



Data 03/03/2022 Protocollo N° 0099639 Class: G.900.25.1 Fasc. Allegati N° 1 per tot.pag. 68

Oggetto: Trasmissione Decreto n. 27 del 24 febbraio 2022 “Approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i pazienti affetti da Linfomi non Hodgkin (LNH)”.

Ai Direttori Generali
Aziende Ulss
Azienda Ospedale-Università di Padova
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona
Istituto Oncologico Veneto IRCCS
Azienda Zero

Ai Presidenti Regionali
AIOP
ARIS

Con riferimento all’oggetto, al fine degli adempimenti di rispettiva competenza, si comunica che con Decreto n. 27 del 24 febbraio 2022 è stato approvato il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per i pazienti affetti da Linfomi non Hodgkin (LNH). Si invitano, pertanto, le SS.LL. a garantire l’applicazione dei relativi contenuti.

Distinti saluti.

Il Direttore
Direzione Programmazione Sanitaria
Dr. Claudio Pilerci
firmato digitalmente

Allegato:
- DDR n. 27 del 24/02/2022

copia cartacea composta di 1 pagina, di documento amministrativo informatico firmato digitalmente da CLAUDIO PILERCI, il cui originale viene conservato nel sistema di gestione informatica dei documenti della Regione del Veneto - art.22.23.23 ter D.Lgs 7/3/2005 n. 82

Area Sanità e Sociale
Direzione Programmazione Sanitaria
San Polo, 2514 – 30125 Venezia
Tel. 041 2791501-1502-3513-3756

PEC area.sanitasociale@pec.regione.veneto.it e-mail programmazione sanitaria@regione.veneto.it



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

DECRETO N. **0 27** DEL **24 FEB. 2022**

OGGETTO: Approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i pazienti affetti da Linfomi non Hodgkin (LNH).

NOTE PER LA TRASPARENZA:

Con il presente provvedimento, si approva il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la diagnosi e cura dei pazienti affetti da linfoma non Hodgkin, elaborato dalla Rete Ematologica Veneta.

IL DIRETTORE GENERALE
DELL'AREA SANITA' E SOCIALE

PREMESSO che il Piano Socio Sanitario Regionale (PSSR) 2019-2023, approvato con Legge Regionale 28 dicembre 2018 n. 48, in continuità con la precedente programmazione attribuisce un ruolo fondamentale allo sviluppo delle reti cliniche integrate con il territorio, in quanto strumenti atti a garantire parità d'accesso alle migliori cure sanitarie, in grado di fornire una risposta appropriata, personalizzata ed efficace nei luoghi di maggior prossimità del paziente e del contesto familiare;

VISTA la Deliberazione della Giunta Regionale del 1° agosto 2016 n. 1238 con la quale è stata istituita la Rete Ematologica Veneta (REV), al fine di garantire a tutti i pazienti affetti da patologie ematologiche dei percorsi diagnostici e terapeutici omogenei e di provata efficacia sulla base di sempre aggiornate evidenze scientifiche, attraverso integrazione di competenze, condivisione di conoscenze e ottimale utilizzo delle risorse;

CONSIDERATO che la Rete Ematologica Veneta ha attivato un gruppo di lavoro per la definizione di un PDTA di riferimento per i pazienti affetti da linfoma non Hodgkin (LNH), partendo da un approccio multidisciplinare e analizzando ogni fase della malattia, dalla diagnosi alle cure palliative/hospice o follow-up, nell'ottica di favorire un coordinamento e condivisione tra servizi/unità operative ospedaliere e territoriali coinvolte nel PDTA, in accordo a quanto previsto dall'attuale Piano Socio Sanitario Regionale 2019-2023;

CONSIDERATO, altresì, che l'adozione di una metodologia uniforme ed omogenea in tutto il territorio veneto per la diagnosi e cura dei pazienti affetti da tale patologia, consente di garantire l'equità delle cure nell'accesso e nell'erogazione delle prestazioni e contestualmente di salvaguardare i bisogni del singolo, ottenendo la migliore sopravvivenza e qualità di vita del paziente;

RITENUTO, pertanto, necessario procedere all'approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i pazienti affetti da linfoma non Hodgkin (LNH), che costituisce l'**Allegato A** parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;

CONSIDERATO che il summenzionato PDTA è stato trasmesso all'Azienda Zero, al fine di acquisire le valutazioni tecniche dell'U.O.C. Governo Clinico – Assistenziale e dell'U.O.C. Health Technology Assessment;

VISTE le osservazioni formulate dall'Azienda Zero in merito al Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale in oggetto, che sono state trasmesse alla Rete Ematologica Veneta (REV) al fine della relativa condivisione;

CONSIDERATO che la Rete Ematologica Veneta ha revisionato il PDTA in oggetto alla luce di quanto segnalato;

CONSIDERATO che il Piano Socio Sanitario Regionale (PSSR) 2019-2023 richiedeva, ai fini dell'approvazione del PDTA, una relazione sulla sostenibilità economica per l'utilizzo delle risorse e la valutazione della Commissione Regionale per gli Investimenti Tecnologici e in Edilizia (CRITE);

RILEVATO che, con Delibera della Giunta Regionale 29 dicembre 2021 n. 30/DDL è stato approvato il Disegno di Legge Regionale "Adeguamento ordinamentale 2022 in materia di sanità e servizi sociali" al cui art. 10 propone di modificare l'Allegato alla Legge Regionale 28 dicembre 2018 n. 48 "Piano Socio-Sanitario Regionale" escludendo dall'iter di approvazione del PDTA, la relazione e la valutazione della CRITE in ragione della natura di tali percorsi;

CONSIDERATO, infatti, che la verifica sulla sostenibilità economica delle risorse impiegate nel percorso viene comunque effettuata con cadenza periodica da parte dell'Azienda Zero, mediante il monitoraggio della spesa e da parte delle competenti strutture regionali mediante l'assegnazione di budget e tetti di spesa;

RITENUTO, quindi, possibile procedere all'approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i pazienti affetti da Linfoma non Hodgkin (LNH), di cui all'**Allegato A** al presente provvedimento;

RILEVATO che il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale in oggetto potrà essere oggetto degli eventuali aggiornamenti che si renderanno opportuni alla luce di nuove acquisizioni in tema di diagnosi e trattamento;

DECRETA

1. di considerare le premesse quali parti integranti e sostanziali del presente provvedimento;
2. di approvare il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i pazienti affetti da linfoma non Hodgkin (LNH), di cui all'**Allegato A**, che costituisce parte integrante e sostanziale del presente atto;
3. di incaricare l'Azienda Zero al monitoraggio sul rispetto del PDTA di cui al precedente punto, relazionando in merito la Direzione Programmazione Sanitaria
4. di incaricare la Direzione Programmazione Sanitaria dell'esecuzione del presente atto;
5. di dare atto che il presente decreto non comporta spesa a carico del bilancio;
6. di disporre la pubblicazione del presente atto nel Bollettino Ufficiale della Regione Veneto.



F.to Dr. Luciano Flor



Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA)
per i pazienti affetti da LINFOMI NON HODGKIN (LNH)



CONTENUTI

| | |
|---|----------------|
| 1. Abbreviazioni usate nel testo | pag. 3 |
| 2. Gruppo di lavoro | pag. 4 |
| 3. Scopo e destinatari | pag. 5 |
| 4. Razionale | pag. 5 |
| 5. Riferimenti | pag. 6 |
| 6. Linfomi indolenti ed aggressivi, diagramma di flusso del PDTA | pag. 8 |
| 7. Le fasi e gli aspetti organizzativi del percorso | pag. 11 |
| 7.1 Accesso del paziente | pag. 11 |
| 7.2 Informazione del paziente, supporto psicologico e per la fertilità | pag. 14 |
| 7.3 Valutazione diagnostica | pag. 15 |
| 7.4 Diagnosi e algoritmi istopatologici, citofluorimetria | pag. 16 |
| 7.5 Valutazione ematologica e stadiazione | pag. 17 |
| 7.6 Valutazione prognostica | pag. 20 |
| 7.7 Valutazione comorbidità e scale geriatriche | pag. 24 |
| 7.8 Vaccinazioni e profilassi antiinfettiva | pag. 24 |
| 7.9 Definizione piano terapeutico | pag. 26 |
| 7.9.1 I linfomi aggressivi | pag. 27 |
| 7.9.2 I linfomi a cellule del mantello | pag. 38 |
| 7.9.3 I linfomi indolenti | pag. 39 |
| 7.10 Valutazione della risposta alle terapie | pag. 46 |
| 7.10.1 Valutazione risposta intermedia | pag. 46 |
| 7.10.2 Valutazione di fine trattamento | pag. 47 |
| 7.11 Follow-up | pag. 47 |
| 8. Bibliografia | pag. 49 |
| 9. Modalità di diffusione | pag. 51 |
| 10. Monitoraggio del PDTA: definizione degli indicatori | pag. 51 |
| 11. Verifiche, revisioni, raccolta dati | pag. 51 |
| 12. Contatti utili | pag. 52 |
| 13. Allegato A: regimi di trattamento nei linfomi non Hodgkin con schemi posologici in forma tabellare | pag. 53 |



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
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 | Dipartimento di Medicina, Sezione di Ematologia, AOUI AULSS 9 VERONA | Professore Associato Coordinatore | carlo.visco@univr.it |
| Emanuele S.G. D'Amore | UOC Anatomia Patologica, AULSS 8 VICENZA | Dirigente Medico di 2^ livello | dir.anatpat@aulss8.veneto.it |
| Giulia Busa | Farmacia Ospedale San Bortolo, AULSS 8 VICENZA | Dirigente Farmacista di 1^ livello | giulia.busat@aulss8.veneto.it |
| Barbara Famengo | UOC Anatomia Patologica, AULSS 8 VICENZA | Dirigente Medico di 1^ livello | barbara.famengo@aulss8.veneto.it |
| Maddalena Mazzucco | UOC Ematologia, AULSS 3 MESTRE | Dirigente Medico di 1^ livello | maddalena.mazzucco@aulss3.veneto.it |
| Rossella Paolini | UO Ematologia, AULSS 5, ROVIGO | Dirigente Medico di 1^ livello | rossella.paolini@aulss5.veneto.it |
| Alice Parisi | UOC Anatomia Patologica, AOUI AULSS 9 VERONA | Dirigente medico di 1^ livello | alice.parisi@aovr.veneto.it |
| Francesco Piazza | UOC Ematologia, AOU AULSS 6, PADOVA | Professore Associato | francesco.piazza@unipd.it |
| Marco Pizzi | UOC Anatomia Patologica, AOUI AULSS 6, PADOVA | Dirigente medico di 1^ livello | marcopizzi2002@yahoo.it |
| Piero Maria Stefani | UOC Ematologia, AULSS 2 TREVISO | Dirigente medico di 1^ livello | picromaria.stefani@aulss2.veneto.it |
| Cristina Tecchio | Dipartimento di Medicina, Sezione di Ematologia, AOUI AULSS 9 VERONA | Dirigente medico di 1^ livello | cristina.techio@univr.it |
| Giuseppe Todeschini | Dipartimento di Medicina, Sezione di Ematologia, AOUI AULSS 9 VERONA | Professore Associato | giuseppe.todeschini@univr.it |
| Maria Chiara Tisi | UOC Ematologia, AULSS 8 VICENZA | Dirigente medico di 1^ livello | <u>mariachiara.tisi@aulss8.veneto.it</u> |
| Fabrizio Vianello | UOC Ematologia, AOU AULSS 6, PADOVA | Professore Associato | fabrizio.vianello@unipd.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:

- 1) **INQUADRAMENTO ANATOMO PATOLOGICO** ed indicazioni sui criteri diagnostici dei principali LNH.
- 2) **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.
- 3) **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 [www.registrotumoriveneto.it/registro/incidenza/inc_ven.php], i LNH colpiscono prevalentemente la popolazione maschile (incidenza maschile: 17.6 casi/100.000/anno; incidenza femminile: 12.1 casi/100.000/anno), 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 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms*) [1]. 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 ed adeguamento delle tecniche diagnostiche.

Dal punto di vista terapeutico, negli ultimi decenni sono stati fatti notevoli progressi riguardo il trattamento dei LNH. 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 linfomatoso. Tali trattamenti hanno permesso un miglioramento della prognosi dei pazienti. Tuttavia, la loro introduzione nella pratica clinica richiede una attenta valutazione dei criteri di appropriatezza. Da circa dieci 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

Registro Veneto Tumori:

www.registrotumoriveneto.it/registro/incidenza/inc_ven.php

Classificazione WHO dei linfomi non Hodgkin:

[*WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*](#)

WHO Classification of Tumours, Revised 4th Edition, Volume 2; Edited by Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J. 2017.

Raccomandazioni REV per i Farmaci innovativi

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



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) [2,3]:

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



6. Linfomi indolenti ed aggressivi, diagramma di flusso del PDTA

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, 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 inizialmente, 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 follicolare di grado 1, 2 e 3A e linfoma linfoplasmacitico (macroglobulinemia di Waldenstrom). Rare forme di linfoma T (e.g. leucemia a linfociti grandi e granulati; alcuni linfomi T primitivi cutanei) possono avere un decorso clinico indolente.

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 il linfoma a grandi cellule B (DLBCL; il più frequente LNH dell’adulto) NOS e le sue varianti, la maggior parte dei linfomi mantellari, il linfoma di Burkitt, i linfomi B di alto grado (NOS o con traslocazione dei geni MYC e BCL2 o BCL6), il linfoma a grandi cellule B primitivo del mediastino, i linfomi “grey-zone”, le malattie linfoproliferative EBV-correlate post-trapianto, dell’immunodepresso o dell’anziano, altre forme rare riconosciute e descritte dalla WHO, e la maggior parte dei linfomi T periferici. Nella **Tabella 1** sono riportati tutti i sottotipi istologici classificati nell’ultima edizione della WHO.

**Tabella 1 – classificazione WHO-2017 delle neoplasie delle cellule linfoidi mature, istio-citiche e dendritiche**

(Swerdlow SH, Campo E., Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016; 127(20):2375-2390)

Mature B-cell neoplasms

Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma

Monoclonal B-cell lymphocytosis*

B-cell prolymphocytic leukemia

Splenic marginal zone lymphoma

Hairy cell leukemia

Splenic B-cell lymphoma/leukemia, unclassifiable

Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma

Hairy cell leukemia-variant

Lymphoplasmacytic lymphoma

Waldenström macroglobulinemia

Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), IgM*

μ heavy-chain disease

γ heavy-chain disease

α heavy-chain disease

Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), IgG/A*

Plasma cell myeloma

Solitary plasmacytoma of bone

Extraosseous plasmacytoma

Monoclonal immunoglobulin deposition diseases*

Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue

(MALT lymphoma)

Nodal marginal zone lymphoma

Pediatric nodal marginal zone lymphoma

Follicular lymphoma

In situ follicular neoplasia*

Duodenal-type follicular lymphoma*

Pediatric-type follicular lymphoma*

*Large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement**



- Primary cutaneous follicle center lymphoma
- Mantle cell lymphoma
 - In situ mantle cell neoplasia*
- Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), NOS
 - Germinal center B-cell type*
 - Activated B-cell type*
- T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma
- Primary DLBCL of the central nervous system (CNS)
- Primary cutaneous DLBCL, leg type
 - EBV⁺ DLBCL, NOS*
 - EBV⁺ mucocutaneous ulcer*
- DLBCL associated with chronic inflammation
- Lymphomatoid granulomatosis
- Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma
- Intravascular large B-cell lymphoma
 - ALK⁺ large B-cell lymphoma
- Plasmablastic lymphoma
- Primary effusion lymphoma
 - HHV8⁺ DLBCL, NOS*
- Burkitt lymphoma
 - Burkitt-like lymphoma with 11q aberration*
- High-grade B-cell lymphoma, with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements*
- High-grade B-cell lymphoma, NOS*
- B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and classical Hodgkin lymphoma
- Mature T and NK neoplasms
 - T-cell prolymphocytic leukemia
 - T-cell large granular lymphocytic leukemia
 - Chronic lymphoproliferative disorder of NK cells
 - Aggressive NK-cell leukemia
 - Systemic EBV⁺ T-cell lymphoma of childhood*
 - Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder*
 - Adult T-cell leukemia/lymphoma
 - Extranodal NK-/T-cell lymphoma, nasal type
 - Enteropathy-associated T-cell lymphoma



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:

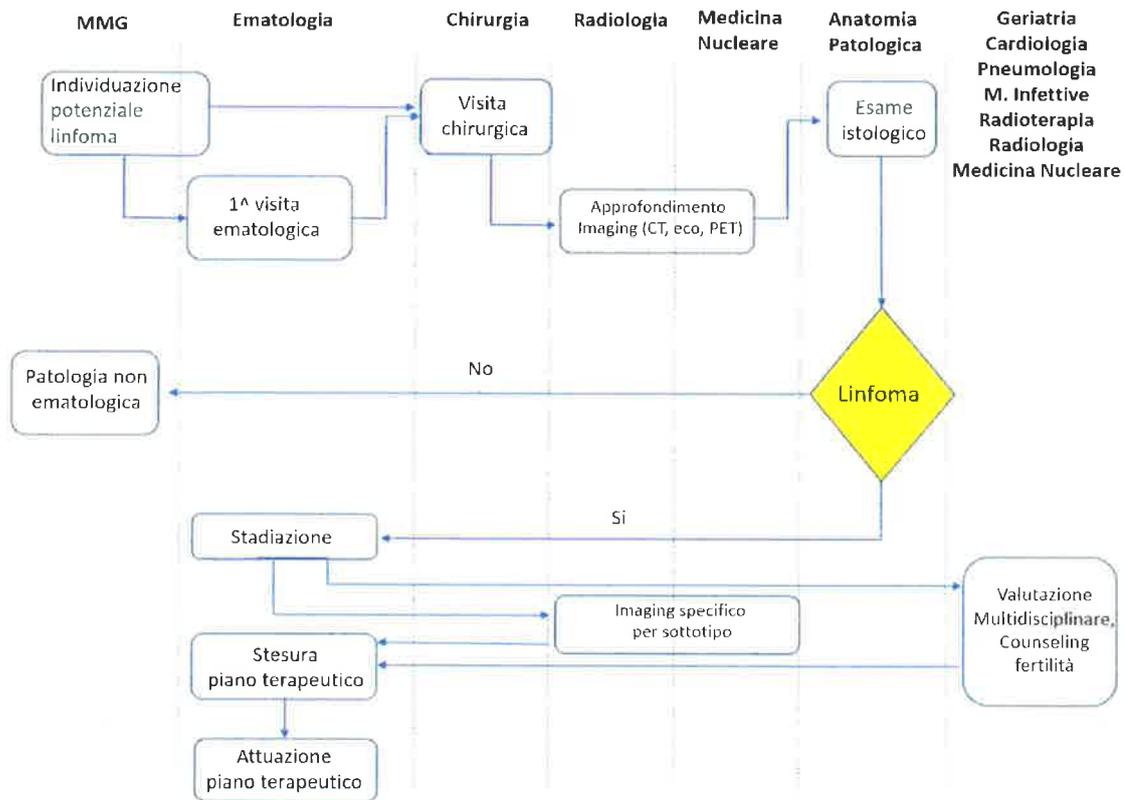
- malattie infettive autolimitanti (es: faringite virale o batterica, mononucleosi, rosolia, etc)
- punture di insetti potenzialmente vettori di infezione
- malattia da graffio di gatto (bartonella)
- comportamento sessuale (mal. sessualmente trasmesse)
- esposizioni ambientali o lavorative (es: contatto con bestiame per tularemia e brucellosi)
- consumo di carni crude (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 una 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 **Tabella 2** è riportato il diagramma di flusso per l'individuazione ed inquadramento diagnostico del paziente con possibile diagnosi di linfoma non Hodgkin.



Tabella 2. Inquadramento diagnostico del paziente con possibile diagnosi di linfoma non Hodgkin



Ai fini diagnostici, è altamente raccomandabile effettuare una biopsia escissionale/incisionale di linfonodi clinicamente sospetti. Sono ritenuti inadeguati e a rischio di ritardare il processo diagnostico procedure di tipo citologico come gli ago-aspirati di lesioni linfonodali. Nel caso di masse addominali o toraciche profonde, i pazienti verranno candidati a laparoscopia/laparotomia esplorativa o mediastinoscopia/videotoracosopia. Nei casi in cui non fosse proponibile un approccio chirurgico potrà essere eseguita una “core biopsy” tramite prelievo con ago a scatto (o ago-tranciante) sotto guida TAC o ecografica. Agobiopsie di linfonodi aggredibili chirurgicamente e agoaspirati senza prelievi istologici sono fortemente sconsigliati. 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. 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 formulate 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 biptico) non dovrebbe eccedere i 30 gg. 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 afferisce, 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 famigliari è un aspetto estremamente critico del percorso diagnostico-terapeutico e deve essere garantita per ogni fase dello stesso. E' 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.

L'infermiere 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 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 famigliari. 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 e aderenza alla terapia.

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, consistenza e mobilità sui piani superficiali e profondi, sintomi/segni correlati all'eventuale interessamento di stazioni extranodali).
- **Valutazione del performance status** (ECOG) e di 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, valutazione dell'intolleranza all'alcool o prurito.
- **Esami ematochimici** comprendenti: emocromo, VES, LDH sierica, funzionalità renale ed epatica e profilo proteico; dosaggio di Ig, albumina, acido urico, beta2-microglobulina, PT e 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.
- **Valutazione di un programma di criopreservazione**, 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 predispose il referto, che deve riportare le seguenti informazioni:

- Sede e natura del prelievo biotico;
- 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:

1. Esame obiettivo: valutazione di linfoadenopatie palpabili superficiali, palpazione di milza e fegato in inspirio profondo e non, valutazione delle ghiandole salivari, della cute e degli annessi cutanei, del cuoio cappelluto, 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.

2. 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. La PET-TAC total body con ¹⁸F-FDG 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, i linfomi della zona marginale e il linfoma linfoplasmocitico/malattia di Waldenstrom, a meno che non vi sia il sospetto di trasformazione ad alto grado o di localizzazioni occulte). La PET alla stadiazione iniziale trova particolare indicazione nei



linfomi avidi in stadio localizzato alla TAC, che potrebbero giovare di terapie mirate (e.g. radioterapia o polichemioterapia accorciata) [4]. Inoltre risulta fortemente indicata nei casi di linfoma indolente nei quali si sospetti una trasformazione istologica.

3. Biopsia osteo-midollare monolaterale dalla cresta iliaca posteriore superiore. Se il paziente è stadato con PET, tale procedura può essere omessa nei pazienti con PET positiva su osso, ma non negli altri casi per individuare localizzazioni discordanti o a basso grado; 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.

4. 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 con patologie broncopneumopatiche.

5. Altre procedure su indicazione clinica:

- Vista 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 (sospette localizzazione gastrointestinali);
- TAC/RMN cerebrale (sospette localizzazioni cerebrali);
- RNM mirata (dolore osseo o neuropatia);
- Ecografia testicolare (sospette localizzazioni testicolari).
- Esame chimico-fisico, citologico e citofluorimetrico del liquido cefalo-rachidiano (linfoma del del sistema nervoso centrale, del testicolo, delle regioni paravertebrali/vertebrali, con localizzazione alle ossa craniche, ai seni paranasali, al rene, surrenalica o mammella [5]; linfoma con CNS-IPI elevato (4 o 5; **Tabella 5**); istotipi ad alto rischio, quali linfoma di Burkitt o linfoma primitivo del testicolo.



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 |
| IIE | 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 [international prognostic index (IPI) e versioni più recenti come l'R-IPI: https://www.qxmd.com/calculate/calculator_64/diffuse-large-b-cell-lymphoma-prognosis-r-ipi] per il DLBCL [6]; [follicular lymphoma IPI (FLIPI): <https://www.mdcalc.com/follicular-lymphoma-international-prognostic-index-flipi>] per il linfoma follicolare [7,8] e [mantle cell lymphoma IPI (MIPI): <http://www.qxmd.com/Calculate-Online/Hematology/Prognosis-Mantle-Cell-Lymphoma-Mipi>] per il linfoma a cellule del mantello, con la più recente versione cosiddetta "MIPiC" che integra la valutazione di proliferazione cellulare (Ki-67) [9,10].

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) \geq 2
- Stadio Ann-Arbor \geq 3
- Coinvolgimento > 1 sede extranodale

aaIPI (age adjusted International Prognostic Index) – per i pazienti di età \leq 60 anni

| 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) \geq 2
- Stadio Ann-Arbor \geq 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 | \geq 3 | \geq 3 |

| fattori di rischio | FLIPI-1 | FLIPI-2 |
|--------------------------|----------------|----------------|
| età | \geq 60 anni | \geq 60 anni |
| Stadio Ann Arbor | \geq 3 | - |
| Hb | <12 g/dl | <12 g/dl |
| LDH sierico | >norma | >norma |
| n° stazioni linfonodali | \geq 5 | - |
| β 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:

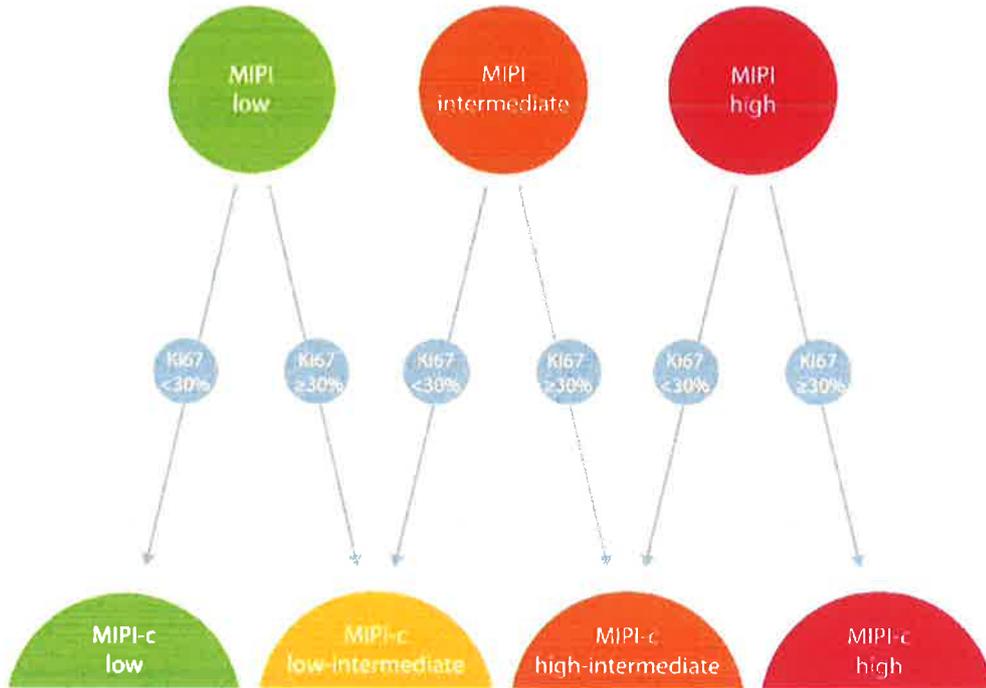
| gruppo di rischio | n° punti |
|-------------------|----------|
| basso | <4 |
| intermedio | 4-5 |
| alto | >5 |

| 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



MIPIc (integrazione della cinetica cellulare)





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 socio-economica 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 (<http://www.filinf.it/studi/elderly-project/>).

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 antiinfettiva

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:

<http://www.salute.gov.it/portale/vaccinazioni/dettaglioContenutiVaccinazioni.jsp?lingua=italiano&id=4828&area=vaccinazioni&menu=vuoto>.

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 necessitano 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. E' 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 o nei pazienti con particolare rischio infettivo dettato dalla storia clinica o da asplenismo 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 mRNABNT162b2 (Comirnaty) e COVID-19 Vaccine Moderna mRNA -1273 (Spikevax)] sono quelli legati a miglior risposta nell'immunodepresso.

La profilassi antiinfettiva 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. Profilassare con antibiotici a largo spettro 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 immunochemioterapia, con trimetoprim/Cotromoxazolo alla dose di 1 compressa 3 volte alla settimana. Un discorso analogo si potrebbe fare per la profilassi primaria antivirale con acyclovir 400 mg x 2 al dì, da destinare ai pazienti che abbiano basse conte linfocitarie CD4 o che siano trattati con anticorpi monoclonali o terapie particolarmente immunosoppressive per la patologia di base.

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 o analoghi sempre se in programma di trattamento, indipendentemente dall'esito dell'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.

7.9 Definizione piano terapeutico

L'ematologo convoca il paziente e:

- illustra la proposta di 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 il **rischio clinico** correlato alla malattia, discutendo con il paziente le indicative probabilità di cura offerte dal trattamento.



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 a pagina 60. 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 (**Tabella 7**).

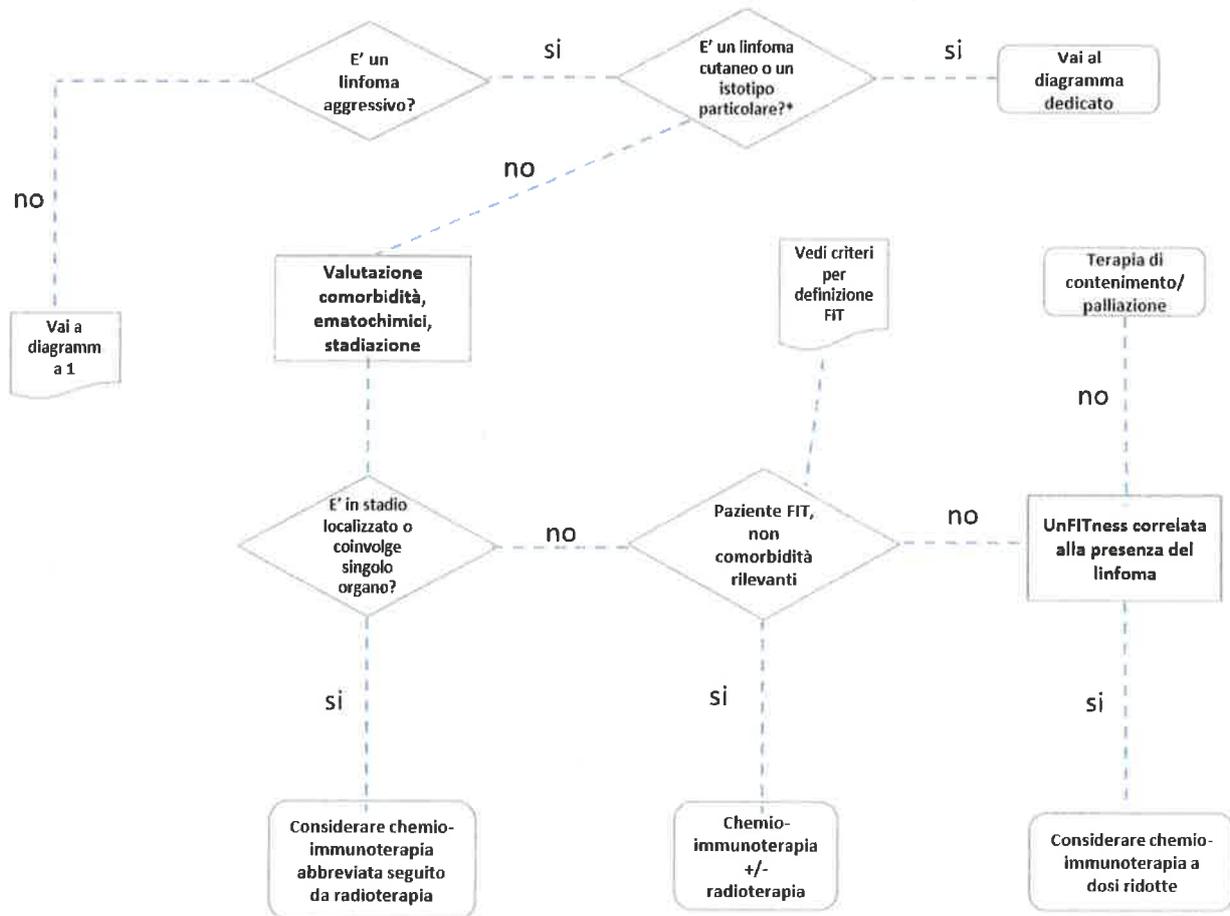
- 1) **Il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL-NOS)** secondo la moderna classificazione WHO non include i pazienti con linfoma ad alto grado NOS (precedentemente definito linfoma intermedio tra Burkitt e linfoma a grandi cellule) e/o i linfomi ad alto grado con riarrangiamento del gene MYC o BCL2 e/o BCL6 (Double o triple hit linfoma). Questi ultimi saranno trattati in un paragrafo a parte. Con questa premessa, i DLBCL vengono 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 una alternativa terapeutica ugualmente efficace alla terapia standard che rimane R-CHOP-21. Rituximab viene impiegato in associazione a chemioterapia CHOP, con dosaggio raccomandato è 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.
- 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. Recentemente 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 IBulky), o stadio II, sono considerati ugualmente efficaci 6 cicli di R-CHOP [11].
 - Negli **stadi avanzati** sono indicati 6 cicli di R-CHOP ± 2R. Il ruolo della radioterapia nei pazienti con iniziale Bulky di malattia è fortemente in discussione in coloro che raggiungono una risposta metabolica completa al termine della terapia di induzione.



- I pazienti con **IPI o aaIPI elevato** sono pazienti ad alto rischio di refrattarietà o recidiva quando trattati con R-CHOP. Tuttavia, gli studi di intensificazione della terapia (es R-CHOEP, R-CHOP-14 etc), anche quando includevano consolidamento con trapianto autologo in prima linea, o l'aggiunta di altri chemioterapici o farmaci biologici non hanno finora migliorato l'outcome di questi pazienti, non essendo stato osservato un miglioramento significativo in termini di sopravvivenza globale rispetto a R-CHOP. Sono in corso numerosi studi con farmaci biologici in questo setting. 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.
- Nei casi ad alto rischio IPI-CNS [12,13], vedi **Tabella 4**, come definiti nel paragrafo precedente, il rischio a 2 anni di recidiva cerebrale è superiore al 10%. Per questo viene consigliata una profilassi al SNC da somministrare in corso di chemioimmunoterapia. Tale profilassi, storicamente basata su iniezioni intratecali di methotrexate e steroide, ha mostrato limitata efficacia nella prevenzione delle recidive al SNC. Recenti linee guida ASH [14,15] consigliano pertanto di somministrare (oltre alle rachicentesi) 2 o 3 cicli di methotrexate ad alte dosi (HD-methotrexate, 3-3.5 g/m² in infusione di 3 ore) al termine della chemioterapia di induzione, o (nei casi a maggior rischio) di alternare il methotrexate al giorno +15 del secondo, quarto e sesto ciclo CHOP [15]. Nei pazienti anziani (≥70) la dose di methotrexate va ridotta a 1.5 g/m². 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.
- 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 i seni paranasali, il surrene, il rene o la mammella. In quest'ultimo caso, in assenza di studi prospettici, la profilassi del SNC è consigliata in particolare se vi sia localizzazione mammaria bilaterale.
- Nei pazienti anziani o cardiopatici può essere indicato l'utilizzo di doxorubicina liposomiale, che sembra ridurre la tossicità cardiaca, pur mantenendo efficacia inalterata rispetto alle antracicline tradizionali.[16] 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 geriatra e cardiologo è indispensabile in questo senso ed ogni centro dovrebbe attrezzarsi per raggiungere questi obiettivi.



Tabella 7. Diagramma terapeutico per un linfoma aggressivo escluse le forme particolari della Tabella 8.



Legenda: Diagramma 1 = Tabella 11

- 2) Le **forme rare di linfoma aggressivo**, ovvero quelle descritte nella **Tabella 8**, o i linfomi aggressivi con localizzazioni particolari di malattia richiedono terapie specifiche, come ad esempio: il linfoma **primitivo del sistema nervoso centrale** (4 cicli di induzione includenti anti-CD20, citarabina ad alte dosi, methotrexate ad alte dosi associati o meno a Thiotepa seguiti da consolidamento con autotrapianto ove possibile o radioterapia come alternativa efficace ma più tossica) [17], il linfoma **primitivo del mediastino** [induzione con regimi di terza generazione (R-VACOP-B o analoghi) o R-CHOP14 (R-CHOP “intensificato”, con cicli ripetuti ogni 14 giorni) seguiti da consolidamento con radioterapia su mediastino con dose di 30 Gy, oppure R-DA (dose-adjusted)-EPOCH senza radioterapia [18], il linfoma **primitivo testicolare** [induzione classica ma con profilassi del SNC e radioterapia sul testicolo controlaterale a fine trattamento] [19] o **cutaneo** [comportamento generalmente indolente come da **Tabella 9**, la radioterapia è la terapia di scelta nelle forme non eradiccate completamente con chirurgia; il linfoma cutaneo **leg-type** invece richiede terapie sistemiche e quindi immunochemioterapia ab-initio.



Il **linfoma di Burkitt** e i linfomi della zona grigia altrimenti detti “**grey-zone**” sono forme molto aggressive e richiedono trattamento polichemioterapico intensivo, utilizzando, in particolare, alte dosi ravvicinate di AraC e Methotrexate in combinazione con Rituximab, Ciclofosfamide o Ifosfamide, Vincristina, Doxorubicina ed Etoposide (Hyper-CVAD, CODOX-M/IVAC). R-DA-EPOCH ± RT è da considerarsi una buona opzione terapeutica di induzione nei pazienti con linfoma della zona grigia. Indispensabile anche la terapia intratecale per ridurre il rischio di localizzazione cerebrale e la profilassi della sindrome da lisi tumorale [20].

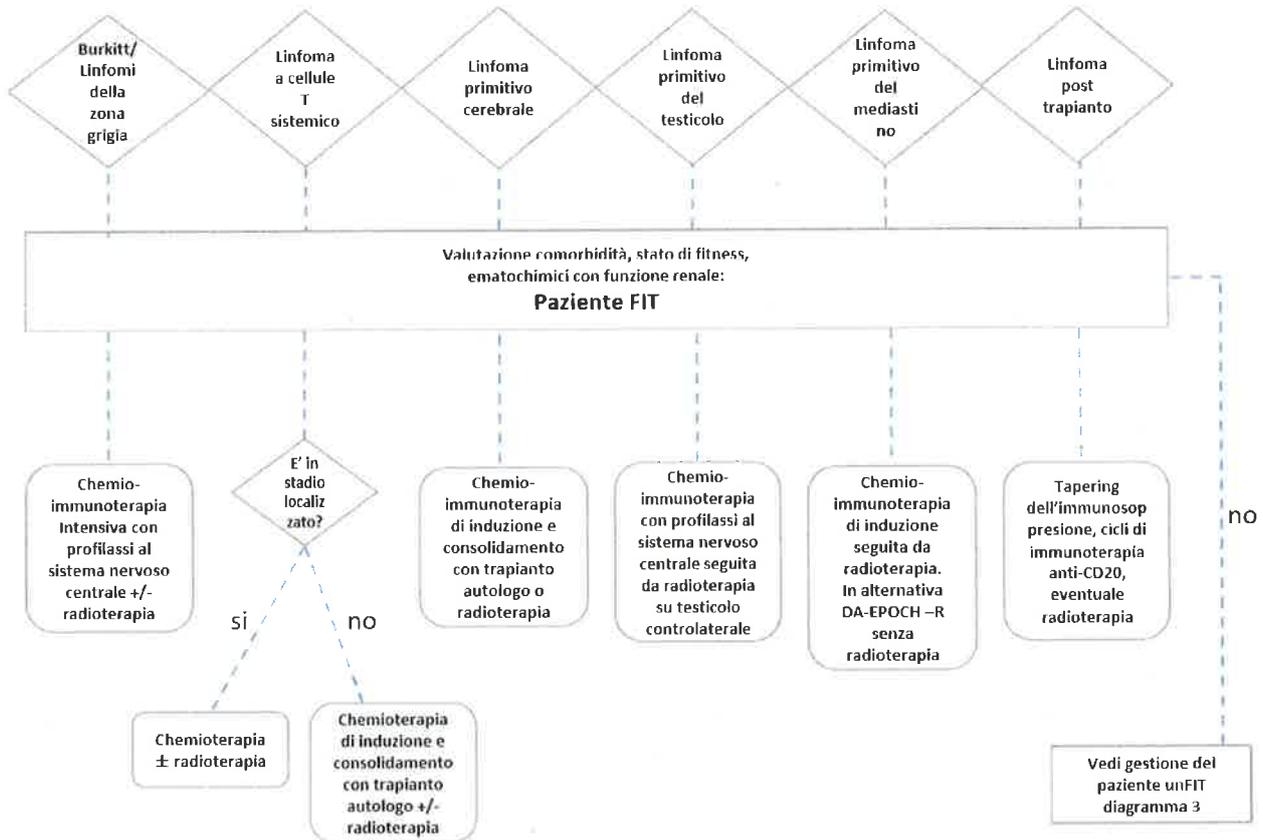
I **linfomi a cellule T** rappresentano un gruppo estremamente eterogeneo di neoplasie. Si dividono per inquadramento, prognosi e terapia in forme sistemiche e forme primitive cutanee (si veda **Tabella 9**). Le forme cutanee, il cui capostipite e forma più frequente è la **micosi fungoide**, sono forme 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 Sézary (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 [21]. Il trattamento di prima linea prevede generalmente l'utilizzo di sedute di fotoferesi, 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. Nel trattamento invece del **linfoma T periferico NOS** 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 [22]. L'IPI, utilizzato come indice prognostico nei DLBCL sembra essere al momento il sistema più utile nel definire la prognosi di questi pazienti, con gli IPI favorevoli che godono di una discreta prognosi se trattati in maniera intensiva. 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+** è stato approvato l'utilizzo di Brentuximab, un anticorpo monoclonale anti-CD30 coniugato con l'agente anti-microtubulare monometilauristatina E (MMAE), che si associa a ottime risposte, che può essere utilizzato nelle recidive o nelle forme scarsamente responsive alle comuni terapie di induzione [23]. Pur rari nell'occidente, i linfomi ad **origine T/NK dei seni paranasali (nasal-type)** costituiscono una entità nosologica aggressiva e 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. Parallelamente, un'altra rara forma di linfoma di linea T a coinvolgimento dell'intestino tenue (cosiddetto **Enteropathy-Associated T-cell Lymphoma**), associato o meno a celiachia, trova in letteratura schemi di trattamento specifici e superiori ai classici regimi utilizzati nei linfomi aggressivi di linea B [24]. **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 non trova indicazione l'uso del rituximab 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 (es DA-EPOCH) associati a farmaci attivi nel mieloma (es Bortezomib, che è comunque una terapia off-label in questo setting) in induzione, 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) [25]. **I linfomi post-trapianto di organo (PTLD)** o post trapianto 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, la graft versus host disease etc. la terapia dovrebbe basarsi, ove possibile, sulla riduzione della terapia immunosoppressiva in atto e su schemi di terapia sistemica con anticorpo anti-CD20, con associata eventuale radioterapia se malattia localizzata [26]. Per altre forme rare di malattia linfoproliferativa (es **malattia di Castleman, granulomatosi linfomatoide, primary effusion lymphoma, linfoma intravascolare** etc.) si rimanda ai dati di letteratura e si consiglia di riferire il paziente a centri HUB.



Tabella 8. Diagramma terapeutico 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.

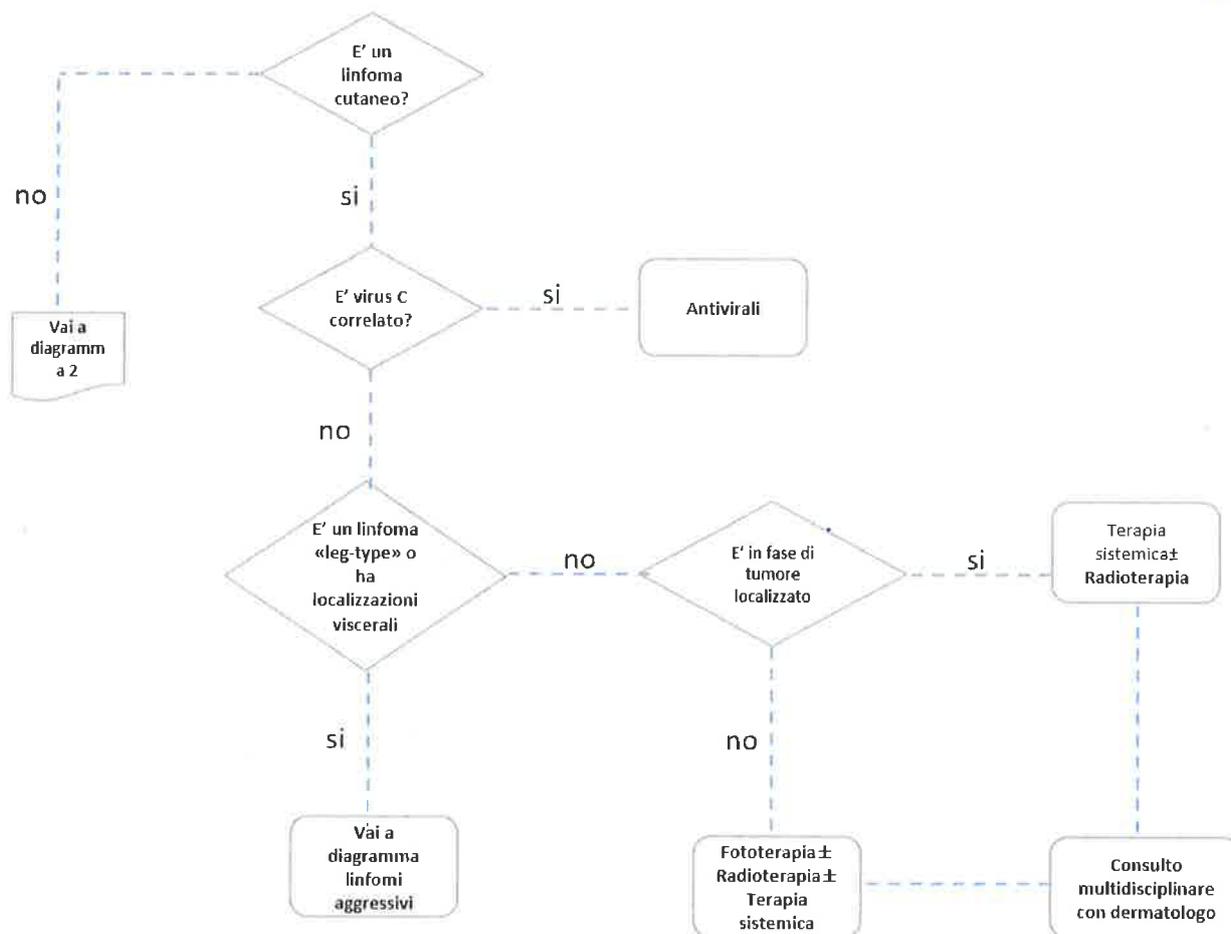


Legenda: Diagramma 3 = Tabella 3

3) Nei linfomi B di alto grado NOS o con riarrangiamento dei geni MYC e BCL2/BCL6 (double/triple-hit lymphomas) lo schema R-CHOP non è adeguato per 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, o HyperCVAD oppure (secondo alcuni autori) R-DA-EPOCH.



Tabella 9. Diagramma terapeutico per linfomi cutanei.



Legenda: Diagramma 2 = Tabella 7

- 4) Nei pazienti con meno di 70 anni considerati FIT che vanno incontro a una ricaduta è indicata polichemioterapia di **II linea** che è basata su regimi contenenti 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 consente generalmente di guarire circa il 30% dei linfomi aggressivi in ricaduta, con tanto più probabilità di successo quanto più la malattia si dimostra sensibile (**chemio-sensibile**) ad una delle seconde linee descritte qui sopra. Per la raccolta delle cellule staminali periferiche la stimolazione viene generalmente effettuata con fattori di crescita leucocitari (G-CSF). Per incrementare la mobilizzazione delle cellule staminali ematopoietiche nel sangue periferico per la raccolta e il conseguente trapianto autologo in pazienti adulti con linfoma con una scarsa mobilizzazione cellulare è indicato Plerixafor, in combinazione con il fattore stimolante le colonie dei granulociti (G-CSF).



5) Le terapie geniche CAR-T.

I pazienti non responsivi alla seconda linea (chemio-refrattari) e con meno di 70 anni possono risultare eleggibili a trattamento con CAR-T cells. Questi i pazienti sono infatti destinati a fallire il trapianto autologo e quindi hanno prognosi infausta a breve termine. L'avvento delle terapie cellulari tipo CAR-T ha permesso di produrre remissioni durature in questi pazienti, rendendo quindi questi prodotti molto utilizzati sul territorio nazionale. I prodotti CAR-T attualmente disponibili in Italia sono tisagenlecleucel e axicabtagene ciloleucel. Si tratta di cellule T autologhe geneticamente modificate *ex vivo* mediante un vettore lentivirale codificante un recettore chimerico per l'antigene (CAR) anti-CD19.

Le prime (Kimriah, autorizzato da AIFA il 22 agosto 2018) hanno 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.

Le seconde invece (Yescarta, autorizzato il 23 agosto 2018) sono indicate per il trattamento di pazienti adulti con

- linfoma diffuso a grandi cellule B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) e
- linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBCL) refrattari o recidivanti, dopo due o più linee di terapia sistemica.

Ad oggi in Veneto i centri di Vicenza e Verona sono stati autorizzati dalla Regione alla somministrazione di questa terapia, ma il solo centro di Vicenza ha effettivamente da oltre un anno iniziato la somministrazione di terapie cellulari tipo CAR-T.

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 pre-trattamento (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 sulla 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 alla diagnosi istologica che differenzia i due prodotti in commercio, già elencati sopra, vanno esclusi i pazienti affetti da sindromi di Richter per entrambi i prodotti, mentre non sono eleggibili a Kimriah i pazienti affetti da

- Linfoma a grandi cellule T-cell rich,
- linfoma primitivo cutaneo leg-type,
- linfoma a grandi cellule EBV-correlato,
- linfoma di Burkitt.

Di seguito le indicazioni per poter arruolare i pazienti, riferibili ad entrambi i prodotti in commercio:

- 1) Non vi sono limitazioni di stadio, rischio prognostico del paziente, numero di terapie sistemiche già somministrate;
- 2) Il paziente deve avere 18 anni compiuti e non più di 70 anni;
- 3) La aspettativa di vita deve eccedere le 12 settimane e il performance status secondo ECOG deve essere 0-1;
- 4) non deve aver ricevuto precedente trapianto allogenico di midollo osseo o staminali periferiche;
- 5) Non devono esservi infezioni virali in atto da HCV, HBV, HIV;
- 6) sono esclusi i pazienti con coinvolgimento del sistema nervoso centrale o con patologie invalidanti neuro-encefaliche (Guillan-Barré, sclerosi laterale amiotrofica, demenze, malattie cerebellari, epilessia);
- 7) 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;



8) 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;

9) 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);

10) sono esclusi i pazienti con storia di trombosi venosa profonda o embolia polmonare negli ultimi 6 mesi;

11) 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.

I pazienti con linfoma eleggibile alla terapia CAR-T presenta 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 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 linfopenizzanti, 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.



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 trapianto allogenico di cellule staminali da donatore HLA-compatibile (consanguineo o donatore da registro-MUD), previa consulenza con centro **HUB** e approfondito colloquio circa il rapporto rischio/beneficio. Nei pazienti che non ricadono nelle categorie di cui sopra dovranno essere implementate terapie di salvataggio (elencate nel prossimo paragrafo)

E 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 anticorpi bi-specifici, immunoconiugati, farmaci immunomodulanti etc.

- 6) Nei pazienti **non eleggibili per procedure trapiantologiche** (sia per comorbidità che per età >70 anni) o per terapie cellulari, gli schemi di salvataggio più comunemente utilizzati sono: GeMoX (Gemcitabina, Oxaliplatino), R-B (Rituximab, Bendamustina), R-BAC (Rituximab, Bendamustina, AraC), Lenalidomide. Pixantrone rappresenta una opzione in monoterapia nei pazienti dopo la seconda linea e non oltre la quinta linea di terapia. L'arruolamento in studi clinici prospettici è una opzione da valutare sempre in questo settore.



7.9.2 I linfomi a cellule del mantello

I **linfomi non-Hodgkin a cellule B del mantello** (i.e. linfomi mantellari) sono un gruppo eterogeneo di LNH per lo più caratterizzati da comportamento biologico aggressivo. Le **forme classiche** (i.e. clinicamente aggressive) di malattia sono trattate in modo diverso a seconda dell'età. I pazienti <65 anni si giovano di terapie intensive con alte dosi di citosina arabinoside (Ara-C), e vengono successivamente sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali periferiche dopo la prima remissione. Schemi adeguati sono considerati l'R-CHOP alternato ad R-DHAP, seguiti da autotrapianto di cellule staminali, R-Hyper-CVAD/MTXHDAC, o terapie sequenziali ad alte dosi stile Nordico o R-HDS [27, 28]. Lo schema di induzione con 4 cicli R-DHAP/Ox, seguiti da consolidamento con trapianto autologo e successivo mantenimento con rituximab rappresentano uno degli standard di cura, che ha il vantaggio di non utilizzare antracicline in prima linea (LYMA trial). I pazienti > 65 anni non tollerano generalmente i regimi intensivi di cui sopra. In questi casi, la terapia si basa sull'utilizzo di bendamustina con rituximab (BR). Validata ed efficace alternativa, anche se gravata da tossicità ematologica maggiore, è l'R-BAC [29], ovvero la associazione di Rituximab, Bendamustina ed AraC. Anche il ciclo VR-CAP (Bortezomib al posto di vincristina in un ciclo simil-CHOP) può essere utilizzato. Il mantenimento con rituximab al termine della terapia di induzione non è attualmente indicato in Italia, ma ha mostrato in studi prospettici sia nel paziente giovane che anziano di offrire un vantaggio anche di sopravvivenza globale nei pazienti che ne hanno beneficiato.

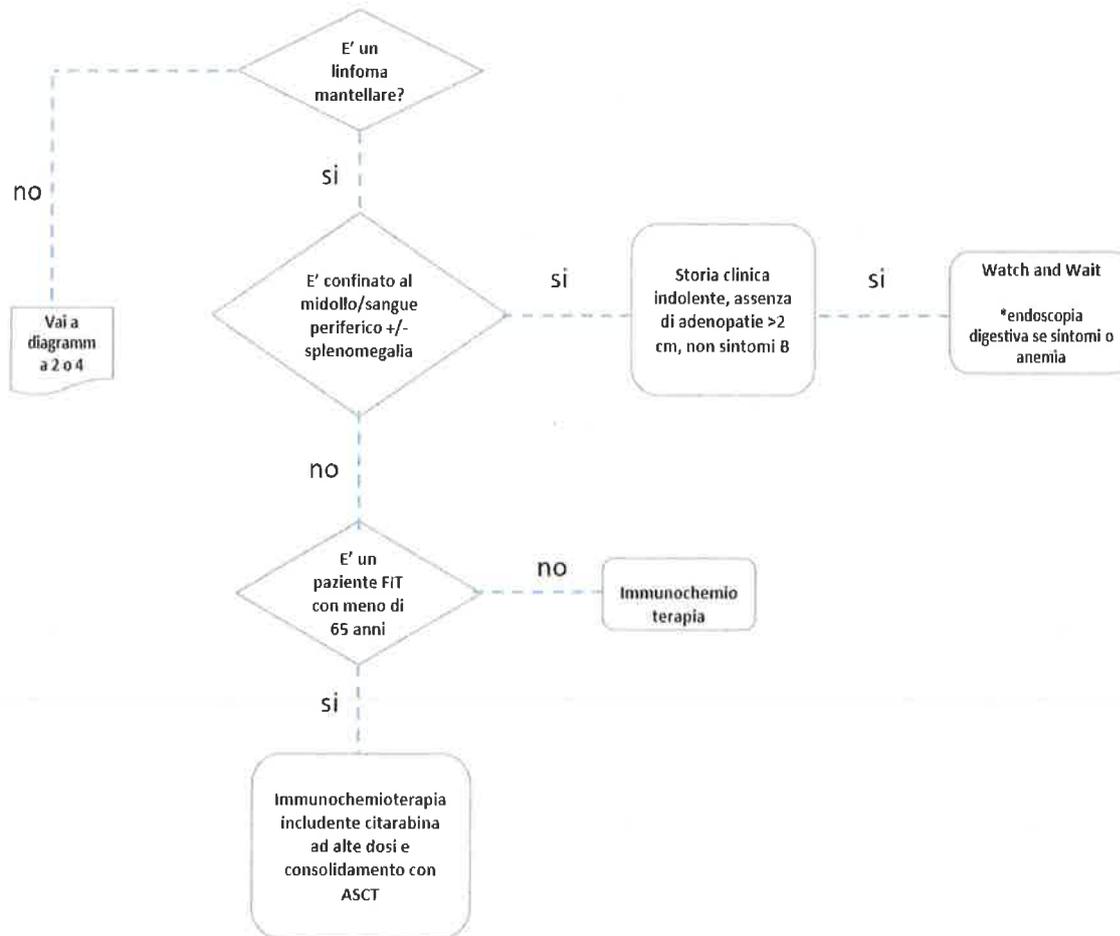
Per la recidiva sono indicati numerosi farmaci in monoterapia, che dimostrano buona efficacia (e.g. inibitori della Bruton-tirosin chinasi, bortezomib, lenalidomide, inibitori di mTOR come il temsirolimus) [30]. Ibrutinib è il farmaco più attivo nel paziente recidivato, in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma mantellare recidivato o refrattario. Va utilizzato con le raccomandazioni note sulle interazioni farmacologiche, ad una dose superiore rispetto alla leucemia linfatica cronica (4 cp/die invece che 3 cp/die). Nei pazienti con recidiva precoce o refrattari alla terapia di induzione l'utilizzo di ibrutinib rappresenta lo standard di cura, mentre nelle recidive tardive possono essere discusse diverse opzioni di cura che includano anche schemi immunochemioterapici alternativi a quelli utilizzati in induzione.

Anche nel linfoma mantellare sarà disponibile a breve una terapia CAR-T, con indicazioni ancora in corso di definizione. In una malattia tipicamente caratterizzata da continue recidive, soprattutto per i pazienti con <65 anni, va sempre considerata l'opzione trapiantologica allogenica in presenza di malattia chemiosensibile. Per casi con queste caratteristiche, anche in virtù della possibile disponibilità di CAR-T nel prossimo futuro, è sempre consigliabile un consulto con centro hub.



Oltre alla forma biologicamente aggressiva del linfoma a cellule del mantello, è stata recentemente riconosciuta una variante **“indolente”** di linfoma mantellare, generalmente confinata al sangue periferico, al midollo e alla milza. Tali casi costituiscono i linfomi mantellari “non-nodali” (leucemici-non-nodali secondo WHO) e possono essere monitorati nei primi mesi/anni dopo la diagnosi senza necessità di terapie.

Tabella 10. Diagramma terapeutico per linfoma a cellule del mantello



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 [31]).

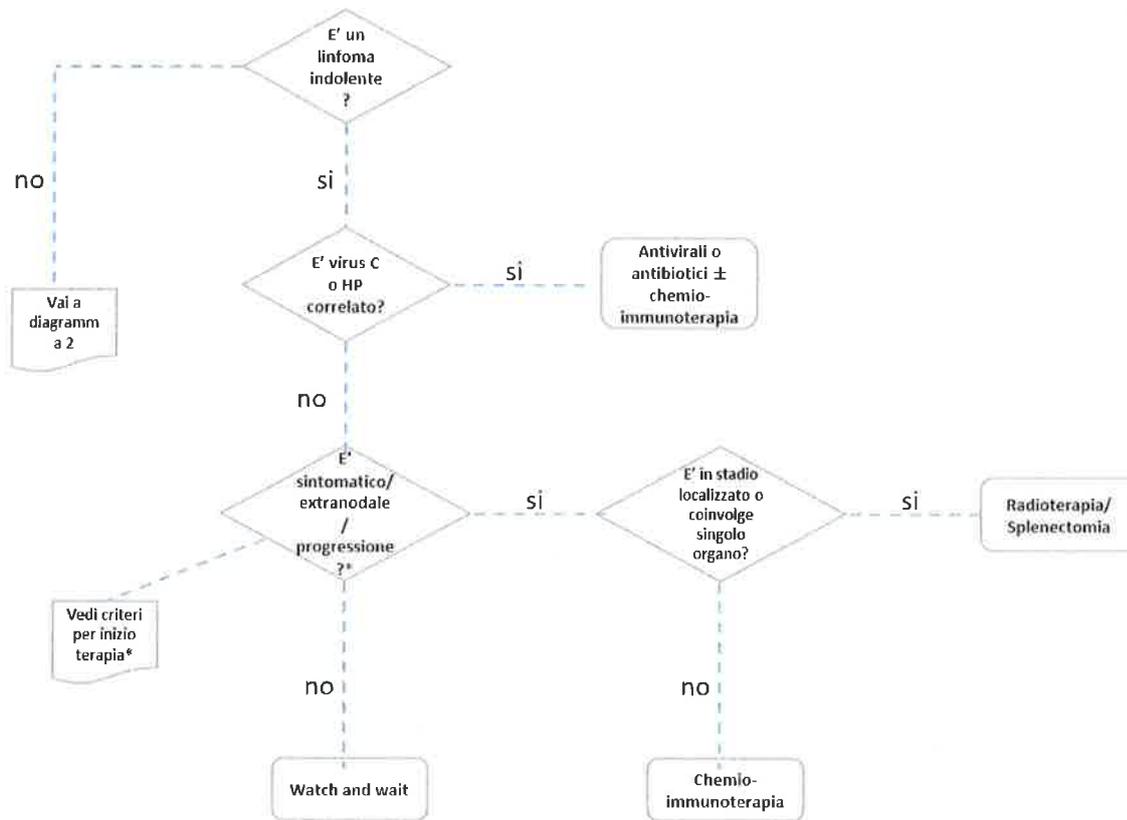


Il più frequente tra i linfomi indolenti è il **linfoma follicolare** di grado 1, 2 o 3A. A fini stadiativi e terapeutici, il linfoma follicolare di grado 3B è invece da assimilare ai DLBCL. Altre forme meno frequenti sono rappresentate dai **linfomi della zona marginale** (extra-nodale, splenico o nodale), il **linfoma linfoplasmocitico/ malattia di Waldenstrom** e il **linfoma a piccoli linfociti B**, per il cui trattamento si rimanda alle linee guida della leucemia linfatica cronica [32,33]. 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, chlorambucile, 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).



Tabella 11. Diagramma decisionale linfomi indolenti



Legenda: Diagramma 2 = Tabella 7

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

- 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. 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 biumorali/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, cfr **Tabella 12** (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 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). 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 sotto-cute: a) 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. Obinutuzumab, in uno studio randomizzato di prima linea in associazione a chemioterapia nei pazienti con linfoma follicolare grado 1-3A, se confrontato con il normale anticorpo anti-CD20, si è dimostrato superiore in termini di sopravvivenza libera da malattia nei pazienti con FLIPI elevato e intermedio all'esordio. Nel linfoma follicolare in stadio avanzato precedentemente non trattato, come già accennato per il DLBCL, in associazione a chemioterapia trova indicazione anche la formulazione sotto-cute di anticorpo anti-CD20. Stessa indicazione è presente per la terapia di mantenimento nei pazienti con linfoma follicolare che rispondono a terapia di induzione.



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), oltre ai comuni schemi per anziani di monoterapia di chemioterapici alchilanti (es. Chlorambucile).

- **Grading:** nel referto del patologo, quando si ha una diagnosi di linfoma follicolare o centrofollicolare, viene solitamente indicato il grading di malattia. 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. Quest'ultima evenienza rappresenta l'evenienza più difficile da trattare e a peggiore prognosi perché il paziente risulta quasi sempre già trattato in precedenza. 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) sono pertanto considerati ad alto rischio e come tali risultano candidati a terapie intensive, talora associate ad anticorpi monoclonali di nuova generazione [34,35]. Per questo motivo viene raccomandata la ripetizione della biopsia diagnostica. La recidiva necessita di terapia di seconda linea, che varia a seconda del tempo trascorso dal trattamento precedente. Vengono utilizzati farmaci preferibilmente non somministrati in prima linea, o radioimmunoconiugati (ibritumomab tiuxetano con ittrio-90-Zevalin). 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. Il trapianto autologo di cellule staminali (dopo terapia di salvataggio) e l'allo-trapianto di midollo sono opzioni valide nei pazienti con recidiva precoce e meno di 65 anni di età. Tali strategie sono da discutere caso per caso, possibilmente riferendo il paziente a un centro



HUB. Nel paziente oltre la seconda recidiva di linfoma follicolare trova indicazione il farmaco orale idelalisib, terapia mirata e inibitore della fosfoinositide 3-chinasi. Dal febbraio 2021 AIFA ha approvato l'utilizzo di Lenalidomide in associazione con rituximab per il trattamento dei pazienti adulti con linfoma follicolare (grado 1-3a) precedentemente trattato. Tale combinazione va sicuramente considerata nei pazienti che sono chemiorefrattari.

Tabella 12. 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 |
| Marker tumorali | Aumentato LDH o aumentata Beta2-microglobulina |
| Presentazione clinica | Presenza di sintomi B |
| Alterazioni dell'emocromo | Conta linfocitaria > 5.0 x 10 ⁹ /L (leucemizzazione) o Citopenia (conta dei neutrofili < 1.0 x 10 ⁹ /L o piastrine < 100 x 10 ⁹ /L) legata a interessamento midollare di malattia. |

- **Linfomi marginali:** I linfomi della zona marginale comprendono tre entità nosologiche distinte: (i) il linfoma extranodale della zona marginale (e.g. linfoma MALT); (ii) il linfoma marginale splenico; (iii) i linfomi marginali nodali.
- Nei **linfomi MALT gastrici**, la stadiazione dovrebbe prevedere una esofago-gastroduodenoscopia con mappaggio della mucosa gastrica e con campionamento bioptico del duodeno, della giunzione gastroesofagea e di tutte le aree endoscopicamente sospette. L'ecografia endoscopica è indicata in casi selezionati per valutare i linfonodi perigastrici o l'infiltrazione di parete, mentre la PET non è generalmente indicata, anche se il suo utilizzo sta prendendo piede per la capacità intrinseca alla PET di dimostrare eventuali aree di evoluzione in alto grado.

In tutti i casi di linfoma MALT gastrico si deve procedere all'eradicazione di Helicobacter pylori (HP) [36]. La terapia eradicante antibiotica va somministrata indipendentemente dalla documentazione istologica o clinica di infezione da HP. Il tempo per ottenere la remissione di malattia dopo eradicazione del batterio è variabile, ma è ragionevole attendere almeno 12 mesi prima di iniziare un trattamento diverso. Nei casi che necessitano ulteriori terapie, la radioterapia dello stomaco è una opzione valida nei



casi localizzati (involved field, 24-30 Gy allo stomaco e linfonodi perigastrici). In caso di terapia sistemica, si rimanda all'introduzione del paragrafo, ove terapie basate su alchilanti (Chlorambucile) o più raramente bendamustina associate a rituximab rimangono la scelta preferibile.

- *Nei linfomi marginali extranodali non gastrici in stadio iniziale la radioterapia involved field è una opzione ragionevole. Nei casi in stadio avanzato, invece, 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. La sola eradicazione dell'HP con antibiotici nei pazienti con linfoma MALT che insorge al di fuori dello stomaco non è considerata una terapia appropriata [37]. Il linfoma primitivo della congiuntiva si può giovare di terapia antibiotica con Doxiciclina.*
- *Il linfoma marginale splenico si caratterizza generalmente per interessamento della milza, del sangue periferico e del midollo osseo. La splenectomia costituisce terapia di scelta nei casi caratterizzati da splenomegalia massiva e sintomatica. La monoterapia con rituximab viene anche considerata una valida alternativa, anche se rappresenta un trattamento off-label, essendo la monoterapia indicata solo nel linfoma centrollicolare. Un approccio chemio-immunoterapico combinato è altresì appropriato in casi selezionati e particolarmente avanzati 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 bendamustina e anticorpo.*
- *Nel caso del linfoma marginale nodale 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 Obinotuzumab che non trova indicazione in questa istologia [38]. R-CVP e R-CHOP sono generalmente buone scelte iniziali.*
- **Il linfoma linfoplasmacitico(LPL)/malattia di Waldenstrom (MW)** si caratterizza per la presenza di una componente monoclonale sierica di tipo IgM con infiltrati linfoplasmacellulari neoplastici nel midollo osseo e in altri organi coinvolti. Marker molecolare del LPL/MW è la mutazione L265P di MDY88. 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. Una volta stabilita la necessità di trattamento, la prima opzione è rappresentata da rituximab associato a chemioterapia non includente antracicline (bendamustina-RB, alchilanti-R-CVP). Il rituximab in monoterapia è una opzione valida nei pazienti con comorbidità o anziani, ma la risposta attesa è lenta e talora si associa alla 'flare syndrome' (i.e. incremento transitorio delle IgM, che può richiedere il ricorso a plasmaferesi). Le terapie di mantenimento non sono al momento indicate.

Nel setting del recidivato la malattia di Waldenstrom si è giovata negli ultimi anni della approvazione di diversi farmaci e terapie mirate che ne miglioreranno significativamente la prognosi. Sono ad oggi utilizzabili cicli includenti bortezomib, il cui utilizzo in monoterapia o in associazione a steroide e/o Rituximab è previsto in seconda o successiva linea di trattamento e ibrutinib, che in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti che hanno ricevuto almeno una precedente terapia, o in prima linea per i pazienti per i quali una chemio-immunoterapia non è appropriata [39]. La risposta ad ibrutinib è generalmente migliore nei pazienti che portano la mutazione di MYD88.

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), [3].

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'istotipo 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 e epatica e, 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);
- 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:
 - Follow-up clinico ogni 3-4 mesi per 2 anni; ogni 6 mesi per i successivi 3 anni; 1 volta all'anno per i primi 10 anni complessivi.
 - La PET non è indicata come indagine di monitoraggio nel follow-up
 - L'uso di CT andrebbe riservata alla conferma di sospette recidive evidenziate clinicamente o con indagini radiologiche non radio-invasive.
 - 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 **malattia 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] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). B-cell lymphomas. Version 5.2017.
- [3] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Hodgkin Lymphoma. Version 1.2017 March 1, 2017.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood*, 2004; 104:1258-1265.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] American Society of Hematology (ASH) Educational Book 2017, Education Program Hematology 2017.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, et al. Dose-Adjusted EPOCH-Rituximab Therapy in Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma. *NEJM*, 2013; 368:1408-1416.
- [19] 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.
- [20] Jacobson C, LaCasce A. How I treat Burkitt lymphoma in adults. *Blood*, 2014; 124:2913-2920.



- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] Dierickx D, Tousseyn T, Gheysens O. How I treat posttransplant lymphoproliferative disorders. *Blood*, 2015; 126:2274-2283.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] 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.
- [39] Castillo JJ, Hunter ZR, Yang G, et al. Future therapeutic options for patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2016; 29:206-215.



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 del PDTA: definizione degli indicatori

Il monitoraggio del PDTA 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 al presente PDTA saranno:

- 1) tempo intercorso tra presa in carico del paziente e diagnosi di linfoma con istologia definitiva: entro 30 gg nell'80% dei casi,
- 2) tempo tra formulazione della diagnosi istologica e definizione programma terapeutico: entro 28 gg nell'80% dei casi,
- 3) percentuale di pazienti sottoposti a screening sierologico per HBV, HCV, HIV e Quantiferon test: oltre il 80% dei casi
- 4) percentuale di pazienti con stadio I/II clinico di linfoma a grandi cellule B sottoposti a PET nell'80% dei casi,
- 5) pazienti con recidiva tardiva, ovvero con remissione superiore ai tre anni rispetto al trattamento iniziale, 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 dei PDTA 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.

Si prevede di aggiornare il PDTA con la fine 2022-inizio 2023.

12. Contatti utili

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



ALLEGATO A - Schemi terapeutici maggiormente utilizzati

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

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

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



| | | | | |
|-----|-----------|----------------------|-------------|-----|
| 1-3 | Etoposide | 100mg/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) | 375mg/m ² | IV infusion Observe post infusion | 1-6 |
| 1 | Cyclophosphamide | 750mg/m ² | IV infusion | 1-6 |
| 1 | Doxorubicin | 50mg/m ² | IV Bolus | 1-6 |
| 1,4,8,12 | Bortezomib | 1.3mg/m ² (Max 2mg) | IV infusion | 1-6 |
| 1-5 | Prednisolone | 100mg(**) | 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/m ² every 6 hours * | IV bolus | 1-3 |

| Doxorubicina liposomiale (Myocet) | | | | |
|--|-------------------------|---------------------|----------|-------|
| Day | Drug | Dose | Route | Cycle |
| 1 | Doxorubicin liposomiale | 50mg/m ² | IV Bolus | 1-6 |

| Matrix q3w | | | | |
|-------------------|-----------|-----------------------|-------------|-------|
| Day | Drug | Dose | Route | Cycle |
| -5 and 0 | Rituximab | 375 mg/m ² | IV infusion | 1-4 |



| | | | | |
|---|-------------------------------|--------------------------------------|-------------|-----|
| 1 | Methotrexate | 500 mg/m ² | IV infusion | 1-4 |
| 1 | Methotrexate | 3,000 mg/m ² | IV infusion | 1-4 |
| 2 | Calcium folinate (Leucovorin) | 15 mg/m ² every 6 hours * | IV bolus | 1-4 |
| 2 and 3 | Cytarabine (Ara-C) | 2.000 mg/m ² TWICE a day | IV infusion | 1-4 |
| 4 | Thiotepa | 30 mg/m ² | 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 | 375mg/m ² | 375mg/m ² | 375mg/m ² | 375mg/m ² | 375mg/m ² | 375mg/m ² | 375mg/m ² | 375mg/m ² | 375mg/m ² | IV |
| 1,2,3,4 | Etoposide | 50mg/m ² | 50mg/m ² | 50mg/m ² | 60mg/m ² | 72mg/m ² | 86.4mg/m ² | 103.7mg/m ² | 124.4mg/m ² | 145.5mg/m ² | IV |
| 1,2,3,4 | Doxorubicin | 10mg/m ² | 10mg/m ² | 10mg/m ² | 12mg/m ² | 14.4mg/m ² | 17.3mg/m ² | 20mg/m ² | 24.8mg/m ² | 30mg/m ² | IV |
| 1,2,3,4 | Vincristine | 0.4mg/m ² | 0.4mg/m ² | 0.4mg/m ² | 0.4mg/m ² | 0.4mg/m ² | 0.4mg/m ² | 0.4mg/m ² | 0.4mg/m ² | 0.4mg/m ² | IV |
| 5 | Cyclophosphamide | 480mg/m ² | 600mg/m ² | 750mg/m ² | 900mg/m ² | 1.080mg/m ² | 1.296mg/m ² | 51.555mg/m ² (Requires mesna) | 1.866mg/m ² (Requires mesna) | 2.239mg/m ² (Requires mesna) | IV |
| From day 6, until ANC ≥ 5 X10 ⁹ /L | G-CSF | 5 g/kg | 5 g/kg | 5 g/kg | 5 g/kg | 5 g/kg | 5 g/kg | 5 g/kg | 5 g/kg | 5 g/kg | SC |
| 1-5 | Prednisolone | 120mg/m ² | 120mg/m ² | 120mg/m ² | 120mg/m ² | 120mg/m ² | 120mg/m ² | 120mg/m ² | 120mg/m ² | 120mg/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 | 12.5mg | Intrathecal | 1, 3, 5, 7 |
| 2,3,4,5, 12,13,14,15 | Dexamethasone | 40mg | PO or IV | 1, 3, 5, 7 |
| 2 | Rituximab | 375mg/m ² | IV infusion Observe post infusion | 1, 3, 5, 7 |
| 2,3,4 | Mesna | 250mg/m ² | IV bolus | 1, 3, 5, 7 |
| 2,3,4 | Cyclophosphamide | 300mg/m ² (AM Dose) | IV infusion | 1, 3, 5, 7 |
| 2,3,4 | Mesna | 250mg/m ² | IV bolus | 1, 3, 5, 7 |
| 2,3,4 | Mesna | 250mg/m ² | IV bolus | 1, 3, 5, 7 |
| 2,3,4 | Cyclophosphamide | 300mg/m ² (PM Dose) To start 12 hours after start of AM dose | IV infusion | 1, 3, 5, 7 |
| 2,3,4 | Mesna | 250mg/m ² | IV bolus | 1, 3, 5, 7 |
| 5, 12 | Vincristine (max 2mg) | 1.4mg/m ² | IV infusion | 1, 3, 5, 7 |
| 5 | Doxorubicin | 50mg/m ² | IV infusion | 1, 3, 5, 7 |
| 7 onwards | G-CSF (round to nearest whole syringe) | 5mcg/kg | sc | 1, 3, 5, 7 |
| <p>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.</p> <p>*See NCCP Regimen 00467 R-Methotrexate Cytarabine Therapy (MCL)-Part B for details</p> | | | | |

| R-Hyper-CVAD, Parte B | | | | |
|------------------------------|--------------|------------------------|-----------------------------------|--------------|
| Day | Drug | Dose | Route | Cycle |
| 1 | Methotrexate | 12.5mg | Intrathecal | 2,4 |
| 2 | Rituximab | 375mg/m ² | IV infusion Observe post infusion | 2,4,6,8 |
| 3 | Methotrexate | 1.000mg/m ² | IV infusion | 2,4,6,8 |



| | | | | |
|--|--|--------------------------------|-------------|---------|
| 4,5 | Cytarabine | 3.000mg/m ² x 2/die | IV infusion | 2,4,6,8 |
| 7 onwards | G-CSF (round to nearest whole syringe) | 5mcg/kg | sc | 2,4,6,8 |
| <p>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.</p> <p>*See NCCP Regimen 00467 R-Methotrexate Cytarabine Therapy (MCL)-Part B for details</p> | | | | |

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



| R-IVAC Therapy (Patients less than or equal to 65 years) | | | |
|---|--|----------------------------------|---|
| Day | Drug | Dose | Route and Method of Administration |
| 0 | Rituximab | 375mg/m ² | IV infusion Observe post infusion |
| 1-5 | Etoposide | 60mg/m ² | IV infusion |
| 1-5 | Ifosfamide | 1500mg/m ² | IV infusion |
| 1-5 | Mesna | 800mg/m ² | IV Bolus |
| 1-5 | Mesna | 800mg/m ² | IV Bolus |
| 1-5 | Mesna | 800mg/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) | 2.000mg/m ² PM | IV infusion |
| 7 onwards | G-CSF (Round to nearest whole syringe) | 5mcg/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 | 375mg/m ² | IV infusion Observe post infusion |
| 1-5 | Etoposide | 60mg/m ² | IV infusion |
| 1-5 | Ifosfamide | 1000mg/m ² | IV infusion |
| 1-5 | Mesna | 550mg/m ² | IV Bolus |
| 1-5 | Mesna | 550mg/m ² | IV Bolus |
| 1-5 | Mesna | 550mg/m ² | IV Bolus |



| | | | |
|---|--|----------------------------------|-------------|
| 1, 2 | Cytarabine | 1.000mg/m ² AM | IV infusion |
| 1, 2 | Cytarabine (Note: There should be a 12 hour interval between cytarabine doses) | 1.000mg/m ² PM | IV infusion |
| 7 onwards | G-CSF (Round to nearest whole syringe) | 5mcg/kg | SC |
| <p>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).</p> | | | |

| 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 |
| <p>Ciclo intensivo da somministrare in regime di ricovero. Mesna pre- (1.500 mg/m²) e post- (750 mg/m²) Ifosfamide, d 2-5. Abbassare dose asparaginase nei pazienti più anziani o con comorbidità. Uso precoce dei fattori di crescita leucocitari.</p> | | | | |

| 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 | 40mg | PO/IV infusion | 1-6 |
| 1 | Rituximab | 375mg/m ² | IV infusion Observe post infusion | 1-6 |
| 1 | CISplatin | 100mg/m ² | IV infusion | 1-6 |
| 2 | Cytarabine | 2.000mg/m ² AM | IV infusion | 1-6 |
| 2 | Cytarabine | 2.000mg/m ² PM (12 hours after start of first cytarabine infusion) | IV infusion | 1-6 |
| 6 onwards | G-CSF | 5mcg/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 | | | | |

| 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 | 40mg | PO/IV infusion | 1-6 |
| 2 | 1 | Rituximab | 375mg/m ² | IV infusion ¹ Observe post infusion | 1-6 |
| 3 | 1, 8 | Gemcitabine | 1.000mg/m ² | IV infusion | 1-6 |
| 4 | 1 | Cisplatin | 75mg/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) | 5mcg/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) | 5mcg/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 | 375mg/m ² | IV infusion Observe post infusion | 1-6 |
| 1, 2, 3 | Etoposide | 100mg/m ² | IV infusion | 1-6 |
| 2 | Carboplatin | AUC 5 | IV infusion | 1-6 |
| 2 | Mesna | 1.000mg/m ² | IV Bolus | 1-6 |
| 2 | Ifosfamide | 5.000mg/ m ² | IV infusion | 1-6 |
| 2 | Mesna | 5.000mg/ m ² | IV infusion | 1-6 |
| 3 | Mesna | 1.000mg/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 | 1.000mg/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 | 1.000mg/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 | 5mcg/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 | 375mg/m ² | IV infusion Observe post infusion | 1-6 |
| 1 and 2 | Bendamustine | 90mg/m ² | IV infusion | 1-6 |

| R-BAC q4w | | | | |
|------------------|--------------|-----------------------|--------------------------------------|--------------|
| Day | Drug | Dose | Route | Cycle |
| 1 | Rituximab | 375mg/m ² | IV infusion Observe post infusion | 1-6 |
| 1 and 2 | Bendamustine | 70mg/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) | 375mg/m ² | IV infusion Observe post infusion | 1-8 |
| 1 | Cyclophosphamide | 750mg/m ² | IV infusion | 1-8 |
| 1 | Vincristine | 1.4mg/m ² (Max 2mg) | IV infusion | 1-8 |
| 1-5 | Prednisolone | 100mg | PO | 1-8 |

Treatment is administered every 21 days for a 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 | 1000mg | IV infusion | 1 |
| 2 | 1 | Bendamustine | 90mg/m ² | IV infusion | 1 |
| 1 | 2 | Bendamustine | 90mg/m ² | IV infusion | 1 |
| 1 | 8 and 15 | Obinutuzumab | 1.000mg | IV infusion | 1 |
| 1 | 1 | Obinutuzumab | 1.000mg | IV infusion | 2-6 |
| 2 | 1 and 2 | Bendamustine | 90mg/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 | 560mg 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 | 420mg 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. | | | |

| Temsirrolimus (per il trattamento dei pazienti adulti con linfoma mantellare recidivato/refrattario) | | | |
|--|-----------------------|-------|--------|
| Drug | Dose | Route | Cycle |
| Temsirrolimus | 175 mg/m ² | IV | 1,8,15 |



| | | | |
|---|----------------------|----|---------------------------------|
| Temsirolimus | 75 mg/m ² | IV | settimanale fino a progressione |
| I pazienti devono essere trattati con 25 mg-50 mg di difenidramina (o simile antistaminico) per via endovenosa circa 30 minuti prima dell'inizio di ciascuna dose di temsirolimus | | | |

| 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 antiistaminico con il primo ciclo | | | |

| Prelixafor (mobilizzazione cellule staminali ematopoietiche nel sangue periferico) | | | |
|---|-------------|--------------|---|
| Drug | Dose | Route | Cycle |
| Prelixafor | 0,24 mg/kg | SC | 6-11 ore prima dell'inizio di ogni aferesi dopo 4 giorni di pre-trattamento 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. | | | |

