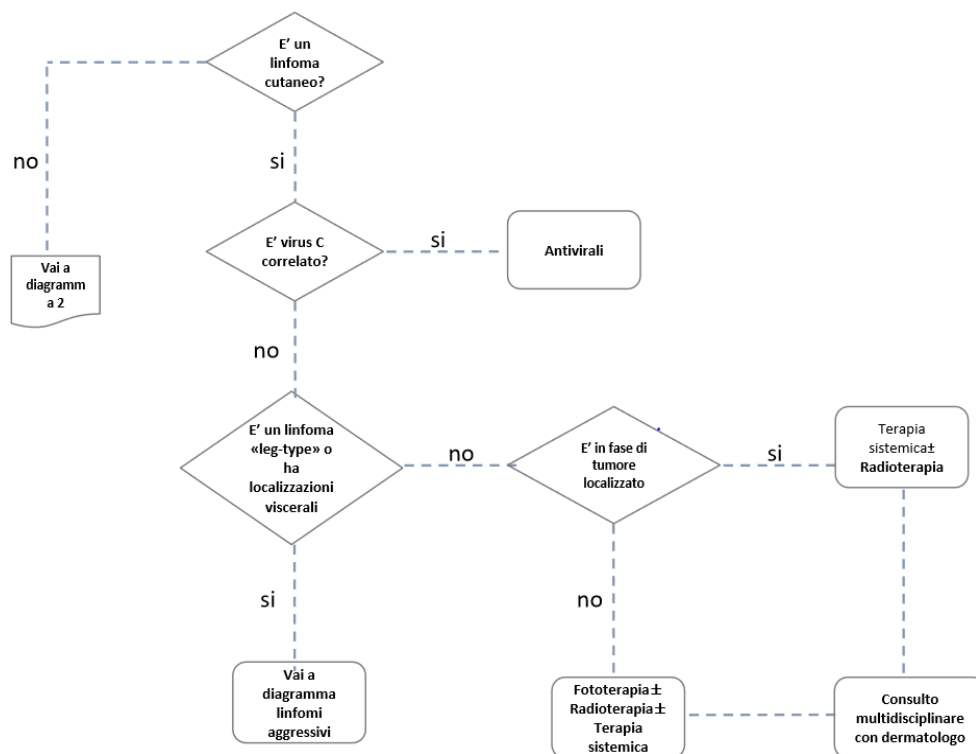
- **Primary effusion lymphoma (PEL) e Extracavitary PEL (EC-PEL):** raro tipo di linfoma che colpisce principalmente le cavità sierose (spazio pleurico, peritoneale, pericardico), in assenza di una massa tumorale solida (60-70% dei casi). Tipico dei pazienti HIV+ o con altre immunodeficienze, è associato all'KSHV/HHV8, ed è generalmente EBV positivo (fino al 80% dei casi descritti in letteratura); da un punto di vista anatomopatologico, questo linfoma non esprime la maggior parte dei B-cell marker. La diagnosi si basa sulla valutazione citologica del liquido sieroso o sulla valutazione istologica di una biopsia tumorale. Il PEL è altamente aggressivo, con una scarsa prognosi, senza al momento standard terapeutici. Regimi CHOP-like o DA-EPOCH-like sono entrambi raccomandati, considerando il ASCT in prima remissione per i pazienti in CR con buona fitness. L'utilizzo del Rituximab non è generalmente indicato (vista la negatività per il CD20), ma può essere considerato il suo utilizzo se CD20+ o per esaurire il serbatoio di cellule B infettate da HHV8 o da EBV.

La **Figura 7** sotto riportata rappresenta il diagramma terapeutico riassuntivo per sottotipi cosiddetti particolari per presentazione e programma di cura: linfomi sistemici a cellule T, linfomi primitivi cerebrali, linfomi primitivi del testicolo, linfomi primitivi del mediastino, linfoma di Burkitt, linfomi B correlati a trapianto d'organo (PTLD), linfomi cosiddetti della zona grigia. Per altre forme più rare si rimanda alla sezione terapia o alle linee guida SIE, ESMO, NCCN.



Legenda: Diagramma 3 = Tabella 3

La **Figura 8** sotto riportata rappresenta invece il diagramma terapeutico per linfomi cutanei.



Legenda: Diagramma 2 = Tabella 7

C) i LINFOMI B DI ALTO GRADO NOS (HGBCL) o con riarrangiamento dei geni MYC e BCL2/BCL6 (double/triple-hit lymphomas): lo schema R-CHOP non è adeguato all'elevato rischio di resistenza e/o recidiva precoce. Pur in assenza di studi prospettici, sono invece consigliati regimi Burkitt-like come CODOX-M/IVAC, GMALL, oppure R-DA-EPOCH. In tutti i casi andrà prevista una profilassi al SNC che includa rachicentesi medicate.

7.9.2 I linfomi a cellule del mantello

I linfomi non-Hodgkin a cellule B del mantello (i.e. **linfomi mantellari, MCL**) sono un gruppo eterogeneo di LNH per lo più caratterizzati da comportamento biologico aggressivo. Al di là dell'approccio terapeutico diverso in base all'età (con un cut-off tradizionalmente fissato a 65 anni, ma che va valutato caso per caso, considerando comorbidità e performance status), c'è ormai la consapevolezza dell'importanza della definizione del rischio biologico della malattia.

Possiamo considerare ad alto rischio le forme di linfoma mantellare con Ki67 $\geq$ 30%, morfologia blastoide/pleomorfa, espressione elevata di p53 con metodica immunoistochimica e mutazioni e/o delezioni di TP53. Un lavoro recente [46] ha definito malattia ad alto rischio il linfoma mantellare con high MIPI-c o espressione di p53 $>$ 50%.

Le **forme classiche** (i.e. clinicamente aggressive) di malattia rappresentano circa il 50% dei casi. La terapia standard per queste forme, per i pazienti giovani, si è basata sino ad ora su schemi intensivi con alte dosi di citosina arabinoside (HD-AraC) seguiti da trapianto autologo di cellule staminali periferiche (ASCT) dopo la prima remissione. Lo schema di induzione con 4 cicli R-DHAP/Ox, seguiti da consolidamento con ASCT e successivo mantenimento con rituximab rappresenta uno degli standard di cura che ha il vantaggio di non utilizzare antracicline in prima linea (LYMA trial). Schemi di induzione adeguati sono considerati anche R-CHOP alternato ad R-DHAP, seguiti da ASCT, R-Hyper-CVAD/MTXHDAC, o terapie sequenziali ad alte dosi stile Nordico o R-HDS [47,48]. Il ruolo del trapianto autologo è attualmente in fase di valutazione/discussione, a seguito della pubblicazione dei risultati dello studio Triangle [49] in cui la combinazione di chemio-immunoterapia (CIT)+ASCT non si è dimostrata superiore al trattamento con CIT + ibrutinib, senza ASCT. In Italia ibrutinib non è ancora prescrivibile in questo setting, ma è già in corso la sottomissione del dossier ad EMA/AIFA e probabilmente a breve potrà essere utilizzato in 648.

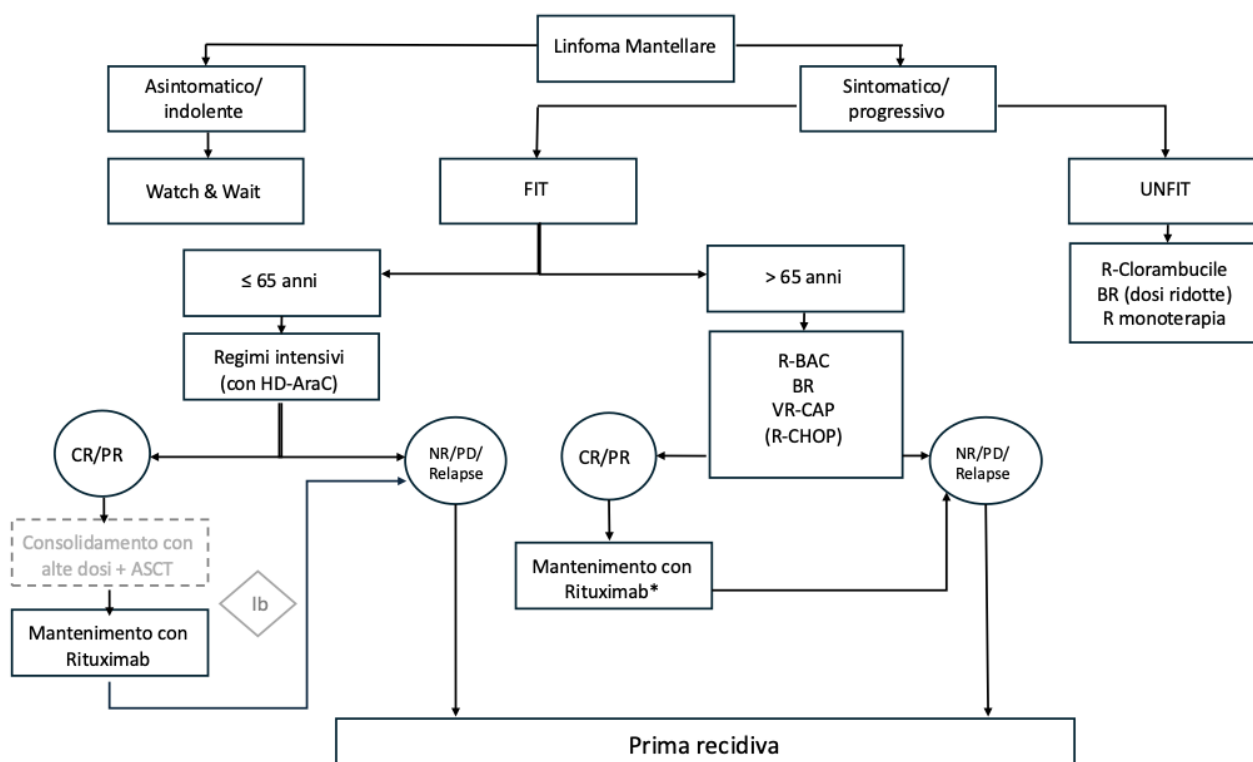
I pazienti anziani non tollerano generalmente i regimi intensivi di cui sopra. In questi casi, la terapia di prima linea si basa sull'utilizzo di bendamustina con rituximab (BR). Valida ed efficace alternativa, anche se gravata da tossicità ematologica maggiore, è l'R-BAC500 [50], ovvero l'associazione di Rituximab, Bendamustina ed Ara-C. Anche il ciclo VR-CAP (bortezomib al posto di vincristina, in un ciclo simil-CHOP) può essere utilizzato.

L'aggiunta di ibrutinib - BTKi di prima generazione - al regime BR nel paziente anziano è stata valutata nello studio SHINE [51] in cui, a fronte di un vantaggio di PFS, vi era una eccessiva tossicità nel braccio sperimentale. Lo studio ECHO [52], che prevede la combinazione di BR con acalabrutinib - BTKi di seconda generazione - ha mostrato un miglioramento della PFS senza aggiunta di tossicità e potrebbe diventare il nuovo standard terapeutico per i pazienti anziani in un prossimo futuro.

Il mantenimento con rituximab al termine della terapia di induzione (ogni 8 settimane per 2 o 3 anni) è attualmente prescrivibile in Italia grazie alla legge 648, sulla base di studi prospettici (sia nel paziente giovane che anziano) che hanno dimostrato di offrire un vantaggio anche di sopravvivenza globale nei pazienti [53, 54, 55, 56].

L'algoritmo terapeutico del linfoma mantellare in prima linea è rappresentato in Figura 9.

Figura 9. Diagramma terapeutico per il linfoma mantellare in prima linea.



Linea tratteggiata: opzione in discussione; in grigio: opzione futura; *Non dopo R-BAC. ASCT: autologous stem cell transplantation; BR: bendamustina/rituximab; CR: complete remission; HD-AraC: alte dosi di citosina arabinoside; Ib: Ibrutinib; NR: non-response; PD: progressive disease; PR: partial remission; R: Rituximab; R-BAC: Rituximab/Bendamustina/Ara-C; R-CHOP: Rituximab/Ciclofosfamida/Doxorubicina/Vincristina/Prednisone; VR-CAP: Rituximab/Ciclofosfamida/Doxorubicina/Bortezomib/Prednisone.

Per la **prima recidiva** numerosi farmaci in monoterapia hanno dimostrato buona efficacia (e.g. ibrutinib, bortezomib, lenalidomide) e sono prescrivibili in Italia [57]. Ibrutinib - indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con MCL recidivante o refrattario - è il farmaco più efficace. Attualmente rappresenta lo standard di cura per la seconda linea, sia nei pazienti con recidiva precoce/refrattari alla terapia di induzione [58], sia nelle recidive tardive [59]. Va utilizzato con le raccomandazioni note sulle interazioni farmacologiche, ad una dose superiore rispetto alla leucemia linfatica cronica (560/die invece che 420 cp/die).

Vi è ormai la consapevolezza che la **progressione o recidiva (Progression Of Disease, POD) precoce** (entro i 24 mesi dalla diagnosi, early-POD) rispetto alla recidiva tardiva (late-POD) è

un altro parametro che definisce la malattia ad alto rischio. I pazienti early-POD che iniziano ibrutinib vanno monitorati con particolare attenzione (stretta valutazione clinica e una ristadiatione con imaging ogni 8-12 settimane), in quanto il tasso di risposte complete a ibrutinib è inferiore, il tempo mediano alla progressione è più breve e l'outcome è sfavorevole [60].

Da ottobre 2024 è prescrivibile **pirtobrutinib** (BTKi non covalente) per i pazienti con MCL recidivante o refrattario che sono stati precedentemente trattati con un BTKi. Pirtobrutinib è risultato efficace e ben tollerato anche nei pazienti che hanno presentato eventi avversi con un precedente BTKi [61,62,63]. Pirtobrutinib è quindi oggi una terapia utilizzabile in linee successive a ibrutinib nei pazienti non candidabili a CAR-T, ma anche nei pazienti recidivati dopo CAR-T o come bridge alle CAR-T.

Anche nel linfoma mantellare è disponibile la **terapia con CAR-T (brexucabtagene autoleucel, Tecartus)**, indicata per la malattia recidivante o refrattaria dopo due o più linee di terapia sistemica che includano un BTKi. Al momento i risultati di questa terapia sono i migliori in termini di efficacia [64], ma purtroppo la curva dell'OS dei pazienti non raggiunge ancora un plateau, nemmeno con questo tipo di trattamento. È importante una valutazione attenta del paziente che inizia la seconda linea di trattamento con ibrutinib dopo la prima recidiva. In caso di pazienti early-POD è indispensabile una valutazione presso il centro hub per le CAR-T già all'inizio della terapia con ibrutinib. Infatti, se il paziente perde la risposta a ibrutinib o non raggiunge una risposta completa in tempi adeguati - se è candidabile a CAR-T - deve procedere rapidamente con questa terapia. Nei pazienti late-POD in corso di terapia con ibrutinib si consiglia una valutazione presso un centro hub in caso di risposta subottimale a ibrutinib o in caso di presenza di caratteristiche biologiche di alto rischio.

Se un paziente recidiva in corso di ibrutinib e non è candidabile a CAR-T o le CAR-T non sono disponibili, **altre opzioni terapeutiche** possono essere: R-BAC, lenalidomide, pirtobrutinib, V-RCAP o altre combinazioni CIT, o arruolamento in trial clinici. Vi sono evidenze promettenti anche per i BiTE, in particolare con glofitamab (nota).

In una malattia tipicamente caratterizzata da continue recidive, in pazienti giovani e realmente fit, con malattia ad alto rischio, va considerata l'opzione **trapianto allogenico**, in presenza di malattia chemiosensibile e soppesando con attenzione il rapporto rischio-beneficio. Purtroppo, infatti il trapianto allogenico è gravato da una elevata mortalità legata al trapianto (transplant related mortality, TRM) e dal rischio di graft-versus-host disease (GVHD), e pertanto va riservato a casi altamente selezionati. Il trapianto allogenico potrebbe

essere una opzione anche in pazienti che falliscono la terapia con CAR-T, o eventualmente in pazienti ad alto rischio in risposta completa dopo terapia con CAR-T.

I pazienti che recidivano dopo le CAR-T rappresentano un bisogno clinico inevaso di primaria importanza. Pirtrobrutinib può essere una terapia efficace in casi selezionati dopo fallimento delle CAR-T [61, 65, 66, 67] ed è attualmente prescrivibile in Italia in questo setting.

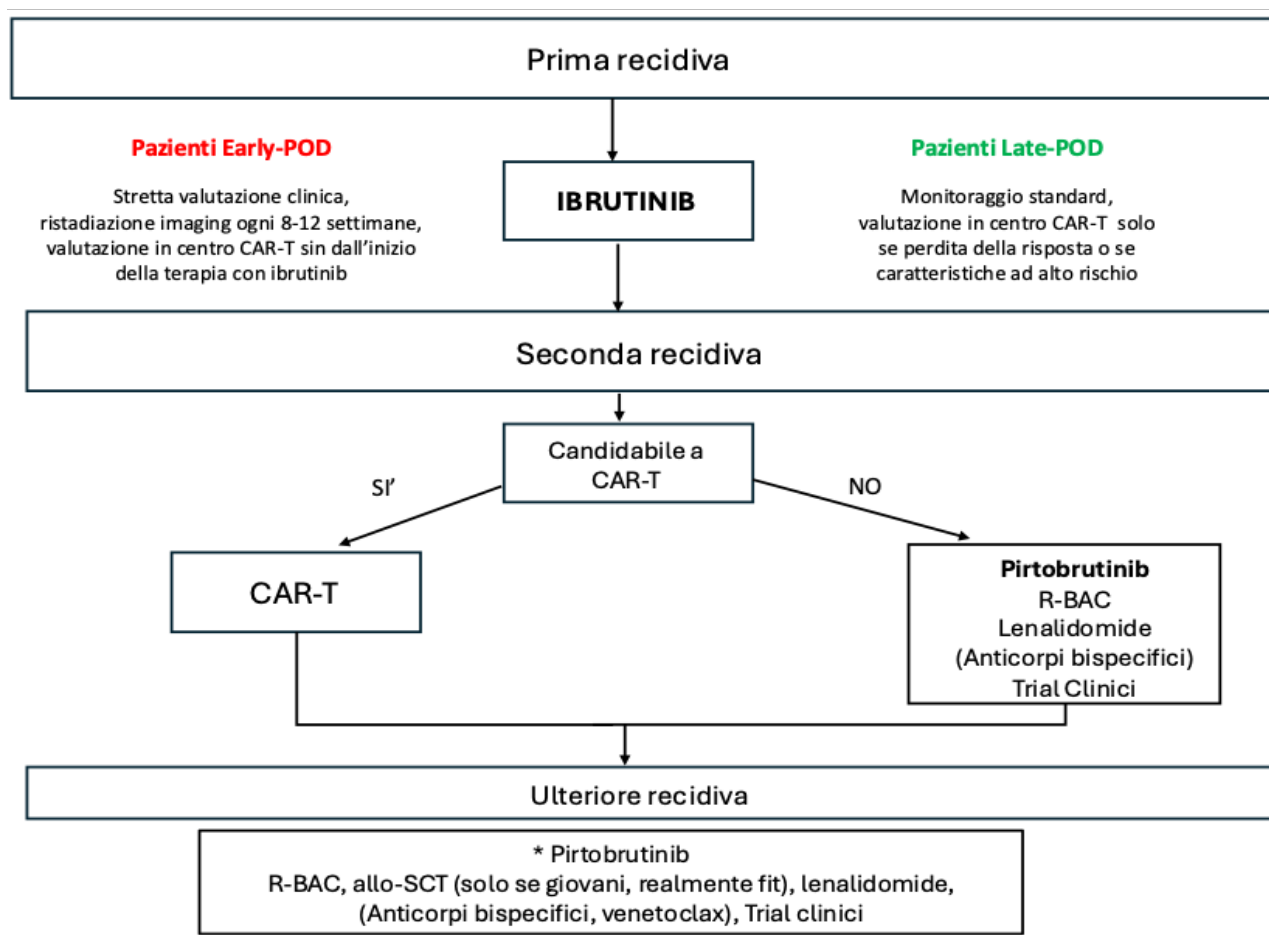
Glofitamab, venetoclax o nuovi BLC2is, nuovi BTKis non covalenti (nemtabrutinib), nuovi anticorpi farmaco-coniugati (VLS-101 anti-ROR1) o i BTK degraders sono opzioni percorribili, ma attualmente nessuno di essi è disponibile nella pratica clinica.

In futuro, con il cambiamento degli standard terapeutici in prima linea (BTKi in prima linea), ma anche in seconda linea (in studio la combinazione ibrutinib+venetoclax, trial SYMPATICO [68]) e con le combinazioni chemo-free in prima linea (studio BOVEN: zanubrutinib+venetoclax+obinutuzumab; ENRICH: ibrutinib+rituximab; Elderly III: ibrutinib+venetoclax+rituximab) si porranno nuovi interrogativi, quali ad esempio la gestione della malattia tripla refrattaria (a ibrutinib, venetoclax e CAR-T) o l'utilizzo della CIT dopo regimi chemo-free.

L'algoritmo terapeutico del linfoma mantellare recidivato è rappresentato in **Figura 10**.

Oltre alla forma biologicamente aggressiva del linfoma a cellule del mantello, è stata riconosciuta anche una **variante "indolente" di linfoma mantellare** - generalmente confinata al sangue periferico, al midollo e alla milza - definita linfoma mantellare "non-nodale" (leukemic non nodal mantle cell lymphoma, LNN MCL [69]). Questi casi possono essere monitorati nei primi mesi/anni dopo la diagnosi, senza necessità di terapie (**Figura 10**).

Figura 10. Diagramma terapeutico per il linfoma mantellare recidivato.



*La scelta ricade sui farmaci non utilizzati nelle precedenti recidive, tra quelli disponibili. Allo-SCT: allogeneic stem cell transplantation; POD: progression of disease; R-BAC: Rituximab/Bendamustina/Ara-C.

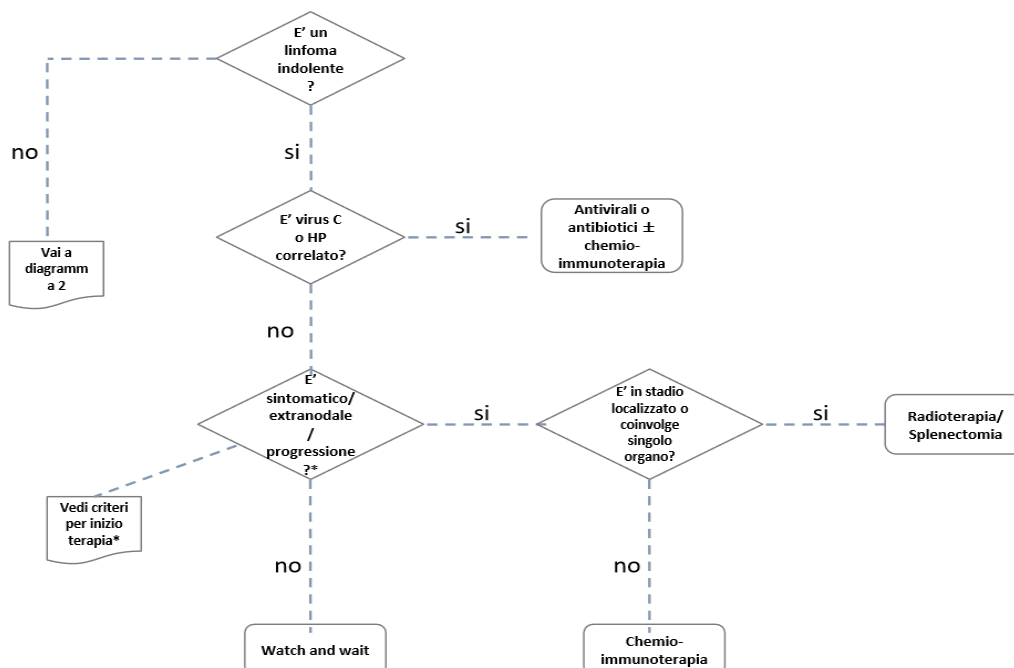
7.9.3 I linfomi indolenti

I LNH indolenti sono un eterogeneo gruppo di neoplasie linfoidi che si caratterizzano per la lenta crescita, spesso asintomatica. Per questo motivo, in casi selezionati, è possibile seguire una strategia di vigile attesa, rinviando la terapia specifica alla comparsa di sintomatologia locale o sistemica o all'incremento progressivo del volume o del numero delle sedi di malattia (si vedano criteri ESMO per le indicazioni all'inizio del trattamento nei linfomi indolenti [70]). Il più frequente tra i linfomi indolenti è il **linfoma follicolare** di grado 1, 2 o 3A. A fini stadiativi e terapeutici, il linfoma follicolare di grado 3B è invece da assimilare ai DLBCL. Altre forme

meno frequenti sono rappresentate dai **linfomi della zona marginale** (extra-nodale, splenico o nodale e primitivo cutaneo), il **linfoma linfoplasmocitico/Macroglobulinemia di Waldenstrom** e il **linfoma a piccoli linfociti B**, per il cui trattamento si rimanda alle linee guida della leucemia linfatica cronica [71,72]. Altri linfomi indolenti non sono inquadrabili nosologicamente e corrispondono a forme intermedie tra i linfomi sopra elencati. Ad essi si applicano le medesime regole stadiative e terapeutiche descritte per i linfomi follicolari.

In alcuni linfomi di basso grado sintomatici o estesi (marginali, linfoplasmocitoidi) vengono utilizzate varie combinazioni di anticorpi anti-CD20 e chemioterapici (ciclofosfamide, vincristina, clorambucile, bendamustina, steroidi), come descritto successivamente in dettaglio. L'utilizzo di antracicline non ha mostrato vantaggi in termini di sopravvivenza e dovrebbe essere riservato a casi selezionati. Le forme localizzate possono essere gestite con la sola radioterapia. Una discreta quota di casi associati a infezioni virali (HCV) o batteriche (e.g. *Helicobacter pylori*) può regredire dopo eradicazione dell'agente infettivo. I centri che seguono queste patologie virus/batteri-correlate devono poter disporre di una diagnostica sierologica avanzata (HIV, HBV, HCV, EBV, CMV, HHV8, HSV, *Helicobacter pylori*, etc), nonché di metodiche molecolari per l'identificazione di genomi virali (PCR quantitativa). La **Figura 11** riassume il percorso diagnostico dei linfomi indolenti.

Figura 11. Diagramma decisionale linfomi indolenti



Legenda: Diagramma 2 = Tabella 7

*Vedi criteri ESMO per inizio trattamento nei linfomi indolenti in **Tabella 12**

A) Il **linfoma follicolare**, il più frequente dei linfomi indolenti, si caratterizza per lunghe mediane di sopravvivenza, con necessità di ricorso alla terapia solo in presenza di “malattia sintomatica”, o dei requisiti indicati in **Tabella 11**.

- **Stadio I-II:** Circa il 10-15% dei pazienti con linfoma follicolare si presenta in stadio precoce (I-II). La corretta identificazione di questi pazienti è requisito cruciale per la pianificazione terapeutica. A questo fine, oltre alla TC di stadiazione e alla biopsia osteomidollare, nei casi sospetti si ritiene indicato l’uso della PET. Nei casi localizzati non Bulky la radioterapia involved-field (24 Gy) è il trattamento di scelta e può portare a completa guarigione. Il trattamento radiante è indicato anche qualora, dopo escissione linfonodale a scopo diagnostico, la PET di stadiazione risulti negativa. Solo in casi selezionati, ove non sia possibile attuare trattamento radioterapico (e.g. sicca syndrome, mucosite severa, insufficienza midollare etc) possono essere considerati il trattamento con anticorpi monoclonali anti-CD20 in monoterapia o la vigile attesa. Nei casi localizzati ma con masse bulky, nei casi con parametri bioumorali/clinici di aggressività o in organi in cui la radioterapia non sia applicabile (e.g. polmone, fegato) deve essere presa in considerazione una terapia sistemica, come per gli stadi avanzati.
- **Stadio III-IV:** nella maggioranza dei pazienti con malattia in stadio avanzato non esiste una terapia curativa. Poiché esiste la possibilità di remissioni spontanee durante il corso naturale della malattia (10-15% dei casi), il trattamento deve essere iniziato solo quando compaiono sintomi, citopenie associate o meno a linfocitosi, malattia bulky, compressione di organi vitali, ascite, effusioni pleuriche o progressione rapida di malattia – vedi la **Tabella 7** sotto riportata (criteri per inizio trattamento nei linfomi follicolari/indolenti) Gli schemi di polichemoimmunoterapia comunemente utilizzati comprendono rituximab + Bendamustina, R-CHOP, R-CVP, Obinutuzumab + chemioterapia per 6 cicli (quest’ultimo anticorpo monoclonale è attualmente indicato anche per la ricaduta entro 6 mesi o in caso di malattia refrattaria a rituximab e per i pazienti in induzione che abbiano FLIPI intermedio o alto). Da segnalare come nello studio GALLIUM i pazienti nel braccio Obinutuzumab, abbiano sperimentato più frequentemente eventi avversi di Grado 3-5 rispetto a quelli trattati con Rituximab [73]. In relazione al regime di chemioterapia, non esistono dati che favoriscano una schedula rispetto ad un’altra in termini di OS. La decisione sarà quindi prevalentemente determinata dalla valutazione degli effetti collaterali e delle comorbidità. Nelle situazioni in cui, a causa di un elevato SUV >15 delle lesioni all’esame PET o di una diagnosi istologica derivata da una biopsia incisionale di una massa bulky, nel sospetto di una forma aggressiva concomitante, il trattamento chemioterapico di scelta può essere considerato lo schema CHOP.

Indicata è anche la terapia di mantenimento con l'anticorpo monoclonale anti-CD20 scelto in induzione, la quale si associa a significativo allungamento della sopravvivenza libera da malattia, ma non della sopravvivenza globale.

Il gruppo di lavoro Farmaci Onco-ematologici della Regione Veneto ha stilato alcune raccomandazioni sull'utilizzo dei farmaci anti-CD20 biosimilari o le formulazioni sottocute:

- utilizzare la formulazione a minor costo (biosimilare o originator).
- qualora il medico prescrittore ritenga necessario in casi selezionati utilizzare il farmaco a maggior costo, dovrà predisporre una sintetica ma esaustiva relazione che indichi le ragioni cliniche e/o le motivazioni acquisite dal paziente.
- la formulazione s.c. va riservata a quei pazienti trattati in monoterapia che presentino condizioni vascolari molto compromesse o pregressi eventi trombotici legati ad accessi venosi centrali o periferici, nonché in caso di documentate difficoltà organizzative e/o specifiche motivazioni acquisite dal paziente.

L'età del paziente e le eventuali comorbidità devono indirizzare all'utilizzo o meno delle antracicline, per la nota tossicità a lungo termine di questi farmaci. Non è considerato appropriato il ricorso in prima linea a terapie ad alte dosi con trapianto autologo né l'utilizzo di regimi basati su fludarabina.

Nei pazienti anziani o dove non sia praticabile un approccio di induzione standard per gravi comorbidità può essere considerato idoneo somministrare rituximab in monoterapia o schemi di radioterapia a basse dosi (2x2 Gy) nei casi di malattia localizzata.

- **Grading:** nel referto del patologo, quando si ha una diagnosi di linfoma follicolare o centrofollicolare, viene solitamente indicato il grading di malattia. Il grading è stato in parte rimosso dalle più recenti classificazioni istopatologiche ma a nostro avviso mantiene un significato clinico per le decisioni terapeutiche, sebbene ci sia una tendenza generale a considerare i gradi 1-3A malattie sostanzialmente identiche. Questa definizione si basa sulla numerosità delle grandi cellule a morfologia centroblastica presenti nel campione diagnostico. I gradi G1-G3A sono da considerarsi linfomi indolenti e per questi sottotipi va fatto riferimento alle linee guida del linfoma follicolare. I gradi 3B sono invece da considerarsi linfomi aggressivi nei quali non è possibile prescindere dall'utilizzo di antracicline nella terapia di induzione (schema R-CHOP).

- **Trasformazione in forme aggressive:** La trasformazione in linfoma diffuso a grandi cellule è un evento che modifica profondamente la prognosi del linfoma follicolare. Tale trasformazione, che può verificarsi peraltro in tutte le forme di linfoma indolente, può avvenire già al momento della diagnosi oppure più avanti nel corso della malattia. Si tratta di una evenienza difficile da trattare e a peggiore prognosi soprattutto in quei pazienti che siano già stati trattati con regimi contenenti antracicline. Nel caso vi fosse sospetto di trasformazione istologica nel decorso di un linfoma follicolare risulta particolarmente importante eseguire una biopsia del linfonodo, possibilmente prelevando la adenopatia o il tessuto che abbia un'alta captazione alla PET, che può risultare fondamentale in questi casi nel guidare la diagnosi e nel suggerire la trasformazione in atto.

Il **tempo alla prima recidiva** correla in maniera significativa con la sopravvivenza. I pazienti che recidivano entro i 2 anni dalla terapia di induzione (+/- mantenimento) - POD24 - sono pertanto considerati ad alto rischio e come tali risultano candidati a terapie intensive, talora associate ad anticorpi monoclonali di nuova generazione [74,75]. Per questo motivo viene raccomandata la ripetizione della biopsia diagnostica anche per escludere eventuali trasformazioni in una forma aggressiva. La recidiva necessita di terapia di seconda linea, che varia a seconda del tempo trascorso dal trattamento precedente.

In **seconda linea** sono previste le seguenti opzioni:

- trattamento con induzione che preveda l'utilizzo di regimi platinum-based, seguiti da consolidamento con chemioterapia ad alte dosi e reinfusione di cellule staminali autologhe ematopoietiche, in particolare per pazienti con età inferiore ai 65 aa o FIT tra 65 e 70 anni e recidiva entro i 24 mesi.
- L'anticorpo monoclonale anti-CD20 Obinutuzumab, in associazione a bendamustina, seguito da mantenimento è indicato nel trattamento di pazienti con linfoma follicolare che non rispondono o che hanno avuto progressione di malattia durante o fino a 6 mesi dopo il trattamento con rituximab o un regime contenente rituximab, in quei soggetti che non avevano ricevuto Bendamustina come terapia di prima linea.
- Un'altra opzione è rappresentata dalla combinazione Rituximab + Lenalidomide come regime chemo-free [76].
- Lo schema R-CHOP rimane una valida alternativa ovviamente in quei pazienti non precedentemente trattati con questo schema di terapia.

Va precisato infine come la scelta del regime di seconda linea debba tener conto del programma complessivo di cura. In particolare, soprattutto nei pazienti con recidiva precoce, in caso di ulteriore ricaduta, potrebbero essere candidati ad un programma di terapia cellulare, si suggerisce di evitare l'utilizzo di Bendamustina per prevenire problemi di scarsa raccolta cellulare in caso di eventuale linfocitoferesi successiva.

Anche dopo la seconda linea va valutata l'opzione della terapia di mantenimento con lo stesso monoclonale usato in associazione alla chemioterapia.

La scelta del **trapianto autologo** risulta essere sempre meno frequente, alla luce delle alternative chemo-free meno tossiche, e della disponibilità di immunoterapia nelle linee successive.

Per i pazienti recidivati /refrattari, sono ad oggi disponibili, a partire dalla terza linea, l'anticorpo bispecifico **Mosunetuzumab** e la **terapia con cellule CAR-T** (in Italia il farmaco Tisa-Cel è licenziato dalla terza linea in poi, e il farmaco Axi-Cel dalla quarta linea in poi).

In assenza di studi di confronto, l'utilizzo della terapia cellulare o del bispecifico andrà valutata in terza linea caso per caso. Il coinvolgimento attivo del SNC rappresenta una controindicazione per entrambe le terapie ad oggi [77,78,79].

Nel paziente **oltre la seconda recidiva** di linfoma follicolare risulta ancora approvato il farmaco orale idelalisib, terapia mirata e inibitore della fosfoinositide 3-chinasi, sebbene l'utilizzo di questo prodotto sia sempre più raro a causa delle tossicità frequenti che portano a sospensione del trattamento.

Infine, il **trapianto allogenico** può essere preso in considerazione, come segnalato nell'Handbook di EBMT, in caso di recidiva dopo autotrapianto o terapia cellulare.

Nei pazienti infine non ulteriormente candidati a terapie sistemiche, può essere valutato un **trattamento radiante** a scopo antalgico o decompressivo.

Tabella 11. Criteri ESMO e GELF [Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires] per definire la necessità di trattamento del linfoma follicolare

Parametro	Criterio per definire malattia avanzata
Linfonodi	Bulky (>7 cm) o 3 linfonodi in aree distinte che abbiano diametro >3 cm
Milza	Ingrandimento sintomatico della milza
Complicazioni	Compressione d'organo da parte del linfoma, effusione pleurica o peritoneale
Versamenti	Ascite o versamento pleurico
Presentazione clinica	Presenza di sintomi B o sintomi da compressione
Alterazioni dell'emocromo	> 5.0 x 10 ⁹ /L linfociti neoplastici Citopenia (conta leucocitaria i < 1.0 x 10 ⁹ /L o piastrine < 100 x 10 ⁹ /L) legata a interessamento midollare di malattia.

B) Linfomi della zona marginale: I linfomi della zona marginale (**MZL**) originano dai linfociti B della zona marginale degli organi linfoidi secondari. I linfociti B della zona marginale sono centrali nelle risposte infiammatorie, nell'autoimmunità e nei processi di trasformazione maligna coordinando la risposta immunitaria innata e adattativa.

I MZL spesso insorgono nel contesto di un'infezione cronica o di una malattia autoimmune. Essi comprendono tre entità nosologiche distinte:

- (i) il *linfoma extranodale della zona marginale (ENMZL, e.g. linfoma MALT)*;
- (ii) il *linfoma della zona marginale splenico (SMZL)*;
- (iii) il *linfoma della zona marginale nodale (NMZL)*.

i. Linfoma extranodale della zona marginale (EZML)

Nei linfomi **EZML MALT gastrici**, la stadiazione dovrebbe prevedere una esofago-gastroduodenoscopia con mappaggio della mucosa gastrica e con campionamento biptico del duodeno, della giunzione gastroesofagea e di tutte le aree endoscopicamente sospette. Test per H. Pylori dovrebbe essere eseguito in tutti i pazienti previa sospensione di eventuali terapie con inibitori di pompa protonica o antibiotici almeno due settimane prima. Generalmente l'infezione si valuta mediante esame istologico e immunoistochimico di biopsie gastro-duodenali. In aggiunta, è possibile eseguire la ricerca dell'antigene fecale o il test del respiro con urea marcata con Carbonio 13. Nei casi negativi utile eseguire comunque test sierologico di infezione. L'ecografia endoscopica è indicata in casi selezionati per valutare i linfonodi perigastrici o l'infiltrazione di parete, mentre la PET può essere indicata, sia per la dimostrata sempre maggiore sensibilità - soprattutto per SMZL, NMZL e ENMZL bronco-polmonari - sia per la sua utilità se si prevede di eseguire radioterapia "involved site" e per la sua capacità intrinseca di dimostrare eventuali aree di evoluzione in alto grado. Il sistema utilizzato per la classificazione in stadi nel MALT gastrico è generalmente quello di Lugano per i linfomi gastrointestinali, meno comunemente il Lugano/Ann Arbor e ancora meno il sistema TNM adattato ai linfomi gastrici [80, 81].

Il sistema di stadiazione di Parigi è un'altra opzione che descrive più accuratamente anche la profondità del coinvolgimento della parete gastrica, un parametro che sembra predire la risposta alla terapia eradicante [82].

- ☐ **Eradicazione di HP.** In tutti i casi di linfoma MALT gastrico (indipendentemente dal riscontro istologico di positività per HP), è raccomandato procedere all'eradicazione di *Helicobacter pylori* (HP) [83]. Il tempo necessario ad ottenere la remissione di malattia dopo eradicazione del batterio è variabile, ma è ragionevole attendere almeno 12 mesi prima di iniziare un trattamento diverso [80].
- ☐ Negli **stadi localizzati** la sola eradicazione permette di ottenere un controllo clinico di malattia nel 75% dei casi circa, pur persistendo un clone B-linfocitario in una discreta percentuale di casi. Nei casi che necessitano di ulteriori terapie, la radioterapia dello stomaco è un'opzione valida nei casi localizzati (involved field, 24-30 Gy allo stomaco e linfonodi perigastrici).
- ☐ Nella **malattia in progressione o avanzata**, in caso di opzione per una terapia sistemica, si rimanda all'introduzione del paragrafo, ove terapie basate su alchilanti (Chlorambucile) o bendamustina associate a rituximab rimangono la scelta preferibile.

Nei EZML non gastrici la stadiazione dovrebbe essere adattata alla sede di malattia (**Tabella 12**).

Tabella 12. Stadiazione dell'EZML.

Sede	Stadiazione/esami aggiuntivi	Condizione autoimmune associata/patogeno
Annessi oculari	TAC o RM dell'orbita con MDC Esame oftalmologico Test molecolare per C. Psittaci Autoanticorpi anti SSA/SSB	Sdr. di Sjogren C. Psittaci
Albero bronchiale-polmone	Broncoscopia, BAL, TAC con MDC	Polmonite interstiziale linfocitica Achromobacter Xylosoxidans
Apparato Gastro-intestinale (escluso stomaco) Intestino Fegato Vie biliari	TAC o RM dell'orbita con MDC EGDS Colonscopia Videocapsula Chirurgia	Campylobacter Jejuni H. Pylori HCV HBV Epatite autoimmune/Cirrosi biliare primitiva/Sdr. di Sjogren
Ghiandole salivari	Visita ORL Ecografia, TAC o RM con MDC Autoanticorpi anti SSA/SSB	Sdr. di Sjogren
Tiroide	Ecografia TAC con MDC Test di funzionalità tiroidea	Tiroidite di Hashimoto
Mammella	Mammografia ed ecografia della mammella e cavo ascellare RM con MDC	Sdr. di Sjogren
Cute	Indagini molecolari	Borrelia Burgdorferi Malattia correlata a IgG4
Timo	TAC con MDC	Sdr. di Sjogren Artrite Reumatoide Etnia asiatica
Dura	RM Liquor	Malattia correlata a IgG4

Vi sono sempre maggiori evidenze del ruolo della PET TAC nella stadiazione degli EMZL non gastrici e pertanto tale metodica dovrebbe essere contemplata.

- Nei **linfomi EZML non gastrici** l'antibioticoterapia ha un ruolo meno chiarito [84]. Tuttavia, negli stadi localizzati nei linfomi MALT degli annessi oculari, un ciclo di terapia a base di Doxiciolina per 14 giorni è stato associato a tassi di risposta variabili dal 45% al 65%, ivi inclusi i casi negativi per C. Psittaci e pertanto dovrebbe essere contemplato [85].
- **Stadi localizzati.** Negli stadi iniziali la radioterapia involved field è un'opzione ragionevole. Studi retrospettivi e 1 studio randomizzato hanno dimostrato che la dose di 24 Gy è efficace [86, 87]. Dosi inferiori di 4 Gy in 2 frazioni sono indicate per le sedi oculari e delle ghiandole salivari in corso di Sdr. di Sjogren onde evitare il rischio di cataratta o di peggioramento di xeroftalmia e xerostomia.

Il linfoma ENMZL cutaneo è stato classificato nella WHO 2022 e nella ICC 2022 come entità nosologica separata. Si tratta di una forma primitiva cutanea che raramente è localizzata in altre sedi (in alcune casistiche si è documentato il coinvolgimento midollare nel 5% dei casi) con una prognosi ottima. Circa il 75% dei casi esprimono un Ig di superficie del tipo IgG (fino al 40% IgG4) e pertanto l'evidenza di espressione di IgM di superficie dovrebbe guidare la ricerca di altre sedi extracutanee [88]. Per questa forma le opzioni terapeutiche prevedono nei noduli solitari o multipli ma ravvicinati l'escissione chirurgica o la radioterapia.

Nel caso di lesioni cutanee multiple sparse le opzioni prevedono la vigile attesa, radioterapia o rituximab come agente singolo o in associazione a chemioterapia a base di alchilanti, modulando l'intensità sulle caratteristiche del paziente.

- **Stadi avanzati.** Nei casi di ENMZL in stadio avanzato, il rituximab in monoterapia o associato a chemioterapia rimane l'opzione di scelta (quando si renda necessario un trattamento). Non esistono al momento raccomandazioni sul tipo di chemioterapia da utilizzare, ma vi è consenso generale nel non utilizzare routinariamente schemi includenti antracicline.

Lo studio IELSG19 è l'unico studio randomizzato controllato che ha confrontato Rituximab, Clorambucile e Rituximab + clorambucile, dimostrando maggiori tassi di EFS nel gruppo di combinazione [89]. Tale combinazione è raccomandata nei casi con disseminazione nel paziente anziano fragile in alternativa alla combinazione Rituximab Bendamustina.

ii. Linfoma della zona marginale splenico (SMZL)

Il linfoma marginale splenico (SMZL) si caratterizza generalmente per interessamento della milza, talora dei linfonodi dell'ilo splenico, del sangue periferico e del midollo osseo. La classificazione WHO 2022 lo annovera tra il gruppo "leucemie e linfomi a cellule B splenici", assieme ad altre entità con cui cade in diagnosi differenziale (hairy cell leukemia, linfoma a piccoli linfociti B diffuso della polpa rossa splenica, leucemia/linfoma splenico a cellule B con nucleoli prominenti).

La diagnosi di questa forma richiederebbe l'esame istopatologico della milza; tuttavia, essa può essere formulata anche sulla base del coinvolgimento midollare e del sangue periferico da parte di piccoli linfociti B maturi ristretti per le catene leggere kappa o lambda e che non presentino caratteristiche tipiche di altri istotipi (es. espressione di CD5, CD10, ciclina D1). I casi asintomatici devono essere avviati a controlli clinici periodici (esame obiettivo, ecografia addominale, esami ematochimici).

L'eradicazione di HCV deve essere effettuata in accordo alle linee guida attuali (cfr ad es. Journal of Hepatology 2020 vol. 73 j 1170–1218). Nei casi sintomatici, in base a pochi studi prospettici di fase II la splenectomia costituisce terapia di scelta nei casi caratterizzati da splenomegalia massiva e sintomatica soprattutto in pazienti con minimo interessamento midollare e linfonodale [90].

La monoterapia con rituximab (4-6 cicli settimanali e poi mensilmente per 4-8 mesi) viene anche considerata una valida alternativa, per i risultati comparabili di PFS e OS mediane, anche se rappresenta un trattamento off-label, essendo la monoterapia indicata solo nel linfoma centrofollicolare [91].

Un approccio chemio-immunoterapico combinato è altresì appropriato in casi selezionati (pazienti giovani fit) e con malattia particolarmente avanzata o quando non sia possibile/indicata la splenectomia. Anche in questo caso non trovano indicazione trattamenti includenti antracicline ma è preferibile una prima linea con alchilante (bendamustina, ciclofosfamide) e anticorpo anti-CD20.

La radioterapia (anche a dosi basse di 4-10 Gy) è un'opzione efficace nel controllare i sintomi e ridurre il volume splenico nei pazienti per i quali la splenectomia o la terapia sistemica siano controindicate.

iii. Linfoma della zona marginale nodale (NMZL)

Nel caso del linfoma marginale nodale (NMZL) non si dispone di schemi terapeutici standard per la rarità della malattia e l'assenza di studi prospettici. Poiché la malattia si presenta generalmente in stadio avanzato con coinvolgimento di multiple stazioni linfonodali, il trattamento appropriato segue i principi elencati nel trattamento del linfoma follicolare avanzato, con l'eccezione dell'anticorpo Obinutuzumab che non trova indicazione in questa istologia [92]. R-CVP, R-Bendamustina e R-CHOP sono generalmente valide scelte iniziali.

MZL: Malattia recidivata/refrattaria.

- ☐ **MALT gastrico** con persistenza/recidiva di linfoma localizzato e positività di HP: in questi casi si deve distinguere in base al trattamento di I linea. Se si è utilizzata la sola terapia eradicante è indicata la RT involved site e una terapia eradicante di II linea dopo eventuale consulto con un gastroenterologo/infettivologo. Nei casi già radiotrattati o trattati con Rituximab, oltre ad una terapia eradicante di II linea si può considerare un nuovo trattamento con rituximab o con rituximab e chemioterapia. Nei casi di ricaduta asintomatica l'osservazione clinica è un'opzione.
- ☐ **ENMZL non gastrici.** Nei casi sintomatici non precedentemente radiotrattati nella sede, la radioterapia è indicata nelle recidive localizzate. Nei casi che richiedono terapia sistemica un'opzione è il ritrattamento con lo stesso schema chemio-immunoterapico utilizzato in prima linea se trascorsi almeno 24 mesi dal termine della terapia oppure con un altro schema che utilizzi farmaci non cross-resistenti. L'utilizzo di rituximab in monoterapia rimane un'opzione off label per i pazienti unfit/fragili, seppure i dati di efficacia siano limitati soprattutto per il SMZL. Tuttavia, recentemente, l'inibitore di BTK Zanubrutinib è stato approvato in monoterapia con l'indicazione per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma della zona marginale (MZL) che hanno ricevuto almeno una precedente terapia a base di anticorpi anti- CD20 e risulta l'opzione preferibile in questo contesto.

C) Linfoma Linfoplasmacitico/Macroglobulinemia di Waldenström

Il linfoma linfoplasmacitico (LPL) /Macroglobulinemia di Waldenström (WM) si caratterizza per la presenza di una componente monoclonale sierica di tipo IgM con infiltrati

linfoplasmacellari neoplastici nel midollo osseo e in altri organi coinvolti. In particolare, la recente classificazione WHO2022 riconosce il linfoma linfoplasmocitico secernente una componente monoclonale IgM come “**LPL IgM/WM type**” definendolo la forma più comune (ca. il 95% di tutti i linfomi linfoplasmacitici).

D’altro canto, viene identificata una forma meno frequente (pari a circa il 5% dei casi) secernente una componente monoclonale non-IgM è definita “**LPL non-WM type**”. Tale entità racchiude al suo interno i casi di LPL secernenti componenti monoclonali non-IgM, le forme di LPL non secernenti e le forme di LPL IgM senza un chiaro e documentato coinvolgimento midollare. Ad eccezione di quest’ultima, in tutti i restanti casi è richiesta a scopo diagnostico una percentuale di infiltrato midollare da parte delle popolazioni linfoplasmocitico-plasmacellulare che raggiunga almeno il 10% della cellularità.

Diversamente, la recente ICC2022 ha stabilito che per la diagnosi di LPL è sufficiente avere aggregati anormali di linfoplasmociti midollari B clonali e plasmacellule anche al di sotto del 10% della cellularità midollare totale. Coerentemente, la presenza di infiltrato plasmacellulare inferiore al 10% della cellularità midollare totale deporrebbe per una diagnosi di MGUS IgM.

Marker molecolare del LPL/MW è la mutazione L265P di **MYD88** presente in più del 95% dei casi. Tale mutazione non è tuttavia esclusiva del LPL/MW essendo stata riscontrata in altri linfomi non Hodgkin, seppure con prevalenza di molto inferiore.

Un’altra mutazione riconosciuta con elevata prevalenza nella Macroglobulinemia di Waldenstrom è a carico del gene **CXCR4**, presente in circa il 40% dei casi.

La componente monoclonale risulta utile per valutare l’andamento della malattia durante il follow-up e dopo terapia. Essa è anche responsabile della sindrome da iperviscosità, che caratterizza la MW e che può determinare alterazioni dell’esame del fundus oculare (reperto utile durante la stadiazione di malattia).

La PET non ha un ruolo nella stadiazione iniziale di questi pazienti a meno che non si sospetti una evoluzione in forme ad alto grado. Qualora la TC risulti controindicata per la presenza di iperviscosità, la radiografia del torace e l’ecografia dell’addome sono indagini stadiative adeguate.

Come per gli altri linfomi indolenti, la vigile attesa è il trattamento di scelta nei pazienti asintomatici. Nel caso di MW, costituiscono indicazione al trattamento il riscontro di iperviscosità, amiloidosi, crioglobulinemia sintomatica, infezione da HCV, malattia da agglutinine fredde, neuropatia e/o anemia e piastrinopenia correlate a infiltrazione midollare. L’entità della componente monoclonale IgM non è di per sé criterio per determinare il ricorso a una terapia specifica. Nel caso di sindrome da iperviscosità si viene a configurare il quadro

di un'emergenza ematologica e pertanto si deve sottoporre il paziente a plasmaferesi terapeutica prima di un regime citoriduttivo.

Terapia di prima linea. Stabilita la necessità di trattamento, la prima opzione è rappresentata da rituximab associato a chemioterapia non includente antracicline. I regimi approvati in Italia, più utilizzati e validati da studi clinici sono: bendamustina-Rituximab e ciclofosfamide-desametasone Rituximab (R-DC).

Altri regimi a base di alchilanti-Rituximab come nello schema R-CVP sono meno utilizzati [93,94]. Si tratta di regimi non confrontati prospetticamente tra loro, tuttavia un'analisi retrospettiva suggerisce tassi di sopravvivenza libera da progressione e tempo ad un successivo trattamento superiori per il regime R-Bendamustina [95]. Generalmente, R-B è preferito se vi è necessità di una rapida riduzione del volume di malattia e il regime R-DC se il paziente presenta un minor volume di malattia, e ridotta fitness per un'età avanzata e significativa comorbidità. Il rituximab in monoterapia è un'altra opzione valida nei pazienti con comorbidità o anziani, ma la risposta attesa è lenta e quasi mai profonda, ottenendo per lo più risposte parziali (risposte maggiori nel 20-40% dei casi solamente) che in genere rimangono libere da progressione per un arco temporale più limitato rispetto ai regimi di combinazione (mediana di PFS di 16-18 mesi) [96].

L'utilizzo di rituximab, sia in monoterapia sia in combinazione con chemioterapia può talora associarsi alla 'flare syndrome' (i.e. incremento transitorio delle IgM, che può richiedere il ricorso a plasmaferesi) fino al 50% dei casi. Pertanto, si sconsiglia il suo utilizzo nei casi con livelli di paraproteina IgM superiore a 40 g/L e si raccomanda di procedere alla sua somministrazione in una struttura dotata di servizio di aferesi terapeutica [97]. Le terapie di mantenimento con rituximab non sono al momento indicate.

Negli ultimi anni, progressi nella sperimentazione clinica con inibitori della Bruton Tirosina Chinasi (BTK), o BTKi, nella MW hanno portato alla loro approvazione anche nel setting della prima linea. Il BTKi di prima generazione Ibrutinib e il più recente di 2^a generazione Zanubrutinib (ora unico BTKi prescrivibile in Italia in questa indicazione) sono approvati per il trattamento di pazienti adulti con macroglobulinemia di Waldenström (WM) che hanno ricevuto almeno una precedente terapia, o in prima linea per i pazienti per i quali una chemio-immunoterapia non è appropriata per motivi legati all'età e/o a importanti comorbidità [98,99].

Recentemente, un'analisi post-hoc dello studio ASPEN sui biomarcatori [100] ha stabilito che mutazioni di CXCR4 e di TP53 sono associate a tassi di risposta e di sopravvivenza migliori se sottoposti a terapia con zanubrutinib. Questi dati, uniti a quelli dello studio registrativo di ibrutinib (nel setting dei casi ricaduti) che avevano dimostrato l'impatto negativo delle

mutazioni di CXCR4 (soprattutto del tipo “nonsense”) e dello status wild-type di MYD88 sull’efficacia del farmaco, supportano l’indicazione all’esecuzione dei test molecolari in tutti i casi candidati a terapia con BTKi, ove disponibili. In sintesi, il paziente con mutazione di MYD88 risulta generalmente il miglior candidato a terapia con zanubrutinib.

La scelta della terapia di prima linea nella MW dipende quindi da vari fattori, che andranno discussi con il paziente. Si consiglia generalmente l’utilizzo di terapia chemo-free (**zanubrutinib**) già dalla prima linea nei pazienti con più di 70 anni, dopo accurata spiegazione, mentre generalmente trattiamo con **rituximab e bendamustina** i pazienti più giovani.

- ☐ Nonostante vi sia evidenza di una sua considerevole efficacia sia in monoterapia sia in associazione a rituximab +/- desametasone, l’inibitore del proteasoma **bortezomib** non è al momento approvato nella terapia di prima linea della WM. Tuttavia, vi è un forte razionale all’utilizzo di inibitori del proteasoma nei casi caratterizzati da esordio con amiloidosi AL, malattia da deposito di catene leggere e compromissione renale [97].
- ☐ **Terapia della malattia ricaduta.** Nel setting del recidivato la malattia di Waldenstrom si è giovata negli ultimi anni dell’approvazione di diversi farmaci e terapie mirate che stanno contribuendo a migliorarne significativamente la prognosi.

Sono ad oggi utilizzabili **BTKi** (Zanubrutinib al momento in Italia) in monoterapia (da prediligere in prima recidiva quando non utilizzati in induzione), in indicazione approvata per il trattamento di pazienti adulti che hanno ricevuto almeno una precedente terapia [101,102].

Altre opzioni prevedono schemi includenti inibitore del proteasoma **bortezomib**, il cui utilizzo in monoterapia o in associazione a steroide e/o Rituximab è previsto in seconda o successiva linea di trattamento. A causa della frequente insorgenza di neurotossicità, bortezomib andrebbe somministrato dopo attenta valutazione clinica e preferibilmente con schedula settimanale e con modalità di somministrazione per via sottocutanea. Bortezomib da scheda tecnica è approvato nell’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 (ex Legge 648).

L’utilizzo di **agenti chemioterapici** (alchilanti, analoghi purinici, antracicline) non cross-resistenti con chemioterapie utilizzate nelle precedenti linee è da collocarsi dopo i BTKi ed è, ad oggi, soprattutto mirato in alcuni casi ad ottenere una riduzione del burden di malattia prima di un eventuale consolidamento ovvero, in altri casi, per un controllo dei sintomi.

È importante sottolineare che, per quei pazienti con conservata funzione midollare e d’organo e di età inferiore a 70 anni candidati ad un programma di **trapianto autologo**

che preveda la raccolta delle cellule staminali emopoietiche (CSE) e successiva terapia ad alte dosi e reinfusione delle stesse, un'esposizione a farmaci alchilanti o analoghi nucleosidici dovrebbe essere evitata.

Nei pazienti anziani (in genere > 70 anni) o unfit per trapianto di CSE, alla chemioterapia, dalla terza linea di terapia in poi, è generalmente attribuito un ruolo di controllo palliativo dei sintomi di malattia.

Manifestazioni rare nella MW

Nelle manifestazioni rare di malattia l'approccio diagnostico e terapeutico è specifico.

La **neuropatia da auto anticorpi anti-MAG** è presente in circa il 15-20% dei pazienti alla diagnosi [103]. Inizialmente i pazienti sono paucisintomatici nella maggioranza dei casi ma gradualmente si sviluppa una neuropatia demielinizzante prevalentemente sensitiva e distale agli arti inferiori che può diventare invalidante. La diagnosi è squisitamente clinico-strumentale e si avvale della sierologia per auto anticorpi anti-MAG, accurata visita neurologica e test elettrofisiologici. A differenza che in altre forme ad eziopatogenesi infiammatoria, la terapia con immunoglobuline ev ha un'efficacia limitata. Ad ora rituximab in monoterapia è la terapia di scelta seppure gli studi a supporto siano pochi, dei quali solo pochi prospettici e con casistica limitata. Alternativamente, si ritiene che possano essere utilizzati regimi di chemio-immunoterapia anche con schedula di durata ridotta (R-B x 4-6; R-DC x 4-6) in casi selezionati associati a maggior burden di malattia [104, 105, 106, 107].

In meno del 10% dei pazienti, il LPL/MW può associarsi ad un'**anemia emolitica cronica autoimmune da anticorpi freddi** complemento-dipendente se la componente monoclonale IgM agisce da crioagglutinina contro gli antigeni I dell'eritrocita. È noto che per il trattamento della malattia da agglutinine fredde gli steroidi o altri farmaci immunosoppressori sono poco efficaci. I risultati terapeutici migliori si sono ottenuti con Rituximab in monoterapia (tassi di risposta superiori al 50% ma di durata limitata) e Rituximab in associazione a chemioterapia, in particolare agenti alchilanti quali ciclofosfamida o bendamustina [108,109].

Nelle forme di **malattia da agglutinine fredde** primaria, che attualmente è entità nosologica a sé stante in accordo a WHO e ICC 2022, contraddistinta da infiltrato midollare atipico e assenza di caratteristiche attribuibili ad altri istotipi di linfoma, associate a paraproteina IgM ed evidenza di infiltrato B clonale midollare tipico è disponibile l'inibitore del complemento C1s Sutimlimab per i casi ricaduti refrattari [110].

La **sindrome di Bing-Neel (BNS)** è una rara ma seria manifestazione del linfoma linfoplasmacitico/Macroglobulinemia di Waldenstrom causata dall'infiltrazione del sistema nervoso centrale da parte dei linfoplasmaciti neoplastici [111]. Si stima che essa sia caratterizzata da un'incidenza dell'1% nei pazienti affetti da LPL/WM. La BNS è una presentazione di malattia extramidollare che può causare un ampio spettro di quadri clinici neurologici, dalla cefalea, ai disordini della marcia e dell'equilibrio, a deficit motori e disturbi sensitivi, fino a quadri psichiatrici. In ragione della sua rarità e delle modalità di presentazione clinica, la diagnosi della BNS è spesso difficile e tardiva (cit.). Nella BNS possono essere interessate le meningi, il liquido cefalo-rachidiano, il tronco encefalico, i nervi cranici, il midollo spinale, le radici nervose, le orbite e il parenchima cerebrale. La BNS può insorgere in un qualunque momento durante il decorso della malattia. Il tempo mediano tra la diagnosi di LPL/WM e BNS è di ca. 3-4 anni. L'età mediana di insorgenza della BNS è di ca. 63 anni ed essa è più frequente nel sesso maschile. È importante sottolineare che in una frazione non trascurabile di pazienti affetti da LPL/WM (circa il 20%) la BNS insorge durante un trattamento attivo e con dimostrata risposta sulla malattia sistemica [112]. In circa il 20 % dei casi la diagnosi è formulata dopo 12 mesi dall'insorgenza dei sintomi [113]. La diagnosi di BNS si avvale dei dati clinici, strumentali (RM con mdc paramagnetico), studio citologico, citofluorimetrico e molecolare (ricerca della mutazione di MYD88 L265P) del liquor. Nonostante diversi regimi di polichemio-immunoterapia a base di farmaci a penetrazione nel SNC si siano dimostrato efficaci [114], ad oggi la terapia di prima scelta nella BNS è rappresentata da zanubrutinib [115], per la dimostrata elevata biodisponibilità a livello del SNC ed efficacia.

Amiloidosi AL associata a paraproteina IgM

L'amiloidosi AL nel contesto di una neoplasia linfoplasmacellulare produttore una paraproteina monoclonale IgM è una condizione rara, costituendo circa il 5-10% di tutte le forme di amiloidosi AL. Alla base, possono esservi: neoplasie plasmacellulari pur, neoplasie linfoplasmacitoidi o altri tipi di neoplasie linfoidei [116]. Rispetto alle forme causate da altri isotipi, nelle forme IgM il coinvolgimento cardiaco e multiorgano è meno frequente, mentre è più frequente il coinvolgimento dei tessuti molli e dei nervi periferici [117]. Pochi studi monocentrici suggeriscono una prognosi peggiore per l'amiloidosi AL IgM [116]. Nelle forme dovute ad un clone linfoplasmacitico la terapia di prima linea si basa sui regimi approvati per WM, R-Bendamustina come prima scelta (tassi di risposta intorno al 60%) [116]. Regimi basati su bortezomib possono essere utilizzati in prima linea e nelle recidive, soprattutto se a coinvolgimento renale e in assenza di neuropatia (tassi di risposta attorno all' 80%) [97].

Linfoma linfoplasmacitico di tipo non-WM ("LPL non-WM type")

Si tratta di un linfoma caratterizzato dall'assenza di una paraproteina monoclonale IgM o dall'assenza di un documentato coinvolgimento midollare (WHO-HEM5). È una forma più rara, costituendo il 5% di tutti i LPL. Le manifestazioni cliniche sono quelle tipiche di altri linfomi a basso grado di malignità, potendosi infatti avere linfadenopatie, epato-splenomegalia e coinvolgimento midollare con citopenia. Più raramente, si osservano localizzazioni extranodali.

Generalmente, l'assetto molecolare e genetico è simile a quello del LPL/WM e pertanto si documentano le mutazioni tipiche della WM a carico di MYD88 e CXCR4 o di altri geni. Vi sono pochi studi per lo più descrittivi o su annotazioni da registro che hanno evidenziato alcune caratteristiche peculiari come un'età mediana più giovane, e un quadro clinico d'esordio più sintomatico e tale da richiedere più frequentemente l'inizio di una terapia. Non sembrerebbero esservi differenze nei tassi di sopravvivenza rispetto al LPL con $> 5.0 \times 10^9/L$ linfociti neoplastici. La citopenia (conta leucocitaria $< 1.0 \times 10^9/L$ o piastrine $< 100 \times 10^9/L$) è legata a interessamento midollare di malattia.

L'indicazione ad iniziare una terapia generalmente viene posta a seguito dell'insorgenza di un quadro sintomatico e i criteri ricalcano quelli noti per il linfoma follicolare (vedi criteri GELF) e per gli altri linfomi indolenti (**Tabella 11**). La terapia del LPL non-WM si avvale, sia per la prima linea sia per le linee delle ricadute, degli stessi schemi utilizzabili nei linfomi della zona marginale (prima linea di stadi localizzati: radioterapia 24 Gy o 4 Gy; stadi avanzati: R-Bendamustina, R-CVP, R-Chlorambucil).

Ricadute, regimi di chemioterapia non cross-resistenti, radioterapia nelle recidive localizzate, trapianto autologo o allogenico in casi selezionati), con l'importante eccezione che per questa forma i BTKi ibrutinib e zanubrutinib non hanno ricevuto l'indicazione.

7.10 Valutazione della risposta alle terapie

La valutazione della risposta alla terapia include esame obiettivo, indagini ematochimiche, ed esami radiologici (TC, PET o TC-PET). Devono inoltre essere ripetuti tutti gli esami che documentavano la presenza di malattia all'esordio (e.g. biopsia osteomidollare; studi radiologici mirati; indagini endoscopiche o visite specialistiche) [5].

La risposta alla terapia è definita sulla base di criteri validati a livello internazionale e viene classificata nelle seguenti categorie:

- ☐ remissione completa
- ☐ remissione parziale
- ☐ malattia stabile
- ☐ nessuna risposta
- ☐ progressione

7.10.1 Valutazione risposta intermedia

La valutazione della risposta intermedia viene eseguita in base all'isotipo di malattia e alla modalità di intento curativo. Essa comprende:

- ☐ Esame obiettivo, valutazione del performance status (ECOG) e di eventuali sintomi residui di malattia;
- ☐ Rivalutazione di esami ematochimici precedentemente alterati;
- ☐ Rivalutazione radiologica con TC con mdc del collo, torace e addome (o RMN, in caso di controindicazioni alla somministrazione di mdc); esami radiologici mirati, in presenza di particolari localizzazioni di malattia all'esordio. La valutazione intermedia mediante PET nei
- ☐ linfomi aggressivi non ha indicazione al di fuori di specifici trials clinici.

7.10.2 Valutazione di fine trattamento

La valutazione di fine di un trattamento comprende:

- ☐ Esame obiettivo, valutazione del performance status (ECOG) e di eventuali sintomi residui di malattia;
- ☐ Esami ematochimici di routine, comprendenti emocromo, VES, LDH, funzionalità renale ed epatica, dosaggio delle Ig;
- ☐ Esami radiologici quali:

- PET total body nei linfomi aggressivi (trattati con intento curativo e che abbiano eseguito l'esame al momento della stadiazione iniziale); la valutazione dovrebbe essere effettuata utilizzando lo score a 5 punti di Deauville;
- TC con mdc del collo, torace e addome;
- Biopsia ossea (nei casi positivi alla diagnosi), marcatori molecolari ove indicato;
- Ripetizione degli esami risultati positivi alla diagnosi/stadiazione (e.g. EGDS, colonscopia, RNM/TC encefalo, esame del liquor).

7.11 Follow up

Per i **DLBCL** la probabilità di recidiva si riduce con il passare del tempo. Per questo motivo il follow-up di malattia è ravvicinato nei primi 2 anni dopo la terapia e diviene successivamente meno stretto, come di seguito indicato.

- Nel corso della prima linea è importante eseguire una TAC di rivalutazione intermedia (dopo 3 o 4 cicli), per individuare precocemente i pazienti poco responsivi al trattamento e una PET-TAC al termine della I linea di trattamento.
- Nei DLBCL ad alto rischio o con risposta insoddisfacente alla valutazione intermedia è buona regola ristadiare il paziente con almeno due controlli radiologici entro i primi 11 mesi dal termine della induzione per stabilirne con tempestività eventuale refrattarietà e candidabilità a CART in seconda linea.
 - Nel corso dei primi 12 mesi dal termine della prima linea di trattamento è utile ripetere una TAC total body con mdc a 6 mesi e prima dei 12 mesi, in modo tale da poter avviare il paziente a CAR-T in caso di recidiva precoce. In quei pazienti ad alto rischio o con risposta dubbia o insufficiente, è utile anticipare il controllo TAC.
 - Il restante follow-up clinico va ripetuto ogni 6 mesi per 2 anni; poi 1 volta all'anno per i primi 5 anni complessivi.
 - La PET non è indicata come indagine di monitoraggio nel follow-up.
 - Periodica valutazione degli esami ematochimici di routine.

Il **linfoma mantellare**, il **linfoma follicolare** e i **LNH indolenti** mantengono un significativo rischio di recidiva anche dopo il secondo anno di follow-up. Ciò condiziona il monitoraggio clinico, che si basa sulla seguente strategia:

- ☐ Follow up clinico ogni 3-6 mesi.
- ☐ Radiografia del torace ed ecografia dell'addome ogni 6 mesi per i primi 2 anni, poi annuale per 5 anni.
- ☐ La PET non è indicata come indagine di monitoraggio nel follow-up
- ☐ CT ogni 6 mesi per i primi 2 anni nel linfoma mantellare; la CT e la PET non sono raccomandate nel follow-up dei LNH indolenti, se non in presenza di segni/sintomi correlabili a recidiva.
- ☐ Periodica valutazione degli esami ematochimici di routine.

Per il **linfoma extra-nodale della zona marginale gastrico** il follow-up si basa su esame endoscopico-bioptico ogni 6 mesi per i primi 2 anni. Per il linfoma a piccoli linfociti e per il linfoma linfoplasmocitico il follow-up prevede la valutazione osteo-midollare solo in presenza di significative alterazioni dell'emocromo (in tale contesto la biopsia midollare contribuisce anche a quantificare l'infiltrato neoplastico, quando si raggiungono i criteri clinici e laboratoristici per il ritrattamento).

Nella **Macroglobulinemia di Waldenstrom**, infine, può essere talora necessario seguire l'andamento della componente monoclonale IgM ogni 3 mesi nei primi due anni e successivamente ogni 6 mesi.

8. Bibliografia

[1] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 2016; 127:2375-2390.

[2] Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1720-1748. doi: 10.1038/s41375-022-01620-2. Epub 2022 Jun 22.

[3] Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, Brousset P, Cerroni L, de Leval L, Dirnhofer S, Dogan A, Feldman AL, Fend F, Friedberg JW, Gaulard P, Ghia P, Horwitz SM, King RL, Salles G, San-Miguel J, Seymour JF, Treon SP, Vose JM, Zucca E, Advani R, Ansell S, Au WY, Barrionuevo C, Bergsagel L, Chan WC, Cohen JL, d'Amore F, Davies A, Falini B, Ghobrial IM, Goodlad JR, Gribben JG, Hsi ED, Kahl BS, Kim WS, Kumar S, LaCasce AS, Laurent C, Lenz G, Leonard JP, Link MP, Lopez-Guillermo A, Mateos MV, Macintyre E, Melnick AM, Morschhauser F, Nakamura S, Narbaitz M, Pavlovsky A, Pileri SA, Piris M, Pro B, Rajkumar V, Rosen ST, Sander B, Sehn L, Shipp MA, Smith SM, Staudt LM, Thieblemont C, Tousseyn T, Wilson WH, Yoshino T, Zinzani PL, Dreyling M, Scott DW, Winter JN, Zelenetz AD. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022 Sep 15;140(11):1229-1253. doi: 10.1182/blood.2022015851. Erratum in: *Blood*. 2023 Jan 26;141(4):437. doi: 10.1182/blood.2022019016. PMID: 35653592; PMCID: PMC9479027.

[4] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). B-cell lymphomas. Version 5.2017.

[5] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Hodgkin Lymphoma. Version 1.2017 March 1, 2017.

[6] Cheson B, Fisher R, Barrington S, et al. Recommendations for initial evaluation, staging and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma – the Lugano Classification. *J Clin Oncol* 2014; 32:3059-3067.

[7] Peñalver FJ, Sancho JM, de la Fuente A et al. Guidelines for diagnosis, prevention and management of central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma patients by the Spanish Lymphoma Group (GELTAMO). *Haematologica*, 2017; 102:235-245.

[8] The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*, 1993; 329:987-994.

[9] Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood*, 2004; 104:1258-1265.

[10] Federico M, Bellei M, Marcheselli L, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol*, 2009; 27:4555-4562.

[11] Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood*, 2008; 111:558-565.

[12] Hoster E, Rosenwald A, Berger F, et al. Prognostic Value of Ki-67 Index, Cytology, and Growth Pattern in Mantle-Cell Lymphoma: Results From Randomized Trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *J Clin Oncol*, 2016; 34:1386-1394.

[13] Poeschel V, Held G, Ziepert M et al. Excellent Outcome of Young Patients (18-60 years) with Favourable-Prognosis Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Treated with 4 Cycles CHOP Plus 6 Applications of Rituximab: Results of the 592 Patients of the Flyer Trial of the DSHNHL/GLA. Oral Session 626, Abstract #781: ASH 60th Annual Meeting and Exposition, Dec 2018, San Diego, CA.

[14] Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, Friedberg JW, Trněný M, Sharman JP, Herbaux C, Burke JM, Matasar M, Rai S, Izutsu K, Mehta-Shah N, Oberic L, Chauchet A, Jurczak W, Song Y, Greil R, Mykhalska L, Bergua-Burgués JM, Cheung MC, Pinto A, Shin HJ, Hapgood G, Munhoz E, Abrisqueta P, Gau JP, Hirata J, Jiang Y, Yan M, Lee C, Flowers CR, Salles G. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022 Jan 27;386(4):351-363. doi: 10.1056/NEJMoa2115304. Epub 2021 Dec 14. PMID: 34904799; PMCID: PMC11702892.

[15] Savage KJ, Zeynalova S, Kansara RR, et al. Validation of a prognostic model to assess the risk of CNS disease in patients with aggressive B-Cell lymphoma. *Blood* 2014; 124:394.

[16] Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, et al. CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. *J Clin Oncol*, 2016; 34:3150-3156.

[17] *Crit Rev Oncol Hematol* . 2022 Aug;176:103756. doi: 10.1016/j.critrevonc.2022.103756. Epub 2022 Jul 6. The role of central nervous system (CNS) prophylaxis in preventing DLBCL patients from CNS relapse: A network meta-analysis Zhijuan Lin 1, Xing Chen 2, Long Liu 1, Hanyan Zeng 1, Zhifeng Li 3, Bing Xu 4.

[18] IELSG30 phase 2 trial: intravenous and intrathecal CNS prophylaxis in primary testicular diffuse large B-cell lymphoma. Conconi A, Chiappella A, Ferreri AJM, Stathis A, Botto B, Sassone M, Gaidano G, Balzarotti M, Merli F, Tucci A, Vanazzi A, Tani M, Bruna R, Orsucci L, Cabras MG, Celli M, Annibali O, Liberati AM, Zanni M, Ghiggi C, Pisani F, Pinotti G, Dore F, Esposito F, Piroso MC, Cesaretti M, Bonomini L, Vitolo U, Zucca E. *Blood Adv.* 2024 Mar 26;8(6):1541-1549. *J Clin Oncol.* 2011 Jul 10;29(20):2766-72.

[19] Ferreri AJ, Bruno-Ventre M, et al. Risk-tailored CNS prophylaxis in a mono-institutional series of 200 patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Br J Haematol*, 2015; 168:654-662.

[20] American Society of Hematology (ASH) Educational Book 2017, Education Program Hematology 2017.

[21] Luminari S, Viel E, Ferreri AJM, et al. Nonpegylated liposomal doxorubicin combination regimen in patients with diffuse large B-cell lymphoma and cardiac comorbidity. Results of the HEART01 phase II trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. *Hematol Oncol* 2018; 36:68-75.

- [22] Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386(7):640-654.
- [23] Westin JR, Oluwole OO, Kersten MJ, et al. Survival with axicabtagene ciloleucel in large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2023;389(2):148-157.
- [24] Abramson JS, Solomon SR, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of the phase 3 TRANSFORM study. *Blood*. 2023;141(14):1675-1684.
- [25] Stella, Blood Cancer Discov 2024, Gagelmann, Meta-Analysis Transplant Cell Ther . 2024.
- [26] Dickinson et al, NEJM, 2022; Thieblemont et al, Leukemia, 2024.
- [27] Kim J, Cho J, Lee MH, Yoon SE, Kim WS, Kim SJ. CAR T cells vs bispecific antibody as third- or later-line large B-cell lymphoma therapy: a meta-analysis. *Blood*. 2024 Aug 8;144(6):629-638. doi: 10.1182/blood.2023023419. PMID: 38696731.
- [28] Caimi PF, Ai WZ, Alderuccio JP, Ardeschna KM, Hamadani M, Hess B, Kahl BS, Radford J, Solh M, Stathis A, Zinzani PL, Wang Y, Qin Y, Wang L, Xu ZC, Carlo-Stella C. Loncastuximab tesirine in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: long-term efficacy and safety from the phase II LOTIS-2 study. *Haematologica* 2024;109(4):1184-1193;.
- [29] Duell J, Abrisqueta P, Andre M, Gaidano G, Gonzales-Barca E, Jurczak W, Kalakonda N, Liberati AM, Maddocks KJ, Menne T, Nagy Z, Tournilhac O, Kuffer C, Bakuli A, Amin A, Gurbanov K, Salles G. Tafasitamab for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: final 5-year efficacy and safety findings in the phase II L-MIND study. *Haematologica* 2024;109(2):553-566.
- [30] Laurie H. Sehn, Mark Hertzberg, Stephen Opat, Alex F. Herrera, Sarit Assouline, Christopher R. Flowers, Tae Min Kim, Andrew McMillan, Muhit Ozcan, Violaine Safar, Gilles Salles, Grace Ku, Jamie Hirata, Yi Meng Chang, Lisa Musick, Matthew J. Matasar; Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. *Blood Adv* 2022; 6 (2): 533–543.
- [31] Iacoboni G, Iraola-Truchuelo J, O'Reilly M, Navarro V, Menne T, Kwon M, Martín-López AÁ, Chaganti S, Delgado J, Roddie C, Pérez A, Norman J, Guerreiro M, Gibb A, Caballero AC, Besley C, Martínez-Cibrián N, Mussetti A, Sanderson R, Luzardo H, Iyengar S, Sánchez JM, Jones C, Sancho JM, Barba P, Latif AL, López-Corral L, Hernani R, Reguera JL, Sureda A, García-Sancho AM, Bastos M, Abrisqueta P, Kuhn A. Treatment outcomes in patients with large B-cell lymphoma after progression to chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Hemasphere*. 2024 May 21;8(5):e62. doi: 10.1002/hem3.62. PMID: 38774657; PMCID: PMC11106798.

[32] Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. *Lancet Haematol*, 2016; 3:e217-227.

[33] Martelli M, Ceriani L, Ciccone G, Ricardi U, Kriachok I, Botto B, Balzarotti M, Tucci A, Usai SV, Zilioli VR, Pennese E, Arcaini L, Dabrowska-Iwanicka A, Ferreri AJM, Merli F, Zhao W, Rigacci L, Cellini C, Hodgson D, Ionescu C, Minoia C, Lucchini E, Spina M, Fosså A, Janikova A, Cwynarski K, Mikhaeel G, Jerkeman M, Di Rocco A, Stepanishyna Y, Vitolo U, Santoro A, Re A, Puccini B, Olivieri J, Petrucci L, Barrington SF, Malkowski B, Metser U, Versari A, Chauvie S, Walewski J, Trneny M, Cavalli F, Gospodarowicz M, Johnson PWM, Davies A, Zucca E; International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). Omission of Radiotherapy in Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma: IELSG37 Trial Results. *J Clin Oncol*. 2024 Dec;42(34):4071-4083. doi: 10.1200/JCO-24-01373. Epub 2024 Aug 19. PMID: 39159403.

[34] Armand P, Rodig S, Melnichenko V, Thieblemont C, Bouabdallah K, Tumyan G, Özcan M, Portino S, Fogliatto L, Caballero MD, Walewski J, Gulbas Z, Ribrag V, Christian B, Perini GF, Salles G, Svoboda J, Zain J, Patel S, Chen PH, Ligon AH, Ouyang J, Neuberg D, Redd R, Chatterjee A, Balakumaran A, Orlowski R, Shipp M, Zinzani PL. Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019 Dec 1;37(34):3291-3299. doi: 10.1200/JCO.19.01389. Epub 2019 Oct 14. PMID: 31609651; PMCID: PMC6881098.

[35] Deng L, Xu-Monette ZY, Loghavi S, et al. Primary testicular diffuse large B-cell lymphoma displays distinct clinical and biological features for treatment failure in rituximab era: a report from the International PTL Consortium. *Leukemia*, 2016; 30:361-372.

[36] Jacobson C, LaCasce A. How I treat Burkitt lymphoma in adults. *Blood*, 2014; 124:2913-2920.

[37] Trautinger F, Eder J, Assaf C, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer*, 2017; 77:57-74.

[38] Wohrer S, Chott A, Drach J, et al. Chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide, vincristine and prednisone (CHOEP) is not effective in patients with enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma. *Ann Oncol*, 2004; 15:1680-1683.

[39] Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, et al. ALCANZA study group. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet*, 2017; 390:555-566.

[40] Aldoss, *Blood*. 2020;135,13:987-995, Bassan, *Ther Adv Hematol* 2020, Vol. 11: 1–25

[41] Lu L, Ning S, Kassam Z, Hunt R, Puglia M. Hemophagocytic Lymphohistiocytic Syndrome and Enteropathy-Associated T-cell Lymphoma in a Patient with Refractory Celiac Disease. *ACG Case Rep J.* 2014 Apr 4;1(3):140-2. doi: 10.14309/crj.2014.30. PMID: 26157854; PMCID: PMC4435307.

[42] Campanale A, Ventimiglia M, Alfò M, Cipriani M, Minella D, Lispi L, Iachino A. Current Knowledge on Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma: Evidence from Italian Ministry of Health Registry Data. *Aesthetic Plast Surg.* 2025 Mar;49(5):1304-1313. doi: 10.1007/s00266-024-04426-y. Epub 2024 Oct 14. PMID: 39402199.

[43] Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Ayala E, et al. Clinical Practice Recommendations on Indication and Timing of Hematopoietic Cell Transplantation in Mature T Cell and NK/T Cell Lymphomas: An International Collaborative Effort on Behalf of the Guidelines Committee of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017; 23:1826-1838.

[44] Castillo JJ, Reagan JL, Sikov WM, et al. Bortezomib in combination with infusional dose-adjusted EPOCH for the treatment of plasmablastic lymphoma. *Br J Haematol.* 2015; 169:352-355.

[45] Dierickx D, Tousseyn T, Gheysens O. How I treat posttransplant lymphoproliferative disorders. *Blood.* 2015; 126:2274-2283.

[46] Scheubeck G, Jiang L, Hermine O, Kluin-Nelemans HC, Schmidt C, Unterhalt M, Rosenwald A, Klapper W, Evangelista A, Ladetto M, Jerkeman M, Ferrero S, Dreyling M, Hoster E. Clinical outcome of Mantle Cell Lymphoma patients with high-risk disease (high-risk MIPI-c or high p53 expression). *Leukemia.* 2023 Sep;37(9):1887-1894.

[47] Dreyling M, Kluin-Nelemans HC, Beà S, et al. European MCL Network. Update on the molecular pathogenesis and clinical treatment of mantle cell lymphoma: report of the 11th annual conference of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Leuk Lymphoma.* 2013; 54:699-707.

[48] Dreyling M, Campo E, Hermine O, et al. ESMO Guidelines Committee. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017; 28(suppl 4):iv62-iv71.

[49] Dreyling M, Doorduijn J, Giné E, Jerkeman M, Walewski J, Hutchings M, Mey U, Riise J, Trneny M, Vergote V, Shpilberg O, Gomes da Silva M, Leppä S, Jiang L, Stilgenbauer S, Kerkhoff A, Jachimowicz RD, Celli M, Hess G, Arcaini L, Visco C, van Meerten T, Wirths S, Zinzani PL, Novak U, Herhaus P, Benedetti F, Sonnevli K, Hanoun C, Hänel M, Dierlamm J, Pott C, Klapper W, Gözel D, Schmidt C, Unterhalt M, Ladetto M, Hoster E. Ibrutinib combined with immunochemotherapy with or without autologous stem-cell transplantation versus immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in previously untreated

patients with mantle cell lymphoma (TRIANGLE): a three-arm, randomised, open-label, phase 3 superiority trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet*. 2024 May 25;403(10441):2293-2306. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00184-3. Epub 2024 May 2. PMID: 38705160.

[50] Visco C, Chiappella A, Nassi L, et al. Rituximab, bendamustine, and low-dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi. *Lancet Haematol*, 2017; 4:e15-e23.

[51] Wang ML, Jurczak W, Jerkeman M, Trotman J, Zinzani PL, Belada D, Boccomini C, Flinn IW, Giri P, Goy A, Hamlin PA, Hermine O, Hernández-Rivas JÁ, Hong X, Kim SJ, Lewis D, Mishima Y, Özcan M, Perini GF, Pocock C, Song Y, Spurgeon SE, Storrington JM, Walewski J, Zhu J, Qin R, Henninger T, Deshpande S, Howes A, Le Gouill S, Dreyling M; SHINE Investigators. Ibrutinib plus Bendamustine and Rituximab in Untreated Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022 Jun 30;386(26):2482-2494. doi: 10.1056/NEJMoa2201817. Epub 2022 Jun 3. PMID: 35657079.

[52] Wang, Michael L., Wojciech Jurczak, Mats Jerkeman, Judith Trotman, Pier L. Zinzani, David Belada, Carola Boccomini, et al. 2022. "Ibrutinib plus Bendamustine and Rituximab in Untreated Mantle-Cell Lymphoma." *New England Journal of Medicine* 386 (26): 2482–94. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2201817>.

[53] Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, Moreau A, Bouabdallah K, Dartigeas C, Damaj G, Gastinne T, Ribrag V, Feugier P, Casasnovas O, Zerazhi H, Haïoun C, Maisonneuve H, Houot R, Jardin F, Van Den Neste E, Tournilhac O, Le Dû K, Morschhauser F, Cartron G, Fornecker LM, Canioni D, Callanan M, Béné MC, Salles G, Tilly H, Lamy T, Gressin R, Hermine O; LYSA Group. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017 Sep 28;377(13):1250-1260. doi: 10.1056/NEJMoa1701769.

[54] Sarkozy C, Callanan M, Thieblemont C, Obéric L, Burroni B, Bouabdallah K, Damaj G, Tessoulin B, Ribrag V, Houot R, Morschhauser F, Griot S, Joubert C, Cacheux V, Delwail V, Safar V, Gressin R, Cheminant M, Delfau-Larue MH, Hermine O, Macintyre E, Le Gouill S. Obinutuzumab vs rituximab for transplant-eligible patients with mantle cell lymphoma. *Blood*. 2024 Jul 18;144(3):262-271. doi: 10.1182/blood.2024023944.54.

[55] Gotti M, Sciarra R, Pulsoni A, Merli F, Luminari S, Zerbi C, Trentin L, Re A, Rusconi C, Viviani S, Rossi A, Cocito F, Botto B, Meli E, Pinto A, Dogliotti I, Gini G, Puccini B, Ricci F, Nassi L, Fabbri A, Liberati AM, Merli M, Filippi AR, Bonfichi M, Zoboli V, Tartaglia G, Annechini G, D'Elia GM, Del Giudice I, Alvarez I, Visentin A, Pravato S, Dalceggio D, Pagani C, Ferrari S, Cristinelli C, Lazic T, Ferretti VV, Ricardi U, Arcaini L. Role of Rituximab Addition to First-line Chemotherapy Regimens in Nodular Lymphocyte-predominant Hodgkin Lymphoma: A Study by Fondazione Italiana Linfomi. *Hemasphere*. 2023 Apr 4;7(4):e837. doi: 10.1097/HS9.0000000000000837. PMID: 37034003; PMCID: PMC10079338.

[56] Michael Wang et al. Efficacy and safety of ibrutinib plus venetoclax in patients with mantle cell lymphoma (MCL) and TP53 mutations in the SYMPATICO study. *JCO* 42, 7007-7007(2024).

DOI:10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.7007.

[57] Dreyling M, Aurer I, Cortelazzo S, et al. Treatment for patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: European-based recommendations. *Leuk Lymphoma*, 2017; 27:1-15.

[58] Visco C, Di Rocco A, Evangelista A, et al. Outcomes in first relapsed-refractory younger patients with mantle cell lymphoma: results from the MANTLE-FIRST study. *Leukemia*. 2021 Mar;35(3):787-795. doi: 10.1038/s41375-020-01013-3. Epub 2020 Aug 11. Erratum in: *Leukemia*. 2021 Jan 22; PMID: 32782382.

[59] Malinverni C, Bernardelli A, Glimelius I, Mirandola M, Smedby KE, Tisi MC, Giné E, Albertsson-Lindblad A, Marin-Niebla A, Di Rocco A, Moita F, Sciarra R, Bašić-Kinda S, Hess G, Ohler A, Eskelund CW, Re A, Ferrarini I, Kolstad A, Råty R, Quaglia FM, Eyre TA, Scapinello G, Stefani PM, Morello L, Nassi L, Hohaus S, Ragaini S, Zilioli VR, Bruna R, Cocito F, Arcari A, Jerkeman M, Visco C. Outcomes of younger patients with mantle cell lymphoma experiencing late relapse (>24 months): the LATE-POD study. *Blood*. 2024 Aug 29;144(9):1001-1009. doi: 10.1182/blood.2023023525. PMID: 38754055.

[60] Visco C. Letting the mantle out of the bag. *Br J Haematol*. 2024 Jan;204(1):11-13. doi: 10.1111/bjh.19137. Epub 2023 Oct 25. PMID: 37880826.

[61] Wang ML, Jurczak W, Zinzani PL, Eyre TA, Cheah CY, Ujjani CS, Koh Y, Izutsu K, Gerson JN, Flinn I, Tessoulin B, Alencar AJ, Ma S, Lewis D, Lech-Maranda E, Rhodes J, Patel K, Maddocks K, Lamanna N, Wang Y, Tam CS, Munir T, Nagai H, Hernandez-Ilizaliturri F, Kumar A, Fenske TS, Seymour JF, Zelenetz AD, Nair B, Tsai DE, Balbas M, Walgren RA, Abada P, Wang C, Zhao J, Mato AR, Shah NN. Pirtobrutinib in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Pretreated Mantle-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2023 Aug 20;41(24):3988-3997. doi: 10.1200/JCO.23.00562. Epub 2023 May 16. PMID: 37192437; PMCID: PMC10461952.

[62] Cohen et al, *Blood* 2023; 142 (Supplement 1): 981.

[63] Wang ML, Jurczak W, Zinzani PL, Eyre TA, Cheah CY, Ujjani CS, Koh Y, Izutsu K, Gerson JN, Flinn I, Tessoulin B, Alencar AJ, Ma S, Lewis D, Lech-Maranda E, Rhodes J, Patel K, Maddocks K, Lamanna N, Wang Y, Tam CS, Munir T, Nagai H, Hernandez-Ilizaliturri F, Kumar A, Fenske TS, Seymour JF, Zelenetz AD, Nair B, Tsai DE, Balbas M, Walgren RA, Abada P, Wang C, Zhao J, Mato AR, Shah NN. Pirtobrutinib in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Pretreated Mantle-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2023 Aug 20;41(24):3988-3997. doi: 10.1200/JCO.23.00562. Epub 2023 May 16. PMID: 37192437; PMCID: PMC10461952.

[64] Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, Timmerman JM, Holmes H, Jaglowski S, Flinn IW, McSweeney PA, Miklos DB, Pagel JM, Kersten MJ, Bouabdallah K, Khanal R, Topp MS, Houot R, Beitinjaneh A, Peng W, Fang X, Shen RR, Siddiqi R, Kloos I, Reagan PM. Three-Year Follow-Up of KTE-X19 in Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Including High-Risk Subgroups, in the ZUMA-2 Study. *J Clin Oncol*. 2023 Jan 20;41(3):555-567. doi: 10.1200/JCO.21.02370. Epub 2022 Jun 4. PMID: 35658525; PMCID: PMC9870225.

[65] Wang JF, Wang Y. Evaluating pirtobrutinib for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Expert Rev Hematol*. 2024 Oct;17(10):651-659. doi: 10.1080/17474086.2024.2389993. Epub 2024 Aug 8. PMID: 39109468.

[66] Imran A. Nizamuddin, Neha Mehta-Shah; BV and beyond: how to incorporate novel agents into PTCL management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2024; 2024 (1): 54–61. doi: <https://doi.org/10.1182/hematology.2024000530>.

[67] Nirav N. Shah, Katherine B. Winfree, Naleen Raj Bhandari, Qinli Ma, Dan He, Sarang Abhyankar, Lisa M. Hess; Pirtobrutinib in Patients with Mantle Cell Lymphoma: A Real-World Study in the United States. *Blood* 2024; 144 (Supplement 1): 7799. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2024-199667>.

[68] Wang M, Jurczak W, Trněný M, et al: Ibrutinib combined with venetoclax in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. 2023 ASH Annual Meeting & Exposition. Abstract LBA-2. Presented December 12, 2023.

[69] Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, Bhagat G, Borges AM, Boyer D, Calaminici M, Chadburn A, Chan JKC, Cheuk W, Chng WJ, Choi JK, Chuang SS, Coupland SE, Czader M, Dave SS, de Jong D, Du MQ, Elenitoba-Johnson KS, Ferry J, Geyer J, Gratzinger D, Guitart J, Gujral S, Harris M, Harrison CJ, Hartmann S, Hochhaus A, Jansen PM, Karube K, Kempf W, Khoury J, Kimura H, Klapper W, Kovach AE, Kumar S, Lazar AJ, Lazzi S, Leoncini L, Leung N, Leventaki V, Li XQ, Lim MS, Liu WP, Louissaint A Jr, Marcogliese A, Medeiros LJ, Michal M, Miranda RN, Mitteldorf C, Montes-Moreno S, Morice W, Nardi V, Naresh KN, Natkunam Y, Ng SB, Oschlies I, Ott G, Parrens M, Pulitzer M, Rajkumar SV, Rawstron AC, Rech K, Rosenwald A, Said J, Sarkozy C, Sayed S, Saygin C, Schuh A, Sewell W, Siebert R, Sohani AR, Tooze R, Traverse-Glehen A, Vega F, Vergier B, Wechalekar AD, Wood B, Xerri L, Xiao W. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1720-1748. doi: 10.1038/s41375-022-01620-2. Epub 2022 Jun 22. Erratum in: *Leukemia*. 2023 Sep;37(9):1944-1951. doi: 10.1038/s41375-023-01962-5. PMID: 35732829; PMCID: PMC9214472.

[70] Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, et al. ESMO Guidelines Committee. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2017; 28:3109.

[71] Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: A report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 Guidelines. *Blood*, 2008; 111:5446-5456.

[72] Eichhorst B, Robak T, Montserrat EP, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2015; Suppl 5:v78-84.

[73] Marcus R, Davies A, Ando K, Klapper W, Opat S, Owen C, Phillips E, Sangha R, Schlag R, Seymour JF, Townsend W, Trněný M, Wenger M, Fingerle-Rowson G, Rufibach K, Moore T, Herold M, Hiddemann W. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017 Oct 5;377(14):1331-1344. doi: 10.1056/NEJMoa1614598. PMID: 28976863.

[74] Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol*, 2015; 33:2516-2522.

[75] Sehn LH, Goy A, Offner FC, et al. Randomized Phase II Trial Comparing Obinutuzumab (GA101) With Rituximab in Patients With Relapsed CD20+ Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma: Final Analysis of the GAUSS Study. *J Clin Oncol*, 2015; 33:3467-3474.

[76] Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, Fowler NH, Hong X, Zhu J, Zhang H, Offner F, Scheliga A, Nowakowski GS, Pinto A, Re F, Fogliatto LM, Scheinberg P, Flinn IW, Moreira C, Cabeçadas J, Liu D, Kalambakas S, Fustier P, Wu C, Gribben JG; AUGMENT Trial Investigators. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019 May 10;37(14):1188-1199. doi: 10.1200/JCO.19.00010. Epub 2019 Mar 21. PMID: 30897038; PMCID: PMC7035866.

[77] Budde LE, Sehn LH, Matasar M, Schuster SJ, Assouline S, Giri P, Kuruvilla J, Canales M, Dietrich S, Fay K, Ku M, Nastoupil L, Cheah CY, Wei MC, Yin S, Li CC, Huang H, Kwan A, Penuel E, Bartlett NL. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2022 Aug;23(8):1055-1065. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00335-7. Epub 2022 Jul 5. PMID: 35803286.

[78] Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, Butler J, Ghosh M, Popplewell L, Chavez JC, Bachy E, Kato K, Harigae H, Kersten MJ, Andreadis C, Riedell PA, Ho PJ, Pérez-Simón JA, Chen AI, Nastoupil LJ, von Tresckow B, Ferreri AJM, Teshima T, Patten PEM, McGuirk JP, Petzer AL, Offner F, Viardot A, Zinzani PL, Malladi R, Zia A, Awasthi R, Masood A, Anak O, Schuster SJ, Thieblemont C. Tisagenlecleucel in adult relapsed or

refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med.* 2022 Feb;28(2):325-332. doi: 10.1038/s41591-021-01622-0. Epub 2021 Dec 17. PMID: 34921238.

[79] Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, William BM, Munoz J, Salles G, Munshi PN, Casulo C, Maloney DG, de Vos S, Reshef R, Leslie LA, Yakoub-Agha I, Oluwole OO, Fung HCH, Rosenblatt J, Rossi JM, Goyal L, Plaks V, Yang Y, Vezan R, Avanzi MP, Neelapu SS. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2022 Jan;23(1):91-103. doi: 10.1016/S1473-2045(21)00591-X. Epub 2021 Dec 8. PMID: 34895487.

[80] Zucca E, Arcaini L, Buske C, Johnson PW, Ponzoni M, Raderer M, Ricardi U, Salar A, Stamatopoulos K, Thieblemont C, Wotherspoon A, Ladetto M; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020 Jan;31(1):17-29. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.010. Epub 2019 Dec 4. Erratum in: *Ann Oncol.* 2023 Mar;34(3):325. doi: 10.1016/j.annonc.2022.11.009. PMID: 31912792.

[81] Ruskoné-Fourmestreaux A, Fischbach W, Aleman BM, Boot H, Du MQ, Megraud F, Montalban C, Raderer M, Savio A, Wotherspoon A; EGILS group. EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Gut.* 2011 Jun;60(6):747-58. doi: 10.1136/gut.2010.224949. Epub 2011 Feb 11. PMID: 21317175.

[82] Ruskone-Fourmestreaux A, Dragosics B, Morgner A, Wotherspoon A, De Jong D (2003) Paris staging system for primary Gastrointestinal lymphomas. *Gut* 52:912–913. <https://doi.org/10.1136/gut.52.6.912>.

[83] Zullo A, Hassan C, Cristofari F, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on early stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2010; 8:105-110.

[84] Zucca E, Bertoni F, Yahalom J, et al. Extranodal Marginal Zone B-cell Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT lymphoma) in Armitage et al eds. *Non-Hodgkin's Lymphomas*. Philadelphia: Lippincott, 2010.

[85] Ferreri AJ, Cwynarski K, Pulczynski E, Ponzoni M, Deckert M, Politi LS, Torri V, Fox CP, Rosée PL, Schorb E, Ambrosetti A, Roth A, Hemmaway C, Ferrari A, Linton KM, Rudà R, Binder M, Pukrop T, Balzarotti M, Fabbri A, Johnson P, Gørlov JS, Hess G, Panse J, Pisani F, Tucci A, Stilgenbauer S, Hertenstein B, Keller U, Krause SW, Levis A, Schmoll HJ, Cavalli F, Finke J, Reni M, Zucca E, Illerhaus G; International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiopeta, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. *Lancet*

Haematol. 2016 May;3(5):e217-27. doi: 10.1016/S2352-3026(16)00036-3. Epub 2016 Apr 6. PMID: 27132696.

[86] Lowry L, Smith P, Qian W, Falk S, Benstead K, Illidge T, Linch D, Robinson M, Jack A, Hoskin P. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiother Oncol.* 2011 Jul;100(1):86-92. doi: 10.1016/j.radonc.2011.05.013. Epub 2011 Jun 12. PMID: 21664710.

[87] Hoskin P, Popova B, Schofield O, Brammer C, Robinson M, Brunt AM, Madhavan K, Illidge T, Gallop-Evans E, Syndikus I, Clifton-Hadley L, Kirkwood AA. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for follicular and marginal zone lymphoma (FoRT): long-term follow-up of a multicentre, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2021 Mar;22(3):332-340. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30686-0. Epub 2021 Feb 1. PMID: 33539729.

[88] Elias Campo, Elaine S. Jaffe, James R. Cook, Leticia Quintanilla-Martinez, Steven H. Swerdlow, Kenneth C. Anderson, Pierre Brousset, Lorenzo Cerroni, Laurence de Leval, Stefan Dirnhofer, Ahmet Dogan, Andrew L. Feldman, Falko Fend, Jonathan W. Friedberg, Philippe Gaulard, Paolo Ghia, Steven M. Horwitz, Rebecca L. King, Gilles Salles, Jesus San-Miguel, John F. Seymour, Steven P. Treon, Julie M. Vose, Emanuele Zucca, Ranjana Advani, Stephen Ansell, Wing-Yan Au, Carlos Barrionuevo, Leif Bergsagel, Wing C. Chan, Jeffrey I. Cohen, Francesco d'Amore, Andrew Davies, Brunangelo Falini, Irene M. Ghobrial, John R. Goodlad, John G. Gribben, Eric D. Hsi, Brad S. Kahl, Won-Seog Kim, Shaji Kumar, Ann S. LaCasce, Camille Laurent, Georg Lenz, John P. Leonard, Michael P. Link, Armando Lopez-Guillermo, Maria Victoria Mateos, Elizabeth Macintyre, Ari M. Melnick, Franck Morschhauser, Shigeo Nakamura, Marina Narbaitz, Astrid Pavlovsky, Stefano A. Pileri, Miguel Piris, Barbara Pro, Vincent Rajkumar, Steven T. Rosen, Birgitta Sander, Laurie Sehn, Margaret A. Shipp, Sonali M. Smith, Louis M. Staudt, Catherine Thieblemont, Thomas Tousseyn, Wyndham H. Wilson, Tadashi Yoshino, Pier-Luigi Zinzani, Martin Dreyling, David W. Scott, Jane N. Winter, Andrew D. Zelenetz; The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood* 2022; 140 (11): 1229–1253. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2022015851>.

[89] Zucca E, Conconi A, Martinelli G, Bouabdallah R, Tucci A, Vitolo U, Martelli M, Pettengell R, Salles G, Sebban C, Guillermo AL, Pinotti G, Devizzi L, Morschhauser F, Tilly H, Torri V, Hohns S, Ferreri AJM, Zachée P, Bosly A, Haioun C, Stelitano C, Bellei M, Ponzoni M, Moreau A, Jack A, Campo E, Mazzucchelli L, Cavalli F, Johnson P, Thieblemont C. Final Results of the IELSG-19 Randomized Trial of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma: Improved Event-Free and Progression-Free Survival With Rituximab Plus Chlorambucil Versus Either Chlorambucil or Rituximab Monotherapy. *J Clin Oncol.* 2017 Jun 10;35(17):1905-1912. doi: 10.1200/JCO.2016.70.6994. Epub 2017 Mar 29. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2017 Jul 10;35(20):2342. doi: 10.1200/JCO.2017.74.4441. PMID: 28355112.

[90] Kalpadakis C, Pangalis GA, Angelopoulou MK, Vassilakopoulos TP. Treatment of splenic marginal zone lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2017 Mar-Jun;30(1-2):139-148. doi: 10.1016/j.beha.2016.07.004. Epub 2016 Nov 4. PMID: 28288709.

[91] Kalpadakis C, Pangalis GA, Sachanas S, Tsirkinidis P, Kontopidou FN, Moschogiannis M, Yiakoumis X, Koulteris E, Dimopoulou MN, Kokkoris SI, Kyrtsonis MC, Siakantaris MP, Tsourouflis G, Korkolopoulou P, Rontogianni D, Tsaftaridis P, Plata E, Papadaki HA, Panagiotidis P, Angelopoulou MK, Vassilakopoulos TP. Rituximab monotherapy in splenic marginal zone lymphoma: prolonged responses and potential benefit from maintenance. *Blood*. 2018 Aug 9;132(6):666-670. doi: 10.1182/blood-2018-02-833608. Epub 2018 Jun 18. PMID: 29914978.

[92] Zucca E, Copie-Bergman C, Ricardi U, et al. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up., Thieblemont C, Raderer M, Ladetto M; ESMO Guidelines Working Group. *Ann Oncol*, 2013; 24 Suppl 6:vi144-8.

[93] Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, Kofahl-Krause D, Heil G, Welslau M, Balser C, Kaiser U, Weidmann E, Dürk H, Ballo H, Stauch M, Roller F, Barth J, Hoelzer D, Hinke A, Brugger W; Study group indolent Lymphomas (StiL). Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013 Apr 6;381(9873):1203-10. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61763-2. Epub 2013 Feb 20. Erratum in: *Lancet*. 2013 Apr 6;381(9873):1184. PMID: 23433739.

[94] Kastiris E, Gavriatopoulou M, Kyrtsonis MC, Roussou M, Hadjiharissi E, Symeonidis A, Repoussis P, Michalis E, Delimpasi S, Tsatalas K, Tsirigotis P, Vassou A, Vervessou E, Katodritou E, Gika D, Terpos E, Dimopoulos MA. Dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide as primary treatment of Waldenström macroglobulinemia: final analysis of a phase 2 study. *Blood*. 2015 Sep 10;126(11):1392-4. doi: 10.1182/blood-2015-05-647420. PMID: 26359434.

[95] Abeykoon JP, Zanwar S, Ansell SM, Muchtar E, He R, Greipp PT, King RL, Ailawadhi S, Paludo J, Larsen JT, Habermann TM, Inwards D, Go RS, Thanarajasingam G, Buadi F, Dispenzieri A, Thompson CA, Witzig TE, Lacy M, Gonsalves W, Nowakowski GS, Dingli D, Rajkumar SV, Kyle RA, Sher T, Roy V, Rosenthal A, Chanan-Khan AA, Reeder C, Gertz MA, Kumar S, Kapoor P. Assessment of fixed-duration therapies for treatment-naïve Waldenström macroglobulinemia. *Am J Hematol*. 2021 Aug 1;96(8):945-953. doi: 10.1002/ajh.26210. Epub 2021 May 22. PMID: 33909933.

[96] Dimopoulos MA, Zervas C, Zomas A, Kiamouris C, Viniou NA, Grigoraki V, Karkantaris C, Mitsouli C, Gika D, Christakis J, Anagnostopoulos N. Treatment of Waldenström's macroglobulinemia with rituximab. *J Clin Oncol*. 2002 May 1;20(9):2327-33. doi: 10.1200/JCO.2002.09.039. PMID: 11981004.

- [97] Buske C, Castillo JJ, Abeykoon JP, Advani R, Arulogun SO, Branagan AR, Cao X, D'Sa S, Hou J, Kapoor P, Kastiris E, Kersten MJ, LeBlond V, Leiba M, Matous JV, Paludo J, Qiu L, Tam CS, Tedeschi A, Thomas SK, Tohidi-Esfahani I, Varettoni M, Vos JM, Garcia-Sanz R, San-Miguel J, Dimopoulos MA, Treon SP, Trotman J. Report of consensus panel 1 from the 11th International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia on management of symptomatic, treatment-naïve patients. *Semin Hematol.* 2023 Mar;60(2):73-79. doi: 10.1053/j.seminhematol.2023.03.005. Epub 2023 Mar 29. PMID: 37099027.
- [98] Treon SP, Gustine J, Meid K, Yang G, Xu L, Liu X, Demos M, Kofides A, Tsakmaklis N, Chen JG, Munshi M, Chan G, Dubeau T, Raje N, Yee A, O'Donnell E, Hunter ZR, Castillo JJ. Ibrutinib Monotherapy in Symptomatic, Treatment-Naïve Patients With Waldenström Macroglobulinemia. *J Clin Oncol.* 2018 Sep 20;36(27):2755-2761. doi: 10.1200/JCO.2018.78.6426. Epub 2018 Jul 25. PMID: 30044692.
- [99] Castillo JJ, Meid K, Gustine JN, Leventoff C, White T, Flynn CA, Sarosiek S, Demos MG, Guerrero ML, Kofides A, Liu X, Munshi M, Tsakmaklis N, Xu L, Yang G, Branagan AR, O'Donnell E, Raje N, Yee AJ, Patterson CJ, Hunter ZR, Treon SP. Long-term follow-up of ibrutinib monotherapy in treatment-naïve patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Leukemia.* 2022 Feb;36(2):532-539. doi: 10.1038/s41375-021-01417-9. Epub 2021 Sep 16. PMID: 34531537; PMCID: PMC8807393.
- [100] Constantine S. Tam, Stephen Opat, Shirley D'Sa, Wojciech Jurczak, Hui-Peng Lee, Gavin Cull, Roger G. Owen, Paula Marlton, Björn E. Wahlin, Ramón García-Sanz, Helen McCarthy, Stephen Mulligan, Alessandra Tedeschi, Jorge J. Castillo, Jarosław Czyż, Carlos Fernández De Larrea, David Belada, Edward Libby, Jeffrey Matous, Marina Motta, Tanya Siddiqi, Monica Tani, Marek Trněný, Monique C. Minnema, Christian Buske, Véronique Leblond, Steven P. Treon, Judith Trotman, Binghao Wu, Yiling Yu, Zhirong Shen, Wai Y. Chan, Jingjing Schneider, Heather Allewelt, Aileen Cohen, Meletios A. Dimopoulos; Biomarker analysis of the ASPEN study comparing zanubrutinib with ibrutinib for patients with Waldenström macroglobulinemia. *Blood Adv* 2024; 8 (7): 1639–1650. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023010906>.
- [101] Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Warren D, Varma G, Green R, Argyropoulos KV, Yang G, Cao Y, Xu L, Patterson CJ, Rodig S, Zehnder JL, Aster JC, Harris NL, Kanan S, Ghobrial I, Castillo JJ, Laubach JP, Hunter ZR, Salman Z, Li J, Cheng M, Clow F, Graef T, Palomba ML, Advani RH. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med.* 2015 Apr 9;372(15):1430-40. doi: 10.1056/NEJMoa1501548. PMID: 25853747.
- [102] Trotman J, Opat S, Gottlieb D, Simpson D, Marlton P, Cull G, Munoz J, Tedeschi A, Roberts AW, Seymour JF, Atwal SK, Yu Y, Novotny W, Holmgren E, Tan Z, Hilger JD, Huang J, Tam CS. Zanubrutinib for the treatment of patients with Waldenström macroglobulinemia: 3 years of follow-up. *Blood.* 2020 Oct 29;136(18):2027-2037. doi: 10.1182/blood.2020006449.

Erratum in: Blood. 2021 Feb 25;137(8):1131. doi: 10.1182/blood.2021010665. PMID: 32698195; PMCID: PMC7596846.

[103] Latov N. Diagnosis and treatment of chronic acquired demyelinating polyneuropathies. Nat Rev Neurol. 2014 Aug;10(8):435-46. doi: 10.1038/nrneurol.2014.117. Epub 2014 Jul 1. PMID: 24980070.

[104] Dalakas MC, Rakocevic G, Salajegheh M, Dambrosia JM, Hahn AF, Raju R, McElroy B. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein antibody demyelinating neuropathy. Ann Neurol. 2009 Mar;65(3):286-93. doi: 10.1002/ana.21577. PMID: 19334068.

[105] Léger JM, Viala K, Nicolas G, Créange A, Vallat JM, Pouget J, Clavelou P, Vial C, Steck A, Musset L, Marin B; RIMAG Study Group (France and Switzerland). Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. Neurology. 2013 Jun 11;80(24):2217-25. doi: 10.1212/WNL.0b013e318296e92b. Epub 2013 May 10. PMID: 23667063; PMCID: PMC3721095.

[106] Thomas Nivet, Amandine Baptiste, Lisa Belin, Pascale Dalbin, Caroline Algrin, et al.. Immunotherapy versus rituximab in anti-MAG neuropathy: a report of 64 patients. British Journal of Haematology, 2022, 198 (2), pp.298-306. <10.1111/bjh.18202>. <hal-03643293>.

[107] Oaklander AL, Lunn MP, Hughes RA, van Schaik IN, Frost C, Chalk CH. Treatments for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): an overview of systematic reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jan 13;1(1):CD010369. doi: 10.1002/14651858.CD010369.pub2. PMID: 28084646; PMCID: PMC5468847.

[108] Berentsen S, Randen U, Vågan AM, Hjorth-Hansen H, Vik A, Dalgaard J, Jacobsen EM, Thoresen AS, Beiske K, Tjønnfjord GE. High response rate and durable remissions following fludarabine and rituximab combination therapy for chronic cold agglutinin disease. Blood. 2010 Oct 28;116(17):3180-4. doi: 10.1182/blood-2010-06-288647. Epub 2010 Jul 15. PMID: 20634373.

[109] Berentsen S, Randen U, Oksman M, Birgens H, Tvedt THA, Dalgaard J, Galteland E, Haukås E, Brudevold R, Sørnbø JH, Næss IA, Malecka A, Tjønnfjord GE. Bendamustine plus rituximab for chronic cold agglutinin disease: results of a Nordic prospective multicenter trial. Blood. 2017 Jul 27;130(4):537-541. doi: 10.1182/blood-2017-04-778175. Epub 2017 May 22. PMID: 28533306.

[110] Röth A, Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, Jilma B, Michel M, Weitz IC, Yamaguchi M, Nishimura JI, Vos JMI, Storek M, Wong N, Patel P, Jiang X, Vagge DS, Wardęcki M, Shafer F, Lee M, Broome CM. Sutimlimab in patients with cold agglutinin disease: results of the

randomized placebo-controlled phase 3 CADENZA trial. *Blood*. 2022 Sep 1;140(9):980-991. doi: 10.1182/blood.2021014955. PMID: 35687757; PMCID: PMC9437710.

[111] Monique C. Minnema, Eva Kimby, Shirley D'Sa, Luc-Matthieu Fornecker, Stéphanie Poulain, Tom J. Snijders, Efsthios Kastritis, Stéphane Kremer, Aikaterini Fitsiori, Laurence Simon, Frédéric Davi, Michael Lunn, Jorge J. Castillo, Christopher J. Patterson, Magali Le Garff-Tavernier, Myrto Costopoulos, Véronique Leblond, Marie-José Kersten, Meletios A. Dimopoulos, Steven P. Treon. Guideline for the diagnosis, treatment and response criteria for Bing-Neel syndrome. *Haematologica* 2016;102(1):43-51; <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.147728>

[112] Castillo JJ, D'Sa S, Lunn MP, Minnema MC, Tedeschi A, Lansigan F, Palomba ML, Varettoni M, Garcia-Sanz R, Nayak L, Lee EQ, Rinne ML, Norden AD, Ghobrial IM, Treon SP. Central nervous system involvement by Waldenström macroglobulinaemia (Bing-Neel syndrome): a multi-institutional retrospective study. *Br J Haematol*. 2016 Mar;172(5):709-15. doi: 10.1111/bjh.13883. Epub 2015 Dec 21. PMID: 26686858; PMCID: PMC5480405.

[113] Laurence Simon, Aikaterini Fitsiori, Richard Lemal, Jehan Dupuis, Benjamin Carpentier, Laurys Boudin, Anne Corby, Thérèse Aurran-Schleinitz, Lauris Gastaud, Alexis Talbot, Stéphane Leprêtre, Béatrice Mahe, Camille Payet, Carole Soussain, Charlotte Bonnet, Laure Vincent, Séverine Lissandre, Raoul Herbrecht, Stéphane Kremer, Véronique Leblond, Luc-Matthieu Fornecker. Bing-Neel syndrome, a rare complication of Waldenström macroglobulinemia: analysis of 44 cases and review of the literature. A study on behalf of the French Innovative Leukemia Organization (FILO). *Haematologica* 2015;100(12):1587-1594; <https://doi.org/10.3324/haematol.2015.133744>.

[114] Castillo JJ, D'Sa S, Lunn MP, Minnema MC, Tedeschi A, Lansigan F, et al. Central nervous system involvement by Waldenström macroglobulinaemia (Bing-Neel syndrome): a multi-institutional retrospective study. *Br J Haematol*. 2016;172:709–15.

[115] Julia Bannatyne Undabeitia, Elia Barrio, Ruben Fernandez Alvarez, Anabel Teruel, María José Terol, Sheila Bodelon, Eduardo Rios Herranz, Victor Marco, Fernando Carnicero, Leonor Perez, Angel Mayoral, Iñigo Romon, Sara Fernandez-Luis, Enrique M. Ocio, Arancha Bermúdez; Zanubrutinib Is Effective in the Treatment of Patients with Waldenström's Macroglobulinemia and Bing-Neel Syndrome: A Retrospective Multicenter Study. *Blood* 2024; 144 (Supplement 1): 1642. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2024-211056>

[116] Lori Muffly, Vandana Sundaram, Connie Chen, Ilana Yurkiewicz, Eric Kuo, Sarah Burnash, Jay Y. Spiegel, Sally Arai, Matthew J. Frank, Laura J. Johnston, Robert Lowsky, Everett H. Meyer, Robert S. Negrin, Andrew R. Rezvani, Surbhi Sidana, Parveen Shiraz, Judith A. Shizuru, Wen-Kai Weng, Michaela Liedtke, Hyma T. Vempaty, David B. Miklos; Concordance of peripheral blood and bone marrow measurable residual disease in adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv* 2021; 5 (16): 3147–3151. doi: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004234>

[117] Palladini G, Russo P, Bosoni T, Sarais G, Lavatelli F, Foli A, Bragotti LZ, Perfetti V, Obici L, Bergesio F, Albertini R, Moratti R, Merlini G. AL amyloidosis associated with IgM monoclonal protein: a distinct clinical entity. Clin Lymphoma Myeloma. 2009 Mar;9(1):80-3. doi: 10.3816/CLM.2009.n.021. PMID: 19362981.

9. Modalità di diffusione

Alle Direzioni aziendali, con indicazione alla diffusione interna aziendale con destinatari: tutte le UO coinvolte nel percorso di cura (Dirigenza medica e Coordinatori infermieristici).

Ai professionisti sanitari che operano in ambito ematologico da parte della segreteria della REV, attraverso la mailing list della REV. Pubblicazione sul sito della REV.

10. Monitoraggio della LIDTR: definizione degli indicatori

Il monitoraggio della LIDTR si renderà necessario per fornire delle indicazioni oggettive sull'effettiva adesione dei centri ematologici ai suggerimenti forniti. Sono di seguito riportati alcuni indicatori ritenuti importanti, nel riguardo dei quali sarebbero da evitare scostamenti dagli standards diagnostico terapeutici proposti dal gruppo di lavoro.

Indicatori dell'adesione alla presente LIDTR saranno:

- ☐ tempo intercorso tra presa in carico del paziente e diagnosi di linfoma con istologia definitiva: entro 40 gg nell'80% dei casi,
- ☐ tempo tra formulazione della diagnosi istologica e definizione programma terapeutico: entro 28 gg nell'80% dei casi,
- ☐ percentuale di pazienti sottoposti a screening sierologico per HBV, HCV, HIV: oltre l'80% dei casi
- ☐ percentuale di pazienti con stadio I/II clinico di linfoma a grandi cellule B sottoposti a PET nell'80% dei casi,
- ☐ pazienti con recidiva precoce (entro 2 anni) nel linfoma follicolare e/o recidiva di linfoma diffuso a grandi cellule a seguito di terapia con bispecifici o CarT, sottoposti a nuova biopsia in caso di recidiva nell'80% dei casi.

11. Verifiche, revisioni, raccolta dati

Per le verifiche e revisioni di quanto riportato negli indicatori sono necessarie figure professionali con competenze certificate, che verifichino l'applicazione effettiva degli standard diagnostico-terapeutici indicati dal gruppo di lavoro. Questa valutazione sarà propedeutica ad un resoconto per singolo centro regionale, nonché alla prescrizione di azioni correttive/preventive nelle situazioni che documentassero scostamenti sostanziali dagli standards diagnostico terapeutici proposti.

Le non conformità individuate dovranno essere notificate dalla Regione o dagli organi prefissi al centro per mettere in atto le misure correttive idonee. Questo presuppone prima di avviare qualsiasi attività ispettiva un periodo di formazione e condivisione delle LIDTR tra tutte le strutture che a qualsiasi titolo prendano in carico pazienti affetti da linfoma non Hodgkin, ivi incluse le oncologie o medicine che comprendano all'interno unità semplici divisionali o dipartimentali che trattano i linfomi.

La raccolta dei dati clinici e patologici in database condivisi, con notizie epidemiologiche al loro interno, previa autorizzazione locale dei singoli comitati etici e nel rispetto delle regole sulla privacy, per singola patologia o sottotipo istologico, rappresenta una priorità per la rete e per il gruppo di lavoro sui linfomi non Hodgkin. Queste raccolte, da sottoporre poi a valutazioni statistiche mirate, serviranno dapprima ad evidenziare la fattibilità e l'effettiva attuazione di trattamenti condivisi per tutte le varie forme di linfoma non Hodgkin, ma anche a scopo di ricerca scientifica traslazionale all'interno della REV.

Revisione/aggiornamento della LIDTR: annuale.

12. Contatti utili

Prof. Carlo Visco: carlo.visco@univr.it;

Maria Chiara Tisi: mariachiara.tisi@aulss8.veneto.it

ALLEGATO A - regimi di trattamento nei linfomi non Hodgkin con schemi posologici in forma tabellare

R-CHOP – q2w (R-CHOP14)				
Day	Drug	Dose	Route	Cycle
1	Rituximab (CD20+ patients only)	375 mg/m ²	IV infusion Observe post inf	1-8
1	Cyclophosphamide	750 mg/m ²	IV infusion	1-6
1	Doxorubicin	50 mg/m ²	IV Bolus over	1-6
1	Vincristine	1.4 mg/m ² (Max 2mg)	IV infusion	1-6
1-5	Prednisolone	100 mg	PO	1-6

R-CHOP – q3w (R-CHOP21)				
Day	Drug	Dose	Route	Cycle
1	Rituximab (CD20+ patients only)	375 mg/m ²	IV infusion Observe post infusion	1-6
1	Cyclophosphamide	750 mg/m ²	IV infusion	1-6
1	Doxorubicin	50 mg/m ²	IV Bolus	1-6
1	Vincristine	1.4 mg/m ² (Max 2mg)	IV infusion	1-6
1-5	Prednisolone	100 mg (**)	PO	1-6

CHOEP Therapy q3w				
Day	Drug	Dose	Route	Cycle
1	Cyclophosphamide	750 mg/m ²	IV infusion	1-6
1	Doxorubicin	50 mg/m ²	IV Bolus over 15 mins	1-6
1	Vincristine	1.4 mg/m ² (Max 2mg)	IV infusion	1-6
1-5	Prednisolone	100 mg	PO	1-6
1-3	Etoposide	100 mg/m ²	IV infusion	1-6

*VACOP-B contiene gli stessi farmaci del CHOEP, ma tarati con riciclo settimanale, e a cui vanno aggiunte 6 somministrazioni di Bleomicina 10 U/m² IV

VR-CAP – q3w				
Day	Drug	Dose	Route	Cycle
1	Rituximab (CD20+ patients only)	375 mg/m ²	IV infusion Observe post infusion	1-6
1	Cyclophosphamide	750 mg/m ²	IV infusion	1-6
1	Doxorubicin	50 mg/m ²	IV Bolus	1-6
1,4,8,12	Bortezomib	1.3 mg/m ² (Max 2mg)	IV infusion	1-6
1-5	Prednisolone	100 mg (**)	PO	1-6
Adattare posologia e numero di somministrazioni Bortezomib in base a tossicità ematologica e neurologica				

HD-Methotrexate (HD-MTX)				
Day	Drug	Dose	Route	Cycle
1	Methotrexate	1.5-3.5 g/ms	IV infusion	1-3
2	Calcium folinate (Leucovorin)	15 mg/m2 every 6 hours *	IV bolus	1-3

Doxorubicina liposomiale (Myocet)				
Day	Drug	Dose	Route	Cycle
1	Doxorubicin liposomiale	50 mg/m2	IV Bolus	1-6

Matrix q3w				
Day	Drug	Dose	Route	Cycle
-5 and 0	Rituximab	375 mg/m2	IV infusion	1-4
1	Methotrexate	500 mg/m2	IV infusion	1-4
1	Methotrexate	3.000 mg/m2	IV infusion	1-4
2	Calcium folinate (Leucovorin)	15 mg/m2 every 6 hours *	IV bolus	1-4
2 and 3	Cytarabine (Ara-C)	2.000 mg/m2 TWICE a day	IV infusion	1-4
4	Thiotepa	30 mg/m2	IV infusion	1-4
* Commence 24 hours after the start of methotrexate infusion and repeat every 6 hours until methotrexate level is less than 0.05 micromol/L				

R-Dose Adjusted (DA)-EPOCH q3w										
Day	Drug	Dose Level								Route
		- 2	-1	Dose Level 1 Initial dose	2	3	4	5	6	
1	Rituximab	375 mg/m ²	375 mg/m ²	375 mg/m ²	375 mg/m ²	375 mg/m ²	375 mg/m ²	375 mg/m ²	375 mg/m ²	IV
1,2,3,4	Etoposide	50 mg/m ²	50 mg/m ²	50 mg/m ²	60 mg/m ²	72 mg/m ²	86.4 mg/m ²	103.7 mg/m ²	124.4 mg/m ²	IV
1,2,3,4	Doxorubicin	10 mg/m ²	10 mg/m ²	10 mg/m ²	12 mg/m ²	14.4 mg/m ²	17.3 mg/m ²	20 mg/m ²	24.8 mg/m ²	IV
1,2,3,4	Vincristine	0.4mg/m ²	0.4 mg/m ²	0.4 mg/m ²	0.4 mg/m ²	0.4 mg/m ²	0.4mg/m ²	0.4 mg/m ²	0.4 mg/m ²	
5	Cyclophosphamide	480 mg/m ²	600 mg/m ²	750 mg/m ²	900 mg/m ²	1.080 mg/m ²	1.296 mg/m ²	551.555 mg/m ² (Requires mesna)	1.866 mg/m ² (Requires mesna)	IV
From day 6, until ANC ≥ 5 X10 ⁹ /L	G-CSF	5 µg/kg	5 µg/kg	5µg/kg	5µg/kg	5 µg/kg	5 µg/kg	5 µg/kg	5 µg/kg	SC
1-5	Prednisolone	120 mg/m ²	120 mg/m ²	120 mg/m ²	120 mg/m ²	120 mg/m ²	120 mg/m ²	120 mg/m ²	120 mg/m ²	PO
Cycle: up to 6 cycles or until disease progression or unacceptable toxicity develops										

R-Hyper-CVAD, Parte A				
Day	Drug	Dose	Route	Cycle
1	Methotrexate	12.5 mg	Intrathecal	1, 3, 5, 7
2,3,4,5, 12,13,14,15	Dexamethasone	40 mg	PO or IV	1, 3, 5, 7
2	Rituximab	375 mg/m ²	IV infusion Observe post infusion	1, 3, 5, 7
2,3,4	Mesna	250 mg/m ²	IV bolus	1, 3, 5, 7
2,3,4	Cyclophosphamide	300 mg/m ² (AM Dose)	IV infusion	1, 3, 5, 7
2,3,4	Mesna	250 mg/m ²	IV bolus	1, 3, 5, 7
2,3,4	Mesna	250 mg/m ²	IV bolus	1, 3, 5, 7
2,3,4	Cyclophosphamide	300 mg/m ² (PM Dose) To start 12 hours after start of AM dose	IV infusion	1, 3, 5, 7
2,3,4	Mesna	250 mg/m ²	IV bolus	1, 3, 5, 7
5, 12	Vincristine (max 2mg)	1.4 mg/m ²	IV infusion	1, 3, 5, 7
5	Doxorubicin	50 mg/m ²	IV infusion	1, 3, 5, 7
7 onwards	G-CSF (round to nearest whole syringe)	5 mcg/kg	sc	1, 3, 5, 7
Treatment with R-HyperCVAD (Part A) (cycle 1, 3, 5, 7) is alternated every 21 days with treatment with R-Methotrexate Cytarabine (Part B) * (cycle 2, 4, 6, 8) for a total of 8 cycles or until disease progression or unacceptable toxicity develops.				
*See NCCP Regimen 00467 R-Methotrexate Cytarabine Therapy (MCL)-Part B for details				

R-Hyper-CVAD, Parte B				
Day	Drug	Dose	Route	Cycle
1	Methotrexate	12.5 mg	Intrathecal	2,4
2	Rituximab	375 mg/m ²	IV infusion Observe post infusion	2,4,6,8
3	Methotrexate	1.000 mg/m ²	IV infusion	2,4,6,8
4,5	Cytarabine	3.000 mg/m ² x 2/die	IV infusion	2,4,6,8
7 onwards	G-CSF (round to nearest whole syringe)	5 mcg/kg	sc	2,4,6,8
Treatment with R-HyperCVAD (Part A) (cycle 1, 3, 5, 7) is alternated every 21 days with treatment with R-Methotrexate Cytarabine (Part B) * (cycle 2, 4, 6, 8) for a total of 8 cycles or until disease progression or unacceptable toxicity develops. Reduce Cytarabine if age>60. *See NCCP Regimen 00467 R-Methotrexate Cytarabine Therapy (MCL)-Part B for details				

R-CODOX-M Therapy			
Day	Drug	Dose	Route and Method of Administration
0	Rituximab	375 mg/m ²	IV infusion Observe post infusion
1	Cyclophosphamide	800 mg/m ²	IV Bolus over 5-10min
1	Doxorubicin	40 mg/m ²	IV Bolus over 2-15 mins
1,8	Vincristine	1.5 mg/m ² (max 2mg)	IV infusion
2-5	Cyclophosphamide	200 mg/m ²	IV Bolus over 5-10min
10	Methotrexate	300 mg/m ²	IV infusion
10	Methotrexate	2.700 mg/m ²	IV infusion
11	Folinic Acid	15 mg/m ²	IV infusion
13 onwards	G-CSF (round to nearest whole syringe)	5 mcg/kg	SC

R-IVAC Therapy (Patients less than or equal to 65 years)			
Day	Drug	Dose	Route and Method of Administration
0	Rituximab	375 mg/m ²	IV infusion Observe post infusion
1-5	Etoposide	60 mg/m ²	IV infusion
1-5	Ifosfamide	1.500 mg/m ²	IV infusion
1-5	Mesna	800 mg/m ²	IV Bolus
1-5	Mesna	800 mg/m ²	IV Bolus
1-5	Mesna	800 mg/m ²	IV Bolus
1, 2	Cytarabine	2.000mg/m ² AM	IV infusion
1, 2	Cytarabine (Note: There should be a 12-hour interval between cytarabine doses)	2.000 mg/m ² PM	IV infusion
7 onwards	G-CSF (Round to nearest whole syringe)	5 mcg/kg	SC
Treatment with R-IVAC for patients aged less than or equal to 65 years alternates with R-CODOX-M. Therapy for patients aged less than or equal to 65 years (Ref NCCP protocol 00398) for 4 cycles (2 cycles of R-CODOX-M and 2 cycles of R-IVAC are administered in total).			

R-IVAC Therapy (Patients greater than 65 years)			
Day	Drug	Dose	Route and Method of Administration
0	Rituximab	375 mg/m ²	IV infusion Observe post infusion
1-5	Etoposide	60 mg/m ²	IV infusion
1-5	Ifosfamide	1.000 mg/m ²	IV infusion
1-5	Mesna	550 mg/m ²	IV Bolus
1-5	Mesna	550 mg/m ²	IV Bolus
1-5	Mesna	550 mg/m ²	IV Bolus
1, 2	Cytarabine	1.000 mg/m ² AM	IV infusion
1, 2	Cytarabine (Note: There should be a 12- hour interval between cytarabine doses)	1.000 mg/m ² PM	IV infusion
7 onwards	G-CSF (Round to nearest whole syringe)	5 mcg/kg	SC
Treatment with R-IVAC for patients aged greater than 65 years alternates with R-CODOX-M Therapy for patients aged greater than 65 years (Ref NCCP protocol 00403) for 4 cycles (2 cycles of R-CODOX-M and 2 cycles of R-IVAC are administered in total).			

SMILE q4w– NK-T nasal-type in stadio avanzato				
Day	Drug	Dose	Route	Cycle
1	Methotrexate	2 g/m ²	IV infusion, 6h	1-6
2	Leucovorin rescue	25 mg q6h	IV infusion, starting 24h after start of MTX	1-6
2-4	Etoposide	100 mg/m ²	IV infusion	1-6
2-4	Ifosfamide	1.500 mg/m ²	IV infusion	1-6
8	Peg-asparaginase	1.500-2.500 U/m ²	IV infusion	1-6
Ciclo intensivo da somministrare in regime di ricovero. Mesna pre- (1.500 mg/m ²) e post- (750 mgg/m ²) Ifosfamide, d 2-5. Abbassare dose asparaginase nei pazienti più anziani o con comorbidità. Uso precoce dei fattori di crescita leucocitari.				

Brentuximab vedotin Monotherapy q3w				
Day	Drug	Dose	Route	Cycle
1	Brentuximab vedotin	1.8 mg/kg	IV infusion	Patients should be evaluated after 3 cycles and non-responders should not continue with brentuximab vedotin treatment

R-DHAP Therapy q3w				
Day	Drug	Dose	Route and Method of Administration	Cycle
1-4	Dexamethasone	40 mg	PO/IV infusion	1-6
1	Rituximab	375 mg/m ²	IV infusion Observe post infusion	1-6
1	Cisplatin	100 mg/m ²	IV infusion	1-6
2	Cytarabine	2.000 mg/m ² AM	IV infusion	1-6
2	Cytarabine	2.000 mg/m ² PM (12 hours after start of first cytarabine infusion)	IV infusion	1-6
6 onwards	G-CSF	5 mcg/kg (round to nearest whole syringe) Continued until ANC >1x10 ⁹ /L for 2 consecutive days	SC	1-6
G-CSF support is required with this protocol				

Rituximab, Gemcitabine, Dexamethasone and CISplatin (R-GDP) Therapy q3w					
Order of admin	Day	Drug	Dose	Route and Method of Administration	Cycle
1	1-4	Dexamethasone	40 mg	PO/IV infusion	1-6
2	1	Rituximab	375 mg/m ²	IV infusion Observe post infusion	1-6
3	1,8	Gemcitabine	1.000m g/m ²	IV infusion	1-6
4	1	Cisplatin	75 mg/m ²	IV infusion	1-6
Use of G-CSF when used for stem cell harvest					
	9 -15	G-CSF (round to nearest whole syringe)	5 mcg/kg	SC	1-6 (Continue until mobilisation completed)
Use of G-CSF when not for stem cell harvest, in high-risk patients					
	9 -15	G-CSF (round to nearest whole syringe)	5 mcg/kg	SC	1-6 (Continue until neutrophil recovery)

(R)-ICE ((RiTUXimab), Ifosfamide, CARBOplatin and Etoposide) Therapy q3w				
Day	Drug	Dose	Route and Method of Administration	Cycle
1	Rituximab	375 mg/m ²	IV infusion Observe post infusion	1-6
1, 2, 3	Etoposide	100 mg/m ²	IV infusion	1-6
2	Carboplatin	AUC 5	IV infusion	1-6
2	Mesna	1.000 mg/m ²	IV Bolus	1-6
2	Ifosfamide	5.000 mg/ m ²	IV infusion	1-6
2	Mesna	5.000 mg/ m ²	IV infusion	1-6
3	Mesna	1.000 mg/m ²	IV bolus (Into the side arm of a fast-flowing 0.9% NaCl drip 3 hours post end ifosfamide infusion)	1-6
3	Mesna	1.000 mg/m ²	IV bolus (Into the side arm of a fast-flowing 0.9% NaCl drip 6 hours post end ifosfamide infusion)	1-6
3	Mesna	1.000 mg/m ²	IV bolus (Into the side arm of a fast-flowing 0.9% NaCl drip 9 hours post end ifosfamide infusion)	1-6
From day 6	G-CSF	5 mcg/kg	SC	1-6 (Continued until ANC >1x10 ⁹ /L for 2 consecutive days)

Rituximab and Bendamustine Therapy q4w				
Day	Drug	Dose	Route	Cycle
1	Rituximab	375 mg/m ²	IV infusion Observe post infusion	1-6
1 and 2	Bendamustine	90 mg/m ²	IV infusion	1-6

R-BAC q4w				
Day	Drug	Dose	Route	Cycle
1	Rituximab	375 mg/m ²	IV infusion Observe post infusion	1-6
1 and 2	Bendamustine	70 mg/m ²	IV infusion	1-6
1 and 2	Cytarabine	800 mg/m ²	IV infusion	1-6

R-GeMOx q3-4w				
Day	Drug	Dose	Route	Cycle
1	Rituximab	375 mg/m ²	IV infusion Observe post infusion	1-4
2	Gemcitabina	1.000 mg/m ²	IV infusion	1-4
2	Oxaliplatino	100 mg/m ²	IV infusion	1-4

Pixantrone q4w				
Day	Drug	Dose	Route	Cycle
1,8,15	Pixantrone	50 mg/m ²	IV infusion	1-6

(*Rituximab) Cyclophosphamide VinCRISTine and Prednisolone (*R)- CVP) Therapy q3w				
Day	Drug	Dose	Route	Cycle
1	Rituximab (CD20+ patients only)	375 mg/m ²	IV infusion Observe post infusion	1-8
1	Cyclophosphamide	750 mg/m ²	IV infusion	1-8
1	Vincristine	1.4 mg/m ² (Max 2 mg)	IV infusion	1-8
1-5	Prednisolone	100 mg	PO	1-8
Treatment is administered every 21 days for 6-8 cycles or until disease progression or unacceptable toxicity develops.				

Obinutuzumab and Bendamustine Therapy – q4w					
Order of admin	Day	Drug	Dose	Route	Cycle
1	1	Obinutuzumab	1000 mg	IV infusion	1
2	1	Bendamustine	90 mg/m ²	IV infusion	1
1	2	Bendamustine	90 mg/m ²	IV infusion	1
1	8 and 15	Obinutuzumab	1.000 mg	IV infusion	1
1	1	Obinutuzumab	1.000 mg	IV infusion	2-6
2	1 and 2	Bendamustine	90 mg/m ²	IV infusion	2-6
Treatment consists of 6 x 28-day cycles of obinutuzumab and bendamustine as follows unless disease progression or unacceptable toxicity occurs.					

Ibrutinib Therapy Mantle Cell Lymphoma			
Drug	Dose	Route	Cycle
Ibrutinib	560 mg daily	PO	Continuous
Ibrutinib should be taken with a glass of water at approximately the same time each day. Capsules should be swallowed whole with water and should not be opened, broken or chewed. Ibrutinib must not be taken with grapefruit juice or Seville oranges.			
If a dose is not taken at the scheduled time, it can be taken as soon as possible on the same day with a return to the normal schedule the following day. The patient should not take extra capsules to make up the missed dose.			
Ibrutinib is available as 140mg capsules			

Ibrutinib Therapy Waldenstrom Macroglobulinemia			
Drug	Dose	Route	Cycle
Ibrutinib	420 mg daily	PO	Continuous
Ibrutinib should be taken with a glass of water at approximately the same time each day. Capsules should be swallowed whole with water and should not be opened, broken or chewed. Ibrutinib must not be taken with grapefruit juice or Seville oranges.			
If a dose is not taken at the scheduled time, it can be taken as soon as possible on the same day with a return to the normal schedule the following day. The patient should not take extra capsules to make up the missed dose.			
Ibrutinib is available as 140mg capsules			

Idelalisib			
Drug	Dose	Route	Cycle
Idelalisib	150 mg BD	PO	Continuous
Tablets should be swallowed whole either with or without food			
If the patient misses a dose within 6 hours of the time it is usually taken, the patient should take missed dose as soon as possible and resume the normal dosing schedule. If the patient misses a dose by more than 6 hours, the patient should not take the missed dose and should simply resume the usual dosing schedule.			
Idelalisib is available as 100mg and 150mg tablets			

Lenalidomide			
(Utilizzo nei Linfomi diffusi a grandi cellule B e linfomi mantellari recidivati refrattari a precedenti trattamenti chemioterapici per i quali non si ravvisano alternative terapeutiche e non candidabili a trapianto di cellule staminali autologhe o allogeniche)			
Drug	Dose	Route	Cycle
Lenalidomide	5-25 mg daily	PO	1-21 of 28 days cycles
Anticoagulation is suggested whenever the patient has history of thrombophilia. Antiaggregation with low dose aspirin should be administered concomitantly in all other patients.			

Lenalidomide			
(per il trattamento dei pazienti adulti con linfoma follicolare (grado 1-3a) precedentemente trattato)			
Drug	Dose	Route	Cycle
Lenalidomide	20 mg daily	PO	1-21 of 28 days cycles; fino a 12 cicli
Rituximab	375 mg/m ²	IV	1,8,15,22; poi q28 nei cicli 2-5
Anticoagulation is suggested whenever the patient has history of thrombophilia. Antiaggregation with low dose aspirin should be administered concomitantly in all other patients.			

Mogamulizumab			
(pazienti adulti affetti da micosi fungoide o Sindrome di Sézary)			
Drug	Dose	Route	Cycle
Mogamulizumab	1 mg/Kg	IV	1,8,15,22 primo ciclo
Mogamulizumab	1 mg/kg	IV	1,22 cicli successivi
Premedicazione con paracetamolo e antistaminico con il primo ciclo			

Plerixafor			
(mobilizzazione cellule staminali ematopoietiche nel sangue periferico)			
Drug	Dose	Route	Cycle
Plerixafor	0.24 mg/kg	SC	6-11 ore prima dell'inizio di ogni aferesi dopo 4 giorni di pretrattamento con G-CSF
20 mg in dose fissa oppure 0,24 mg/kg di peso corporeo per pazienti che pesano ≤ 83 kg (vedere paragrafo 5.2). 0,24 mg/kg di peso corporeo per pazienti che pesano > 83 kg.			