

<b>ASST Ovest Milanese</b>  SC Ematologia	<b>PROCEDURE OPERATIVE in EMATOLOGIA</b>	<b>PAP113</b>  Rev5 Pag. 1 di 243
---	--	--

Rev	Data di Applicazione	Descrizione modifiche	REDAZIONE / REVISIONE	VERIFICA e APPROVAZIONE
			Ruolo	Ruolo
0	07 Ottobre 2019	Prima emissione	Vedere sezione Razionale Referente del documento Dr. A. Corso	Dir. UOC Ematologia Dr. A. Corso
1	15 Dicembre 2020	Aggiunta trattamento di alcune patologie e aggiornamento patologie già presenti.	Vedere sezione Razionale Referente del documento Dr. A. Corso	Dir. UOC Ematologia Dr. A. Corso
2	01 Dicembre 2021	Aggiornamento patologie già presenti	Vedere sezione Razionale Referente del documento Dr. A. Corso	Dir. UOC Ematologia Dr. A. Corso
3	01 Dicembre 2023	Aggiornamento patologie già presenti	Vedere sezione Razionale Referente del documento Dr. A. Corso	Dir. SC Ematologia Dr. A. Corso
4	10 marzo 2025	Aggiornamento patologie già presenti	Vedere sezione Razionale Referente del documento Dr. A. Corso	Dir. SC Ematologia Dr. A. Corso
5	11 Novembre 2025	Aggiornamento patologie già presenti	Vedere sezione Razionale Referente del documento Dr. A. Corso	Dir. SC Ematologia Dr. A. Corso

## **Razionale**

In questa VI edizione delle “Procedure Operative in Ematologia” rispetto all’anno scorso abbiamo aggiunto i Linfomi primitivi dell’osso, del testicolo e della mammella, abbiamo aggiornato le patologie già inserite negli scorsi anni sulla base delle acquisizioni scientifiche dell’ultimo anno e tenendo conto dei documenti emanati dalla REL sull’inquadramento delle gammopatie, della LLC, del monitoraggio dei linfomi, della gestione delle MDS e delle piastrinopenie autoimmuni.

Come in passato, questo compendio di procedure operative è frutto dell’impegno di tutti i miei collaboratori, riportati di seguito, che ringrazio per la consueta dedizione e per la professionalità dimostrata nella realizzazione di questo lavoro.

### **Estensori**

Stefania Agnoli, Francesca Binda, Annalisa Citro, Paola Cozzi, Michela Draisci, Silvia Franceschetti, Riccardo Marcolin, Sara Marinoni, Francesca Rezzonico, Nicola Orofino, Andrea Nozza, Viviana Beatrice Valli

### **Revisore**

Alessandro Corso

<b>ASST Ovest Milanese</b>	<b>PROCEDURE OPERATIVE in EMATOLOGIA</b>	<b>PAP113</b>
SC Ematologia		Rev5 Pag. 2 di 243

### SOMMARIO

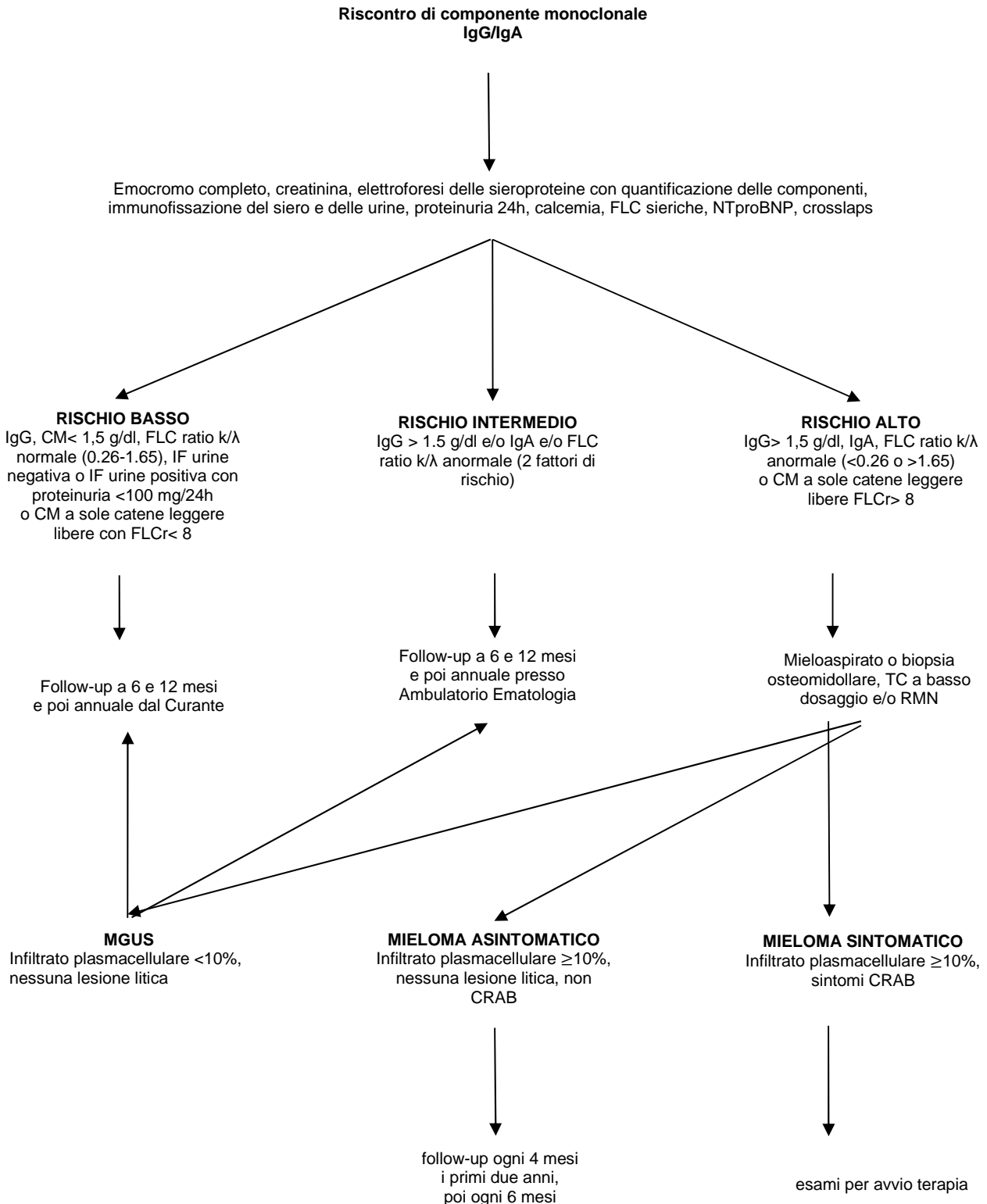
1.	MIELOMA MULTIPLO.....	4
2.	PLASMOCITOMI SOLITARI.....	19
3.	AMILOIDOISI .....	21
4.	MACROGLOBULINEMIA DI WALDENSTROM.....	30
5.	POEMS SYNDROME.....	36
6.	MALATTIA DI CASTLEMAN (Castleman disease, CD) .....	45
7.	LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC)/LINFOMA A PICCOLI LINFOCITI (SLL).....	50
8.	LEUCEMIA A CELLULE CAPELLUTE (Hairy Cell Leukemia – HCL) .....	60
9.	LEUCEMIA A GRANDI LINFOCITI GRANULARI (Large Granular Lymphocytic Leukemia– LGL Leukemia) .....	68
10.	LINFOMA DI HODGKIN .....	78
11.	LINFOMI NON HODGKIN T/NK .....	<b>Errore. Il segnalibro non è definito.</b>
12.	LINFOMI NON HODGKIN CUTANEI.....	<b>Errore. Il segnalibro non è definito.</b>
13.	LINFOMA FOLLICOLARE (cFL).....	<b>Errore. Il segnalibro non è definito.</b>
14.	LINFOMA DELLA ZONA MARGINALE (MZL).....	<b>Errore. Il segnalibro non è definito.</b>
15.	LINFOMA DELLA ZONA MARGINALE EXTRANODALE PRIMITIVO GASTRICO..	<b>Errore. Il segnalibro non è definito.</b>
16.	LINFOMI DIFFUSI A GRANDI CELLULE B (DLBCL) .....	99
17.	LINFOMI DIFFUSI A GRANDI CELLULE B PRIMITIVI DELL'OSSO PBoL .....	108
18.	LINFOMI DIFFUSI A GRANDI CELLULE B PRIMITIVI DEL TESTICOLO - PTL .....	108
19.	LINFOMI DIFFUSI A GRANDI CELLULE B PRIMITIVI DELLA MAMMELLA - PBL.....	109
20.	LINFOMA NON HODGKIN MANTELLARE (MCL).....	110
21.	LINFOMA DI BURKITT.....	110
22.	PRIMARY MEDIASTINAL (THYMIC) LARGE B-CELL LYMPHOMA (PMBCL) (LINFOMA B PRIMITIVO DEL MEDIASTINO) .....	119
23.	PRIMARY DIFFUSE LARGE LARGE B-CELL LYMPHOMA (PCNSL) (LINFOMA B PRIMITIVO DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE) .....	121
24.	NEOPLASIE MIELODISPLASTICHE .....	124
25.	NEOPLASIE MIELODISPLASTICHE/MIELOPROLIFERATIVE.....	134
26.	LEUCEMIE MIELOIDI ACUTE NON PROMIELOCITICHE .....	136
27.	LEUCEMIE ACUTE PROMIELOCITICHE .....	143
28.	LEUCEMIE ACUTE LINFOBLASTICHE PHILADELPHIA NEGATIVE .....	146
29.	LEUCEMIE ACUTE LINFOBLASTICHE PHILADELPHIA POSITIVE .....	150
30.	LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA.....	151
31.	NEOPLASIE MIELOPROLIFERATIVE PHILADELPHIA NEGATIVE .....	162
32.	LEUCEMIA MIELOMONOCITICA CRONICA .....	168
33.	MASTOCITOSI.....	170

<b>ASST Ovest Milanese</b>	<b>PROCEDURE OPERATIVE in EMATOLOGIA</b>	<b>PAP113</b> Rev5 Pag. 3 di 243
SC Ematologia		

34.	ANEMIA EMOLITICA AUTOIMMUNE .....	173
35.	ITP: TROMBOCITOPENIA AUTOIMMUNE .....	182
36.	NEUTROPENIA FEBBRILE .....	196
37.	APPENDICI.....	201
	APPENDICE A. Lugano Staging System.....	201
	APPENDICE B. Criteri per la definizione del Tumor Burden.....	202
	APPENDICE C. Criteri di risposta al trattamento PET-CT-guided e CT-guided.....	203
	APPENDICE D. Numero di sedi nodali in accordo a FLIPI, GHSG e EORTC .....	204
	APPENDICE E. Valutazione Geriatrica Multidimensionale: criteri per la definizione di pazienti FIT, UNFIT e FRAIL.....	205
	APPENDICE F. Valutazione delle attività di base della vita quotidiana ( <i>Activity of Daily Living</i> ) ADL .....	206
	APPENDICE G. Valutazione di dipendenza nelle attività strumentali di vita quotidiana ( <i>Instrumental Activity of Dayly Living</i> ) IADL.....	207
	APPENDICE H. Valutazione dell'indice di comorbidità (Cumulative Illness Rating Scale) CIRS.....	208
	APPENDICE I. Associazioni di terapia eradicante per H. pylori.....	209
	APPENDICE L. Schemi di Chemioterapia LLC-linfomi, focus e interazioni farmcologiche farmaci LLC .....	210
	APPENDICE M. Terapia di supporto .....	222
	APPENDICE N. Follow-up a lungo termine & delega al MMG .....	224
	APPENDICE O. Lettera Cortisone.....	229
	APPENDICE P: PROFILASSI E TRATTAMENTO SINDROME DA LISI TUMORALE .....	230
	APPENDICE Q - Valutazione del rischio cardiovascolare terapia-relato nei pazienti oncoematologici .....	234

# 1. MIELOMA MULTIPLO

Figura 1. Algoritmo di inquadramento di una gammopatia monoclonale



## INQUADRAMENTO GAMMAPATIE MONOCLONALI IgG/IgA

**Modello di stratificazione del rischio di trasformazione della MGUS basato su 3 fattori (Rajkumar SV et al, Blood 2005;106:812):**

- livello iniziale di CM  $\geq 1.5$  g/dl
- l'isotipo IgA o IgM
- alterato rapporto delle catene leggere libere sieriche kappa/lambda

Sulla base dell'assenza o della presenza di uno o più dei sopra riportati fattori sono riconoscibili MGUS con diverso rischio di progressione a 20 anni

Categoria di rischio	Fattori di Rischio	Probabilità (%) di progressione a 20 anni
Alto	3	58
Intermedio/alto	2	37
Intermedio/basso	1	21
Basso	0	5

### Gestione gammopatie monoclonali IgG e IgA

**Esami ematici e urinari di valutazione iniziale:** Emocromo con formula leucocitaria, Creatinina, Transaminasi, Proteine totali, Calcio, Acido urico, Elettroforesi proteica, Immunofissazione sierica e urinaria, IgG-IgA-IgM, Catene leggere libere sieriche e ratio FLC, Proteinuria di 24h, NT-proBNP, telopeptide C terminale

- **Gammopatia monoclonale basso rischio o intermedio/basso a bassa concentrazione (CM < 1.5 g/dl e FLCr<8)** -> non accertamenti di II livello
- **Da affidare al medico di famiglia (vedi lettera pag. 32)**

**Follow-up a 6 e poi ogni 12 mesi dal Curante** (emocromo, creatinina, calcio, elettroforesi proteine, IgG IgA IgM, Catene leggere libere sieriche e ratio FLC proteinuria 24h, IF urine, NTproBNP).

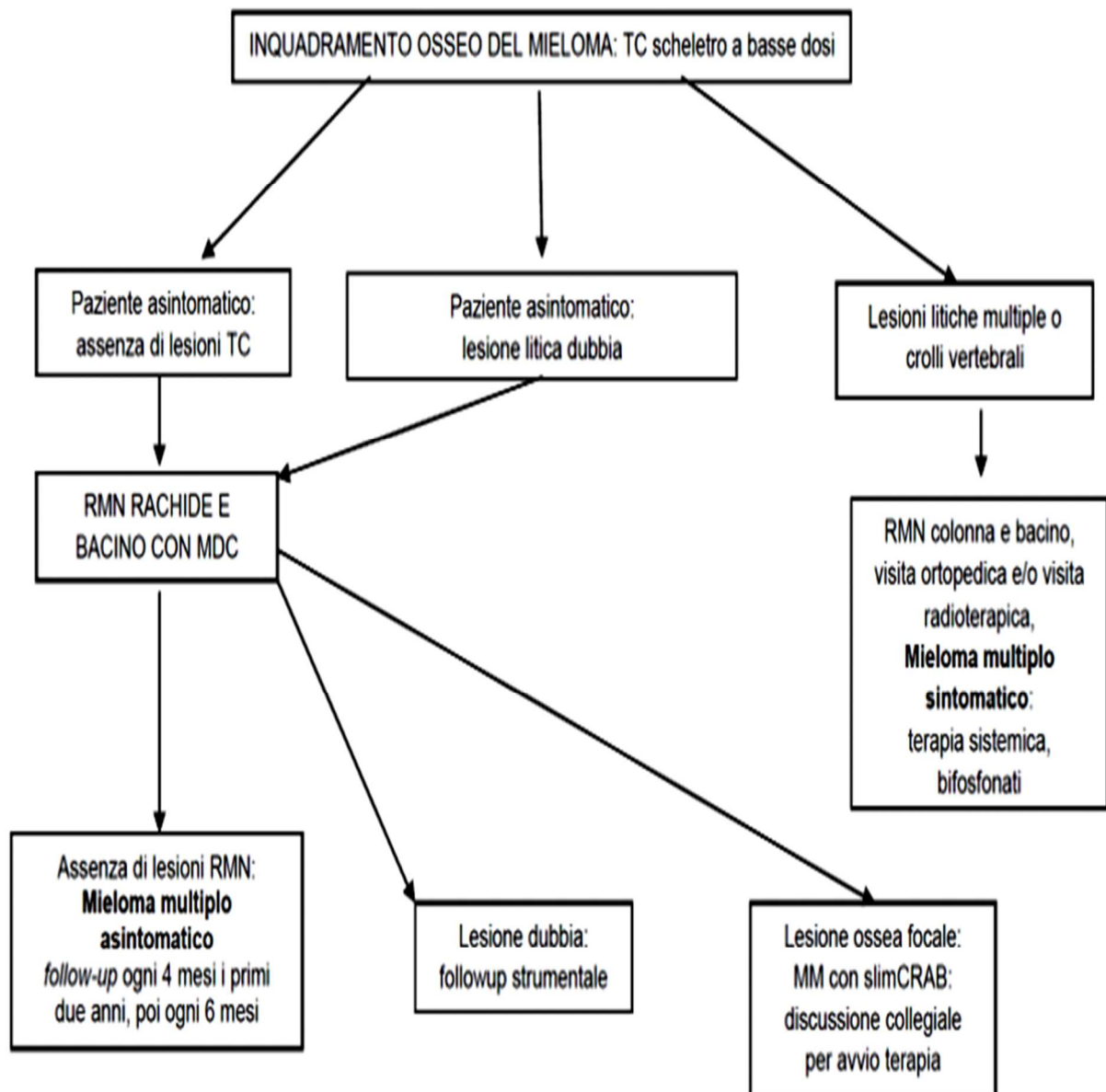
- **Gammopatia monoclonale a rischio intermedio/basso ad alta concentrazione (CM > 1.5 g/dl e FLCr>8), intermedio/alto o alto rischio**  
-> valutazione midollare e TAC.  
Se BMPC < 10% e assenza di CRAB, confermata MGUS, quindi **follow-up a 6 e 12 mesi e poi annuale presso il nostro ambulatorio**  
Se BMPC  $\geq 10\%$ , vedi SMM/MM

**N.B: in caso di MGUS a bassa concentrazione (IgA, IgG o IgM < 1.5 g/dl; rapporto FLC < 8) ed assenza di sintomi, è possibile evitare l'esecuzione dell'aspirato midollare e/o biopsia ossea e degli esami di "imaging" alla diagnosi (Go RS & Rajkumar VS. Blood 2018;131:163).**

Valutazione diagnostica:

- **Esami ematici e urinari:** Emocromo con formula leucocitaria, Creatinina, Transaminasi, Bilirubina totale, Fosfatasi alcalina, Proteine totali, Albumina, Siero  $\beta 2$ -microglobulina, LDH, Calcio, Acido urico, Elettroforesi proteica, Immunofissazione sierica e urinaria, IgG-IgA-IgM, Catene leggere libere sieriche e ratio FLC, esame urine, Proteinuria di 24h, PT, PTT, NT-proBNP, telopeptide C terminale  
Elettroforesi proteine urinarie solo in casi selezionati (es. se discrepanza fra catene sieriche e proteinuria)
- **Esami radiologici/strumentali:**  
TC TOTAL BODY senza mdc con setting osseo (cranio, collo, torace, addome completo, femori bilat, omeri bilat). MRI colonna + bacino con mdc se dubbio diagnostico o clinico  
PET se sospetto plasmocitoma o malattia extramidollare
- **Esami istologici:** Aspirato midollare, citogenetica e FISH, BOM se citopenie o sospetto amiloidosi
- **Grasso periombelicale:** se sospetto di amiloidosi AL inviare il paziente presso Centro Amiloidosi di Pavia
- **Valutazione nefrologica per eventuale biopsia renale** se IF urine negativa e proteinuria selettiva non fisiologica (albuminuria). In casi selezionati è possibile eseguire dosaggio catene leggere libere urinarie kappa e lambda

## Algoritmo di inquadramento e monitoraggio della malattia ossea nei pazienti con mieloma multiplo



### CRITERI DIAGNOSTICI IMWG:

#### MGUS non-IgM

Tutti i 3 criteri:

- CM IgG o IgA < 3 g/dl
- infiltrato plasmacellulare clonale midollare < 10%
- Assenza di eventi che definiscono MM sintomatico/attivo

#### Mieloma Multiplo Smoldering

Entrambi i criteri:

- CM IgG o IgA  $\geq$  3 g/dl o componente monoclonale urinaria  $\geq$  500 mg/24h e/o infiltrato plasmacellulare clonale midollare 10-60%
- Assenza di eventi che definiscono MM sintomatico/attivo

**1) Stratificazione del rischio di evoluzione a MM sintomatico: Criteri della Mayo Clinic 2018 (altrimenti detti criteri "2-20-20") (Lakshman A, et al. Blood Cancer J. 2018; 8:59)**

- 1) Componente monoclonale sierica > 2 g/dL
- 2) Rapporto CLL > 20 (coinvolta/indenne)
- 3) Infiltrato plasmacellulare midollare > 20%

Categoria di rischio	N. criteri	mPFS (mesi)	Progressione a 2 anni (%)
Basso	0	110	10
Intermedio	1	68	26
Alto	2-3	29	47

**2) Stratificazione del rischio di evoluzione a MM sintomatico: Criteri dell'IMWG" (Mateos MV et al. Blood Cancer J. 2020; 10:102)**

- 1) Rapporto delle CLL
- 2) Entità della CM sierica (g/dl)
- 3) Plasmacellule midollari (%)
- 4) Anomalie citogenetiche in FISH (\*definite dalla presenza di uno o più tra: del 17p, t (4;14), del 13q, +1q)

Criteri	0 punti	2 punti	3 punti	4 punti	5 punti	6 punti
Rapporto CLL	0-10	11-25	26-40	--	> 40	--
CM, g/dL	0-1.5	--	1.6-2.9	> 3	--	--
Plasmacellule midollari (%)	0-15%	16-20%	21-30%	--	31-40%	>40%
FISH*	NO	Si	--	--	--	--

Categoria di rischio	Punteggio	Probabilità (%) di progressione a 2 anni	% pazienti
Alto	>12 punti	72.5	7.4
Intermedio/alto	9-12 punti	51.1	19.2
Intermedio/basso	5-8 punti	26.2	38.3
Basso	0-4 punti	3.8	35.0

**Mieloma multiplo:**

- infiltrato plasmacellulare clonale midollare ≥ 10%

**1. criteri CRAB così definiti:**

- ipercalcemia: calcemia ≥11 mg/dl
- compromissione renale: creatininemia ≥ 2 o clearance creatinina <40 mmol/min
- anemia: Hb<10 g/dl o riduzione di almeno 2 g rispetto al limite inferiore di normalità
- lesioni ossee: uno o più lesioni litiche su RX, TC, RM o TC-PET

**2. biomarkers di malignità identificati dall'IMWG così definiti (slim CRAB)**

- ➔ plasmacellule monoclonali midollari ≥ 60%
- ➔ ≥ 1 lesione ossea focale di dimensioni maggiori di 5 mm con MRI
- ➔ Involved:uninvolved FLC ratio ≥ 100

## Stadiazione Mieloma Multiplo

Stadiazione Durie & Salmon	Secondo International Staging System	R-ISS
<b>Stadio I</b> Hb > 10 g/dl Calcio sierico < 10.5 mg/dl Scheletro normale IgG < 5 g/dl o IgA < 3 g/dl Bence Jones proteinuria < 4 g/24 h	<b>Stadio I</b> Beta2-M < 3.5 mg/dl e albumina ≥ 3.5 g/dl (sopravvivenza mediana: 60 mesi)	<b>Stadio I</b> ISS stadio I, CA a rischio standard con FISH e LDH nella norma
<b>Stadio II</b> Nessun adattamento allo stadio I e III	<b>Stadio II</b> Beta2-M < 3.5 mg/dl e albumina < 3.5 g/dl <i>oppure</i> Beta2-M ≥ 3.5 mg/dl e < 5.5 mg/dl (sopravvivenza mediana: 44 mesi)	<b>Stadio II</b> Stadio R-ISS diverso da I o III
<b>Stadio III</b> Una o più delle seguenti condizioni: Hb < 8,5 g/dl Calcemia > 12 mg/dl Più di 3 lesioni ossee IgG > 7 g/dl, IgA > 5 g/dl Bence Jones proteinuria > 12 g/24 h	<b>Stadio III</b> Beta2-M ≥ 5.5 mg/dl (sopravvivenza mediana: 29 mesi)	<b>Stadio III</b> Stadio ISS III e almeno uno tra CA ad alto rischio e LDH alta
<b>Sottostadio</b> A. Creatininemia < 2 mg/dl B. Creatininemia > 2 mg/dl		Citogenetica ad alto rischio: del (17p) t(4;14) t(14;16)

## R-2 ISS (D'Agostino, et al; JCO, 2022)

Fattori di rischio	Punteggio
ISS 2	1
ISS 3	1.5
DEL 17P	1
LDH alto	1
t(4;14)	1
1 q+ (1q gain (three copies of 1q) or amplification (≥ four copies of 1q))	0.5
<b>Gruppo</b>	<b>Punteggio totale</b>
Basso (I)	0
Basso-intermedio (II)	0.5-1
Intermedio-alto (III)	1.5-2.5
Alto (IV)	3-5

## Leucemia plasmacellulare

Entrambi i criteri:

- Criteri diagnostici per MM
- Presenza del 5% o più plasmacellule allo striscio di sangue periferico

**FOLLOW-UP:** emocromo, creatinina, calcio, elettroforesi proteine, IgG IgA IgM, FLC siero, IF urine se negativa, proteinuria 24h, BNP, telopeptide C terminale. Esami strumentali se insorgenza di sintomi.

### **MGUS/componente monoclonale non basso rischio, paziente asintomatico**

**Stabile rispetto a controlli precedenti** → prosegue controlli senza ulteriori approfondimenti (no TC, no midollo): *follow-up* ogni 6 mesi per il primo anno, poi annuale con esami

**NON stabile rispetto a controlli precedenti** (es. aumento CM, aumento entità alterazione FLC/comparsa alterazione FLC) → esegue esami di approfondimento se non già eseguiti (TC, midollo), se già eseguiti non ripete ma *follow up* più ravvicinato (3-4 mesi)

- **Se MM smoldering a rischio basso (criteri 2-20-20):** *follow-up* con esami ematici ogni 3-4 mesi il primo anno, poi ogni 6-12 mesi. Se dopo 5 anni SMM stabile, controllo ogni 12 mesi

- **Se MM smoldering a rischio intermedio (criteri 2-20-20):** *follow-up* con esami ematici ogni 3-4 mesi i primi due anni, poi ogni 6 mesi

- **Se MM smoldering ad rischio alto (criteri 2-20-20):** *follow-up* con esami ematici ogni 2-3 mesi. Se dopo 5 anni SMM stabile, controllo ogni 6 mesi.

- **Se MM con slim CRAB con CM o FLC ratio non progressivo:** discutere collegialmente e con il paziente indicazione a trattamento, *follow-up* ogni 2 mesi con esami ematici
- GPO e eventuale valutazione per **amiloidosi** c/o Centro Amiloidosi Pavia se proteinuria, IF urine+ e NT pro-BNP alterato
- **Valutazione nefrologica per eventuale biopsia renale** se IF urine negativa e proteinuria selettiva non fisiologica (albuminuria)

### **Mieloma sintomatico: esami specifici per una terapia sistemica**

- Esami ematici: esame emocromocitometrico, creatinina, clearance della creatinina, azotemia, calcemia, LDH, beta2microglobulina, elettroforesi delle siero-proteine, immunofissazione sierica ed urinaria, dosaggio delle catene leggere libere sieriche kappa e lambda, dosaggio immunoglobuline G, A, M, dosaggio della proteinuria totale delle 24 ore, funzionalità epatica (AST, ALT, GGT, ALP, bilirubina), acido urico, PCR, albuminuria e/o elettroforesi proteine urinarie, NTproBNP, Troponina I, Vitamina D, PTH, telopeptide C terminale, Sierologie per HBV, HCV, HIV). Striscio di sangue periferico.
- Aspirato midollare per:
- Morfologia
- Immunofenotipo
- FISH: 13q-, 17p-, 1q+, 1p-, t(4;14); t(14;16), t (11:14) (è fortemente raccomandato nei pazienti giovani/candidato a trapianto, nei restanti pazienti e nei casi di recidiva andrà valutata la necessità di effettuare nuovo pannello FISH caso per caso in base ad età, caratteristiche di malattia e programma terapeutico)
- BOM solo nei casi selezionati (es. aspirato midollare non significativo, citopenie, sospetta amiloidosi)
- Citogenetica tradizionale su sangue midollare: **non è indicata salvo casi particolari** (esempio, nel caso di sospetto di concomitante mielodisplasia).
- Esami radiologici/strumentali: TC TOTAL BODY senza mdc con setting osseo (cranio, collo, torace, addome completo, femori bilat, omeri bilat). MRI colonna + bacino con mdc se dubbio diagnostico o clinico o RMN Whole body con tecnica diffusion. PET se sospetto plasmocitoma o malattia extramidollare
- ECG, ecocardiogramma, PFR + DLCO pre daratumumab in pazienti con malattia polmonare
- OPT e visita odontoiatrica/maxillo facciale ed eventuale bonifica in previsione di Bifosfonati e/o autotrapianto
- Visita ortopedica o neurochirurgica se crolli vertebrali o fratture o compressione midollare
- Visita specialistica cardiologica, pneumologica ecc. se presenti comorbidità di rilievo al momento della terapia
- Visita nefrologica in caso di insufficienza renale, eventuale valutazione per sedute emodialitiche
- Terapista del Dolore per impostare il trattamento analgesico in particolare nelle fasi iniziali o di progressione di malattia prima che il trattamento specifico porti come generalmente accade ad una graduale risoluzione della sintomatologia dolorosa.
- Radioterapista in caso di plasmocitoma solitario o, nel MM, in presenza di compressione midollare o di voluminosi plasmocitomi sintomatici o di singole lesioni sintomatiche.
- Fisiatra per impostare un programma riabilitativo in caso di deficit motori o di prolungato allettamento.
- Valutazione geriatrica e **Frailty Score: [www.myelomafrailtyscore.calculator.net](http://www.myelomafrailtyscore.calculator.net)**

### **Follow-up dopo terapia/in corso di terapia continuativa:**

Visita ogni 2-3 mesi con esami ematici (emocromo, creatinina, calcio, elettroforesi proteine, IgG IgA IgM, FLC siero, IF urine, proteinuria 24h, BNP, telopeptide C terminale). Se pregressa malattia ossea effettuare TAC totalbody/RMN di controllo ogni 12-18 mesi in casi selezionati o se insorgenza di sintomi o se incremento del telopeptide C terminale oppure alla progressione. Ripetere PET se effettuata pretrattamento (3 mesi dopo il trapianto autologo)

Pazienti in terapia con Lenalidomide (mantenimento, I o II linea): esami e visita ogni mese per i primi 6 mesi, poi visite ed esami completi ogni 2 mesi con controllo intermedio emocromo

Rivalutazione midollare:

- a fine trattamento post trapianto autologo nei pazienti in VGPR, CR, sCR
- prima di ritrattamento in 1° recidiva nei pazienti in cui è indicata ripetizione FISH

## Criteria di risposta al trattamento

CRITERI DI RISPOSTA	CRITERI
<b>CR</b>	Negatività IF siero ed urine e Plasmacellule midollari clonali <5%; Pz con malattia misurabile solo su FLC normalizzazione di FLC ratio e Plasmacellule < 5%
<b>sCR</b>	CR + FLC ratio di norma
<b>CR immunofenotipica</b>	sCR + assenza di Plasmacellule midollari fenotipicamente aberranti analizzate in citofluorimetria multiparametrica
<b>mCR</b>	CR + negatività della PCR allele specifica
<b>VGPR</b>	Elettroforesi negativa con persistenza di positività all'IF o riduzione ≥ del 90% della CM + CM urinaria < 100 mg/24h; nei pz con malattia misurabile solo su livello sierico di FLC è richiesta una riduzione >90% fra catena coinvolta e non coinvolta
<b>PR</b>	Riduzione ≥ 50% della mCM sierica e riduzione della CM urinaria ≥ 90% o < 200 mg/24h; se CM sierica ed urinaria non misurabili, ≥ 50% decremento della differenza tra involved e uninvolved FLC; se CM sierica, urinaria e FLC sierica non misurabili, ≥ 50% infiltrazione plasma cellulare midollare se presenza di plasmocitoma, ≥ 50% decremento delle sue dimensioni
<b>SD</b>	Non criteri per CR-VGPR-PR o PD
<b>PD</b>	Aumento del 25% dal valore migliore di risposta associato a: CM sierica incremento assoluto ≥ 0.5 g/dL o incremento CM ≥ 1 g/dL se CM iniziale ≥ 5g/dL; CM urinaria incremento ≥ 200 mg/24h; solo nei pz senza livelli misurabili di CM: differenza tra involved e uninvolved FLC >10%; se anche FLC non misurabili valutare % plasmacellule midollari comparsa di ipercalcemia, comparsa di nuove lesioni litiche

## Definizione della ricaduta in base ai criteri del Multiple Myeloma Working Group

Categoria	Criterio
<b>Progressione</b>	Aumento >25% dal nadir di CM sierica e CM urinaria Se la CM non è misurabile, aumento >10 mg/dl delle catene leggere libere sieriche <b>Comparsa di nuove lesioni ossee o incremento delle precedenti,</b> <b>Comparsa o aumento volumetrico di plasmocitomi dei tessuti molli</b> <b>Ipercalcemia</b>
<b>Ricaduta clinica</b>	Comparsa di almeno una manifestazione riconducibile ai criteri CRAB: <b>Nuove lesioni ossee o incremento delle precedenti, comparsa o aumento volumetrico di plasmocitomi dei tessuti molli</b> <b>Ipercalcemia</b> <b>Riduzione dell'emoglobina &gt;2 g/dl</b> <b>Aumento della creatininemia &gt;2 mg/dl</b>

In grassetto i criteri secondo i quali è necessario iniziare il trattamento.

## TERAPIA

Se confermata la diagnosi di Mieloma Multiplo (secondo criteri IMWG) il paziente viene avviato a terapia mirata in indicazione differenziata per **Frailty Score**:

**Frailty Score: [www.myelomafrailtyscore.calculator.net](http://www.myelomafrailtyscore.calculator.net)**

FIT (SCORE = 0)

UNFIT /INTERMEDIATE-FITNESS (SCORE = 1)

FRAIL (SCORE ≥ 2)

### **Terapia di prima linea in pazienti candidabili a trapianto autologo**

Induzione standard:

→ DaraVTD 4 cicli per pazienti ≤ 65 anni (fino a 70 anni se fit)

Mobilizzazione: CICLOFOSFAMIDE 2 g/mq o G-CSF (V. PROCEDURE TRAPIANTO)

TRAPIANTO AUTOLOGO Condizionamento melphalan 200 mg/mq:

- UNA procedura nei pazienti > 65 anni

Consolidamento: DaraVTD 2 cicli (dopo 3 mesi post ASCT)

MANTENIMENTO POST TRAPIANTO: LENALIDOMIDE in continuo fino a progressione. Avvio entro 6 mesi post ASCT

### **Terapia di prima linea in pazienti non candidabile a trapianto autologo**

**Terapia di scelta: DaraRd** (nel paziente fit Lenalidomide 25 mg, nell'unfit Lenalidomide 15 mg)

Altre terapie per pazienti con controindicazioni a DaraRD:

- **DaraVMP**, VRD nei pazienti 65-75 aa (dal 3° ciclo bortezomib settimanale)
- **VMP, Rd** per pazienti > 80 anni o frail

### **Trattamento del mieloma recidivato II linea**

Trattamento del mieloma recidivato se criteri CRAB o raddoppio della M Component in un tempo ≤ 2 mesi.

La terapia di salvataggio si basa sull'impiego sequenziale dei farmaci attualmente disponibili.

La scelta dello schema terapeutico più appropriato viene effettuata dal medico in considerazione delle precedenti terapie effettuate dal paziente, delle sue condizioni cliniche generali, sull'evidenza di pregressa chemio-resistenza o pregresse tossicità (valutazione del rapporto sicurezza-efficacia)

- KRd
- ISATUXIMAB KD
- EloRD
- Rd
- KD
- DaraVD
- DaraRd
- IxaRd (solo se citogenetica sfavorevole)
- PVD
- DaraPd
- PAD
- VD
- Selinexor-Vd

### **Trattamento del mieloma recidivato III linea**

- Daratumumab
- Pd
- DaraPd
- IxaRd
- Isatuximab-Pd
- Elotuzumab-Pd

### **Trattamento del mieloma recidivato IV linea**

- Teclistamab
- Elranatamab (CNN)
- Talquetamab
- Ide-Cel
- Melflufen (compassionevole)

### **Trattamento del mieloma recidivato V linea**

- Selinexor-dex (penta-refrattari)

### **Terapia palliativa:**

Nei pazienti **FRAIL** e/o resistenti/refrattari ad alchilanti, inibitori del proteosoma, IMiDs o non candidabili a terapie attive l'approccio è rappresentato da "**PALLIATIVE CARE**" (**MP o CP per os**)

- **MP** (Melphalan 9 mg /m<sup>2</sup> OS dal giorno 1 al giorno 4, Prednisone 60 mg/m<sup>2</sup> OS dal giorno 1 al giorno 4)
- **MP low-dose** (Melphalan 2 mg a giorni alterni, Prednisone 25 mg a giorni alterni)
- **Ciclofosfamide** (50 mg 2 cp/die per 10 gg ogni 28 gg, Prednisone 25 mg die per 10 gg oppure 50 mg a giorni alterni)
- **Desametasone** 20 mg/settimana

### **INDICAZIONI RADIOTERAPIA NEL MIELOMA MULTIPLO**

- Ruolo antalgico
- Sterilizzazione sedi critiche a rischio di frattura (es. femore, rachide cervicale)
- Compromissione di strutture nervose (compressione midollare, delle radici spinali, dei nervi cranici generanti deficit)

### **TERAPIA DI SUPPORTO: APPENDICE M**

#### **BIFOSFONATI:**

**Zoledronato:** 4 mg (aggiustamento di dose per IRC) devono essere somministrati ogni 4 settimane in modo continuativo nei pazienti con malattia attiva e devono essere ripresi in caso di recidiva se sospesi nei pazienti che hanno ottenuto una risposta della malattia.

- Pz con malattia ossea: 1 somministrazione ogni 4 settimane per un anno, poi se malattia stabile ogni 3 mesi per un altro anno, dal 3° anno ogni 6 mesi
- Pz senza malattia ossea: 1 somministrazione ogni 3 mesi per 2 anni, poi stop
- Pz alla recidiva: 1 somministrazione ogni 2-3 mesi

Prima di iniziare la terapia: valutazione odontoiatrica con ortopantomica ed eventuale bonifica del cavo orale prima dell'inizio del trattamento, evitare estrazioni dentarie o interventi chirurgici del cavo orale durante il trattamento, igiene orale. Se necessaria sospensione per estrazioni dentarie o procedure invasive, sospendere 3 mesi prima e riprendere 3 mesi dopo. Prescrivere terapia antibiotica di profilassi (amoxicillina-ac. clavulanico) dal giorno prima a 3 gg dopo

Durante la terapia: Vitamina D 25000 U ogni 14 giorni

Se ipocalcemia carbonato di calcio

Se insufficienza renale grave (Clearance creatinina < 30): pamidronato 45 mg ev o Denosumab (in attesa di approvazione).

**Denosumab:** 120 mg sottocute ogni 4 settimane in modo continuativo nei pazienti con insufficienza renale (clearance creatinina < 60 ml/min).

Se necessario sospendere Denosumab (rischio di riduzione densità minerale ossea e incremento rischio di fratture):

- singola dose di Zoledronato 6 mesi dopo l'ultima somministrazione di Denosumab
- proseguire Denosumab ogni 6 mesi

Prima di iniziare la terapia: valutazione odontoiatrica con ortopantomica ed eventuale bonifica del cavo orale prima dell'inizio del trattamento, evitare estrazioni dentarie o interventi chirurgici del cavo orale durante il trattamento, igiene orale. Se necessaria sospensione per estrazioni dentarie o procedure invasive, sospendere 3 mesi prima e riprendere 3 mesi dopo. Prescrivere terapia antibiotica di profilassi (amoxicillina-ac. clavulanico) dal giorno prima a 3 gg dopo

Durante la terapia: Vitamina D 25000 U ogni 14 giorni e carbonato di calcio (incremento di ipocalcemia)

Non aggiustamenti di dose in caso di insufficienza renale grave (Clearance creatinina < 30)

#### **IPERCALCEMIA:**

- LIEVE < 12 mg/dl: bifosfonati
- MODERATA 12-15 mg/dl e grave >15 mg/dl:
- Idratazione ev (fisiologica 2000cc/mq/24h)
- Diuretici se necessari
- Terapia cortisonica ad alto dosaggio (desametasone 20-40 mg/die per 4 gg)
- Zoledronato (se clearance creatinina ≤ 30 ml/min DENOSUMAB 120 mg sc)

#### **INSUFFICIENZA RENALE:**

- Idratazione ev (fisiologica 2000cc/mq/24h)
- Diuretici se necessari
- Terapia cortisonica ad alto dosaggio (desametasone 20-40 mg/die per 4 gg)

- Zoledronato se ipercalcemia (se clearance creatinina  $\leq$  30 ml/min DENOSUMAB 120 mg sc)
- Iniziare la terapia appena possibile (Bortezomib)
- emodialisi

**ANEMIA:** La somministrazione di eritropoietina è raccomandata per i pazienti che dopo 1-2 mesi dall'inizio del trattamento presentano ancora valori di Hb  $<10$  g/dl.

Avviare subito la terapia nei pazienti con insufficienza renale

#### **SCHEMA CICLI DI TERAPIA MIELOMA MULTIPLO:**

Steroide associato a lenalidomide o DaraRd o Pd, etc: dal 12° mese riduzione, fino a sospensione nei pz in sCR

#### **VTD 4/6 cicli**

Velcade 1.3 mg/mq SC gg 1, 4, 8, 11 ogni 21 giorni

Thalidomide 50 mg/die per i primi 14 gg e poi incremento a 100 mg/die, da proseguire fino alla mobilizzazione

Desametasone 40 mg OS gg 1,2,3,4, 8,9,10,11 ogni 21 giorni

4/6 cicli complessivi ogni 21 giorni (28 giorni in scheda tecnica)

#### **DaraVTD 4 cicli di induzione + 2 cicli di consolidamento**

Daratumumab 1800 mg sc gg 1, 8,15, 22 per i primi 2 cicli di 28 gg, poi gg 1 e 15 cicli 3-6,

Velcade 1.3 mg/mq SC gg 1, 4, 8, 11 ogni 28 giorni

Thalidomide 50 mg/die per i primi 14 gg e poi incremento a 100 mg/die, da proseguire fino alla mobilizzazione

Desametasone 40 mg OS/EV gg 1,2,8,9,15,16,22,23 cicli 1-2, poi 40 mg OS/EV gg 1,2 e 20 mg OS/EV nei giorni 8,9,15,16 cicli 3-4, poi 20 mg gg 1,2,8,9,15,16 ciclo 5-6

Osservazione: 4h la prima somministrazione, 2h la seconda, 1 h dalla successiva

TS a fenotipo esteso prima del trattamento. DARA test x interferenze all'EFSP in MM IgGk CMV DNA ogni 3 mesi

#### **Lenalidomide MANTENIMENTO POST TRAPIANTO**

10 mg/die in continuo fino a progressione (dal II ciclo gg 1-21 ogni 28)

Avvio 3-6 mesi post ASCT

#### **DaraRd**

Daratumumab 1800 mg sc gg 1,8,15,22 per i primi 2 cicli di 28 gg, poi gg 1 e 15 cicli 3-6, poi solo day 1

Lenalidomide 25 mg/die OS gg 1-21 ogni 28 giorni

Desametasone 20 mg EV/OS gg 1,2,8,9,15,16,22,23 ogni 28 giorni cicli 1-2, gg1,2,8,15,16,22 cicli 3-6 gg 1,2,8,15,22 dal ciclo 7

Prednisone 25 mg gg 3 ciclo 1

Fino a recidiva/progressione o tossicità

Premedicazione: vedi schema di infusione

TS a fenotipo esteso prima del trattamento. DaRA test x interferenze all'EFSP in MM IgGk CMV DNA ogni 3 mesi

#### **DaraVMP**

Daratumumab 1800 mg sc gg 1,8,15,22,29,35 ciclo 1 di 42 gg, poi gg 1 e 22 cicli 2-9 di 42 gg, poi solo day 1 ogni 28 gg

Melphalan 9 mg/m<sup>2</sup> OS dal giorno 1 al giorno 4

Prednisone 60 mg/m<sup>2</sup> OS dal giorno 1 al giorno 4 cicli 1-9, 25 mg gg 2,9,16,23,30,36 ciclo 1, gg 23 dal ciclo 2 al ciclo 9, gg 2 dal ciclo 10 in poi

Desametasone 20 mg EV/OS gg 8,15,22,29,35 ciclo 1 di 42 gg, poi gg 22 cicli 2-9 di 42 gg, poi solo day 1 ogni 28 gg

Velcade 1,3 mg/m<sup>2</sup> SC gg: 1,4,8,11,22,25,29,32 ciclo 1, poi 1,8,22,29 ogni 42 gg ciclo 2-9.

Paziente FRAIL: monosettimanale dal 1° ciclo

#### **VRD**

Velcade 1.3 mg/mq SC gg 1, 4, 8, 11 ogni 21 giorni cicli 1-8

Desametasone 20 mg (10 mg se  $>$  75 anni) OS giorno di somministrazione di Velcade e giorno successivo

Lenalidomide 25 mg/die OS gg 1-14 ogni 21 giorni

Dal 9° ciclo solo Lenalidomide 25 mg 1 cp per 21 gg ogni 28 gg+Desametasone 40 mg/settimana

## **VMP**

Melphalan 9 mg/m<sup>2</sup> OS dal giorno 1 al giorno 4

Prednisone 60 mg/m<sup>2</sup> OS dal giorno 1 al giorno 4

Velcade 1,3 mg/m<sup>2</sup> SC gg: 1,4,8,11,22,25,29,32 ciclo 1 (pz > 70 aa) o cicli 1 e 2 (pz 65-70 aa) bisettimanale  
Poi monosettimanale 1,8,15,22 ogni 35 gg per un totale di 9 cicli.

Paziente FRAIL: monosettimanale dal 1° ciclo

## **RD**

Lenalidomide 25 mg/die OS gg 1-21 ogni 28 giorni

Desametasone 40 mg OS gg 1, 8, 15, 22 ogni 28 giorni

Fino a recidiva/progressione o tossicità

Paziente frail: Revlimid 10 mg

## **VD (4 cicli in I linea pazienti candidabili a trapianto, 8 cicli nel recidivato/refrattario)**

Bortezomib 1.3 mg/mq SC gg 1, 4, 8, 11

Desametasone 20 mg OS gg 1-2, 4-5, 8-9, 11-12

4 cicli da 21 giorni

## **KRD**

Carfilzomib 27 mg/mq EV cicli 1-12 gg 1-2 (solo 1°ciclo g1-2 dose 20mg/mq) -8-9-15-16 EV  
cicli 13-18 gg 1-2-15-16

Lenalidomide 25 mg/die OS gg 1-21 ogni 28 giorni fino a recidiva/progressione o tossicità

Desametasone 40 mg EV/OS gg 1, 8, 15, 22 ogni 28 giorni

## **ISATUXIMAB-KD**

Premedicazione: Dex 20 mg ev + Paracetamolo 1 g os + Trimeton 1 fl ev (per le prime 4 somministrazioni, poi Loratadina 1 cp)

Isa 10 mg/kg day 1, 8, 15, 22 nel ciclo 1, dal ciclo 2 day 1 e 15

Carfilzomib 20 mg/m<sup>2</sup> ev nei giorni 1 e 2 56 mg/m<sup>2</sup> nei giorni 8, 9, 15 e 16 del ciclo 1 56 mg/m<sup>2</sup> nei giorni 1, 2, 8, 9, 15 e 16 dei cicli successivi di ciascun ciclo di 28 giorni.

Desametasone di 20 mg e.v. nei giorni 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 (per os) e 23 (per os) di ciascun ciclo di 28 giorni.

## **Selinexor-Vd**

Selinexor 100 mg giorni 1-8-15-22-29 (La dose di selinexor non deve superare 70 mg/m<sup>2</sup> per dose).

Bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> sc giorni 1-8-15-22 ogni 35 giorni

Desametasone 20 mg nei giorni 1-2, 8-9, 15-16, 22-23, 29-30.

## **EloRD**

Elotuzumab 10 mg/kg day 1,8,15,22 per i primi 2 cicli, poi day 1 e 15

Lenalidomide 25 mg/die OS gg 1-21 ogni 28 giorni

Desametasone 40 mg OS gg 1, 8, 15, 22 ogni 28 giorni

Premedicazione: vedi schema di infusione

## **KD**

Carfilzomib 56 mg/mq EV cicli 1-12 gg 1-2 (solo 1°ciclo g1-2 dose 20mg/mq)-8-9-15-16 EV

Desametasone 20 mg EV/OS gg 1,2, 8,9, 15,16, 22,23 ogni 28 giorni

Fino a recidiva/progressione o tossicità.

## **DaraVD**

Daratumumab 1800 mg sc gg 1,8,15 per i primi 3 cicli di 21 gg, poi gg 1 cicli 4-8, poi solo gg 1 ogni 28 gg

Velcade 1,3 mg/mq SC gg: 1, 4, 8, 11, cicli 1-8

Desametasone 20 mg OS/EV gg 1,2,4,5,8,9,11,12,15 cicli 1-3, poi 20 mg OS/EV gg 1,2,4,5,8,9,11,12 cicli 4-8 poi 20 mg gg 1 dal ciclo 9

Prednisone 25 mg gg 3 e 16 ciclo 1, gg 16 cicli 2-3, gg 2 dal ciclo 9

Fino a recidiva/progressione o tossicità.

TS a fenotipo esteso prima del trattamento. DARA test x interferenze all'EFSP in MM IgGk CMV DNA ogni 3 mesi

## **PAD**

Velcade 1.3 mg/mq SC gg 1, 4, 8, 11 ogni 4 settimane  
Adriamicina liposomiale peghilata 20 mg/mq EV gg 1 e 4 ogni 4 settimane  
Desametasone 20 mg day 1, 4, 8, 11

## **IXAZOMIB-Rd**

In 2° linea SOLO se citog sfavorevole [del (17); t (4;14) o t (14;16)]  
IXAZOMIB 4 mg per os day 1-8-15  
Lenalidomide 25 mg/die OS gg 1-21 ogni 28 giorni  
Desametasone 40 mg OS gg 1, 8, 15, 22 ogni 28 giorni  
Cicli ogni 28 giorni, da proseguire fino ad un massimo di 24 cicli

## **PVD**

Velcade 1.3 mg/mq SC gg 1, 4, 8, 11 ogni 21 giorni cicli 1-8, gg 1, 8 dal ciclo 9  
Desametasone 20 mg (10 mg se > 75 anni) OS giorno di somministrazione di Velcade e giorno successivo  
Pomalidomide 4 mg/die OS gg 1-14 ogni 21 giorni

## **ISATUXIMAB-POMALIDOMIDE-DESAMETASONE**

Isatuximab 10 mg/kg ciclo 1, gg 1, 8, 15, 22, dal ciclo 2 gg 1,15  
Pomalidomide 4 mg 1 cp per 21 gg ogni 28 giorni  
Desametasone 40 mg OS gg 1, 8, 15, 22 ogni 28 giorni (20 mg nei pazienti>75 anni)  
Premedicazione: vedi schema infusione  
TS a fenotipo esteso prima del trattamento. DaRA test x interferenze all'EFSP in MM IgGk CMV DNA ogni 3 mesi

## **DARATUMUMAB-POMALIDOMIDE-DESAMETASONE**

Daratumumab 1800 mg gg 1,8,15,22 per i primi 2 cicli di 28 gg, poi gg 1 e 15 cicli 3-6, poi solo gg1  
Pomalidomide 4 mg 1 cp per 21 gg ogni 28 giorni  
Desametasone 40 mg OS gg 1, 8, 15, 22 ogni 28 giorni (20 mg nei pazienti>75 anni)  
Premedicazione: vedi schema infusione  
TS a fenotipo esteso prima del trattamento. DaRA test x interferenze all'EFSP in MM IgGk CMV DNA ogni 3 mesi

## **DARATUMUMAB monoterapia**

Daratumumab 1800 mg gg 1,8,15,22 per i primi 2 cicli di 28 gg, poi gg 1 e 15 cicli 3-6, poi solo gg1  
Desametasone 20 mg OS gg 1, 8, 15, 22 ogni 28 giorni  
Fino a recidiva/progressione o tossicità.  
Premedicazione: vedi schema di infusione  
TS a fenotipo esteso prima del trattamento. DIRA test x interferenze all'EFSP in MM IgGkCMV DNA ogni 3 mesi

## **POMALIDOMIDE - DESAMETASONE**

POMALIDOMIDE 4 mg/die OS gg 1-21 ogni 28 giorni  
Desametasone 40 mg OS gg 1, 8, 15, 22 ogni 28 giorni  
Fino a recidiva/progressione o tossicità. Profilassi: EBPM per 4 mesi poi ASA

## **EloPD**

Elotuzumab 10 mg/kg day 1,8,15,22 per i primi 2 cicli, poi 20 mg/kg day 1 dal ciclo 3 in poi  
Pomalidomide 4 mg/die OS gg 1-21 ogni 28 giorni  
Desametasone 40 mg OS gg 1, 8, 15, 22 ogni 28 giorni (20 mg nei pazienti >75 anni)  
Fino a recidiva/progressione o tossicità  
Premedicazione: vedi schema di infusione

## **Melfufen (compassionevole)**

Melflufen 40 mg ev ogni 28 giorni,  
Desametasone 40 mg nei giorni 1-8-15-22

## **Teclistamab**

Teclistamab 1,5 mg/kg s.c. ogni settimana, precedute da dosi graduali di 0,06 mg/kg e 0,3 mg/kg (gg 1 e 3 della prima settimana). Pazienti che hanno ottenuto una remissione completa o migliore per almeno 6 mesi, somministrazione ogni 2 settimane

Premedicazione nelle prime 3 dosi incrementali o nei pz che hanno sviluppato CRS: desametasone 16 mg ev + Clorfenamina 1 fl ev + Paracetamolo 1000 mg ev

### **Elranatamab (CNN)**

Elranatamab 12 mg sc gg 1 e 32 mg gg 4 della prima settimana, 76 mg sc alla settimana nelle settimane 2-24, 76 mg sc ogni 2 settimane nelle settimane dalla 25 in poi se ottenuta risposta al trattamento  
Premedicazione nelle prime 3 dosi incrementali o nei pz che hanno sviluppato CRS: desametasone 16 mg ev + Clorfenamina 1 fl ev + Paracetamolo 1000 mg ev

### **Talquetamab**

Talquetamab 0.4 mg/kg s.c. ogni settimana o 0.8 mg/kg ogni 2 settimane, precedute da dosi graduali di 0.01 mg/kg gg1, 0.06 mg/kg gg 3, 0.4 mg/kg gg 5 (0.8 mg/kg gg7 se schedula bisettimanale) della prima settimana.  
Premedicazione nelle prime 3 dosi incrementali o nei pz che hanno sviluppato CRS: desametasone 16 mg ev + Clorfenamina 1 fl ev + Paracetamolo 1000 mg ev

### **Ide-cel presso Centri di riferimento**

#### **Selinexor-desametasone**

Selinexor 80 mg giorni 1-3 di ogni settimana (La dose di selinexor non deve superare 70 mg/m<sup>2</sup> per dose). Desametasone 20 mg nei giorni 1-3 di ogni settimana.

#### **BELANTAMAB MAFODOTIN (non in commercio)**

2.5 mg/kg EV, ogni 21 giorni

Visita oculistica prima dei Cicli I, II, III, poi se insorgenza di sintomi

Controllo intermedio emocromo per conta piastrinica.

Se tossicità ridurre dosaggio a 1,9 mg/kg e/o incrementare la durata del ciclo (fino a 6 settimane)

#### **In casi selezionati**

##### **CHOD**

Ciclofosfamide 750 mg/mq ev

Doxorubicina 50 mg/mq ev

Vincristina 1,4 mg/mq

Desametasone 40 mg OS/EV gg 1,8,15

6 cicli di 21 gg

##### **HYPERCVAD A**

Ciclofosfamide 300 mg/mq ev x 2/die gg 1,2,3

Doxorubicina 50 mg/mq ev g 4

Vincristina 1,4 mg/mq gg 4,11

Desametasone 8 mg EV gg 1-4,11-14

Ogni 21-28 gg

#### **Aggiustamenti dei dosaggi dei farmaci sulla base della fitness**

## Treatment adjustment based on patient fitness

Frailty Index Risk Factor			
IMWG frailty index	0	1	1+grade 3-4 hematological AE $\geq 2$
R-MCI	1-3	4-6	7-9
<b>Prednisone</b>	2 mg/kg days 1-4 of a 4-6 week cycle 60mg/m <sup>2</sup> days 1-4 of a 6 week Cycle	1 mg/kg days 1-4 of a 4-6 week cycle 30mg/m <sup>2</sup> days 1-4 of a 6 week cycle	0.3-0.5 mg/kg days 1-4 of a 4-6 week cycle 10-15mg/m <sup>2</sup> days 1-4 of a 6 week cycle
<b>Dexamethasone</b>	40mg day 1, 8, 15, 22 of a 28-day cycle	20mg day 1, 8, 15, 22 of a 28-day cycle	10mg day 1, 8, 15, 22 of a 28-day cycle
<b>Melphalan</b>	0.25 mg/kg days 1-4 of a 4-6 week cycle 9 mg/ m <sup>2</sup> days 1-4 of a 6 week cycle	0.18 mg/kg days 1-4 of a 4-6 week cycle 7.5mg/m <sup>2</sup> days 1-4 of a 6 week cycle	0.13 mg/kg days 1-4 of a 4-6 week cycle 5 mg/ m <sup>2</sup> days 1-4 of a 6 week cycle
<b>Talidomide</b>	100 (200) mg/day	50 (100) mg/day	50mg qod (50 mg/day)
<b>Lenalidomide</b>	25mg days 1-21 of a 28-day cycle	15mg days 1-21 of a 28-day cycle	10mg days 1-21 of a 28-day cycle
<b>Pomalidomide</b>	4mg days 1-21 of a 28-day cycle	3mg days 1-21 of a 28-day cycle	2mg days 1-21 of a 28-day cycle
<b>Bortezomib</b>	1.3mg/m <sup>2</sup> twice weekly Day 1, 4, 8, 11 every 3 weeks	1.3mg/m <sup>2</sup> once weekly Day 1, 8, 15, 22 every 5 weeks	1.0mg/m <sup>2</sup> once weekly Day 1, 8, 15, 22 every 5 weeks
<b>Carfizomib</b>	20mg/m <sup>2</sup> day 1, 2, 8, 9, 15, 16 cycle 1, 27mg/m <sup>2</sup> cycle 2 every 3 weeks	20mg/m <sup>2</sup> cycle 1   27mg/m <sup>2</sup> cycle 2, day 1, 8, 15, every 3 weeks	20mg/m <sup>2</sup> day 1, 8, 15, every 4 (5) weeks
<b>Ixazomib</b>	4mg day 1, 8, 15, every 4 weeks	3mg day 1, 8, 15, every 4 weeks	2.3mg day 1, 8, 15, every 4 weeks
<b>Panobinostat</b>	20mg day 1, 3, 5, 8, 10, 12 every 4 weeks	15mg day 1, 3, 5, 8, 10, 12 every 4 weeks	10mg day 1, 3, 5, 8, 10, 12 every 5 weeks
<b>Daratumumab and Elotuzumab</b>	No dose adjustment required		

Modificata da Zweegman S et al, Curr Opin Oncol 2017

IMWG frailty index: [www.myelomafrailtycalculator.net](http://www.myelomafrailtycalculator.net)

## Aggiustamenti dei dosaggi dei farmaci sulla base dell'insufficienza renale (Dimopoulos, Lancet Oncol, 2023)

	Creatinine clearance				On dialysis
	≥60 mL/min	30-59 mL/min	15-29 mL/min	<15 mL/min	
Dexamethasone (orally or intravenously)	20-40 mg	No dose modification needed	No dose modification needed	No dose modification needed	No dose modification needed
Melphalan	0.15-0.25 mg/kg per day orally; high dose: 200 mg/m <sup>2</sup> intravenously	Reduction by 25% orally; high dose: 140 mg/m <sup>2</sup> intravenously	Reduction by 25% orally; high dose: 140 mg/m <sup>2</sup> intravenously	Reduction by 50% orally; high dose: 140 mg/m <sup>2</sup> intravenously	Reduction by 50% orally; high dose: 140 mg/m <sup>2</sup> intravenously
Doxorubicin (intravenously)	According to regimen	No dose modification needed	No dose modification needed	No dose modification needed	No dose modification needed
Cyclophosphamide (orally or intravenously)	According to regimen	No dose modification needed	No dose modification needed	No dose modification needed*	No dose modification needed
Bortezomib (subcutaneously)	1.3 mg/m <sup>2</sup>	No dose modification needed	No dose modification needed	No dose modification needed	No dose modification needed
Carfilzomib (intravenously)	Loading dose/full dose: 20/27 mg/m <sup>2</sup> or 20/56 mg/m <sup>2</sup> or 20/70 mg/m <sup>2</sup>	No dose modification needed	No dose modification needed	No dose modification needed	No dose modification needed, after dialysis
Ixazomib (orally)	4 mg	4 mg	3 mg	3 mg	3 mg
Thalidomide (orally)	50-200 mg	No dose modification needed	No dose modification needed	No dose modification needed	No dose modification needed
Lenalidomide (orally)	25 mg per day	10 mg per day, can be increased to 25 mg per day if no toxicity occurs	15 mg every other day or 10 mg per day, can be increased to 15 mg per day if no toxicity occurs	5 mg per day, can be increased to 15 mg per day if no toxicity occurs	5 mg per day after dialysis, can be increased to 15 mg per day if no toxicity occurs
Pomalidomide (orally)	4 mg per day	No dose modification needed	No dose modification needed	No dose modification needed	No dose modification needed, after dialysis
Daratumumab	16 mg/kg intravenously or 1800 mg subcutaneously	No dose modification needed	No dose modification needed	No dose modification needed	No dose modification needed
Isatuximab (intravenously)	10 mg/kg	No dose modification needed	No dose modification needed	No dose modification needed	No dose modification needed
Elotuzumab (intravenously)	10 mg/kg	No dose modification needed	No dose modification needed	No dose modification needed	No dose modification needed
Belantamab mafodotin (intravenously)	2.5 mg/kg	No dose modification needed	Not determined yet	Not determined yet	Not determined yet
Selinexor (orally)	80 mg	No dose modification needed	No dose modification needed	Not determined yet	Not determined yet
Idecabtagene vicleucel (intravenously)	260-500 × 10 <sup>6</sup> CAR-positive, viable T cells	Not determined yet	Not determined yet	Not determined yet	Not determined yet
Ciltacabtagene autoleucel (intravenously)	0.5-1.0 × 10 <sup>6</sup> CAR-positive, viable T cells	Not determined yet	Not determined yet	Not determined yet	Not determined yet
Teclistamab (subcutaneously)	1.5 mg/kg	No dose modification needed with creatinine clearance >40 mL/min	Not determined yet	Not determined yet	Not determined yet
Venetoclax: off-label for patients with t(11;14)(q13;q32)	800 mg per day orally	No dose modification needed	No dose modification needed	Not determined yet	Not determined yet

There are several treatment regimens for each drug in terms of frequency and schedule, depending also on the treatment phase. CAR=chimeric antigen receptor. \*Monitor patients with severe renal impairment for toxicity. Decreased renal excretion in these patients might result in increased plasma concentrations of this drug and its metabolites, which could lead to increased toxicity.

**Table 4: Dose modifications for anti-myeloma drugs in patients with renal impairment**

## 2. PLASMOCITOMI SOLITARI

### CRITERI DIAGNOSTICI

Solitary plasmacytoma	All four criteria must be met <ul style="list-style-type: none"><li>• Biopsy-proven solitary lesion of bone or soft tissue with evidence of clonal plasma cells</li><li>• Normal bone marrow with no evidence of clonal plasma cells</li><li>• Normal skeletal survey and MRI (or CT) of spine and pelvis (except for the primary solitary lesion)</li><li>• Absence of end-organ damage such as hypercalcemia, renal insufficiency, anemia, or bone lesions (CRAB) that can be attributed to a lympho-plasma cell proliferative disorder</li></ul>
Solitary plasmacytoma with minimal marrow involvement <sup>b</sup>	All four criteria must be met <ul style="list-style-type: none"><li>• Biopsy-proven solitary lesion of bone or soft tissue with evidence of clonal plasma cells</li><li>• Clonal bone marrow plasma cells &lt;10%</li><li>• Normal skeletal survey and MRI (or CT) of spine and pelvis (except for the primary solitary lesion)</li><li>• Absence of end-organ damage such as hypercalcemia, renal insufficiency, anemia, or bone lesions (CRAB) that can be attributed to a lympho-plasma cell proliferative disorder</li></ul>

Imaging: PET (per plasmocitomi solitari ossei ed extramidollari) + RMN whole body (per plasmocitomi solitari ossei)

### CARATTERISTICHE CLINICHE

	Plasmocitoma osseo	Plasmocitoma extramidollare
Età mediana (anni)	55	55
M: F	2:1	3:1
Localizzazione preferenziale	Scheletro assiale (spt vertebre)	Testa e collo
% con CM	60	<25
% evoluzione in MM	>75	<30
% sopravvivenza a 10 anni	40-50	70

UKMF guidelines: Br J Haematol 2004 Mar;124

### TERAPIA

#### Plasmocitomi solitari osso

- RADIOTERAPIA
  - 40 Gy (20 frazioni) se ≤ 5 cm
  - 50 Gy (25 frazioni) se > 5 cm
- CHIRURGIA
  - Non c'è indicazione a chirurgia in assenza di instabilità strutturale o compromissione neurologica
  - È comunque raccomandata valutazione ortopedica
  - In caso di indicazione chirurgica (es: stabilizzazione vertebrale o decompressione midollare) l'intervento deve precedere la RT

## **Plasmocitomi solitari extramidollari**

- **RADIOTERAPIA**
  - Neoplasia altamente radiosensibile
  - Controllo locale 80-100%
  - Dose: 35-50 Gy (media 40) (20 frazioni), dosi maggiori (fino a 50-65 Gy in 25 frazioni) se > 5 cm
  
- **CHIRURGIA**
  - In genere non indicata nelle localizzazioni "testa collo" come prima scelta data la radiosensibilità
  - Può essere considerata in caso di altre localizzazioni
  - Possibili terapie combinate (CH + RT, spt in caso di escissione incompleta o margini positivi)
  - Non evidenza di vantaggi da RT adiuvante

## **FOLLOW UP**

PET a 6 mesi da RT in tutti i pazienti

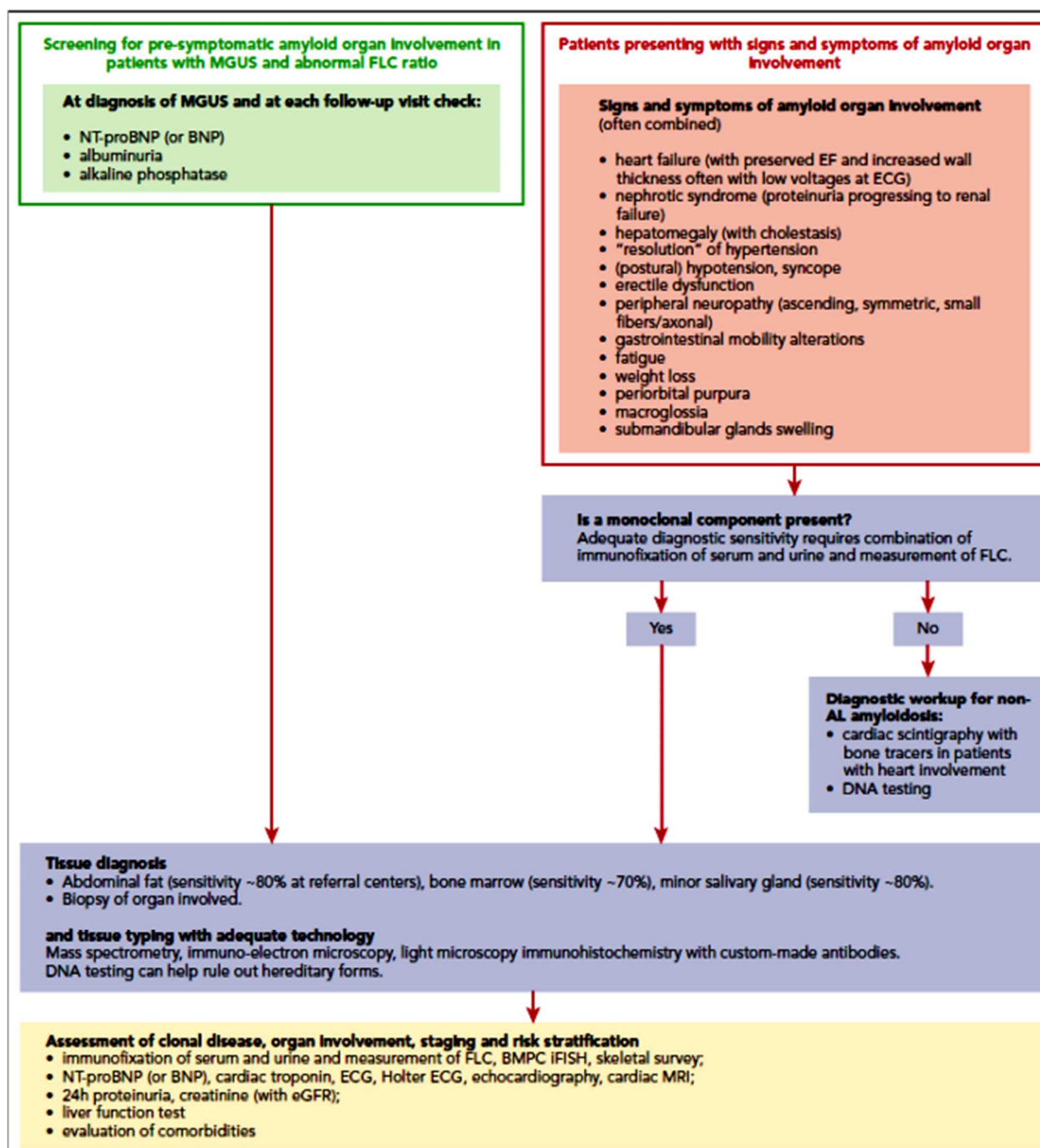
- Plasmocitoma solitario (no markers biochimici):
  - PET negativa stop follow up
  - PET positiva: ripetere controllo a 1 anno (18 mesi da RT)
    - PET negativa stop monitoraggio
    - PET positiva: ripetere controllo a 1 anno, se stabile stop
- Plasmocitoma con minimo interessamento midollare (con marker biochimici)
  - PET negativa: follow up con componente monoclonale
  - PET positiva: ripetere PET a 1 anno (18 mesi dalla RT) e con CM
    - PET negativa: follow up con CM

## **RUOLO DELLA RADIOTERAPIA NEL MIELOMA MULTIPLO**

- Ruolo antalgico
- Sterilizzazione sedi critiche a rischio di frattura (es. femore, rachide cervicale)

Compromissione di strutture nervose (compressione midollare, delle radici spinali, dei nervi cranici generanti deficit)

### 3. AMILOIDOISI



#### Sospetta amiloidosi:

- Cardiomiopatia ipertrofica all'esame ecocardiografico. La presenza di aumentata ecoriflettenza del miocardio accresce il sospetto ecocardiografico di amiloidosi ma non è indispensabile per indurre l'approfondimento diagnostico. La presenza di bassi voltaggi periferici all'elettrocardiogramma (ECG) accresce ulteriormente il sospetto clinico ma non è indispensabile per indurre l'approfondimento diagnostico.
- Cardiomiopatia ipertrofica con "late enhancement" alla risonanza magnetica (RM) con gadolinio;
- Proteinuria glomerulare con albuminuria superiore a 0.5 g/24 ore, con o senza insufficienza renale;
- Neuropatia periferica assonale, prevalentemente sensitiva (soprattutto termica e dolorifica, anche con elettro-neurografia negativa) associata a segni/sintomi disautonomici, a rapido peggioramento;
- Ipogonadismo ipergonadotropo con ingrossamento testicolare, dopo esclusione di processi proliferativi;
- Macroglossia;
- Porpora periorbitaria e/o alla base del collo;
- Epatomegalia senza lesioni focali con incremento degli indici di colestasi;
- Ipotensione ortostatica con episodi lipotimici e/o sincopali;
- Diarrea cronica con malassorbimento e calo ponderale;
- Familiarità per amiloidosi ereditaria.

- Scintigrafia scheletrica con radiofarmaco validato (e.g. <sup>99m</sup>Tc-DPD, <sup>99m</sup>Tc-HMDP, <sup>99m</sup>Tc-PYP) eseguita per motivazione diversa dall'amiloidosi e mostrante visual score 2-3 secondo Perugini alla valutazione della regione cardiaca

### Esami nel sospetto di amiloidosi AL:

#### • **Esami ematochimici:**

- 1) Immunofissazione del siero e delle urine;
- 2) Determinazione densitometrica della componente monoclonale;
- 3) Quantificazione delle catene leggere libere sieriche monoclonali e del rapporto kappa/lambda;
- 4) Quantificazione dei biomarcatori cardiaci NT-proBNP, BNP e troponine (troponina I o T);
- 5) Quantificazione della proteinuria delle 24 ore, del filtrato glomerulare (calcolato mediante formula CKD-EPI) e della creatinemia; allo scopo di una migliore definizione della proteinuria, elettroforesi delle proteine urinarie e/o rapporto albuminuria/creatininuria.
- 6) Quantificazione degli indici di funzionalità epatica (fosfatasi alcalina, ALT).
- 7) PT, PTT, INR, fibrinogeno e fattore X.
- 8) Funzionalità tiroidea (TSH, FT4, FT3).
- 9) Nel caso di una gammopatia monoclonale **non-IgM**: aspirato e/o biopsia osteomidollare con quantificazione della popolazione plasmacellulare e ricerca di alterazioni cromosomiche mediante tecnica iFISH su plasmacellule selezionate. La clonalità della popolazione plasmacellulare midollare è definita mediante immunoistochimica e/o analisi citofluorimetrica su sangue midollare.
- 10) Nel caso di gammopatia monoclonale **IgM**: biopsia osteomidollare ed eventuale analisi citofluorimetrica per definire il clone sottostante (i.e. linfoma B linfo-plasmacitico, linfoma B non-linfoplasmacitico); ricerca della mutazione MYD88 L265P.
- 11) Ecocardiografia
- 12) Risonanza magnetica cardiaca con mezzo di contrasto
- 13) Elettromiografia (EMG) - elettroencefalografia (ENG) nei pazienti con sintomatologia neurologica

#### • **Esami istologici:**

La diagnosi di amiloidosi deve fondarsi sul riscontro istologico di **depositi di materiale con birifrangenza verde mela all'osservazione in luce polarizzata dopo colorazione con rosso Congo**. L'indagine di elezione è costituita dall'agoaspirato di grasso periombelicale, che presenta buona sensibilità (82%) e specificità (94%). Se il grasso periombelicale non è diagnostico, si propone la biopsia delle ghiandole salivari minori labiali e successivamente, dopo aver considerato il rischio emorragico relativo del paziente, la biopsia dell'organo colpito. Il riscontro di birifrangenza verde-mela alla luce polarizzata è diagnostico e richiede di definire univocamente il tipo di amiloide in causa, da cui dipende la scelta del trattamento.

La **tipizzazione dei depositi di amiloide** è da considerarsi indispensabile per il completamento della diagnosi. In presenza di poche eccezioni (e.g. pazienti con componente monoclonale e porpora periorbitaria e/o macroglossia, o combinazione di interessamento amiloidotico cardiaco e renale con proteinuria a prevalenza albuminica) la presentazione clinica dell'amiloidosi AL è indistinguibile da quella di altre forme di amiloidosi. Le metodiche validate per la tipizzazione dei depositi di amiloide sono le seguenti: microscopia elettronica, spettrometria di massa, analisi immunoistochimica con anticorpi non commerciali

- **Grasso periombelicale:** aspirato o biopsia per colorazione rosso Congo
- **Biopsia ghiandole salivari:** se negativo il grasso periombelicale
- **Biopsia dell'organo coinvolto:**  
Tipizzazione tissutale mediante immunoistochimica, microscopia elettronica, analisi DNA c/o centro di riferimento

- **Esami radiologici se BMPC > 10%** Vedi Mieloma Multiplo

#### • **Altri esami strumentali:**

- **Scintigrafia cardiaca con <sup>99m</sup>Tc-DPD/HMDP** (vedi figura 2)
- EGDS/PCS se sospetta localizzazione gastrointestinale

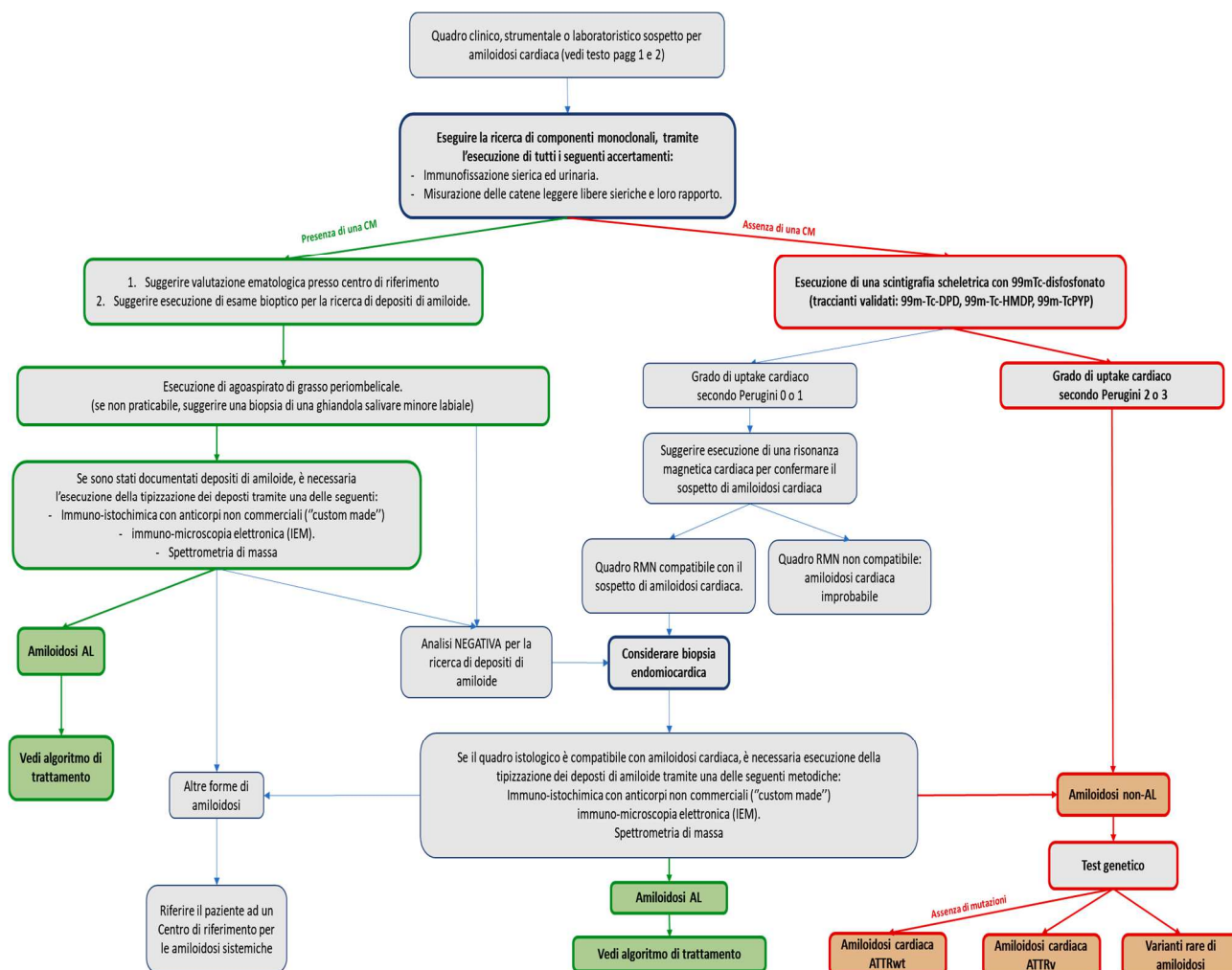
### Indagini propedeutiche all'inizio di una terapia specifica:

- ECG dinamico secondo Holter. In caso di evidenza di aritmie ripetitive, suggerita ottimizzazione della terapia medica e adeguamento posologico della terapia con desametasone.
- Test del cammino dei sei minuti (6MWT)
- Stato sierologico HBV, HIV ed HCV.
- Spirometria con calcolo della DLCO (soprattutto in caso di pregressa diagnosi di sintomi compatibili con broncopneumopatia cronica ostruttiva).
- Imaging toraco-polmonare (e.g. TC torace ad alta risoluzione) nel caso di sospetta pneumopatia interstiziale. La presenza di una significativa pneumopatia interstiziale/quadro sospetto per fibrosi

polmonare controindica la terapia con bortezomib, alla luce della potenziale pneumotossicità associata a questo farmaco.

- Imaging scheletrico mediante metodica validata per escludere la presenza di *lesioni* ossee compatibili con localizzazioni di mieloma multiplo (e.g. PET whole body 18F-FDG, risonanza magnetica whole body, TC scheletro whole body low dose).
- Nel caso di sospetta amiloidosi associata a gammopatia monoclonale IgM, valutare esecuzione di imaging complementare (e.g. ecografia addome completo, TC total body) e studio oculistico per valutazione del fondo dell'occhio.

**Figura 2.** Algoritmo di inquadramento amiloidosi cardiaca (Gillmore, 2016)



**Criteri di diagnosi Amiloidosi AL secondo IMWG:**

1. presenza di sindrome sistemica amiloide correlata
2. positività della colorazione rosso Congo in qualsiasi tessuto (aspirato grasso periombelicale, BOM, rene)
3. Evidenza che l'amiloide sia correlata a catene leggere (tipizzazione dei depositi di amiloide tramite microscopia elettronica o analisi proteomica)
4. Evidenza di un disordine proliferativo plasmacellulare (componente monoclonale, FLC ratio anomalo, plasmacellule clonali midollari)

**Stadiazione:**

<b>Sistema di staging</b>	<b>Marcatori e valori soglia</b>	<b>Stadio</b>
Cardiaco (NT-proBNP based)	NT-proBNP >332 ng/L cTnT >0.035 ng/mL (o cTnI >0.01 ng/mL)	I. Nessun marcatore sopra il cutoff
		II. Un marcatore sopra il cutoff
		IIIa. Entrambi i marcatori sopra il cutoff e NT-proBNP <8500 ng/L
		IIIb. Entrambi i marcatori sopra il cutoff e NT-proBNP ≥8500 ng/L
Cardiaco (BNP- based)	BNP >81 ng/L cTnI >0.1 ng/mL	I. Nessun marcatore sopra il cutoff
		II. Un marcatore sopra il cutoff
		IIIa. Entrambi i marcatori sopra il cutoff e BNP <700 ng/L
		IIIb. Entrambi i marcatori sopra il cutoff e BNP ≥700 ng/L
Revised Mayo Clinic	NT-proBNP >1800 ng/L cTnT >0.025 ng/mL dFLC >180 mg/L	I. Nessun marcatore sopra il cutoff
		II. Un marcatore sopra il cutoff
		III. Due marcatori sopra il cutoff
		IV. Tre marcatori sopra il cutoff
Renale	eGFR <50 mL/min per 1.73 m <sup>2</sup> Proteinuria >5 g/24 ore	I. eGFR e proteinuria sotto il cutoff
		II. eGFR sotto o proteinuria sopra il cutoff
		III. eGFR sotto e proteinuria sopra il cutoff

**Stadiazione Mayo Clinic/Europea da I a IIIb:**

I: NT-proBNP < 332 ng/L, cTnT < 0.035 microg/L, e cTnI < 0.1 microg/L

II: solo un parametro elevato

IIIa: tutti i parametri elevati

IIIb: NT-proBNP > 8500 ng/L

Dispenzieri, 2004, Wechalekar 2013

**Stadiazione Revised Mayo clinic da 0 a 3**

Lo score è calcolato assegnando un punto ad ognuno dei seguenti parametri:

Troponina T ≥ 0.025 ng/mL

NTproBNP ≥ 1800 pg/ml

dFLC (involved – uninvolved serum free light chain) ≥ 180 mg/L

Kumar et al, JCO 2012

**Follow-up dopo terapia:** esami ematici (emocromo, creatinina, calcio, funzionalità epatica, elettroforesi proteine, IgG IgA IgM, FLC siero, IFsiero e IFurine (se sospettata una remissione ematologica completa), proteinuria 24h, troponina T/I, NT-proBNP, telopeptide C terminale). Se pregressa malattia ossea effettuare TAC total-body se insorgenza di sintomi o se incremento del telopeptide C terminale.

Rivalutazione midollare a fine trattamento se BMPC>10% all'esordio

ECG/ecocardiogramma ogni 6 mesi o se clinicamente indicato.

- pazienti in remissione completa: controlli ogni quattro mesi per i primi tre anni, quindi una volta all'anno

- pazienti in remissione parziale con risposta d'organo: controlli ogni quattro mesi.

<b>Esame/Procedura</b>	<b>Indicazioni</b>
Amiloidosi AL - FLC - IFE siero e urine - NT-proBNP, BNP, cTn - proteinuria 24 ore - emocromo con formula, creatinina, ALT, AST, ALP, PCR, SAA	Ad ogni valutazione della risposta alla terapia. Nei pazienti off-therapy ad ogni controllo
- Ecocardiografia Ad ogni valutazione della risposta alla terapia	Ad ogni valutazione della risposta alla terapia

Nei pazienti off-therapy ad ogni controllo o ad ogni incremento dei biomarcatori	
- ECG dinamico secondo Holter In base alla terapia e ad ogni incremento dei biomarcatori	Ad ogni controllo e ad ogni incremento dei biomarcatori
- Aspirato midollare	Alla documentazione della remissione completa
- EMG	Ogni 12 mesi

### **Criteri di risposta al trattamento**

Risposta	Definizione
<b>Ematologica</b> Per dFLC >50 mg/L	<b>CR:</b> immunofissazione siero e urine negative e FLCratio normale <b>VGPR:</b> dFLC <40 mg/L <b>PR:</b> dFLC decrease >50% <b>*Low-dFLC response:</b> dFLC <10 mg/L
<b>Cardiaca</b>	NT-proBNP: riduzione >30% & >300 ng/L
<b>Renale</b>	Riduzione della proteinuria >30%
<b>Epatica</b>	Riduzione della fosfatasi alcalina del 50%, riduzione dimensione epatica di 2 cm
<b>Neurologica</b>	Miglioramento EMG

\*per pazienti con dFLC 20-50 mg/L

### **TERAPIA**

Se confermata la diagnosi di Amiloidosi AL (BMPC < 10%) (secondo criteri IMWG) il paziente viene stratificato:

#### Basso rischio

Devono essere soddisfatte tutte le seguenti condizioni:

- età ≤65 anni,
- cTnT <0.06 ng/mL,
- NT-proBNP <5000 ng/L,
- frazione d'eiezione ≥50%,
- pressione arteriosa sistolica in ortostatismo >90 mmHg,
- DLCO >50%,
- *performance status* (ECOG) <3,
- velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) >50 mL/min × 1.73 m<sup>2</sup>.

#### Rischio intermedio

Si includono tutti i pazienti che non possono essere considerati a rischio basso o alto.

#### Alto rischio

Stadio III avanzato: cTnI >0.1 ng/mL o hs-cTnT >77 ng/L e NT-proBNP >8500 ng/L.

Considerare la FISH nella scelta del trattamento:

- t (11;14) è associata ad una minore risposta e sopravvivenza nei pazienti trattati con bortezomib
- del(1q21) è associata ad una minore risposta e sopravvivenza nei pazienti trattati con MDex

### **Criteri di eleggibilità generali alla procedura trapiantologica nell'amiloidosi AL**

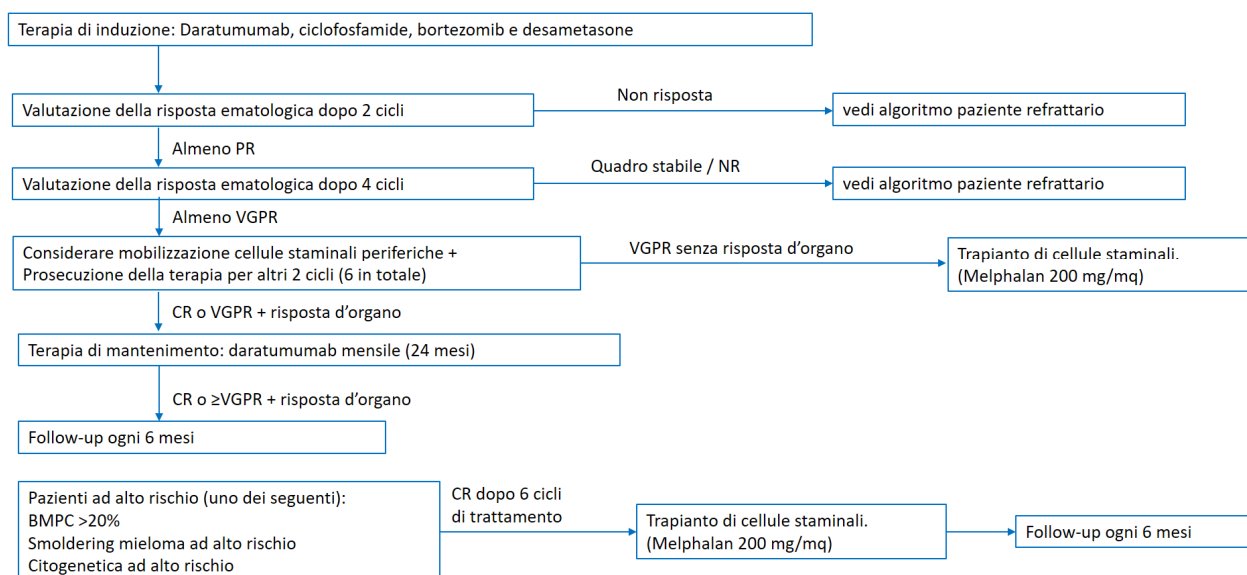
- Diagnosi di amiloidosi istologicamente confermata con accurata tipizzazione tissutale.
- Chiara evidenza di discrasia plasmacellulare clonale.
- Età >18 anni e <70 anni (pazienti di età >70 anni necessitano di una discussione multidisciplinare, e dovrebbero essere riferiti a Centri di comprovata esperienza nel trapianto dell'amiloidosi AL).

- Interessamento d'organo significativo da parte di amiloidosi (il solo interessamento dei tessuti molli e la deposizione di amiloide a carico del midollo osseo non sono considerati quadri di interessamento significativo).
- Frazione di eiezione ventricolare  $\geq 40\%$  all'ecocardiografia, classe funzionale secondo la NYHA  $< III$ .
- Saturazione di ossigeno  $95\%$  in aria ambiente, DLCO  $> 50\%$  del predetto alle prove di funzionalità respiratoria.
- Pressione sistolica in posizione supina  $\geq 90$  mmHg.
- ECOG performance status  $\leq 2$  (eccezione: performance status determinato da neuropatia periferica).
- Bilirubina diretta  $< 2$  mg/dL.
- NT-proBNP  $< 5000$  pg/mL.
- Troponina I  $< 0.1$  ng/mL e troponina T  $< 60$  ng/mL e hs-troponina T  $< 75$  ng/mL.
- eGFR  $> 30$  mL/min/m<sup>2</sup> (pazienti con eGFR  $< 30$  mL/min/m<sup>2</sup> e che non siano dipendenti da dialisi sono a rischio di un ulteriore peggioramento della funzionalità renale in corso di procedura trapiantologica).
- Pazienti affetti da patologia renale in stadio terminale dipendenti da dialisi e con regolare schedula emodialitica non sono esclusi dalla procedura trapiantologica se rispettano tutti gli altri criteri di inclusione/esclusione

### Criteri di esclusione alla procedura trapiantologica nell'amiloidosi AL

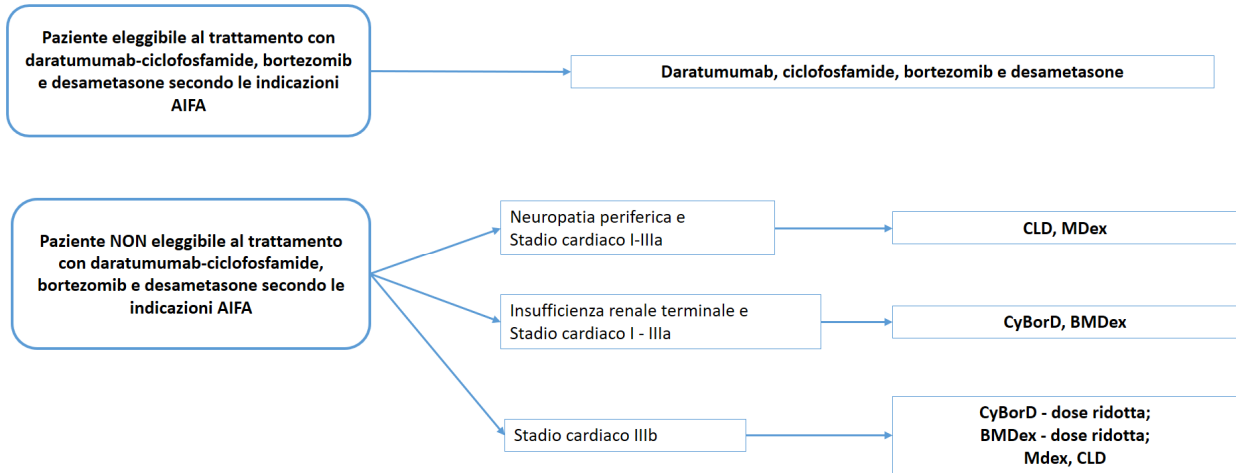
- Aritmie atriali o ventricolari sintomatiche e/o scarsamente controllate dalla terapia medica.
- Versamento pleurico sintomatico e/o scarsamente controllato dalla terapia medica.
- Scompenso cardiaco non ben controllato dalla terapia medica.
- Ipotensione ortostatica refrattaria alla terapia medica.
- Deficit di fattore X con livelli di fattore X  $< 25\%$  e/o evidenza di sanguinamento attivo.
- Interessamento esteso del tratto gastrointestinale con evidenza di sanguinamento gastrointestinale o rischio significativo di sanguinamento

Figura 2. Piano di trattamento del paziente eleggibile ad autotrapianto di cellule staminali periferiche (schema modificato da Sanchorawala et al. *Amyloid* 2021)



Legenda: PR, risposta ematologica parziale; VGPR, risposta ematologica parziale molto buona; BMPC, infiltrato plasmacellulare.

Figura 3. Paziente non eleggibile ad una chemioterapia ad alte dosi e trapianto di cellule staminali (modificato da *Wechalekar, et al. Amyloid 2022*).



Legenda: CLD, ciclofosfamide, lenalidomide, desametasone; MDex, melphalan e desametasone; ByBorD, ciclofosfamide, bortezomib e desametasone; BMDex, bortezomib, melphalan e desametasone.

Figura 4. Paziente refrattario / ricaduto (modificato da *Wechalekar, et al. Amyloid 2022*)

Figura 4a. Seconda linea di trattamento, in paziente NON eleggibile ad autotrapianto di cellule staminali periferiche

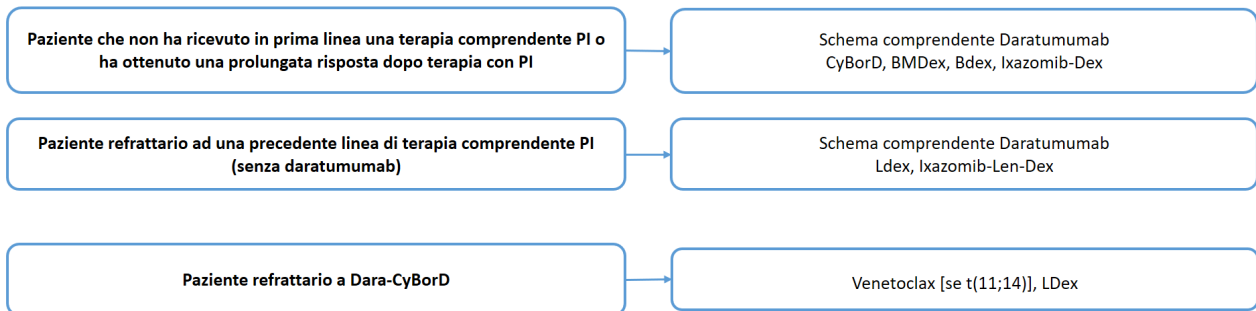
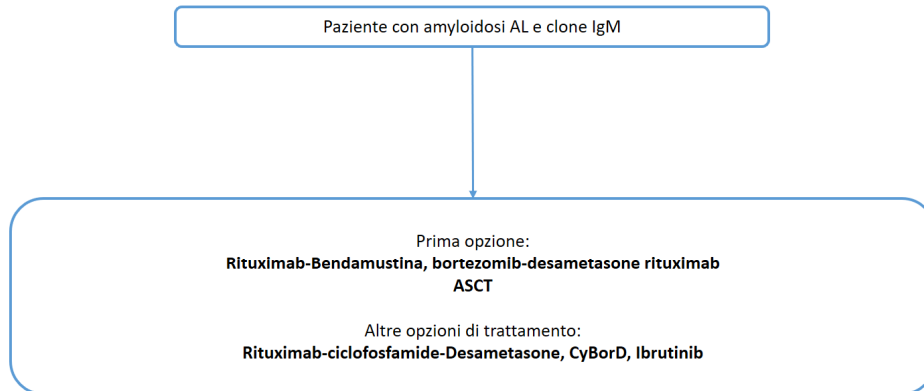


Figura 4b. Terza e successive linee di trattamento, in paziente NON eleggibile ad autotrapianto di cellule staminali periferiche



Legenda: CLD, ciclofosfamide, lenalidomide, desametasone; MDex, melphalan e desametasone; ByBorD, ciclofosfamide, bortezomib e desametasone; BMDex, bortezomib, melphalan e desametasone; Ldex, lenalidomide e desametasone.

Figura 5. Paziente con clone IgM (modificato da Wechalekar, et al. Amyloid 2022)



## **SCHEMI DI TERAPIA**

### **DARATUMUMAB-CyBorD**

Cicli di 28 giorni (per un massimo di 24 cicli totali) di:

- Daratumumab: 1800 mg sc nei giorni 1, 8, 15 e 22 dei cicli 1-2, nei giorni 1 e 15 dei cicli 3-6, il giorno 1 dal ciclo 7.
- Ciclofosfamide: 300 mg/m<sup>2</sup> per os alla settimana nei giorni 1, 8, 15 e 22 dei cicli 1-6.
- Bortezomib: 1.3 mg/m<sup>2</sup> sc alla settimana nei giorni 1, 8, 15 e 22 dei cicli 1-6.
- Desametasone: 40 mg per os alla settimana nei giorni 1, 8, 15, 22 dei cicli 1-6. La dose di desametasone può essere ridotta a 20 mg alla settimana in caso di età >70 anni, soggetto sottopeso (BMI <18.5), diabete mellito scarsamente controllato o pregressa intolleranza alla terapia steroidea.

### **CyBorD**

Cicli di 35 giorni.

- Ciclofosfamide: 300 mg/m<sup>2</sup> nei giorni 1, 8, 15 e 22 di ogni ciclo, suddivisi in due somministrazioni, una al mattino e una a mezzogiorno.
- Bortezomib: 1.3 mg/m<sup>2</sup> sottocute nei giorni 1, 8, 15 e 22 di ogni ciclo.
- Desametasone: 40 mg nei giorni 1, 8, 15 e 22 di ogni ciclo, a stomaco pieno. La dose di desametasone può essere ridotta a 20 mg alla settimana in caso di età >70 anni, soggetto sottopeso (BMI <18.5), diabete mellito scarsamente controllato o pregressa intolleranza alla terapia steroidea.

### **BMDex**

Ciclo di 35 giorni

- Bortezomib: 1.3 mg/m<sup>2</sup> sottocute nei giorni 1, 8, 15 e 22 di ogni ciclo;
- Melphalan 0.22 mg/Kg per os per quattro giorni consecutivi (giorni 1-4); in caso di filtrato glomerulare (eGFR) <30 mL/min la posologia di melphalan deve essere diminuita del 25%.

Desametasone 40 mg al dì per quattro giorni consecutivi (giorni 1-4). La dose di desametasone può essere ridotta a 20 mg alla settimana in caso di età >70 anni, soggetto sottopeso (BMI <18.5), diabete mellito scarsamente controllato o pregressa intolleranza alla terapia steroidea

**MDex** se bortezomib è controindicato, meno efficace nei pazienti con del 1q21

Melphalan 0.22 mg/kg o 9 mg/m<sup>2</sup> OS dal giorno 1 al giorno 4 (dose ridotta se insufficienza renale)

Desametasone 20 mg OS gg 1-4

9 cicli massimo ogni 28 gg

### **Ciclofosfamide Lenalidomide Desametasone**

Cicli di 28 giorni

- Ciclofosfamide: 300 mg/m<sup>2</sup> nei giorni 1, 8, 15 e 22 di ogni ciclo, suddivisi in due somministrazioni, una al mattino e una a mezzogiorno.

- Lenalidomide: 15 mg/die (dose massima tollerata nel paziente affetto da amiloidosi AL; posologia da modulare in caso di disfunzione renale)
- Desametasone: 20 mg per os/die nei giorni 1, 8, 15 e 22 di ogni ciclo

### **Ixazomib-Desametasone**

Cicli di 28 giorni

- Ixazomib 4 mg per os/die nei giorni 1, 8 e 15 di ogni ciclo.
- Desametasone: 20 mg per os/die nei giorni 1, 8, 15 e 22 di ogni ciclo

### **Ixazomib-Rd**

Cicli di 28 giorni

- Ixazomib 4 mg per os/die nei giorni 1, 8 e 15 di ogni ciclo.
- Lenalidomide 15 mg al dì nei giorni 1-21;
- Desametasone: 20 mg per os/die nei giorni 1, 8, 15 e 22 di ogni ciclo

### **Bortezomib-Rituximab-Desametasone**

Cicli di 35 giorni

- Bortezomib: 1.3 mg/m<sup>2</sup> sottocute nei giorni 1, 8, 15 e 22 di ogni ciclo;
- Desametasone: 20 mg nei giorni 1, 8, 15 e 22 di ogni ciclo;
- Rituximab: 375 mg/m<sup>2</sup> il giorno 15 del ciclo.

**IN PAZIENTI AD ALTO RISCHIO:** *Ridurre la dose di desametasone (20 mg settimanale) e di bortezomib (0.7-1.0 mg/m<sup>2</sup> settimanale) con cauto incremento della dose ogni settimana.*

**RD (dose massima Lenalidomide 15 mg), PD, IxaRd, Daratumumab sc:** vedi mieloma multiplo  
**Rituximab-Bendamustine e Rituximab-Ciclofosfamida-Desametasone, Ibrutinib:** vedi allegato terapie linfomi

### **Venetoclax**

Cicli di 28 giorni

- Venetoclax: 800 mg al dì nei giorni 1-21;
- Desametasone: 20 mg per os/die nei giorni 1, 8, 15 e 22 di ogni ciclo

### **TERAPIA DI SUPPORTO**

- Restrizione apporto di sale nella dieta
- Terapia diuretica
- Eventuale PM/ICD se aritmie ricorrenti (indicazione cardiologica)
- ACE inibitori e beta-bloccanti sono generalmente poco tollerati per l'ipotensione: usare la dose tollerata più bassa
- Calze elastiche o terapia con Midodrina per l'ipotensione arteriosa
- Terapia con Gabapentin o pregabalin se presente neuropatia
- Octeotride se presente diarrea

### **Supporto nutrizionale**

Il supporto nutrizionale si articola nelle seguenti modalità:

1. counselling nutrizionale: le indicazioni dietetiche personalizzate in base alla sintomatologia e finalizzate ad ottimizzare l'alimentazione dei pazienti in termini di apporti proteico-calorici rappresentano il primo step del supporto nutrizionale. Esse devono essere fornite da dietiste qualificate e rivalutate periodicamente in base all'andamento delle condizioni cliniche, del peso ed alla stima degli intake;
2. integratori proteico-calorici: per tutte le situazioni di calo ponderale clinicamente rilevante è raccomandata l'assunzione di un supplemento multivitaminico - minerale "mirato" o ad "ampio spettro", del quale sia nota la composizione in sodio, potassio e fosforo, particolarmente nel caso in cui coesistano problemi renali o cardiaci.

A fronte di una persistente tendenza a perdere peso o in assenza di incremento ponderale a causa di intake insufficienti, è indicata l'assunzione di integratori proteico-calorici, dei quali sia nota la composizione in sodio, potassio, fosforo e proteine, particolarmente nel caso in cui coesistano problemi renali o cardiaci;

3. nutrizione artificiale: qualora il calo ponderale non si arresti con l'alimentazione e l'assunzione degli integratori proteico-calorici, è necessario considerare l'opportunità di iniziare una nutrizione enterale o parenterale, in collaborazione un Servizio di Nutrizione Clinica. È di estrema importanza che la decisione di intraprendere la nutrizione artificiale e le sue modalità siano opportunamente discusse tra gli specialisti che hanno in cura il paziente.

## 4. MACROGLOBULINEMIA DI WALDENSTROM

### Componente monoclonale IgM

#### **Inquadramento iniziale e follow up**

**Esami di laboratorio:** emocromo, LDH, uricemia, funzionalità epatorenale con elettroliti, glicemia, proteine totali, elettroforesi sieroproteica, catene leggere libere sieriche kappa e lambda, immunofissazione sierica, IgG, IgA, IgM, PT, PTT, esame urine, B2M, VES, PCR, proteinuria 24 ore, immunofissazione urinaria, pro-BNP

- Paziente asintomatico, CM < 1g/dl: imaging (Rx torace + eco addome). Follow-up ogni 4-6 mesi per il primo anno, ogni sei mesi nel secondo, quindi annuale (e riaffidare al Curante): visita e anamnesi finalizzati a indagare la comparsa di sintomi costituzionali (febbre, calo ponderale non intenzionale, sudorazioni notturne profuse, astenia) o da iperviscosità (calo del visus, acufeni, cefalea, senso di ottundimento, parestesie, manifestazioni emorragiche) o sintomatologia dolorosa ossea, esami di laboratorio (emocromo, LDH, uricemia, funzionalità epatorenale, proteine totali, elettroforesi sieroproteica, catene leggere libere sieriche kappa e lambda IgG, IgA, IgM, IF urinaria, esame chimico fisico urine); ecografia addome, proteinuria 24 ore, pro BNP annuale
- Paziente asintomatico, CM ≥ 1 g/dl: imaging (Rx torace + eco addome) + midollo; fondo dell'occhio se IgM ≥ 3g/dl. Follow-up ogni 4-6 mesi per i primi due anni, quindi ogni 6 mesi se WM, annuale se MGUS: visita e anamnesi finalizzati a indagare la comparsa di sintomi costituzionali (febbre, calo ponderale non intenzionale, sudorazioni notturne profuse, astenia) o da iperviscosità (calo del visus, acufeni, cefalea, senso di ottundimento, parestesie, manifestazioni emorragiche) o sintomatologia dolorosa ossea (se MGUS), esami di laboratorio (emocromo, LDH, uricemia, funzionalità epatorenale, proteine totali, elettroforesi sieroproteica, catene libere sieriche kappa e lambda (non indicato se WM), IgG, IgA, IgM, IF urinaria, esame chimico fisico urine); ecografia addome, pro BNP, proteinuria 24 ore annuale; fondo dell'occhio annuale se IgM ≥ 3g/dl
- Paziente sintomatico: vedi inquadramento iniziale WM

### **CRITERI DIAGNOSTICI**

#### **Macroglobulinemia di Waldenstrom**

Linfoma linfoplasmocitico con interessamento midollare di qualsiasi entità e gammopatia monoclonale IgM a qualsiasi concentrazione

#### **IgM MGUS:**

- **IgM MGUS of plasma cell type (IgM MGUS-PC):** considered a precursor of MM, defined as showing clonal plasma cells without a detectable B-cell component and with wild-type MYD88,
- **IgM MGUS, not otherwise specified (NOS):** monotypic or monoclonal B cells that may harbor the MYD88 mutation

The International Consensus Classification (ICC) of mature lymphoid neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee Blood, 140 (11) (2022), pp. 1230-1253

Treon et al, Report of consensus Panel 4 from the 11th International Workshop on Waldenstrom's macroglobulinemia on diagnostic and response criteria Semin Hematol. 2023 Mar;60(2):97-106

#### **Macroglobulinemia di Waldenstrom**

##### **Inquadramento iniziale in tutti i pazienti**

**Esami di laboratorio:** vedi inquadramento iniziale CM IgM + sierologia HCV, HBV, HIV

**Imaging:** Rx torace + eco addome (TC c/t/a con mdc pre-avvio trattamento e in casi selezionati)

**Aspirato e biopsia osteomidollare** (esame morfologico, immunofenotipo, citogenetica, biologia molecolare: mutazione MYD88 L265P\*, TP53 in pazienti selezionati in I linea per scelta zanubrutinib vs CHT, esame istologico: IHC)

**Esami utili in casi selezionati (se indicato su base clinica e/o laboratoristica):** Criocrito; se + dosaggio IgM a caldo, Agglutinine a freddo, Screening anemia (assetto marziale, B12, folati, emolisi), Test di coagulazione (+ VWD test), Anti-MAG, EMG, valutazione neurologica, NTproBNP, troponina, Ecocardiogramma (+ eventuale RMN cardiaca), Biopsia grasso ombelicale/valutazione amiloide su midollo, Fondo dell'occhio, RMN encefalo con mdc + rachicentesi (sospetta Bing-Neel syndrome, BNS)

### **TERAPIA**

#### **Indicazioni al trattamento**

##### **Criteria clinici:**

- Sintomi costituzionali (febbre, sudorazioni, calo ponderale, fatigue)
- Iperviscosità
- Citopenie (Hb < 10g/dl, PLT < 100.000/mmc)
- Linfadenopatie: sintomatiche/ rapidamente progressive/ bulky (≥ 5 cm)
- Epatomegalia e/o splenomegalia e/o organomegalia sintomatica
- Infiltrazione tissutale
- Neuropatia periferica correlata a WM

## Criteria laboratoristici

- Crioglobulinemia sintomatica
- Anemia sintomatica da agglutinine a freddo
- Anemia emolitica autoimmune e/ o trombocitopenia immune
- Nefropatia correlata a WM
- Amiloidosi correlata a WM
- Hb ≤ 10 g/dl
- PLT < 100.000/mmc
- IgM > 6 g/dl

## Trattamento

### I linea (caratteristiche pz, caratteristiche malattia)

- Basso tumor burden/manifestazioni autoimmuni/pz non fit: **RCD x 6 cicli, ZANUBRUTINIB** (pazienti non candidabili a chemioimmunoterapia)
- Polineuropatia associata ad Ab ANTI MAG: **RITUXIMAB** (indicazione neurologica)
- BNS: ibrutinib
- Alto tumor burden (rapido controllo sintomi e CM, malattia bulky, malattia extranodale, malattia da agglutinine fredde): **R-BENDAMUSTINA** (considerare riduzioni dosaggio/numero cicli Bendamustina, se IgM > 4 g/dl posticipare Rituximab), **ZANUBRUTINIB** (pazienti non candidabili a chemioimmunoterapia)
- Se sintomi da iperviscosità: **PLASMAFERESI** (2-3 SEDUTE pre-terapia per rischio FLARE)

Alla plasmateresi deve comunque seguire tempestivamente la terapia

### II linea (stessi criteri I linea, non progressione biochimica; scelta dipendente da caratteristiche di malattia e da precedente trattamento)

In pazienti già esposti a chemioimmunoterapia: I scelta BTKi/bortezomib

- Recidiva < 3 anni: **ZANUBRUTINIB (IBRUTINIB), R-BORTEZOMIB-DESAMETASONE**,
- Recidiva ≥ 3 anni: **ripetere I linea, o alternativa R-based, ZANUBRUTINIB (IBRUTINIB)**
- Giovani: valutare impiego nuovi farmaci in protocollo

## MW SINTOMATICA

### FIT

→ **Low tumor burden:**

RCD 6 CICLI  
RBENDA 4-6 CICLI  
BDR 5 CICLI (riduzione rapida CM, no se bulky, non attivo sulle masse, no se neuropatia, non rimborsato in I linea)  
ZANUBRUTINIB 320 mg (in I linea se non elegibili a chemioimmuno/TP53 mut)  
IBRUTINIB 420 mg qd (non in I linea)

→ **High tumor burden**

RBENDA 4-6 CICLI  
BDR 5 CICLI (riduzione rapida CM, no se bulky, non attivo sulle masse, no se neuropatia, non rimborsato in I linea)  
ZANUBRUTINIB 320 mg (in I linea se non elegibili a chemioimmuno/TP53 mut)  
IBRUTINIB 420 mg qd (non in I linea)

### UNFIT

→ **Low tumor burden:**

RCD 6 CICLI  
ZANUBRUTINIB 320 mg (in I linea se non elegibili a chemioimmuno/TP53 mut)  
IBRUTINIB 420 mg qd (non in I linea)  
CHLORAMBUCIL 12 CICLI (terapia palliativa)

→ **High tumor burden**

ZANUBRUTINIB 320 mg (in I linea se non elegibili a chemioimmuno/TP53 mut)  
IBRUTINIB 420 mg qd (non in I linea)  
RBENDA 4 CICLI

**Criteria risposta al trattamento sec. IWWM-11**

		Serum Monoclonal IgM	Serum IgM Level	Bone Marrow Aspirate and Trepine Biopsy	Extramedullary disease
Complete response	CR	Absence of monoclonal IgM protein by SPEP and IFX.	Within normal range	Normal morphology; no evidence of LPL involvement.	Absence of extramedullary disease if present at baseline. See criteria for determination of resolution of extramedullary disease.*
Very good partial response	VGPR		≥90% reduction in serum IgM levels or within normal range		
Partial response	PR		≥50% to <90% reduction in serum IgM levels		
Minor response	MR		≥25% to <50% reduction in serum IgM levels		
Stable disease	SD		<25% reduction to <25% increase in serum IgM levels		
Progressive disease	PD		≥ 25% increase in serum IgM levels with a minimum increase of 500 mg/dL from nadir. Reconfirmation is required by 2 sequential (back-to-back) measurements if the serum IgM is being used to support PD. Demonstration of PD by imaging does not require re-confirmation. <sup>1,3</sup>		Any new lesion (>1.5 cm in any axis) or unequivocal evidence of an increase by >50% in any axis to >1.5 cm in size of previously involved extramedullary disease sites from their nadir measurements. Any new lesion consistent with transformed disease.
Nonevaluable	NE		Suspected IgM flare or IgM rebound, absence of data or suspected error in data reporting <sup>5</sup>		

Treon et al, Report of consensus Panel 4 from the 11th International Workshop on Waldenstrom's macroglobulinemia on diagnostic and response criteria Semin Hematol. 2023 Mar;60(2):97-106

**Follow up dopo trattamento**

**Prima rivalutazione dopo terapia**

- visita, anamnesi ed esami di laboratorio
- indagini strumentali per rivalutare le localizzazioni nodali/extranodali di malattia (se presenti prima della terapia)
- biopsia osteomidollare con immunofenotipo (per conferma della remissione completa di malattia in casi selezionati: i criteri di risposta alla terapia si basano essenzialmente sull'andamento delle citopenie e della componente monoclonale dopo terapia; la rivalutazione midollare non è pertanto strettamente richiesta)

**Ogni 3/4 mesi primo anno, poi ogni 6 mesi:**

- **Visita e anamnesi** finalizzati a indagare la comparsa di sintomi costituzionali (febbricola, calo ponderale non intenzionale, sudorazioni notturne profuse, astenia) o da iperviscosità (calo del visus, acufeni, cefalea, senso di ottundimento, parestesie, manifestazioni emorragiche)
- **Esami di laboratorio** (emocromo, LDH, uricemia, funzionalità epatorenale, proteine totali, elettroforesi sieroproteica, IgG, IgA, IgM, esame chimico fisico urine, IF urinaria, IF sierica in pazienti in remissione completa)

**Annuale**

**Imaging** (eco addome, TC c/t/a con mdc in casi selezionati)

ProBNP e proteinuria delle 24 ore

Fondo dell'occhio se IgM ≥3g/dl

Note:

**FARMACI E PRESCRIVIBILITA'**

- Ibrutinib: in monoterapia in pazienti che hanno ricevuto almeno una linea di trattamento
- Bortezomib: in monoterapia o in associazione a steroide e/o rituximab in seconda o successiva linea di trattamento (648)
- Zanubrutinib: in monoterapia in pazienti che hanno ricevuto almeno una precedente terapia, o come trattamento di prima linea per pazienti non idonei alla chemio-immunoterapia  
Posologia: 320 mg/die (4 capsule da 80 mg qd oppure 2 capsule da 80 mg bid), profilo di sicurezza più favorevole rispetto ad ibrutinib)

Modifiche della dose di Zanubrutinib per terapia concomitante

<b>CYP3A</b>	<b>medicinale somministrato in concomitanza</b>	<b>dose raccomandata di BRUKINSA</b>
--------------	---	--------------------------------------

Inibizione	Inibitore forte del CYP3A (ad es., posaconazolo, voriconazolo, ketoconazolo, itraconazolo, claritromicina, indinavir, lopinavir, ritonavir, telaprevir)	80 mg una volta al giorno
	Inibitore moderato del CYP3A (ad es., eritromicina, ciprofloxacina, diltiazem, dronedarone, fluconazolo, verapamil, aprepitant, imatinib, succo di pompelmo, arance amare)	80 mg due volte al giorno
Induzione	Induttore forte del CYP3A (ad es., carbamazepina, fenitoina, rifampicina, ivermectina)	Evitare l'uso concomitante; prendere in considerazione agenti alternativi con induzione minore del CYP3A
	Induttore moderato del CYP3A (ad es., bosentan, efavirenz, etravirina, modafinil, nafcillina)	Evitare l'uso concomitante; prendere in considerazione agenti alternativi con induzione minore del CYP3A

Warfarin o altri antagonisti della vitamina K non devono essere somministrati in concomitanza con zanubrutinib

## Lettera per il Medico di Medicina Generale

### **Componente monoclonale IgM**

Sulla base dell'anamnesi, dell'esame clinico e degli esami eseguiti, le alterazioni ematologiche riscontrate sono riconducibili a una forma di gammopatia monoclonale di tipo IgM.

In base ai dati disponibili non riteniamo necessario, in questo momento, procedere all'esecuzione di ulteriori esami strumentali e/o invasivi (TAC totalbody, aspirato midollare e biopsia osteomidollare) ma solo a controlli nel tempo.

Pertanto, riaffidiamo il paziente alle Sue cure con il consiglio di controllare annualmente i seguenti esami:

- emocromo, LDH, uricemia, funzionalità epatorenale, calcemia, pro-BNP, telopeptide
- elettroforesi sierica con dosaggio delle proteine sieriche totali, catene leggere libere k e lambda sieriche
- dosaggio immunoglobuline sieriche IgG, IgA, IgM
- immunofissazione urine, esame chimico fisico urine, proteinuria delle 24 ore
- ecografia addome completo

Dovrà essere inviato nuovamente alla nostra attenzione per rivalutazione ematologica in caso di comparsa di una o più delle seguenti condizioni:

- sintomatologia dolorosa ossea (colonna vertebrale e/o bacino) possibilmente documentata con esame radiografico mirato (possibile presenza di osteolisi)
- incremento CM sierica > 1 g/dl, aumento del rapporto tra le catene libere sieriche coinvolte/non coinvolte > 100 e/o in incremento progressivo
- citopenie all'esame emocromocitometrico (in particolare anemia non carenziale)
- incremento della creatinina sierica e riduzione della creatinina clearance e/o ipercalcemia
- aumento della proteinuria confermata in due controlli successivi con immunofissazione urine positiva
- comparsa di linfadenopatie e/o splenomegalia
- comparsa di sintomi clinici come febbre, calo ponderale non intenzionale, sudorazioni notturne profuse, astenia, calo del visus, acufeni, cefalea, senso di ottundimento, parestesie, manifestazioni emorragiche senza apparenti cause

Si rimane a disposizione per ogni chiarimento

### **Componente monoclonale IgG/IgA**

Sulla base dell'anamnesi, dell'esame clinico e degli esami eseguiti, le alterazioni ematologiche riscontrate sono riconducibili ad una forma di Gammopatia monoclonale di tipo IgG/IgA.

Dal punto di vista ematologico la gammopatia monoclonale del suo paziente è a basso rischio o Intermedio/basso e al momento non presenta segni di evolutività.

In base ai dati disponibili non riteniamo necessario, in questo momento, procedere all'esecuzione di ulteriori esami strumentali e/o invasivi (TAC total body, aspirato midollare e biopsia osteomidollare) ma solo a controlli nel tempo.

Pertanto, riaffidiamo il paziente alle Sue cure con il consiglio di controllare annualmente i seguenti esami:

- emocromo con formula leucocitaria, creatinina, calcemia
- elettroforesi sierica con dosaggio delle proteine sieriche totali
- dosaggio immunoglobuline sieriche IgG, IgA, IgM
- immunofissazione urine e proteinuria delle 24 ore
- dosaggio catene leggere libere sieriche kappa e lambda

Dovrà essere inviato nuovamente alla nostra attenzione, per rivalutazione ematologica, in caso di comparsa di una o più delle seguenti condizioni:

- sintomatologia dolorosa ossea (colonna vertebrale e/o bacino) possibilmente documentata con esame radiografico mirato (possibile presenza di osteolisi)
- incremento CM sierica > 1.5 g/dl (o un incremento della componente monoclonale > 50% in un anno)
- incremento rapporto catene leggere kappa/lambda >8 (o in caso di interessamento catena lambda, calcolare rapporto lambda/kappa >8)
- citopenie all'esame emocromocitometrico (in particolare anemia non carenziale)
- incremento della creatinina sierica e riduzione della creatinina clearance e/o ipercalcemia
- aumento della proteinuria confermata in due controlli successivi (> 500 mg/24h)

Si rimane a disposizione per ogni chiarimento.

## 5. POEMS SYNDROME

### DIAGNOSI

Entrambi criteri mandatori, 1 criterio maggiore e 1 criterio minore

#### Criteri mandatori:

- discrasia plasmacellulare (lambda)
- polineuropatia demielinizzante

#### Criteri maggiori:

- Lesioni osteolitiche, miste
- Incremento VEGF sierico
- Malattia di Castleman

#### Criteri Minori

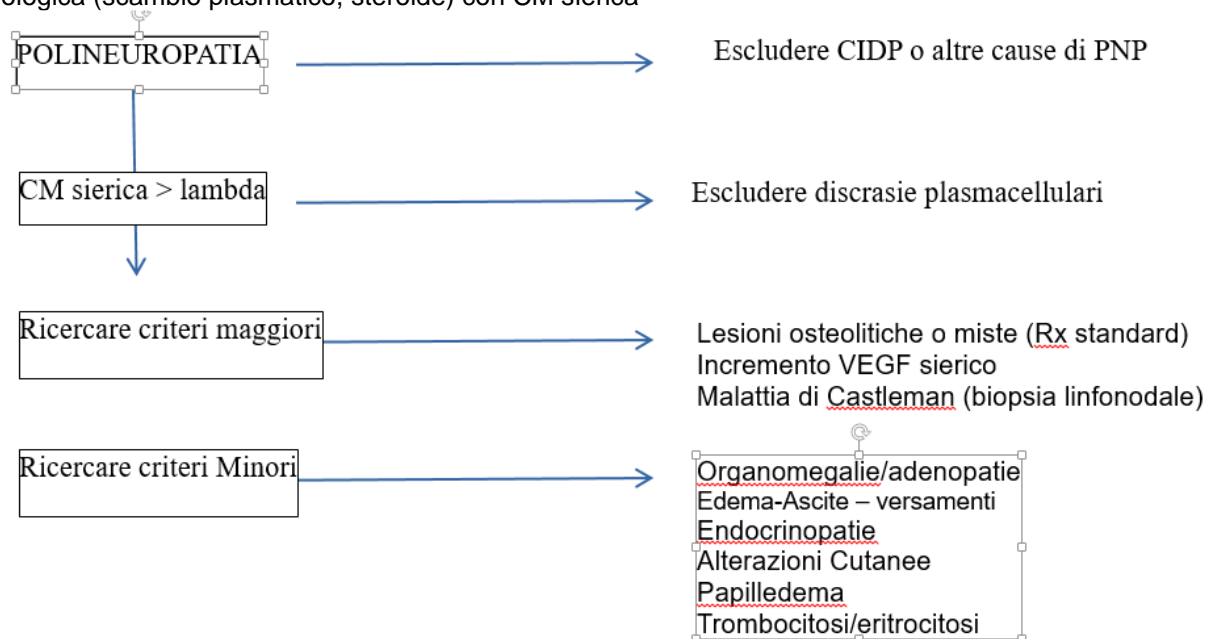
- Organomegalie/adenopatie
- Edema-Ascite – versamenti
- Endocrinopatie
- Alterazioni Cutanee
- Papilledema
- Trombocitosi/eritrocitosi

#### Altri sintomi

- Alterazioni ungueali/dita delle mani,
- iperidrosi, ipertensione polmonare,
- Diarrea, bassi livelli B12, ipettricosi
- Lipodistrofia al viso

### WORK UP nel sospetto di POEMS

Sospettare POEMS SYNDROME in pazienti con polineuropatia ingravescente, non responsiva a terapia neurologica (scambio plasmatico, steroide) con CM sierica



## INQUADRAMENTO

### Ricerca:

#### Per criteri Mandatori

1. Polineuropatia: escludere altre cause di polineuropatia (CIDP- Guillain barre, neuropatia diabetica, ecc)  
- valutare risposta ad eventuali precedenti trattamenti
2. Per CM sierica (escludere Mieloma- amiloidosi):
3. Emocromo, creatinina + clearance, azotemia, acido urico;
4. Elettroforesi siero proteine, immunofissazione sierica, FLC ratio, Ig policlonali - Proteinuria 24 ore, elettroforesi + immunofissazione urinaria
5. Valutazione midollare (BOM – aspirato – Immunofenotipo)

#### Per criteri maggiori:

1. Lesioni ossee: eseguire Rx scheletro standard o TC x osso: se positivo effettuare PET
2. Dosaggio VEGF: inviare campione in ICH, San Raffaele, Policlinico di Pavia (lab centrale)
3. Malattia di Castleman: se adenopatie superficiali o profonde, valutare fattibilità biopsia linfonodale (linfonodo completo – Vedi procedure 2023 per malattia di Castlerman)

#### Per criteri Minori:

1. Organomegalia: esame obiettivo – ecoaddome/pelvi
2. Edema ascite, versamenti: EO + ecografia addome – Rx torace
3. Endocrinopatia: TSH, LH, FSH, Prolattina, glicemia, emoglobina glicata, paratormone, testosterone, Estradiolo, ACTH, cortisolo
4. Papilledema (esame fundus 00)
5. Trombocitosi – eritrocitosi: emocromo – escludere patologie mieloproliferativa cronica
6. Alterazione cutanea: approfondito esame obiettivo per ricerca di alterazione scura del Colorito della pelle, chiazze discromiche (dorso), pannicolo sottocutaneo inspessito, ipertricosi, angiomi cutanei, lipodistrofia del visus - Dita a bacchetta di tamburo con white nails e unghie a vetrino d'orologio

## TRATTAMENTO – PAZIENTE ALLA DIAGNOSI

Il trattamento dipende dall'estensione di malattia: Malattia localizzata vs malattia diffusa

### MALATTIA LOCALIZZATA

**Definizione:** Infiltrato plasmacellulare midollare < 10%, < 3 lesioni ossee alla TC/PET

**Radioterapia 50Gy sulle lesioni ossee**

### MALATTIA DIFFUSA

**definizione:** Presenza di infiltrato plasmacellulare > 10% del MCN e/o >3 lesioni osteoaddensanti (TAC-PET) - In questi pazienti indicazione a terapia sistemica

Il gold standard per la POEMS con malattia diffusa è il trapianto autologo di cellule staminali.

Attualmente nessun farmaco è approvato per il trattamento della POEMS: le indicazioni terapeutiche ripostate sono valide per i centri di riferimento della rete malattie rare in Lombardia (<https://malattiarare.marionegri.it/il-percorso/pdta>)

#### Induzione:

##### Schema RD (25-20) x 4-6 cicli

Lenalidomide 25 mg/die x 21 ogni 28 giorni

Desametasone 20 mg settimanali (giorni 1-8-15-22)

##### Schema CyBoRD x 4-6 cicli , ogni 35 giorni.

- Ciclofosfamide: 300 mg/m<sup>2</sup> gg 1, 8, 15 e 22 .

- Bortezomib: 1.3 mg/m<sup>2</sup> gg 1, 8, 15 e 22

- Desametasone: 20 mg nei giorni 1, 8, 15 e 22

##### Schema VelDex, schema settimanale x 4-6

Bortezomib 1,3 mg/mq, giorni 1-8-15-22, ogni 35

Desametasone 20 mg settimanali (giorni 1-8-15-22)

**Schema Ixa-RD, mensilmente x 4-6 cicli**

IXAZOMIB 4 mg per os day 1-8-15  
Lenalidomide 25 mg/die OS gg 1-21 ogni 28 giorni  
Desametasone 40 mg OS gg 1, 8, 15, 22 ogni 28 giorni

**Schema VRD**

Velcade 1.3 mg/mq SC gg 1, 4, 8, 11 ogni 21 giorni  
Desametasone 20 mg gg 1-2, 4-5, 8-9, 11-12  
Lenalidomide 25 mg/die OS gg 1-14 ogni 21 giorni

**Schema VRD (settimanale)**

Velcade 1.3 mg/mq SC gg 1, 8 ogni 21 giorni  
Desametasone 20 mg gg 1-2, , 8-9,  
Lenalidomide 25 mg/die OS gg 1-14 ogni 21 giorni

**Mobilizzazione PBSC:**

EDX 2 g/mq + G-CSF 5 mcg/Kg (dal giorno +5)

Raccolta e criopreservazione cellule staminali autologhe (target raccolta per 1 trapianto: > 4 x 10<sup>6</sup> CD34/Kg complessivi)

**Condizionamento:** ALKERAN 140-200 mg/mq + G-CSF 5 mcg/Kg/die (fino a N> 1000 mmc)

**Mantenimento:** Non previsto

**PAZIENTE NON CANDIDABILE A TERAPIA AD ALTE DOSI:**

Età > 70 anni, o controindicazioni cliniche al trapianto/mobilizzazione (sec criteri EBMT)

**Schema MD (ogni 28 giorni) x 9 cicli complessivi**

Alkeran 0,25-0,18 mg/Kg x 5 giorni ogni 28  
Desametasone 10-20 mg settimanali (giorni 1-4-8-22)

**Schema RD (25-20) ogni 28 giorni, per 24-36 cicli**

Lenalidomide 25 mg/die x 21 ogni 28 giorni  
Desametasone 20 mg settimanali (giorni 1-8-15-22) – ridurre dose steroide dopo 12 cicli, fino alla sospensione dopo 16 cicli.

**Schema Ixa-RD, ogni 28 giorni**

IXAZOMIB 4 mg per os day 1-8-15  
Lenalidomide 25 mg/die OS gg 1-21 ogni 28 giorni  
Desametasone 40 mg OS gg 1, 8, 15, 22 ogni 28 giorni

**Schema VRD**

Velcade 1.3 mg/mq SC gg 1, 4, 8, 11 ogni 21 giorni  
Desametasone 20 mg gg 1-2, 4-5, 8-9, 11-12  
Lenalidomide 25 mg/die OS gg 1-14 ogni 21 giorni  
9 cicli – poi prosegue con Lenalidomide mensilmente

**Schema VRD (settimanale)**

Velcade 1.3 mg/mq SC gg 1, 8 ogni 21 giorni  
Desametasone 20 mg gg 1-2, , 8-9,  
Lenalidomide 25 mg/die OS gg 1-14 ogni 21 giorni  
9 cicli – poi prosegue con Lenalidomide mensilmente

**Schema RD (25-20) x 4-6 cicli**

Lenalidomide 25 mg/die x 21 ogni 28 giorni,  
Desametasone 20 mg settimanali (giorni 1-8-15-22)

In caso di pazienti giovani non idonei a terapia ad alte dosi per condizioni cliniche all'esordio relate alla POEMS, verranno trattati e rivalutati per alte dosi dopo 4-6 cicli; In caso di valutazione positiva, il paziente verrà sottoposto a mobilizzazione staminali e successivo trapianto autologo come sopra riportato.

In caso di valutazione negativa, proseguirà trattamento iniziato in induzione

## **SINDROME DA ATTECCHIMENTO:**

Grave complicazione del trapianto autologo, che può insorgere dopo 7-15 giorni dalla reinfusione delle cellule staminali. Si caratterizza con iperpiressia, rash cutaneo, incremento ponderale, diarrea e distress respiratorio

**Trattamento:** Prednisone 1-2 mg/kg x 4 giorni, poi lenta e graduale riduzione entro 10 giorni

## **TRATTAMENTO ALLA RECIDIVA**

il trattamento deve essere iniziato solo per ricomparsa dei sintomi clinici o neurologici.

### **RECIDIVA ASINTOMATICA**

Il trattamento **non** deve essere iniziato in caso di:

- recidiva ematologica (Ripositivizzazione immunofissazione)
- Incremento del VEGF

In questi casi, i controlli verranno intensificati, per valutare eventuali modificazioni del quadro clinico.

### **RECIDIVA SINTOMATICA**

Anche alla recidiva il trattamento dipende dall'estensione di malattia: Malattia localizzata vs malattia diffusa e dal trattamento effettuato in prima linea

### **MALATTIA LOCALIZZATA:**

**Definizione:** Infiltrato plasmacellulare midollare < 10%, < 3 lesioni ossee alla TC/PET

**Radioterapia 50Gy sulle lesioni osse**

### **MALATTIA DIFFUSA**

**definizione:** Presenza di infiltrato plasmacellulare > 10% del MCN e/o >3 lesioni osteoaddensanti (TAC-PET)

In questi pazienti indicazione a terapia sistemica (vedi flow-chart 2), la cui scelta dipende dal trattamento in prima linea. Vengono in seguito riportati schemi terapeutici attualmente prescrivibili al paziente recidivato secondo indicazioni PTDA rete malattie rare della lombardia.

**Schema RD** (25-20) ogni 28 giorni, per 24-36 cicli

Lenalidomide 25 mg/die x 21 ogni 28 giorni

Desametasone 20 mg settimanali (giorni 1-8-15-22)

### **Schema VRD**

Velcade 1.3 mg/mq SC gg 1, 4, 8, 11 ogni 21 giorni cicli 1-8

Desametasone 20 mg

Lenalidomide 25 mg/die OS gg 1-14 ogni 21 giorni

Dal 9° ciclo solo Lenalidomide 25 mg 1 cp per 21 gg

### **Schema VelDex, schema settimanale x 9 cicli (off-label)**

Bortezomib 1,3 mg/mq, giorni 1-8-15-22, ogni 35

Desametasone 20 mg settimanali (giorni 1-8-15-22)

### **Schema CyBorD ogni 35 gg – 9 cicli**

Ciclofosfamide: 300 mg/m<sup>2</sup> gg 1, 8, 15 e 22 .

Bortezomib: 1.3 mg/m<sup>2</sup> gg 1, 8, 15 e 22

Desametasone: 20 mg nei giorni 1, 8, 15 e 22

### **Schema DaraVD**

Daratumumab 1800 mg sc gg 1,8,15 per i primi 3 cicli, poi gg 1 cicli 4-8, poi solo gg 1 ogni 28 gg

Velcade 1,3 mg/mq SC gg: 1, 4, 8, 11, cicli 1-8

Desametasone 20 mg OSV gg

Dal 10° ciclo prosegue con daratumumab Fino a recidiva/progressione o tossicità.

### **Schema DaraRd**

Daratumumab 1800 mg sc gg 1,8,15,22 per i primi 2 cicli di 28 gg, poi gg 1 e 15 cicli 3-6, poi solo day 1

Lenalidomide 25 mg/die OS gg 1-21 ogni 28 giorni  
 Desametasone 20 mg OS  
 Fino a recidiva/progressione o tossicità

### Schema DaraPd

Daratumumab 1800 mg gg 1,8,15,22 per i primi 2 cicli di 28 gg, poi gg 1 e 15 cicli 3-6, poi solo gg1  
 Pomalidomide 4 mg 1 cp per 21 gg ogni 28 giorni  
 Desametasone 20 mg OS gg

### VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA:

Non esistono dei criteri standardizzati per la valutazione della risposta nei pazienti affetti da POEMS. La risposta verrà valutata utilizzando criteri clinici e strumentali.

#### A- VALUTAZIONE NEUROLOGICA

- Esame clinico - ONLS scale: Valuta disabilità causata dalla neuropatia agli arti superiori e inferiori (Pettinarsi, usare forchetta e coltelli, usare chiavi; capacità di correre, fare le scale; compromissione della deambulazione con o senza ausili) (vedi appendice al termine del capitolo)
- EMG e visita neurologica

#### B- VALUTAZIONE CLINICO STRUMENTALE

- Utilizzo di scala clinica: questa scala valuta la modificazione rispetto alla diagnosi, di 11 variabili cliniche strumentali (vedi appendice al termine del capitolo)

### DEFINIZIONE DI RISPOSTA

La risposta viene definita in termini di

#### 1. Risposta neurologica

Paziente responsivo se riduzione di almeno 1 punto scala ONLS

#### 2. Risposta clinica

Paziente responsivo se riduzione di almeno 2 punti scala clinica (non deve tener conto delle modifiche del punto 1)

#### 3. Risposta ematologica:

valutazione del punto 1 scala clinica (criteri IMW)

**Tabella 1.** Programma controlli e follow-up pazienti con POEMS

Esame	Ad ogni ciclo#	Dopo 3 mesi	Dopo 6 mesi	Dopo 9 mesi	Dopo 12 mesi
Valutazione clinica- esame obiettivo*	x	x	x	x	x
Emocromo, creatinina, azotemia, elettroliti,	x	x	x	x	x
AST-ALT- GGT- FA-CHE – Ferritina - PCR	x	x		x	x
Elettroforesi – immunofissazione sierica ed urinaria			x		x
TSH, LH, FSH, Prolattina, glicemia, emoglobina glicata,			x		x
Paratormone, testosterone, Estradiolo, ACTH, cortisolo			x		x
Dosaggio VEGF			x		x
Rx torace			x		
Ecoaddome			x		
TC torace addome con mdc					x
PET TB					x
Visita neurologica + EMG			x		x

# per pazienti in trattamento con schema RD, MD, VelDex

## Appendice

Overall Neuropathy Limitations Scale (ONLS)			
ARM SCALE		Yes	No
Does the patient have any symptoms in their hands or arms e.g. tingling, numbness or weakness?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Is the patient affected in their ability to:	<b>Not affected</b>	<b>Affected but not Prevented</b>	<b>Prevented</b>
Wash and brush their hair	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Turn a key in a lock	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Use a knife and fork together (or spoon, if knife and fork not used)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Do or undo buttons or zips	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dress the upper part of their body excluding buttons or zips	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Yes	No	Not applicable
<b>If all these functions are prevented, can the patients make purposeful movements with their hands or arms?</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### Arm Grade

0= Normal

1= Minor symptoms in one or both arms but not affecting any of the functions listed

2= Disability in one or both arms affecting but not preventing any of the functions listed

3= Disability in one or both arms preventing at least one but not all functions listed

4= Disability in both arms preventing all functions listed but purposeful movement still possible

5= Disability in both arms preventing all purposeful movements

**ARM SCORE = |\_\_|** (range 0-5)

OVERALL NEUROPATHY LIMITATIONS SCALE (ONLS)			
LEG SCALE	Yes	No	Not applicable
Does the patient have difficulty running or climbing stairs?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Does the patient have difficulty with walking?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Does their gait look abnormal?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
How do they mobilise for about 10 metres (i.e. 33 feet)?			
Without aid	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
With one stick or crutch or holding to someone's arm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
With two sticks or crutches or one stick or crutch holding onto someone's arm or frame	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
With a wheelchair	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
If they use a wheelchair, can they stand and walk 1 metre with the help of one person?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
If they cannot walk as above, are they able to make some purposeful movements of their legs e.g. reposition legs in bed?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Does the patient use ankle-foot orthoses/braces? If yes: (please specify) <input type="checkbox"/> Right <input type="checkbox"/> Left	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Leg Grade**

0= Walking/climbing stairs/running not affected

1= Walking/climbing stairs/running is affected, but gait does not look abnormal

2= Walks independently but gait looks abnormal

3= Requires unilateral support to walk 10 metres (stick, single crutch, one arm)

4= Requires bilateral support to walk 10 metres (sticks, crutches, crutch and arm, frame)

5= Requires wheelchair to travel 10 metres but able to stand and walk 1 metres with the help of one person

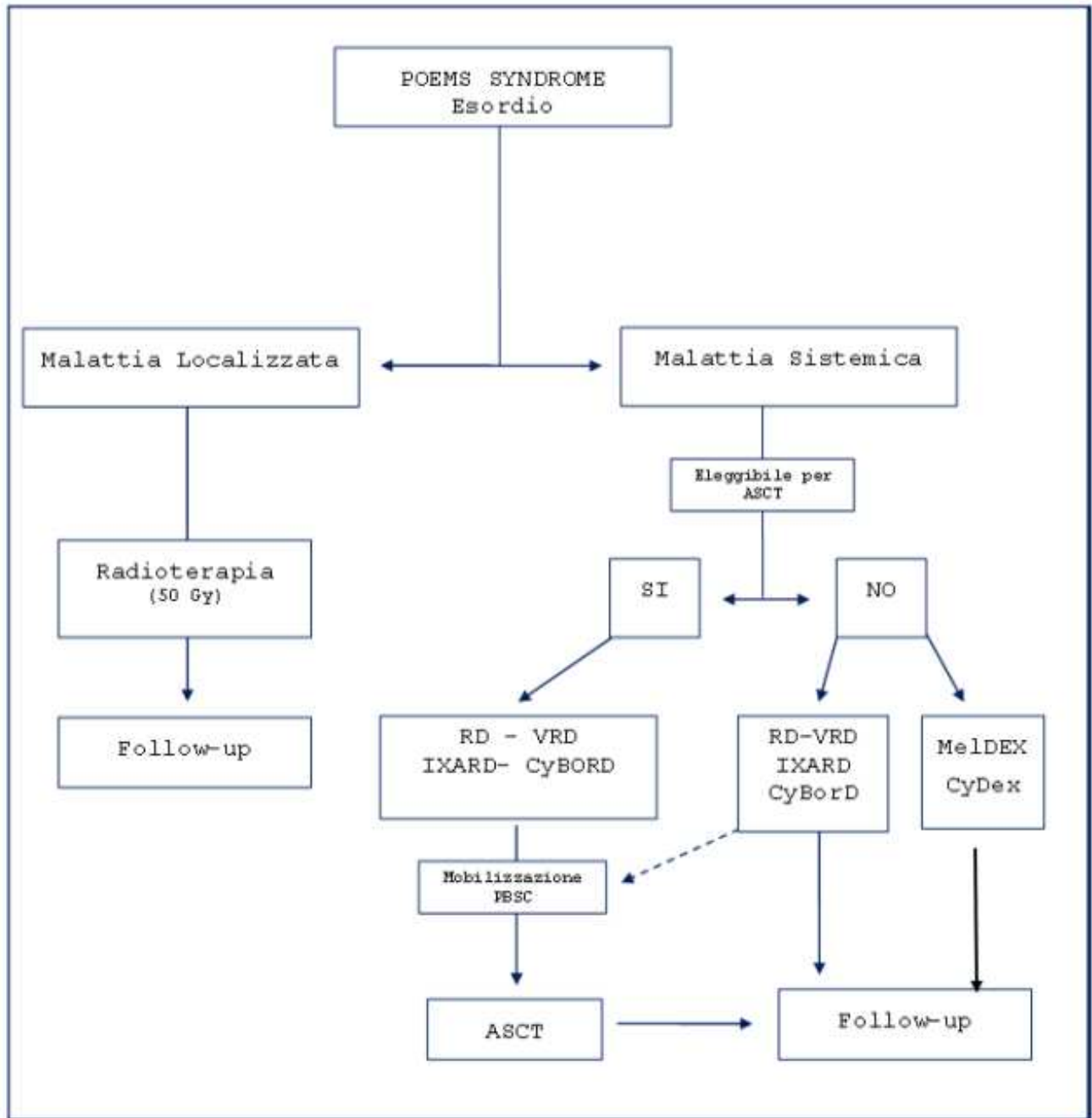
6= Restricted to wheelchair, unable to stand and walk 1 metre with the help of one person, but able to make some purposeful leg movements

7= Restricted to wheelchair or bed most of the day, unable to make any purposeful movements of the legs

**LEG SCORE** =  (range 0-7)**OVERALL NEUROPATHY LIMITATION SCALE** = arm scale + leg scale**TOTAL SCORE** =  [range: 0 - 12]

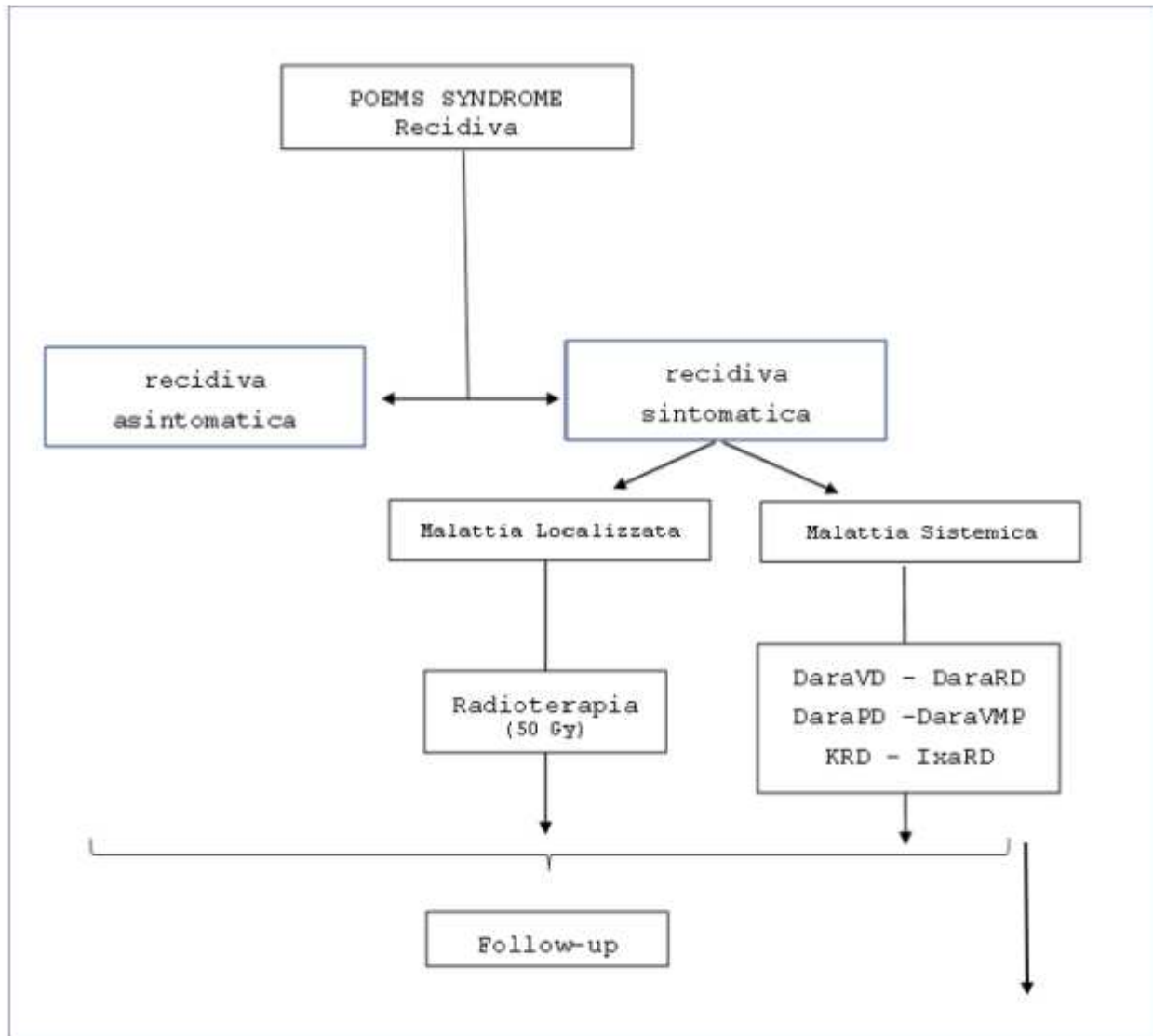
	<b>0 point</b>	<b>1 point</b>	<b>2 points</b>	
<b>Componente monoclonale</b>	Assente	Assente elettroforesi. Presente in immunofissazione.	Presente all'elettroforesi.	<input type="text"/>
<b>Emocromo</b>	Normale	Trombocitosi o eritrocitosi.	Trombocitosi e eritrocitosi.	<input type="text"/>
<b>Organomegalia</b>	Assente	Epatomegalia.	Splenomegalia.	<input type="text"/>
<b>Adenopatie (&gt; 2 cm)</b>	Assenti	Adenopatie sovra o sottodiaframmatiche.	Adenopatie sovra e sottodiaframmatiche.	<input type="text"/>
<b>Endocrinopatie</b>	Assenti	Alterazione a carico di due assi endocrini.	Alterazione a carico di più di due assi endocrini.	<input type="text"/>
<b>Alterazioni cutanee</b>	Assenti	2 alterazioni.	> 2 alterazioni.	<input type="text"/>
<b>Edemi declivi</b>	Assenti	Limitato alle caviglia 1/3 inferiore gamba.	Coinvolge arti inferiori.	<input type="text"/>
<b>Versamenti</b>	Assenti	Versamento pleurico o ascite.	Versamento pleurico e ascite.	<input type="text"/>
<b>Funzione polmonare</b>	Normale	-	Alterata.	<input type="text"/>
<b>Lesioni ossee (PET)</b>	Assenti	< 3 lesioni.	≥ 3 lesioni.	<input type="text"/>
<b>Papilledema</b>	Assenti	-	Presenti.	<input type="text"/>
<b>TOTAL SCORE (0- 22)</b>				<input type="text"/>

**Indicazioni terapeutiche all'esordio (Flow-chart 1)**



**RD:** lenalidomide, desametasone - **VRD:** bortezomib, lenalidomide, desametasone - **IXARD:** ixazomib, lenalidomide, desametasone - **CyBoRD:** ciclofosfamide, bortezomib, desametasone - **MelDex:** melphalan, desametasone - **CyDex:** ciclofosfamide, desametasone - **PBSC:** cellule staminali emopoietiche periferiche - **ASCT:** trapianto autologo di cellule staminali.

## Indicazioni terapeutiche alla recidiva (flow-chart 2)



**DaraVD:** daratumumab, bortezomib, desametasone - **DaraPD:** daratumumab, pomalidomide, desametasone - **DaraVMP:** daratumumab, bortezomib, melphalan, prednisone - **KRD:** carfilzomib, lenalidomide, desametasone - **IxaRD:** ixazomib, lenalidomide, desametasone.

## 6. MALATTIA DI CASTLEMAN (Castleman disease, CD)

### DIAGNOSI

La diagnosi di CD è essenzialmente istologica, su biopsia linfonodale (linfonodo completo)

### Classificazione CD:

#### Istologica:

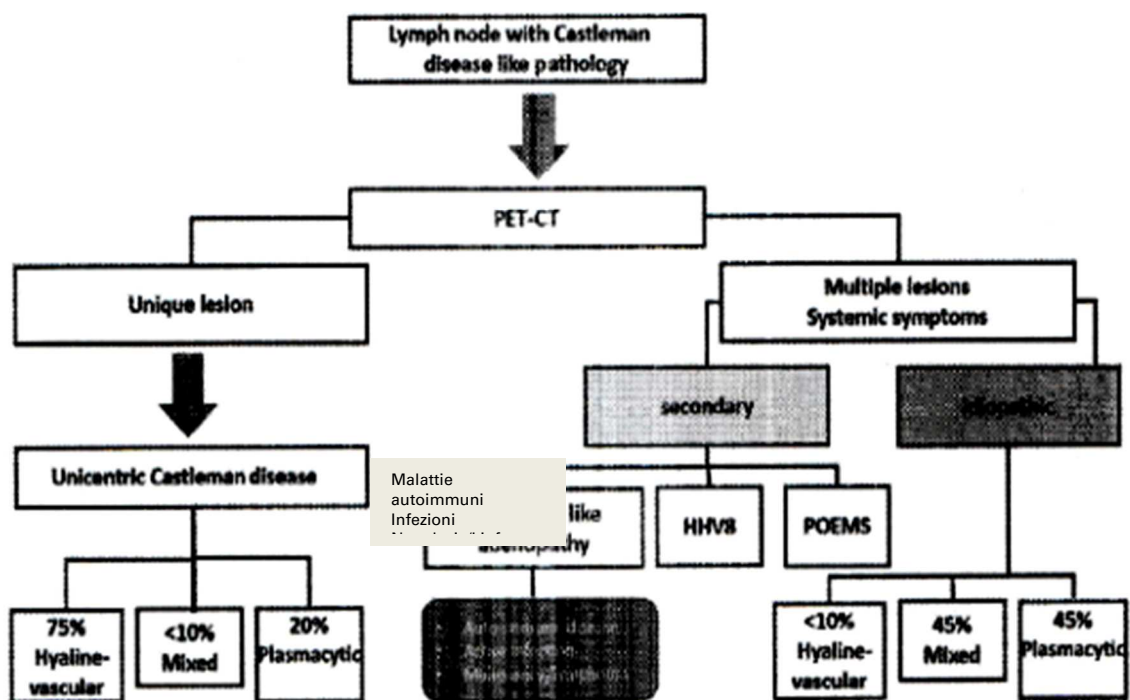
- Variante scleroialina
- Variante mista
- Variante plasmacellulare

#### Clinica:

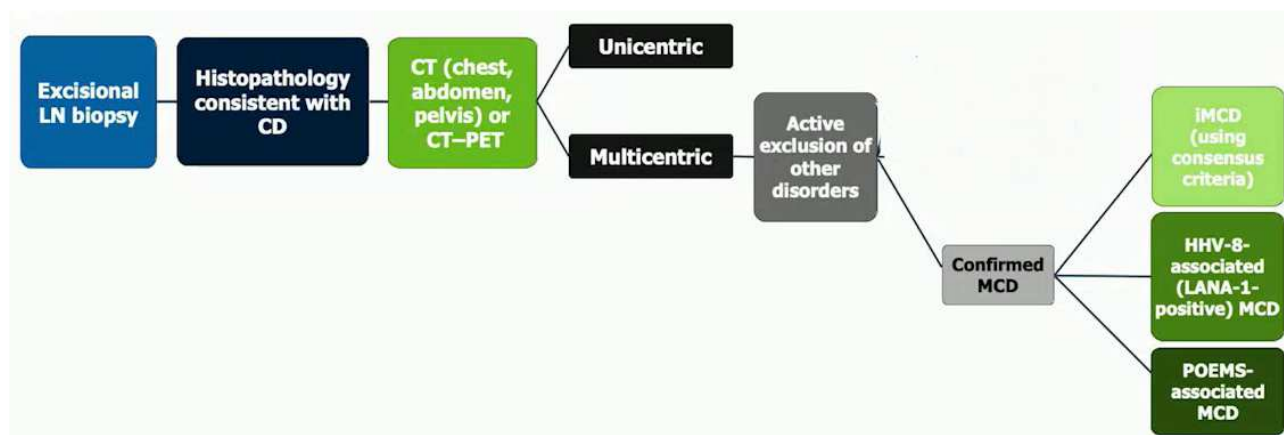
- Malattia unicentrica (UCD)
- Malattia multicentrica (MCD)

#### HHV8 relata:

- CD HHV8 associata
- Idiopatica (iMCD)



## WORKOUT NEL PAZIENTE CON DIAGNOSI ISTOLOGICA DI MALATTI DI CASTLEMAN



### INQUADRAMENTO

#### Esame obiettivo:

Ricerca adenopatie superficiali, organomegalie, ascite, edemi declivi, versamento pleurico, angiomi cutanei, neuropatia periferica

#### Sintomatologia:

Sintomi sistemici (febbre, calo ponderale, sudorazioni, fatigue, anoressia, inappetenza)

#### Esami ematochimici

emocromo - Creatinina, azotemia, acido urico – AST, ALT, GGT, FA, CHE, bilirubina totale e frazionata, PCR-VES-Ferritina sideremia transferrina - elettroforesi sieroproteine, immunofissazione sierica, FLC ratio, LDH, Ig policlonali – albumina - Proteinuria 24 ore + immunofissazione urinaria  
Dosaggio VEGF – IL-6 sierico, HHV8 PCR (sangue periferico)

#### Esami radiologici

Rx torace – Ecoaddome - TAC Tb con Mdc – PET

Biopsia ossea - Aspirato midollare (morfologico, immunofenotipo, citogenetica)

### IMCD: DIAGNOSI

Per la diagnosi sono necessari criteri maggiori e minori, con esclusione di situazioni cliniche che possono mimare iMCD (neoplasia, infezioni, patologie autoimmuni)

#### CRITERI MAGGIORI (entrambi necessari):

1. Caratteristiche istopatologiche dei linfonodi coerenti con iMCD

Le caratteristiche includono:

- Centri Germinali di aspetto regressivo/atrofici/atresici, spesso con zone mantellari espanse, composte da filiere concentriche di linfociti con disposizione e «bulbo di cipolla»
- Prominenza del network di cellule follicolari dendritiche
- Vascolarizzazione, spesso con endotelio prominente nello spazio interfollicolare e vasi sanguigni che penetrano nei centri germinali con un aspetto a "lecca-lecca"
- Plasmocitosi politipica
- Centri germinali iperplastici

2. Adenopatie (Ø >1 cm) in > 2 stazioni linfonodali

## **CRITERI MINORI (necessari almeno 2 criteri, incluso almeno 1 alterazione di laboratorio)**

1. Test di laboratorio
  - PCR (o VES) elevata
  - Anemia (Hb < 12,5 g/dl per maschi, <11,5 g/dl per femmine)
  - Trombocitopenia (<150.000 mmc) o trombocitosi (> 400.000 mmc)
  - Ipoalbuminemia (< 3,5 g/dl)
  - Alterazione funzione renale (eGFR < 60 ml/min) o proteinuria (150 mg/24 ore oppure 10 mg/100 ml)
  - Ipergammaglobulinemia policlonale (gammaglobuline o IgG >1700 mg/dl)
2. Caratteristiche cliniche
  - Sintomi costituzionali: sudorazioni notturne, iperpiressia > 38°C, calo ponderale, fatigue
  - Organomegalia (fegato, milza)
  - Accumulo di liquidi (edemi, ascite, anasarca, versamento pleurico)
  - Emangiomi
  - Polmonite interstiziale linfocitaria

## **CRITERI DI ESCLUSIONE**

1. **Patologie associate ad infezioni**
  - a. HHV8 (PCR su sangue periferico) su biopsia linfonodale: LANA-1 in immunistochemica
  - b. Disturbi clinici linfoproliferativi EBV-relati (mononucleosi attiva o infezione cronica)
  - c. Infezione da CMV, Toxoplasmosi, HIV, TBC attiva
2. **Malattie autoimmuni/patologie infiammatorie**
  - a. Lupus eritematoso sistemico (LES)
  - b. Artrite reumatoide (AR)
  - c. Malattia di Still dell'Adulto
  - d. Artrite idiopatica giovanile
  - e. Sindrome linfoproliferativa autoimmune
3. **Neoplasia/patologie linfoproliferative**
  - a. Linfoma non Hodgkin – Malattia di Hodgkin
  - b. Mieloma Multiplo
  - c. Plasmocitoma linfonodale primitivo
  - d. POEMS syndrome
  - e. Sarcoma a cellule follicolari dendritiche

## **CARATTERISTICHE AGGIUNTIVE A SUPPORTO (MA NON RICHIESTE) PER LA DIAGNOSI**

- Valori elevati di IL-6, sIL-2, VEGF, IgA, IgE, LDH, B2microglobulina
- Fibrosi reticolinica midollare (TAFRO Syndrome)
- Disturbi associati a iMCD Pemfigo paraneoplastico, Bronchiolite obliterante con polmonite organizzata, citopenia autoimmuni, polineuropatia (senza diagnosi di POEMS associata), nefropatia glomerulare, tumore miofibroblatico infiammatorio

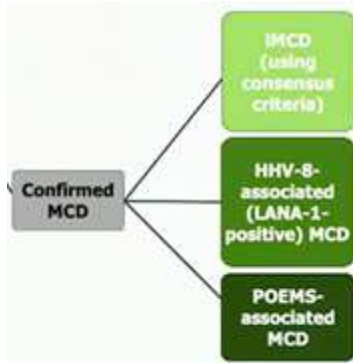
## **TRATTAMENTO**

**Il trattamento della CD dipende da istologia e estensione di malattia**

### **CD unicentrico**

Il trattamento per CD unicentrico (90% variante scleroialina) è solitamente chirurgico. La biopsia diagnostica è quindi spesso anche il trattamento definitivo.

## CD Multicentrico (MCD)



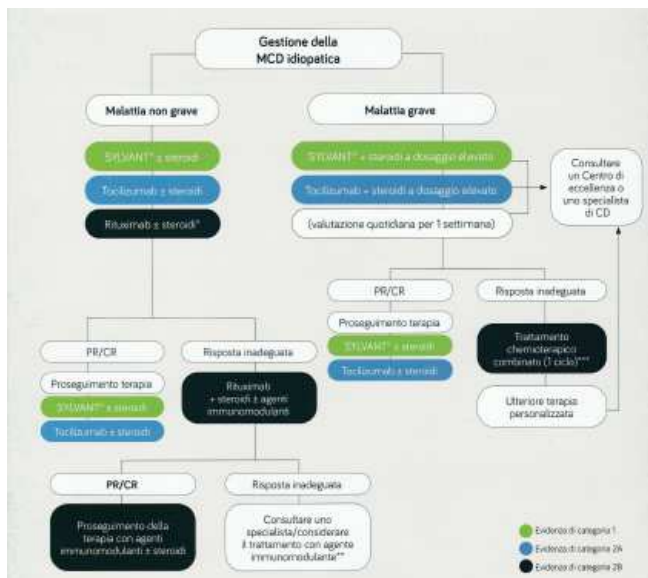
Terapia sistemica (vedi sotto)

Solitamente HIV positivo – Afferire a Infettivologi per terapia specifica (Tp antivirale, IFN – Rituximab)

Trattamento per POEMS (Vedi procedure)

## TRATTAMENTO PER iMCD

Non ci sono standard terapeutici per la iMCD – Le successive indicazioni terapeutiche sono tratte da “international, evidence-based consensus treatment guidelines” del 2017 (Blood 2017; 132: 2115)



## TERAPIA I Linea iMCD

Unico farmaco approvato e registrato per il trattamento è SYLVANT (anti-IL-6)

### Sylvant® (Siltuximab)

È indicato per il trattamento di pazienti adulti con malattia di Castleman multicentrica che sono negativi per il virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e per Herpes virus-8 umano (HHV8)

**Posologia:** 11 mg/kg (infusione di 60 minuti) ogni 3 settimane fino a progressione.

Nel paziente responsivo, dopo primo anno di trattamento, valutare prosecuzione con somministrazioni mensili

## TERAPIA II LINEA

Il paziente non responsivo o che perde risposta al Sylvant, viene trattato in base al tipo di malattia (grave vs non grave), definita in base allo score proposto (Tab1)

### Paziente non grave:

Rituximab 375 mg/kg, settimanale per 4 dosi

### Paziente grave

Trattamento chemioterapico associato a Rituximab – Non esistono studi che permettano di evidenziare un vantaggio di uno schema rispetto ad un altro

### Schemi consigliati:

R-CHOP x 6 cicli; R-CVP x 6 cicli; R-VP16-EDX x 6 cicli

Ogni ulteriore trattamento oltre la seconda linea, deve essere discusso collegialmente (immunosoppressione, anti IL-1, lenalidomide, bortezomib), vista la carenza di dati e studi in merito

## VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA:

La risposta al trattamento prevede la valutazione di caratteristiche cliniche (sintomatologia, esame obiettivo), biochimiche (esami di laboratorio) e strumentali (adenopatie, epatosplenomegalia, versamenti).

**NB:** il meccanismo d'azione di siltuximab consiste nella neutralizzazione dell'attività biologica della IL-6, indirettamente misurata dalla soppressione della PCR. Il monitoraggio del valore di IL-6 durante il trattamento non deve essere usato come marker farmacodinamico, poiché i complessi anticorpo-IL-6 neutralizzati con siltuximab interferiscono con gli attuali metodi immunologici di quantificazione dell'IL-6.

Esame	Ad ogni ciclo*#	Dopo 3 mesi	Dopo 6 mesi	Dopo 9 mesi	Dopo 12 mesi
Valutazione clinica- esame obiettivo	X	X	X	X	X
Emocromo, creatinina, azotemia, elettroliti,	X	X	X	X	X
AST-ALT- GGT- FA-CHE – bilirubina tot e frazionata	X	X		X	X
Elettroforesi – Ferritina – sideremia - PCR		X	X	X	X
Rx torace		X		X	X
Eco addome		X			X
TC torace addome con mdc			X		X

\* durante trattamento con Chemioterapia o Rituximab

# per pazienti in terapia con Sylvant, controllo ad ogni ciclo per i primi 12 mesi, a seguire ogni 3 somministrazioni

## DEFINIZIONE DELLA RISPOSTA

Overall Response	Biochemical	Lymph Node	Symptoms
CR	Normal CRP, Hemoglobin, Albumin, GFR	CR	Normalization to baseline
PR	>50% improvement in all of CRP, Hemoglobin, Albumin, GFR	PR	Improvement in all 4 symptom categories, but not to baseline
SD	<50% improvement (or < 25% worsening) in all of CRP, Hemoglobin, Albumin, GFR	No PR or CR	Improvement in at least 1 (but not all) symptoms
PD	>25% worsening in any of CRP, Hemoglobin, Albumin, GFR	>25% increase	Any symptoms worse on $\geq 2$ assessments

Symptom	Improvement Criteria
Fatigue	Decrease of $\geq 1$ CTC grade point relative to baseline
Anorexia	Decrease of $\geq 1$ CTC grade point relative to baseline
Fever	Decrease of $\geq 1^\circ\text{C}$ relative to baseline
Weight	Increase of $\geq 5\%$ relative to baseline

## TAFRO SYNDROME

Rara variante aggressiva del iMCD.

Si caratterizza per: Trombocitopenia, Anasarca, Febbre, incremento Reticolo midollare (fibrosi), Organomegalia.

Il decorso è molto aggressivo, risposte transitorie alle terapie.

Recente evidenza di efficacia di trattamento che inibisce mTOR (Sirolimus)

## 7. LEUCEMIA LINFATICA CRONICA (LLC)/LINFOMA A PICCOLI LINFOCITI (SLL)

### EPIDEMIOLOGIA

M: F = 1,7:1 Età mediana 72 aa 4 casi/100.000 (1 caso a 40-50 aa; 20 casi a 70-80 aa)

Suscettibilità genetica ereditaria: rischio aumentato da 6 a 9 volte nei familiari di pazienti affetti da CLL.

Linfocitosi periferica: sospetto diagnostico di LLC

- **Esame emocromocitometrico** e osservazione dello **striscio** sangue periferico (SP) per l'esame morfologico delle cellule linfoidi
- **Immunofenotipo su SP**: pannello di primo livello di screening per sospetto di malattia linfoproliferativa (CD3, CD4, CD8, CD56, CD19, CD5, CD20, smlg Kappa, smlg Lambda); se espansione CD19+ e/o presenza di una componente CD19+ CD5+ con restrizione clonale esecuzione di pannello di secondo livello in cui sono inclusi CD23, CD43, CD200, CD38.

#### High count MBL con fenotipo LLC-like (500-5000 cellule/ $\mu$ L)

Monitoraggio presso MMG e ambulatorio specialistico ematologico (no Esenzione Ticket)

Osservazione e monitoraggio periodico

**NO**

#### DIAGNOSI DI LLC >5000/mmc clonali

Work-up iniziale e stadiazione in ambito specialistico ematologico

Necessità terapeutica?

**SI**

#### High Count MBL con fenotipo non-LLC-like

Percorso specifico in base alla diagnosi di sindrome. Linfoproliferativa: AM + BOM + eco addome

Inizio del trattamento

### DEFINIZIONI sec. WHO:

**LLC**: Presenza di linfociti monoclonali B (tipicamente CD5+)  $>5 \times 10^9$  nel sangue periferico, (per almeno 3 mesi). Morfologia: linfociti piccoli, maturi con citoplasma sottile e nucleo denso senza evidenti nucleoli e con cromatina parzialmente aggregata. Linfociti di più grandi dimensioni o prolinfociti  $<55\%$ . Allo striscio presenza di ombre di Gumprecht (linfociti danneggiati allo striscio).

### La diagnosi deve essere confermata con la citometria a flusso.

Immunofenotipo: linfociti positivi per gli antigeni di superficie CD5, CD19, CD23, CD200, CD43 debolmente positivi per CD20 e CD22, generalmente negativi per CD79b; esprimono immunoglobuline di superficie (Smlg) con restrizione clonale a bassa intensità o assenza di Ig di superficie. DD con MCL (Linfoma Mantellare CD200-CD79b++ CD43+ CD20++), LLC atipica (CD20+ CD23+ CD43+-), MZL (CD20++ CD22+ CD79b+ CD81+ CD5+- CD200+- CD43-).

**Linfocitosi B monoclonale (MBL)**: presenza di  $<5000$  Linfo/mcL (clonali), per almeno 3 mesi; in assenza di linfoadenopatie, organomegalia, citopenia o sintomi correlati. Se citopenia da infiltrato midollare diagnosi di LLC indipendentemente da conta linfocitaria circolante. Rischio di progressione a CLL 1-2% anno (HcMBL).

**Low-count MBL**:  $<500$  monoclonal B cells per  $\mu$ L (Riscontro occasionale in soggetti con esami normali il cui emocromo non consente di sospettare la presenza del clone).

**High count MBL**:  $>500$  monoclonal B cells per  $\mu$ L.

**SLL (Linfoma a piccoli Linfociti)**: Presenza di linfoadenomegalie, linfociti B monoclonali  $<5.000/\mu$ L e l'assenza di citopenie causate da infiltrazione midollare. La diagnosi va confermata dall'esame istologico della **biopsia linfonodale o di lesioni extranodali** dove possibile. Nei casi con linfonodi ingranditi ma non sospetti per tumore solido e con una linfocitosi periferica  $<5.000/\mu$ L con immunofenotipo tipico per LLC la biopsia linfonodale può essere omessa.

## INQUADRAMENTO

### Accertamenti **raccomandati**:

Accertamenti alla prima visita considerati indispensabili:

- o Raccolta dell'**anamnesi** (con particolare riferimento alla storia di infezioni e di altre neoplasie), valutazione comorbidità, farmaci concomitanti
- o **Esame obiettivo** con valutazione dei parametri biometrici e vitali.
- o Emocromo completo con formula, con valutazione morfologica del sangue periferico
- o LDH, elettroforesi proteica, creatinina, AST, ALT, Bilirubina totale e diretta
- o **Immunofenotipo** su sangue periferico eseguito da personale esperto nella diagnosi di malattie linfoproliferative secondo un metodo standardizzato.
- o **Biopsia linfonodale o di lesioni extranodali** in caso di sospetto di SLL

Accertamenti alla seconda valutazione (o nel corso del follow-up) una volta stabilita la diagnosi

#### ▪ Raccomandati

- o Beta2-microglobulina sierica, glicemia, sierologia per HBV, HCV, HIV, dosaggio IgG, IgA, IgM, test di Coombs diretto, immunoelettroforesi
- o *Stato mutazionale IGHV (paziente < 65 aa) [relazione clonale in caso di trasformazione in Richter]*
- o **Radiografia del torace standard**
- o **Ecografia addome**
  - Indispensabili se clinicamente indicati
- o Reticolociti, aptoglobina (nel sospetto di una emolisi autoimmune)
- o **TAC collo/torace/addome** con mezzo di contrasto (salvo controindicazioni, in caso di malattia attiva)
- o **Biopsia osteomidollare** (solo in casi particolari come per es. citopenia marcata)
- o **Biopsia linfonodale** in caso di sospetta trasformazione in linfoma ad alto grado (Trasformazione di Richter)
- o **PET** solo in caso di sospetta trasformazione in linfoma ad alto grado (Trasformazione di Richter) per identificare la sede più idonea per eventuale biopsia linfonodale

	<b>Initial staging at diagnosis</b>	<b>Pre-treatment evaluation</b>	<b>Staging at the end of therapy</b>	<b>Follow-up</b>
History, physical examination and performance status	+	+	+	+
Complete blood count and differential	+	+	+	+
Serum chemistry including serum immunoglobulin and direct antiglobulin test	–	+	+	+
Cytogenetics (FISH) and molecular genetics for <i>TP53</i> mutation or <i>del(17p)</i>	(+) <sup>a</sup>	+	–	–
IGHV mutational status	(+) <sup>a</sup>	+	–	–
Marrow aspirate and biopsy	–	+ <sup>b</sup>	+ <sup>c</sup>	–
HBV, HCV, CMV and HIV serology	–	+	–	–
Radiological imaging (CT scan)	–	+ <sup>d</sup>	+ <sup>d</sup>	–

CMV, cytomegalovirus; CR, complete remission; CT, computed tomography; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; IGHV, immunoglobulin heavy chain variable.

<sup>a</sup> Only if patient requests the evaluation of his prognostic score.

<sup>b</sup> Only if clinically indicated.

<sup>c</sup> Only for confirmation of CR within clinical studies.

<sup>d</sup> Only within clinical studies, in patients with clinical symptoms and before any venetoclax treatment.

## STADIAZIONE

Valutano sostanzialmente la massa tumorale e la presenza di insufficienza midollare.

Table 1. Staging systems for CLL		
Stage	Definition	
<b>Binet system</b>		
Binet A	Hb $\geq 100$ g/l (6.21 mmol/l), platelets $\geq 100 \times 10^9/l$ <3 involved lymphoid sites <sup>a</sup>	
Binet B	Hb $\geq 100$ g/l (6.21 mmol/l), platelets $\geq 100 \times 10^9/l$ $\geq 3$ involved lymphoid sites <sup>a</sup>	
Binet C	Hb <100 g/l (6.21 mmol/l), platelets <100 $\times 10^9/l$	
<b>Rai system</b>		
Low-risk	Rai 0	Lymphocytosis $>5 \times 10^9/l$
Intermediate-risk	Rai I	Lymphocytosis and lymphadenopathy
	Rai II	Lymphocytosis and hepatomegaly and/or splenomegaly with/without lymphadenopathy
High-risk	Rai III	Lymphocytosis and Hb <110 g/l (6.83 mmol/l) with/without lymphadenopathy/organomegaly
	Rai IV	Lymphocytosis and platelets <100 $\times 10^9/l$ with/without lymphadenopathy/organomegaly

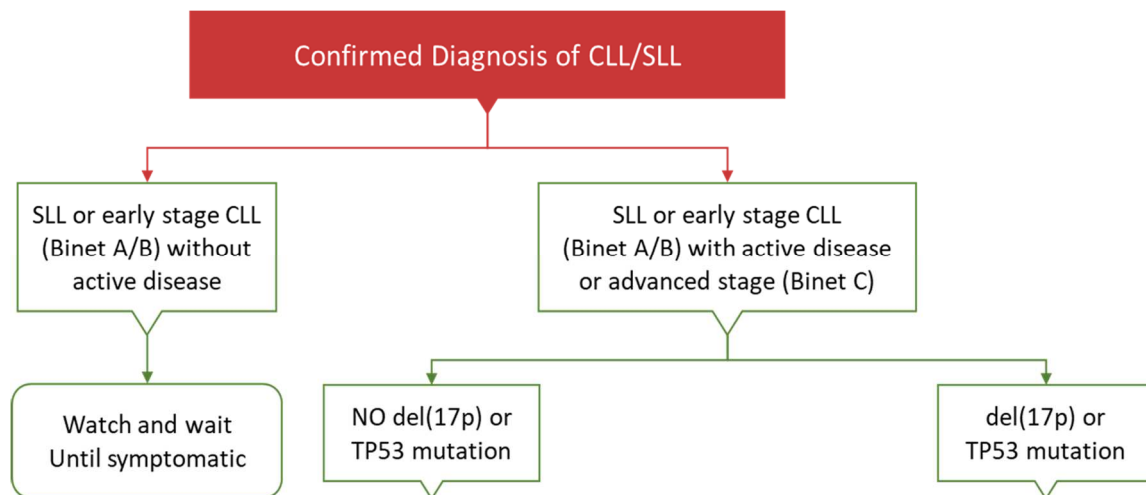
Originally described overall survival times were deleted, because they have changed during the past 30 years<sup>81</sup> but do not reflect the impact of novel treatments.

CLL, chronic lymphocytic leukaemia; Hb, haemoglobin.

ESMO 2020

## TERAPIA

### Indicazioni al trattamento



### Stadio A o B di Binet o 0-I-II di Rai senza evidenza di malattia attiva:

Sola osservazione, cosiddetta “watch and wait strategy”

- controlli clinici e bio-umorali ogni 3-6 mesi a seconda del burden di malattia,
- eventuale ecografia addome a cadenza annuale o secondo necessità clinica

Data l'assenza di studi clinici per i pazienti con **SLL localizzato in stadio iniziale**, le indicazioni di follow-up in questi pazienti dovrebbero seguire quelle della LLC

Aree di coinvolgimento linfonodale sono considerate come segue:

1. Testa e collo, includendo l'anello di Waldeyer (contano come un'area, anche se più di un gruppo di LN è coinvolto) Ascelle (coinvolgimento di entrambe, conta una sola stazione)
2. Inguini, inclusi i LN superficiali femorali (coinvolgimento di entrambi, conta una sola stazione)
3. Milza palpabile
4. Fegato palpabile

Escludere la natura autoimmune dell'anemia e della citopenia, prima di assegnare un paziente allo stadio III o IV di Rai o C di Binet.

Prognosi differente se la citopenia è di origine autoimmune piuttosto che da infiltrazione midollare.

Prestazione	Timing
Visita ematologica (EO per stazioni linfonodali e organomegalia) + emocromo con formula	Ogni 3-6 mesi, nel I anno, poi ogni 3-12 mesi in base a burden di malattia ed evolutività
Ecografia addome	Ogni 12 mesi (ESMO: Imaging di routine non raccomandato a meno di sintomi)
Funzionalità epatica e renale (Opzionali: LDH, Dosaggio immunoglobuline)	(Ogni 12 mesi)
Reticolociti, Coombs test ed indici di emolisi Stato marziale/sangue occulto Dosaggio folati e B12	In caso di anemizzazione

Considerare **profilassi vaccinali**:

- Alla diagnosi raccomandate: Pneumococco (PCV20), Herpes Zoster (aRZV)
- Annuali: Influenza, SARS-CoV-2

Raccomandare **screening oncologici**, anche per tumori cutanei non melanoma

Nella **MBL**: invio a MMG con stessa modalità di osservazione, controllo annuale. Se linfocitosi progressiva e criteri per LLC da reinviare a Ematologo.

**Non** raccomandate profilassi vaccinali.

L'indicazione al **trattamento** è definita dalla presenza di una **MALATTIA ATTIVA**

La malattia si definisce ATTIVA se è presente almeno una delle seguenti condizioni (IWCLL2008) (revisione 2018):

1. **Progressiva citopenia** (anemia e/o piastrinopenia) da infiltrazione midollare di malattia (stadio C di Binet; stadi III-IV di Rai). [MA attenzione ad alcuni pazienti con PLT<100.000 stabili]
2. **Splenomegalia massiva** (almeno 6 cm dal margine costale) o progressiva o sintomatica
3. **Linfoadenopatie massive** (almeno 10 cm di diametro massimo) o adenopatie progressive o sintomatiche
4. **Linfocitosi progressiva** con un incremento dei linfociti > 50% in due mesi o un raddoppiamento dei linfociti (LTD) in un tempo inferiore ai 6 mesi in pazienti con una conta linfocitaria iniziale > 30.000/μl.
5. **Anemia o piastrinopenia autoimmune non responsive** al trattamento steroideo o ad altre terapie standard
6. **Coinvolgimento extranodale sintomatico** o funzionale (cute, rene, polmone, colonna)
7. **Sintomi sistemici** definiti dalla presenza di almeno una delle seguenti condizioni:
  - calo ponderale ≥10% nei 6 mesi precedenti;
  - ECOG PS >2;
  - febbre ≥38.0°C per ≥ 2 settimane senza evidenza di infezione
  - sudorazioni notturne ≥1 mese senza evidenza di infezioni.

In assenza delle suddette condizioni si definisce la **malattia** come **STABILE**

Le stesse indicazioni valgono in caso di *progressione di malattia dopo una precedente linea di immunochemioterapia*.

L'incremento dimensionale linfonodale/splenico o la perdita di risposta sulla linfocitosi in corso di ibrutinib/acalabrutinib sono invece da considerare quali criteri di progressione in corso di BTKi, meritevoli di rivalutazione di malattia e modifica terapia.

Il **valore assoluto della linfocitosi**, indipendentemente dalla conta linfocitaria, o la **linfocitosi progressiva**, in assenza di altre indicazioni, **non rappresentano** di per sé indicazione all'inizio del trattamento.

Nemmeno la presenza di una o più componenti monoclonali, l'ipogammaglobulinemia, né la diatesi infettiva.

### **Valutazione pretrattamento**

1. **ETA' e FITNESS:**
  - a. Paziente anziano: cut-off tra 65 e 70 anni
  - b. Performance status, mediante l'Eastern Cooperative Oncology Group Performance status (ECOG PS)
  - c. Comorbidità: CIRS-G (Cumulative illness rating scale-geriatric)

- d. Valutare: stato nutrizionale, disponibilità di supporto da parte di familiari o altro caregiver e la presenza o meno di sindrome geriatrica (depressione, stato cognitivo)
- e. La presenza di insufficienza renale (clearance della creatinina < 70 ml/min) condiziona l'impiego di alcuni farmaci ed in particolare degli analoghi purinici.

In base alla combinazione dei vari fattori i pazienti possono essere definiti **FIT**, **UNFIT** e **FRAIL**; nelle tre categorie cambiano l'obiettivo del trattamento e la modalità di trattamento.

#### DEFINIZIONE DEL FITNESS STATUS:

Misura	FIT ( <b>Go-go</b> )	UNFIT ( <b>Slow-go</b> )	FRAIL
<b>CIRS-G</b>	CIRS-G 0-6 non score=3-4	CIRS-G 7-12 non score=3-4	CIRS-G >12 1 score=3-4 >8 score=2
<b>Creatinina clearance</b>	≥70ml/min	<70ml/min	---

#### 2. CARATTERISTICHE BIOLOGICHE:

- a. FISH per escludere **del(17p)** e ricerca **mutazioni di TP53** (almeno esoni 4-10, eventualmente 2-11), in tutti i pazienti.
- b. Analisi **mutazione dei geni delle catene pesanti delle immunoglobuline (IGHV)** in tutti i pazienti.  
Identificazione di diversi "subset" ciascuno con una specifica "stereotipata" BcR IG:
  - i. Subset #1: U-CLL ad andamento clinico più aggressivo
  - ii. Subset #2: M-CLL, ma clinica più aggressiva: più brevi tempi al primo trattamento (TTFT), PFS e tempi al ritrattamento (TTNT) → andamento clinico simile a U-CLL
  - iii. Subset #4: subset più frequente in M-CLL, associato a giovane età, andamento indolente e lunghi TTFT
  - iv. Subset #8: U-CLL; forte associazione con trasformazione in Sindrome di Richter
- c. Cariotipo complesso [al momento in studi clinici, ma fattore prognostico sfavorevole indipendentemente da del(17p) e mutTP53]

Secondo le linee guida internazionali *stato mutazionale dei geni IGHV, l'analisi FISH e la ricerca di mutazioni di TP53 sono indispensabili solo nel momento in cui si deve iniziare il trattamento.*

#### Work-Up Necessario Pre-Terapia

- **Esame fisico** (palpazione aree linfonodali, fegato e milza), **Performance status** (ECOG), sintomi B, **comorbidità**, **terapie** concomitanti
- **Esami ematochimici:**
  - Striscio SP, emocromo con reticolociti, LDH, funzionalità epatica e renale, elettroforesi sierica, dosaggio Ig, beta2microglobulina, test di Coombs, aptoglobina
  - Markers epatite C e B, sierologia per HIV, CMV (Test per epatite E: opzionale, ma da considerare in HBV pos)
- Definizione **fitness** (CIRS-G)
- **Imaging:**
  - TAC collo torace addome con mezzo di contrasto: nel giovane sempre; prima di terapia con Venetoclax sempre (per definire rischio di TLS); se sintomi polmonari per escludere addensamenti o versamento da CLL. Al termine del trattamento per definire la risposta.
  - Ecografia addome+ RX torace (da considerare come alternativa nel paziente anziano).
  - Risonanza magnetica, se TAC controindicata.
- Biopsia osteomidollare (BOM)/agoaspirato midollare con immunofenotipo (a giudizio medico; sì come punto di partenza, anche nel caso di sviluppo di citopenia, o in caso di fenotipo non conclusivo)
- Citogenetica/**FISH** su SP (preferibile)/midollo; necessaria ricerca in FISH della **del17p**, opzionali ricerca del13q, del11q, trisomia12\* [**il più vicino possibile all'avvio della terapia, es: entro 6 mesi, e prima di ogni linea di terapia**]
- Mutazioni del gene **TP53** [almeno esoni 4-10, raccomandati esoni 2-11] SP (preferibile)/midollo (se bassa conta linfocitaria) [**il più vicino possibile all'avvio della terapia, es: entro 6 mesi, e prima di ogni linea di terapia**] – esame eseguibile su DNA –
- Stato mutazionale gene della regione variabile catene pesanti Ig (geni **IGHV**) su SP (preferibile)/midollo (se bassa conta linfocitaria) [Da eseguire una sola volta, non si modifica] - esame eseguibile su DNA e RNA in seconda battuta -
- Valutazione Fertilità, test di gravidanza nelle donne in età fertile. (Criopreservazione)
- **PET** solo in caso di sospetta trasformazione in linfoma ad alto grado (Sindrome di Richter) per identificare la sede di eventuale biopsia linfonodale
- Anamnesi ed eventuale valutazione **CARDIOLOGICA**, soprattutto in previsione di terapia con BTKi
- Consigliare **Vaccinazioni prima di avvio terapia specifica** (almeno 2 settimane prima del trattamento)

## Terapia di I Linea

**Binet A-B, Rai 0-II, malattia non attiva:** Watch-and-wait

**Malattia attiva, Binet C o Rai III-IV**

- Del17p o Mut TP53 Presenti, IGHV indifferente:

1. **Acalabrutinib/Zanubrutinib**/(Ibrutinib)

In alternativa (richiesta del paziente per durata fissa): **Ibrutinib-venetoclax**

In alternativa: Venetoclax (in pazienti NON idonei a BTKi), Venetoclax-Obinutuzumab

- Del17p o Mut TP53 Assenti, IGHV Non Mutato:

1. **Ibrutinib-Venetoclax** oppure **Acalabrutinib/Zanubrutinib**/(Ibrutinib) → **DISCUTERE CON PAZIENTE** (soprattutto paziente giovane: PFS maggiori con Terapia continuativa)

Oppure **Venetoclax-Obinutuzumab** (in pazienti NON idonei a BTKi)

In alternativa: Venetoclax single agent (in pazienti non idonei a BTKi)

- Del17p o Mut TP53 Assenti, IGHV Mutato:

1. **Ibrutinib-Venetoclax** oppure **Venetoclax-Obinutuzumab** (in pazienti NON idonei a BTKi)

Oppure **Acalabrutinib/Zanubrutinib**/(Ibrutinib)

Attenzione a cardiotossicità di Ibrutinib-Venetoclax, soprattutto nel paziente anziano o unfit

IBRUTINIB è da riservare all'associazione con Venetoclax. Se scelta di BTKi continuativo preferire **BTKi di II generazione** per migliore tollerabilità

In assenza di alterazioni di TP53 e del17p: Sempre PREFERIBILE TERAPIA A DURATA FISSA

## Terapia alla Recidiva

Criteri di trattamento: **Malattia attiva**

→ Considera **PRECEDENTE TRATTAMENTO**

- Del17p o Mut TP53 Presenti, IGHV indifferente:

1. **Zanubrutinib** oppure **Acalabrutinib (solo dopo CIT)** oppure (Ibrutinib)

2. In alternativa **Venetoclax-Rituximab** oppure **Venetoclax** (oppure Idelalisib-Rituximab)

3. Considerare **trapianto Allogeneico** in pazienti Fit oppure **Studi clinici**

- Del17p o Mut TP53 Assenti, IGHV indifferente:

- **Progressione in corso di BTKi:**

1. **Venetoclax-Rituximab** oppure (Idelalisib-Rituximab) oppure **Studi clinici**

2. Se progressione dopo interruzione per tossicità: considera rechallenge o altro **BTKi**

- **Progressione precoce** (< 36 mesi) da **terapia Ven-based a durata fissa** oppure dopo CIT:

1. **Zanubrutinib** oppure **Acalabrutinib (solo dopo CIT)** oppure (Ibrutinib) oppure **Venetoclax-Rituximab/Venetoclax** (solo dopo I+V)

- **Progressione tardiva** (>36 mesi) da **terapia Ven-based** oppure **dopo CIT**

1. **Venetoclax+/-Rituximab** oppure **Zanubrutinib** oppure **Acalabrutinib (solo dopo CIT)** oppure (Ibrutinib)

Da considerare i «Blocchi di AIFA»

- Acalabrutinib → solo dopo immunochemioterapia
- Venetoclax → Ritrattamento con Venetoclax non consentito in Italia, possibile solo dopo Ibrutinib-Venetoclax
- Dopo BTKi: Venetoclax-Rituximab (in II, III e IV linea)
- Dopo Venetoclax-Rituximab o Venetoclax-Obinotuzumab: consentiti BTKi (zanubrutinib/ibrutinib), ma NO Acalabrutinib
- Dopo Ibrutinib-Venetoclax: consentiti ibrutinib in monoterapia (NO Acalabrutinib; Sì Zanubrutinib se intolleranza a BTKi I Generazione) e Venetoclax sia monoterapia che con Rituximab in 2L

Attenzione: Ritrattamento con Venetoclax non consentito in Italia

Sia in I linea che in Recidiva: possibilità di trattamento con R+Idelalisib (se altre tp controindicate)

## **Pazienti refrattari e BTKi e Bcl2i**

**unmet clinical need, as no effective treatment options are available**

- BTKi non covalente: Pirtobrutinib uso compassionevole, Nemtabrutinib
- Considerare studi clinici
  - BTK degrader
  - CART (Lisocel)
- Trapianto allogeneico

### **CRITERI DI SCELTA della Terapia:**

1. Fattori correlati alla malattia: caratteristiche biologiche della malattia (TP53 o del 17p, IGHV)
2. Fattori correlati al paziente:
  - a. Età e Fitness status
  - b. Comorbidità: comorbidità cardiovascolare, uso di anticoagulanti, rischio di sanguinamento
  - c. Terapie concomitanti: interazioni
  - d. Preferenza del paziente (terapia limitata nel tempo vs terapia long term)
  - e. Via di somministrazione e compliance del paziente (terapia ev vs terapia per os)
3. Fattori correlati alla terapia:
  - a. Attento aggiustamento della dose per tutti gli inibitori target in concomitanza con ~~moderati~~ inibitori e induttori di CYP3A e P-GP
  - b. BTK inibitori
    - i. Considera fattori di rischio cardiovascolare:
      1. No fattori rischio cardiovascolare: Ok qualsiasi BTKi
      2. Fattori di rischio cardiovascolare basso/intermedio (Fibrillazione atriale persistente/permanente; ipertensione arteriosa; storia di infarto miocardico): **BTKi II generazione**
      3. Fattori di rischio cardiovascolare alto (storia di aritmia ventricolare; storia familiare di morte cardiaca improvvisa; scompenso cardiaco con FE <30%; ipertensione arteriosa severa, non controllata): **NO BTKi**
    - ii. Doppia scoagulazione (antiaggregante + anticoagulante o doppio antiaggregante): **NO BTKi**
  - c. Venetoclax:
    - i. In caso di creatinina clearance fra 15 e 30 ml/min: meglio evitare. In paziente con alto burden di malattia e insufficienza renale cronica preferire BTKi
  - d. Obinutuzumab:
    - i. Monitorare strettamente infusione del farmaco in caso di storia di cardiopatia.

### **MONITORAGGIO DURANTE il trattamento:**

#### **Durante terapia con INIBITORI:**

Visita (obiettività cardiaca e valutazione PA), esami ematici (emocromo, funzionalità epatica e renale) mensile/bimestrale; monitoraggio ECG ogni 3-6 mesi (soprattutto nei primi 12 mesi) in caso di BTKi

Per terapia continuativa: TAC a 6 e 12 mesi da avvio terapia, poi Ecografia ogni 12 mesi; TAC se sospetta progressione, PET se sospetto shift istologico.

Per terapia durata fissa: TAC a 6 mesi e al termine del trattamento per valutare risposta.

Durante terapia con **BTKi**: Indicazioni a **sospensione in caso di intervento chirurgico** (3-7 gg prima e dopo, in base al rischio emorragico). Se diatesi emorragica: **trasfusione piastrinica**

Attenzione in caso di concomitante somministrazione di induttori o inibitori di CYP3A e P-GP (vedi scheda tecnica dei singoli farmaci)

**SCHEMI DI CHEMIOTERAPIA** Vedi appendice L

**IBRUTINIB, VENETOCLAX, IDELALISIB e ACALABRUTINIB ZANUBRUTINIB e ANTIBIOTICI:** Vedi Appendice L

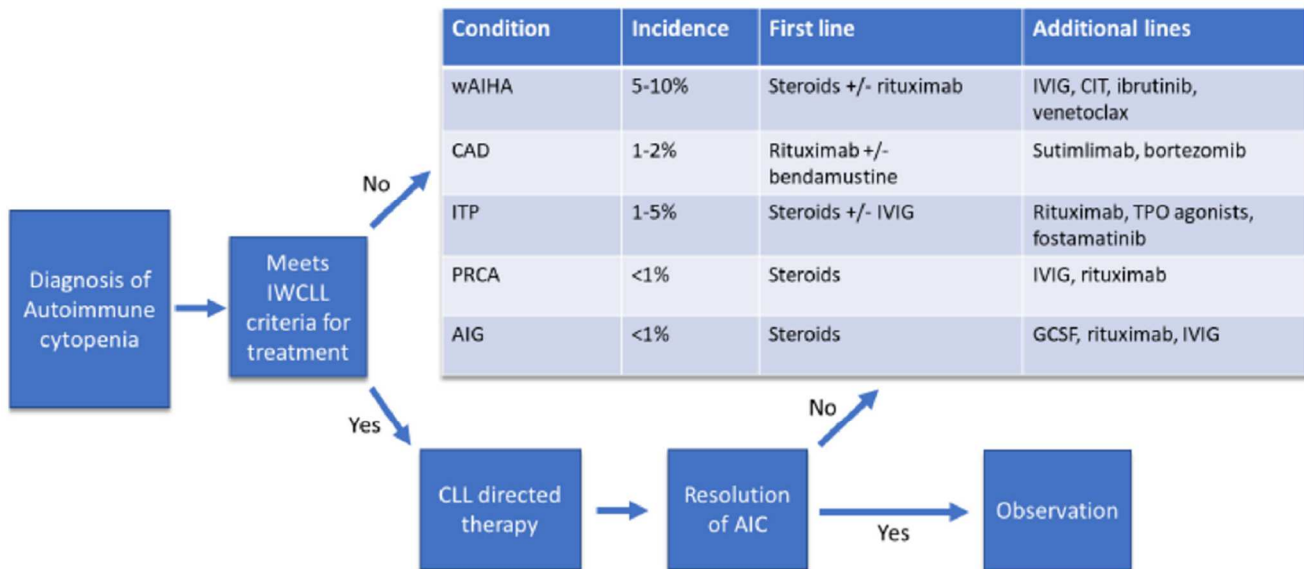
**VALUTAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE E GESTIONE COMPLICANZE:** Vedi appendice Q

### **Terapia della citopenia immune**

La citopenia autoimmune (AIC) interessa il 4-7% dei pazienti con leucemia linfatica cronica:

- Anemia emolitica autoimmune: ad anticorpi caldi (wAIHA) o ad anticorpi freddi (CAD)
- Piastrinopenia immune (ITP) o Sindrome di Evans
- Aplasia pura della serie rossa (PRCA)
- Granulocitopenia immune (AIG)

Inserita tabella sottostante:



**FIGURE 1** Treatment of autoimmune cytopenias in patients with CLL.

Trattamento di I linea: corticosteroidi

II linea: Rituximab, Ig vena, terapia immunosoppressiva con ciclofosfamide, fino al trattamento della Leucemia linfatica cronica nei casi refrattari.

**Preferire BTKi** (dati su Ibrutinib, meno dati sugli altri BTKi) a Bcl2i (rischio di citopenie immuni intercorrenti più elevato).

### **Trasformazione in Sindrome di Richter (SR)**

Rappresenta lo sviluppo di un linfoma aggressivo in un paziente affetto da LLC e interessa il 2-15% dei pazienti con LLC nel corso della loro storia di malattia.

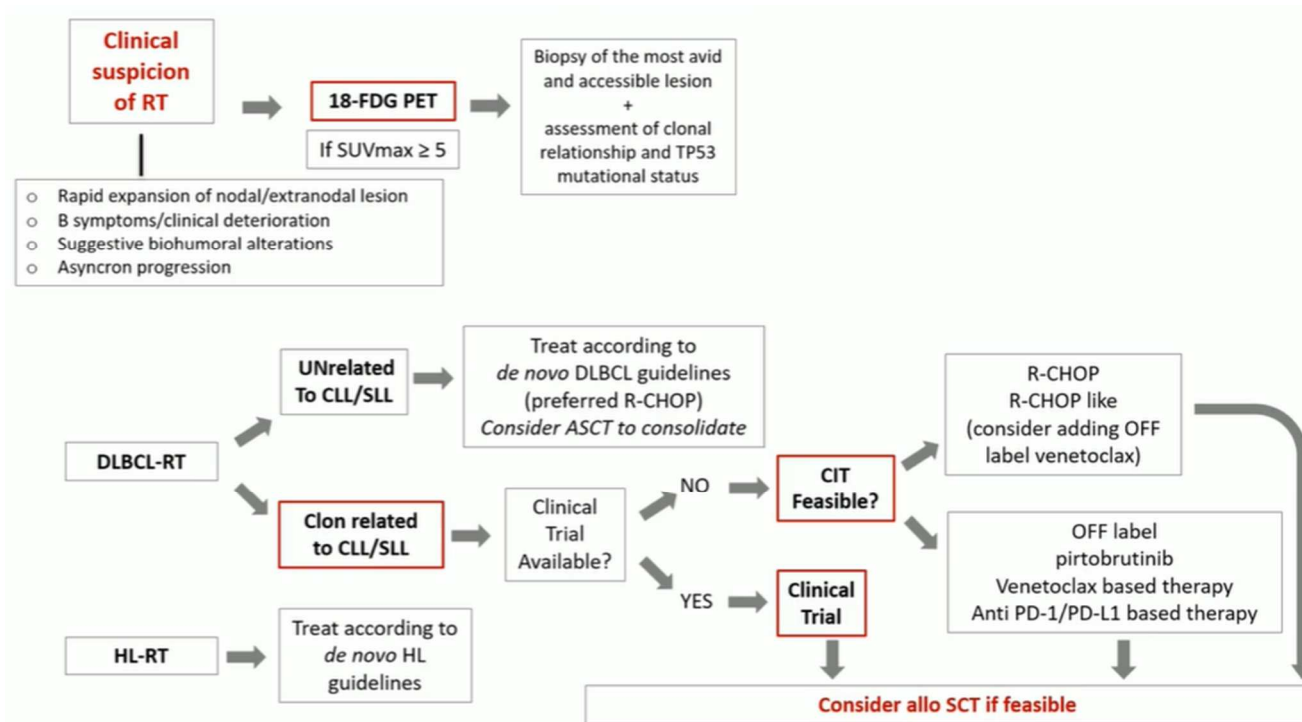
La forma più frequente (90-95% dei casi) è la SR variante Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL). Più raramente (5-10% dei casi) è possibile lo sviluppo di un Hodgkin Lymphoma (HL)

È necessaria la conferma istologica mediante **biopsia o tru-cut di adenopatia/massa (PET guidata)**:

- Se LLC e DLBCL sono derivati dallo stesso clone la prognosi è peggiore → considerare protocolli e trapianto allogenico
- Se LLC e DLBCL derivano da cloni differenti, la malattia può essere trattata come un DLBCL de novo
- Se esame istologico è di trasformazione in Linfoma di Hodgkin, si tratta di entità separata che generalmente risponde bene a terapia standard di questo tipo di linfoma

Indicazioni a biopsia della massa captante in PET:

- Se **SUV max < 5** → biopsia evitabile
- Se **SUV max >5 ma <10** e precedente chemioimmunoterapia o **no trattamento attivo** → biopsia se forte sospetto clinico
- Se **SUV max >5 ma < 10** e terapia con **BTKi in corso** → biopsia
- Se **SUV ma > 10** → biopsia



Deodato et al. Leukemia & Lymphoma 2024

### TRAPIANTO:

AUTOLOGO: NON indicato

### ALLOGENICO, Indicazioni:

Leucemia Linfatica Cronica **ad alto rischio**:

- **CLL alto rischio I**, CIT-resistenti: pazienti con anomalie TP53 che hanno fallito CIT, ma rispondono a primo PI (BCRi o BCL2)
- **CLL alto rischio II**, CIT- e PI-resistenti: pazienti che, indipendentemente dalle alterazioni di TP53, hanno fallito sia CIT che primo PI (BTKi o BCL2i) anche se rispondono ad altro PI.

Le caratteristiche di rischio legate alla biologia di malattia e alla risposta al trattamento vanno valutate insieme alle caratteristiche di rischio della procedura trapiantologica per il paziente:

- Alto rischio trapiantologico: età >65 anni E/O comorbidità E/O assenza di donatore well matched
- Basso rischio trapiantologico: Età ≤ 65 anni + NO comorbidità + donatore well matched

Per la corretta gestione del percorso trapiantologico riferire il paziente ad un centro trapianti accreditato.

Inviare il paziente a valutazione trapiantologica un caso di:

- Paziente giovane TP53 mutato che in corso di terapia con Ibrutinib/Acalabrutinib/Zanubrutinib, va in progressione
  - a. Avvio sia Venetoclax che percorso trapiantologico
- Paziente TP53 non mutato, ma Resistente a ibrutinib/Acalabrutinib/Zanubrutinib
  - b. Avvio Venetoclax e percorso trapiantologico
- Attenzione a Cariotipo Complesso (da valutare citogenetica in recidiva)

Il trapianto allogenico è da considerare nei pazienti con una fitness adeguata e un basso carico di comorbidità, durante la remissione da un secondo agente target, specialmente in quei pazienti con alto rischio citogenetico, dato lo scarso outcome a lungo termine del controllo di malattia nei doppi refrattari, nonostante i nuovi approcci terapeutici.

### Valutazione della Risposta

- Esame Obiettivo; Emocromo con formula leucocitaria
- Aspirato e Biopsia Midollare: per dimostrare una CR o per definire una citopenia
- Ecografia addome oppure TC torace-addome: rivalutazione se eseguita all'esordio e presenti alterazioni, per definire CR o PR

Group	Parameter	CR	PR	PD	SD
A	Lymph nodes	None $\geq 1.5$ cm	Decrease $\geq 50\%$ (from baseline)*	Increase $\geq 50\%$ from baseline or from response	Change of $-49\%$ to $+49\%$
	Liver and/or spleen size†	Spleen size $< 13$ cm; liver size normal	Decrease $\geq 50\%$ (from baseline)	Increase $\geq 50\%$ from baseline or from response	Change of $-49\%$ to $+49\%$
	Constitutional symptoms	None	Any	Any	Any
	Circulating lymphocyte count	Normal	Decrease $\geq 50\%$ from baseline	Increase $\geq 50\%$ over baseline	Change of $-49\%$ to $+49\%$
B	Platelet count	$\geq 100 \times 10^9/L$	$\geq 100 \times 10^9/L$ or increase $\geq 50\%$ over baseline	Decrease of $\geq 50\%$ from baseline secondary to CLL	Change of $-49$ to $+49\%$
	Hemoglobin	$\geq 11.0$ g/dL (untransfused and without erythropoietin)	$\geq 11$ g/dL or increase $\geq 50\%$ over baseline	Decrease of $\geq 2$ g/dL from baseline secondary to CLL	Increase $< 11.0$ g/dL or $< 50\%$ over baseline, or decrease $< 2$ g/dL
	Marrow	Normocellular, no CLL cells, no B-lymphoid nodules	Presence of CLL cells, or of B-lymphoid nodules, or not done	Increase of CLL cells by $\geq 50\%$ on successive biopsies	No change in marrow infiltrate

For a detailed description of the response parameters, see section 5.

\*Sum of the products of 6 or fewer lymph nodes (as evaluated by CT scans and physical examination in clinical trials or by physical examination in general practice).

†Spleen size is considered normal if  $< 13$  cm. There is not firmly established international consensus of the size of a normal liver; therefore, liver size should be evaluated by imaging and manual palpation in clinical trials and be recorded according to the definition used in a study protocol.

CR, complete remission (all of the criteria have to be met); PD, progressive disease (at least 1 of the criteria of group A or group B has to be met); PR, partial remission (for a PR, at least 2 of the parameters of group A and 1 parameter of group B need to improve if previously abnormal; if only 1 parameter of both groups A and B is abnormal before therapy, only 1 needs to improve); SD, stable disease (all of the criteria have to be met; constitutional symptoms alone do not define PD).

Revised CLL Guidelines; Hallek 2018

## TERAPIA DI SUPPORTO

**PROFILASSI:** Vedi Appendice M

**VACCINAZIONI:** Vedi Appendice M

### **IMMUNOGLOBULINE:**

Indicazione in infezioni seno-polmonari ricorrenti

Valutare IgG; se  $< 500$ mg/dL:

- Infusione mensile di **IVIG 0.3-0.5 g/kg**
- Aggiustare dose/intervallo per mantenere livello di nadir intorno a 500

**FOLLOW-UP A LUNGO TERMINE:** Vedi appendice N

## 8. LEUCEMIA A CELLULE CAPELLUTE (Hairy Cell Leukemia – HCL)

### EPIDEMIOLOGIA:

**HCL:** 2% delle leucemie dell'adulto

1600 nuovi casi/anno in Europa, Incidenza annua 0.3/100.000.

M: F = 4:1 Età mediana alla diagnosi: M 63 aa, F 59 aa

Raro tipo di leucemia B indolente. Le cellule leucemiche tipicamente infiltrano il midollo e la milza e possono anche essere ritrovate in fegato e linfonodi.

**HCLv (variante):** Classificata fra i linfomi/leucemie B splenici con nucleoli prominenti, non biologicamente correlata a HCL classica. Rappresenta lo 0.4% delle leucemie maligne croniche e il 10% dei casi di HCL

M=F Età mediana: 71 anni

**Splenic diffuse red pulp lymphoma (SDRPL):** Classificato fra i linfomi/leucemie B splenici con nucleoli prominenti. Molto simile, ma non identico a HCLv.

### CLINICA:

Table I. Summary of the main clinical and laboratory features of classical HCL at diagnosis.<sup>8</sup>

Feature	Prevalence
Palpable splenomegaly	60–70%
Palpable hepatomegaly	40–50%
Abdominal lymphadenopathy on CT*	10%
Haemoglobin < 100 g/l	70%
Platelet count < 100 × 10 <sup>9</sup> /l	80%
White cell count < 5 × 10 <sup>9</sup> /l	65%
Neutrophils < 1 × 10 <sup>9</sup> /l	70%
Monocytes < 1 × 10 <sup>9</sup> /l	>90%
Hairy cells in blood film	95%

\*Computed Tomography.

Clinicamente si manifesta con:

- **Fatigue e astenia.**
- **Splenomegalia** sintomatica o asintomatica.
- La valutazione ematologica può anche essere successiva al riscontro occasionale di **pancitopenia.**
- **Infezioni** opportunistiche ricorrenti.
- Altre manifestazioni cliniche comprendono: disturbi neurologici, fenomeni autoimmuni e vasculitici, pleuriti e ascite, localizzazioni scheletriche (litiche, che possono mimare il Mieloma Multiplo).

**DIAGNOSI:** Essenziali per la diagnosi sono:

**Striscio di sangue periferico:** Talvolta le cellule leucemiche sono rare; hanno taglia da piccola a media, con nucleo rotondo, ovale o indentato e con bordi nucleari ben definiti. Caratteristico è il citoplasma con prominenti estroflessioni con aspetto di “capelli”

**Citofluorimetria:** CD19, CD20, CD5, CD10, CD11c, CD22, CD25, CD103, CD123, cyclin D1 and CD200.

- typical immunophenotype for classic HCL: CD19+, CD5-, CD10-, CD11c+, CD20+ (bright), CD22+, CD25+, CD103+, CD123+, cyclin D1+, annexin A1+, and CD200+ (bright).
- typical immunophenotype for HCLv: CD19+, CD5-, CD10-, CD11c+, CD20+ (bright), CD22+, CD25-, CD103+ (nei 2/3 dei casi), CD123-, cyclin D1-, annexin A1-.
- I quattro markers **CD11c, CD25, CD103 and CD123** definiscono lo **score immunofenotipico HCL** (un punto per ogni marcatore espresso), che distingue la HCL ≥3 in 98% dei casi dai disturbi HCL-like con uno score più basso <3. L'espressione di CD103 può essere negativa, debole o bimodale.

**Biopsia osteomidollare:** Infiltrato di cellule capellute con aumento delle fibre reticoliniche. Frequente “dry tap” nella forma classica. Midollo ipercellulato, facilmente eseguibile AM nella forma HCLv.

**Biologia molecolare:** Mutazione **BRAFV600E** è presente in più del 90% delle HCL e assente nei disturbi HCL-like. In caso di negatività per la mutazione BRAFV600E, è raccomandato il sequenziamento esteso di BRAF (esoni 11 e 15) per il possibile impiego degli agenti target. Possibile presenza di mutazione BRAF alternativa.

### INQUADRAMENTO:

Valutazione iniziale:

- **Anamnesi**
- **ECOG PS**
- **ESAME FISICO:** aree nodali coinvolte (anche se la presenza di adenopatie periferiche è poco comune), valutazione epatosplenomegalia

- **ESAMI EMATOCHIMICI:** emocromo con formula leucocitaria e striscio di sangue periferico, reticolociti, Test di Coombs diretto, LDH, funzionalità epatica e renale, dosaggio immunoglobuline, Beta2microglobulina, sierologia virale (HBV, HCV, HIV). Esami di autoimmunità.
- **Valutazione MIDOLLARE:**
  - Citomorfologico su agoaspirato
  - Esame citofluorimetrico
  - Biopsia osteomidollare
  - Biologia Molecolare per mutazione BRAF V600E
- **ESAMI RADIOLOGICI:** Rx torace (per escludere stato flogistico), ecografia addome; in alcune condizioni TAC collo-torace-addome con mdc.
- Test di gravidanza in donne in età fertile
- Valutazione **fertilità** e criopreservazione nei pazienti giovani

Diagnosis	General Practice
<b>For diagnosis/classification</b>	
CBC and blood smear revision (nucleolus)	All cases
Immunophenotyping (HCL score assessment)	All cases
BRAF <sup>V600E</sup> mutational status	All cases (IHC or molecular analysis #)
Bone marrow trephine biopsy	All cases
IGHV repertory and mutational status	Recommended if BRAF <sup>WT</sup> or if R/R cases
Extended mutational landscape (BRAF exon 11 and 15, MAP2K1, KRAS, NRAS, HRAS)	Recommended if BRAF <sup>WT</sup>
TP53 mutational status	Recommended if R/R cases
Cytogenetic analysis	Not recommended
<b>Pretreatment assessment</b>	
History, physical examination (performans status)	All cases
Creatinine clearance	All cases
Direct antiglobulin test, haptoglobin, unconjugated bilirubin and lactic dehydrogenase	All cases
Transaminases, hepatitis B and C serology	All cases
Preservation of cells and serum in a tumor bank	Recommended
Chest radiograph or CT scan (chest abdomen and pelvis)	Recommended
MRI/PET CT scan	In symptomatic patients with unusual extramedullary localizations
<b>Assessment for MRD</b>	Recommended

Cancers 2024, 16, 2185

## DIAGNOSI DIFFERENZIALE:

Table 1. Clinicopathological Features of Hairy-Cell Leukemia (HCL) and Diseases That Mimic HCL.*				
Feature	HCL	HCL Variant†	SMZL	SDRPL
<b>Clinical features</b>				
Splenomegaly with little or no lymphadenopathy	Yes	Yes	Yes	Yes
Marked male predominance	Yes	No	No	No
Pancytopenia	Frequent	Infrequent	Infrequent	Infrequent
Monocytopenia	Yes	No	No	No
Leukocytosis	Infrequent	Frequent	Frequent	Frequent
Dry or hemodiluted marrow aspirate	Frequent	No	No	No
Response to purine analogue monotherapy	Very good	Poor	Poor	Poor
<b>Features of leukemic lymphocytes on blood smears</b>				
Nucleus	Oval or indented	Round or oval	Round	Round or oval
Nucleolus	Absent or small	Prominent	Absent or small	Absent or small
Cytoplasm	Abundant, clear	Abundant, clear or basophilic	Basophilic	Basophilic
Cell-surface projections	Thin, circumferential	Variably reported	Short, polar	Thick, polar
<b>Immunophenotype</b>				
CD20	Positive	Positive	Positive	Positive
CD5	Usually negative	Negative	Usually negative	Negative
CD23	Usually negative	Negative	Negative	Negative
CD10	Usually negative	Negative	Negative	Negative
CD103	Positive	Usually positive	Usually negative	Usually negative
CD11c	Positive	Usually positive	Variably reported	Variably reported
CD25	Positive	Negative	Positive in a minority of cases	Negative
CD123	Positive	Negative	Negative	Negative
Annexin A1	Positive	Negative	Negative	Negative
BRAF V600E protein	Positive	Negative	Negative	Negative
<b>Genetic lesions</b>				
BRAF V600E mutation	Present	Absent	Absent	Absent

N Engl J Med 2024; 391:1328-41.

## STADIAZIONE

La malattia coinvolge principalmente il midollo e la milza e ha una progressione lenta. Una significativa infiltrazione midollare e una marcata splenomegalia possono determinare gradi più elevati di citopenia.

## FATTORI PROGNOSTICI

Peggior risposta a CDA:

- Leucocitosi > 10 x 10<sup>9</sup>/L
- Splenomegalia > 10 cm sotto arcata costale
- IGVH NON mutato
- Mutazione TP53

In caso di Recidiva è necessario eseguire:

- NGS per BRAF, MAP2K1, TP53
- Stato mutazionale IGVH
- Stato mutazionale TP53

## TERAPIA

Il trattamento **NON** è indicato nei pazienti asintomatici (circa 10%).

La maggioranza dei pazienti richiede trattamento per correggere la citopenia e i sintomi associati (anemia, infezioni e sanguinamenti).

Se il paziente è asintomatico e la citopenia è lieve, è ragionevole adottare una strategia di **"watch-and-wait"**. Attenzione ad *alto rischio di infezioni opportunistiche* in pazienti con monocitopenia +/- neutropenia, alterata funzione T cellulare; pertanto, anche pazienti asintomatici possono essere considerati per trattamento precoce.

### Indicazioni a trattamento:

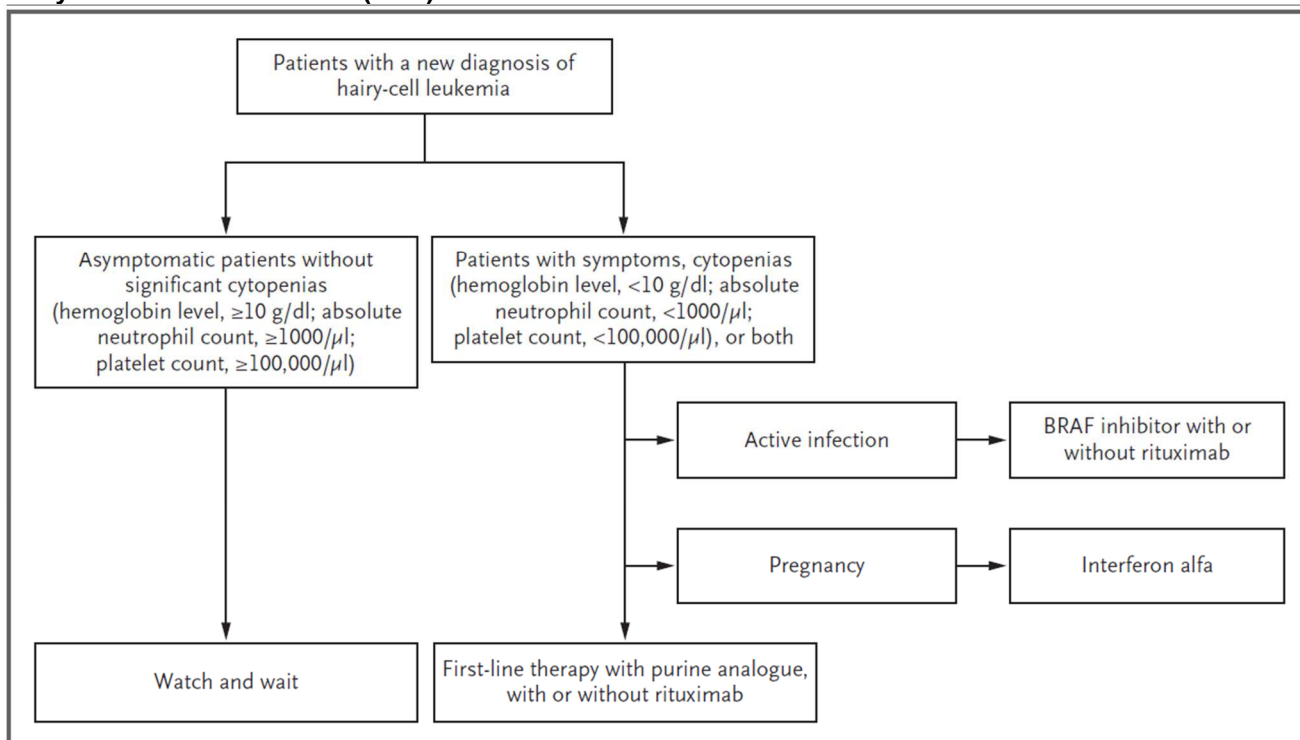
1. **Hb** <10g/dL e/o **Piastrine** <100/mcL e/o **Neutrofili** < 1000/mcL
2. **Organomegalia** sintomatica
3. **Sintomi costituzionali** (febbre, perdita di peso, sudorazioni notturne)
4. **Infezioni** ricorrenti

Nella forma HCLv:

- Maggiori dimensioni spleniche
- Più frequenti linfadenomegalie, soprattutto addominali/retroperitoneali
- Conte cellulari più elevate con linfocitosi patologica (5.000-20.000/mm<sup>3</sup>); conta monocitaria normale

### Terapia di prima linea

#### Hairy cell leukemia classica (HCL):



Falini, M.D., and Enrico Tiacci, M.D. N engl j med 391;14 October 10, 2024

Table 4. Therapeutic regimens for HCL and HCL-like disorders.

Regimen	Details
CDA	sc 0.1–0.14 mg/kg/d once per day for 5 days
CDA + R	CDA sc 0.1–0.14 mg/kg/d once per day for 5 days + R iv 375 mg/m <sup>2</sup> , 8 weekly infusions, the first one started at day 1 of CDA
Pentostatin (P)	iv 4 mg/m <sup>2</sup> once every 2 weeks for one year. If there is no response at 6 months, P should be stopped and another treatment should be discussed
Vemurafenib	960 mg twice daily for 16–18 weeks
Vemurafenib + R	vemurafenib 960 mg twice daily for 8 weeks + R 375 mg/m <sup>2</sup> 8 infusions over 18 weeks (started at day 1 of vemurafenib)

In I linea: **CDA monoterapia**; Rituximab è off label, da riservare a pazienti che non raggiungono malattia minima residua negativa alla rivalutazione dopo I linea.

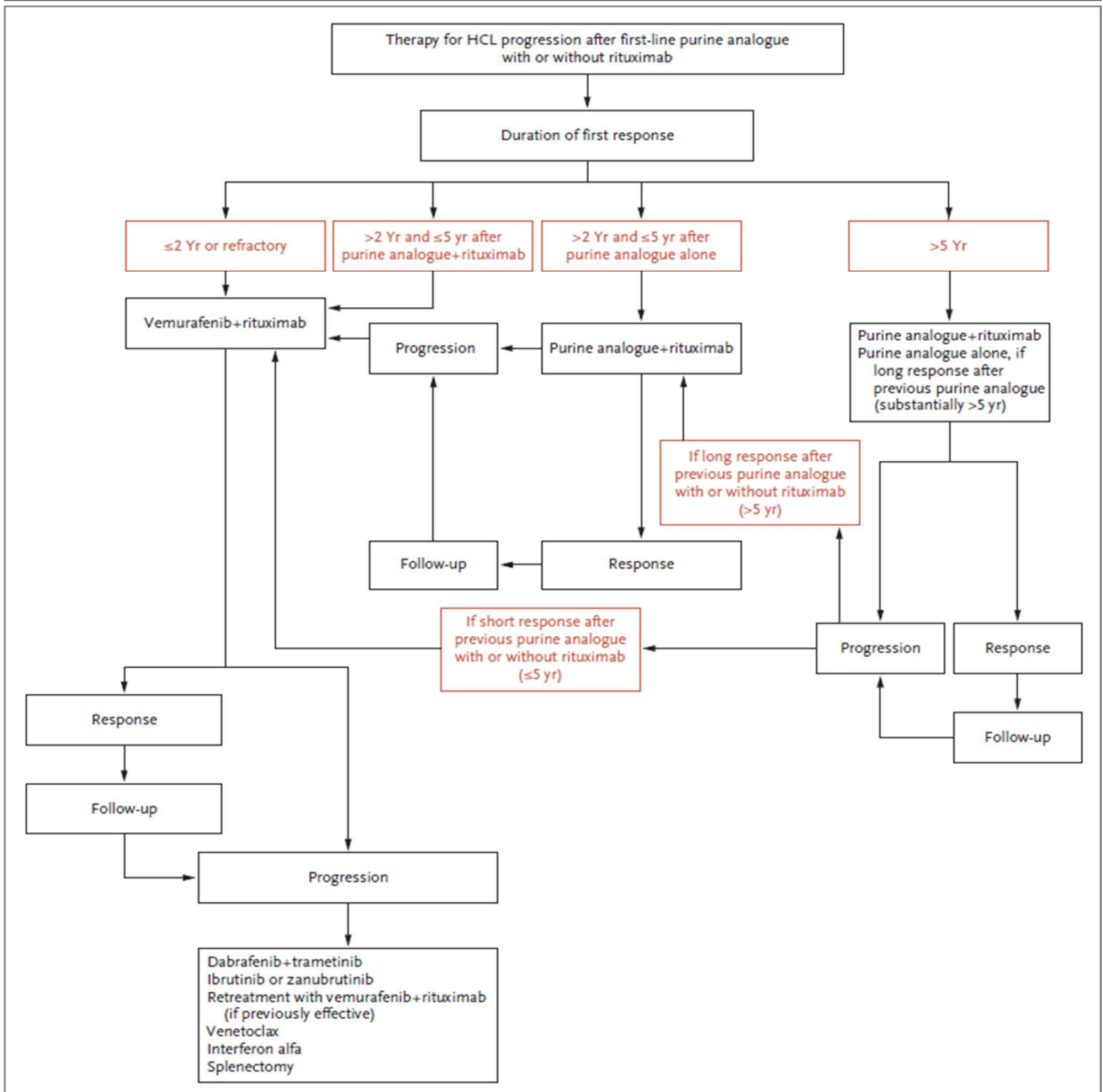
#### Situazioni speciali:

- Pazienti con HCL sintomatica e **infezione attiva**: necessario tentativo di controllo dell'infezione prima di avvio analogo purinico → Interferone alfa o Vemurafenib+Rituximab (648) come bridge al trattamento standard.
- Donne in **gravidanza** → Interferone alfa.
- Pazienti **unfit** → eventuale CDA per 2-3 giorni invece di 5 giorni
- Pazienti con **insufficienza renale** → Vemurafenib+Rituximab se non candidabile a PNA.

**Terapia nel paziente recidivato/refrattario**

1. Confermare la diagnosi e le caratteristiche biologiche della malattia (BRAF V600E)
2. I criteri del ritrattamento sono gli stessi dell'avvio della terapia di I linea:
  - a. **Malattia sintomatica** (con splenomegalia)
  - b. **Citopenie**: valutare attentamente il trend della progressiva citopenia per scegliere il momento migliore per il ritrattamento (evitando di attendere citopenie troppo profonde, ma anche di intervenire troppo precocemente considerata la tossicità delle terapie immunosoppressive)

Scelta del tipo di trattamento in base alla durata della precedente remissione: considerare Vemurafenib



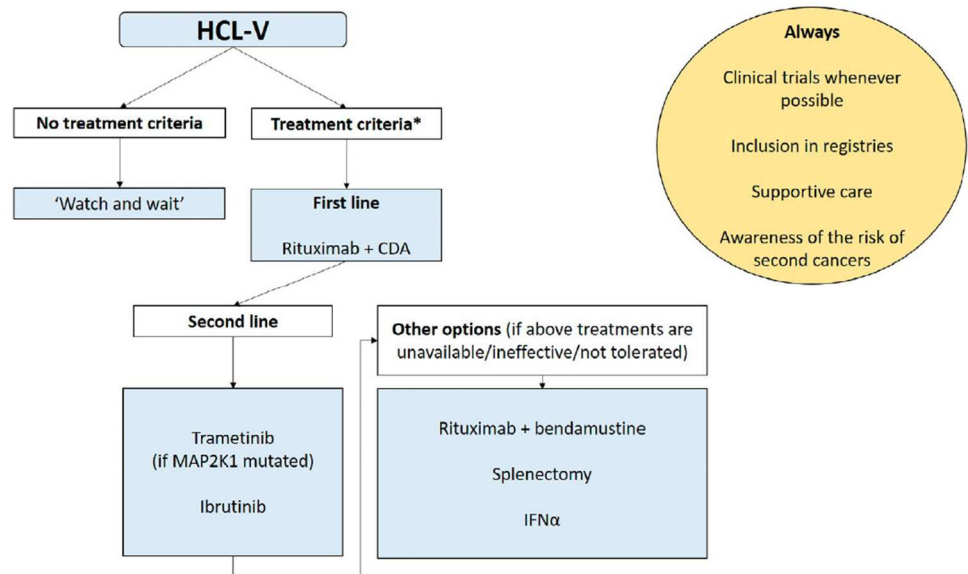
## Regimi di trattamento

Regimen	Details
Dabrafenib + Trametinib	dabrafenib 150 mg twice daily + trametinib 2 mg once daily until disease progression or unacceptable toxicity
Trametinib	2 mg once daily until disease progression or unacceptable toxicity
Moxetumomab pasudotox	iv 40 µg/kg on days 1, 3 and 5 for a maximum of six cycles of 28 days
Ibrutinib	420 mg/d or 840 mg/d until disease progression or unacceptable toxicity
Venetoclax	400 mg/d (after a ramp-up phase), maximum 12 28-day cycles
Bendamustine + R	bendamustine iv 90 mg/m <sup>2</sup> at day 1 and day 2 + R iv 375 mg/m <sup>2</sup> at day 1; 6 28-day cycles

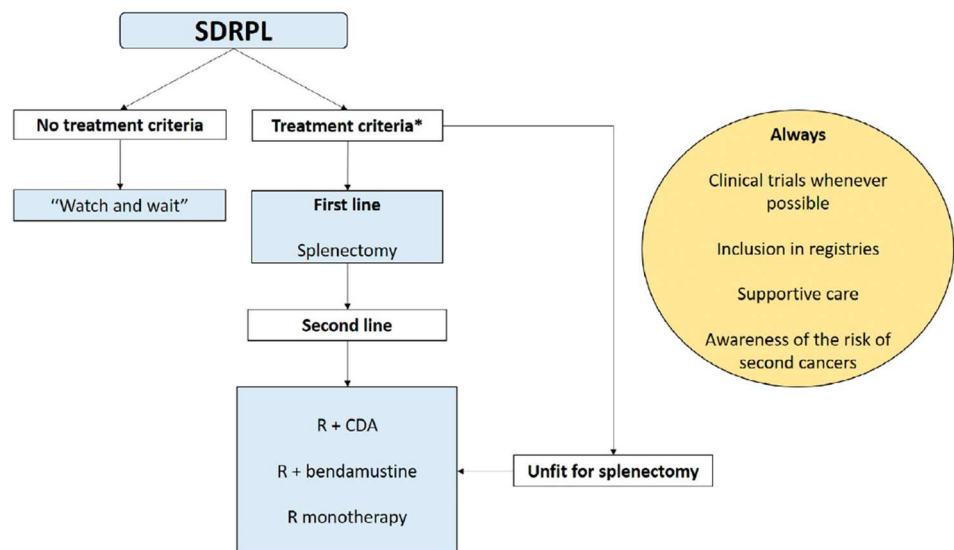
### Hairy cell leukemia (variante) HCLv e SDRPL

Presentazione clinica: più frequente aumento linfonodi e leucocitosi con cellule leucemiche circolanti. Da trattare più precocemente alla diagnosi.

**FIGURE 4** Therapeutic algorithm for treatment of patients with hairy cell leukemia variant (HCL-V). \*One or more of the following criteria: (1) Hb < 11 g/dL and/or platelets < 100 G/L and/or neutrophils < 1 G/L, (2) symptomatic organomegaly, (3) constitutional symptoms (fever, weight loss, night sweats), (4) recurrent infections. [Color figure can be viewed at [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)]



**FIGURE 5** Therapeutic algorithm for treatment of patients with splenic diffuse red pulp lymphoma (SDRPL). \*One or more of the following criteria: (1) Hb < 11 g/dL and/or platelets < 100 G/L and/or neutrophils < 1 G/L, (2) symptomatic organomegaly, (3) constitutional symptoms (fever, weight loss, night sweats), (4) recurrent infections. [Color figure can be viewed at [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)]



## Criteria di risposta al trattamento

Response	Definition
Complete response (CR)	Regression of splenomegaly on physical examination. Near normalization of blood count without transfusion: Hb > 11 g/dL, platelets > 100 G/L, neutrophils > 1.5 G/L. Absence of hairy-cell on blood smear and bone marrow examination.
Complete response with MRD negativity (CR MRD-)	CR and MRD negativity by IHC or FCM on bone marrow examination.
Partial response (PR)	Regression of at least 50% of splenomegaly on physical examination. Near normalization of blood count without transfusion: Hb > 11 g/dL, platelets > 100 G/L, neutrophils > 1.5 G/L. Regression of at least 50% of bone marrow infiltration by hairy cells.
Stable disease (SD)	Patients who do not met criteria for CR, PR ou PD.
Progressive disease (PD)	Increase of at least 25% of splenomegaly on physical examination and/or decline of at least 25% of hematological parameters and/or increase of symptoms.
Hematologic complete response (HCR)	Regression of splenomegaly on physical examination. Near normalization of blood count without transfusion: Hb > 11 g/dL, platelets > 100 G/L, neutrophils > 1.5 G/L.
Hematologic partial response (HPR)	Regression of at least 50% of splenomegaly on physical examination. Near normalization of blood count without transfusion: Hb > 11 g/dL, platelets > 100 G/L, neutrophils > 1.5 G/L.

Cancers 2024, 16, 2185

### Per la **valutazione della risposta**:

- Esame fisico che includa dimensioni spleniche
- Emocromo con striscio
- Valutazione midollare (#4-6 mesi dopo cladribina; #al raggiungimento della normalizzazione dei parametri ematologici, e dopo ulteriori 2 dosi di consolidamento, con pentostatina):
  - Considero in risposta se **quota HCL < 5% assenza di malattia residua misurabile**
- Valutazione strumentale: Rx torace ed ecografia addome o TAC collo-torace-addome
- In pazienti trattati con pentostatina, la mancata risposta clinica dopo 6 mesi è un'indicazione a modificare approccio terapeutico
- L'ottenimento della remissione completa correla con la sopravvivenza libera da malattia: se persistenza della malattia residua misurabile **consolidamento con rituximab 375 mg/mq/settimanale per 8** somministrazioni

### **TERAPIA DI SUPPORTO:**

**FATTORE di CRESCITA:** G-CSF indicato in caso di neutropenia febbrile dopo chemioterapia

**EMOTRASFUSIONI:** Impiego di emocomponenti **IRRADIATI** per prevenire il rischio di graft versus host disease associata alla trasfusione

**PROFILASSI:** Vedi Appendice M....

**VACCINAZIONI:** Vedi Appendice M.

**FOLLOW-UP** (in osservazione e post terapia)**Durante osservazione (watch and wait)**

Prestazione	Timing
Visita ematologica + emocromo	Ogni 3-6 mesi
Ecografia addome	Ogni 12 mesi
Funzionalità epatica e renale Eventuale dosaggio immunoglobuline, LDH, beta2MG	Ogni 12 mesi

**Dopo (immuno)-chemioterapia**

- Immediatamente dopo terapia: emocromo più volte alla settimana per valutare eventuale necessità di trasfusione piastrinica.
- Monitoraggio Emocromo: **MONOCITOPENIA** è primo segno di recidiva.
  - Se monocitopenia: ripeto BOM: se ricomparsa HCL, confermo progressione (BOM a 4 mesi).
  - Se confermata progressione: avvio trattamento.

Mesi da fine terapia	3	6	9	12	18	24	30	36 <sup>++</sup>
Visita ematologica	X	X	X	X	X	X	X	X
Emocromo	X	X	X	X	X	X	X	X
Ecografia addome	X			X		X		X
TAC collo torace addome mdc <sup>#</sup>	A 1 mese da fine terapia							
Immunofenotipo su sangue midollare* e BOM*	6 mesi dopo cladribina Alla risposta ematologica con pentostatina							
Biol Molecolare BRAF	Con midollo di valutazione risposta							

<sup>#</sup>In pazienti che hanno eseguito tale valutazione pre-terapia e in risposta ematologica

\* Per confermare risposta ematologica completa

<sup>++</sup> Poi controlli annuali per i pazienti che mantengono la risposta ematologica completa, comunque indicazione a emocromo ogni 3-6 mesi

**FARMACI E PRESCRIVIBILITA'**

DETERMINAZIONE 2 agosto 2023: Inserimento dei medicinali **Vemurafenib e Rituximab** (originator e biosimilare) nell'elenco istituito ai sensi della legge n. **648/1996** per il trattamento della leucemia a cellule capellute.

Diagnosi comprovata di HCL secondo i criteri morfologici e immunofenotipici previsti dalla classificazione WHO delle neoplasie linfoidi, positiva per la mutazione BRAFV600E in pazienti con una tra le seguenti caratteristiche:

- refrattari al trattamento di prima linea con analoghi delle purine;
- non candidabili a trattamento con analoghi delle purine;
- che abbiano recidivato entro i due anni dal trattamento di prima linea con analoghi delle purine.
- che abbiano recidivato oltre i 2 anni dopo almeno 2 linee di terapia con analoghi delle purine e in assenza di precedenti trattamenti con inibitori di BRAF.

Schema complessivo di trattamento

2 cicli di induzione seguiti da 1 ciclo di consolidamento

- Schema posologico per ciascun ciclo di induzione\*

**Vemurafenib 960 mg BID** per 4 settimane

**Rituximab 375 mg/mq** per 2 somministrazioni al giorno 1 e 15

\*Ciascun ciclo di terapia d'induzione deve essere seguito da due settimane di sospensione al termine delle quali deve essere effettuata la valutazione della risposta.

- Schema posologico per la terapia di consolidamento

Rituximab 375 mg/mq per 4 somministrazioni ogni 2 settimane (settimana 1, 3, 5 e 7 dopo il secondo ciclo d'induzione) Durata complessiva del trattamento 16 settimane (8 settimane di vemurafenib+ 8 dosi di rituximab)

## 9. LEUCEMIA A GRANDI LINFOCITI GRANULARI (LGL Leukemia)

### DEFINIZIONE:

La Leucemia a cellule **LGL (Large Granular Lymphocytes)** è una rara sindrome linfoproliferativa cronica, eterogenea. Viene normalmente classificata in tre sottotipi:

1. **Leucemia a cellule T-LGL (T-LGL) [85%]**
2. **Disordine linfoproliferativo cronico dei linfociti NK (NK-CLPD) [<10%]**
3. **Leucemia Aggressiva a cellule NK [<5%]**

### EPIDEMIOLOGIA:

- 2-5% delle patologie linfoproliferative croniche in Europa; 0,72 casi su 100.000 persone/anno
- M = F

La forma a cellule T indolente è la più frequente, circa l'85% dei casi, il disordine linfoproliferativo cronico delle cellule NK ne rappresenta circa il 10%; la leucemia aggressiva a cellule NK, costituisce il 5% dei casi, è più diffusa in Asia ed è associata a EBV.

### CLINICA:

TIPO	ETÀ MEDIANA	CARATTERISTICHE CLINICHE	MARKERS
<b>T-LGL, indolente</b>	60	Asintomatica o sintomatica con - Neutropenia - Anemia - Trombocitopenia - Infezioni batteriche ricorrenti - Patologie autoimmuni	CD3+, TCRαβ+ (rari casi TCRγδ+), CD8+, CD16+, CD57+
<b>T-LGL, aggressiva (rara)</b>	41	Citopenie, sintomi B acuti, epatosplenomegalia	CD3+, TCRαβ+, CD8+, CD57+
<b>NK-CLPD</b>	61	Simile alla Leucemia T-LGL, indolente Minor prevalenza di condizioni autoimmuni	CD3-, CD16+, CD56+
<b>Leucemia aggressiva a cellule NK</b>	39	Citopenie, sintomi B fulminanti, epatosplenomegalia	CD3-, CD16+, CD56+ EBV +

**Tab. 2.2;** Caratteristiche principali dei disordini LGL.

Table I. Features of T- and NK- cell large granular lymphocyte cell leukaemias.

	Clinical features	Associated diseases	Phenotype	TCR	Treatment	OS
<b>Indolent</b>						
Reactive lymphocytosis (T or NK)	Transient benign	Viral infection Splenectomy	CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , CD57 <sup>+</sup> or CD3 <sup>-</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup>	Polyclonal	None	
T-LGL leukaemia	T-LGLs 2–20 × 10 <sup>9</sup> /l > 6 months Often Asymptomatic Cytopenias, infection, splenomegaly, liver, BM	RA other AID	CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> CD 16 <sup>+</sup> CD57 <sup>+</sup> KIR (50%) TIA1, Granzymes	Clonal	Observation MTX, CSA, PAs, MoAbs	>10 years
CLPD-NK	NK cells > 2 × 10 <sup>9</sup> /l for >6 months Often Asymptomatic Cytopenias BM	Malignancy, AID	CD3 <sup>-</sup> , CD3ε <sup>+</sup> , CD16 <sup>+</sup> CD56w <sup>+</sup> , KIR <sup>+</sup> CD94/NKG2A <sup>+</sup> CD161 <sup>-</sup> TIA1, Granzymes	Germ-line	Observation MTX, CSA, PA, MoAbs	Good
<b>Aggressive</b>						
T-LGL variant	Progressive cytopenias and systemic features		CD3 <sup>+</sup> , CD56 <sup>+</sup>	Clonal	ALL-like SCT	Poor
NK-cell leukaemia	Fulminant Blood, BM, Liver, spleen Haemo-phagocytic syndrome	EBV	CD3 <sup>-</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup>	Germ-line (EBV clonal integration)	ALL-like SCT	2 months

T-LGL, T-cell large granular lymphocyte; NK, Natural Killer; CLPD-NK, chronic lymphoproliferative disorders of NK-cells; TCR, T-cell receptor; OS, Overall survival; RA, rheumatoid arthritis; AID, auto-immune disease; BM, bone marrow; MTX, methotrexate; CSA, ciclosporin; PA, purine analogues; MoAbs, monoclonal antibodies; EBV, Epstein Barr virus; ALL, acute lymphoblastic leukaemia; SCT, stem cell transplant.



### **Leucemia a cellule T-LGL (85% dei pazienti):**

- Età mediana 60 aa; M = F
- Andamento INDOLENTE, associato a fenomeni Autoimmuni
- *1/3 dei pazienti asintomatico*: SOLO linfocitosi (T-CUS: T-cell clonopathy of unknown significance)
- *2/3 dei pazienti SINTOMATICI*:
  - Neutropenia: aftosi orale ricorrente; infezioni batteriche (cute, orofaringe, regione perirettale). Infezioni 15-39% - Sepsi (5-10%)
    - o [48-80% pz Neutropenia moderata <1500/mm<sup>3</sup>; 16-48% N. severa <500/mm<sup>3</sup>]
  - Splenomegalia 20-50%
  - Anemia con conseguente astenia 50%
  - Anemia trasfusione dipendente 10-30%
  - PRCA (pure red cell aplasia) 8-19%
  - Moderata trombocitopenia 20%
  - Fatigue e sintomi B 20-30%
  - Linfocitosi LGL: da 4-10x10<sup>9</sup> nel 50% dei pz; da 0,5-1x10<sup>9</sup> nel 7-36% dei pz
  - Ipertensione polmonare, vasculiti
  - Positività: FR (40-60%); ANA (40%), ANCA (20-60%), Coombs diretto
  - Ipergammaglobulinemia 38%

### **Disordine linfoproliferativo cronico NK-LGL (15% dei pazienti):**

- Età mediana 61 aa; M = F
- Andamento INDOLENTE: *1/2 dei pazienti asintomatico*: SOLO linfocitosi
- Meno frequenti e meno severe le citopenie
- Rari casi con lento incremento della linfocitosi e interessamento d'organo
- Condizioni associate come in T-LGL: PRCA, vasculiti, neoplasie ematologiche e solide, patologie autoimmuni
- La maggioranza dei pazienti richiede la sola sorveglianza clinica

### **Leucemia aggressiva a cellule NK (5% dei pazienti):**

- Età mediana 39 anni; M: F = 7:1; più frequente in Asia
- Andamento AGGRESSIVO, *rapidamente progressivo*.
- Sintomi B (febbre), linfadenomegalie ed epatosplenomegalia, citopenia e cellule leucemiche circolanti, ittero
- DIC, Sindrome emofagocitica, LDH elevato, disfunzione epatica
- Forte associazione con EBV
- **Prognosi pessima**: refrattarietà ai trattamenti (OS 2 mesi)

### **DIAGNOSI:**

1°STEP: richiede l'evidenza dell'espansione di una popolazione clonale T o NK

#### **1. CITOLOGICA:**

- Aumentato numero di LGL circolanti: > 0.5G/L
- Dimostrazione di **clonalità**, mediante immunofenotipo oppure TCR,
  - o Range fisiologico: 0,2-0,4x10<sup>9</sup>/L o 200-400 LGL/mm<sup>3</sup>; 10-15% delle PBMC

#### **2. IMMUNOFENOTIPICA:**

- **Leucemia a cellule T-LGL:**
  - o Fenotipo maturo post-timico, nella maggior parte dei casi: CD3+, TCRαβ+, CD4-, CD5dim, CD8+, CD16+, CD27-, CD28-, CD45R0-, CD45RA+, CD57+
  - o Raro sottotipo di leucemia LGL caratterizzata dall'espressione di CD4 con o senza la co-espressione di CD8; questi pazienti di solito non hanno citopenie, splenomegalia o fenomeni autoimmuni e nell'eziopatogenesi sembra essere coinvolto il Citomegalovirus
  - o Rari sono i casi TCRγδ+, CD4-, CD8-
- **Leucemia e linfocitosi a cellule NK:**
  - o Fenotipo CD2+, CD3-, CD16+, CD56+

#### **3. CLONALE:**

- Riarrangiamento del gene del TCR mediante PCR (Polymerase Chain Reaction)
- Le cellule NK-LGL non esprimono il TCR e quindi la clonalità non può essere dimostrata tramite il riarrangiamento dei geni del TCR

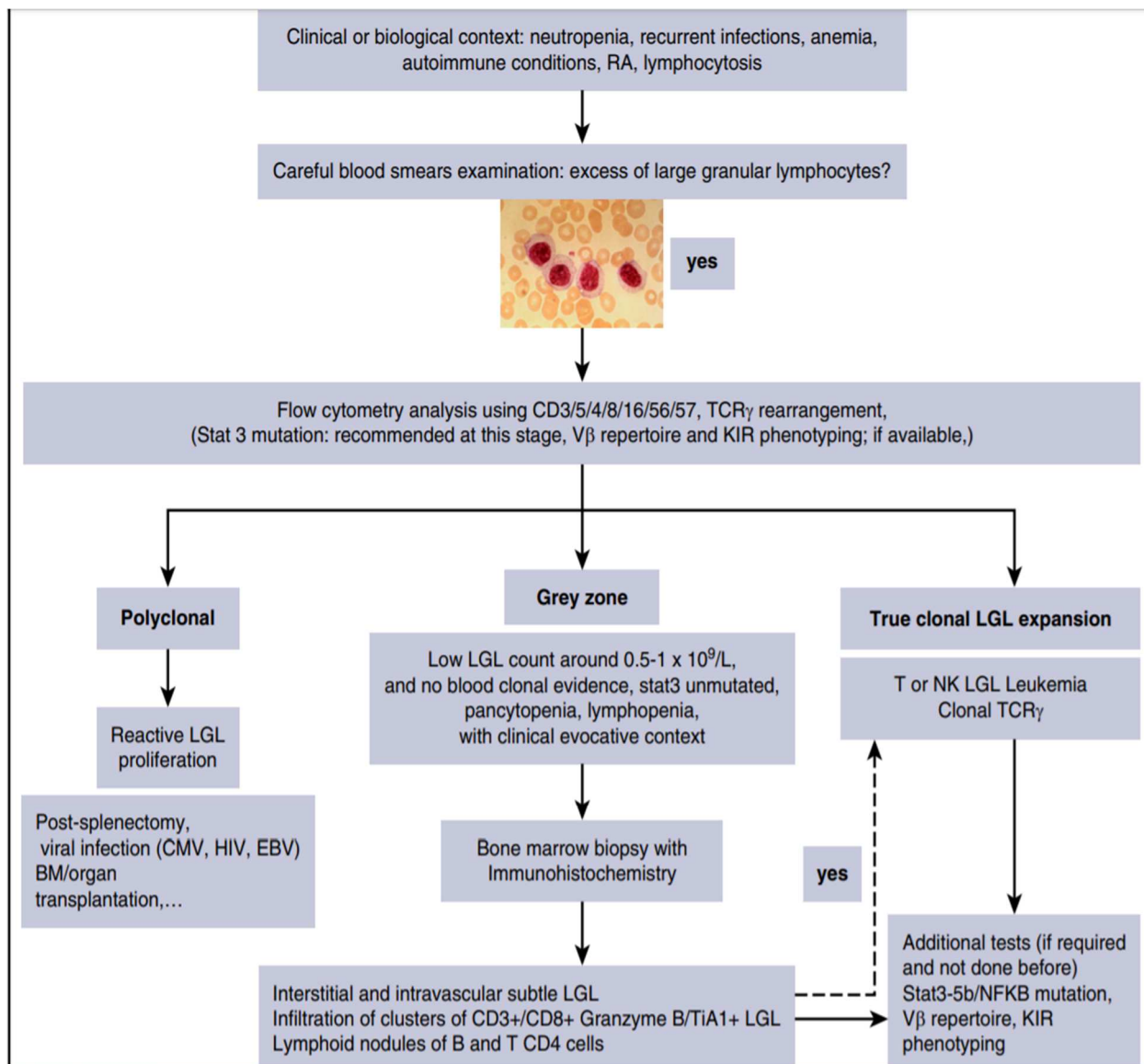
#### **4. MOLECOLARE:**

- STAT3 e STAT5b.
- **Non nella pratica clinica**

## 5. MIDOLLARE:

- Utile **SOLO NELLE SITUAZIONI MENO CHIARE**, con bassa conta delle cellule LGL circolanti
- Per diagnosi differenziale (es. con una sindrome mielodisplastica) o per valutare la possibile presenza di PRCA (che può essere associata a leucemia LGL)
- Discriminare fra piccoli cluster di cellule LGL e precursori dei granulociti o dei monociti → importante l'analisi immunocitochimica
  - o Nel 30-40% dei casi aumento dei precursori eritroidi
  - o Nel 50-60% dei casi è presente fibrosi (solitamente di grado F2 o F3)
  - o Nel 10% dei casi sono possibili trisomia dei cromosomi 3, 8 e 14, delezioni dei cromosomi 6 e 5q ed inversioni di 12p e 14p

### ALGORITMO DIAGNOSTICO:



## WORK-UP DIAGNOSTICO

	Indagini da eseguire alla diagnosi
Anamnesi/EO	Sintomi B*, precedente splenectomia, Tx d'organo o di midollo, infezioni virali. ECOG PS, valutazione lesioni cutanee e orofaringee, organomegalia
Ematochimici	Emocromo, con striscio al mic. ottico, funzione epato-renale, elettroforesi siero-proteica, LDH, acido urico, calcemia, coagulazione, VES, PCR, funz. Tiroidea. Immunofenotipo su sangue periferico
Autoimmunità	Fattore reumatoide, ANA, ENA, Anticorpi anti-neutrofili, crioglobuline, anticorpi anti tireoglobulina e tireoperossidasi
Sierovirologie	HIV, HCV, markers HBV, CMV, HTLV-1 EBV-DNA, HTLV-1 RNA
Imaging	Ecografia addome e sedi linfonodali, Rx torace TAC C/T/A con MDC ( <b>NON INDICATA</b> , a meno di forme aggressive, linfoma-like)
Valutazione midollare (SOLO IN CASI SELEZIONATI)	Citomorfolgia/immunofenotipo Esame istologico Ricerca riarrangiamento TCR STAT ( <b>SOLO IN CENTRI DI RIFERIMENTO, CASI SELEZIONATI</b> )
Funzione d'organo	ECG, ecocardiogramma Creatinina clearance Gravindex e counselling fertilità ( <b>forme aggressive</b> ) Valutazione Geriatrica Multidimensionale se età > 65 anni ( <b>forme aggressive</b> )
* febbre non infettiva > 38°C, sudorazioni profuse notturne, calo ponderale > 10% del peso corporeo in < 6 mesi	

## ATTENZIONE ALLE PATOLOGIE ASSOCIATE

Associated diseases with LGL leukemia	Frequency
Neoplasms	4 to 10%
Autoimmune cytopenia PRCA AIHA ITP Evans syndrome	5 %
B-cell lymphoid neoplasms Low-grade NHL DLBCL Mantle cell lymphoma Multiple myeloma CLL Hairy cell leukemia Waldenstrom macroglobulinemia Hodgkin lymphoma Lymphomatoid granulomatosis Heavy chain disease	5%
Autoimmune diseases/connective tissue disorders Rheumatoid arthritis Systemic lupus erythematosus Vasculitis Systemic sclerosis Endocrinopathy APECED Type I MEN Hashimoto Grave disease CIBD Celiac disease Gougerot-Sjogren syndrome Glomerulonephritis Polymyositis Inclusion body myositis Poly/multinevritis RPA Inflammatory arthritis (unclassified) Lambert-Eaton myasthenic syndrome Good syndrome Behcet disease Multiple sclerosis Acquired factor VIII inhibitor	10 to 20% 10 to 18%
Myelodysplasia	3 to 10%
AML	< 1%
Hemophagocytic syndrome	< 1%
Pulmonary hypertension	< 1%
Post organ or hematopoietic stem cell transplant	< 1%
Post viral infection	< 1%

## FATTORI PROGNOSTICI:

### Non esistono scores prognostici definiti per questa patologia

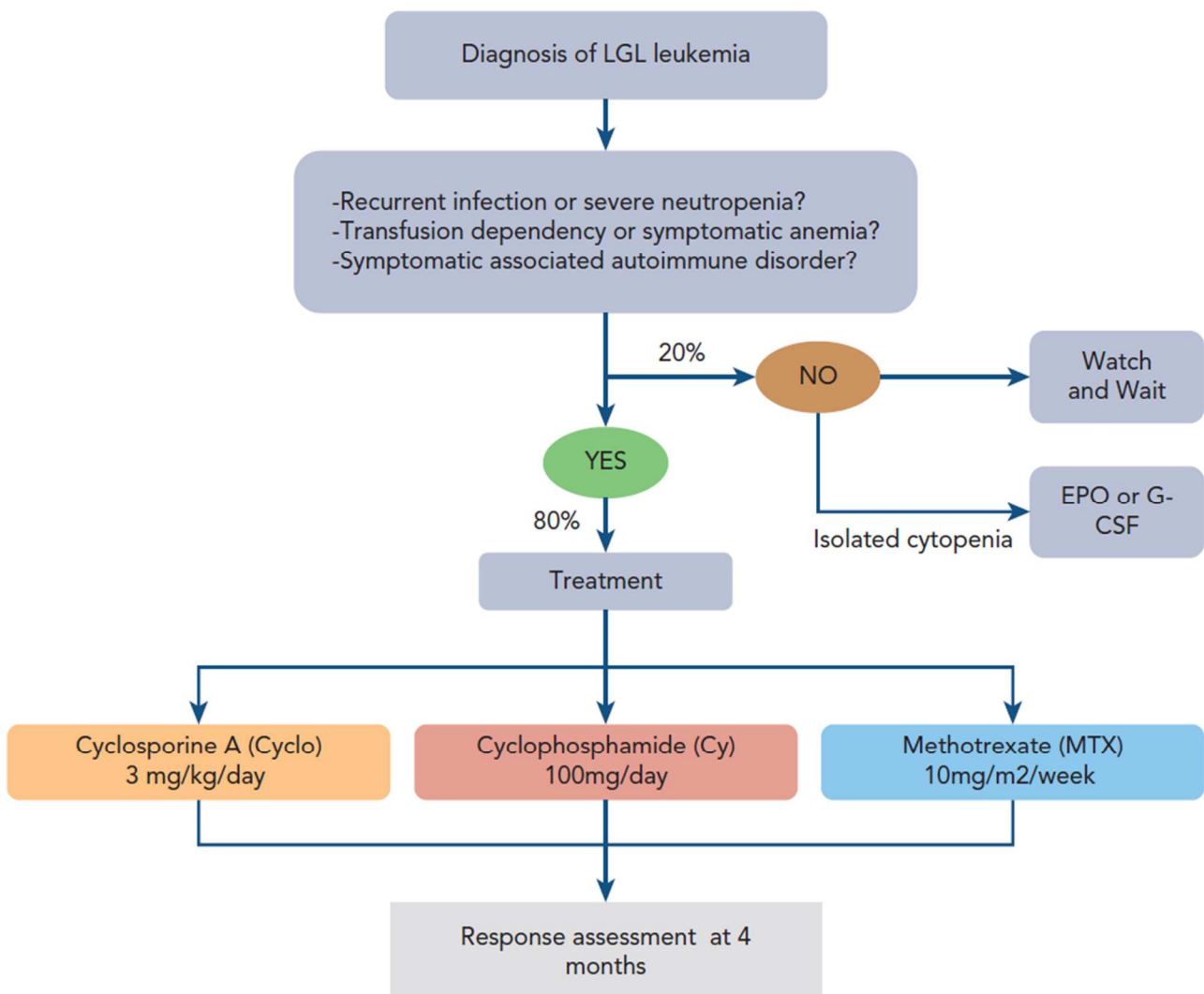
- Possibilità di definire patologie a prognosi differente sulla base della cellula di origine coinvolta e dell'immunofenotipo:
    - T-LGL e NK-LGL hanno prognosi migliore di Leucemia aggressiva a cellule NK
  - Ruolo delle mutazioni somatiche a livello di STAT:
    - differente conta neutrofila
    - differente sopravvivenza cellulare
    - differente clinica della malattia
- ➔ Impatto clinico delle mutazioni ne supporta l'inclusione nel work-up diagnostico, in combinazione con i dati dell'immunofenotipo **[NON è ancora pratica clinica]**

## TERAPIA:

### QUANDO TRATTARE?

#### Maggioranza dei casi asintomatici

- Analoga indicazione al trattamento per T-LGL e CLPD-NK:
  1. **Neutropenia severa  $ANC < 500$**
  2. **Neutropenia moderata ( $ANC > 500$ ) sintomatica per infezioni ricorrenti**
  3. **Anemia sintomatica o trasfusione dipendente ( $< 10g/dL$ )**
  4. **Condizioni autoimmuni associate, che richiedano trattamento**
  5. Piastrinopenia  $< 50 \times 10^9$
  6. Splenomegalia sintomatica
  7. Sintomi B severi
  8. Ipertensione polmonare secondaria a LGL
- Necessario regolare follow-up per  cogliere il miglior timing del trattamento
- Valutare i casi con neutropenia severa, ma asintomatici: considerare approccio "wait-and-see", con indicazione ad antibiotico e G-CSF per episodi febbrili



## COME TRATTARE:

Terapia **IMMUNOSOPPRESSIVA** (Razionale: LGL leucemici sono linfociti citotossici costitutivamente attivati.)  
**1^ LINEA:** agenti immunosoppressivi orali:

- **Metotrexate (MTX)** 10 mg/mq a settimana
  - Miglior farmaco in caso di neutropenia
- **Ciclofosfamide (CTX)** 100 mg/die
  - Meglio in paziente con prevalente anemia (soprattutto PRCA). Attenzione: Infertilità!
- **Ciclosporina A (CyA)** 3 mg/kg/die

Necessario un minimo di 4 MESI, ma anche **fino a 1 ANNO** di terapia prima di valutare la risposta

→ Se fallimento della I linea: switch fra MTX e CTX.

CyA in pazienti che hanno fallito entrambi

MTX e CyA proseguiti fino a tolleranza e mantenimento della risposta

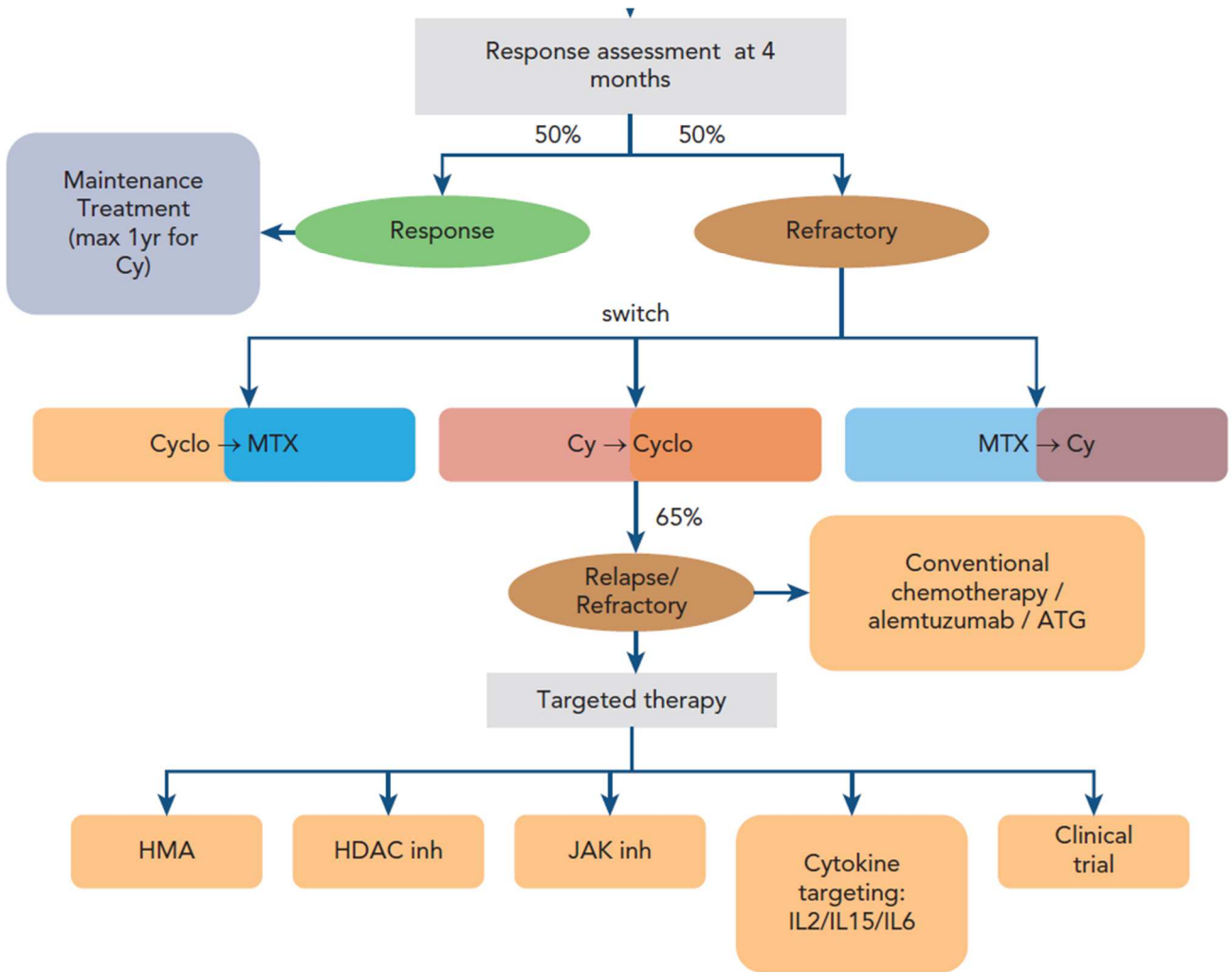
Per MTX monitoraggio tossicità epatica e polmonare come da Linee Guida dell'AR

Per CyA monitoraggio tossicità renale e pressione arteriosa

CTX va sospesa dopo 8-12 mesi per il potenziale mutageno (unico farmaco che può eradicare il clone)  
Prednisone NON come singolo farmaco, ma in associazione [Migliora lo stato infiammatorio in caso di AR e può migliorare, in modo transitorio, la neutropenia]

TRATTAMENTO	PRO	CONTRO	DURATA DEL TRATTAMENTO	NOTA BENE
<b>Metotrexato</b>	ORR di circa il 40-45%; se ben tollerato, può esser continuato indefinitamente	Rischio di recidiva non trascurabile	Indefinita TTR: 2-12 settimane Non continuare se dopo 4 mesi di terapia non si è ottenuta una risposta	Si è vista una ricorrenza della neutropenia Monitorare la funzione epatica
<b>Ciclofosfamide</b>	ORR di circa il 60-70%; efficace come seconda linea di terapia in pazienti in cui è fallito il metotrexato	Rischio potenziale di LMA indotta da ciclofosfamide	Non continuare se dopo 4 mesi di terapia non si è ottenuta una risposta; non continuare il trattamento per più di 6-12 mesi nei responders	Non prolungare il trattamento per più di 6-12 mesi, data la mielotossicità ed il rischio di sviluppo di cancro
<b>Ciclosporina A</b>	ORR di circa il 20%; efficace come seconda linea di terapia in pazienti in cui sono falliti metotrexato e ciclofosfamide; può esser usata come prima linea	Non eradica il clone LGL; terapia da continuare indefinitamente; l'interruzione della terapia è spesso dovuta agli effetti collaterali	Indefinita nei responders	Monitorare pressione arteriosa e funzione renale  HLA-DR4 potrebbe predire la risposta alla CyA

**Tab. 2.5;** riassunto e principali caratteristiche dei farmaci di prima linea nel trattamento della Leucemia LGL.



## Terapia 2<sup>a</sup> LINEA:

- **Analoghi purinici**
  - Fludarabina, Cladribina, Deossicoformicina, Bendamustina  
ORR 79%, ma pochi pazienti
- **Polichemioterapia**
  - CHOP-like (ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone) o regimi contenenti citosina-arabinoside, fino al trapianto allogenico  
Da proporre nelle forme aggressive; inefficaci e tossici nelle forme indolenti
- **Immunoterapia**
  - Alemtuzumab (ORR 60%), pochi pazienti; Rituximab
- **Splenectomia**
  - In pazienti con splenomegalia sintomatica. ORR 56%, raramente mantenuta
- **Target Therapy**
  - mAbs diretti contro recettori di membrana, inibitori di Jak (Tofacitinib)/Stat (OPB-31121), inibitori di NF-κB (Bortezomib), o farnesil trasferasi (Tipifarnib -Zarnestra®) /Ras
  - Hu-Mikb1 che ha come target IL-15, Siplizumab: anti-CD2

→ considerare sempre arruolamento in studi clinici!

## ALCUNE RACCOMANDAZIONI PRATICHE (degli autori: Lamy T. and Loughran T.P. Blood 2011):

- LGL con *Neutropenia*: MTX 10mg/mq, per os al dì (5 mg/mq x 2 al dì)
  - ANC <200: aggiunge PDN 1 mg/kg al dì per il 1° mese, poi a scalare entro la fine del 2° mese
- LGL con *Anemia*: MTX con la stessa schedula [T.P.L.]; CTX 100 mg per os al dì [T.L.]  
Per 4 MESI, se iniziale risposta anche fino a 1 ANNO - poi valuto RISPOSTA:  
Se Failure: CTX 100 mg/die sia per *neutropenia* che *anemia* [T.P.L.]; oppure CTX 100mg/die per *neutropenia* e CyA per *anemia* [T.L.]
  - MTX e CyA: prosecuzione indefinita
  - CTX: terapia limitata a 6-12 mesi (tossicità vescicale e mutagenesi)

Paziente REFRAATTARIO: chi fallisce i tre immunosoppressori

## TERAPIA DI SUPPORTO:

- **Eritropoietina:**
  - In monoterapia in caso di isolata anemia; risposta parziale e transitoria
  - Associata ad agenti immunosoppressivi può aumentare la risposta
  - Non utilizzare in PRCA
- **Emotrasfusioni**
- **Agenti stimolanti la granulopoiesi (G-CSF):**
  - Non molto efficace come agente singolo in neutropenia associata a leucemia LGL
  - Effetti collaterali: esacerbazione splenomegalia e dolori articolari
  - Impiego nel paziente neutropenico, in associazione ad antibiotico, in caso di episodio febbrile/infettivo
- Terapia Immunosoppressiva di I linea (in analogia con paziente reumatologico):
  - Indicata **sola profilassi riattivazione HBV** per HbsAg+ e/o HbcAb+
- Terapia di II linea (polichemioterapia e anticorpi monoclonali):
  - Profilassi PJP (cotrimossazolo)
  - Profilassi riattivazione HSV/VZV (aciclovir)
  - Profilassi riattivazione HBV (entecavir, lamivudina): HBsAg+ e/o HbcAb+
- In caso di terapia steroidea prolungata:
  - **25-OH-vitamina D + calcio**
- **Vaccinazioni:** vedi appendice M

### **VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA:**

Valutazione dopo 4 mesi, fino a 1 ANNO. Risposta al trattamento: determinata da periodica valutazione clinica ed ematochimica

- Risposta Ematologica Completa
  - Normalizzazione dell'emometria: Hb>12g/dL, PLT> 150x10<sup>9</sup>/L, ANC>1.5x10<sup>9</sup>/L, Linfociti < 4x10<sup>9</sup>/L
  - LGL circolanti nel range di normalità (mediante citofluorimetria)
- Risposta Molecolare Completa
  - Scomparsa del clone T-cellulare mediante PCR
- Risposta Ematologica Parziale
  - Miglioramento dell'emometria (non RC): es ANC>500 o riduzione del supporto trasfusionale
- Fallimento
  - Qualsiasi risposta che non raggiunga i precedenti criteri al tempo di osservazione
- Progressione
  - Peggioramento di citopenia o organomegalia
- Eventuale valutazione radiologica (Ecografica a 4 mesi)

**FOLLOW-UP A LUNGO TERMINE:** vedi appendice N

## 10. LINFOMA DI HODGKIN

### CLASSIFICAZIONE

#### LINFOMA DI HODGKIN CLASSICO (cHL)

- cHL varietà sclerosi nodulare (75-80% casi)
- cHL varietà a cellularità mista (20-25% casi)
- cHL varietà ricco in linfociti (5% casi)
- cHL varietà a deplezione linfocitaria (< 1% casi)

#### LINFOMA DI HODGKIN A PREDOMINANZA LINFOCITARIA NODULARE (NLPHL) 5% casi

#### DIAGNOSI ISTOLOGICA (non su ago-aspirato)

- La biopsia linfonodale è il materiale ottimale (rispetto ad una sede extranodale)
- In casi selezionati è accettabile l'esame istologico su tru-cut (es. massa bulky retroperitoneale)
- In accordo ai criteri WHO 2024
- Indicata nuova biopsia nei casi recidivati/refrattari o nel sospetto di trasformazione istologica.

#### INQUADRAMENTO

Indagini da eseguire alla diagnosi	
Anamnesi	Sintomi B*, prurito, alcohol induced pain, ECOG PS
Ematochimici	Emocromo, VES, PCR, funzione epato-renale, albumina, elettroforesi siero-proteica, LDH, ac. Urico
Sierovirologie	HIV, HCV, markers HBV
Imaging	Rx torace 2P TAC C/T/A con MDC Wholebody PET con FDG
Valutazione midollare	Citomorfologia/esame istologico (SOLO se non è possibile effettuare Wholebody PET con FDG) o in presenza di citopenie
Funzione d'organo	ECG, ecocardiogramma PFR+DLCO** Creatinina clearance Gravindex e counselling fertilità Valutazione Geriatrica Multidimensionale se età > 65 anni (Appendice E-F-G-H) ***

\* febbre non infettiva > 38°C, sudorazioni profuse notturne, calo ponderale > 10% del peso corporeo in < 6 mesi

\*\* in casi selezionati (es. valutare controindicazioni a bleomicina)

\*\*\* in corso di validazione per questa categoria di pazienti

modificato da Eichenauer DA et al. Ann Oncol 2018

#### STAGING: Lugano Staging System (APPENDICE A)

#### FATTORI PROGNOSTICI:

##### Unfavorable Risk Factors for Stage I-II Classic Hodgkin Lymphoma

Risk Factor	GHSG	EORTC	NCCN
Age		≥50	
Histology			
ESR and B symptoms	>50 if A; >30 if B	>50 if A; >30 if B	≥50 or any B symptoms
Mediastinal mass	MMR > 0.33	MTR > 0.35	MMR > 0.33
# Nodal sites	>2*	>3*	>3
E lesion	any		
Bulky			>10 cm

GHSG = German Hodgkin Study Group

EORTC = European Organization for the  
Research and Treatment of Cancer

MMR = Mediastinal mass ratio, maximum width of mass/maximum intrathoracic diameter

MTR = Mediastinal thoracic ratio, maximum width of mediastinal mass/intrathoracic  
diameter at T5-6

Note: \*sedi nodali in accordo a GHSG (APPENDICE D)

**International Prognostic Score (IPS) 1 point per factor  
(advanced disease)<sup>†</sup>**

- **Albumin <4 g/dL**
- **Hemoglobin <10.5 g/dL**
- **Male**
- **Age ≥45 years**
- **Stage IV disease**
- **Leukocytosis (white blood cell count at least 15,000/mm<sup>3</sup>)**
- **Lymphocytopenia (lymphocyte count less than 8% of white blood cell count, and/or lymphocyte count less than 600/mm<sup>3</sup>)**

<sup>†</sup>From: Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease: International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 1998;339:1506-1514. Copyright © 1998 Massachusetts Medical Society. Adapted with permission.

## TERAPIA

**Terapia cHL prima linea:** differenziata a seconda della categoria di rischio secondo **GHSG**

- **Stadi I-II limitati** (early favourable): **ABVD x 2 + RT-IS 20 Gy**
  - **Stadi I-II intermedi** (early unfavourable): **ABVD x 4 + RT-IS 30 Gy**
- Se PET2 negativa (DS 1-3) ed età > 60 anni consigliata omissione di bleomicina nei cicli successivi  
Se PET2 positiva (DS 4) shift a escBEACOPP x 2  
Se PET2 positiva (DS 5) shift a escBEACOPP x 2 vs valutare shift a terapia di seconda linea
- **Stadi avanzati (II sottodiaframmatico-IIB bulky-III\*)**: **ABVD x 6 +/- RT 30 Gy su sedi bulky all'esordio**

Se PET2 negativa (DS 1-3) ed età > 60 anni consigliata omissione di bleomicina nei cicli successivi  
Se PET2 positiva (DS 4) shift a escBEACOPP x 2  
Se PET2 positiva (DS 5) shift a escBEACOPP x 2 vs valutare shift a terapia di seconda linea

- **Stadi IV e controindicazioni a bleomicina\* età ≤ 65 aa e CANDIDABILI ad ASCT: BV+AVD x 6**
- **Stadi IV e controindicazioni a bleomicina\* età > 65 aa e NON CANDIDABILI ad ASCT: BVx2+AVDx6+BVx4** (*schema BV-AVD sequenziale cfr. Evens JCO 2018*)

La PET2 in questo caso non ha un valore prognostico validato, ma se positiva (DS 5) e risposta radiologica < PR valutare shift a terapia di seconda linea

### Note:

- **Stadi I-III età ≥ 65 anni: considerare la possibilità di omettere la bleomicina**
- **Stadi I-III età ≥ 60 anni cardiopatici o pretrattati con antracicline: considerare la possibilità di utilizzare la doxorubicina liposomiale**
- **Tutti gli stadi UNFIT o FRAIL: AVD x 2-6 a dosi adattate +/- RT-IS 20-30 Gy**

\*fattori di rischio per tossicità da bleomicina: età > 60, fumo, pneumopatie, PFR/DLCO subottimali

### Terapia cHL seconda linea:

- Età < 65 anni: **BeGEV x 4 +/- BV + ASCT +/- BV**  
Se PET2 positiva (DS 4-5) valutare shift a terapia di terza linea
- Età ≥ 65 anni: **BeGEV x 4 vs gemcitabina**

### Terapia cHL terza linea:

- Età < 65 anni: **reinduzione (BV vs antiPD1) + AlloSCT** (considerare studi clinici)
- Età ≥ 65 anni: **BV vs antiPD1 vs bendamustina**

### Terapia NLPHL prima linea:

- **Stadi I-IIA non bulky** RT-IS 30 Gy/ watch & wait
- **Stadi I-IIB, I-IIA bulky, III-IV R-CHOP x 6/ R-ABVD x 6**

### Terapia NLPHL seconda linea:

- Recidive asintomatiche: watch & wait
- Recidive sintomatiche:  
Età < 65 anni: R-DHAOx/DHAP + ASCT  
Età ≥ 65 anni: R-B vs R monoterapia (CAVE: off label)

## SCHEMI DI TERAPIA: APPENDICE L

## Note: **FARMACI E PRESCRIVIBILITÀ**

### • **BRENTUXIMAB (Adcetris®) - Linfoma di Hodgkin:**

ADCETRIS è indicato in combinazione con [doxorubicina](#), [vinblastina](#) e [dacarbazina](#) (AVD) per pazienti adulti non precedentemente trattati affetti da linfoma di Hodgkin (HL) CD30+ in Stadio IV, in cui sia controindicato l'uso della bleomicina

ADCETRIS è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma di Hodgkin (HL) CD30+ recidivante o refrattario:

1. in seguito a trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) oppure

2. in seguito ad almeno due precedenti regimi terapeutici, quando l'ASCT o la polichemioterapia non è un'opzione terapeutica.

ADCETRIS è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da HL CD30+ ad aumentato rischio di recidiva o progressione in seguito ad ASCT.

L'utilizzo in mantenimento post-ASCT o AlloSCT è OFF LABEL.

### • **PEMBROLIZUMAB (Keytruda®) - Linfoma di Hodgkin:** KEYTRUDA in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 3 anni affetti da linfoma di Hodgkin classico recidivato o refrattario che abbiano fallito il trattamento con trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) o a seguito di almeno due precedenti terapie quando ASCT non è un'opzione di trattamento.

### • **NIVOLUMAB (Opdivo®) - Linfoma di Hodgkin:** OPDIVO è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma di Hodgkin classico recidivante o refrattario dopo trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) e trattamento con BV.

### • **BENDAMUSTINA - Linfoma di Hodgkin (648): utilizzo in pazienti con Linfoma di Hodgkin pretrattati con almeno due linee chemioterapiche.**

### • **DOXORUBICINA LIPOSOMIALE (Myocet®) - Linfoma di Hodgkin:** Il medicinale è inserito, ai sensi dell'art. 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, nell'elenco istituito col provvedimento della Commissione unica del farmaco, ed è erogabile, a totale carico del Servizio sanitario nazionale, in associazione a vinblastina, dacarbazina e bleomicina, come terapia di prima linea in pazienti affetti da linfoma di Hodgkin classico, di età pari o superiore a sessanta anni, con associata cardiopatia e pretrattati con antracicline.

## **TERAPIA DI SUPPORTO: APPENDICE M**

### **RESTAGING**

#### **In corso di trattamento:**

- PET interim dopo OGNI 2° ciclo (ABVD/BV-AVD/BEACOPPesc/BeGeV) per la valutazione della chemiosensibilità e definire necessità di shift terapeutico (10 gg dopo l'ultima infusione di cht)
- TAC C/T/A (vs PET4 se PET2 dubbia) dopo 4° ciclo ABVD (se previsti 6 cicli)

#### **Prima della radioterapia (3-4 settimane dopo l'ultima infusione di cht):**

- TAC C/T/A con MDC
- Wholebody PET con FDG

#### **Al termine della terapia (cht o cht/RT):**

- TAC C/T/A (opzionale dopo RT)
- Wholebody PET con FDG (se eseguita RT dopo almeno 2-3 mesi)

#### **Dopo ASCT (con PET pre ASCT NEGATIVA):**

- TAC C/T/A con MDC

La qualità della risposta viene definita in accordo ai criteri PET/CT-based response secondo i criteri di Deauville (NEGATIVO: DS 1-3, POSITIVO: DS 4-5) (Appendice C)

## **FOLLOW-UP A LUNGO TERMINE: APPENDICE N**

## 11. LINFOMI NON HODGKIN T/NK

### CLASSIFICAZIONE WHO 2022

#### Anaplastic large cell lymphoma (ALCL)

- ALK-positive anaplastic large cell lymphoma
- ALK-negative anaplastic large cell lymphoma
- Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL)

#### Nodal T-follicular helper (TFH) cell lymphoma

- Nodal TFH cell lymphoma, angioimmunoblastic-type
- Nodal TFH cell lymphoma, follicular type
- Nodal TFH cell lymphoma, NOS

#### Intestinal T-cell and NK-cell lymphoid proliferations and lymphomas

- Indolent T-cell lymphoma of the gastrointestinal tract
- Indolent NK-cell lymphoproliferative disorder of the gastrointestinal tract
- Enteropathy-associated T-cell lymphoma
- Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma
- Intestinal T-cell lymphoma, NOS

#### Hepatosplenic T-cell lymphoma

#### Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified

#### EBV-positive NK/T-cell lymphomas

- EBV-positive nodal T-and NK-cell lymphoma
- Extranodal NK/T-cell lymphoma

### DIAGNOSI ISTOLOGICA (non su ago-aspirato)

- La biopsia linfonodale è il materiale ottimale (rispetto ad una sede extranodale)
- In casi selezionati è accettabile l'esame istologico su tru-cut (es. massa bulky retroperitoneale)
- In accordo ai criteri WHO 2022
- Pannello IHC: CD20,CD3,CD10,BCL6,Ki67,CD5,CD30,CD2,CD4,CD8,CD7,CD56,CD21,CD23,EBER-ISH,TCRbeta,TCRgamma, PD1/CD279,ALK,TP63
- Riarrangiamento TCR
- Riarrangiamento gene ALK (t(2;5) (p23; q35) e DUSP22-IRF4
- Indicata nuova biopsia nei casi recidivati/refrattari o nel sospetto di trasformazione istologica
- **INDICAZIONE AD OTTENERE "REVISIONE ESPERTA"**

### INQUADRAMENTO

Indagini da eseguire alla diagnosi	
Anamnesi	Sintomi B*, ECOG PS, valutazione lesioni cutanee e naso-faringe
Ematochimici	Emocromo, funzione epato-renale, elettroforesi siero-proteica LDH, acido urico, calcemia, B2M Screening celiachia (EATL)
Sierovirologie	HIV, HCV, markers HBV, HTLV-1 EBV-DNA, HTLV-1 RNA
Imaging	TAC C/T/A con MDC Wholebody PET con FDG RMN encefalo Facoltativo: ecografia/RMN di sedi specifiche
Rachicentesi esplorativa	Chimico-fisico, immunofenotipo, citologico
Valutazione midollare	Citomorfolgia/immunofenotipo Esame istologico Stoccaggio materiale per biologia molecolare (ricerca riarrangiamento TCR solo in casi selezionati)
Funzione d'organo	ECG, ecocardiogramma Creatinina clearance Gravindex e counselling fertilità Valutazione Geriatrica Multidimensionale se età > 65 anni (Appendice E-F-G-H)**

\* febbre non infettiva > 38°C, sudorazioni profuse notturne, calo ponderale > 10% del peso corporeo in < 6 mesi

\*\* non ancora validato per questa categoria di pazienti

### STAGING: Lugano Staging System (APPENDICE A)

## FATTORI PROGNOSTICI

### “International Prognostic Index” (IPI) risk factors

Parametro	
Sedi extranodali	> 1
Età	> 60 anni
Biomarker	LDH elevato
Stadio	Stadio avanzato (III-IV)
PS	> 1

- 0-1 Fattori di rischio: Low risk  
2 Fattori di rischio: Low-Intermediate risk  
3 Fattori di rischio: Intermediate-High risk  
4-5 Fattori di rischio: High risk

PINK e PINK-E score definiscono la strategia di trattamento negli ENKL

### “Prognostic Index of Natural Killer Lymphoma” (PINK) risk factors

Parametro	
NON nasal type	Si
Età	> 60 anni
Stadio	Stadio avanzato (III-IV)
Sedi LFN lontane	Si

- 0 Fattori di rischio: Low risk  
1 Fattori di rischio: Intermediate risk  
≥2 Fattori di rischio: Intermediate-High risk

### “Prognostic Index of Natural Killer Lymphoma with EBV DNA” (PINK-E) risk factors

Parametro	
NON nasal type	Si
Età	> 60 anni
Stadio	Stadio avanzato (III-IV)
Sedi LFN lontane	Si
EBV-DNA	positivo

- 0-1 Fattori di rischio: Low risk  
2 Fattori di rischio: Low-Intermediate risk  
≥3 Fattori di rischio: Intermediate-High risk

## TERAPIA

**IN TUTTI GLI ISTOTIPI: CONSIDERARE SEMPRE LA POSSIBILITÀ DI ARRUOLARE IL PAZIENTE IN UNO STUDIO CLINICO**

**IN TUTTI GLI ISTOTIPI: PROFILASSI INTRATECALE: IN ACCORDO A CNS-IPI (solo HIGH RISK)**

**Nodal T-follicular helper (TFH) cell lymphoma (nTFHL), PTCL NOS**

### I linea:

- Eleggibili ad ASCT: CHOEP x 6 + BEAM/FEAM + ASCT
- NON eleggibili ad ASCT: CHOP x 6 +/- RT
- Unfit/FRAIL: miniCHOP x 6 +/- RT

### II linea:

- Eleggibili ad AlloSCT: BeGEV (vs BV/GDP/DHAOX/ICE) + AlloSCT
- NON eleggibili ad AlloSCT: BeGEV vs BV+/-bendamustina
- Studio FIL\_SIDE (selinexor + ICE)

## Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL)

### I linea:

#### ALCL ALK+:

- BV-CHP x 6

#### ALCL ALK-:

- Eleggibili ad ASCT: BV-CHP x 6 + BEAM/FEAM + ASCT
- NON eleggibili ad ASCT: BV-CHP x 6 +/- RT

#### BIA-ALCL

- Malattia localizzata alla capsula/protesi/mammella: Escissione chirurgica
- Exeresi incompleta o malattia residua ± coinvolgimento linfonodale loco-regionale: discussione multidisciplinare; RT per la malattia residua locale ± terapia sistemica
- Stadi avanzati (II-IV): terapia sistemica cfr. ALCL ALK-

**NB: i casi di BIA-ALCL devono essere segnalati sul sito del Ministero della Sanità**

**Pazienti Unfit/FRAIL:** miniCHOP x 6 +/- RT

### II linea:

- Eleggibili ad ASCT/AlloSCT: BV + ASCT/AlloSCT
- NON eleggibili ad ASCT/AlloSCT: BV vs BeGEV vs crizotinib (ALK+)
- Studio FIL\_SIDE

## EBV-positive NK/T-cell lymphomas

### I linea:

- **Stadio I-II (nasal type):** mSMILE x 2 + RT 50 Gy (sequenziale)
- **Stadio avanzato (nasal type) o tutti gli stadi non nasal type:**
- Eleggibili ad ASCT: mSMILE x 4 +/- BEAM/FEAM + ASCT
- NON eleggibili ad ASCT: mSMILE/DDGP/AspaMetDex x 4-6 +/- RT

### II linea:

- Eleggibili ad AlloSCT/ASCT: induzione (anti-PDL1, mSMILE/DDGP) + BEAM/FEAM + ASCT/AlloSCT
- NON eleggibili ad AlloSCT/ASCT: AspaMetDex, P-GEMOX, gemcitabina, RT

## Enteropathy-Associated T-Cell Lymphoma (EATL)

## Hepato-Splenic T-Cell Lymphoma (HSTCL)

Sono istotipi caratterizzati da cattiva prognosi per cui nei pazienti potenzialmente eleggibili la **Tipizzazione HLA** va pianificata alla diagnosi

### I linea:

#### EATL

- Eleggibili ad ASCT: induzione (IVE/MTX o CHOEP) + BEAM/FEAM + ASCT

#### HSTCL

- Eleggibili ad AlloSCT: induzione (ICE) + AlloSCT
- NON eleggibili ad AlloSCT: induzione (ICE), considerare consolidamento con ASCT
- Unfit/FRAIL: miniCHOP x 6 +/- RT

### II linea:

- Eleggibili ad AlloSCT: induzione (ICE/DHAOX/GDP) + AlloSCT
- NON eleggibili ad AlloSCT: BV, BeGEV, bendamustina+BV, belinostat, *romidepsina*, *pralatrexate*

## SCHEMI DI TERAPIA: Appendice L

### Note: FARMACI E PRESCRIVIBILITÀ

- **BRENTUXIMAB (Adcetris®) – Linfomi T:**

ADCETRIS è indicato in combinazione con [ciclofosfamide](#), [doxorubicina](#) e [prednisone](#) (CHP) per pazienti adulti non precedentemente trattati affetti da linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico (sALCL)

ADCETRIS è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma anaplastico a grandi cellule recidivante o refrattario (sALCL).

ADCETRIS è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma cutaneo a cellule T (CTCL) CD30+ sottoposti ad almeno 1 precedente terapia sistemica.

Posologia: 1,8 mg/mq e.v. g 1 (21 day/cycle)

- **CRIZOTINIB (Xalkori®) – Linfomi T: G.U. 12/03/2022 n. 60; G.U. 07/09/2024 n. 210 (proroga)**  
Xalkori® è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti con ALCL sistemico recidivante o refrattario positivo per ALK.  
Lo schema di dosaggio raccomandato per XALKORI è di 250 mg due volte al giorno (500 mg/die) in somministrazione continua.
- **MOGAMULIZUMAB (Poteligeo®) – Linfomi T: POTEFIGEO** 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.  
Posologia: 1 mg/mq e.v. gg 1,8,15,22 (ciclo 1); gg 1,15 (dal ciclo 2 fino a progressione; 28 day cycle)
- **Belinostat – Linfomi T (FDA): Beleodaq®** è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma non Hodgkin a cellule T (PTCL) recidivante o refrattario.  
Posologia: 1000 mg/mq e.v. gg 1-5 (21 day/cycle)
- **Romidepsina – Linfomi T (FDA): Istodax®** è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma non Hodgkin a cellule T (PTCL) recidivante o refrattario.  
Posologia: 14 mg/mq e.v. gg 1,8,15 (28 day/cycle)
- **Pralatrexate – Linfomi T (FDA): Folutyn®** è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma non Hodgkin a cellule T (PTCL) recidivante o refrattario.  
Posologia: 30 mg/mq e.v. gg 1,8,15,22,29,36 (42 day/cycle)

## TERAPIA DI SUPPORTO: APPENDICE M

### RESTAGING

#### In corso di trattamento (dopo 3°-4° ciclo o pre-staminoaferesi):

- TAC C/T/A (per escludere la progressione/confermare la chemiosensibilità)
- Wholebody PET con FDG (per confermare indicazione ad ASCT)

La interim PET in questo caso non ha un valore prognostico validato, ma se positiva (DS 4-5) e risposta radiologica < PR valutare shift a terapia di salvataggio

#### Al termine della terapia di induzione:

- TAC C/T/A con MDC
- Wholebody PET con FDG
- valutazione midollare e altre sedi extranodali (se positive all'esordio)

**I pazienti che al termine del programma di induzione non sono in remissione metabolica completa escono dal programma di trattamento di prima linea e vengono avviati a terapia di salvataggio**

#### Dopo ASCT:

- TAC C/T/A con MDC
- Wholebody PET con FDG

La qualità della risposta viene definita in accordo ai criteri PET/CT-based response secondo i criteri di Deauville (NEGATIVO: DS 1-3, POSITIVO: DS 4-5) (Appendice C)

## FOLLOW-UP A LUNGO TERMINE: APPENDICE N

## 12. LINFOMI NON HODGKIN CUTANEI

### CLASSIFICAZIONE

#### Primary cutaneous T-cell lymphomas

- **Primary cutaneous CD4-positive small or medium T-cell lymphoproliferative disorder**
- **Primary cutaneous acral CD8-positive lymphoproliferative disorder**
- **Mycosis fungoides (MF)**
  - Folliculotropic MF
  - Pagetoid reticulosis
  - Granulomatous slack skin
- **Sezary syndrome (SS)**
- **Primary cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorder:**
  - Lymphomatoid papulosis
  - Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma
- **Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma**
- **Primary cutaneous gamma/delta T-cell lymphoma**
- **Primary cutaneous CD8-positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma**
- **Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, NOS**

#### Cutaneous B-cell Lymphoma (CBCL)

- **Primary cutaneous marginal zone lymphoma**
- **Primary cutaneous follicle centre lymphoma**
- **Primary cutaneous diffuse large B cell lymphoma, leg type**

### INQUADRAMENTO

**Table 2. Recommendations for staging evaluation in patients with MF/SS [6]**

#### **Complete physical examination including:**

- Determination of type(s) of skin lesions
- Identification of any palpable lymph node, especially those  $\geq 1.5$  cm in largest diameter or firm, irregular, clustered or fixed
- Identification of any organomegaly

#### **Skin biopsy**

- Most indurated area if only one biopsy
- Routine histology and immunophenotyping
- Evaluation for clonality of *TCR* gene rearrangement (optional)

#### **Blood tests**

- CBC with manual differential, liver function tests, LDH, comprehensive chemistries
- *TCR* gene rearrangement and relatedness to any clone in skin (optional)
- Analysis for abnormal lymphocytes by either Sézary cell count with determination absolute number of Sézary cells and/or flow cytometry (including  $CD4^+/CD7^-$  or  $CD4^+/CD26^-$ ) (optional)

#### **Radiological tests**

- CT scans of chest, abdomen and pelvis alone  $\pm$  FDG-PET (optional in patients with early-stage MF)

#### **Lymph node biopsy**

- Excisional biopsy in patients with a node that is either  $\geq 1.5$  cm in diameter and/or is firm, irregular, clustered or fixed
- Routine histology, immunohistochemistry and *TCR* gene rearrangement analysis

CBC, complete blood count; CT, computed tomography; FDG-PET, fluoro-deoxyglucose-positron emission tomography; LDH, lactate dehydrogenase; MF, mycosis fungoides; SS, Sézary syndrome; *TCR*, T cell receptor  
Adapted from [6] with permission from the American Society of Hematology; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc.

## STAGING

Utilizzare il Sistema TNMB che valuta:

- **T** caratteristiche ed estensione del “tumore” ossia delle lesioni cutanee
- **N** presenza di adenopatie reattive (“dermatopatiche”) o interessate da linfoma
- **M** presenza di coinvolgimento viscerale
- **B** valutare la presenza di cellule di Sèzary circolanti (integrando morfologia e citofluorimetria)

### Note:

Sindrome di Sèzary definizione "SS" is defined by a triad of:

- erythroderma
- generalized lymphadenopathy
- presence of clonally related neoplastic T cells with cerebriform nuclei (Sèzary cells) in skin, lymphnodes and pheripheral blood"

**Table 3. Revised TNMB classification of MF/SS [6]**

<b>T (skin)</b>	
T1	Limited patch/plaque (involving < 10% of total skin surface)
T2	Generalised patch/plaque (involving ≥ 10% of total skin surface)
T3	Tumour(s)
T4	Erythroderma
<b>N (lymph node)</b>	
N0	No clinically abnormal peripheral lymph nodes
N1	Clinically abnormal peripheral lymph nodes; histologically uninvolved
N2	Clinically abnormal peripheral lymph nodes; histologically involved (nodal architecture uneffaced)
N3	Clinically abnormal peripheral lymph nodes; histologically involved [nodal architecture (partially) effaced]
Nx	Clinically abnormal peripheral lymph nodes; no histological confirmation
<b>M (viscera)</b>	
M0	No visceral involvement
M1	Visceral involvement
<b>B (blood)</b>	
B0	No circulating atypical (Sézary) cells (or < 5% of lymphocytes)
B1	Low blood tumour burden (≥ 5% of lymphocytes are Sézary cells, but not B2)
B2	High blood tumour burden (≥ 1000/μl Sézary cells and positive clone)

MF, mycosis fungoides; SS, Sézary syndrome; TNMB, tumour, node, metastasis, blood.  
Reprinted from [6] with permission from the American Society of Hematology; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc.

**Table 4. Revised clinical staging system for MF/SS [6]**

<b>Clinical stage</b>				
IA	T1	N0	M0	B0-1
IB	T2	N0	M0	B0-1
IIA	T1-2	N1-2	M0	B0-1
IIB	T3	N0-2	M0	B0-1
III	T4	N0-2	M0	B0-1
IVA1	T1-4	N0-2	M0	B2
IVA2	T1-4	N3	M0	B0-2
IVB	T1-4	N0-3	M1	B0-2

MF, mycosis fungoides; SS, Sézary syndrome.

Reprinted from [6] with permission from the American Society of Hematology; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc.

Willemze R. *Ann Oncol* 2018

## PRINCIPI DI TERAPIA

- Approccio multidisciplinare: vanno identificate delle “figure di riferimento” esperte tra: ematologo, dermatologo, anatomo-patologo, radioterapista
- Negli stadi iniziali la terapia NON ha un intento eradicante la malattia
- La stadiazione TNMB consente di scegliere l’approccio terapeutico:
  - Skin Directed Therapies (SDT)
  - Terapia sistemica
  - Terapia di combinazione (SDT+Terapia sistemica)
- Privilegiare strategie terapeutiche a basso profilo di tossicità
- Quando è richiesto trattamento chemioterapico è preferibile un approccio «single agent»

## SKIN DIRECTED THERAPIES

### SUGGESTED TREATMENT REGIMENS<sup>a</sup>

SKIN-DIRECTED THERAPIES <sup>b</sup>
<p><i>Skin-Limited/Local (For limited/localized skin involvement) (in alphabetical order)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Local radiation (ISRT) (8–12 Gy; 24–30 Gy for unilesional presentation)<sup>c</sup></li> <li>• Phototherapy (UVB, NB-UVB for patch/thin plaques; PUVA/UVA1 for thicker plaques or tumors)<sup>d,e</sup></li> <li>• Topical carmustine (category 2B)</li> <li>• Topical corticosteroids<sup>f</sup></li> <li>• Topical imiquimod</li> <li>• Topical mechlorethamine [nitrogen mustard]</li> <li>• Topical retinoids (bexarotene, tazarotene)</li> </ul>
<p><i>Skin-Generalized (For generalized skin involvement) (in alphabetical order)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Phototherapy (UVB, NB-UVB, for patch/thin plaques; PUVA/UVA-1)<sup>e</sup></li> <li>• Topical corticosteroids<sup>f</sup></li> <li>• Topical mechlorethamine [nitrogen mustard]</li> <li>• TSEBT (12–36 Gy)<sup>c,g,h</sup></li> </ul>

## SYSTEMIC THERAPIES

### SUGGESTED TREATMENT REGIMENS<sup>a</sup>

SYSTEMIC THERAPIES			
	Preferred Regimens <sup>b</sup> (alphabetical order)	Other Recommended Regimens	Useful Under Certain Circumstances
<b>SYST-CAT A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brentuximab vedotin<sup>i,j,k</sup></li> <li>• Bexarotene<sup>h</sup></li> <li>• Extracorporeal photopheresis (ECP)<sup>l</sup></li> <li>• Interferons (IFN-alfa-2b<sup>m</sup> or IFN-gamma 1b)</li> <li>• Methotrexate (≤50 mg q week)</li> <li>• Mogamulizumab<sup>m</sup></li> <li>• Romidepsin<sup>h</sup></li> <li>• Vorinostat<sup>h</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acitretin<sup>h</sup></li> <li>• All-trans retinoic acid<sup>h</sup></li> <li>• Isotretinoin [13-cis-retinoic acid]<sup>h</sup></li> </ul>	
<b>SYST-CAT B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brentuximab vedotin<sup>i,j,k</sup></li> <li>• Gemcitabine</li> <li>• Liposomal doxorubicin</li> <li>• Pralatrexate (low-dose or standard dose)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Relapsed/refractory disease requiring systemic therapy; alphabetical order by category) <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Alemtuzumab<sup>k,p</sup></li> <li>▶ Chlorambucil</li> <li>▶ Cyclophosphamide</li> <li>▶ Etoposide</li> <li>▶ Pentostatin</li> <li>▶ Temozolomide for CNS involvement</li> <li>▶ Bortezomib (category 2B)</li> <li>▶ Pembrolizumab (category 2B)<sup>q,r</sup></li> <li>▶ See <a href="#">TCCL-B 2 of 5</a> for regimens listed for PTCL-NOS<sup>o</sup></li> </ul> </li> </ul>
<b>Large-cell transformation (LCT)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brentuximab vedotin<sup>i,j,k</sup></li> <li>• Gemcitabine</li> <li>• Liposomal doxorubicin</li> <li>• Pralatrexate (low-dose or standard dose)</li> <li>• Romidepsin</li> <li>• See <a href="#">TCCL-B 2 of 5</a> for regimens listed for PTCL-NOS<sup>o</sup></li> </ul>		

## COMBINATION THERAPIES

### SUGGESTED TREATMENT REGIMENS<sup>a</sup>

COMBINATION THERAPIES (alphabetical order) <sup>b</sup>	
<b>Skin-directed + systemic</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Phototherapy + ECP<sup>l</sup></li> <li>• Phototherapy + Interferon (IFN-alfa-2b<sup>m</sup> or IFN-gamma 1b)</li> <li>• Phototherapy + retinoid</li> <li>• TSEBT + ECP<sup>l</sup></li> </ul>
<b>Systemic + systemic</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ECP<sup>l</sup> + Interferon (IFN-alfa-2b<sup>m</sup> or IFN-gamma 1b)</li> <li>• ECP<sup>l</sup> + retinoid</li> <li>• ECP<sup>l</sup> + retinoid + Interferon (IFN-alfa-2b<sup>m</sup> or IFN-gamma 1b)</li> <li>• Retinoid + Interferon (IFN-alfa-2b<sup>m</sup> or IFN-gamma 1b)</li> </ul>

ERYTHRODERMIC DISEASE/SÉZÁRY SYNDROME		
	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens
<b>Low-Intermediate burden (eg, absolute Sézary cell [ASC] count &lt;5 K/mm<sup>3</sup>)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Combination therapies (see above)</li> <li>• SYST-CAT A ± skin-directed therapies (skin-generalized) (<a href="#">See MFSS-A 2 of 6</a>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SYST-CAT B ± skin-directed therapies (skin-generalized) (<a href="#">See MFSS-A 2 of 6</a>)</li> <li>• Alemtuzumab<sup>k,p</sup></li> <li>• Pembrolizumab<sup>q,r</sup></li> </ul>
<b>Higher burden (eg, ASC &gt;5 K/mm<sup>3</sup>)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Combination therapies (see above)</li> <li>• Mogamulizumab ± skin-directed therapies (skin-generalized)<sup>h</sup></li> <li>• Romidepsin ± skin-directed therapies (skin-generalized)<sup>h</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SYST-CAT A (options not listed under preferred regimens) (<a href="#">See MFSS-A 2 of 6</a>)</li> <li>• SYST-CAT B (<a href="#">See MFSS-A 2 of 6</a>)</li> <li>• Alemtuzumab<sup>k,p</sup></li> <li>• Pembrolizumab<sup>q,r</sup></li> </ul>

## **TERAPIA PRIMARY CUTANEOUS CD30+ LDPs:**

### **Papulosi Linfomatoide:**

- Watch and wait
- Low-dose MTX

### **Cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma (C-ALCL):**

#### **Localizzato/solitario (90% dei casi)**

- Escissione chirurgica
- Radioterapia

#### **Multifocale (10% dei casi)**

- Low-dose MTX
- Low dose RT
- BV

### 13. LINFOMA FOLLICOLARE (cFL)

#### CLASSIFICAZIONE WHO 2022

- Classic FL (cFL)
- Follicular large B-cell lymphoma (FLBL)
- FL with uncommon features (uFL)

#### DIAGNOSI ISTOLOGICA (non su ago-aspirato)

- La biopsia linfonodale è il materiale ottimale (rispetto ad una sede extranodale)
- In casi selezionati è accettabile l'esame istologico su tru-cut (es. massa bulky retroperitoneale) anche se limita l'attribuzione del grading
- In accordo ai criteri WHO 2022 (il grading I-II-IIIa non è più mandatorio)
- Indicata nuova biopsia nei casi recidivati/refrattari o nel sospetto di trasformazione istologica.

#### INQUADRAMENTO

Indagini da eseguire alla diagnosi	
Anamnesi	Sintomi B*, ECOG PS
Ematochimici	Emocromo, funzione epato-renale, elettroforesi siero-proteica (facoltativo: immunofissazione) LDH, acido urico, calcemia, B2M Se linfocitosi assoluta: Immunofenotipo su SP (CD20, CD79b, CD10, CD5, BCL2, CD43, CD22, CD81, CD39, CD35)
Sierovirologie	HIV, HCV, markers HBV
Imaging	TAC C/T/A con MDC Wholebody PET con FDG Facoltativo: Ecografia addominale o di sedi specifiche
Valutazione midollare	Citomorfolgia/immunofenotipo Esame istologico Stoccaggio materiale per biologia molecolare (ricerca riarrangiamento BCL2 solo in casi selezionati)
Funzione d'organo	ECG, ecocardiogramma Creatinina clearance Gravindex e counselling fertilità Valutazione Geriatrica Multidimensionale se età > 65 anni (Appendice E-F-G-H) **

\* febbre non infettiva > 38°C, sudorazioni profuse notturne, calo ponderale > 10% del peso corporeo in < 6 mesi

\*\* non validata per questa categoria di pazienti

modificato da Dreyling M et al. Ann Oncol 2016

#### STAGING: Lugano Staging System (APPENDICE A)

#### FATTORI PROGNOSTICI:

Identificati 3 gruppi prognostici (FLIPI: OS a 5 anni 90%, 77%, 52%; FLIPI2: PFS a 5 anni 80%, 52%, 39%)

**Tabella 2. "Follicular Lymphoma specific International Prognostic Index" (FLIPI) risk factors**

Parametro	FLIPI 1	FLIPI 2
Sedi nodali	> 4 sedi nodali (Appendice D)	Presenza di adenopatia > 6 cm
Età	> 60 anni	> 60 anni
Biomarker	LDH elevato	B2M elevata
Stadio	Stadio avanzato (III-IV)	Coinvolgimento midollare
Hb	< 12 g/dl	< 12 g/dl

0-1 Fattori di rischio: Low risk

2 Fattori di rischio: Intermediate risk

3-5 Fattori di rischio: High risk

**TUMOR BURDEN.** In accordo ai criteri SIE/SIES/GITMO. Definisce il "carico di malattia" ed è utile a discriminare l'indicazione al trattamento e la tipologia di trattamento (**APPENDICE B**)

#### TERAPIA

È necessario considerare:

1. Stadio
2. Tumor Burden
3. Età/Valutazione Geriatrica Multidimensionale
4. FLIPI1 (età < 65aa)

## **TERAPIA FL LOW TUMOR BURDEN (TUTTE LE ETA'):**

### **Stadi I-II (non bulky)**

- RT-IF 24 Gy
- watch & wait (in casi selezionati e se controindicazioni a RT-IF)
- R x 4 (in casi selezionati e se controindicazioni a RT-IF CAVE: off label)

### **Stadi III-IV**

- watch & wait
- R x 4-8 +/- R mantenimento 2qm x 2 anni (in casi selezionati CAVE: off label)

## **TERAPIA FL HIGH TUMOR BURDEN GIOVANI (< 65 anni):**

### **I linea:**

- Se FLIPI1 Low: R-CHOP x 6 + R x 2 + R mantenimento 2qm x 2 anni
- Se FLIPI  $\geq$  Int : G-CHOP x 6 +/- G x 2 + G mantenimento 2qm x 2 anni

Se controindicazione ad antraciclina (rischio ESC alto):

- R-B x 6 + R x 2 + R mantenimento 2qm x 2 anni
- G-CVP x 6 + G x 2 + G mantenimento 2qm x 2 anni

### **II linea:**

- R-Lena
- In casi selezionati (POD24 o trasformazione istologica): induzione (R-DHAP/R-DHAOX) + BEAM/FEAM + ASCT +/- R mantenimento 3qm x 2 anni
- In casi selezionati (recidive tardive): R-chemo + R mantenimento 3qm x 2 anni

### **III linea:**

- Mosunetuzumab vs CART cell therapy (Tisacel)

### **IV linea:**

- CART cell therapy (Axicel)
- Se non eleggibili a CART: R-chemo vs G-B (R-refractory) vs idelalisib

## **TERAPIA FL HIGH TUMOR BURDEN ANZIANI ( $\geq$ 65 anni):**

### **I linea:**

Necessità di citoriduzione rapida:

- R-CHOP x 6 (vs R-miniCHOP) + R x 2 + R mantenimento 2qm x 2 anni

FL senza necessità di citoriduzione rapida o controindicazioni ad antraciclina (rischio ESC alto):

- R-B x 6 + R x 2 + R mantenimento 2qm x 2 anni
- R-miniCHOP x 6 + R x 2 + R mantenimento 2qm x 2 anni
- G-CVP x 8 + G mantenimento 2qm x 2 anni

### **II linea:**

- R-Lena
- Se R-refractory: G-B x 6 + G mantenimento 3qm x 2 anni
- In casi selezionati (recidive tardive): R-chemo + R mantenimento 3qm x 2 anni

### **III linea:**

- Mosunetuzumab vs CART cell therapy (Tisacel)

### **IV linea:**

- CART cell therapy (Axicel)
- Se non eleggibili a CART: R-chemo vs G-B (R-refractory) vs idelalisib

### **I linea e successive UNFIT o FRAIL:**

- R-miniCHOP o R-CVP x 6 + R mantenimento 2qm x 2 anni
- R x 8 + R mantenimento 2qm x 2 anni (CAVE: off label)
- R-Lena (R2)
- CHT orale/RT loco-regionale con intento palliativo

## **SCHEMI DI TERAPIA: APPENDICE L**

Note:

### **FARMACI E PRESCRIVIBILITA'**

- **OBINUTUZUMAB (Gazyvaro®) - Linfoma follicolare:** GAZYVARO in associazione a chemioterapia, seguito da Gazyvaro come terapia di mantenimento nei soggetti che ottengono una risposta, è indicato per il trattamento di pazienti con linfoma follicolare avanzato non pretrattato (**con rimborsabilità solo per i pazienti a rischio intermedio e alto, secondo l'indice FLIPI1**).

Gazyvaro in associazione a bendamustina, seguito da Gazyvaro in mantenimento è indicato nel trattamento di pazienti con linfoma follicolare (LF) 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.

- **LENALIDOMIDE – Linfoma follicolare:** LENALIDOMIDE in associazione con [rituximab](#) (anticorpo anti-CD20) è indicato per il trattamento dei pazienti adulti con linfoma follicolare (Grado 1-3a) precedentemente trattato.
- **MOSUNETUZUMAB (Lunsumio®) - Linfoma follicolare:** LUNSUMIO in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma follicolare (LF) recidivante o refrattario che sono stati sottoposti ad almeno due terapie sistemiche precedenti.
- **TISAGENLECLEUCEL (Kymriah®) - Linfoma follicolare:** KYMRIAHA è indicato per il trattamento di Pazienti adulti con linfoma follicolare (LF) in recidiva o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica.
- **AXICABTAGENE CILOLEUCEL (Yescarta®) - Linfoma follicolare:** YESCARTA è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma follicolare (LF) r/r dopo tre o più linee di terapia sistemica.
- **IDELALISIB (Zydelig®) - Linfoma follicolare:** ZYDELIG è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma follicolare refrattario a due precedenti linee di trattamento.
- **Indicazioni ZEVALIN® - Linfoma follicolare:** Zevalin radiomarcato con [<sup>90</sup>Y] è indicato come terapia di consolidamento dopo l'induzione della remissione in pazienti con linfoma follicolare non pretrattati. Il beneficio di Zevalin dopo rituximab in associazione con la chemioterapia non è stato stabilito. Zevalin radiomarcato con [<sup>90</sup>Y] è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma non- Hodgkin (NHL) follicolare a cellule B CD20+ recidivanti o refrattari a rituximab.  
ZEVALIN NON È ATTUALMENTE REPERIBILE IN COMMERCIO

## TERAPIA DI SUPPORTO: APPENDICE M

### RESTAGING

#### In corso di trattamento (dopo il 3°-4° ciclo di terapia):

- TAC C/T/A con MDC (per escludere la progressione/confermare la chemiosensibilità)

#### Al termine dell'induzione:

- TAC C/T/A con MDC
- Wholebody PET con FDG
- valutazione midollare e altre sedi extranodali (se positive all'esordio)

#### In corso di mantenimento (ogni 6 mesi):

- Se risposta al termine dell'induzione < RC: TAC C/T/A con MDC
- Se risposta = RC: Rx torace + ecografia addome completo

#### Al termine del mantenimento:

- TAC C/T/A con MDC
- Wholebody PET con FDG (solo se ancora positiva al termine dell'induzione)

La qualità della risposta viene definita in accordo ai criteri PET/CT-based response (**APPENDICE C**)

## FOLLOW-UP A LUNGO TERMINE: APPENDICE N

## 14. LINFOMA DELLA ZONA MARGINALE (MZL)

### CLASSIFICAZIONE

- Linfoma della Zona Marginale Extranodale del MALT (EMZL) – esclusi i primitivi gastrici
- Linfoma della Zona Marginale Primitivo della Cute
- Linfoma della Zona Marginale Splenico (SMZL)
- *Splenic diffuse red pulp small B cell lymphoma*
- Linfoma della Zona Marginale Nodale (NMZL)
- Clonal B Cell Lymphocytosis – Marginal Zone (CBL-MZ)

### DIAGNOSI ISTOLOGICA (non su ago-aspirato).

- La biopsia linfonodale è il materiale ottimale (rispetto ad una sede extranodale)
- In casi selezionati è accettabile l'esame istologico su tru-cut (es. massa bulky retroperitoneale)
- In accordo ai criteri WHO 2022
- Pannello IHC: CD20, CD10, CD5, CD23, ciclina D1, Ig D, SOX-11
- Ricerca mutazione MYD 88 (cfr. diagnosi differenziale con il Linfoma Linfoplasmocitico e significato prognostico nei pazienti trattati con ibrutinib)
- Riarrangiamento t (11;18) (p21; p21) cfr. MZL gastrici
- Indicata nuova biopsia nei casi recidivati/refrattari o nel sospetto di trasformazione istologica

### Note:

- **CBL-MZ:** è una condizione caratterizzata dalla presenza di cellule B clonali circolanti con fenotipo MZ-like, assenza di epato-splenomegalia, linfadenopatie o sintomatologia suggestiva per malattia linfoproliferativa. A differenza della MBL non esiste un cut-off definito di cellule per differenziare questa condizione da un overt MZL. Solo una minoranza dei pazienti (15-20%) riporterà una progressione clinica a MZL (più spesso SMZL)
- **SMZL:** la diagnosi è clinica e si pone in presenza di splenomegalia (> 13 cm) associata alla presenza di infiltrato linfoide midollare a pattern intrasinunoidale (CD20+CD79a+CD19+CD5-CD10-CD23-BCL6-cyclin D1-) +/- linfocitosi periferica clonale e possibile presenza di linfociti villosi circolanti
- **Forme cliniche "leucemizzate" o "disseminate"**

### INQUADRAMENTO

Indagini da eseguire alla diagnosi	
Anamnesi	Sintomi B*, ECOG PS
Ematochimici	Emocromo, funzione epato-renale, elettroforesi siero-proteica (facoltativo: immunofissazione) LDH, acido urico, B2M Raccomandato: reticolociti, aptoglobina, test di Coombs DIRETTO/INDIRETTO Se linfocitosi assoluta: Immunofenotipo su SP (CD20, CD79b, CD10, CD5, CD23, CD11c, CD43, CD200, CD22, CD81, CD35, kappa/lambda)
Autoimmunità	Se HCV+: Crioglobuline, C3, C4, fattore reumatoide (se HCV+) Se clinicamente indicato: ANA, ENA, anti-DNA, AMA, anti-TPO, anti-TG (se clinicamente indicato)
Sierovirologie	HCV, markers HBV, HIV Se HCV+: HCV-RNA, genotipo HCV
Imaging	TAC C/T/A con MDC Facoltativo: Ecografia addominale o di sedi specifiche Facoltativo: Wholebody PET con FDG (SOLO se programmato trattamento loco-regionale o in caso di sospetta trasformazione istologica)
Valutazione midollare	Citomorfologia/immunofenotipo Esame istologico Stoccaggio materiale per biologia molecolare
Endoscopia+VADS	Raccomandato: ricerca localizzazioni ENMZL occulte
Funzione d'organo (se previsto trattamento)	ECG, ecocardiogramma Creatinina clearance Gravindex e counselling fertilità Valutazione Geriatrica Multidimensionale se età > 65 anni (Appendice E-F-G-H) **

\* febbre non infettiva > 38°C, sudorazioni profuse notturne, calo ponderale > 10% del peso corporeo in < 6 mesi

\*\* non ancora validato per questa categoria di pazienti

*Dreyling M et al. Ann Oncol 2013*

## Linfomi della zona marginale extranodale (EMZL): indagini specifiche mirate alla localizzazione primitiva

Table 3. Specific staging and work-up procedures for EMZL at different primary anatomic sites		
Site	Exam	Notes
Stomach	EGD	Mandatory
	Endoscopic US	Optional, to evaluate the regional lymph nodes and gastric wall infiltration
	IHC	Mandatory, to evaluate <i>Helicobacter pylori</i> status. Faecal antigen or breath test and serology studies are recommended when the results of histology are negative
	FISH or PCR assay	Optional, to detect t(11;18) translocation
Small intestine (IPSID)	PCR, IHC or ISH	<i>Campylobacter jejuni</i> search in the tumour biopsy
Colon	Colonoscopy and EGD	
Ocular adnexa	Orbital and salivary glands imaging (MRI or CT)	If clinically indicated
	Head and neck imaging (MRI or CT)	If clinically indicated
	PCR	<i>Chlamydia psittaci</i> search in the tumour biopsy and PBMCs (optional, according to the geographical distribution of the infection)
Salivary glands	ENT examination and echography	
	EGD	
	Anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibodies	To rule out association with Sjogren syndrome
Lung	Bronchoscopy and bronchoalveolar lavage	
	EGD	
Breast	Mammography and breast sonography	
	MRI (or CT scan)	
Thyroid	Thyroid echography	
	CT scan of the neck	
	Thyroid function tests	
Skin	PCR	<i>Borrelia burgdorferi</i> search in the tumour biopsy

CT, computed tomography; EGD, oesophagogastrroduodenoscopy; EMZL, extranodal marginal zone B-cell lymphoma; ENT, ear, nose and throat; FISH, fluorescent *in situ* hybridisation; IHC, immunohistochemistry; IPSID, immunoproliferative small intestinal disease; ISH, *in situ* hybridisation; MRI, magnetic resonance imaging; PBMC, peripheral blood mononuclear cell; PCR, polymerase chain reaction; US, ultrasound.

### Note:

- Ricerca *Campylobacter jejuni* in ENMZL del piccolo intestino (PCR o IHC)
- Ricerca *Clamydia psittaci* in ENMZL annessi orbitari (PCR su biopsia o SP)
- Ricerca *Borrelia burgdorferi* in ENMZL primitivo della cute (PCR)
- Associazione con S. di Sjogren in ENMZL delle ghiandole salivari
- Associazione con tiroidite di Hashimoto in ENMZL della tiroide
- RMN con MDC indicata per valutazione sedi extranodali specifiche (massiccio facciale, orbita, mammella, localizzazioni paravertebrali)
- Wholebody PET con FDG non raccomandata (da eseguirsi solo in caso di sospetta trasformazione istologica o se programmato trattamento loco-regionale)

## STAGING: Lugano Staging System (APPENDICE A)

### FATTORI PROGNOSTICI

Non influenzano la modalità di trattamento.

- Presenza t (11;18) (da richiedere su biopsia tissutale)
- SMZL Clinical Scoring System
- MALT-IPI Scoring System
- MZL-IPI Scoring System

#### “SMZL Clinical Scoring System”

##### Parametro

albumina	< 3.5 g/dl
LDH	>UNL
Hb	< 12 g/dl

0	Fattori di rischio: Low risk
1-2	Fattori di rischio: Intermediate risk
3	Fattori di rischio: High risk

Arcaini L et al. Blood 2006

#### “MZL-IPI Scoring System”

##### Parametro

LDH	>UNL
-----	------

#### “MALT-IPI Scoring System”

##### Parametro

Età	> 70 anni
LDH	>UNL
Stadio	III-IV

0	Fattori di rischio: Low risk
1	Fattori di rischio: Intermediate risk
2-3	Fattori di rischio: High risk

Thieblemont C. et al. Blood 2017

ALC	<1x10 <sup>9</sup> /mcl
PLT	< 100x10 <sup>9</sup> /mcl
Hb	< 12 g/dl
MZL subtype	NMZL/dissMZL

- 0 Fattori di rischio: Low risk  
 1-2 Fattori di rischio: Intermediate risk  
 3-5 Fattori di rischio: High risk  
*Arcaini L et al. EClinical Medicine 2024*

**TUMOR BURDEN.** In accordo ai criteri SIE/SIES/GITMO. Definisce il “carico di malattia” ed è utile a discriminare l’indicazione al trattamento e la tipologia di trattamento (**APPENDICE B**)

## TERAPIA

È necessario considerare:

- Stadio
- Tumor Burden
- Età/Valutazione Geriatrica Multidimensionale

## TERAPIA SMZL

### Low Tumor Burden

- HCV-: watch & wait
- HCV+: valutazione epatologica per avvio terapia antivirale anti-HCV

### High Tumor Burden

- Rituximab x 4-8 (CAVE: off label)
- Splenectomia (HCV-)
- Se HCV+ ERADICARE SEMPRE (terapia contemporanea o sequenziale)

## TERAPIA MZL (EMZL non primitivi gastrici, NMZL, SMZL avanzati)

### Low Tumor Burden

#### Stadi I-II

- RT-IS 24 Gy (considerare anche 4 Gy in 2 frazioni su orbita o nei frail)
- watch & wait
- R x 4 (off label - in casi selezionati e se controindicazioni a RT-IS)

#### Stadi III-IV

- watch & wait
- R x 4 settimanali + 4 mensili (off label - in casi selezionati)

### High Tumor Burden

#### I linea:

- R-B x 4-6
- R-alchilante x 4-6 (unfit o frail)
- R x 4 settimanali + 4 mensili (off label - in casi selezionati)

#### II linea e successive:

- Zanubrutinib
- Considerare ritrattamento con schema di I linea se recidiva tardiva
- ASCT in casi selezionati (paziente eleggibile, malattia refrattaria/recidiva < 24-36 mesi)
- Rituximab monoterapia/RT loco-regionale con intento palliativo (unfit o frail)
- **considerare sempre arruolamento in studi clinici!**

## SCHEMI DI TERAPIA: APPENDICE L

### Note:

### **FARMACI E PRESCRIVIBILITÀ**

- **Indicazioni ZANUBRUTINIB (Brukinsa®) - Linfoma marginale:** BRUKINSA, in monoterapia, è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma della zona marginale (MZL) che hanno ricevuto almeno una precedente terapia a base di anticorpi anti- CD20.  
 La dose giornaliera complessiva raccomandata di zanubrutinib è di 320 mg. La dose giornaliera può essere assunta una volta al giorno (4 capsule da 80 mg) oppure suddivisa in due dosi da 160 mg (2 capsule da 80 mg) due volte al giorno. Il trattamento con Brukinsa deve essere proseguito fino alla progressione della malattia o ad una inaccettabile tossicità.

## TERAPIA DI SUPPORTO: APPENDICE M

### RESTAGING

#### In corso di trattamento (dopo il 3°- 4° ciclo di terapia):

- TAC C/T/A con MDC o ecografia addome completo (per escludere la progressione/confermare la chemiosensibilità)

#### Al termine della terapia:

- TAC C/T/A con MDC
- Wholebody PET con FDG (se eseguita all'esordio)
- valutazione midollare e altre sedi extranodali (se positive all'esordio)

La qualità della risposta viene definita in accordo ai criteri CT-based response (Appendice C)

Per gli SMZL valgono criteri di risposta ad hoc:

Complete response	Resolution of organomegaly (spleen longitudinal diameter <13 cm) Hb >12 g/dl, platelets >100 × 10 <sup>9</sup> /l and neutrophils >1.5 × 10 <sup>9</sup> /l No evidence of circulating clonal B cells by flow cytometry (light chain-restricted B cells) No evidence of bone marrow infiltration detected by IHC Negative DAT and PET (if positive at diagnosis)
Partial response	Regression ≥50% in all the measurable disease manifestations No new sites of disease Improvement of cytopaenias Decrease of infiltration and improvement of haematopoietic reserve at bone marrow biopsy
No change	<10% Improvement on the disease manifestations Colonoscopy and EGD
Progression	>50% measurable signs of the disease from nadir
Relapse	Reappearance of any measurable sign of the disease

DAT, direct antiglobulin test; EGD, oesophagogastroduodenoscopy; Hb, haemoglobin; IHC, immunohistochemistry; PET, positron emission tomography; SMZL, splenic marginal zone lymphoma.

Zucca et al. *Ann Oncol* 2020

## FOLLOW-UP A LUNGO TERMINE: APPENDICE N

## 15. LINFOMA DELLA ZONA MARGINALE EXTRANODALE PRIMITIVO GASTRICO

### DIAGNOSI ISTOLOGICA

- Su biopsia gastrica in accordo ai criteri WHO 2022
- Indicata nuova biopsia nei casi recidivati/refrattari o nel sospetto di trasformazione istologica
- Può essere utile ai fini prognostici la ricerca di t (11;18) che conferisce resistenza alla terapia con alchilanti.

### INQUADRAMENTO

	Indagini da eseguire alla diagnosi
Anamnesi	Sintomi B*, ECOG PS
Ematochimici	Emocromo, funzione epato-renale, elettroforesi siero-proteica (facoltativo: immunofissazione) LDH, acido urico, B2M Se linfocitosi assoluta: Immunofenotipo su SP (CD20, CD79b, CD10, CD5, CD23, CD11c, CD43, CD200, CD22, CD81, CD35, kappa/lambda)
Sierologie	HCV, markers HBV, HIV Valutazione H. pylori status (sierologia, Ag fecale, breath-test)
Imaging	TAC C/T/A con MDC EGDS + ecoendoscopia Facoltativo: Ecografia addominale o di sedi specifiche Facoltativo: Wholebody PET con FDG (SOLO in caso di sospetta trasformazione istologica)
Valutazione midollare	Citomorfolgia/immunofenotipo Esame istologico Stoccaggio materiale per biologia molecolare
VADS	Raccomandato: ricerca localizzazioni ENMZL occulte
Funzione d'organo (se previsto trattamento)	ECG, ecocardiogramma Creatinina clearance Gravindex e counselling fertilità Valutazione Geriatrica Multidimensionale se età > 65 anni (Appendice E-F-G-H)**

\* febbre non infettiva > 38°C, sudorazioni profuse notturne, calo ponderale > 10% del peso corporeo in < 6 mesi

\*\* non validata per questa categoria di pazienti

*Zucca et al. Ann Oncol 2013*

### STAGING

**Confronto fra gli Staging System di Lugano (appendice A) e Parigi (applicabili solo ai linfomi del tratto digerente)**

	Lugano staging system	Paris staging system	Tumour extension
Stage I	Confined to the GI tract (single primary or multiple, non-contiguous)	T1m N0 M0 T1sm N0 M0 T2 N0 M0 T3 N0 M0	Mucosa Submucosa Muscularis propria Serosa
Stage II	Extending into abdomen		
II1	Local nodal involvement	T1-3 N1 M0	Perigastric lymph nodes
II2	Distant nodal involvement	T1-3 N2 M0	More distant regional nodes
Stage IIE	Penetration of serosa to involve adjacent organs or tissues	T4 N0-2 M0	Invasion of adjacent structures with or without abdominal lymph nodes
Stage IV	Disseminated extranodal involvement or concomitant supra-diaphragmatic nodal involvement	T1-4 N3 M0 T1-4 N0-3 M1 T1-4 N0-3 M2	Extra-abdominal lymph nodes Distant (non-contiguous) GI sites involvement Non-GI sites involvement

GI, gastrointestinal.

T describes the gastric wall infiltration; N describes the regional lymph node involvement; M describes distant dissemination.

Adapted from Ruskone-Fourmestreaux et al.<sup>7</sup> and Mazloom et al.<sup>16</sup>

## TERAPIA

Differenziata a seconda dello stadio e *H. pylori* status.

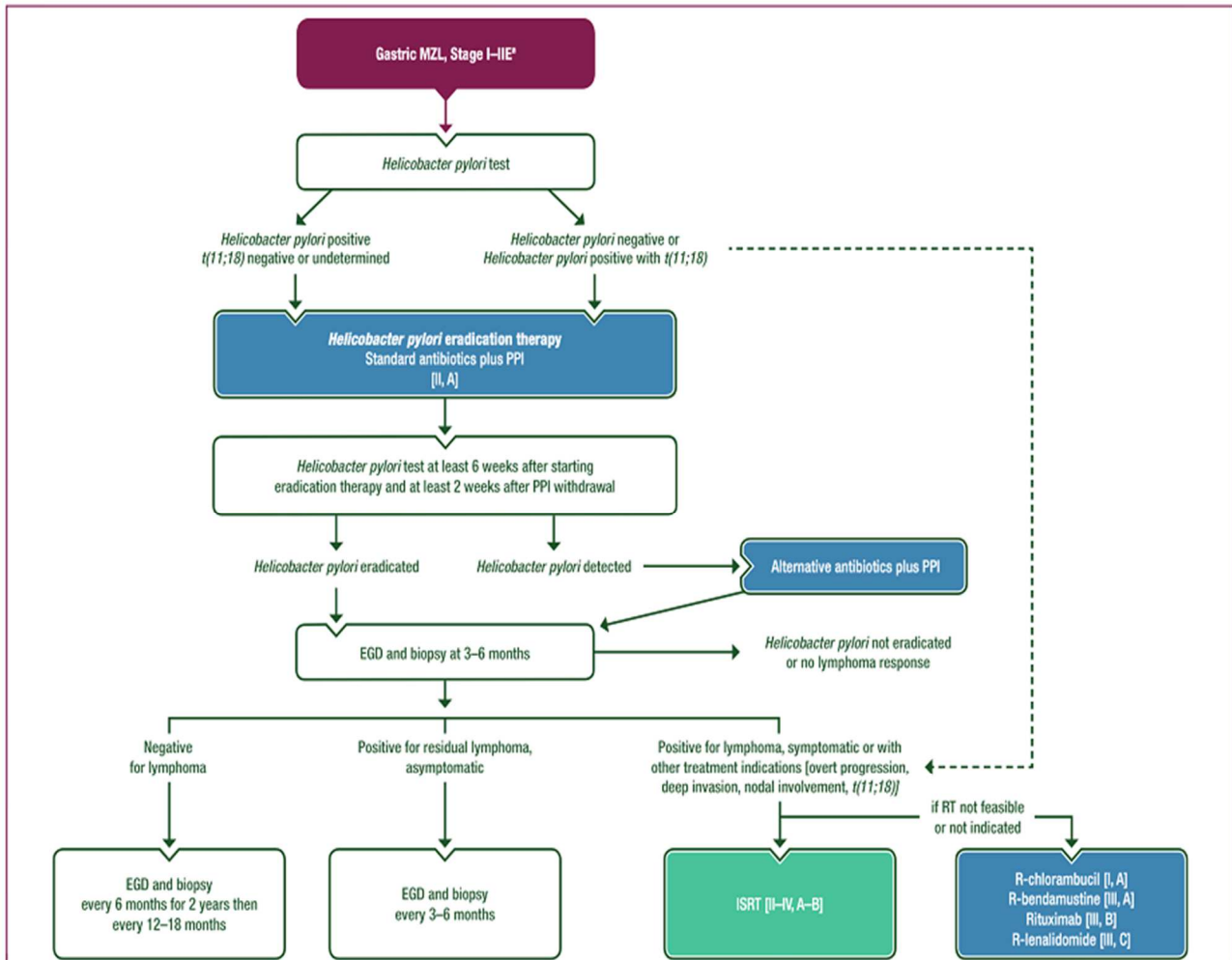
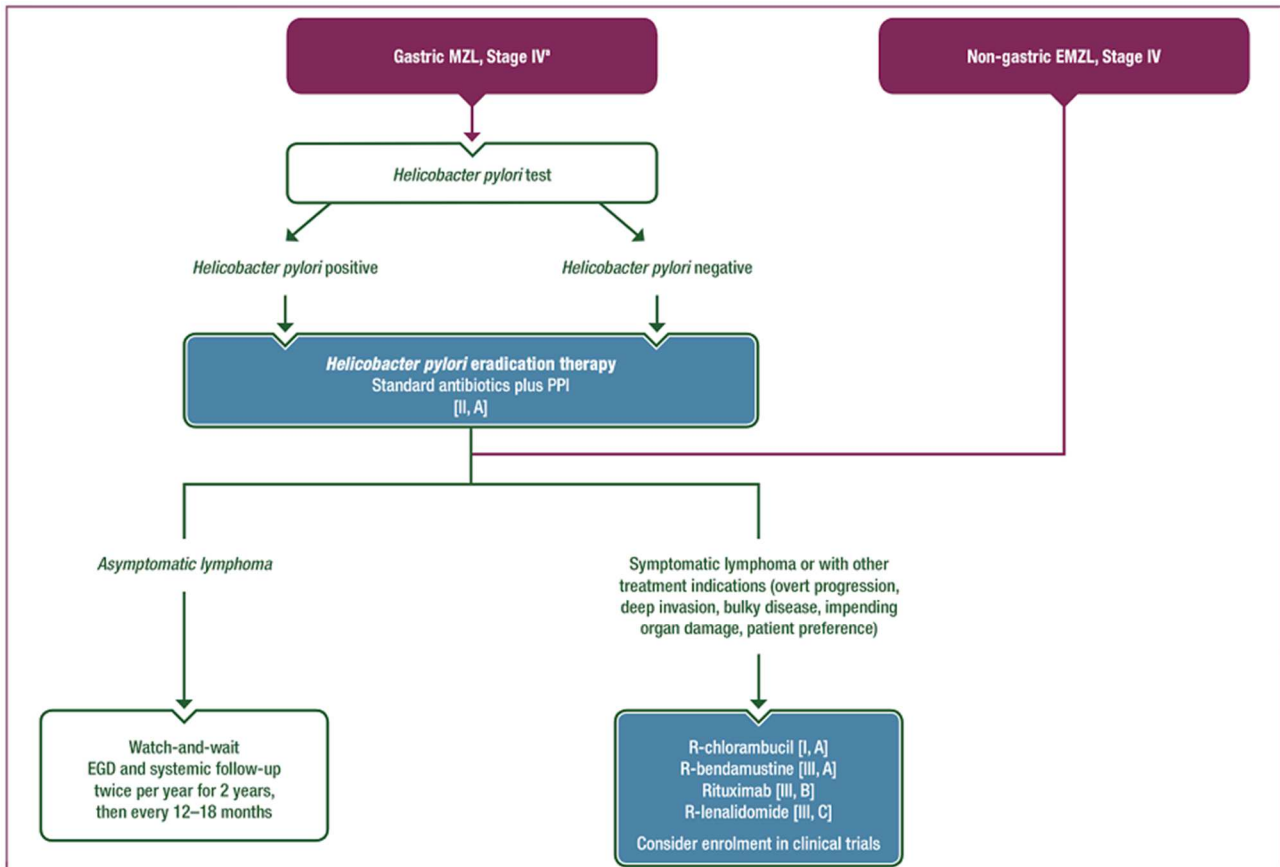


Figure 1. Treatment algorithm for localised gastric MZL.

EGD, oesophagogastrroduodenoscopy; ISRT, involved-site radiotherapy; MZL, marginal zone B-cell lymphoma; PPI, proton-pump inhibitor; R, rituximab; RT, radiotherapy.

\* Stage is defined according to the Lugano staging system described in Table 2.



**Figure 2.** Treatment algorithms for advanced gastric MZL and non-gastric EMZL.  
EGD, oesophagogastroduodenoscopy; EMZL, extranodal marginal zone B-cell lymphoma; MZL, marginal zone B-cell lymphoma; PPI, proton-pump inhibitor; R, rituximab.  
\* Stage is defined according to the Lugano staging system described in Table 2.

## TERAPIA ERADICANTE H. PYLORI. APPENDICE I

### FATTORI PROGNOSTICI

- H. pylori status (da testare con TUTTE le metodiche: sierologia, Ag fecale, breath-test, istologia)
- Presenza t (11;18) (da richiedere su biopsia)
- Infiltrazione della parete gastrica oltre la sottomucosa

### CRITERI DI RISPOSTA ALLA TERAPIA E FOLLOW-UP

- Rivalutazione eradicazione H. pylori 6 wk dopo la terapia (2 wk dopo stop PPI)
- EGDS dopo 2-3 mesi dall'eradicazione per escludere progressione, quindi 2 volte l'anno per 2 anni

### Note:

- utilizzo GELA grading system per la valutazione istopatologica della risposta (criteri anatomopatologici)
- Rischio incrementato di adenocarcinoma dello stomaco.

## 10. 16. LINFOMI DIFFUSI A GRANDI CELLULE B (DLBCL)

### CLASSIFICAZIONE:

- Linfoma diffuso a grandi cellule B, NOS
  - *Germinal Center B cell-like* (GCB)
  - *Activated B cell-like* (ABC)
- Linfoma a grandi cellule B ricco di cellule T/istocitiche
- Linfoma primitivo del SNC
- DLBCL cutaneo primitivo "Leg Type"
- EBV DLBCL, NOS<sup>+</sup>
- Ulcera mucocutanea EBV<sup>+</sup>
- DLBCL associato a infiammazione cronica
- Granulomatosi linfomatoide
- Linfoma primitivo del mediastinico a grandi cellule B
- Linfoma intravascolare a grandi cellule B
- Linfoma a grandi cellule B ALK<sup>+</sup>
- Linfoma plasmablastico
- Primary Effusion lymphoma
- HHV8 + DLBCL, NOS
- Linfoma di Burkitt
- *Linfoma di Burkitt-like con aberrazione 11q*
- Linfoma a cellule B di alto grado con riarrangiamenti *MYC* e *BCL2* e/o *BCL6*
- Linfoma a cellule B di alto grado, NOS

### CLASSIFICAZIONE 5<sup>th</sup> (in grassetto le nuove entità non incluse nella precedente classificazione)

<b>Transformations of indolent B-cell lymphomas</b>	
Transformations of indolent B-cell lymphomas Not previously included	
<b>Large B-cell lymphomas</b>	
Diffuse large B-cell lymphoma, NOS	(Same)
T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma	(Same)
<b>Diffuse large B-cell lymphoma/ high grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 rearrangements</b>	
<i>High-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements</i>	
ALK-positive large B-cell lymphoma	(Same)
Large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement	(Same)
<b>High-grade B-cell lymphoma with 11q aberrations</b>	
<i>Burkitt-like lymphoma with 11q aberration</i>	
Lymphomatoid granulomatosis	(Same)
<b>EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma</b>	
<i>EBV-positive diffuse lymphoma, NOS large B-cell</i>	
Diffuse large B-cell lymphoma associated with chronic inflammation	(Same)
<b>Fibrin-associated large B-cell lymphoma</b>	
<i>Not previously included (Previously considered a subtype of diffuse large B-cell)</i>	
<b>Fluid overload-associated large B-cell lymphoma</b>	
<b>Not previously included</b>	
Plasmablastic lymphoma	(Same)
<b>Primary large B-cell lymphoma of immune-privileged sites</b>	
Not previously included, encompassing primary diffuse large B-cell lymphoma of the CNS in revised 4th edition (plus primary large B-cell lymphoma of the vitreoretina and primary large B-cell lymphoma of the testis)	
Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type	(Same)
Intravascular large B-cell lymphoma	(Same)
Primary mediastinal large B-cell lymphoma	(Same)
<b>Mediastinal grey zone lymphoma</b>	
<i>B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and classic Hodgkin lymphoma</i>	
High-grade B-cell lymphoma, NOS	(Same)

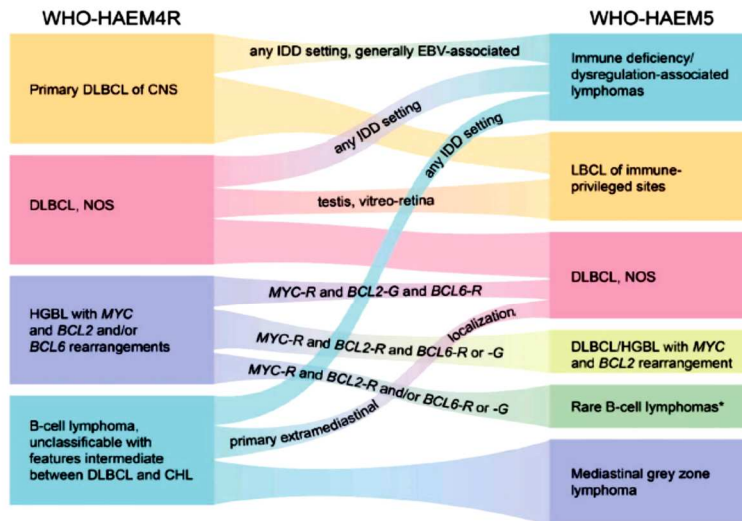


Fig. 3 Summary of the relationship between large B-cell lymphoma (LBCL) entities as named and defined in the revised 4<sup>th</sup> edition of the WHO classification (WHO-HAEM4R) and in the present 5<sup>th</sup> edition (WHO-HAEM5). \* "Rare B-cell lymphomas" refer to those fulfilling definitions of specific clinico-pathological entities while incidentally bearing concomitant MYC and BCL2 rearrangements. Examples are fluid-overload-associated large B-cell lymphomas and rare follicular lymphomas. R rearrangement, G germline configuration.

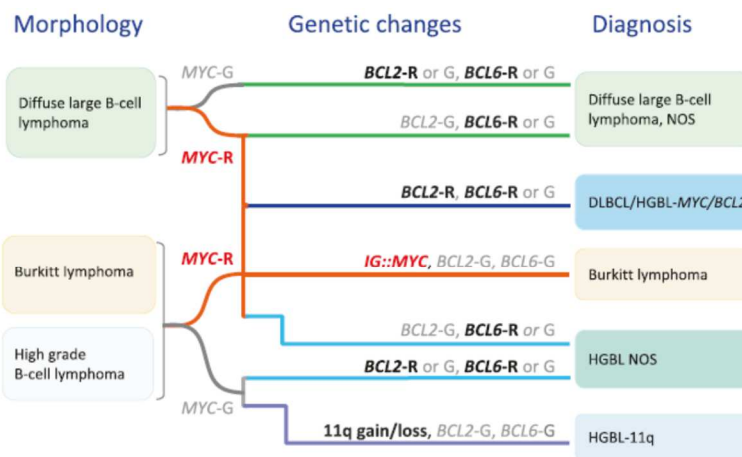


Fig. 4 Algorithm for classification of aggressive B-cell lymphomas in WHO-HAEM5 in the light of MYC, BCL2 and BCL6 rearrangement and complex 11q gain/loss patterns. HGBL high grade B-cell lymphoma, R rearrangement, G germline configuration.

**DIAGNOSI ISTOLOGICA (non su ago-aspirato)**

**Biopsia escissionale** → linfonodo/tessuto

**Core biopsy** → sedi problematiche per accesso chirurgico

**Indicata nuova biopsia nei casi recidivati/refrattari**

Pannello IHC → **CD20 CD3 CD5 CD10 BCL2 BCL6 MUM1 Ki-67 MYC CD38, CD138, MUM1, catene leggere immunoglobuline, antigeni virali (EBV, HHV8)**

Espressione di MYC in ICH cut off (% di MYC+) 35-40%, soglia al di sopra della quale eseguire FISH

**CD79a, CD19, PAX5** linfomi plasmablastici e mieloma plasmablastico CD 20 **negatività**

e/o analisi di sospette recidive o monitoraggio su biopsia osteomidollare dopo trattamento

**CD5 (5% circa dei DLBCL escludendo forme a grandi cellule associate a B CLL o MCL) associata prognosi peggiore**

**Ki67** valutazione della quota proliferante delle cellule neoplastiche: elevati livelli di espressione (>80-90% delle cellule neoplastiche) caratterizzano il linfoma di Burkitt ed una quota di DLBCL

**FISH** traslocazione del gene MYC, BCL2 e BCL6

FISH anche per valori di MYC in ICH più bassi (≤30%) → LDH elevato, Ki67 elevato, aggressività clinica.

*Espressione di proteina BCL2 in ICH correla imprecisamente con la presenza di riarrangiamenti a carico di BCL2, non può essere considerato un test surrogato della FISH.*

## INQUADRAMENTO:

Indagini da eseguire alla diagnosi	
Anamnesi	Sintomi B*, ECOG-PS,
Ematochimici	Emocromo completo, funzionalità epatica e renale, elettroforesi siero-proteica, LDH, acido urico
Sierologie	HCV, HIV, markers HBV
Imaging	TAC E/ C/T/A mdc Wholebody PET con FDG RMN encefalo (casi selezionati) Ecografia dei testicoli
Rachicentesi esplorativa	Chimico-fisico, immunofenotipo, citologico
Valutazione midollare	Citomorfolgia/esame istologico (Se PET negativa per captazione midollare e nel sospetto di <i>discordant lymphoma</i> ) Rachicentesi
Funzione d'organo	ECG, ecocardiogramma Gravindex e counseling fertilità <b>Valutazione Geriatrica Multidimensionale se &gt; 65 anni scale (Appendice E-F-G-H)</b>

\*febbre non infettiva, sudorazioni notturne profuse, calo ponderale > 10% del peso corporeo in < 6 mesi

## STADIAZIONE: Lugano Staging System (APPENDICE A)

## FATTORI PROGNOSTICI



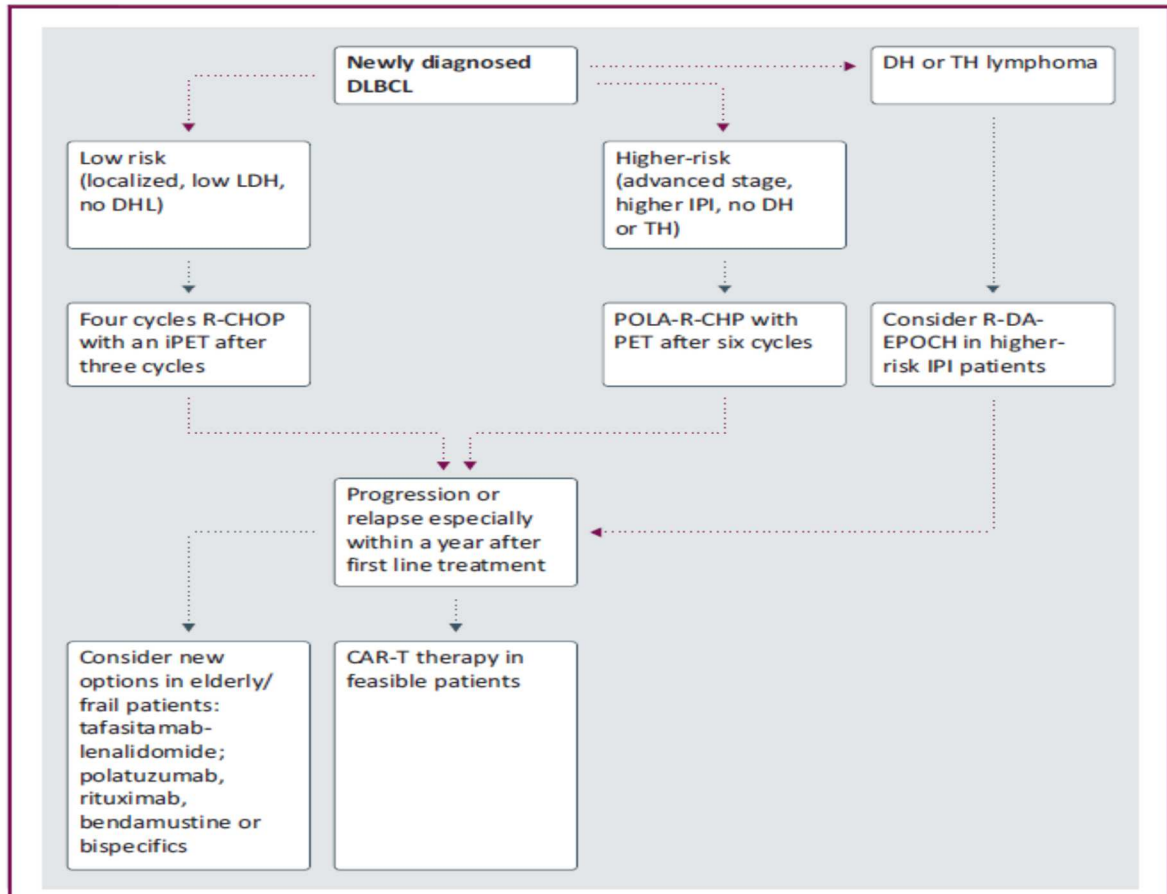
### NCCN Guidelines Version 3.2024 Diffuse Large B-Cell Lymphoma

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

INTERNATIONAL PROGNOSTIC INDEX <sup>a</sup>			
ALL PATIENTS:		INTERNATIONAL INDEX, ALL PATIENTS:	
• Age >60 years		• Low	0 or 1
• Serum LDH > normal		• Low-intermediate	2
• Performance status 2–4		• High-intermediate	3
• Stage III or IV		• High	4 or 5
• Extranodal involvement >1 site			
AGE-ADJUSTED INTERNATIONAL PROGNOSTIC INDEX <sup>a</sup>		STAGE-MODIFIED INTERNATIONAL PROGNOSTIC INDEX (smIPI) <sup>b</sup>	
PATIENTS ≤60 YEARS:		STAGE I OR II PATIENTS:	
• Stage III or IV		INTERNATIONAL INDEX, STAGE I OR II PATIENTS:	
• Serum LDH > normal		• Low	0 or 1
• Performance status 2–4		• High	2–4
• Low	0	• Age >60 years	
• Low-intermediate	1	• Serum LDH > normal	
• High-intermediate	2	• Performance status 2–4	
• High	3	• Stage II or IIE	
NCCN-IPI <sup>c</sup>		Risk Group	
Age, years		• Low	0–1
>40 to ≤60	1	• Low-intermediate	2–3
>60 to <75	2	• High-intermediate	4–5
≥75	3	• High	≥6
LDH, normalized			
>1 to ≤3	1		
>3	2		
Ann Arbor stage III–IV	1		
Extranodal disease*	1		
Performance status ≥2	1		

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

## TERAPIA 1L



### DLBCL nos < 60 aa →

IPI low risk (0) or (aa-IPI 0) or smIPI no bulk (<7.5 cm)

R-CHOP-21 x 4 cicli + 2 R

### RIVALUTAZIONE DI MALATTIA POST 3 ^CICLO → PET (DS 1-3)

Se RC (PET DS 1-3)

R-CHOP x 1 (4 cicli totali) +2 R

TAC restaging per eventuale +/- RT consolidamento

→ Follow-up

Se PR (PET DS4) → RIPETERE BIOPSIA

Se conferma istologica DLBCL nos

R-CHOP x 3 cicli (6 cicli totali) +2 R

Restaging PET/TC

Se RC (PET DS 1-3) → +/- RT e/o Follow-up

Se PR, SD, PROG (PET DS 4-5) → RIPETERE BIOPSIA

Se conferma istologica DLBCL nos → II^ LINEA

### DLBCL NOS > 60 < 80 aa FIT

IPI 0-2 (low; low-intermediate risk) or (aa-IPI 0-1) with or without bulk (> 0 = 7.5 cm)

R-CHOP-21 x 6 + 2 R + RT 30 Gy su sede bulky (36 Gy se residuo PET+)

Se Mabthera dal II° ciclo se non reazioni infusionali alla prima dose iv, le successive somministrazioni di saranno sc Rixathon short infusion

### IPI intermediate-high risk or IPI high risk (aaIPI = 3-5) → HIGH RISK DLBCL

**POLATUZUMAB-R-CHP x 6 cicli + 2 R + eventuale RT (soprattutto indicato per pz > 70 aa)**

**oppure**

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

*Rixathon short infusion (90 minuti) dalla seconda somministrazione (R-CHOP in unica giornata)*

**Interim evaluation**

dopo 3-4 cicli R-CHOP21/PolaR-CHP eseguire TAC di restaging + **interim PET**

**se SD, < PR o progressione avviare pz a programma di II^ linea → (PRIMARY REFRACTORY)**

**ESEGUIRE BIOPSIA PER CONFERMA ISTOLOGICA**

**INDICAZIONI PER RADIOTERAPIA**

CONSOLIDAMENTO con RT ad EOT

RT non raccomandata se PET -

RT 30 Gy su sedi extranodali (**obbligatoria** su testicolo, mammella, osso)  
da discutere i secondarismi

**CASI PARTICOLARI**

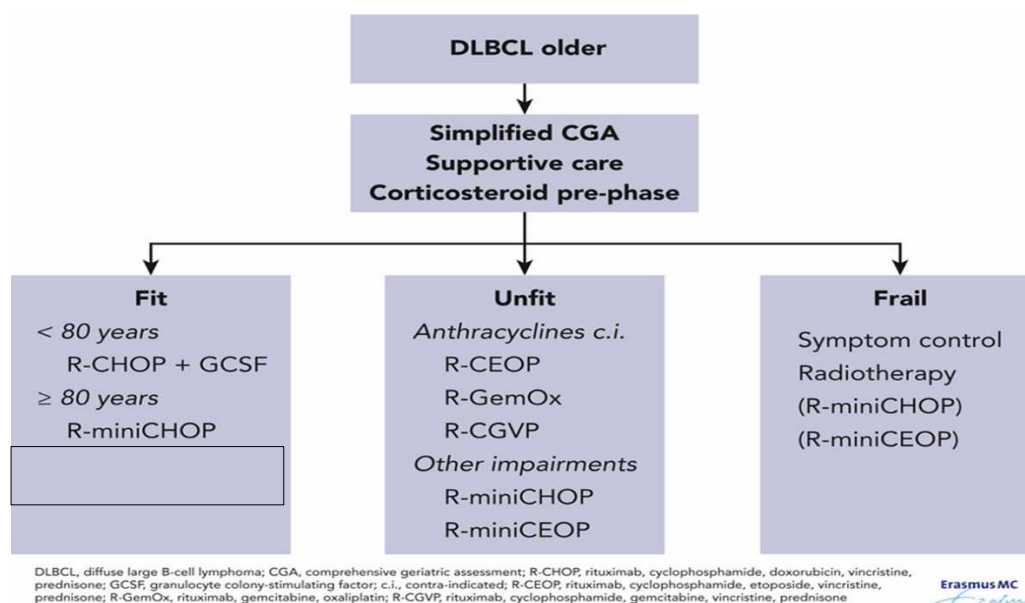
RT 36 Gy su residui isolati PET+ in sede di pregresso bulky

**(da discutere intensificazione ABMT vs CAR-T vs STRETTO FU**

**Residui isolati PET+ in sedi non bulky → da discutere INTENSIFICAZIONE (ABMT vs CAR-T)**

**ESEGUIRE BIOPSIA PER CONFERMA ISTOLOGICA → AVVIARE A II^LINEA**

**ANZIANI > 80 aa**



**DLBCL NOS > 80 aa FIT**

R-CHOP-21 x 6 cicli + 2 R

R-miniCHOP21 x 6 cicli + 2 R

(dal II° ciclo se non reazioni infusionali alla prima dose iv, le successive somministrazioni di Mabthera saranno sc)

R-COMP-21x 6 cicli +2 R SOLO per pz cardiopatici

(NON indicata somministrazione di Mabthera in sc, proseguono con infusione di Rituximab iv)

### Interim evaluation

dopo 3-4 cicli R-CHOP21 eseguire TAC di restaging

se <PR → ESEGUIRE BIOPSIA PER CONFERMA ISTOLOGICA  
Se conferma istologica DLBCL nos → come II<sup>a</sup> linea

### DLBCL NOS > 65-80aa unFIT

senza controindicazioni cardiache

R-miniCHOP21 x 6-8 cicli

(dal II° ciclo se non reazioni infusionali alla prima dose iv, le successive somministrazioni di Mabthera saranno sc)

con controindicazioni cardiache

R-COMP oppure R-miniCOMP

(NON indicata somministrazione di Mabthera in sc, proseguono con infusione di Rituximab iv)

Inclusione in protocolli clinici

### Paziente frail

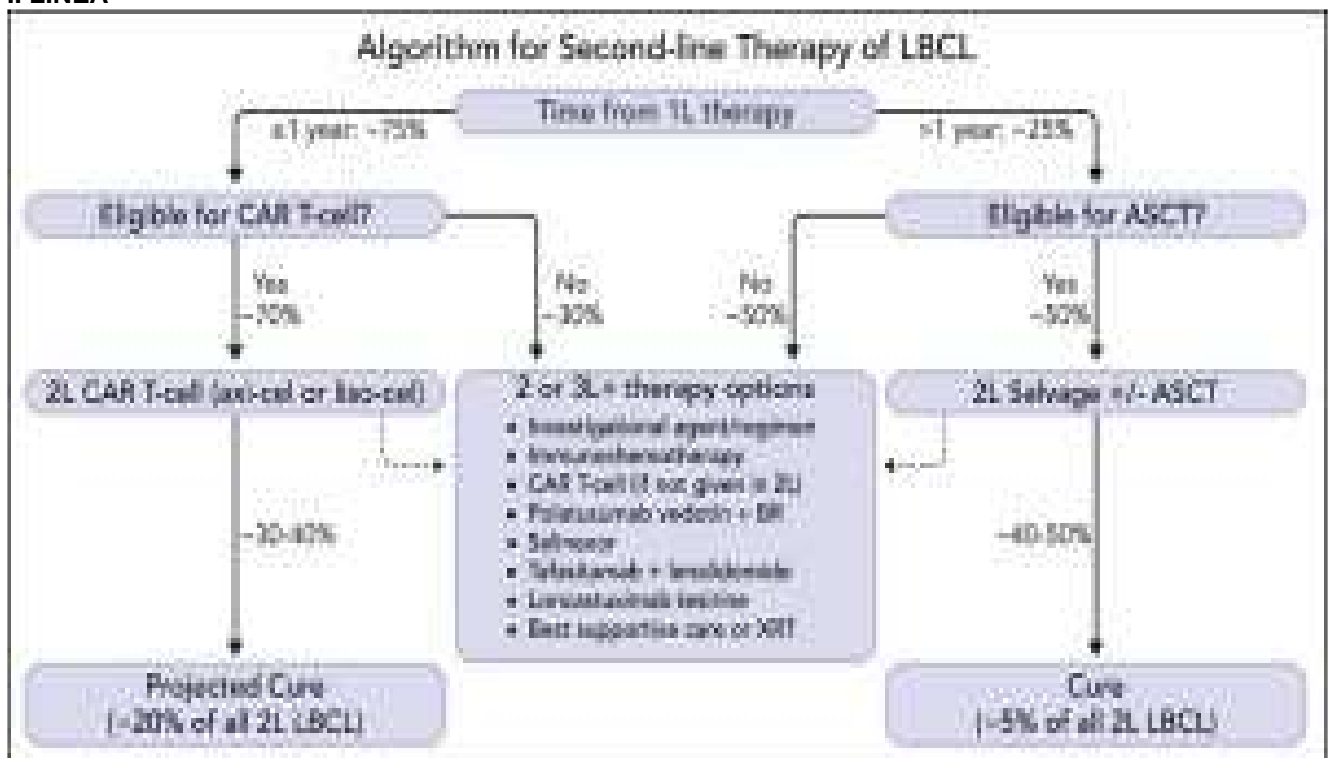
BEST SUPPORTIVE CARE

Schedule di PKT antraciclina free

Terapia palliativa con citostatici per os

inclusione in protocolli clinici

## II LINEA



### TIME FROM FIRST LINE THERAPY

## R/R < 12 mesi dalla 1<sup>a</sup> linea

Pz fino a 75 aa ELEGIBILE A CAR-T

CAR-T → (AXICABTAGENE CILOLEUCEL) YESCARTA GILEAD

(*lisocabtagene maraleucl*) BREYANZI BRISTOL MAYER SQUIBB

Pz < 65 aa non candidabili a CAR-T ma elegibili ad ALTE DOSI

Terapia ad alte dosi + autotrapianto

II<sup>a</sup> LINEA > 65 aa NON ELEGIBILE A CAR-T O UNFIT

## **TAFASITAMAB+LENALIDOMIDE**

### **POLATUZUMAB+RITUXIMAB+ BENDAMUSTINA x 6 cicli ogni 21 giorni**

Lenalidomide (648) (miglior risposte nei non GC)

Inserimento in protocolli clinici

R-chemioterapia (R-GEMOX, R-miniDHAP/DHAOX)

Chemioterapia per os/ palliazione

## **Recidiva > 12 mesi dalla 1<sup>a</sup> linea**

### **Pz < 65 aa elegibile ad ALTE DOSI**

**Terapia ad alte dosi + autotrapianto**

### **Pz < 65 aa non candidabili a ALTE DOSI e > 65 aa**

## **TAFASITAMAB+LENALIDOMIDE**

### **POLATUZUMAB+RITUXIMAB+ BENDAMUSTINA x 6 cicli ogni 21 giorni**

Lenalidomide (648) (miglior risposte nei non GC)

Inserimento in protocolli clinici

R-chemioterapia (R-GEMOX, R-miniDHAP/DHAOX)

Chemioterapia per os/ palliazione

### **III LINEA pz fino a 75 aa**

#### **CAR-T**

**(TISAGENLECLEUCEL) KIMRYAH- NOVARTIS**

**(AXICABTAGENE CILOLEUCEL) YESCARTA GILEAD**

**(*lisocabtagene maraleuce*) BREYANZI BRISTOL MAYER SQUIBB**

#### **Ab FARMACO CONIUGATO**

#### **LONCASTUXIMAB (ZYNLONTA) IV**

Il dosaggio raccomandato di Loncastuximab tesirina è 0.15 mg/kg ogni 3 settimane per 2 cicli, quindi 0.075 mg/kg ogni 3 settimane per i cicli successivi, mediante infusione endovenosa della durata di 30 minuti il giorno 1 di ogni ciclo (ogni 3 settimane) fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile

#### **B SPECIFICI**

#### **GLOFITAMB (COLUMVI)**

in monoterapia, è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) recidivante o refrattario, dopo due o più linee di terapia sistemica

- STEP UP dose
- CRS

#### **EPCORITAMAB (TEPKINLY)**

In monoterapia, 0,16 mg è la dose iniziale, 0,8 mg è la dose intermedia e 48 mg è la dose completa

Cicli ogni 28 giorni fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile

- STEP-UP dose e
- CRS

#### **DLBCL (DE/TE)**

#### **I LINEA**

#### **Pz ≤ 65 aa eleggibili a terapia ad alte dosi/ CAR-T**

R-DA-EPOCH x 6 cicli

#### **Pz > 65-75 anni o non eleggibili a cicli di terapia intensificati**

***POLATUZUMAB-R-CHP x 6 cicli + 2 R secondo IPI***

**R-CHOP x 6 cicli + 2R**

**2R da accoppiare a profilassi CNS (METHOTREXATE 1- 1,5 g/mq i.v. x 2 cicli in coda al trattamento)  
(vedi profilassi CNS)**

**Pz > 76 anni**

R-CHOP x 6 cicli+2 R

**POLATUZUMAB-R-CHP x 6 cicli + 2 R secondo IPI**

**2R da accoppiare a profilassi CNS (METHOTREXATE 1- 1,5 g/mq i.v. x 2 cicli in coda al trattamento)  
(vedi profilassi CNS)**

- regimi a intensità ridotta o palliazione (UNFIT o frail)

**DLBCL AGGRESSIVI MYC+ DOUBLE/TRIPLE HIT e HGL (variante blastica Ki67> 90%)**

**I LINEA**

**<65 anni**

**FISH positiva solo per Myc (single hit)**

**Come trattamento come DLBCL NOS**

**FISH positiva per Myc e per Bcl2 +/- Bcl6 (double/triple hit) eleggibili a terapia ad alte dosi**

**R-Magrath (R-CODOX-M + R-IVAC)**

**> 65 anni o non eleggibili a terapia ad alte dosi + ASCT:**

R-Magrath al 75% della dose (FIT)

R-DA-EPOCH a dosi piene o ridotte o R-EPOCH (FIT/UNFIT)

R-CHOP-Metotrexate (UNFIT)

regimi a intensità ridotta o palliazione (UNFIT o FRAIL)

**II LINEA**

**Pz < 65 aa**

**CAR-T se R/R < 12 mesi aa o ABMT se non candidabile a CAR-T**

**Se Recidiva > 12 mesi ABMT**

**Oppure**

- **TAFASITAMAB+LENALIDOMIDE**
- **POLATUZUMAB+RITUXIMAB+ BENDAMUSTINA x 6 cicli ogni 21 giorni**
- Lenalidomide (648) (miglior risposte nei non GC)
- Inserimento in protocolli clinici
- R-chemioterapia (R-GEMOX, R-miniDHAP/DHAOX)
- Chemioterapia per os/ palliazione

**Pz > 65 aa fino a 75 aa**

**CAR-T se R/R < 12 mesi**

**Oppure**

- **TAFASITAMAB+LENALIDOMIDE**
- **POLATUZUMAB+RITUXIMAB+ BENDAMUSTINA x 6 cicli ogni 21 giorni**
- Lenalidomide (648) (miglior risposte nei non GC)
- Inserimento in protocolli clinici
- R-chemioterapia (R-GEMOX, R-miniDHAP/DHAOX)
- Chemioterapia per os/ palliazione

**III LINEA Pz fino a 75 aa**

**CAR-T → (TISAGENLEUCCEL) KIMRYAH- NOVARTIS  
(AXICABTAGENE CILOLEUCEL) YESCARTA GILEAD**

**B SPECIFICI**

**Protocolli Clinici.**

**PROFILASSI CNS**

## FATTORI PROGNOSTICI

CNS-IPI	
<b>Risk factors</b>	<b>Risk categories</b>
Age >60 years	
Serum LDH > normal	Low 0-1
ECOG Performance status >1	Low intermediate 2-3
Stage III-IV	High 4-5-6
Extranodal disease >1	
Kidney e/o adrenal gland involment	

**ANALISI del liquor: chimico fisico, citoflussimetria, morfologico/CTM**

### **PROFILASSI CNS SECONDO CNS IPI (3-5)**

#### **Pazienti ad alto rischio di localizzazione/ recidiva CNS**

IPI 3-5,

aa-IPI 2-3,

con LDH elevato,

>1 sede extranodale

Localizzazione testicolare, surrenalica, renale, mammella, paravertebrale, midollare, utero, (ma non ovarico) **SENI PARANASALI, TONSILLA**

**HGL (HIT), ESPRESSORI**

#### **@ DOUBLE/TRIPLE HIT ESEGUIRE PROFILASSI CNS INDIPENDENTEMENTE DA CNS-IPI**

#### **@ NOS, DE/TE: ESEGUIRE PROFILASSI IN BASE A CNS-IPI**

CNS-IPI BASSO < 3 rachicentesi SOLO esplorativa

Se CSF negativo: non profilassi

Se CSF positivo: triplice IT + HD MTX iv

#### **Pz <65 anni**

CNS-IPI INTERMEDIO/ALTO (3-5):

PROFILASSI IT Metotrexate 12 mg + 6Metilprednisolone 20 mg x 4 cicli

+ **MTX 3,5 g/mq i.v X 2 cicli in coda al trattamento**

**(ACCORPARE GLI ULTIMI 2 RITUXIMAB DI TERAPIA DI INDUZIONE CON MTX DI PROFILASSI)**

Si può omettere profilassi CNS con MTX per pz < 65 aa candidati ad ASCT in prima linea (alta dose di terapia durante induzione/condizionamento DHAP/BEAM)

#### **Pz 65-75 anni**

CNS-IPI INTERMEDIO/ALTO (3-5):

PROFILASSI IT Metotrexate 12 mg + 6Metilprednisolone 20 mg x 4 cicli

#### **Pz 65-70 anni**

MTX 3,5 g/mq i.v X 2 cicli in coda al trattamento → FINO A 70 aa

**(ACCORPARE GLI ULTIMI 2 RITUXIMAB DI TERAPIA DI INDUZIONE CON MTX DI PROFILASSI)**

#### **Pz >70 anni**

MTX 1- 1,5 g/mq i.v X 2 MTX cicli in coda al trattamento

**Se liquor positivo** (anche solo in citoflussimetria)

PL medicate TIT (MTX 12 mg + 6MPD 20 mg+ CITARABINA 40 mg) x 4 + MTX IN CODA

**TERAPIA DI SUPPORTO: APPENDICE M**

## **RESTAGING**

**In corso di trattamento:**

TAC C/T/A dopo 3-4° ciclo R-CHOP/R-EPOCH

**Al termine della terapia (cht o cht/RT):**

- TAC C/T/A con MDC
- Wholebody PET con FDG

La qualità della risposta viene definita in accordo ai criteri PET/CT-based response secondo i criteri di Deauville (NEGATIVO: DS 1-3, POSITIVO: DS 4-5) (Appendice C)

I pz in RP, NR o PROG di malattia alla rivalutazione intermedia e/o al termine della terapia di prima linea, saranno avviati a programma di trattamento di II° linea considerando l'età e la fitness.

**Casi particolari**

I pazienti che alla PET di rivalutazione finale presentano una captazione residua con Deauville score 3 eseguiranno un monitoraggio con TC TB con mdc se malattia misurabile a +3 mesi, se dimensioni stabili proseguono follow-up, se incremento dimensionale rivalutazione per trattamento di II° linea.

**11. LINFOMI DIFFUSI A GRANDI CELLULE B PRIMITIVI DELL'OSSO PBoL****TERAPIA I LINEA:**

R-CHOP-21 X 6 cicli + 2 R (+ RT 30-40 Gy se malattia localizzata)

profilassi SNC solo se coinvolgimento di aree adiacenti al CNS

Interim restaging e restaging finale come DLBCL

**TERAPIA II LINEA e successive:**

vedi DLBCL nos

**12. LINFOMI DIFFUSI A GRANDI CELLULE B PRIMITIVI DEL TESTICOLO - PTL****STADIAZIONE**

Stadio IE: localizzazione testicolare mono/bilaterale

Stadio IIE: localizzazione testicolare mono/bilaterale con coinvolgimento linfonodale loco-regionale (linfonodi iliaci e/o lomboaortici)

Stadio III/IV: localizzazione testicolare mono/bilaterale con localizzazione linfonodale a distanza e/o extranodale (accomunabili a DLBCL nodali in stadio IV con secondarietà testicolare)

**Esami di stadiazione aggiuntivi:**

- RM encefalo
- PL diagnostica con chimico-fisico, citologico e citoflussimetria
- Ecografia testicolare

**TERAPIA I LINEA:**

ORCHIECTOMIA DIAGNOSTICA

R-CHOP-21 x 6 cicli

MTX 1.5-3 g/mq x 2 cicli\* + PL con MTX x 4 durante R-CHOP + RT sul testicolo controlaterale 25-30 Gy\*\*

Se stadio avanzato, in base ad IPI, come per DLBCL nos

\* < 70 anni, FIT: MTX 3 g/mq; > 70 anni, FIT: MTX 1.5 mg/mq

\*\* RT su eventuali adenopatie loco-regionali coinvolte può essere omessa in caso PET negativa al termine della chemioimmunoterapia

Interim restaging e restaging finale come DLBCL + ecografia testicolare su testicolo residuo

**TERAPIA II LINEA e successive:**

vedi DLBCL nos

### **13. LINFOMI DIFFUSI A GRANDI CELULE B PRIMITIVI DELLA MAMMELLA - PBL**

#### **Esami di stadiazione aggiuntivi:**

- studio della mammella controlaterale
- RM encefalo
- rachicentesi diagnostica

#### **TERAPIA I LINEA:**

- R-CHOP-21 X 6 cicli + RT whole breast ipsilaterale 30-36 Gy

Interim restaging e restaging finale come DLBCL + RMN mammella

#### **TERAPIA II LINEA e successive:**

vedi DLBCL nos

#### **FOLLOW-UP A LUNGO TERMINE:**

#### **DOCUMENTO REL**

Follow up

+ 3 mesi:

- visita ematologica\*
- esami ematochimici\*\*
- ecografia addome completo

+ 6 mesi:

- visita ematologica\*
- esami ematochimici\*\*
- ecografia addome completo + Rx torace  
(CT-CTAP in pazienti eventualmente elegibili a CAR-T al fine di incrementare la rilevazione di recidive precoci per un avvio tempestivo della procedura)

+ 9 mesi:

- visita ematologica\*
- esami ematochimici\*\*
- ecografia addome completo

+ 12 mesi:

- visita ematologica\*
- esami ematochimici\*\*
- ecografia addome completo + Rx torace  
(CT-CTAP A + 11 MESI in pazienti eventualmente elegibili a CAR-T)

+ 18 mesi:

- visita ematologica\*
- esami ematochimici\*\*
- ecografia addome completo

+ 24 mesi:

- visita ematologica\*
- esami ematochimici\*\*
- ecografia addome completo + Rx torace

Dal terzo e fino al 5° anno i controlli proseguiranno ogni 6 mesi secondo le indicazioni del secondo anno.

Dal 3° anno c'è la possibilità di riaffido al MMG che dovrà seguire le stesse indicazioni.

Nel caso di linfomi trasformati si consiglia di proseguire il follow up presso il centro fino al 5° anno per il rischio di recidive tardive (> 24-36 mesi) con istologia indolente

\* esame obiettivo con particolare attenzione alla valutazione delle principali stazioni linfonodali superficiali (collo, ascelle, inguini) e addome (fegato e milza)

\*\* emocromo completo, creatinina, bilirubina, ALT, AST, LDH, fosfatasi alcalina, gamma-GT, elettroforesi

sierica, esame chimico-fisico delle urine.

## 14. LINFOMA NON HODGKIN MANTELLARE (MCL)

### DEFINIZIONE

#### DEFINIZIONE

Attualmente si riconoscono due varianti di MCL che originano da 2 pathway differenti:

**MCL CLASSICO**, composto cellule B **Unmutated/minimally Mutated IGHV**, **SOX11<sup>+</sup>** che coinvolge linfonodi e siti extranodali. L'acquisizione di ulteriori anomalie molecolari / citogenetiche può far progredire in una forma di MCL blastoide o pleomorfo ancora più aggressivi.

**MCL LEUCEMICO NON NODALE** che origina da cellule **SOX11<sup>-</sup> Mutated IGHV** a manifestazione clinica non nodale e leucemica che coinvolge PB, il midollo osseo e spesso la milza. L' acquisizione di alterazioni genetiche secondarie, soprattutto coinvolgenti il TP53, portano a una forma di MCL aggressiva.

Il MCL in situ, ora chiamato **neoplasia delle cellule del mantello in situ (ISMEN)** caratterizzato dalla presenza di cellule **ciclina D1 +**, all'interno dei follicoli più tipicamente nelle zone del mantello interno del linfonodo, viene spesso diagnosticato casualmente ed a volte in associazione altri linfomi. Sebbene si manifestino in forma disseminata, hanno un basso tasso di progressione. L'ISMEN dovrebbe essere distinto dal MCL dal pattern di crescita della zona del mantello.

### DIAGNOSI

BIOPSIA (VEDI DLBCL)

#### Valutazione anatomopatologica:

- Morfologica
- Immunoistochimica (IHC) per **CD20, CD3, CD5, ciclina D1, CD10, CD23, bcl2, bcl6, Ki67**.

In caso di **negatività in IHC per la ciclinaD1 (< 5%)** è **fortemente raccomandato procedere con determinazione in IHC di SOX11** (assume valore prognostico anche nei casi ciclina D1 positivi) e **ricerca della traslocazione patognomonica in FISH**.

- **Determinazione delle alterazioni di p53/del(17p) (ricerca mutazione esoni 4-9) in biologia molecolare** fortemente raccomandata, soprattutto nelle forme indolenti (valore prognostico)
- **FISH per del(17p)**

Nel caso di presentazione leucemica di malattia, senza coinvolgimento linfonodale (linfocitosi assoluta +/- splenomegalia) la valutazione midollare è considerata un esame diagnostico quando comprende:

- la biopsia osteomidollare
- la citofluorimetria **kappa/lambda, CD19, CD20, CD5, CD23, CD10**
- la biologia molecolare per la ricerca della traslocazione 11;14 (regione MTC)
- la citogenetica convenzionale
- la FISH con sonda **IgH/CCND1 (Cytocell)** per la ricerca della traslocazione t (11;14) (q13; q32).

### INQUADRAMENTO

VEDI INQUADRAMENTO DLBCL +

- EGDS e CLS con biopsie: opzionali nella maggior parte dei pazienti (> 80% dei pazienti con MCL ha un coinvolgimento gastrointestinale), obbligatorie in caso di pazienti in apparente stadio localizzato I-II (per i quali è previsto breve percorso di trattamento chemioterapico con eventuale consolidamento radioterapico) e in presenza di sintomi (per la valutazione macroscopica del tratto gastrointestinale)
- TC cerebri senza mdc se indicazione a rachicentesi (valutazione basale)

ATTENZIONE: Nei pazienti con profilo "FRAIL" e "UNFIT" per comorbidità non è raccomandato l'impiego di TC TB, PET TB, valutazione midollare, EGDS e CLS nelle procedure di stadiazione.

### PROGNOSI

1. simplified MIPI (età, PS, LDH, WBC count)
2. ki67 proliferative index
3. presenza di variante blastoide
4. riscontro di alterazioni di p53/del(17p) in FISH

***(determinazione delle alterazioni di p53/del(17p) (ricerca mutazione esoni 4-9) in biologia molecolare)***

## TERAPIA

### **MCL indolente (SOX11<sup>+</sup> HyperMutated IGHV)**

Alcuni pazienti possono manifestare un MCL ad andamento indolente, caratterizzato da una presentazione non nodale con leucemizzazione CLL-like, coinvolgimento midollare con associata splenomegalia. Nella forma asintomatica vi è indicazione alla sola osservazione clinico-laboratoristica.

Nelle forme sintomatiche, dopo aver escluso una eventuale trasformazione in forma aggressiva, bisogna avviare i pazienti a trattamento.

Alcuni MCL classico (non blastoide / pleomorfo) si manifestano con un andamento indolente, in questi casi può essere indicato un periodo iniziale di stretto follow-up senza immediata introduzione di una terapia specifica se low-tumor burden:

- sMIPI low (0-3)
- Ki67 < 10%
- assenza di bulky
- assenza di alterazioni di p53/del(17p)
- cariotipo non complesso-
- assenza di sintomi B.

### **Trattamento dei pazienti in stadio localizzato**

MCL I-IIA non bulky (presentazione estremamente rara)

- RT (involved field 30-36 Gy) +/- 3-4 cicli di immunochemioterapia non intensiva  
[alla RT è associato a miglior outcome (studi retrospettivi e di popolazione – v Cheah et al, 2016)]

MCL I-IIA con bulky (≥ 10 cm) o I-II con sintomi B

- - immunochemioterapia come per gli stadi avanzati
- - valutazione per RTIF di consolidamento su primitività bulky, se accessibile.

## **I LINEA**

**Pazienti ≤ 65 anni candidati a trapianto autologo (ASCT)**, con regime di condizionamento a dosi piene (p.es BEAM), che non presentino comorbidità maggiori.

Terapia intratecale e profilassi CNS per i pazienti con presentazione di malattia con le seguenti caratteristiche:

- con MCL variante blastoide/**PLEOMORFO**
- con LDH aumentate

coinvolgimento di più di una sede extranodale (orbita seni mascellari, palato duro, localizzazioni paravertebrali e testicolo)

Programma di terapia:

- Rituximab + CHOP21 per 3 cicli
- seguita Rituximab + cicli contenenti HD-Ara-C (es. Ara-C 2 g/mq ogni 12 ore per 3 giorni consecutivi/ DHAP/ DHAOX) per 3 cicli con raccolta di PBSC autologhe con target ottimale > 5 x 10<sup>6</sup>/Kg CD34+ (minimo 3), preferibilmente dopo il I ciclo se istologico su midollo indenne da linfoma.
- Trapianto autologo di progenitori emopoietici con condizionamento BEAM
- Rachicentesi diagnostiche (prelievi per citologico/chimico-fisico/citofluorimetrico) e medicate (MTX 12 mg/Metilprednisone 20 mg) x 3

### **Rivalutazione in corso di trattamento**

- TC TB con mdc/PET dopo 3 cicli di immunochemioterapia.
- Rivalutazione midollare dopo 3 cicli di terapia nei pazienti con localizzazione midollare di malattia al baseline, in previsione di raccolta aferetica successiva dopo terapia con alte dosi (R-HD-Ara-C/R-DHAP/DHAOX)
- Endoscopia digestiva se lesioni macroscopiche al baseline

I pz in progressione di malattia alla rivalutazione intermedia di malattia verranno avviati a terapia di salvataggio.

**Rivalutazione al termine del trattamento** a dosi standard pre-trapianto autologo

- TC TB con mdc

- PET TB

**Pazienti NON candidati a trapianto autologo di età > 65 anni o i pazienti di età ≤ 65 anni che presentino comorbidità maggiori o una severa riduzione del performance status antecedente la diagnosi del linfoma.**

Per questi pazienti è precluso un trattamento ad alte dosi.

Tutti i pazienti di età > 65 anni devono essere sottoposti alla VGM (valutazione di ADL, IADL e CIRS-G) e si adotta anche il criterio cronologico (cut off 80 anni) per il passaggio di scala (es. un paziente con profilo ADL/IADL/CIRS FIT ma 80 anni, è considerato UNFIT).

Tale valutazione consente la stratificazione dei pazienti in 3 gruppi FIT, UNFIT e FRAIL, per i quali è indicato un percorso terapeutico diversificato. La VGM deve essere riferita al momento immediatamente antecedente la diagnosi di linfoma, soprattutto per quanto riguarda la valutazione di ADL e IADL.

### **Pazienti FIT**

RBAC 500 per 4-6 cicli.

Terapia intratecale → rachicentesi diagnostiche (citologico/chimico-fisico/citofluorimetrico) e medicate (MTX 12 mg / Metilprednisone 20 mg) x3

#### **Rivalutazione in corso di trattamento**

- TC TB con mdc dopo 3 cicli di immunochemioterapia
- Endoscopia digestiva se lesioni macroscopiche al baseline.

#### **Rivalutazione al termine del trattamento**

- TC TB con mdc PET TB se positiva al baseline
- Valutazione midollare nei pazienti con localizzazione midollare di malattia al baseline
- Endoscopia digestiva se lesioni macroscopiche o microscopiche al baseline.

#### **Pazienti FIT in remissione, follow-up:**

- Ematochimici (emocromo con formula, funzionalità renale ed epatica, acido urico, LDH, beta-2microglobulina, elettroforesi sierica, calcio totale) ogni 3 mesi fino a un anno dal termine della terapia.
- Visita ematologica ogni 3 mesi fino a un anno dal termine della terapia
- TC TB con mdc di controllo a un anno dal termine della terapia
- Rx torace ed eco-addome (opzionale ecografia stazioni linfonodali superficiali collo, torace, inguine) a 6 mesi dal termine delle terapie e ogni 6 mesi a partire dal mese + 18

#### **Pazienti FIT in recidiva di malattia:**

- Valutazione midollare se sospetta ripresa di malattia
- Endoscopia digestiva se sospetta ripresa di malattia sintomatica
- Eventuali ulteriori indagini secondo indicazioni cliniche di sospetta nuova localizzazione (ORL, SNC, etc...)
- Se sospetta ripresa di malattia, si consiglia rivalutazione della FITNESS (VGM).

### **Pazienti UNFIT**

Rituximab+bendamustina per 6 cicli

I pazienti UNFIT non vengono sottoposti a profilassi intratecale. Si eseguiranno rachicentesi diagnostiche e medicate se al baseline, a motivo di sospetta localizzazione al SNC, sia stata eseguita una rachicentesi diagnostica risultata positiva per malattia.

#### **Rivalutazione in corso di trattamento**

- TC TB con mdc dopo 3 cicli di immunochemioterapia.

#### **Rivalutazione al termine del trattamento**

- TC TB con mdc
- PET TB se positiva al basale
- Valutazione midollare nei pazienti con localizzazione midollare di malattia al baseline
- Endoscopia digestiva se lesioni macroscopiche o microscopiche al baseline.

#### **Pazienti UNFIT in remissione, follow-up:**

- Rx torace ed ecoaddome ogni 6 mesi dal termine della terapia

#### **Pazienti UNFIT in recidiva di malattia:**

Se paziente candidabile a terapia di salvataggio (**rivalutazione della FITNESS**):

- Valutazione midollare se sospetta ripresa di malattia
- Endoscopia digestiva se sospetta ripresa di malattia sintomatica
- Eventuali ulteriori indagini secondo indicazioni cliniche di sospetta nuova localizzazione (ORL, SNC, etc.)

#### **Pazienti FRAIL**

Per tutti i pazienti FRAIL verrà effettuato un colloquio tra il paziente e il medico ematologo (di ambulatorio, di reparto o consultant) che lo ha in carico, alla presenza dei familiari.

Se il paziente presenta una forte motivazione a un trattamento immunochemioterapico e un contesto familiare adeguato, dopo valutazione collegiale, la strategia terapeutica sarà analoga a quanto indicato per il paziente UNFIT con stretto monitoraggio dell'andamento clinico (risposta di malattia e complicanze) e periodica rivalutazione del persistere o meno dell'indicazione al trattamento stesso considerando eventuali riduzioni di dose o impiego di schemi a ridotta intensità (es RCVP, R-chlorambucil). Nel caso in cui non vi fossero o venissero meno in corso di trattamento, le condizioni adeguate a tale terapia, il paziente verrà avviato a terapia di supporto (eventuale citoriduzione per os se necessaria) e, contestualmente o in un secondo momento a seconda della rapidità della evoluzione clinica, all'attivazione del Servizio di Assistenza Domiciliare-Hospice.

#### **Terapia intratecale**

I pazienti FRAIL non vengono sottoposti a profilassi intratecale.

#### **Rivalutazione in corso di trattamento**

- Rx torace ed eco-addome dopo 3 cicli di immunochemioterapia.

#### **Rivalutazione al termine del trattamento –**

- Rx torace ed ecoaddome

#### **Pazienti FRAIL in remissione, follow-up:**

- Rx torace ed ecoaddome ogni 6 mesi dall'ottenimento della remissione completa.

I pazienti affetti da MCL tendono a recidivare nel tempo con risposte tendenzialmente di minor durata a ogni linea terapeutica successiva. La situazione clinica più complessa è rappresentata dal paziente refrattario a una o più linee di trattamento.

#### **RITUXIMAB MANTENIMENTO:**

##### **Indicazione terapeutica:**

terapia di mantenimento nei pazienti affetti da linfoma mantellare dopo terapia di prima linea.

##### **Criteri di inclusione**

Diagnosi di linfoma mantellare dopo terapia di prima linea.

Età superiore ai 18 anni.

Pazienti almeno in risposta parziale dopo terapia di prima linea, definita secondo i criteri di Lugano (Cheson BD et al, Journal of Clinical Oncology 2014; 32:3059-3068

##### **Criteri di esclusione**

Persistenza di citopenia dopo terapia di prima linea (neutrofili inferiori a 1000/microlitro, piastrine inferiori a 75000/microl).

Positività per SARS-CoV2 a tampone antigenico o molecolare.

##### **Schema posologico**

Rituximab, per via endovenosa, alla dose di 375 mg/mq, ogni 2 mesi.

### **Durata del trattamento**

3 anni (18 somministrazioni totali).

II LINEA e OLTRE

**Paziente refrattario/recidivato** alla I linea standard di terapia (RCHOP/RDHAOX-DHAP + R-HD-Ara-C e trapianto autologo; R-BAC, R-BENDAMUSTINA)

**@ IBRUTINIB cp 140 mg → 460 mg/die fino a progressione**

**@ LENALIDOMIDE cp → fino a progressione**

**Immunochemioterapia (R-BAC/R-BENDA)**

III LINEA

**CAR-T (BREXUCABTAGENE AUTOLEUCEL- KTE-X19) TECARTUS-GILEAD**

**@ PIRTOBRUTINIB cp 200 mg/die**

(JAYPIRCA in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma a cellule mantellari (mantle cell lymphoma, MCL) recidivante o refrattario che sono stati precedentemente trattati con un inibitore della tirosin chinasi di Bruton (Bruton's tyrosine kinase, BTK).

**PIRTOBRUTINIB (JAYPIRCA) cp 50-100 mg --> 200 mg/die fino a progressione**

**Paziente refrattario/recidivato con localizzazioni CNS**

**@ IBRUTINIB cp 560 mg/die fino a progressione**

**Pazienti anziani FRAIL > 70 anni**

Raccomandata una attenta valutazione, nel caso in cui il paziente sia nuovamente considerato suscettibile di terapia specifica per il MCL, viene candidato a una terapia di salvataggio (Ibrutinib? Lenalidomide?). Nel caso in cui non vi fossero o venissero meno in corso di trattamento le condizioni adeguate per tale terapia, il paziente verrà avviato a terapia di supporto (eventuale citoriduzione per os se necessaria) e, contestualmente o in un secondo momento a seconda della rapidità della evoluzione clinica, all'attivazione del Servizio di Assistenza Domiciliare-Hospice.

**Ulteriori recidive**

- Ibrutinib se non impiegato in II linea
- Lenalidomide se non impiegato in terapia di II linea
- **CAR-T (BREXUCABTAGENE AUTOLEUCEL- KTE-X19) TECARTUS-GILEAD**
- due o più linee di terapia sistemica che includano un inibitore della tirosin chinasi di Bruton
- **PROTOCOLLI CLINICI**

**SCHEMI DI TERAPIA Appendice L**

## 15. LINFOMA DI BURKITT

### NHL-B altamente aggressivo

- Alta probabilità di cura nel bambino e nel giovane adulto (70-80%)
- Associazione EBV, HIV (HHV5, HHV8), Plasmodium Falciparum
- Traslocazioni cromosomiche patognomoniche → over-espressione di MYC

### Varianti clinicopatologiche

- Endemico
- Sporadico
- Immunodeficiency associated (HIV, PTLD)

Ogni variante ha associazioni epidemiologiche manifestazioni cliniche e relazioni con le co-infezioni distinte, approccio terapeutico generale uniforme

### EPIDEMIOLOGIA

M: F = 2-3:1; 1-2% di tutti NHL

- 2.5% adulti immunocompetenti
- 30% adulti immunocompromessi
- incidenza non correlata a conta di CD4+

### DIAGNOSI

**Istologica escissionale** (ammessa core-biopsy sedi problematiche per accesso chirurgico, relapse)

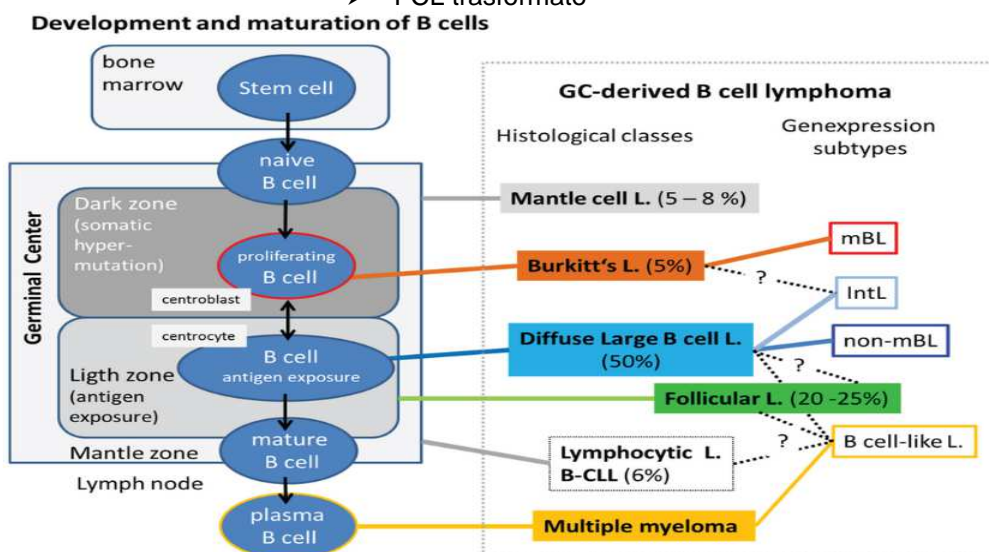
- Valutazione **morfologica**: «**Starry Sky**»
- **IF/IHC**: CD19, CD20, CD22, CD79a, sig, PAX5, CD10, CD38, bcl6, MYC. TdT-, BCL2-, CD5-
- **MUTAZIONE DI p53**
- Ki67: 95-100% → DT 24-48 ore
- **CITOGENETICA /FISH**: 80% t(8;14)(q24;q32) → MYC/IgH  
15% t(2;8)(q24;p12) → MYC/K light chain  
5% t(8;22)(q24;q11) → MYC/lambda light chain

### CRITERI DIAGNOSTICI MINIMI

- **Presence of B cell markers in tumour (CD20 and/or CD79)**
- **95% or higher Ki67 expression**
- **Cytogenetic or FISH evidence of t(8;14)(q24;32), or other**
- **Absence of BCL2 and abnormal TP53 e xpression**
- **A peripheral phenotype, e.g. absence of CD34 and TdT expression on flowcytometry**
- **COO: GC**

Diagnosi Differenziale → COO: NHL CD10+/Ki67/MYC

- Linfoma Linfoblastico
- HGBCL
- DLBCL NOS
- FCL trasformato



## INQUADRAMENTO GENERALE E STADIAZIONE

Anamnesi (sintomi costituzionali); Esame obiettivo → **SINTOMI NEUROLOGICI**; ECOG  
Emocromo con formula leucocitaria; Funzionalità renale, urato, funzionalità epatica, LDH, beta2microglobulina, IgA, IgG, IgM, ELF sierica HIV, HCV, HBV, VES

**VALUTAZIONE MIDOLLARE (AAM, BOM, IF, BIOL.MOL, CY/FISH)**

**PUNTURA LOMBARE → FLOW CITOMETRY**

**TC total body con mdc → MANDATORIA**

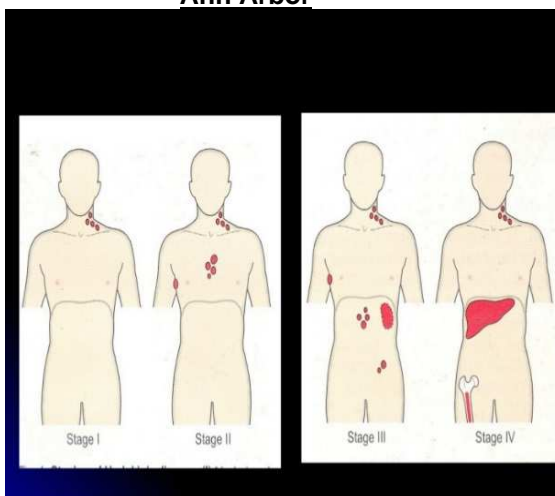
**PET total body “... PET scan is not formally indicated in this situation and, in clinical practice, cannot always be performed immediately”**

## FERTILITA’:

Pazienti giovani in età fertile edotti dei rischi di infertilità e teratogenicità (criopreservazione di liquido seminale, di ovociti /tessuto ovarico), **raramente fattibile → BL ha un ciclo cellulare di solo 72 ore**

## STADIAZIONE:

**Ann Arbor**



**LUGANO 2014 (Appendice A)**

Stage	Involvement	Extranodal (E) Status
<b>Limited</b>		
I	One node or a group of adjacent nodes	Single extranodal lesions without nodal involvement
II	Two or more nodal groups on the same side of the diaphragm	Stage I or II by nodal extent with limited contiguous extranodal involvement
II bulky*	II as above with “bulky” disease	Not applicable
<b>Advanced</b>		
III	Nodes on both sides of the diaphragm; nodes above the diaphragm with spleen involvement	Not applicable
IV	Additional noncontiguous extralymphatic involvement	Not applicable

NOTE. Extent of disease is determined by positron emission tomography-computed tomography for avid lymphomas and computed tomography for nonavid histologies. Tonsils, Waldeyer’s ring, and spleen are considered nodal tissue.  
\*Whether stage II bulky disease is treated as limited or advanced disease may be determined by histology and a number of prognostic factors.

## St. Jude/Murphy Staging System

**Table 1. St. Jude/Murphy Staging System for BL**

Stage	Description
I	A single tumor (extranodal) or a single anatomic area (nodal) with the exclusion of the mediastinum or abdomen.
II	A single extranodal tumor with regional node involvement. Two single extranodal tumors on the same side of the diaphragm with or without regional node involvement. Primary gastrointestinal tumor with or without involvement of associated mesenteric nodes only. Two or more nodal areas on the same side of the diaphragm.
IIIR	Completely resected intra-abdominal disease.
III	Two single extranodal tumors on opposite sides of the diaphragm. All primary intrathoracic tumors (mediastinal, pleural, thymic). All paraspinal or epidural tumors, regardless of other tumor sites. All extensive primary intra-abdominal disease. Two or more nodal areas on opposite sides of the diaphragm.
IIIA	Localized but nonresectable intra-abdominal disease.
IIIB	Widespread multiorgan abdominal disease.
IV	Any of the above with initial CNS and/or bone marrow involvement (less than 25% involvement; greater than 25% involvement is defined as L3 ALL).

**TERAPIA** → In base alla assegnazione della categoria di rischio

Il trattamento deve essere iniziato rapidamente per l'alto indice di replicazione cellulare di BL.

Un regime intensivo alternato a base di ciclofosfamide, vincristina, doxorubicina, metotrexato, ifosfamide, etoposide, citarabina (CODOX-M/IVAC) associato a rituximab risulta essere curativo per oltre > 80% dei bambini e degli adulti < 60 anni.

Per pazienti > 60 anni, regimi come il rituximab più etoposide, prednisone, vincristina (Oncovin), e doxorubicina (R-EPOCH a dose regolata) sono comunemente utilizzati con successo.

### **BASSO RISCHIO**

(stage I-II (AA), normal LDH, PS 0-1, singola massa extra-addominale < 10 cm, lesione addominale completamente asportata)

Ciclo R-CODOX-M schema A x 3 cicli

### **ALTO RISCHIO**

(stage III-IV, elevated LDH, PS  $\geq 2$ , extranodal involvement  $\geq 2$ )

4 cicli alternati R-CODOX-M (A)/ R-IVAC (B) → A / B / A / B

### **PROFILASSI CNS:**

Per i pazienti senza localizzazione al CNS alla diagnosi, la profilassi per il sistema nervoso centrale è essenziale

- Regimen A:
  - Ara-C 50 mg IT on day 12
  - MTX 12 mg IT on day 10
  
- Regimen B:
  - Ara-C 50 mg IT on day 3
  - Ara-C 50 mg + MTX 12 mg IT on day 5

### **Pz > 60 aa, UNFIT per co-morbidità**

#### **BASSO RISCHIO**

→ DA-EPOCH-R X 2 CICLI

RESTAGING TAC/PET intermedio

Se RC

→ DA-EPOCH x 1 ciclo

RESTAGING FINALE

Non indicata la profilassi CNS

Se NON RC

DA-EPOCH x 4 cicli

RESTAGING FINALE

#### **ALTO RISCHIO**

→ DA-EPOCH-R X 2 CICLI

RESTAGING TAC/PET intermedio

Se RC

→ DA-EPOCH x 4 ciclo

## RESTAGING FINALE

Indicata la profilassi CNS

### **II° LINEA**

20% dei pz. non portano a termine l'induzione o ricadono (DOR<12 mesi)

SCT non raccomandato in CR1

ABMT/ALLO Tx → non definito il miglior regime di salvataggio pre-TX

Allo SCT non è meglio di ASCT (30% di TRM)

Inserimento in protocolli clinici.

### **SINDROME DA LISI TUMORALE APPENDICE P**

### **TERAPIA DI SUPPORTO: APPENDICE M**

#### **RADIOTERAPIA**

INDICATA localizzazione CNS (CNS mass or CSF involvement) o coinvolgimento testicolare alla diagnosi  
NON indicata su masse bulky all'esordio

#### **VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA AL TERMINE DEL TRATTAMENTO**

Risposta Completa alla TAC + Risposta Metabolica Completa alla PET+ Risposta Completa al midollo osseo

### **FOLLOW-UP A LUNGO TERMINE: APPENDICE N**

## 22 PRIMARY MEDIASTINAL (THYMIC) LARGE B-CELL LYMPHOMA (PMBCL) (LINFOMA B PRIMITIVO DEL MEDIASTINO)

50-60% delle neoplasie del mediastino sono i linfomi

- 65% NHL
- 10% PMBCL

caratteristiche cliniche, immunofenotipiche, genetiche e molecolari distintive

Origine da "putative" B-cell della midollare timica

2-3% di tutti i linfomi non Hodgkin

Incidenza: 0,37-0,43/1.000.000/anno

Età mediana è di 35-37 anni

### LOCALIZZAZIONE E PRESENTAZIONE CLINICA

#### Esordio

60-70% Bulky mediastino (> 10cm) e/o

coinvolgimento di strutture adiacenti

- polmone, pleura, pericardio, parete toracica, LNF cervicali e/o sovraclaveari

#### Progressione

coinvolgimento extranodale

- Rene, surrene, fegato, ovaio, CNS, raro MO, no leucemizzazione

### SINTOMATOLOGIA ALL'ESORDIO

- < 20% sintomi sistemici
- tosse, dispnea, disfagia, dolore toracico
- 30-50% sindrome della vena cava superiore
- Versamento pericardico
- Versamento pleurico → «poor prognostic factor»
- 80% in stadio I / II
- Elevato LDH sierico
- beta-2 microglobulina bassa

### DIAGNOSI

- **Istologica escissionale** → Ammessa core-biopsy se sedi problematiche per accesso chirurgico
- Valutazione **morfologica**
- **IHC: CD19, CD20, CD22, CD79a, slg, CD30, CD15, CD10, CD23, CD11c, MUM1, bcl2, bcl6, MYC**

### **Diagnosi Differenziale**

- Nodular sclerosis classic Hodgkin Lymphoma (NSCHL)
- DLBCL nos
- Mediastinal gray-zone lymphoma (MGZL)
- Thymoma
- Germinoma (male)

### INQUADRAMENTO GENERALE E STADIAZIONE

- Anamnesi (sintomi costituzionali)
- Esame obiettivo → Sindrome della vena cava
- ECOG
- Emocromo con formula leucocitaria, Funzionalità renale, urato, funzionalità epatica
- LDH, beta2microglobulina, IgA, IgG, IgM, ELF sierica, HIV, HCV, HBV, VES
- **VALUTAZIONE MIDOLLARE** → non obbligatoria se eseguita PET-FDG
- **MANDATORIA** se malattia extranodale all'esordio o alla recidiva
- TC total body con mdc
- PET total body → **MANDATORIA** prima di corticosteroidi in pz che non richiedano trattamento tempestivo

## **FERTILITÀ**

pazienti giovani in età fertile edotti dei rischi di infertilità e teratogenicità (criopreservazione di liquido seminale, di ovociti /tessuto ovarico) **SE FATTIBILE FORTEMENTE CONSIGLIATO**

**PROFILASSI SISTEMA NERVOOSO CENTRALE:** segue gli stessi criteri del DLBCL in base a CNS-IPI

## **PROFILASSI INFEZIONI: APPENDICE N**

### **TERAPIA**

#### **I linea:**

- **PAZIENTE GIOVANE < 65: R-DA EPOCH x 6 cicli**
- **PAZIENTE fino a 75 anni: R-DA EPOCH x 6 cicli**
- **> 75 o UNFIT per R-DA EPOCH discutere caso per caso**

La radioterapia di consolidamento può essere omessa se paziente sottoposto a induzione con R-DAEPOCH con ottenimento di RC- PET (DS 1-3)

#### **VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA:**

- **Tac dopo 3 cicli di terapia**
- **TAC e PET dopo 6 cicli di terapia**

#### **Valutazione dopo 6 cicli:**

- a. **Ottenimento di remissione completa PET (DS 1-3):** può essere omessa radioterapia di consolidamento e si può avviare il paziente a follow up
- b. **Ottenimento di REMISSIONE PARZIALE PET DS 4 sul residuo:** radioterapia su residuo pet captante e rivalutazione PET dopo radioterapia
  - i. Se RC prosegue Follow up
  - ii. Se persistenza avvio a biopsia e a valutazione per II linea
- c. **Persistenza di residuo PET captante (DS 5) o nuove lesioni: avvio a terapia di II linea**

#### **PAZIENTI RECIDIVATI O REFRATTARI:**

#### **RESTAGING**

- PET-FDG
- ISTOLOGIA

#### **Terapia di II linea:**

- **PAZIENTE ELEGIBILE ALLE ALTE DOSI:** R-DHAP x 4 cicli e se RC: FEAM+ ASCT

Considerare RT come consolidamento post ASCT

**Rivalutazione dopo 2 cicli: se non risposta valutare eleggibilità per CART-cell**

- **PAZIENTE NON CANDIDABILE ALLE ALTE DOSI:**  
Radioterapia se non già eseguita  
R-GDP  
Valutare eleggibilità a CART se non risposta dopo 2 cicli e **se età < 75 anni**

#### ➤ **Criteri eleggibilità a CART:**

1. Età 18-75 anni
2. ECOG 0-1
3. 2 precedenti terapie sistemiche che comprendano antracicline e rituximab
4. Recidiva dopo trapianto autologo
5. Non coinvolgimento SNC
6. No versamento pericardico
7. FE > 50% e assenza di patologie cardiache clinicamente significative
8. SpO2 > 92%
9. ALC > 100
10. FUNZIONE EPATICA: AST e alt < 2.5

### **III LINEA**

Arruolamento in protocolli

CAR-T

PEMBROLIZUMAB

#### **FOLLOW-UP A LUNGO TERMINE: APPENDICE N**

## 16. PRIMARY DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA (PCNSL) (LINFOMA B PRIMITIVO DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE)

### EPIDEMIOLOGIA:

4% delle neoplasie del sistema nervoso centrale

4-6% dei linfomi extranodali

Età mediana è di 50–60 anni

Maggiore frequenza nel sesso maschile

Immunosoppressione del sistema immunitario è il maggior fattore di rischio

### PRESENTAZIONE CLINICA

Presentazione clinica eterogenea dipende dalle strutture coinvolte che possono essere: encefalo, leptomeningi, occhio, nervi cranici e midollo spinale.

Nel 60-70% dei casi si presentano come lesioni singole (emisferi cerebrali, gangli della base, corpo calloso e regioni periventricolari)

Sintomatologia più frequente:

- Deficit focali
- Cambi di personalità
- Sintomi da ipertensione endocranica
- Disturbi del visus (10-20%): difetti del campo visivo, visione offuscata, corpi mobili
- Coinvolgimento leptomeningeo è spesso asintomatico e riscontrabile nel liquor nel 16% dei casi

### DIAGNOSI E STAGING

#### Work up radiologico

**RMN encefalo e tronco encefalico con mdc** Gold standard. indicazione a ripetizione dell'esame entro 14 giorni dall'avvio della terapia

RMN rachide con mdc

Solo se sintomatologia specifica o positività liquor

#### Diagnosi istologica

**Biopsia stereotassica della lesione** Gold standard

**Rachicentesi diagnostica** (morfologia, immunofenotipo) per identificare disseminazione leptomeningeo

- nei Centri dove disponibile: stato mutazionale di MYD88 e dosaggio IL-10 su liquor per confermare sospetto di PCNSL se non possibile effettuare biopsia

#### Staging

**PET-FDG**  
**Ecografia del testicolo** Rilevano la presenza di malattia extranodale dal 4-12% dei pazienti se riscontro di ingrossamento del testicolo

**Valutazione midollare** Per escludere localizzazione midollare  
Per valutare la riserva midollare

**Valutazione oftalmologica** Per escludere infiltrazione oculare di linfoma-coinvolgimento asintomatico è presente nel 5% dei pazienti  
Fundus se sospetto: lampada a fessura e OCT e vitrectomia per citologico e RMN encefalo negativa ma presenza di sintomi oculari

#### Fitness work up

##### **ECOG**

**Emocromo, funzione renale, funzione epatica, sierologia per HIV, HBV, HCV, gravindex**

##### **Ecocardiogramma**

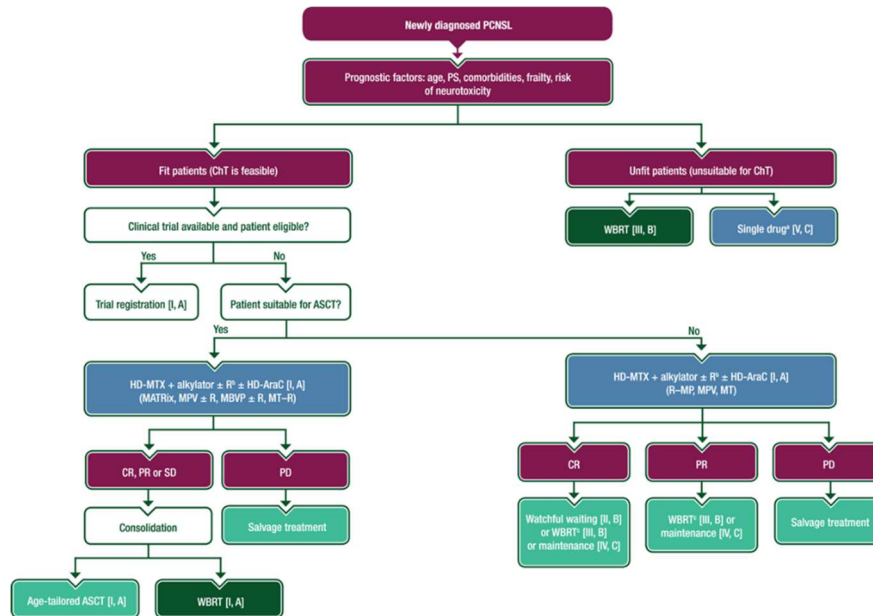
**PFR e DLCO per valutazione elegibilità a programma trapiantologico**

##### **TEST NEUROCONITIVI**

### TEST NEUROCOGNITIVI

Valutazione con neuropsicologa alla diagnosi e al termine dell'induzione e a +60 da ASCT

## TERAPIA



Primary central nervous system lymphomas: EHAeESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ferreri et al Annals Onc 2024

### 1. PAZIENTI FIT ≤ 70 aa elegibili a consolidamento con alte dosi:

#### CRITERI DI ELEGIBILITÀ AL MATRIX

- ECOG 0-3 < 65 aa
- ECOG 0-2 65-70
- EGFR > 50 ml/min
- Frazione d'eiezione > 45%
- Funzione epatica normale
- Rivalutazione dell'ECOG post I ciclo

#### SCHEDULA: MATRIX x 4 cicli ogni 21 giorni

- Giorno 0 Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>, •**
- Giorno+1 MTX 3.5 g/m<sup>2</sup>, day 1 •**
- Giorno+2 AraC 2 g/m<sup>2</sup> every 12 hours**
- Giorno+3 AraC 2 m/m<sup>2</sup> every 12 hours**
- Giorno+4 Thiotepa 30 mg/mq**
- Giorno+5 Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>**

- Valutare riduzione del dosaggio in pazienti con età compresa tra 65 e 70 anni in base alla tolleranza al trattamento: tossicità ematologica ed extraematologica

#### Raccolta di cellule staminali emopoietiche: dopo II ciclo

- Avvio mielostimolazione dal giorno + 6 di terapia e monitoraggio dal giorno 12 al giorno 15
- Dosaggio: Filgrastim 10 mcg/Kg divisi in due somministrazioni

#### Rivalutazione di malattia

- RMN encefalo e tronco encefalico dopo II ciclo e IV ciclo e a 60 giorni da ASCT
- Se positività di liquor o localizzazione oculare: rachicentesi e valutazione oftalmologica
- Se RC o PR/SD dopo 4 cicli: consolidamento con alte dosi con Thiotepa- BCNU

#### INDICAZIONI ALLA RADIOTERAPIA WBRT

Paziente giovane fit: 30-40 Gy in 20 frazioni

- Whole Brain (no singola sede perché ricadono al di fuori del campo irradiato)
- Malattia residua
- Raccolta non sufficiente
- Rifiuto ad eseguire ASCT

Paziente anziano

- Non raccomandata nel paziente anziano: gravata da neurotossicità. Trial clinici con 23 Gy ma risultati non concludenti
- Solo a scopo palliativo

## 2. PAZIENTI > 70 anni

### a) Elegibile a chemioterapia:

- Se paziente elegibile avviare a **Rituximab-metotrexate 3 g/mq ogni 21 giorni per 3 cicli**
- **Lenalidomide di mantenimento (of label)**

### Criteria di esclusione:

- N < 1500/mmc, Plt < 100.000/mmc
  - Frazione di eiezione < 50%
  - Clearance creatinina < 50 ml/min
  - Bil > 2 mg/dl
- Se paziente non eleggibile a metotrexate ad alte dosi:
    1. Valutare radioterapia panencefalica
    2. Protocolli clinici
    3. Best supportive care

## FOLLOW UP A LUNGO TERMINE: APPENDICE M

### Recidivati/ refrattari:

#### Pazienti FIT per ASCT

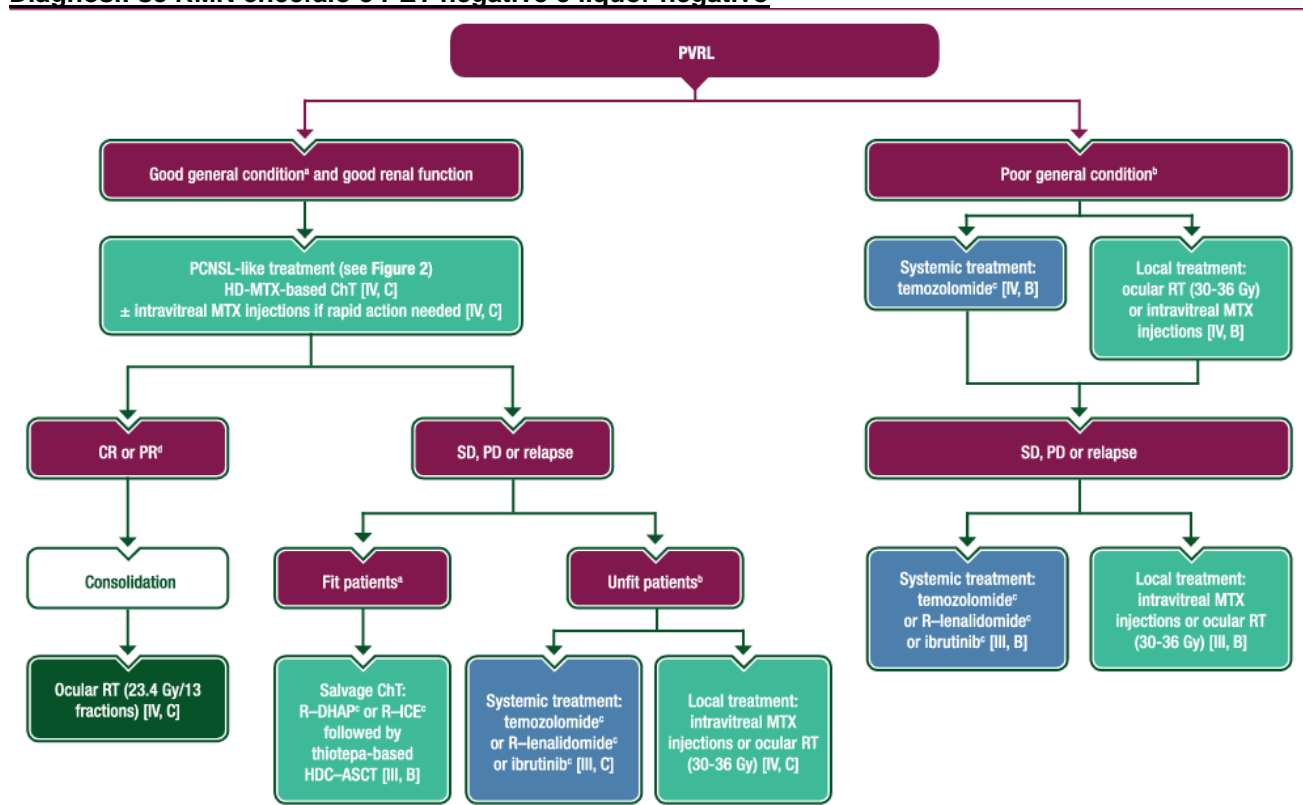
- a) **Ricaduta tardiva dopo 3 anni: può ripetere regimi con HD Metotrexate**
- b) **Refrattario o ricaduto entro i 3 anni: HD Ifosfamide o HD ARAC**

#### Pazienti non eleggibili ad ASCT:

- a) **Ricaduta dopo i 3 anni: HD MTX seguita da consolidamento con WBRT o mantenimento con alkilante**
- b) **Refrattari: Of label**
  - **Ibrutinib**
  - **Lenalidomide**
  - **WBRT**

### Linfoma primitivo della retina (Vitreoretinal LYMPHOMA)

**Diagnosi: se RMN encefalo e PET negative e liquor negativo**



## 17. NEOPLASIE MIELODISPLASTICHE

Le sindromi/neoplasie mielodisplastiche (MDS) sono un gruppo eterogeneo di disordini clonali del midollo osseo emopoietico caratterizzate da ematopoiesi inefficace, citopenie periferiche e, talora, espansione della quota blastica midollare (comunque inferiore al 20% della cellularità midollare totale), con progressiva tendenza a evolvere in leucemia acuta mieloide (LAM). Sono malattie rare nel giovane adulto e nell'anziano con un'incidenza annuale, nei paesi industrializzati, di circa 3.5 casi ogni 100.000 abitanti.

### Diagnosi: criteri WHO 2022

(*cf. Khouty et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms Leukemia (2022) 36:1703–1719*)

Criteri minimi: almeno una citopenia + almeno una displasia di linea (soglia raccomandata per la displasia: 10%)

- 1) Mielodisplasie con anomalie genetiche definenti
- 2) Mielodisplasie definite morfologicamente (almeno 10% di displasia)

	Blasti	Citogenetica	Mutazioni
<b>MDS con anomalie genetiche definite</b>			
MDS con bassa conta di blasti e delezione isolata del 5q (MDS-5q)	<5% MO e <2% SP	Delezione del 5q da sola o con un'altra anomalia citogenetica diversa dalla monosomia 7 o dalla delezione del 7q	
MDS con bassa conta di blasti e mutazione SF3B1 (MDS-SF3B1) MDS con bassa conta di blasti e sideroblasti ad anello (RS ≥15%)	<5% MO e <2% SP	Assenza di delezione del 5q, monosomia 7 o cariotipo complesso	SF3B1
MDS con inattivazione biallelica di TP53 (MDS-biTP53)	<20% MO e SP	Generalmente complesso	Due o più mutazioni di TP53 o 1 mutazione con evidenza di TP53 copy neutral loss of heterozygosity (cnLOH)
<b>MDS definite morfologicamente</b>			
MDS con bassa conta di blasti (MDS-LB)	<5% MO <2% SP		
MDS ipoplastico (MDS-h) ≤25% di cellularità del midollo osseo (aggiustata per età)			
MDS con incremento della quota blastica (MDS-IB)			
MDS-IB1	5-9% MO o 2-4% SP		
MDS-IB2	10-19% MO o 5-19% SP o corpi di Auer		
MDS con fibrosi (MDS-f) (fibrosi midollare ≥2)	5-19% MO o 2-19% SP		

## INQUADRAMENTO

### 1. ESAME OBIETTIVO

All'esordio è spesso negativo. I segni clinici, se presenti, sono legati alle citopenie (segni dell'anemia, diatesi emorragica, diatesi infettiva). Raramente si ha splenomegalia (20%) ed epatomegalia (15%), ipertrofia gengivale, lesioni infiltrative della cute e/o versamento pleurico, pericardico o peritoneale e lesioni cutanee, soprattutto nei casi con monocitosi o con caratteristiche mieloproliferative e nelle forme avanzate.

### 2. EMOCROMO

Il sospetto di MDS si deve avere nel caso di riscontro di citopenia persistente. La forma più frequente di citopenia è l'anemia (85-90% dei casi) spesso macrocitica, che nel 50% dei casi associata a neutropenia e piastrinopenia.

Talora è possibile riscontrare trombocitosi (PLT  $\geq$  450.000/mm<sup>3</sup>) nei casi di MDS con del(5q) o MDS con inv (3) o t (3;3).

### 2.1. Anemia:

L'anemia è il reperto ematochimico più frequente e nel 50-60% dei casi è associata a neutropenia e/o piastrinopenia. Nella maggior parte dei casi è macrocitica o normocitica, più raramente microcitica (se associata a deficit di ferro o vitamina B6 o associata a emoglobinopatie come il trait talassemico). Talora la macrocitosi isolata può essere il solo segno di esordio.

Gradi di anemia:

- Lieve: Hb 11.0-11.9 g/dL (nelle donne gravide 10.0-10.9 g/dL)
- Moderata: Hb 8.0-10.9 g/dL (nelle donne gravide 7.0-9.9 g/dL)
- Severa: Hb <8.0 g/dL nelle donne gravide <7.0 g/dL) o livelli di Hb che richiedano supporto trasfusionale.

Valenza diagnostica (ICC e WHO 2022): Hb < 12 g/dL (donne) e < 13 g/dL (uomini)

Valenza prognostica (IPSSr): Hb < 10 g/dL

Valenza terapeutica (IPSSr): Hb < 10 g/dL

### 2.2. Neutropenia:

All'esordio circa 2/3 dei pazienti presentano neutropenia, nella maggior parte dei casi associata ad altre citopenie.

Gradi di neutropenia:

- Lieve: neutrofili 1500-1000/mm<sup>3</sup>
- Moderata: neutrofili 1000-500/mm<sup>3</sup>
- Severa: neutrofili <500/mm<sup>3</sup>
- Molto severa: neutrofili <200/mm<sup>3</sup>

Si considera aumentato il rischio di infezioni batteriche con un numero di neutrofili < 1000/mm<sup>3</sup>.

Valenza diagnostica (ICC e WHO 2022): neutrofili < 1800/mm<sup>3</sup>

Valenza prognostica (IPSSr): neutrofili < 800/mm<sup>3</sup>

Valenza terapeutica (IPSSr): infezioni ricorrenti

### 2.3. Piastrinopenia:

Definita come riduzione della conta piastrinica <150.000/mm<sup>3</sup> nella popolazione caucasica oppure < 120.000/mm<sup>3</sup> in popolazioni diverse (es. africane).

Gradi di piastrinopenia:

- Lieve: PLT 150.000-100.000/mm<sup>3</sup>
- Moderata: PLT 100.000-50.000/mm<sup>3</sup>
- Severa: PLT 50.000-20.000/mm<sup>3</sup>
- Molto severa: PLT < 20.000/mm<sup>3</sup>

Il rischio di eventi emorragici lievi e/o ematomi non spontanei è lievemente aumentato nella piastrinopenia moderata; nei casi di piastrinopenia severa possono verificarsi sanguinamenti minori, anche spontanei, mentre nei casi di piastrinopenia < 20.000/mm<sup>3</sup> il rischio emorragico spontaneo è significativamente incrementato con una condizione che può essere pericolosa per la vita.

Valenza diagnostica (ICC e WHO 2022): PLT < 150.000/mm<sup>3</sup>

Valenza prognostica (IPSSr): PLT < 100.000/mm<sup>3</sup>

Valenza terapeutica (IPSSr): PLT < 30.000/mm<sup>3</sup>

Nelle MDS può raramente insorgere una piastrinopatia acquisita (es. "delta storage pool disease") caratterizzata da diatesi emorragica pur in presenza valori piastrinici elevati.

## 3. DIAGNOSI DIFFERENZIALE E ACCERTAMENTI DIAGNOSTICI

### 1) Macrocitosi isolata senza anemia:

In caso di macrocitosi isolata, senza anemia, si raccomanda di eseguire:

- Anamnesi accurata per escludere diatesi infettiva ricorrente o diatesi emorragica spontanea o in occasione di precedenti interventi chirurgici/odontoiatrici, l'esposizione a sostanze tossiche, l'assunzione di farmaci o alcol, la presenza di sintomi sistemici

- Esame obiettivo: ricercare manifestazioni emorragiche muco-cutanee, linfadenopatie, epatosplenomegalia
- Esami ematochimici: emocromo con formula leucocitaria comprensivo di MCV, conteggio dei reticolociti (tipicamente ridotti per insufficienza midollare), dosaggio vitamina B12 e folati (se carenza impostare supplementazione), valutazione dello striscio di sangue periferico da un esperto, funzione epato-renale ed elettroforesi delle proteine sieriche

2) **Citopenie:** se presenza di una o più citopenie con i valori soglia delle nuove classificazioni (vd sopra) considerando i seguenti punti:

- la tempistica e modalità di insorgenza della citopenia (acuta o progressiva)
- la persistenza nel tempo della citopenia (almeno 4 mesi)
- la severità della citopenia
- la presenza di ulteriori citopenie associate

In caso di citopenia sospetta per MDS si raccomanda di eseguire:

- Anamnesi accurata per escludere diatesi infettiva ricorrente o recente (in particolare virosi da SARS-CoV-2) che può causare alterazioni emometriche anche a distanza di tempo o diatesi emorragica spontanea o in occasione di precedenti interventi chirurgici/odontoiatrici, l'esposizione a sostanze tossiche, l'assunzione di farmaci (come i farmaci antiepilettici – valproato, carbamazepina, lamotrigina – o reumatologici – methotrexate) o alcol, la presenza di sintomi sistemici
- Esame obiettivo: ricercare manifestazioni emorragiche muco-cutanee, linfadenopatie, epatosplenomegalia
- Emocromo con formula leucocitaria
- Dosaggio vitamina B12 e folati: se carenza impostare supplementazione
- Valutazione dello striscio di sangue periferico da un esperto (almeno 200 cellule) per valutare la presenza o meno di blasti, la loro quantificazione e la presenza di alterazioni morfologiche suggestive di displasia che sostengano il sospetto di MDS, come: atipie eritrocitarie (anisocitosi, poichilocitosi, punteggiatura basofila, presenza di eritroblasti), atipie a carico dei neutrofili (nucleo ipolobato – pseudo Pelger-Huët -, citoplasma ipodegranulato), presenza di piastrine giganti o anisocitosi piastrinica.
- Funzione epatica (per escludere forma di citopenia associate a forme di epatopatia cronica), renale (per escludere anemia secondaria a insufficienza renale) ed elettroforesi delle proteine sieriche
- Screening sierologie virali: HIV, CMV, Parvovirus B19, HCV, HBV
- Considerare la carenza di rame in pazienti con malassorbimento intestinale, malnutriti, sottoposti ad intervento di bypass gastrico o in pazienti in supplementazione con zinco

### **3.2.1 Anemia isolata**

Oltre alle indagini citate, si raccomanda di eseguire:

- Emocromo con formula con valutazione del MCV
- Reticolociti (generalmente ridotti/normali), LDH, bilirubina totale e frazionata, aptoglobina, test di Coombs diretto: per escludere le forme di anemia emolitica; tuttavia, spesso l'emopoiesi inefficace può comportare un movimento degli indici di emolisi (in particolare la bilirubinemia)
- Bilancio marziale completo (per escludere anemia ferrocarenziale e anemia da infiammazione)
- - Dosaggio EPO sierica (prima di avviare supporto trasfusionale)
- Dosaggio TSH (solitamente le anemie secondarie a ipotiroidismo sono normocitiche di tipo iporigenerativo)
- Elettroforesi dell'emoglobina o ricerca e dosaggio delle emoglobine anomale: in caso di anemia microcitica dopo correzione di eventuali carenze marziali

### **3.2.2 Piastrinopenia isolata**

Si rimanda al capitolo dedicato alla piastrinopenia immunomediata

### **3.2.3 Neutropenia isolata**

Oltre alle indagini citate, si raccomanda di eseguire:

- ANA ed ENA

- Ab anti-neutrofili: indagine suggerita ma non raccomandata in routine se neutrofili < 1000/mm<sup>3</sup> (test da eseguire presso un centro di riferimento che esegua test diretto e indiretto in citometria al GIFT (Policlinico di Milano))

#### **4. LA VALUTAZIONE MIDOLLARE**

##### **4.1 Quale paziente candidare a valutazione midollare:**

###### **4.1.1 Requisiti emometrici e clinici:**

Previa esclusione di possibili cause secondarie, la valutazione midollare è considerata MANDATORIA nei seguenti casi di citopenia/e persistente/i:

- Citopenie significative bi- o trilineari
- Anemia isolata con Hb < 10 g/dL non carenziale
- Piastrinopenia isolata < 30.000/mm<sup>3</sup> e in caso di non risposta alla terapia steroidea ex juvantibus

Requisiti minimi emometrici per l'indicazione alla valutazione midollare (IPSS-r):

- neutropenia isolata < 800/mm<sup>3</sup>
- piastrinopenia isolata < 100.000/mm<sup>3</sup>

La valutazione midollare NON è raccomandata (opzionale) in caso di:

- PLT >100.000/mm<sup>3</sup>, soprattutto se paziente con età > 65 anni;
- Neutrofili > 800/mm<sup>3</sup>;
- Hb > 11-12 g/dl non carenziale

###### **4.1.2 Requisiti minimi di fitness:**

Si consiglia di valutare il rinvio della procedura (considerando l'urgenza diagnostica e terapeutica correlata alla possibile patologia ematologica sottostante) nei seguenti casi:

- Condizioni ad elevato rischio di sanguinamento (CID, terapia anticoagulante, doppia antiaggregazione non sospendibile)
- Condizioni cliniche scadute determinate da una causa contingente, non correlata alla patologia ematologica: in tali circostanze si suggerisce di considerare di rinviare la valutazione alla risoluzione del quadro, qualora la condizione sia risolvibile.

Non esistono requisiti minimi di fitness per porre diagnosi di MDS; tuttavia, va considerata l'indicazione in:

- pazienti con fragilità funzionale intrinseca, ovvero l'indipendenza funzionale nelle attività della vita quotidiana di base che può mostrare una disabilità funzionale così grave da impedire l'accesso alle cure (scala ADL punteggio <3);
- pazienti con fragilità sociale: l'assenza di un caregiver, la ridotta compliance familiare che possano limitare l'accesso e l'indicazione alle cure;
- pazienti con infezione attiva resistente alla terapia antinfettiva;
- malattia mentale attiva richiedente ospedalizzazione psichiatrica, istituzionalizzazione o la gestione ambulatoriale intensiva, o stato cognitivo attuale che causa dipendenza (come confermato dallo specialista) non controllato dal caregiver;
- Neoplasia non controllate.

Nei pazienti FRAIL, la necessità di eseguire la valutazione midollare va commisurata alla possibilità di strategia terapeutica, che è sempre da ritenersi subordinata ad una diagnosi corretta.

##### **4.2. L'esame midollare**

Il prelievo midollare deve comprendere:

- **Esame morfologico: mandatorio.** I criteri morfologici minimi prevedono che **almeno il 10%** di ogni linea cellulare possieda segni inequivocabili di displasia.
- **Colorazione di Perls: mandatoria** per identificare i pazienti con sideroblasti ad anello pur in assenza della mutazione di SF3B1.
- **Immunofenotipo: non raccomandato** (non vi sono evidenze che migliori l'accuratezza diagnostica).
- **Analisi citogenetica: mandatoria** (analisi su almeno 20 mtf). Le alterazioni singole più frequenti sono del(5q), -7, del(7q), +8, del(20q). NB: con la nuova classificazione WHO 2022 non sono più incluse le MDS definite solo da un'alterazione citogenetica presuntiva. Andrebbe ripetuta ad ogni valutazione midollare per il monitoraggio della malattia minima residua e per l'evidenza di acquisizione di nuove alterazioni nel corso della malattia

- **FISH: non indicata in caso di citogenetica normale, consentita se citogenetica standard fallita** (assenza di mtf, mtf <20 senza alterazioni riscontrate o con la sola alterazione -Y). Cosa ricercare: alterazioni a carico dei Cr3, Cr5, Cr7; **Cr17**: consentita nei casi di fallimento dell'analisi citogenetica standard, **MANDATORIA** nei pazienti con TP53 e/o del(17p) per definire le forme con mutazione *TP53 multi-hit*. Non vi è evidenza dell'utilità dell'utilizzo della FISH come monitoraggio di alterazioni riscontrate in precedenza durante il trattamento.
- **Biopsia osteomidollare: dovrebbe essere seguita in tutti i pazienti candidati a un'indagine midollare per citopenia** ove non siano presenti controindicazioni. Utile a valutare cellularità, alterazioni architetturali e maturative delle tre linee mieloidi, quota blastica, fibrosi midollare
- **Biologia molecolare:** gli studi di biologia molecolare dovrebbero essere eseguiti dopo la diagnosi di MDS e su sangue periferico. È **mandatoria** la ricerca di mutazioni di **SF3B1 e TP53**.
  - ⇒ **Ricerca delle mutazioni genetiche "AML-defining"**: si suggerisce la ricerca nei casi con blasti midollari ≥10%
- **NGS:** metodica **suggerita** per lo studio delle mutazioni somatiche. Da eseguire nei pazienti giovani e fit < 70 anni e per valutare la presenza della mutazione di SF3B1

AML	Acute promyelocytic leukemia (APL)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• t(8;21)(q22;q22.1)/<i>RUNX1::RUNX1T1</i></li> <li>• inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/<i>CBFB::MYH11</i></li> <li>• t(9;11)(p21.3;q23.3)/<i>MLLT3::KMT2A</i></li> <li>• Other <i>KMT2A</i> rearrangements</li> <li>• t(6;9)(p22.3;q34.1)/<i>DEK::NUP214</i></li> <li>• inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/<i>GATA2; MECOM(EVI1)</i></li> <li>• Other <i>MECOM</i> rearrangements</li> <li>• Mutated <i>NPM1</i></li> <li>• <i>CEBPA</i> (WHO only), in-frame bZIP <i>CEBPA</i> mutations (ICC only)</li> <li>• <i>RBM15::MRTFA</i> fusion (WHO only)</li> <li>• <i>NUP98</i> rearrangement (WHO only)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• t(15;17)(q24.1;q21.2)/<i>PML::RARA</i></li> <li>• Other <i>RARA</i> rearrangements</li> </ul>

*Anomalie genetiche AML-defining secondo WHO e ICC*

## 5. PROGNOSI

È legata alla valutazione di:

- Fattori correlati alla malattia (Score prognostici)
- Fattori correlati al paziente

### 5.1 SCORE PROGNOSTICI

#### 5.1.1 IPSS

Utile nella valutazione iniziale e per programmare la gestione

[https://qxmd.com/calculate/calculator\\_123/mds-international-prognostic-scoring-system-ipss](https://qxmd.com/calculate/calculator_123/mds-international-prognostic-scoring-system-ipss)

#### 5.1.2 IPSS-R (International Prognostic Scoring System Revised)

Maggiore accuratezza nella classificazione prognostica.

Gestione dei rischi intermedi:

- IPSS-R ≤ 3.5: gestione come basso rischio
- IPSS-R > 3.5: gestione come alto rischio

[https://qxmd.com/calculate/calculator\\_109/mds-revised-international-prognostic-scoring-system-ipss-r](https://qxmd.com/calculate/calculator_109/mds-revised-international-prognostic-scoring-system-ipss-r)

#### 5.1.3 WPSS

Score dinamico

[https://qxmd.com/calculate/calculator\\_143/mds-who-classification-based-prognostic-scoring-system-wpss](https://qxmd.com/calculate/calculator_143/mds-who-classification-based-prognostic-scoring-system-wpss)

#### 5.1.4 IPSS-M (Molecular International Prognostic Scoring System)

Individua 6 categorie di rischio integrando:

1. Dati clinici: blasti midollari (%), valore di Hb, conta piastrinica, conta neutrofila, età
2. Dati citogenetici
3. Dati molecolari

Calcolatore online: <https://mds-risk-model.com/>

## 5.2 Fattori correlati al paziente: valutazione delle comorbidità

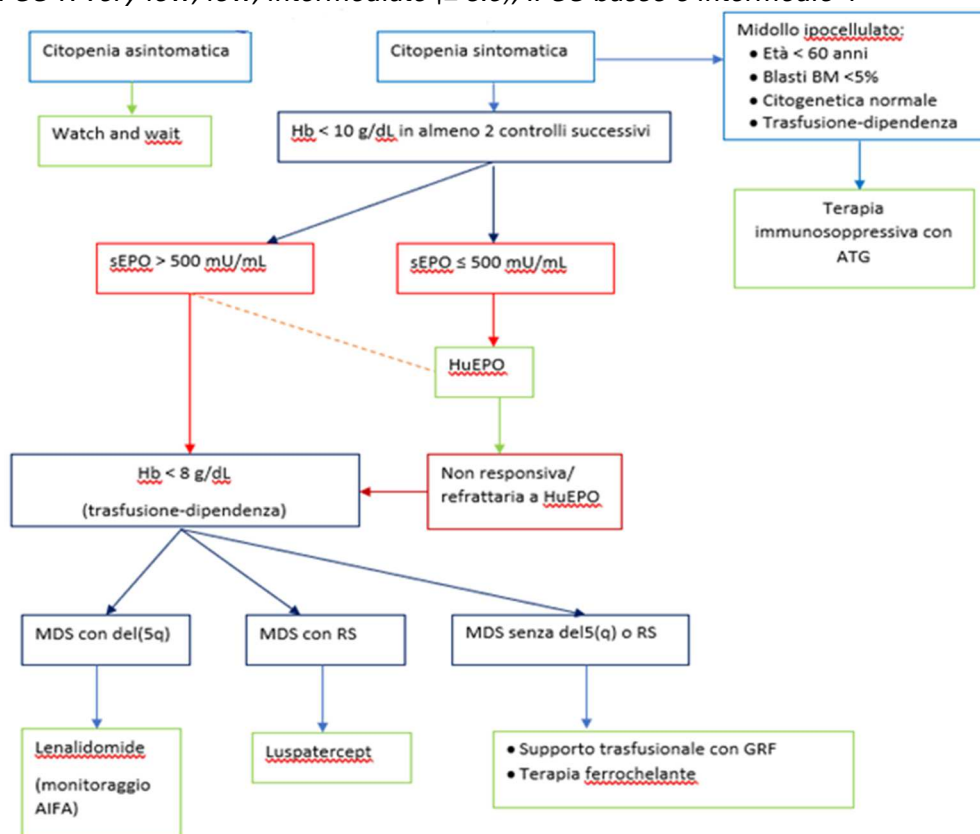
1. Età
2. Performance Status (ECOG, Karnofsky)
3. Comorbidità extra-ematologiche: Myelodysplastic Syndrome-specific Comorbidity Index (MDS-CI), sviluppato per la popolazione generale di pazienti con MDS che ricevono soprattutto terapia di supporto, e l'Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity index (HCT-CI, <http://www.hctci.org/home/calculator>), sviluppato per pazienti candidati a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche.

## 6 TERAPIA

Le decisioni terapeutiche nel singolo paziente con MDS devono essere considerate in base al rischio di malattia individuale (attraverso l'applicazione dei score prognostici) e alle caratteristiche del paziente (età, performance status e comorbidità extra-ematologiche).

### 6.1 TERAPIA DELLE MDS A RISCHIO BASSO E INTERMEDIO

*IPSS-R very low, low, intermediate ( $\leq 3.5$ ), IPSS basso e intermedio-1*



*Se paziente di età <70-75 anni con citogenetica o mutazioni sfavorevoli, incremento dei blasti persistente e disponibilità di un donatore valutare allo TMO.*

#### 6.1.1. Monitoraggio del paziente asintomatico (Watch&wait)

Consigliato nei pazienti con basso rischio evolutivo (IPSS-R very low, low, intermediate e IPSS basso o intermedio-1) e citopenie contenute:

- PLT >50.000/mm<sup>3</sup> in assenza di sintomi
- Neutrofili >1000/mm<sup>3</sup> in assenza di infezioni ricorrenti
- Anemia lieve (Hb > 10g/dL)

Indagini raccomandate durante il follow-up dei pazienti non sottoposti a trattamento attivo:

- Emocromo con formula ogni 3-6 mesi
- Controllo periodico di funzionalità renale, clearance della creatinina e acido urico, LDH, bilancio vitaminico e marziale
- Ecografia addome per diametro splenico almeno 1 volta all'anno
- Valutazione midollare da eseguire possibilmente ogni 12-18 mesi nel paziente stabile o al peggioramento di una citopenia

## 6.1.2. Terapia trasfusionale

### 6.1.2.1. Trasfusione di emazie

- Deve essere praticata in qualsiasi paziente che dimostri sintomi da anemia
- Il livello di Hb sotto il quale praticare la trasfusione (solitamente compreso tra 7 e 9 g/dL) non è uguale per tutti i pazienti, ma deve essere valutato in base alle condizioni generali e alla presenza di patologie associate (malattie cardiache e polmonari).

### 6.1.2.2. Trasfusione piastrinica

- Il supporto trasfusionale a scopo di profilassi è sconsigliato nella piastrinopenia cronica per l'elevato rischio di alloimmunizzazione
- Si esegue a scopo profilattico (prevenzione di emorragia) in caso di paziente sottoposto a trattamento per cui si prevede una piastrinopenia transitoria se:
  - conta piastrinica  $< 10 \times 10^9/L$  in assenza di febbre e/o diatesi emorragica
  - conta piastrinica  $< 20 \times 10^9/L$  in presenza di febbre e/o diatesi emorragica muco cutanea

### 6.1.3. Terapia ferrochelante

- Raccomandata per tutti i pazienti sottoposti a terapia trasfusionale cronica con lunga aspettativa di vita (MDS a rischio basso e intermedio 1, pazienti candidati a trapianto)
- Sovraccarico marziale dopo trasfusione di **almeno 20 unità di globuli rossi concentrati o ferritina sierica  $> 1000$  mcg/L**
- Monitoraggio mensile dei livelli di ferritina sierica durante il trattamento: se costantemente  $< 500$  mcg/L considerare la possibilità di un'interruzione del trattamento

#### 6.1.3.1. Deferoxamina

- Somministrazione per via sottocutanea, in infusione continua della durata di 8-10 ore per 5-7 giorni alla settimana.
- Dosaggio iniziale 10mg/Kg con eventuale aggiustamento di dose (possibile aumento a 20-30mg/Kg) sulla base di regime trasfusionale, ferritina sierica, danno d'organo e tolleranza.

Possibile deficit di vitamina C iatrogeno (nei pz adulti: vitamina C 100 mg x 2 volte/die dopo il primo mese di terapia). Tale terapia deve essere evitata nei pazienti con insufficienza cardiaca.

- Devono essere eseguiti periodicamente:
  - Test di acuità visiva, test con lampada a fessura, esame del fondo
  - Esame audiometrico
  - Ecocardiogramma

#### 6.1.3.2. Deferasirox

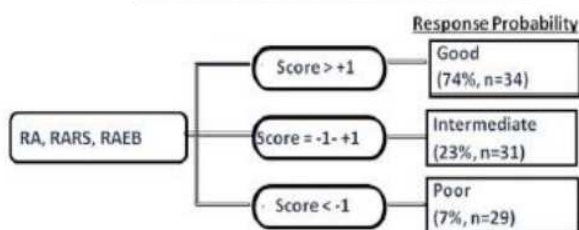
- Indicazione: trattamento del sovraccarico cronico di ferro dovuto a emotrasfusioni quando la terapia con deferoxamina è controindicata o inadeguata.
- Non è raccomandato:
  - In fase avanzata di MDS
  - Nei pazienti con aspettativa di vita breve (es. MDS ad alto rischio), in particolare quando morbidità concomitanti possono aumentare il rischio di eventi avversi, dato che il beneficio di Deferasirox può essere limitato e inferiore ai rischi.
- È controindicato: nei pazienti con clearance della creatinina stimata  $< 60$  ml/min e i pazienti con grave compromissione epatica (Child-Pugh Class C).
- Dose iniziale consigliata (in commercio cp da 90, 180 e 360 mg):
  - 14 mg/kg/die (da 7 a 21 mg/kg/die) per os una volta al giorno.
  - Aggiustamento della dose sulla base del regime trasfusionale, della ferritina, del danno d'organo e sulla tolleranza del paziente degli effetti collaterali.
  - La dose terapeutica va raggiunta gradualmente con dosaggi incrementali per prevenire gli effetti collaterali del farmaco.
- Monitoraggio:
  - Funzionalità renale: due volte prima di iniziare la terapia, settimanalmente nel primo mese dopo l'inizio o la modifica della terapia, successivamente una volta al mese

- Funzionalità epatica (transaminasi sieriche, bilirubina e fosfatasi alcalina): prima dell'inizio del trattamento, ogni 2 settimane durante il primo mese, successivamente una volta al mese

#### 6.1.4. Fattore di crescita eritropoietico (eritropoietina ricombinante)

- Indicazione: pazienti con MDS a basso rischio evolutivo con anemia sintomatica o trasfusione dipendente (2 riscontri consecutivi di Hb <10 g/dL o supporto trasfusionale).
- Score di previsione di risposta agli ESA (Score di Hellström Lindberg)

S-EPO u/l	<100	+2
	100-500	+1
	>500	-3
Trasfusioni	<2 U/mese	+2
UGRC/mese	≥2 U/mese	-2



Hellström Lindberg BJH 1997 e 2003

- Score di previsione di risposta agli ESA (Santini Blood 2013)

Ferritina:	> 350 ng/ml	1
EPO:	> 200 U/L	1
IPSS-R:	Very low 0 Low	1
Intermediate	2	
High 3	5	

Categorie con punteggio da 0 a 4, con risposta ad ESA pari 85%, 80%, 64%, 40%, 20%

- Posologia, modalità di somministrazione:
  - dosaggio iniziale standard: 30.000-40.000 UI/settimana s.c.
  - Le linee guida Italiane raccomandano dosaggio iniziale più alto (60.000-80.000 UI/settimana), tuttavia risulta molto probabile ottenere risposta anche a dosaggi iniziali standard nei pazienti che totalizzano uno Score di Hellström-Lindberg (HLS) di 4.
  - Per i criteri di risposta si fa riferimento ai criteri dell'IWG 2006
  - Il trattamento va mantenuto per almeno 12 settimane prima di attestare la mancata efficacia, data la possibilità di risposta tardiva.
  - Il dosaggio deve essere modulato in base alla risposta. riducendo la posologia fino al minimo dosaggio efficace per mantenere un target terapeutico di 11 g/dl di emoglobina (range 10-12 g/dL).
  - In caso di non raggiungimento della risposta entro 2-3 mesi, il dosaggio può essere incrementato fino ad 80.000 UI/settimana.

#### 6.1.5. Lenalidomide

- Indicazioni terapeutiche pazienti con MDS a rischio basso o intermedio e anemia trasfusione dipendente che hanno fallito o non sono candidabili a terapia con fattore di crescita eritrocitario:
  - Portatori di delezione 5q isolata (in prima linea secondo scheda tecnica)
  - Portatori di delezione 5q associata ad altre anomalie cromosomiche (ai sensi della legge 648/96)
- Posologia, modalità di somministrazione:
  - Dose iniziale: 10 mg/die per 21 giorni ogni 28, fino a perdita della risposta
  - Definizione di risposta secondo criteri IWG
  - Non è richiesta profilassi antitrombotica
- Tossicità e monitoraggio:
  - Ematologica: neutropenia, piastrinopenia
  - Extra-ematologica: rash cutaneo, angioedema, rash esfoliativo o bolloso, sindrome di StevensJohnson (SSJ) o necrolisi epidermica tossica (NET)

- Il trattamento non deve essere iniziato se ANC < 500/mm<sup>3</sup> o PLT < 25000/mm<sup>3</sup>.
- Interruzione della terapia per inefficacia: pazienti che non presentano almeno una lieve risposta eritroide entro 4 mesi dall'inizio della terapia, dimostrata da una riduzione di almeno il 50% del fabbisogno trasfusionale.

### 6.1.6. Luspatercept

Agente di maturazione eritroide.

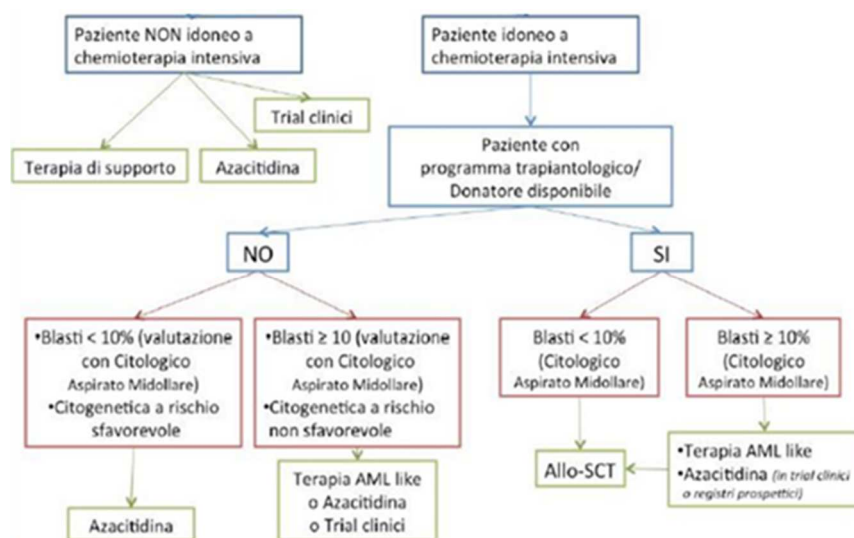
- Indicazioni terapeutiche: pazienti adulti affetti da sindrome mielodisplastica (SMD) a rischio molto basso, basso e intermedio, che presentano sideroblasti ad anello con risposta insoddisfacente o non idonei a terapia basata su eritropoietina con anemia trasfusione-dipendente.
- Somministrazione sottocutanea ogni 3 settimane
- Dose iniziale: 1 mg/Kg incrementabile a 1.33 mg/Kg e successivamente a 1.75 mg/Kg se non si ottiene risposta dopo almeno 2 dosi consecutive al medesimo dosaggio. Fondamentale controllo dei valori di Hb pre-dose.
- Interruzione del trattamento per inefficacia: mancata riduzione del carico trasfusionale dopo 9 settimane di trattamento (3 dosi) al massimo livello di dosaggio, qualora non vengano trovate spiegazioni alternative per la mancata risposta

### 6.1.7. Terapia immunosoppressiva (ATG + Ciclosporina)

- Indicazioni terapeutiche:
  - Midollo ipoplastico
  - Età < 60 anni
  - Blasti midollari <5%
  - Citogenetica normale
  - Trasfusione-dipendenza, non candidabili a, o dopo fallimento con, fattori di crescita emopoietici
  - Positività per HLA-DR 15
- Posologia, modalità di somministrazione
  - Siero antilinfocitario di Cavallo (40 mg/Kg/die per 4 gg) o di Coniglio (3.5 mg/kg/die per 5 giorni) associato a Ciclosporina (dosaggio iniziale 10 mg/kg/die per os, a dosaggio adeguato secondo la ciclosporinemia, per 180 giorni). Il siero di Cavallo è risultato più efficace del siero di Coniglio nel setting dell'anemia aplastica.

## 6.2 TERAPIA DELLE MDS A RISCHIO INTERMEDIO-ALTO

*IPSS-R intermediate (> 3.5), high, very high, IPSS intermedio-2 e alto; IPSS-M moderate-high, high, and very high*



### 6.2.1 Terapia ipometilante: azacitidina

- Indicazioni terapeutiche: pazienti adulti non eleggibili al trapianto di cellule staminali emopoietiche con:
  - MDS a rischio intermedio 2 e alto secondo IPSS

- Leucemia mielomonocitica cronica (LMMC) con il 10-29% di blasti midollari senza disordine mieloproliferativo, cioè con leucociti < 12000/mmc
  - Leucemia mieloide acuta (LMA) con 20-30% di blasti e displasia multilineare, secondo la classificazione dell'OMS
  - LMA con blasti midollari >30% secondo la classificazione dell'OMS
- Posologia, modalità di somministrazione
    - 75 mg/m<sup>2</sup>/die s.c. per 7 giorni ogni 28 giorni (per necessità organizzative il regime più usato prevede uno schema 5+2 che "salta" il weekend e che è stato dimostrato avere comunque eguale efficacia)
    - Se reazione locale importante: antistaminico 1 cp prima di ogni somministrazione e, se persiste, Prednisone 5 mg 1 cp prima di ogni somministrazione
    - Altra terapia di supporto:
      - o solo nel primo ciclo e/o se insorgenza di nausea alle somministrazioni precedenti: Zofran 1 cp /die prima di ogni somministrazione
      - o solo se iperuricemia: allopurinolo 300 mg 1 cp/die
      - o solo se anamnesi positiva per infezioni ricorrenti, profilassi antibiotica o antifungina durante i primi due cicli

- Profilassi Antiinfettiva:  
INFEZIONI BATTERICHE:

Rischio di eventi maggiore durante i primi 3 cicli di terapia e nei pazienti «non responder»  
Profilassi con chinolonico solo nei primi due cicli e sulla base dei fattori di rischio individuali

INFEZIONI FUNGINE:

Più frequenti polmoniti, soprattutto da Aspergillus. Rischio di eventi maggiore durante i primi 3 cicli di terapia e nei pazienti «non responder». Profilassi con farmaci «mould-active» (**itraconazolo**, posaconazolo) nei primi 3 cicli, soprattutto nei pazienti con comorbidità predisponenti (BPCO, diabete)

INFEZIONI VIRALI:

Non indicata profilassi anti HZV, CMV e HSV  
Profilassi con lamivudina in pazienti HBcAb+ (indipendentemente da presenza HBV DNA)  
Profilassi con antivirali di III generazione (entecavir/tenofovir) in pazienti HBsAg+

VACCINAZIONI:

Raccomandata vaccinazione antinfluenzale con virus inattivato una volta/anno (paziente e conviventi)  
Raccomandata vaccinazione anti-pneumococco (una dose di PCV13 2 settimane prima dell'inizio del trattamento, seguita da una dose di PPSV23 8 settimane dopo)

- Criteri di risposta:
  - La risposta si evidenzia convenzionalmente entro sei cicli di trattamento.
  - È stato dimostrato che, anche in pazienti con sola risposta ematologica, il trattamento con 5-azacitidina è in grado di migliorare la sopravvivenza: l'indicazione è quindi di proseguire il trattamento fino a progressione di malattia nei casi in cui si sia ottenuta almeno risposta ematologica.
  - Nei pazienti che presentano malattia non responsiva dopo 6 cicli, si può considerare l'interruzione della terapia. È possibile procedere per altri due cicli, sospendendo dopo 8 cicli se malattia persistentemente non responsiva.
- Tossicità:
  - Il profilo di tossicità è minimo e soprattutto correlato con l'incremento transitorio delle citopenie periferiche.
  - Frequenti le reazioni cutanee nella sede di inoculo e alterazioni dell'alvo.
- Monitoraggio nel tempo

	Baseline/ Dopo ogni 6 cicli	Pre Ciclo (gg 24-28)	Post Ciclo (gg 12 +/-2)	Nadir (gg 20+/-2) se necessario
Aspirato midollare	X			
Biopsia ossea	X			
Immunofenotipo	X			
Citogenetica	X			
Citopenie	X			
Diario trasfusionale	X			
EMO+F	X	X	X	X
Crea - Urea - elettroliti	X	X	X	
Funzionalità epatica	X	X	X	
BICARBONATO	X	X	X	
Ac Urico	X	X	X	
LDH	X	X		

- Adattamento posologico
  - Mielotossicità: secondo scheda tecnica

Non sono disponibili studi randomizzati ma la pratica clinica suggerisce che la riduzione di dose non venga effettuata sulla dose giornaliera ma riducendo il numero di somministrazioni da 7 a 5 per ciascun ciclo. Dopo l'adattamento della dose, la durata del ciclo deve essere nuovamente pari a 28 giorni.

### 6.2.2 Chemioterapia intensiva (AML-like)

Può indurre remissione di malattia nel 40-60% dei casi, ma in genere si tratta di remissioni di breve durata (mediana 10-12 mesi). Solo nel 10-15% dei casi si possono ottenere remissioni durature. La risposta è fortemente influenzata dalla citogenetica, cioè improbabile in caso di citogenetica prognosticamente sfavorevole.

### 6.2.3 Trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche

- Indicazioni terapeutiche:
  - In tutti i pazienti eleggibili con età <70 anni a rischio IPSS intermedio 2 e alto è indicato eseguire la tipizzazione HLA con ricerca di donatore nella fratria
  - Se non disponibile un donatore familiare valutare l'opportunità di aprire la ricerca di un donatore da registro (MUD) o indagare la disponibilità di un donatore aploidentico
  - Inviare in valutazione per eventuale alloTx anche tutti i pazienti eleggibili con età < 70 anni a rischio R-IPSS intermedio alla diagnosi
  - Eseguire TP53 in pazienti potenzialmente candidabili ad alloTx (recenti evidenze hanno documentato outcome sfavorevoli nei pz TP53 mutati avviati ad alloTx)

### Terapia pre-trapianto

- Nei pazienti con citogenetica a rischio non sfavorevole: chemioterapia AML-like ("3+7")
- Nei pazienti con citogenetica a rischio sfavorevole: azacitidina

### 6.2.4. Terapia palliativa

Sono candidati a terapia puramente palliativa i pazienti ad alto rischio o evoluti a leucemia acuta che non sono candidabili a trapianto di cellule staminali, chemioterapia AML-like, terapia ipometilante, altre terapie farmacologiche e terapie sperimentali. In questo caso si suggerisce la prosecuzione del supporto trasfusionale senza terapia ferrochelante fino al momento in cui si ha una *fitness* sufficiente e un contesto familiare tale da permettere al paziente di recarsi in ospedale per ricevere il supporto. In caso contrario si suggerisce valutazione di management attraverso assistenza domiciliare (Hospice in caso di assenza di care-giver).

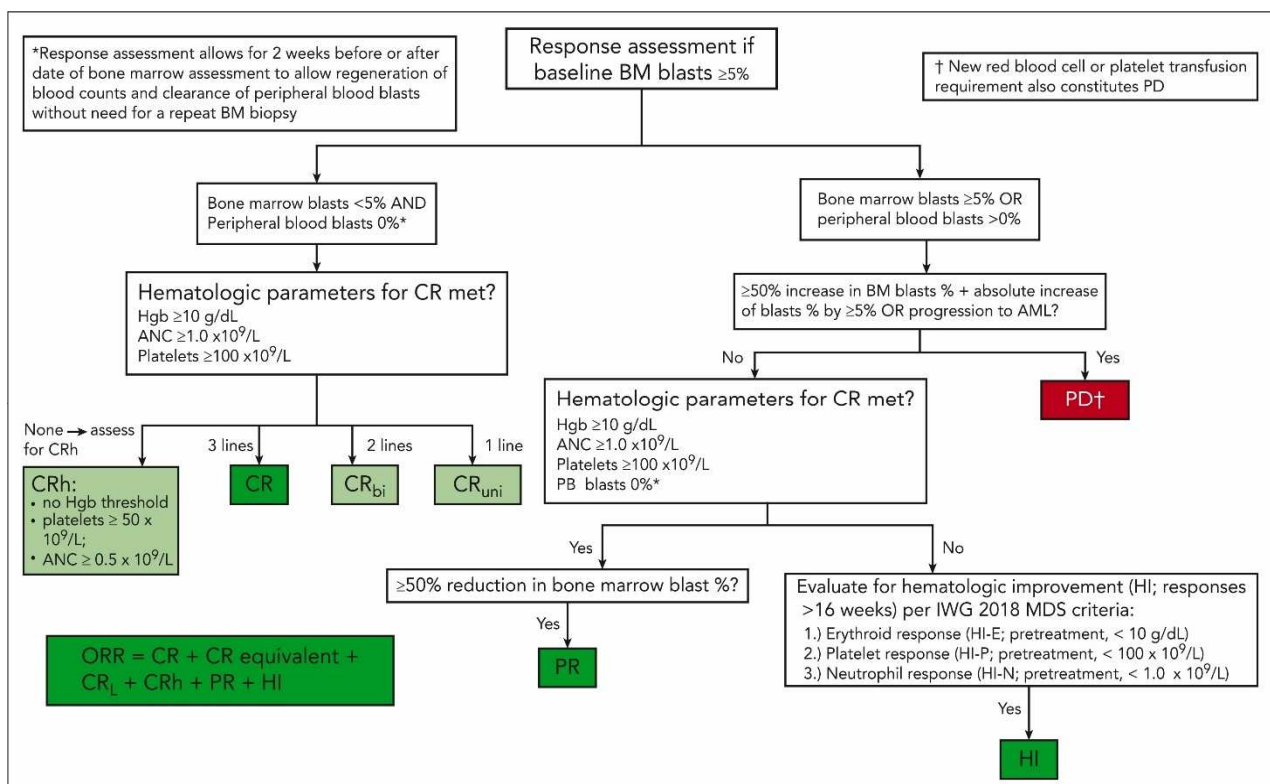
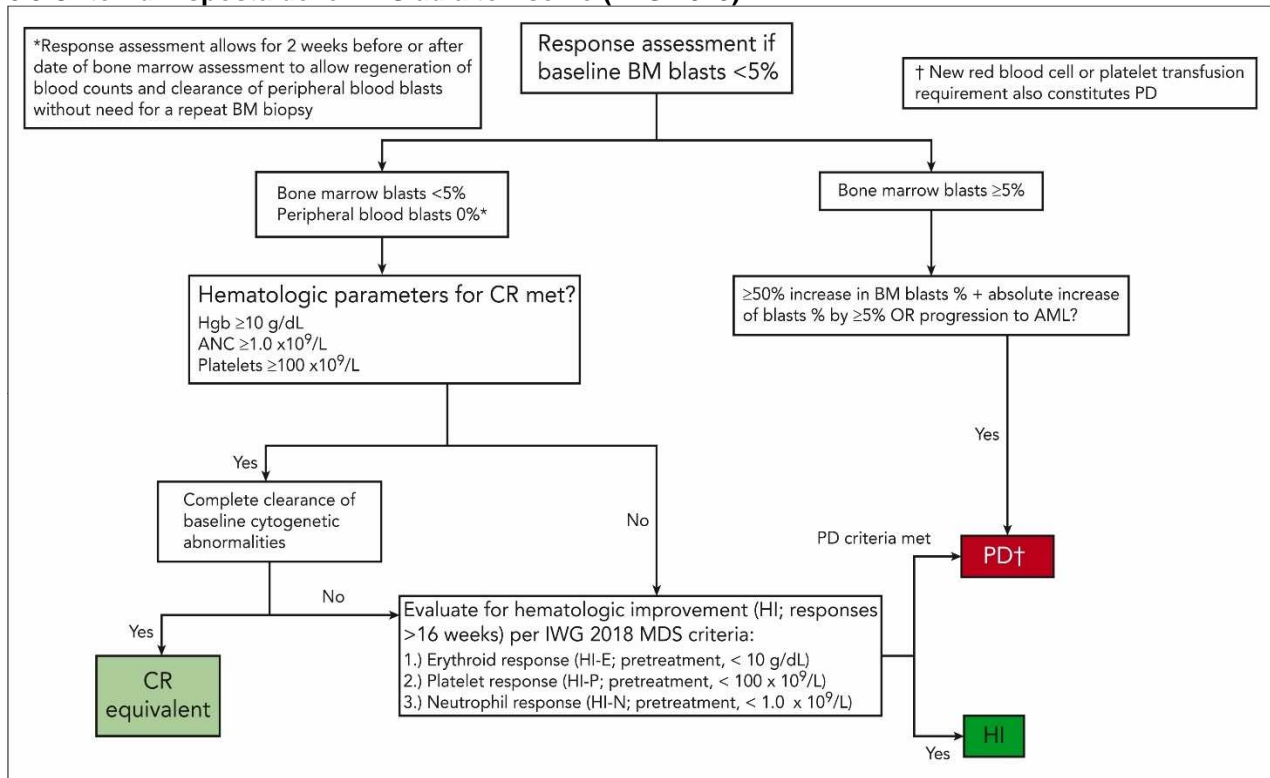
## 18. NEOPLASIE MIELODISPLASTICHE/MIELOPROLIFERATIVE

- Leucemia mielomonocitica cronica (si rimanda a sezione dedicata)
- Neoplasia mielodisplastica/mieloproliferativa con neutrofilia
- Neoplasia mielodisplastica/mieloproliferativa con SF3B1 e piastrinosi
- Neoplasia mielodisplastica/mieloproliferativa NAS

## Neoplasie mieloidi Therapy-related

Le MDS secondarie a trattamento chemioterapico e/o radioterapico rappresentano una complicanza severa nei pazienti sottoposti a chemio e/o radioterapia per neoplasie ematologiche e tumori solidi. Le MDS secondarie presentano più frequentemente citopenia multilineare severa, eccesso di blasti, fibrosi e ridotta cellularità midollare. Il rischio di trasformazione leucemica è significativamente più alto rispetto alle forme primitive. Sono state identificate diverse entità clinico-patologiche, correlate a specifici agenti chemioterapici: i due principali sottotipi sono le MDS da esposizione ad agenti alchilanti, più frequenti in soggetti di età avanzata, e quelle secondarie a inibitori della topoisomerasi II, più frequenti nei pazienti giovani.

### 6.3 Criteri di risposta delle MDS ad alto rischio (IWG 2023)



## 19. LEUCEMIE MIELOIDI ACUTE NON PROMIELOCITICHE

### DIAGNOSI E CLASSIFICAZIONE (ICC 2022, WHO 2022)

#### INQUADRAMENTO

- Anamnesi (fratritia, pregresse neoplasie o altre patologie di rilievo)
- Comorbidità
- Esame Obiettivo, PS ECOG
- Valutazione della *fitness* specifica del paziente secondo i criteri SIE, SIES, GITMO (Ferrara 2013):
  - Paziente "**FIT**": in grado di ricevere trattamento chemioterapico intensivo convenzionale;
  - Paziente "**UNFIT**": non in grado di ricevere trattamento chemioterapico intensivo convenzionale;
  - Paziente "**FRAIL**": candidato per comorbidità ed età a sola terapia di supporto.
- Valutazione geriatrica in pz FIT e UNFIT >60 anni

#### CRITERI OPERATIVI SIE, SIES, GITMO PER LA VALUTAZIONE DELLA FITNESS

**Table 3.** Operation criteria to define unfit to intensive chemotherapy in AML

1. An age older than 75 years
2. Congestive heart failure or documented cardiomyopathy with an EF  $\leq$  50%
3. Documented pulmonary disease with DLCO  $\leq$  65% or FEV1  $\leq$  65%, or dyspnea at rest or requiring oxygen, or any pleural neoplasm or uncontrolled lung neoplasm
4. On dialysis and age older than 60 years or uncontrolled renal carcinoma
5. Liver cirrhosis Child B or C, or documented liver disease with marked elevation of transaminases (> 3 times normal values) and an age older than 60 years, or any biliary tree carcinoma or uncontrolled liver carcinoma or acute viral hepatitis
6. Active infection resistant to anti-infective therapy
7. Current mental illness requiring psychiatric hospitalization, institutionalization or intensive outpatient management, or current cognitive status that produces dependence (as confirmed by the specialist) not controlled by the caregiver
8. ECOG performance status  $\geq$  3 not related to leukemia
9. Any other comorbidity that the physician judges to be incompatible with conventional intensive chemotherapy

Abbreviations: AML, acute myeloid leukemia; DLCO, diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EF, ejection fraction; FEV1, forced expiratory volume in 1 s.

**Table 4.** Operational criteria to define unfit to non-intensive chemotherapy in AML

1. Refractory congestive heart failure
2. Documented pulmonary disease with DLCO  $\leq$  65% or FEV1  $\leq$  65%, or dyspnea at rest or requiring oxygen, or any pleural neoplasm or uncontrolled lung neoplasm
3. Liver cirrhosis Child B or C or acute viral hepatitis
4. Active infection resistant to anti-infective therapy
5. Current mental illness requiring psychiatric hospitalization, institutionalization or intensive outpatient management, or current cognitive status that produces dependence (as confirmed by the specialist) not controlled by the caregiver
6. Uncontrolled neoplasia

Abbreviations: AML, acute myeloid leukemia; DLCO, diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EF, ejection fraction; FEV1, forced expiratory volume in 1 s.

Ferrara et al. *Leukemia* 2013

#### WORK UP DIAGNOSTICO

##### 1) PAZIENTE FRAIL

NON necessari approfondimenti diagnostici ulteriori rispetto alla diagnosi morfologica di leucemia acuta (**escludere LAP**). Il paziente dovrà ricevere terapia di supporto secondo buona pratica clinica (trasfusioni, terapia antiinfettiva, terapia orale contenitiva della blastosi).

##### 2) PAZIENTE FIT e UNFIT

- Emocromo con formula leucocitaria (quantificazione dei blasti), funzionalità epato-renale, coagulazione completa, sierologie HIV, HBV, HCV, CMV, EBV
- Rx torace (HRTC torace se sospetta infezione)
- ECG, Ecocardiogramma
- Puntura lombare se sospetta localizzazione CNS
- Tipizzazione HLA con eventuale fratritia per tutti i pazienti **FIT** fino a 70 anni
- Valutazione midollare comprensiva di:
  - Morfologia
  - Citofluorimetria
  - Citogenetica
  - Biologia molecolare: PML-RAR $\alpha$ , FLT3-ITD e TKD, AML-ETO, CFBF-MYH11, NPM1, IDH1-2
  - NGS: CEBPA, DDX41, TP53, ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ZRSR2
  - Biopsia midollare (non mandatoria, ma consigliabile in pazienti pancitopenici)

I risultati dell'esame midollare dovrebbero essere disponibili:

- Morfologia e citofluorimetria: entro 24-48 ore
- Citogenetica: entro 5-7 giorni
- Biologia molecolare: entro 3-5 giorni
- NGS: entro il I ciclo di chemioterapia

## DEFINIZIONE CATEGORIA RISCHIO (sec ELN)

Risk category†	Genetic abnormality
Favorable	<ul style="list-style-type: none"> <li>• t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1†,‡</li> <li>• inv(16)(p13.1;q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11†,‡</li> <li>• Mutated NPM1†,§ without FLT3-ITD</li> <li>• bZIP in-frame mutated CEBPA  </li> </ul>
Intermediate	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutated NPM1†,§ with FLT3-ITD</li> <li>• Wild-type NPM1 with FLT3-ITD (without adverse-risk genetic lesions)</li> <li>• t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A†,¶</li> <li>• Cytogenetic and/or molecular abnormalities not classified as favorable or adverse</li> </ul>
Adverse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• t(6;9)(p23.3;q34.1)/DEK::NUP214</li> <li>• t(v;11q23.3)/KMT2A-rearranged#</li> <li>• t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1</li> <li>• t(8;16)(p11.2;p13.3)/KAT6A::CREBBP</li> <li>• inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EVI1)</li> <li>• t(3q26.2;v)/MECOM(EVI1)-rearranged</li> <li>• -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p)</li> <li>• Complex karyotype,** monosomal karyotype††</li> <li>• Mutated ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, and/or ZRSR2‡‡</li> <li>• Mutated TP53<sup>a</sup></li> </ul>

## TERAPIA I LINEA PAZIENTE FIT

### 1. LAM de novo, RISCHIO ELN FAVOREVOLE, CD33+

#### INDUZIONE

⇒ "3+7" (CON DAUNORUBICINA) + GENTUZUMAB OZOGAMICIN (GO):

Daunorubicina 60 mg/m<sup>2</sup> gg 1,2, 3 + Ara-C 200 mg/m<sup>2</sup> gg 1-7 i.c.+GO 3 mg/m<sup>2</sup> (dose max 5 mg) gg 1, 4, 7

#### SE RC 2 cicli di CONSOLIDAMENTO

⇒ 1° CONSOLIDAMENTO:

GO 3 mg/m<sup>2</sup> (dose max 5 mg) gg 1 + Daunorubicina 60 mg/m<sup>2</sup> gg 1 + Ara-C 1 g/m<sup>2</sup>/12 ore gg 1-4

⇒ 2° CONSOLIDAMENTO:

GO 3 mg/m<sup>2</sup> (dose max 5 mg) gg 1 + Daunorubicina 60 mg/m<sup>2</sup> gg 1, 2 + Ara-C 1 g/m<sup>2</sup>/12 ore gg 1-4

**NB:** Nel paziente >70 anni GO solo se paziente veramente FIT, altrimenti induzione con "3+7" standard e consolidamenti con ID-AraC

### 2. LAM de novo, RISCHIO ELN INTERMEDIO CD33+ (NON FLT3) ≤ 70 anni

#### INDUZIONE

⇒ "3+7" (CON DAUNORUBICINA) + GENTUZUMAB OZOGAMICIN (GO):

Daunorubicina 60 mg/m<sup>2</sup> gg 1,2,3 + Ara-C 200 mg/m<sup>2</sup> gg 1-7 i.c. + GO 3 mg/m<sup>2</sup> (dose max 5 mg) gg 1, 4, 7

Se RC:

- Avviare paziente a trapianto allogenico
- Procedere a terapia di **CONSOLIDAMENTO** come sopra (massimo 2 cicli) in attesa di trapianto

### 3. LAM de novo, RISCHIO ELN SFAVOREVOLE ≤ 70 anni

#### INDUZIONE

⇒ "3+7": Idarubicina 12 mg/m<sup>2</sup> (**10 mg/m<sup>2</sup> se pz >65 aa**) gg 1, 3, 5 + Ara-C 200 mg/m<sup>2</sup> (**100 mg/m<sup>2</sup> se pz >65 aa**) gg 1-7 i.c.

**Se RC:**

- Avviare paziente a trapianto allogenico
- Procedere a terapia di **CONSOLIDAMENTO** in attesa di trapianto:
  - Ara-C 1 g/m<sup>2</sup>/12 ore gg 1, 2, 3

**4. LAM de novo, RISCHIO ELN INTERMEDIO-SFAVOREVOLE 71-75 anni**

⇒ Venetoclax + HMA (5-azacitina, decitabina)

⇒ Protocolli clinici sperimentali

**5. LAM de novo FLT3+ ≤70 anni**

**INDUZIONE**

⇒ "3+7" (CON DAUNORUBICINA) + MIDOSTAURINA:

Daunorubicina 60 mg/m<sup>2</sup> gg 1, 2, 3 + Ara-C 200 mg/m<sup>2</sup> gg 1-7 i.c.

Midostaurina 50 mg per os ogni 12 ore gg 8-21

**Se RC:**

- **3-4 cicli di CONSOLIDAMENTO:**

Ara-C 1 g/m<sup>2</sup>/12 ore gg 1, 2, 3

Midostaurina 50 mg per os/12 ore gg 8-21

- **MANTENIMENTO:**

Midostaurina 50 mg per os/12 ore gg 1-28, ogni 4 settimane, per un massimo di 12 cicli

**Se FLT3-ITD:**

- Avviare paziente a trapianto allogenico

⇒ NB: in presenza di mutazione **FLT3-TKD NON** c'è indicazione a trapianto in I RC

**6. LAM secondaria (therapy-related, precedente MDS/MPN), LAM con alterazioni genetiche o citogenetiche MDS-related**

**INDUZIONE**

⇒ Vyxeos® (Daunorubicina e Citarabina liposomiale) 44 mg/100 mg/m<sup>2</sup> giorni 1,3 e 5

**Se RC:**

- **2 CONSOLIDAMENTI** con Vyxeos® 29 mg/65 mg/m<sup>2</sup> giorni 1 e 3
- Se pz elegibile avviare a trapianto allogenico
- Se pz non elegibile a trapianto allogenico termina il programma terapeutico dopo il 2° consolidamento

## VALUTAZIONE RISPOSTA E MONITORAGGIO IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A CHT INTENSIVA

### Dopo ogni ciclo:

- Emocromo con formula leucocitaria (quantificazione dei blasti), funzionalità epato-renale, coagulazione completa
- Valutazione midollare comprensiva di:
  - Morfologia
  - Citofluorimetria
  - Citogenetica (se alterata all'esordio)
  - Monitoraggio MRD come da indicazioni ELN

### Follow up:

- Emocromo mensile per i primi 2 anni quindi ogni 3-6 mesi fino al 5° anno
- Monitoraggio MRD come da schema ELN:
  - NPM1: qPCR su midollo dopo 2 cicli, quindi al termine del trattamento, quindi ogni 3 mesi fino al 2° anno
  - CBF: qPCR su midollo dopo 2 cicli, quindi al termine del trattamento, quindi su sangue periferico (mensilmente per i primi 3 mesi, poi ogni 2 mesi per 6 mesi poi ogni 3 mesi fino al 2° anno) e valutazione midollare solo se positivizzazione MRD o aumento di 1 log
  - Tutte le altre LAM: valutazione midollare con citofluorimetria ogni 3 mesi per 2 anni

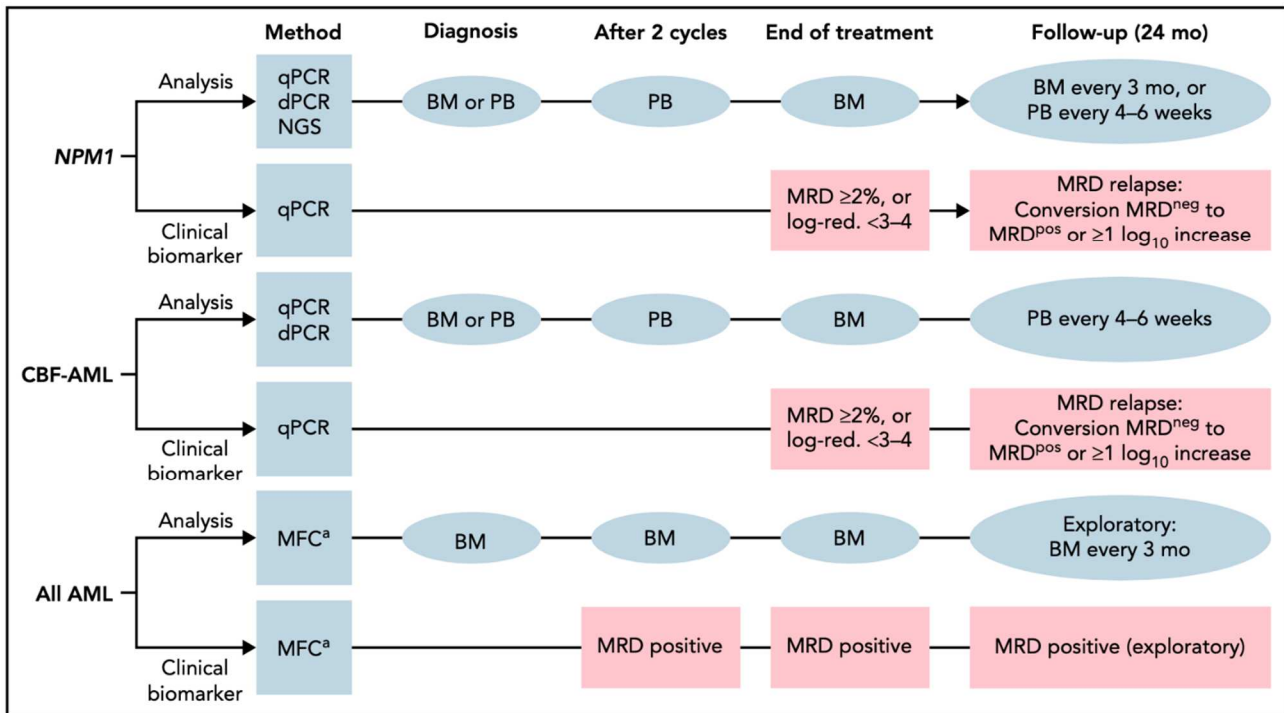
### Alla recidiva:

- Emocromo con formula leucocitaria, funzionalità epato-renale, coagulazione completa, sierologie HIV, HBV, HCV, CMV, EBV
- Rx torace (HRTC torace se sospetta infezione)
- ECG, Ecocardiogramma
- Valutazione midollare comprensiva di:
  - Morfologia
  - Citofluorimetria
  - Citogenetica
  - Biologia molecolare
  - NGS

### CRITERI DI RISPOSTA sec ELN:

- **Remissione Completa (CR)**
  - blasti midollari <5%
  - assenza di blasti circolanti
  - Neutrofili >1000/mm<sup>3</sup> e PLT >100000/mm<sup>3</sup>
- **Remissione Completa con recupero ematologico incompleto (CRi)**
  - blasti midollari <5%
  - assenza di blasti circolanti
  - Neutrofili <1000/mm<sup>3</sup> e PLT <100000/mm<sup>3</sup>
- **Malattia refrattaria:**
  - Mancato ottenimento di CR/CRi dopo 2 cicli di chemioterapia intensiva o ad un determinato *timepoint* (es. 180 giorni dopo avvio di trattamento non intensivo)
- **Recidiva di malattia:**
  - Blasti midollari ≥5% o ricomparsa di blasti nel sangue periferico in almeno 2 campioni prelevati ad almeno 1 settimana di distanza o comparsa di malattia extra-midollare

## MONITORAGGIO MRD IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A CHT INTENSIVA sec. ELN



## TERAPIA I LINEA PAZIENTE UNFIT $\leq 80$ AA

### 1. VENETOCLAX + HMA (Azacitidina o Decitabina)

- Durante il 1° ciclo è necessario effettuare ramp-up di Venetoclax
- ⇒ Durante il 1° ciclo (e 2° ciclo se persistenza di neutropenia dopo il 1° ciclo) è indicata profilassi antifungina con Posaconazolo; poiché Posaconazolo è un inibitore forte di CYP3A4, è necessario ridurre la dose di Venetoclax in corso di terapia antifungina

#### Schema di trattamento:

- ⇒ **1° ciclo:** Venetoclax 10 mg giorno 1, 20 mg giorno 2, 50 mg giorni 3-28 + Azacitidina 75 mg/m<sup>2</sup>/die sc x 7 giorni o Decitabina 20 mg/m<sup>2</sup>/die ev x 5 giorni (iniziando il 1° giorno del ciclo)
- ⇒ **2° ciclo:**
  - **CON** Posaconazolo: Venetoclax 50 mg giorni 1-28 + Azacitidina 75 mg/m<sup>2</sup>/die sc x 7 giorni o Decitabina 20 mg/m<sup>2</sup>/die ev x 5 giorni (iniziando il 1° giorno del ciclo)
  - **SENZA** Posaconazolo: Venetoclax 400 mg giorni 1-28 (non necessario ramp-up) + Azacitidina 75 mg/m<sup>2</sup>/die sc x 7 giorni o Decitabina 20 mg/m<sup>2</sup>/die ev x 5 giorni (iniziando il 1° giorno del ciclo)
- ⇒ **Cicli successivi:** Venetoclax 400 mg giorni 1-28 (non necessario ramp-up) + Azacitidina 75 mg/m<sup>2</sup>/die sc x 7 giorni o Decitabina 20 mg/m<sup>2</sup>/die ev x 5 giorni (iniziando il 1° giorno del ciclo)

#### Profilassi:

- ⇒ Aciclovir
- ⇒ Bactrim in pazienti  $> 70$  anni

#### Monitoraggio:

- ⇒ Valutazione midollare dopo 1° e 2° ciclo:
  - Se risposta (CR, CRi) proseguire terapia fino a progressione (rivalutazione midollare SOLO se sospetta progressione)
  - Se non risposta, proseguire terapia fino a 6 cicli quindi rivalutazione midollare: se malattia refrattaria e non "hematological improvement" sospendere terapia

## Gestione della tossicità ematologica:

Reazione Avversa	Manifestazione	Modifica della dose
<b>Reazioni Avverse Ematologiche</b>		
Neutropenia di grado 4 (conta assoluta dei neutrofilari (ANC) < 500/microlitro) con o senza febbre o infezione; o trombocitopenia di grado 4 (conta piastrinica < 25 × 10 <sup>3</sup> /microlitro)	Se si presenta prima di ottenere la remissione <sup>a</sup>	Nella maggior parte dei casi, non interrompere la somministrazione di venetoclax in combinazione con azacitidina o decitabina a causa della comparsa di citopenie prima di ottenere la remissione
	Se si presenta per la prima volta dopo l'ottenimento della remissione e ha una durata di almeno 7 giorni	Ritardare il ciclo successivo di venetoclax in combinazione con azacitidina o decitabina e monitorare la conta ematica. Somministrare il fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CSF) se clinicamente indicato per la neutropenia. In seguito alla riduzione della severità fino al grado 1 o 2, riprendere il trattamento con venetoclax alla stessa dose in combinazione con azacitidina o decitabina.
	Se si presenta nuovamente nei cicli successivi, dopo l'ottenimento della remissione, e ha una durata di almeno 7 giorni.	Ritardare il ciclo successivo di venetoclax in combinazione con azacitidina o decitabina e monitorare la conta ematica. Somministrare G-CSF se clinicamente indicato per la neutropenia. In seguito alla riduzione della severità fino al grado 1 o 2, riprendere il trattamento con venetoclax alla stessa dose in combinazione con azacitidina o decitabina e ridurre la durata del trattamento con venetoclax di 7 giorni durante ogni ciclo successivo, per esempio adottando una durata di 21 giorni anziché 28 giorni. Per informazioni aggiuntive, fare riferimento alle informazioni sulla prescrizione di azacitidina.

**NB:** Se neutropenia o piastrinopenia di grado 4 con Venetoclax già ridotto a 21 giorni, ridurre Venetoclax a 14 giorni; se persistenza anche al ciclo successivo ridurre ipometilante al 50% della dose

## 2. PROTOCOLLI CLINICI

### 3. DECITABINA/CEDAZURIDINA, INAQOVI®

- ⇒ Paziente ≥80 anni (o >75 anni ma fragile per comorbidità)
- ⇒ Schema trattamento: 1 cp/die x 5 giorni ogni 28 giorni
- ⇒ Proseguire trattamento per 4 cicli: se risposta proseguire fino a progressione, se nessuna risposta sospendere terapia

## TERAPIA II LINEA

### PAZIENTI REFRATTARI (<RC dopo 2 cicli d'induzione) o RECIDIVATI

- **FLT3+:** Gilteritinib 120 mg/die + Allotrapianto (se paziente non eleggibile SOLO Gilteritinib fino a progressione)
- **FLT3- e paziente eleggibile ad Allotrapianto:**
  - ⇒ Chemioterapia (FLA-IIda) + Allotrapianto
  - ⇒ Protocolli clinici
- **FLT3- e paziente NON eleggibile ad Allotrapianto:**
  - ⇒ Protocolli clinici
  - ⇒ HMA+VEN

**TERAPIA DI SUPPORTO**  
**PROFILASSI ANTI-INFETTIVA (vedi capitolo dedicato)**

**TRATTAMENTO DELLA NEUTROPENIA FEBBRILE (vedi capitolo dedicato)**

**SUPPORTO TRASFUSIONALE**

- Supporto trasfusionale piastrinico se valori di piastrine < 10.000/mmc o <20.000/mmc per il paziente con febbre e/o diatesi emorragica.
- Supporto trasfusionale con emazie concentrate se Hb <8g/dl o <9 g/dl in paziente cardiopatico.
- Irradiazione degli emocomponenti nei pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva (es. fludarabina) e nei pazienti candidati e/o sottoposti a trapianto

**PREVENZIONE/TERAPIA DELLA “TUMOR LYSIS SYNDROME”**

- Idratazione, ev diuretico (bilancio negativo)
- Rasburicase nei pazienti con blastosi elevata, iperuricemia, insufficienza renale
- Allopurinolo
- Corticosteroidi

**IPERLEUCOCITOSI (GB >100000/mmc o <100000/mmc ma manifestazioni cliniche, es. leucostasi, DIC, TLS)**

- Citoriduzione (Oncocarbide, Citarabina 300 mg dose singola in attesa di avvio terapia specifica)
- Misure di prevenzione/terapia della TLS
- Terapia della DIC

**ALTRO**

- Collirio steroideo in corso di chemioterapia con alte dosi di ARA-C
- Fattori di crescita granulocitari a giudizio clinico
- Nutrizione parenterale o enterale se ridotto apporto calorico e/o calo ponderale >10%
- Accurata pulizia del cavo orale e collutorio con clorexidina per la prevenzione della mucosite

## 20. LEUCEMIE ACUTE PROMIELOCITICHE

### INQUADRAMENTO

- Anamnesi (fratria, pregresse neoplasie o altre patologie di rilievo)
- Comorbidità (cardiologiche, polmonari)
- Esame Obiettivo, PS ECOG
- Esami ematochimici: emocromo con formula leucocitaria, funzionalità epato-renale, coagulazione completa (compresi fibrinogeno e AT), sierologie HIV, HBV, HCV
- Esami strumentali: Rx Torace, ECG, Ecocardiogramma
- Valutazione midollare comprensiva di:
  - Morfologia
  - Citometria a flusso
  - Citogenetica
  - Biologia molecolare (PML-RARalpha, FLT3)
- Biobanking
- **Assegnazione della categoria di rischio**
  - **Basso:** GB < 10000/mmc e PLT > 40000/mmc
  - **Intermedio:** GB < 10.000/mmc e PLT < 40000/mm
  - **Alto:** GB > 10.000/mmc
  -

### TERAPIA

#### I LINEA RISCHIO ALTO

##### INDUZIONE

ATRA 45 mg/mq al dì (fino a RC) + IDARUBICINA 12 mg/mq i.v. al dì x 3 gg

##### I CONSOLIDAMENTO

ATRA 45 mg/mq al dì x 15 gg + IDARUBICINA 5 mg/mq al dì x 3 gg + Ara-C 1 g/mq al dì x 4 gg

Rachicentesi con MTX 12 mg i.t. + Metilprednisolone 40 mg (giorno 1)

##### II CONSOLIDAMENTO

ATRA 45 mg/mq al dì x 15 gg + Mitoxantrone 10 mg/mq i.v. al dì x 5 gg + VP16 100 mg/mq i.v. al dì x 5 gg

Rachicentesi con MTX 12 mg i.t. + Metilprednisolone 40 mg (giorno 1)

##### III CONSOLIDAMENTO

ATRA 45 mg/mq al dì x 15 gg + Ara-C 150 mg/mq i.v. ogni 8 ore x 5 gg + 6-TG 70 mg/mq ogni 8 ore x 5 gg

Rachicentesi con MTX 12 mg i.t. + Metilprednisolone 40 mg (giorno 1)

##### MANTENIMENTO (8 cicli completi, 2 anni)

Se ottenuta la RC molecolare al termine del III consolidamento, il paziente viene avviato a terapia di mantenimento con:

6-Mercaptopurina 50 mg/m<sup>2</sup>/die per os + MTX 15 mg/m<sup>2</sup>/settimana i.m x 12 settimane

+ ATRA 45 mg/m<sup>2</sup>/die x 15 giorni (ogni 3 mesi).

Se non ottenuta RC molecolare, il paziente viene avviato a terapia di salvataggio.

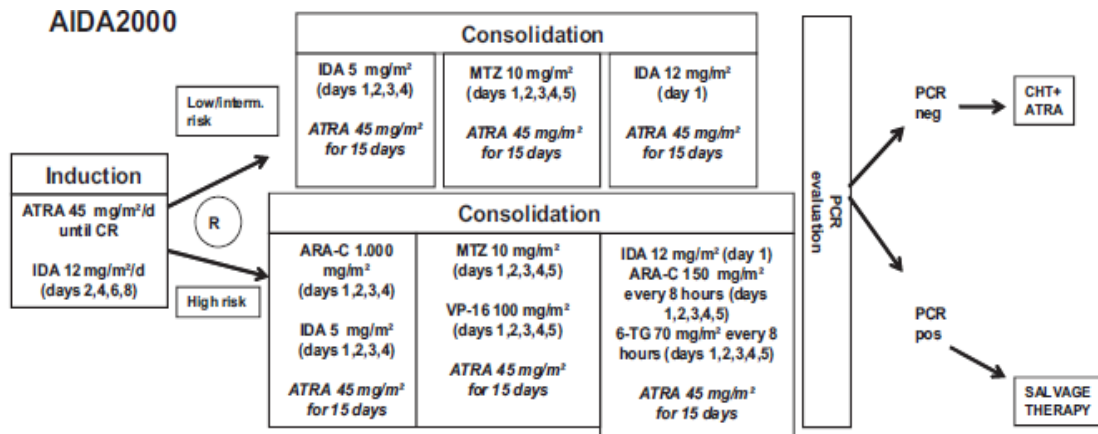
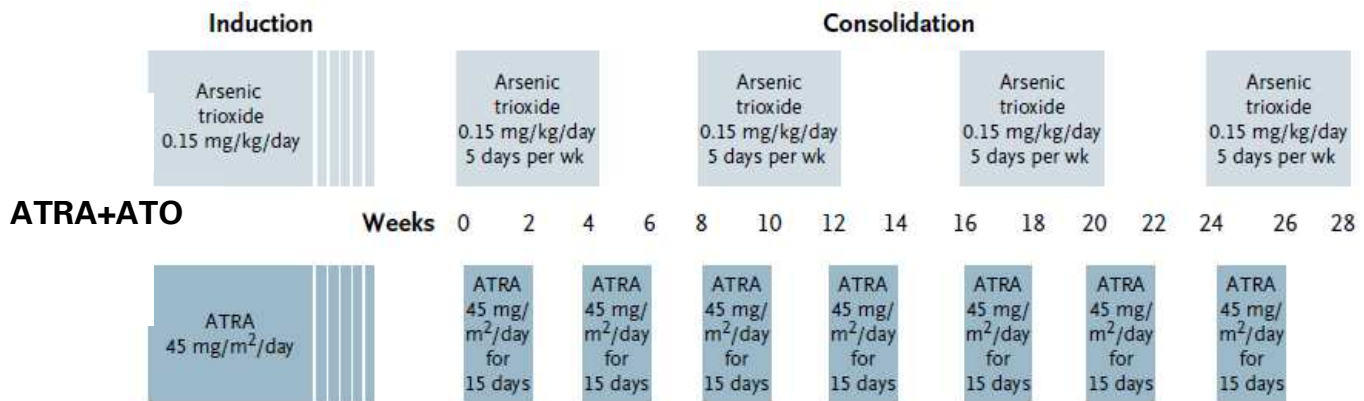


Figure 1. AIDA-0493 and AIDA-2000 protocol design. IDA indicates idarubicin; MTZ, mitoxantrone; VP-16, etoposide; ARA-C, cytarabine; 6-TG, 6-thioguanine; and CHT, chemotherapy (6-mercaptopurine + methotrexate).

## I LINEA RISCHIO NON ALTO



Until Complete Remission

### MONITORAGGIO TERAPIA CON ATO

- Prima di iniziare la terapia:
  - ECG per calcolo QTc
  - Correzione eventuale di Ca, K, Mg e dosaggio creatinina
- Durante la terapia (una volta alla settimana durante l'induzione e all'inizio di ogni consolidamento):
  - Evitare farmaci che allungano il QT
  - Mantenere K >4 mEq/l
  - Mantenere Mg >1.8 mg/dl
  - Se QTc >500 millisecc ed elettroliti non nella norma sospendere ATO
  - Riprendere ATO al 50% della dose quando QTc <460
  - Ridurre ATO al 50% della dose per tossicità epatica di grado >2

### Definizione Della Risposta

- Rivalutazione post-induzione:

Mieloaspirato + immunofenotipo (non necessario PML-RARalpha)

**Se non RC:** ripetere mieloaspirato dopo 2 settimane continuando ATRA

- Rivalutazione a fine trattamento:  
Mieloaspirato + biologia molecolare (QPCR per PML-RARalpha)
- Durante il follow up rivalutazioni midollari ogni 3 mesi per i primi 2 anni quindi STOP
- In qualunque momento se PCR+ controllo a due settimane e se confermato si fa diagnosi di recidiva.  
**NB:** Il trattamento va iniziato anche solo per recidive molecolari

### TERAPIA in caso di RECIDIVA-RESISTENZA

- ATO/AIDA
- Allo-TMO (per > II linea)

## TERAPIA DI SUPPORTO

- La terapia con ATRA va iniziata anche solo in presenza di sospetto di LAP (prima ancora della conferma genetica)
- In caso di iperleucocitosi **NON** indicata leucoferesi per elevato rischio emorragico
- **COAGULOPATIA:**
  - Trasfusione di PLT per mantenere PLT  $\geq 50000/\text{mmc}$ ; trasfusione di crioprecipitato o PFC per mantenere fibrinogeno  $\geq 150$  mg/dl. Monitoraggio quotidiano fino a risoluzione della coagulopatia
  - Evitare posizionamento CVC o altre procedure invasive a rischio di sanguinamento fino a risoluzione della coagulopatia
- **SINDROME da ATRA:**
  - Segni/sintomi: dispnea, febbre, incremento ponderale, edemi, ipotensione, insufficienza renale acuta, scompenso cardiaco, versamento pleurico/pericardico, infiltrati polmonari all'Rx torace
  - Terapia: Iniziare desametasone 10 mg/12 ore alla comparsa dei primi segni/sintomi + eventuale diuretico
  - Nei pazienti ad alto rischio (GB  $>10.000/\text{mm}^3$ ) profilassi con corticosteroidi (Prednisone 0.5 mg/kg/die o Desametasone 10 mg/12 ore).



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

## NCCN Guidelines Version 2.2019 Acute Myeloid Leukemia

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

### SUPPORTIVE CARE

#### APL

- Clinical coagulopathy:
  - › Management of clinical coagulopathy: Aggressive platelet transfusion support to maintain platelets  $\geq 50,000/\text{mL}$ ; fibrinogen replacement with cryoprecipitate and fresh frozen plasma to maintain a level over 150 mg/dL and PT and PTT close to normal values. Monitor daily until coagulopathy resolves.
  - › Avoid use of tunneled catheter or port-a-cath.
- Leukapheresis is not recommended in the routine management of patients with a high WBC count in APL because of the difference in leukemia biology; however, in life-threatening cases with leukostasis that is not responsive to other modalities, leukapheresis can be considered with caution.
- APL differentiation syndrome:
  - › If steroids are not initiated at time of treatment with ATRA and arsenic, maintain a high index of suspicion of APL differentiation syndrome (ie, fever, often associated with increasing WBC count  $>10,000/\text{mL}$ , usually at initial diagnosis or relapse; shortness of breath; hypoxemia; pleural or pericardial effusions)<sup>4</sup>. Close monitoring of volume overload and pulmonary status is indicated. Initiate dexamethasone at first signs or symptoms of respiratory compromise (ie, hypoxemia, pulmonary infiltrates, pericardial or pleural effusions) (10 mg BID for 3–5 days with a taper over 2 weeks). Consider interrupting ATRA therapy until hypoxia resolves.
  - › For patients at high risk (WBC  $>10,000/\text{mL}$ ) for developing differentiation syndrome, initiate prophylaxis with corticosteroids, either prednisone 0.5 mg/kg day 1 or dexamethasone 10 mg q 12 h. Taper the steroid dose over a period of several days. If patient develops differentiation syndrome, change prednisone to dexamethasone 10 mg every 12 h until count recovery or risk of differentiation has abated.<sup>4,5</sup>
  - › The following may be used for differentiation syndrome that is difficult to treat: cyto reduction, hydroxyurea, anthracycline.
- Arsenic trioxide monitoring
  - › Prior to initiating therapy
    - ◊ Electrocardiogram (ECG) for prolonged QTc interval assessment
    - ◊ Serum electrolytes (Ca, K, Mg) and creatinine
  - › During therapy (weekly during induction therapy and before each course of post-remission therapy)
    - ◊ Minimize use of drugs that may prolong QT interval.
    - ◊ Maintain K and Mg concentrations within middle or upper range of normal.
    - ◊ In patients with prolonged QTc interval  $>500$  millisecond, correct electrolytes and proceed with caution. QTc is recommended; however, in settings where QTc corrections are unavailable, a cardiology consult may be appropriate for patients with prolonged QTc.
- Myeloid growth factors should not be used during induction. They may be considered during consolidation in selected cases (life-threatening infections, signs/symptoms of sepsis); however, there are no outcomes data regarding the prophylactic use of growth factors in consolidation.

<sup>4</sup>Lo-Coco F, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. N Engl J Med 2013;369:111-121.

<sup>5</sup>Sanz MA, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome. Blood 2010;115:5137-5146.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 2.2019, 03/08/19 © 2019 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

AML-D  
2 OF 2

## 21. LEUCEMIE ACUTE LINFOBLASTICHE PHILADELPHIA NEGATIVE

### CLASSIFICAZIONE (WHO 2022)

#### DIAGNOSI

##### Accertamenti ematologici:

- Esame morfologico su striscio di sangue periferico
- Valutazione midollare comprensiva di:
  - Morfologia
  - Citometria a flusso
  - Citogenetica e biologia molecolare: t(9;22)/Ph+/BCR::ABL1, t(4;11)+/KMT2A; t(1;19)+/TCF3::PBX1, NOTCH1/FBWX7, eventuali altre anomalie cromosomiche (cariotipo ipodiploide, complesso definito con 5 o più anomalie), ricerca sonda molecolare Ig/TCR per lo studio della malattia residua misurabile (MRD)
  - altri esami di biologia molecolare potenzialmente utili: Ph-like signature (mutazione CLRIF2, JAK-STAT), TP53, SIL/TAL1
  - Biopsia midollare (solo in caso di *punctio sicca*)
- Tipizzazione HLA nei pazienti potenzialmente eleggibili ad allotrapianto indipendentemente dal rischio clinico alla diagnosi

##### Accertamenti non ematologici:

- Anamnesi (fratria, pregresse neoplasie o altre patologie di rilievo, eventuali comorbidità)
- Sintomi e segni clinici (neurologici)
- Esame obiettivo (epato/splenomegalia, linfadenomegalie, tumefazioni testicolari)
- Emocromo con formula leucocitaria (quantificazione dei blasti), funzionalità epato-renale, coagulazione completa (compresi fibrinogeno e AT), sierologie HIV, HBV, HCV, Quantiferon
- Emogruppo
- Test di gravidanza (donne in età fertile)
- ECG, Ecocardiogramma
- Rx torace + Ecografia addome completo
- TAC total body con mdc e PET nei pazienti con localizzazioni extramidollari e nei linfomi linfoblastici
- Valutazione criopreservazione sperma (su richiesta)

#### FATTORI DI RISCHIO

##### Fattori di rischio clinico alla diagnosi:

- Leucocitosi: >30.000/mmc per i casi di B-LAL; >100.000/mmc per i casi di T-LAL
- Immunofenotipo: pro-B, T-precursor (pro/pre/early T, T maturo)
- Citogenetica: t(9;22)/BCR::ABL1 (Ph+); t(4;11); anomalie 11q23, +8, -7, del6q, t(8;14), ipodiploidia con 30-39 cromosomi, triploidia near con 60-78 cromosomi, cariotipo complesso con anomalie clonali non correlate ≥5
- Genetica: BCR: ABL1; KMT2A-AFF1; Ph-like; IKZF1del; NOTCH1 non mutato, TP53

##### Fattori dinamici:

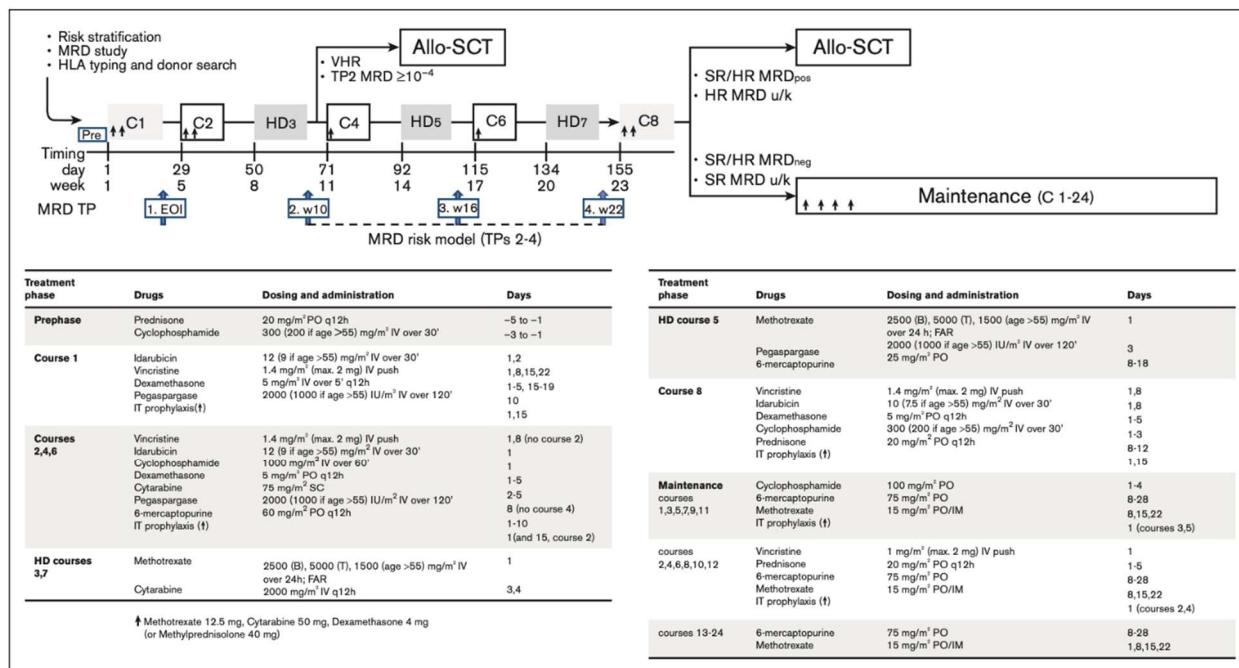
- Dinamica della risposta: MRD persistente dopo induzione/consolidamento o ai time point previsti dai diversi protocolli di terapia.

## CATEGORIE DI RISCHIO:

- **Very High Risk (VHR):** GB >100 × 10<sup>9</sup>/L e/o fenotipo T pro/pre/maturo [noncortical] e/o citogenetica/genetica a rischio sfavorevole
- **High Risk (HR):** GB >30 × 10<sup>9</sup>/L e <100 × 10<sup>9</sup>/L, fenotipo pro-B, non CR dopo ciclo 1
- **Standard Risk (SD):** assenza di caratteristiche HR e VHR

## TERAPIA DI I LINEA PAZIENTE FIT ≤65 AA (ESCLUSA LAL TIPO BURKITT)

Chemioterapia secondo protocollo **GIMEMA LAL 1913** (Bassan R et al. *Pegaspargase-modified risk-oriented program for adult acute lymphoblastic leukemia: results of the GIMEMA LAL1913 trial*. Blood Adv 2023 ; 7. doi :10.1182/bloodadvances.2022009596.)



- Nei pazienti con comorbidità o età compresa fra 55 e 65 anni riduzioni di dose per ciclofosfamide, idarubicina e metotrexate
- **Pegasparaginasì:**
  - Premedicazione con idrocortisone 100 mg ev + clorfenamina 10 mg ev
  - NON somministrare se valori di transaminasi >5 volte il limite superiore di normalità e/o bilirubina >3 mg/dl e/o valori di amilasi/lipasi 35 volte il limite superiore di normalità
  - Profilassi coagulopatia: se Antitrombina <70% somministrare Antitrombina 50 U/kg; se fibrinogeno <75 mg/dl infondere crioprecipitato o fibrinogeno
  - Valutare sostituzione con Erwinia asparaginasì o sospensione in caso di reazione allergica severa
- **Profilassi antinfettiva:**
  - Sulfametossazolo/Trimetoprim 800/160 mg, 1 cp x 3 volte alla settimana (per tutta la durata del trattamento):
  - Aciclovir 400 mg, 1 cp x 2 al dì (per tutta la durata del trattamento):
  - Micafungina 50 mg i.v./die (solo durante il ciclo 1)

## **TERAPIA DI I LINEA PAZIENTE FIT >65 AA**

Schemi chemioterapici intensivi adattati (vedi protocolli NILG)

### **MANTENIMENTO (2 anni)**

**Durante la fase di mantenimento:**

- Mantenere GB tra 2000 e 3000/mmc
- Ridurre la dose del 50% se GB tra 1000 e 2000/mm
- Sospendere se GB<1000 e/o se N<500/mmc

### **FOLLOW UP**

Valutazione midollare ogni tre mesi durante il mantenimento, ogni 4 mesi per i primi due anni nel follow up post-mantenimento e ogni 6 mesi nel terzo ed ultimo anno del follow up post-mantenimento

### **LOCALIZZAZIONI EXTRAMIDOLLARI ALL'ESORDIO SNC**

Si segue il programma di cura intensificando le rachicentesi fino a negativizzazione del liquor e introducendo nel mantenimento la radioterapia craniale (24 Gy) nei pazienti non candidati al trapianto oppure dopo il consolidamento (18 Gy) nei pazienti candidati al trapianto per i quali è prevista la TBI.

### **TESTICOLO**

Si segue il programma di cura. Valutare incremento di dose di HD-MTX qualora la tumefazione testicolare persistesse dopo la fase di induzione.

Se la tumefazione testicolare persiste dopo il consolidamento si procede a biopsia e, se esito positivo, si avvia il paziente a terapia radiante testicolare bilaterale.

## **TERAPIA II LINEA LAL B Ph NEGATIVA**

### **1. RECIDIVA/PERSISTENZA MRD ( $\geq 0,1\%$ )**

Blinatumomab +/- trapianto di midollo osseo (se paziente fit e donatore disponibile)

### **2. RECIDIVA/RESISTENZA EMATOLOGICA**

**Resistenze e recidive precoci (entro 24 mesi)**

- BLINATUMOMAB: preceduto da un'eventuale terapia di debulking con steroide e/o ciclofosfamide e/o vincristina se elevato burden di malattia (blasti midollari >50%, o su sangue periferico >20%).

Se RC dopo il primo ciclo, non è necessario proseguire questa terapia oltre i 2 cicli se previsto consolidamento con trapianto allogenico. In caso di non eleggibilità al trapianto l'immunoterapia può essere proseguita fino a 5 cicli complessivi.

- INOTUZUMAB: fino a 2 cicli se previsto successivo consolidamento con trapianto allogenico oppure fino a un massimo di 6 cicli. Si raccomanda un intervallo di tempo tra 4 e 6 settimane da ultima somministrazione di Inotuzumab prima di iniziare il condizionamento al trapianto allogenico per minimizzare il rischio di VOD.

**Recidive tardive (oltre 24 mesi):**

Considerare la ripetizione della terapia standard.

## **TERAPIA II LINEA LAL T**

- Re-induzione secondo schemi di trattamento basati su ARA-C ad alte dosi eventualmente in combinazione con Fludarabina e antraciclina (per es. protocollo FLAI)
- Nelarabina (**NB**: da scheda tecnica indicata dopo II linea)

Il trapianto allogenico è raccomandato in tutti i pazienti che ottengono una RC precedentemente non sottoposti a trapianto in prima RC. L'indicazione al secondo trapianto allogenico deve essere limitata a casi selezionati e non rappresenta uno standard di trattamento.

## **TERAPIA III LINEA LAL B**

### **CAR-T**

- **KYMRIAH®**: pazienti pediatrici e giovani adulti fino a 25 anni di età con LAL a cellule B refrattaria, in recidiva post-trapianto o in seconda o ulteriore recidiva.
- **TECARTUS®**: pazienti adulti (di età pari o superiore a 26 anni) affetti da LAL a precursori di cellule B recidivante o refrattaria alla terapia standard.

### **Studi clinici sperimentali**

## 22. LEUCEMIE ACUTE LINFOBLASTICHE PHILADELPHIA POSITIVE INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO

- Stesso work up di LAL Ph negative
- Al momento della conferma della presenza di riarrangiamento BCR/ABL effettuare studio delle mutazioni di ABL. Iniziare, comunque, la terapia prevista in attesa del risultato.

### TERAPIA I LINEA

Per tutti i pazienti (senza limite di età) valutare arruolamento in protocollo GIMEMA LAL 2820 (Ponatinib+ steroide + Blinatumomab vs Chemioterapia + Imatinib).

In alternativa:

1. PAZIENTE NON CANDIDATO AD ALLOTX (>70 aa o UNFIT)

Steroide + TKIs: imatinib, dasatinib (se intollerante/resistente a imatinib) o ponatinib (ottenibile mediante legge 648) secondo schema adattato da protocollo GIMEMA LAL2116:

- **PREFASE** (7 giorni): Prednisone (incremento giornaliero della dose fino al dosaggio di 60 mg/mq al 4° giorno)
  - **INDUZIONE:**
    - Inizio TKI (giorno 0)
    - Mantenere Prednisone a 60 mg/mq per altri 25 giorni quindi progressivo tapering e sospensione nell'arco di una settimana
    - Proseguire TKI per 85 giorni.
    - Rachicentesi medicate (methotrexate 15 mg e metilprednisolone 20 mg) per un totale di 6 (la 1° non appena possibile, la 2° al giorno 14, la 3° al 22, la 4° al 45, la 5° al 57 e la 6° al 85)
    - Alla fine del ciclo di induzione rivalutazione midollare e MRD molecolare su sangue periferico e midollare.
  - **MANTENIMENTO:** Se risposta, proseguire solo TKI
2. PAZIENTE CANDIDATO AD ALLOTX
    - Chemioterapia + Imatinib ± Allotx (secondo protocollo LAL 2820, braccio di controllo)
    - Steroide + TKIs ± Allotx (secondo schema adattato da protocollo GIMEMA LAL211

In tutti i casi:

- Se leucocitosi iniziare subito Prednisone 50 mg/m<sup>2</sup>
- Se iperleucocitosi (GB>100.000/mmc) e segni di iperviscosità valutare leucoaferesi

### TERAPIA II LINEA

1. Ponatinib (pazienti resistenti/intolleranti a Dasatinib o con mutazione T315I) +/- trapianto allogenico
2. Blinatumomab (dopo fallimento di almeno due TKIs) +/- trapianto allogenico
3. Inotuzumab (dopo fallimento di almeno un TKIs) +/- trapianto allogenico
4. Protocolli clinici sperimentali

## 23. LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA

### MARCATORE GENETICO

**Citogenetica e FISH:** Cromosoma Philadelphia (Ph') derivante da traslocazione t(9;22) (q34;q11) → gene di fusione ibrido **BCR-ABL1**. In base al punto di rottura su BCR identificati vari tipi di trascritto:

- e13a2 (b2a2); e14a2 (b3a2) → p210. 5-10% dei casi coesistenza dei due trascritti. Possibilità di quantificazione in International Scale (IS)
- e1a2 → p190
- e19a2 → p230
- trascritti rari: e13a3; e14a3; e6a2; e8a2

Non quantificabili in IS

### FASI DI MALATTIA

- FASE CRONICA:
  - Blasti SP < 15%
  - Blasti e promielociti < 30% in SP e BM
  - Basofili < 20% in SP e BM
  - Piastrine > 100.000/mmc
  - Assenza di alterazioni citogenetiche aggiuntive (ACA)
- FASE ACCELERATA:
  - Blasti SP o midollari > 15%
  - Blasti e promielociti > 30% in SP e BM
  - Basofili > 20% in SP e BM
  - Piastrinopenia (piastrine < 100.000/mmc), persistente non legata a tossicità da terapia
  - Presenza di ACA, "major route", durante terapia
- FASE BLASTICA:
  - Blasti > 30% in SP e BM
  - Malattia extramidollare

## INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO

### Accertamenti necessari alla diagnosi

- Ricerca BCR/ABL1 su sangue periferico.
- Esame emocromocitometrico con Formula leucocitaria al microscopio ottico (necessaria per stabilire la fase di malattia e per il calcolo del rischio).
- Valutazione midollare per morfologia, citogenetica. Utilizzare FISH solo in caso di assenza di metafasi spontanee analizzabili. Immunofenotipo SOLO in caso di crisi blastica per la tipizzazione dei blasti (mieloidi o linfoidi).
- Esame obiettivo: misura splenomegalia in cm dall'arcata costale (necessaria per il calcolo del rischio), ricerca sedi extramidollari.

### Indagini complementari necessarie alla diagnosi

#### Anamnesi

Stile di vita

Comorbidità (Charlson Comorbidity Index)

Terapie concomitanti

Rischio cardiovascolare → utilizzare lo HEART SCORE CHART (figura 1)

Misurare ABI

**Indagini di laboratorio:** indici di funzione epatica e renale, lipasi ed amilasi, assetto lipidico sierologia per HCV ed HBV per eventuale profilassi in pazienti portatori di HbcAb.

**Indagini strumentali:** ECG con calcolo QTc, Ecocardiogramma; EcoDoppler arterioso TSA, arti superiori ed inferiori.

## PROGNOSI

Score prognostici da calcolare alla diagnosi

- ELTS (EUTOS Long-Term Survival)
- Sokal

<https://www.leukemia-net.org/leukemias/cml/>

### (b) Risk strata proportions and outcome

	Low risk		Intermediate risk		High risk	
	Sokal	ELTS	Sokal	ELTS	Sokal	ELTS
<i>n</i> = 5154						
%	38	55	38	28	23	13
10-year OS	89%	88%	81%	79%	75%	68%
6-year LRD	3%	2%	4%	5%	8%	12%

Altri fattori prognostici

- High-risk ACA: + (Ph), i (17) (q10); anomalie 3q26.2; anomalie 11q23; +8; +17; +19; +21; anomalie cromosoma 7 (-7; -7q); anomalie cromosoma 3; cariotipo complesso

## DEFINIZIONI RISPOSTA

	Approximate complete response equivalent	Molecular response	BCR-ABL1 transcript levels in the International Scale	Undetectable transcripts (minimum number of copies of reference gene)
Baseline	..	..	100%	..
1.0 log	PCyR	..	≤10%	..
2.0 log	CCyR	..	≤1%	..
3.0 log	..	Major molecular response	≤0.1 %	..
4.0 log	..	Molecular response 4-0	≤0.01%	≥10 000 ABL (≥24 000 GUSB)
4.5 log	..	Molecular response 4-5	≤0.0032%	≥32 000 ABL (≥77 000 GUSB)
5.0 log	..	Molecular response 5-0	≤0.001%	≥100 000 ABL (≥240 000 GUSB)

CCyR=complete cytogenetic response. PCyR=partial cytogenetic response. \*Log reduction is calculated in relation to a standardised baseline.

**Table 1: Response criteria and equivalence by log reduction\***

## MILESTONES (ELN 2020)

	Optimal	Warning	Failure
Baseline	NA	High-risk ACA, high-risk ELTS score	NA
3 months	≤10%	>10%	>10% if confirmed within 1–3 months
6 months	≤1%	>1–10%	>10%
12 months	≤0.1%	>0.1–1%	>1%
Any time	≤0.1%	>0.1–1%, loss of ≤0.1% (MMR) <sup>a</sup>	>1%, resistance mutations, high-risk ACA

For patients aiming at TFR, the optimal response (at any time) is BCR-ABL1 ≤ 0.01% (MR<sup>4</sup>).

A change of treatment may be considered if MMR is not reached by 36–48 months.

NA not applicable, ACA additional chromosome abnormalities in Ph+ cells, ELTS EUTOS long term survival score.

<sup>a</sup>Loss of MMR (BCR-ABL1 > 0.1%) indicates failure after TFR

## TERAPIA

**IDROSSIUREA** (HU): nella fase di citoriduzione della leucocitosi.

Dosaggio tra 0,5 g/die e 3 gr/die, viene aggiustato sulla base dei valori di leucociti e piastrine.

Indicazione a ricovero: Iperleucocitosi (leucociti >150.000/mm<sup>3</sup>), sintomi di leucostasi → leucoferesi e/o chemioterapia citoriduttiva convenzionale → stabilizzate condizioni e ridotta la leucocitosi → **AVVIO TKI**

### I linea in fase cronica

Imatinib, dasatinib, nilotinib e bosutinib sono opzioni appropriate per la terapia di I linea. Bosutinib registrato, ma non rimborsato, per la terapia di I linea.

Scelta del farmaco considerata in base a fattori legati al paziente, ai farmaci concomitanti e alla fase/rischio di malattia:

- Età, comorbidità, interazioni farmacologiche
- HEART SCORE CHART
- Compliance e stile di vita
- Categoria di rischio/presenza di High-risk ACA
- Obiettivo della terapia (es Treatment-free remission)
- Desiderio di maternità in donne in età fertile

Il rischio di progressione è maggiore in pazienti con ELTS score intermedio o alto, per i quali sono preferibili TKI di II generazione. In caso di High-risk ACA preferibile iniziare con TKI di II generazione.

### IMATINIB

**Dosaggio:** 400 mg die, da assumere con il cibo.

**Effetti collaterali più comuni:** edema palpebrale, nausea/vomito, diarrea, emorragia congiuntivale, incremento CPK ed indici di citolisi epatica, eruzioni cutanee, dolori muscolari, ritenzione idrica.

## **NILOTINIB**

**Dosaggio:** 300 mg bid in I linea o in fase blastica, 400 mg bid in II linea per resistenza o intolleranza a precedente TKI o in fase accelerata. Deve essere somministrato almeno 2 ore dopo i pasti e non deve essere consumato alcun alimento per almeno 1 ora dopo l'assunzione della dose.

**Effetti collaterali più comuni:** aumento di lipasi, amilasi, glicemia e bilirubina indiretta, ipofosfatemia e alterazioni degli enzimi epatici, tossicità ematologica, per lo più piastrinopenia e neutropenia.

**Eventi avversi rilevanti:** eventi ischemici vascolari (cardiopatía ischemica, ischemie cerebrali e arteriopatia obliterante periferica), aritmie, prolungamento QTc, prevalentemente in pazienti con preesistenti fattori di alto rischio cardiovascolare.

Unico TKI autorizzato (in scheda tecnica) per la sospensione della terapia dopo ottenimento di una remissione molecolare profonda stabile.

## **DASATINIB**

**Dosaggio:** 100 mg die in prima linea; in seconda linea nei pazienti con LMC in tutte le fasi e nella LAL Ph+ al dosaggio di 140 mg die.

**Effetti collaterali:** versamento pleurico/pericardico (fattori di rischio sono età avanzata, comorbidità, ipertensione, malattie cardiache e autoimmuni, presenza di linfocitosi), effetto immunomodulatore con linfocitosi ed espansione clonale di LGL (positivamente correlati con la comparsa di versamento pleurico ma anche con una miglior risposta alla terapia), ipertensione arteriosa polmonare, iperplasia linfoide reattiva, sanguinamento (raro).

## **BOSUTINIB**

**Dosaggio:** 400 mg die in I linea, II linea o successiva se paziente intollerante a precedente TKI; 500 mg die in fase cronica, accelerata o blastica in paziente con resistenza ad uno o più TKI.

**Effetti collaterali più comuni:** Tossicità più comune è quella gastroenterica: diarrea, nausea, vomito. Piastrinopenia e rash cutaneo. Diarrea gestibile con terapia sintomatica o con interruzioni e riduzioni di dosaggio.

## **PONATINIB**

### **Indicazioni:**

- LMC in fase cronica, accelerata o blastica resistenti o intolleranti a dasatinib o nilotinib e per i quali il successivo trattamento con imatinib non è clinicamente appropriato
- Mutazione T315I
- LAL Ph+ resistenti o intolleranti a dasatinib e per i quali il successivo trattamento con imatinib non è clinicamente appropriato oppure con mutazione T315I

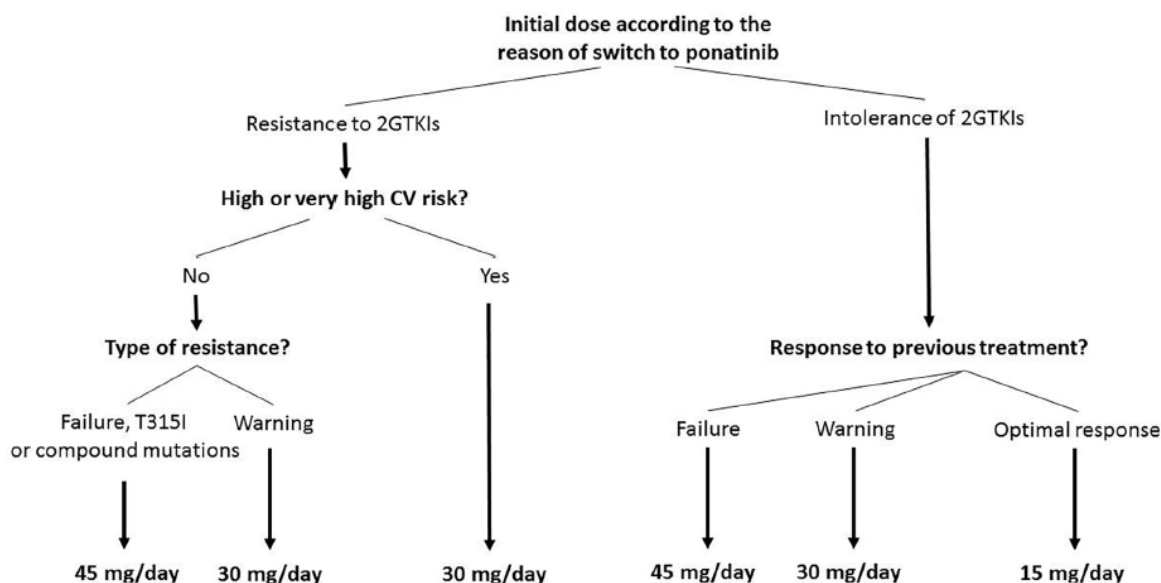
**Dosaggio:** iniziale 45 mg die in caso di LMC con mutazione T315I e in caso di mutazioni "compound" o progressione in fase accelerata/blastica, fino al raggiungimento della risposta molecolare maggiore, poi riduzione fino a 30 o 15 mg die. In caso di paziente intollerante a precedente TKI, possibile iniziare con 30 o 15 mg die.

**Eventi avversi comuni:** piastrinopenia, rash cutaneo, alterazioni cutanee, cefalea, piressia, artralgia, ipertensione, disturbi gastrointestinali, compresi nausea, stipsi, dolore addominale, aumento delle lipasi.

**Tossicità clinicamente rilevanti** sono rappresentate da eventi occlusivi vascolari (più frequente in paziente con precedenti patologie CV o fattori di rischio CV) e pancreatite.

Avvertenze: ipertensione, insufficienza cardiaca, rischio sanguinamento in corso di terapia anticoagulante.

## Algoritmo gestione dosaggio iniziale e riduzione dose ponatinib



### Monitoraggio cardiovascolare in corso di terapia con nilotinib/ponatinib

	Basale	3 mesi	6 mesi	12 mesi	Ogni 12 mesi
Misurazione PA	X	Monitoraggio domiciliare			
Ankle-Brachial Index (ABI)	X	X	X	X	X
Lipidi	X		X	X	X
Glicemia ed HbA1c	X		X	X	X
Ecodoppler TSA e AaII	X			X	X
Ecocardiogramma	X	Se clinicamente indicato			
Test da sforzo		Se clinicamente indicato			

Imatinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib se mutazione T315I + chemioterapia se fase blastica.  
Trapianto allogenico PBSC, se possibile in pazienti con risi blastica all'esordio

### II LINEA E SUCCESSIVE:

#### Nilotinib, dasatinib, bosutinib, ponatinib, asciminib

Scelta del farmaco dipende da:

- Mutazioni ABL, figura 2 (T315I sensibile solo a ponatinib)
  - Comorbidità, compliance e interazioni farmacologiche
  - Heart Score Chart
  - Obiettivo della terapia (eventuale possibilità di TFR)
  - Tossicità specifica/ tollerabilità del TKI
- Pazienti con malattia resistente a terapia di I linea con Imatinib → bosutinib/ dasatinib/nilotinib in II linea. Ponatinib in caso di mutazione T315I
  - Pazienti con malattia resistente a terapia di I linea con TKI di II generazione → Ponatinib
  - Pazienti intolleranti a dasatinib/nilotinib → TKI di II o terza generazione alternativo in base a comorbidità, interazioni farmacologiche, tipo di intolleranza.

**Asciminib:** attualmente indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide cronica Ph'+ in fase cronica precedentemente trattati con due o più inibitori (resistenti o intolleranti). La dose iniziale è di 40 mg BID. Per i pazienti resistenti, con mutazione T315I è attivo programma di uso compassionevole, se ponatinib non indicato. La dose è di 200 mg BID.

Nilotinib o Bosutinib vanno preferiti in pazienti con storia di malattie polmonare o a rischio di effusioni pleuriche. Dasatinib e Bosutinib vanno preferiti in pazienti con storia di aritmie, cardiopatie, pancreatiti o iperglicemia

### Trapianto allogenico di PBSC

#### Indicazioni ad AlloSCT:

- LMC in crisi blastica alla diagnosi
- Progressione a fase accelerata o crisi blastica in corso di terapia con TKI
- Mutazione T315I, non responsiva a terapia

### FOLLOW-UP

- **Visita:** ogni 2 settimane nel primo mese, poi una volta al mese sino a remissione citogenetica completa, poi ogni 3 mesi o secondo indicazione clinica
- **Emocromo:** ogni 2 settimane sino a remissione ematologica completa quindi ogni 2-4 settimane sino alla risposta citogenetica completa, poi ogni 3 mesi
- **Ematochimici:** ogni 2 settimane per 1-2 mesi, quindi ogni 3-6 mesi o secondo indicazione clinica  
Se HBV +, monitoraggio HBV-DNA ed eventuale profilassi con lamivudina.  
Assetto lipidico completo + emoglobina glicata ogni 6 mesi in caso di terapia con nilotinib o ponatinib. Mantenere livelli di colesterolo totale < 200 mg/dl e colesterolo LDL < 70 mg/dl.
- **Citogenetica su aspirato midollare:** a + 3 mesi: in caso di risposta citogenetica completa (equivale a trascritto BCR/ABL1 < 1%, MR2) **può non essere più eseguita**. Se a + 3 mesi non raggiunta la risposta citogenetica completa, va eseguita a + 6 mesi. Deve essere eseguita in caso di perdita della risposta molecolare maggiore, in caso di failure per ricerca ACA, in caso di progressione in fase accelerata o crisi blastica.
- **Q-RT-PCR per BCR-ABL su sangue periferico:** ogni 3 mesi. Se risposta molecolare maggiore stabile, possibile monitoraggio ogni 6 mesi. In caso di Treatment-Free Remission (TFR): monitoraggio mensile per i primi 6 mesi, bimestrale dal 7° al 12° mese, successivamente trimestrale.
- **FISH:** all'esordio se citogenetica non valutabile/disponibile.
- **Mutazioni ABL (Next Generation Sequencing):** su sangue periferico o midollare in caso di failure o warning; fase accelerata o blastica (all'esordio o in corso di terapia).

Figura. 1

# SCORE - European Low Risk Chart

10 year risk of fatal CVD in low risk regions of Europe by gender, age, systolic blood pressure, total cholesterol and smoking status

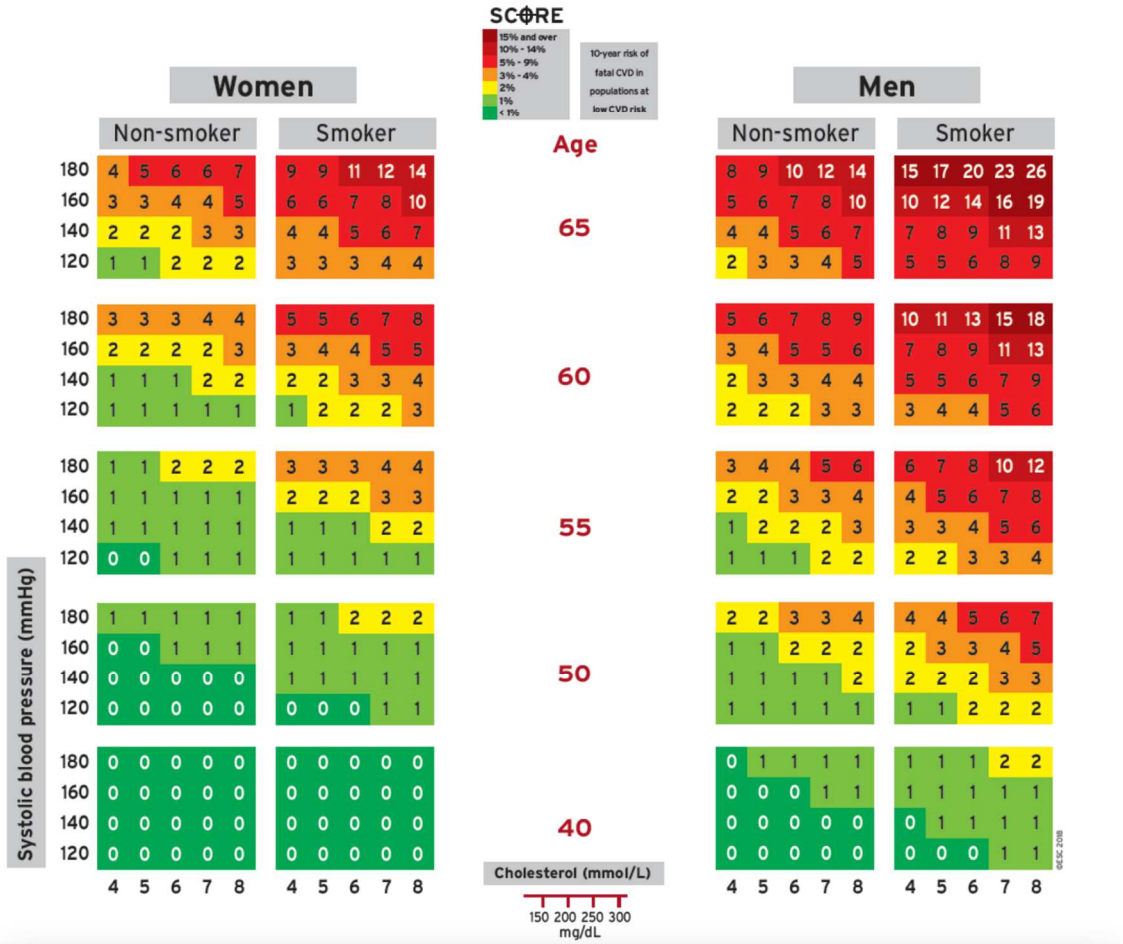


Figura. 2

## ABL1 kinase domain mutations

BCR-ABL	Imatinib IC50 range (nM)	Dasatinib IC50 range (nM)	Nilotinib IC50 range (nM)	Bosutinib IC50 range (nM)	Ponatinib IC50 range (nM)
Unmutated	260 – 678	0.8 – 1.8	<10 – 25	41.6	0.5
M244V	1600 – 3100	1.3	38 – 39	147.4	2.2
L248V	1866 – >10,000	9.4	49.5 – 919	NB	5
G250E	1350 – >20,000	1.8 – 8.1	48 – 219	179.2	4.1
Q252H	734 – 3120	3.4 – 5.6	16 – 70	33.7	2.2
Y253F	>6400 – 8953	6.3 – 11	182 – 725	40	2.8
Y253H	>6400 – 17700	1.3 – 10	450 – 1300	NB	6.2
E255K	8174 – 12,100	5.6 – 13	118 – 566	394	14
E255V	6111 – 8953	6.3 – 11	430 – 725	230.1	16 – 36
D276G	1147	2.6	35.3	25	Unknown
E279K	1872	3	36.5 – 75	39.7	Unknown
V299L	540 – 814	15.8 – 18	23.7	1036	4
F311L	480 – 1300	1.3	23	Unknown	Unknown
T315I	>6400 – >20,000	137 – >1000	697 – >10,000	1830	5 – 11
T315A	125	760	Unknown	Unknown	1.6
F317L	810 – 7560	7.4 – 18	39.2 – 91	100.7	1.1 – 4
F317V	500	NB	350	Unknown	10
M351T	880 – 4900	1.1 – 1.6	7.8 – 38	29.1	1.5
E355G	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown
F359V	1400 – 1825	2.2 – 2.7	91 – 175	38.6	4 – 10
V379I	1000 – 1630	0.8	51	NB	Unknown
L384M	674 – 2800	4	39 – 41.2	19.5	NB
L387M	1000 – 1100	2	49	Unknown	Unknown
H396R	1750 – 5400	1.3 – 3	41 – 55	33.7	4
H396P	850 – 4300	0.5 – 2	41 – 43	18.1	1.1
E459K	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	5
F486S	2728 – 9100	5.6	32.8 – 87	96.1	Unknown
Attainable plasma levels					
C <sub>min</sub>	2062 ± 1334	5.5 ± 1.4	1923 ± 1233	268 (30 – 1533)	64.3 ± 29.2
C <sub>max</sub>	4402 ± 1272	133 ± 73.9	2329 ± 772	392 (80 – 1858)	145.4 ± 72.6

## **DISCONTINUAZIONE TKI (TREATMENT-FREE REMISSION)**

### **Requisiti per la sospensione**

- **Obbligatori**
  - LMC in prima fase cronica
  - Possibilità di eseguire monitoraggio molecolare in IS con rapida consegna dei risultati
  - Paziente motivato
  - Paziente concorde ad eseguire monitoraggio molecolare più frequente. Mensile per i primi sei mesi, bimestrale dal 6° al 12° mese, successivamente trimestrale
- **Minimi**
  - Paziente in terapia di I linea o II linea SOLO in caso di intolleranza
  - Trascritti tipici (e13a2, e 14a2) che possono essere quantificati in IS
  - Durata di terapia con TKI > 5 anni (> 4 anni per TKI di II generazione)
  - Nessun fallimento di terapia precedente
- **Ottimali**
  - Durata di terapia con TKI > 5 anni
  - Deep Molecular Response > 3 anni se MR4
  - Deep Molecular Response > 2 anni se MR 4.5

## **GRAVIDANZA E PATERNITÀ**

### **Paternità**

Per i maschi che assumono imatinib, bosutinib, dasatinib o nilotinib non vi è aumento del rischio di anomalie congenite nella prole. I dati sono scarsi/assenti per ponatinib e asciminib, rispettivamente. Pertanto, gli uomini che pianificano la paternità non devono interrompere il trattamento con imatinib o TKI di II generazione.

### **Gravidanza**

Tutti i TKI, a causa del potere teratogeno, sono controindicati durante tutta la gravidanza.

In caso di gravidanza inaspettata, il trattamento con TKI deve essere interrotto durante il primo trimestre di gravidanza, non appena essa è confermata.

La terapia con interferone è sicura durante tutto il periodo di gravidanza e può essere utilizzata precocemente, in caso di alto burden di malattia, oppure per mantenere la risposta molecolare dopo la sospensione dei TKI (nelle pazienti che non soddisfano i criteri per la TFR), o in caso di perdita della risposta molecolare dopo sospensione dei TKI.

Dato il ridotto passaggio di imatinib e nilotinib attraverso la barriera placentare, questi farmaci possono essere utilizzati in caso di necessità dopo l'organogenesi (dopo la 15°-16° settimana di gestazione), dopo adeguata discussione sui rischi e benefici, considerando che in scheda tecnica l'uso dei TKI in gravidanza è sconsigliato. Tutti i TKI sono sconsigliati durante l'allattamento, a causa della mancanza di dati sul loro utilizzo nei bambini con età < 1 anno. L'interferone può essere utilizzato durante l'allattamento al seno.

**Table 2.** Therapy management during pregnancy in chronic myeloid leukemia patients, considering time from TKI therapy and tumor burden.

Initial <i>BCR-ABL</i> level at pregnancy confirmation	Pregnancy stage		After delivery
	First trimester until week 15 (early second trimester)	2nd–3rd trimester—from week 16 until delivery	
DMR; TKI >3years <i>BCR-ABL</i> ≤0.01%	No treatment if TFR criteria are met		Restart the same TKI if MMR is lost
DMR and TKI <3years <i>BCR-ABL</i> ≤0.01%	No treatment or IFN consideration		TKI switch if intolerant or MMR not restored within 6–12 months
MMR; <i>BCR-ABL</i> ≤0.1% >0.01%			
MMR2 <i>BCR-ABL</i> >0.1 ≤1%	Consider IFN <i>BCR-ABL</i> level at 15th week	If confirmed MR2/CHR loss Imatinib 400 mg Nilotinib 400 mg if resistant/intolerant to imatinib If TKI restarted monitor CBC monthly and <i>BCR-ABL</i> every 1–3 months as indicated	Restart/continue same TKI TKI switch if intolerant or optimal response lacking within 6–12 months
No MR2 and CHR <i>BCR-ABL</i> > 1–10%	IFN or no treatment if CHR remains <i>BCR-ABL</i> level and CBC at 15th week	Imatinib 400 mg Consider nilotinib 400 mg if resistant/intolerant to imatinib IFN if no TKI therapy is available	Continue the same TKI, check compliance and treatment tolerance TKI switch if intolerant or optimal response lacking within 6–12 months
No CHR <i>BCR-ABL</i> > 1–10%	IFN	Monitor CBC monthly and <i>BCR-ABL</i> every 1–3 months as indicated	

CBC, complete blood count; CHR, complete hematologic response; DMR, deep molecular response; IFN, interferon; MMR, major molecular response; TFR, treatment free remission; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

## TKI e interazioni farmacologiche

	Imatinib	Dasatinib	Nilotinib	Bosutinib	Ponatinib
<b>PPI</b>					
Omeprazolo, esomeprazolo, pantoprazolo	> Esposizione a imatinib	> Esposizione a dasatinib	< esposizione a nilotinib	< Esposizione a bosutinib	< Esposizione a bosutinib
<b>ANTIDIABETICI</b>					
Rosiglitazone	> Esposizione a rosiglitazone	No interazioni	> Esposizione a rosiglitazone	No interazioni	No interazioni
Pioglitazone	> Esposizione a Pioglitazone	> Esposizione a Pioglitazone	> Esposizione a Pioglitazone	No interazioni	No interazioni
Repaglinide	> Esposizione a repaglinide	> Esposizione a repaglinide	> Esposizione a repaglinide	No interazioni	No interazioni
<b>CALCIO-ANTAGONISTI</b>					
Verapamil, diltiazem	> Esposizione a imatinib	> Esposizione a dasatinib	> Esposizione a nilotinib	> Esposizione a bosutinib	> Esposizione a Verapamil
Nifedipina, amlodipina	> Esposizione a nifedipina e amlodipina	> Esposizione a nifedipina e amlodipina	> Esposizione a nifedipina e amlodipina	No interazioni	No interazioni
<b>STATINE</b>					
Simvastatina	> Esposizione a imatinib	> Esposizione a dasatinib	> Esposizione a simvastatina	> Esposizione a bosutinib	> Esposizione a simvastatina
Pravastatina	No interazioni	No interazioni	No interazioni	> Esposizione a pravastatina	> Esposizione a pravastatina
Atorvastatina	> Esposizione a imatinib	> Esposizione a dasatinib	> Esposizione a atorvastatina	No interazione	No interazione
Rosuvastatina	No interazioni	No interazioni	No interazioni	No interazione	> Tossicità di rosuvastatina
<b>BETA BLOCCANTI</b>					
Bisoprololo	> Esposizione a bisoprololo	> Esposizione a bisoprololo	> Esposizione a bisoprololo	No interazione	No interazioni
Atenololo	No interazioni	No interazioni	No interazioni	No interazioni	No interazioni
Carvedilolo	> Esposizione a imatinib	> Esposizione a dasatinib	> Esposizione a carvedilolo	> Esposizione a bosutinib	> Esposizione a carvedilolo
Metoprololo	> Esposizione a metoprololo	> Esposizione a dasatinib	> Esposizione a metoprololo	No interazioni	No interazioni
<b>ANTIARITMICI</b>					
Amiodarone	> Intervallo QT	> Intervallo QT	> Intervallo QT	> Esposizione a bosutinib	> Esposizione ad amiodarone

	Imatinib	Dasatinib	Nilotinib	Bosutinib	Ponatinib
<b>SSRI</b>					
Fluoxetina	> Esposizione a fluoxetina	> Intervallo QT	> Intervallo QT	No interazione	No interazione
Fluvoxamina	> Esposizione a fluvoxamina	-> intervallo QT	> Esposizione a fluvoxamina	No interazione	No interazione
Paroxetina	> Esposizione a paroxetina	> intervallo QT	> Esposizione a paroxetina	No interazione	No interazione
Citalopram	> Esposizione a citalopram	> Esposizione a citalopram	> Esposizione a citalopram	No interazione	No interazione
Sertralina	> Esposizione a sertralina	> Esposizione a sertralina	> Esposizione a sertralina	> Esposizione a bosutinib	No interazione
<b>SSNRI</b>					
Venlafaxina	> Esposizione a venlafaxina	> Intervallo QT	> Intervallo QT	No interazione	No interazione
Duloxetina	> Esposizione a duloxetina	No interazione	> Esposizione a duloxetina	No interazione	No interazione
<b>TRICICLICI E TETRACICLICI</b>					
Mirtazapina	> Esposizione a mirtazapina	> Esposizione a mirtazapina	> Esposizione a mirtazapina	No interazione	No interazione
Trimipramina	> Esposizione a trimipramina	> Intervallo QT	> Intervallo QT		
Amitriptilina	> Esposizione a amitriptilina	> Intervallo QT	> Intervallo QT	No interazioni	> Esposizione ad amitriptilina
<b>ANTIPISICOTICI</b>					
Aloperidolo	> Esposizione ad aloperidolo	> Intervallo QT	> Intervallo QT	> Esposizione a bosutinib	No interazione
Clozapina	> Esposizione a clozapina	> Esposizione a clozapina	> Esposizione a clozapina	> Esposizione a bosutinib	No interazione
Olanzapina	No interazione	No interazione	No interazione	No interazione	No interazione
Risperidone	> Esposizione a risperidone	> Intervallo QT	> Intervallo QT	No interazione	> Esposizione a risperidone
<b>ANTIEPILETTICI</b>					
Acido valproico	> Esposizione a imatinib	> Esposizione a dasatinib	> Esposizione a nilotinib	No interazione	No interazione
Fenitoina	< esposizione a imatinib	< esposizione a dasatinib	< esposizione a nilotinib	< esposizione a bosutinib	< esposizione a ponatinib
Carbamazepina	< esposizione a imatinib	< esposizione a dasatinib	< esposizione a nilotinib	< esposizione a bosutinib	< esposizione a ponatinib

## 24. NEOPLASIE MIELOPROLIFERATIVE PHILADELPHIA NEGATIVE

### 1) ERITROCITOSI

aumento di:

massa eritrocitaria

Hb > 16.5 g/dL (uomo); > 16 g/dL (donna)

Ht > 49% (uomo); > 48% (donna)

#### • PRIMITIVE:

- Policitemia vera
  - malattia neoplastica clonale **JAK2 mutazioni (96% V617F, 3% esone 12)**
- Eritrocitosi primitiva familiare e congenita
  - mutazione del recettore per EPO
  - mutazioni sconosciute

#### • SECONDARIE:

- acquisite → da aumentata produzione di EPO appropriata o inappropriata
- ereditarie → emoglobine anomale con alta affinità per O<sub>2</sub>
  - difetto di 2,3 bifosfoglicerato
  - metemoglobinemia congenita mutazioni nei geni "oxygen sensing pathway"
    - mutazione gene VHL (eritrocitosi Chuvash)
    - mutazioni PHD2
    - mutazioni HIF-2a

#### 1. Da iperproduzione appropriata di EPO

- permanenza in alta quota
- pneumopatie croniche
- cardiopatie cianogene (shunt dx-sx)
- sindromi da ipoventilazione (sindrome di Pickwick; apnee notturne)
- fumo

#### 2. Da iperproduzione inappropriata di EPO

- tumori secernenti EPO (carcinoma renale, carcinoma ovarico, carcinoma paratiroideo, emangioblastoma cerebellare, epatoma, leiomioma uterino, ecc)
- nefropatie con ipossia locale renale (rene policistico, idronefrosi, stenosi arteria renale)
- *Somministrazione esogena di EPO*
- *Somministrazione esogena di androgeni*

### ERITROCITOSI RELATIVE (*massa eritrocitaria normale, riduzione del volume plasmatico*)

- emoconcentrazione
- eritrocitosi relativa cronica (sindrome di Gaisböck, *eritrocitosi da stress*)  
Clinica: soggetti relativamente giovani, spesso ipertesi, spesso con problemi di nevrosi, fumatori (pz. meno giovani → complicanze tromboemboliche)

## 2) PIASTRINOSI (pst > 450 x 10<sup>9</sup>/L)

### • PIASTRINOSI PRIMITIVE

- Trombocitemia essenziale: età 30; 50-60 anni, incidenza (0,6-2,5/100.000 persone/anno)
  - o **JAK2V617F mutata 55%**
  - o **CALR (19p 13.2) mutata 15-24%**
  - o **MPL (1p34) mutata 4%**
  - o **Forme "triple negative"**
- Mielofibrosi (prefibrotica e overt)
- LMC
- Neoplasie mieloproliferative NAS
- Neoplasie mielodisplastiche/mieloproliferative

### • PIASTRINOSI SECONDARIE

- Fisiologiche
  - esercizio fisico, ipossia, ovulazione, gravidanza, parto, farmaci adrenergici
- Patologiche
  - splenectomia
  - malattie infettive acute
  - malattie infettive croniche (AR, colite ulcerosa)
  - neoplasie solide
  - sanguinamento acuto
  - dopo crisi emolitiche acute
  - carezza marziale
  - traumi ed interventi chirurgici

### • PIASTRINOSI FAMILIARI

## INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO

- Emocromo + formula, LDH, urato, creatinina, funzione epatica, bilancio marziale completo, indici di flogosi, ricerca BCR/ABL1 e ricerca mutazioni "driver" (JAK2V617F, CALR, MPL)
- Biopsia osteomidollare
- Ecografia addome completo
- Rx torace

## POLICITEMIA VERA

### DIAGNOSI

#### ESAMI DI I LIVELLO:

- Emocromo con formula leucocitaria al microscopio ottico
- Funzionalità epatica, renale
- LDH
- **Dosaggio eritropoietina**
- **Mutazione JAK2V617F (Test QUANTITATIVO) +/- mutazioni esone 12 gene JAK2**
- Ecografia addome, Rx torace

## CRITERI DIAGNOSTICI (WHO 2016)

Criteri	PV
<b>Criteri maggiori</b>	<b>1.</b> Hb >16,5 g/dL (uomini) o >16 g/dL (donne) o ematocrito >49% (uomini) o >48% (donne) <b>2.</b> Ipercellularità midollare trilineare (panmielosi) riscontrata alla biopsia ossea con megacariociti pleomorfici <b>3.</b> Presenza della mutazione JAK2V617F o esone 12 JAK2
<b>Criteri minori</b>	<b>1.</b> Valori di eritropoietina sierica inferiori al minimo dell'intervallo di riferimento

**Diagnosi di Policitemia Vera se presenti TUTTI e tre i criteri maggiori, o i PRIMI DUE maggiori ed il criterio minore.**

## TERAPIA

- **Basso rischio (età < 60 anni, non eventi trombotici precedenti):**
  - Salasso-terapia: Ht target < 45%
  - ASA 100 mg die (tutti)
  - Controllo dei fattori di rischio cardiovascolare

Nei pazienti a basso rischio, considerare terapia citoriduttiva in caso di: splenomegalia sintomatica o progressiva, leucocitosi progressiva (leucociti > 15.000/mmc), sintomi costituzionali, intolleranza a salassi, mancato controllo dell'Ht con > 6-8 salassi/anno, piastrinosi > 1,500,000/mmc, Total Symptom Score (TSS)  $\geq$  20 e/o prurito  $\geq$  5 per più di sei mesi nonostante salassi, ASA ed antiistaminici.

### Terapia disponibili:

#### Idrossiurea

**Ropeginterferon alpha2b:** indicato in pazienti con Policitemia Vera senza splenomegalia sintomatica. Dose iniziale raccomandata 100 mcg (o 50 mcg se associata ad altra terapia citoriduttiva). Aumentare la dose di 50 mcg ogni due settimane (contestuale riduzione delle altre terapie citoriduttive, se presenti), fino a raggiungere Ht < 45%, piastrine < 400.000/mmc, leucociti < 10.000/mmc. Mantenere il dosaggio ottenuto per almeno 1,5 anni. La massima dose raccomandata è di 500 mcg ogni 2 settimane. Mantenere salassi se necessario.

### Alto rischio (età $\geq$ 60 anni o precedente evento trombotico):

- Salasso-terapia (target Ht < 45%)
- ASA (tutti)
- Valutare in base a rapporto rischio/beneficio TAO/NAO se TEV pregresso
- Controllo dei fattori di rischio cardiovascolare
- Terapia citoriduttiva
  - **I LINEA** → IDROSSIUREA;
  - **II LINEA** → RUXOLITINIB 10 mg BID; IFN alpha (non disponibile); busulfano (pz anziani), (Pipobromano); Ropeginterferon alpha2B

## TROMBOCITEMIA ESSENZIALE

### DIAGNOSI

#### CRITERI DIAGNOSTICI (WHO 2016)

##### MAGGIORI

1. PIASTRINE  $\geq$  450.000/mmc
2. Biopsia osteomidollare con proliferazione megacariocitaria, con incremento megacariociti di grossa taglia, maturi con nuclei iperlobulati, non incremento della granulopoiesi o dell'eritrocitosi, fibrosi di grado 0-I
3. Assenza di criteri diagnostici per LMC BCR/ABL1+, PV, PMF, sindromi mielodisplastiche o altre neoplasie mieloidi
4. Presenza delle mutazioni JAK2V617, CALR (tipo 2 e tipo2), MPL

**CRITERIO MINORE:** presenza di marker clonale o esclusione di cause secondarie

La diagnosi di Trombocitemia Essenziale è posta in presenza di **TUTTI** e 4 i criteri maggiori, o se presenti i **PRIMI TRE** maggiori ed il criterio minore

### TERAPIA

Valutare rischio revised IPSET-T

Risk	Attributes	Management
Very low	Age ≤60 years, <i>JAK2</i> wild type, no prior thrombosis	Observation or low-dose aspirin, unless contraindicated*
Low	Age ≤60 years, <i>JAK2</i> V617F <sup>+</sup> , no prior thrombosis	Low-dose aspirin, unless contraindicated.* Twice-daily aspirin if cardiovascular risk factors present
Intermediate	Age >60 years, <i>JAK2</i> wild type, no prior thrombosis	Cytoreductive therapy plus low-dose aspirin, unless contraindicated*, or twice-daily aspirin without cytoreductive therapy if no cardiovascular risk factors present
High	Age >60 years and <i>JAK2</i> V617F <sup>+</sup> , or prior thrombosis history regardless of other factors	Cytoreductive therapy plus low-dose aspirin, unless contraindicated*

\*Aspirin is generally contraindicated in the presence of acquired von Willebrand's disease.

Considerare terapia citoriduttiva se piastrinosi > 1.500.000/mmc a rischio di sanguinamento o con aVWS (RcO < 30%)

Terapia citoriduttiva:

- **I LINEA:** IDROSSIUREA;
- **II LINEA** → IFN alfa (non disponibile); Anagrelide; possibile associazione idrossiurea-anagrelide

## MIELOFIBROSI

### MIELOFIBROSI PREFIBROTICA

#### CRITERI DIAGNOSTICI (WHO 2016)

- **MAGGIORI**
  1. Proliferazione ed atipia megacariociti; assenza di fibrosi >1, cellularità incrementata, proliferazione granulocitaria e spesso eritropoesi ridotta
  2. Assenza di LMC, PV, TE, MDS o altre neoplasie mieloidi
  3. Presenza di mutazioni di *JAK2*V617F, *MPL*, *CALR* (tipo 1 e tipo 2) o altro marker clonale
- **MINORI** (almeno 1)
  1. Anemia
  2. Leucocitosi ≥ 11.000/mmc
  3. Splenomegalia palpabile
  4. Incremento LDH

La diagnosi richiede TUTTI e tre i criteri maggiori ed almeno 1 criterio minore

#### TERAPIA

Valutare rischio IPSET-T. Anagrelide controindicata.

## MIELOFIBROSI

#### CRITERI DIAGNOSTICI (WHO 2016)

- **MAGGIORI**
  1. Proliferazione ed atipia dei megacariociti, fibrosi ≥ 2
  2. Assenza di LMC, PV, TE, MDS o altre neoplasie mieloidi
  3. Presenza di mutazioni di *JAK2*V617F, *MPL*, *CALR* (tipo 1 e tipo 2) o altro marker clonale o assenza di fibrosi reattiva

- **MINORI**
  1. Anemia
  2. Leucocitosi  $\geq 11.000/\text{mmc}$
  3. Splenomegalia palpabile
  4. Incremento LDH
  5. Leucoeritroblastosi
  - 6.

La diagnosi richiede la presenza di TUTTI e TRE i criteri maggiori e di almeno un criterio minore

## **MIELOFIBROSI POST-POLICITEMIA VERA**

### **CRITERI DIAGNOSTICI**

#### **Criteri necessari:**

1. precedente diagnosi di PV sec WHO
2. Fibrosi midollare grado 2-3 (su una scala di 0-3) o 3-4 (su scala 0-4)

#### **Criteri aggiuntivi (necessari 2):**

1. Anemia o perdita sostenuta del requisito per salasso-terapia (in assenza di tp citoriduttiva) o trattamento citoriduttivo per l'eritrocitosi
2. Leucoeritroblastosi periferica
3. Splenomegalia progressiva (aumento della splenomegalia palpabile ad almeno 5 cm dal margine costale sin) o comparsa di una splenomegalia palpabile
4. Almeno un sintomo costituzionale tra calo ponderale  $>10\%$  in 6 mesi, sudorazioni notturne, febbre inspiegabile ( $>37.5^{\circ}\text{C}$ )

## **MIELOFIBROSI POST-TROMBOCITEMIA ESSENZIALE**

### **CRITERI DIAGNOSTICI**

#### **Criteri necessari:**

1. precedente diagnosi di TE sec WHO
2. Fibrosi midollare grado 2-3.

#### **Criteri aggiuntivi (necessari 2):**

1. Riduzione di Hb di almeno 2 grammi/dl rispetto al valore di riferimento
2. Leucoeritroblastosi periferica
3. Splenomegalia progressiva (aumento della splenomegalia palpabile ad almeno 5 cm dal margine costale sin) o comparsa di una splenomegalia palpabile
4. Aumento LDH
5. Almeno un sintomo costituzionale tra calo ponderale  $>10\%$  in 6 mesi, sudorazioni notturne, febbre inspiegabile ( $>37.5^{\circ}\text{C}$ )

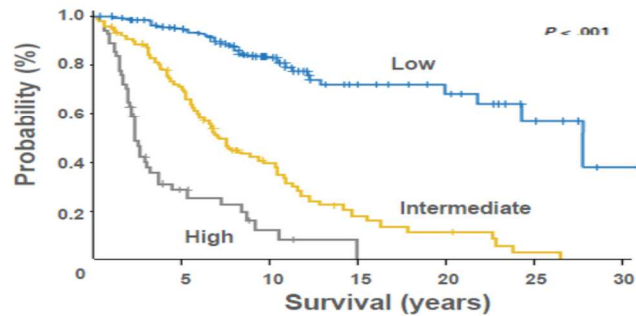
### **SCORE PROGNOSTICI**

- IPSS (da valutare alla diagnosi): 4 categorie di rischio (basso, intermedio-1, intermedio-2, alto) in base ai seguenti parametri: età  $> 65$  anni, Hb  $< 10$  g/dl, leucociti  $> 25.000/\text{mmc}$ , blasti circolanti  $\geq 1\%$ , presenza di sintomi costituzionali
- DIPSS: (da valutare durante il follow-up): 4 categorie di rischio (basso, intermedio-1, intermedio-2, alto) in base ai seguenti parametri: età  $> 65$  anni, Hb  $< 10$  g/dl, leucociti  $> 25.000/\text{mmc}$ , blasti circolanti  $\geq 1\%$ , presenza di sintomi costituzionali
- MIPSS-70 (da valutare in caso di pz  $<70$  anni):

Variables	Weighted value
Hb <100g/L	1
WBC >25x10 <sup>9</sup> /L	2
PLT <100x10 <sup>9</sup> /L	2
PB blasts ≥2%	1
Constitutional Symptoms	1
Grade ≥2 BM fibrosis	1
Absence CALR Type1	1
HMR category*	1
≥2 HMR mutations	2

\* HMR category= any mutation in: ASXL1, EZH2, SRSF2, IDH1/2

Risk category	Score	OS (y)	HR
Low	0-1	27.7	1
Intermediate	2-4	7.1	5.5 (3.8-8.0)
High	≥5	2.3	16.0 (10.2-25.1)



Vannucchi et al. J Clin Oncol. 2018 Feb 1;36(4):310-318

- MYSEC-PM per mielofibrosi post-PV e mielofibrosi post-TE • [www.mysec-pm.eu](http://www.mysec-pm.eu)

## TERAPIA

L'approccio terapeutico alla mielofibrosi deve tenere conto del rischio di malattia e delle manifestazioni della malattia.

Pazienti a basso rischio (IPSS, DIPSS, MYSEC, MIPSS-70) e asintomatici: **watch&wait**

Se anemia considerare eritropoietina (se epo endogena < 300), danazolo, supporto trasfusionale.

Pazienti a rischio IPSS intermedio-1:

- Terapia dell'anemia (epo, danazolo, supporto trasfusionale, studi clinici)
- Splenomegalia sintomatica: ruxolitinib 20 mg BID (se PLT > 100.000) con conseguenti aggiustamenti della dose se tossicità ematologica (conta piastrinica); controllo ecografia addome a + 3 e + 6 mesi. Se dopo sei mesi di terapia non risposta splenica e/o persistenza di anemia trasfusione dipendente, considerare terapia di seconda linea.
- Per i pazienti < 70 anni, eseguire NGS per valutare presenza di mutazioni ad alto rischio (ASXL1, EZH1, IDH) → se presenti, paziente candidabile a trapianto allogenico (utilizzare score MTSS per calcolo del rischio di TRM). In pazienti candidati a trapianto, utilizzare ruxolitinib come bridge per ridurre la splenomegalia. Necessaria ferrochelazione se emocromatosi secondaria.

Pazienti a rischio intermedio-2 o alto:

- Splenomegalia sintomatica:
  - Ruxolitinib 20 mg BID (se PLT > 100.000) con conseguenti aggiustamenti della dose se tossicità ematologica (conta piastrinica); controllo ecografia addome a + 3 e + 6 mesi. Se dopo sei mesi di terapia non risposta splenica e/o persistenza di anemia trasfusione dipendente, considerare terapia di seconda linea.
  - Fedratinib: 400 mg die. In indicazione per il trattamento della splenomegalia e dei sintomi correlati alla mielofibrosi in I linea o in pazienti trattati precedentemente con JAK-inibitori. Controindicato se piastrine < 50.000/mmc e/o ANC < 1000/mmc. I livelli di tiamina (vitamina B1) devono essere valutati prima di iniziare il trattamento e periodicamente durante la terapia (mensilmente per i primi tre mesi, ogni tre mesi successivamente). Correggere i deficit di tiamina prima di iniziare il trattamento. Nel sospetto di encefalopatia, interrompere il trattamento.
  - Trapianto allogenico (utilizzare score MTSS per calcolo del rischio di TRM). In pazienti candidati a trapianto, utilizzare ruxolitinib come bridge per ridurre la splenomegalia. Necessaria ferrochelazione se emocromatosi secondaria.

Ferrochelazione necessaria ed efficace in tutti i pazienti con mielofibrosi in supporto trasfusionale ed emocromatosi secondaria.

MOMELOTINIB. Dose iniziale 200 mg die, attualmente disponibile programma EAP in II linea in pazienti anemici.

## RACCOMANDAZIONI PER LA TERAPIA CON RUXOLITINIB

- Screening infettivologico: HBV (se HBsag o anti-HBc ab positivo → HBV DNA); HCV: se positivo HCV RNA; HIV, VZV, TBC (Mantoux o Quantiferon), HSV 1 e 2, Toxo, CMV, EBV.

Profilassi primaria:

- Vaccinazione anti-pneumococco in soggetti a rischio; vaccinazione SARSCoV2
- Quantiferon positivi: isoniazide 5 mg/kg/die per 6-9 mesi (dopo alcuni mesi di terapia con isoniazide iniziare Ruxolitinib)

- HBV e HCV positivi: HBsAg positivi: se HBV-DNA non dosabile lamivudina, se HBV-DNA dosabile entecavir/tenofovir; HBcAb positivi monitoraggio ALT mensile e HBsAg e anti-HBs trimestrale, se aumento ALT e sieroconversione dosare HBV-DNA, se rilevabile iniziare profilassi

Profilassi secondaria:

- Se pregressa infezione virale (es VZV) profilassi con aciclovir 400 mg x 2 die (rischio riattivazione HZV 10%!)

## 25. LEUCEMIA MIELOMONOCITICA CRONICA

### DEFINIZIONE

Patologia neoplastica caratterizzata da monocitosi periferica persistente, displasia ed elevato rischio di trasformazione in leucemia mieloide acuta. Classificata dalla WHO nell'ambito delle neoplasie mieloproliferative/mielodisplastiche

### CRITERI DIAGNOSTICI (WHO 2016)

1. Monocitosi persistente  $\geq 3$  mesi: monociti  $\geq 1000/\text{mmc}$  e  $\geq 10\%$
2. Esclusione LMC BCR/ABL1 positiva, MPN Ph' negative (casi di MPN, soprattutto mielofibrosi si possono accompagnare a monocitosi periferica)
3. Esclusione dei riarrangiamenti di FIP1L1/PDGFRalpha, riarrangiamenti di PDGFRbeta (ETV6/PDGFRB) o altri riarrangiamenti evidenziabili in citogenetica convenzionale), BCR/FGFR1, PCM1-JAK2, nei casi con associata ipereosinofilia
4.  $< 20\%$  di blasti o blasti equivalenti (mieloblasti, monoblasti, promonociti) nel sangue periferico e aspirato midollare
5. Displasia  $\geq 10\%$  in una o più linee mieloidi
6. Se displasia assente o minima, presenza di anomalia citogenetica clonale o molecolare (TET2, ASXL1, SRSF2, SETBP1)

### CLASSIFICAZIONE

Tre categorie (WHO 2016) in base alla percentuale di blasti circolanti e midollari:

1. CMML-0: blasti midollari  $< 5\%$ ; blasti periferici  $< 2\%$
2. CMML-1: blasti midollari 5-9%; blasti periferici 2-4%
3. CMML-2: blasti midollare 10-19% o presenza di corpi di Auer; blasti periferici 5-19% o presenza di corpi di Auer.

Due categorie FAB in base alla conta leucocitaria:

1. MDS-CMML: leucociti  $< 13.000/\text{mmc}$
2. MPN-CMML: leucociti  $\geq 13.000/\text{mmc}$

### MUTAZIONI SOMATICHE

### STRATIFICAZIONE PROGNOSTICA

- IPSS E R-IPSS: non adeguati perché prendono in considerazione solo la variante displastica
- MD Anderson Prognostic Scoring System (MDAPS): specifico per LMMC. Considera le seguenti variabili: Hb  $< 12$  g/dl, cellule mieloidi immature circolanti, linfociti  $> 2.5 \times 10^9/\text{L}$ , blasti midollari  $\geq 10\%$
- Global MDAPS: età, PS, piastrinopenia, anemia, incremento blasti midollari, leucocitosi, anomalie cromosoma 7 o cariotipo complesso, dipendenza trasfusionale
- CMML specific prognostic scoring system (CPPS):

Table 3. CPSS: Variables and scores used for predicting likelihood of survival and leukemic evolution in the individual patient with CMML

Variable	Variable scores		
	0	1	2
WHO subtype	CMML-1 blasts (including promonocytes) <5% in the PB and <10% in the BM	CMML-2 blasts (including promonocytes) from 5% to 19% in the PB and from 10% to 19% in the BM, or when Auer rods are present irrespective of blast count	—
FAB subtype	CMML-MD (WBC count <13 × 10 <sup>9</sup> /L)	CMML-MP (WBC count ≥13 × 10 <sup>9</sup> /L)	—
CMML-specific cytogenetic risk classification*	Low	Intermediate	High
RBC transfusion dependency†	No	Yes	—

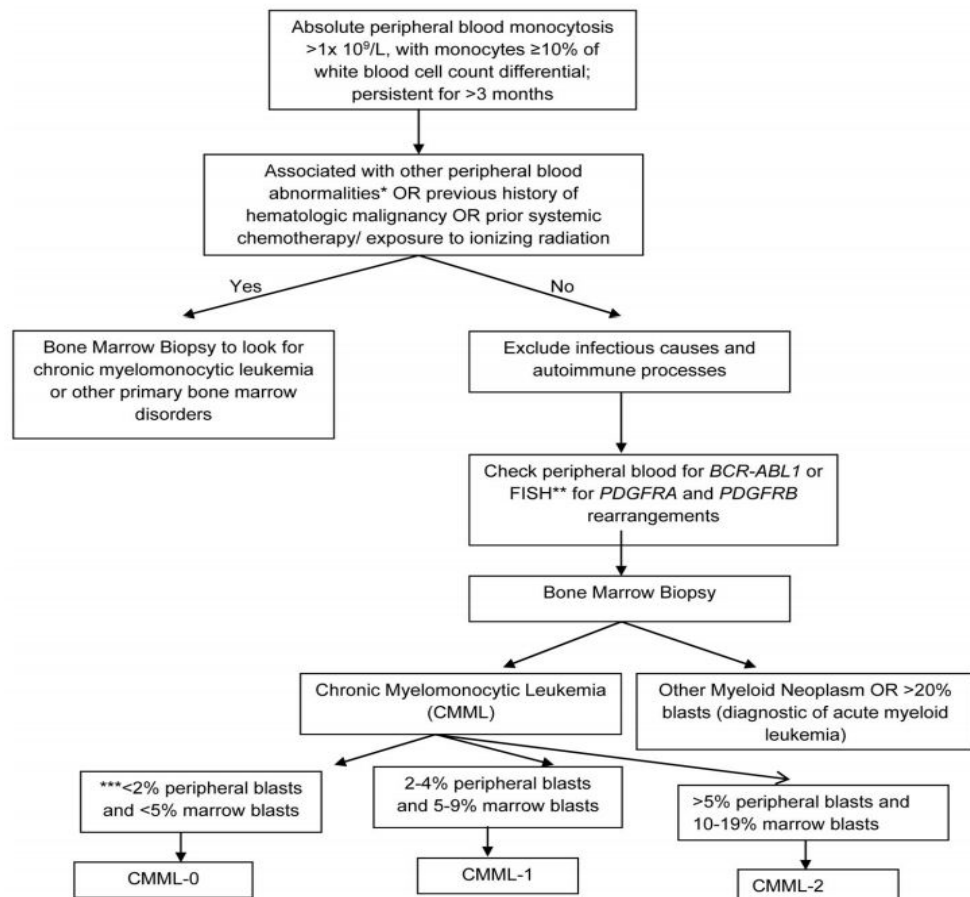
**Risk Groups:**

Low = 0                      Interm-1 = 1                      Interm-2 = 2-3                      High = 4-5

*Such et al. Blood 2013; 121(15): 3005-3015*

Low: NK; -Y  
 Int: non low & non High  
 High: -7, +8, complex

**WORK-UP DIAGNOSTICO**



- Esami ematici completi (indici di flogosi, assetto vitaminico e stato del ferro),
- Immunofenotipo su sangue periferico: determinazione CD14 e CD16

Monocyte-subset	Defining phenotype	CMML	Typical relative frequency in: MDS or MPN	Reactive BM
Classical (MO1)	CD14 <sup>high</sup> /CD16 <sup>-</sup>	≥94%	70-97%	<94%
Intermediate (MO2)	CD14 <sup>high</sup> /CD16 <sup>+</sup>	<20%	5-20%	5-15%
Non-classical (MO3)	CD14 <sup>dim</sup> /CD16 <sup>+</sup>	<5%	5-10%	5-20%

\*Data refer to published results presented in references #125 through #132. CMML: chronic myelomonocytic leukemia; MDS: myelodysplastic syndrome; MPN: myeloproliferative neoplasm; BM: bone marrow.

- Ricerca BCR/ABL1, mutazione JAK2V617F con determinazione carica allelica
- Se ipereosinofilia: ricerca riarrangiamenti FIP1L1/PDGFRalpha, riarrangiamenti di PDGFRbeta, BCR/FGFR1 (casi selezionati), PCM1-JAK2 (casi selezionati)
- Ricerca mutazione KIT D816V nei casi con associata mastocitosi
- NGS: in casi selezionati, quando diagnosi morfo/istologica difficile, pazienti giovani candidabili a TMO
- Valutazione midollare
  - Esame morfologico: Valutazione displasia e conta dei blasti (mieloblasti, promonociti e monoblasti)
  - Citogenetica: positiva in circa 30% dei casi, valore prognostico
  - Esame istologico

## TERAPIA

Ipometilanti (5-azacitidina) nelle forme displastiche;

Idrossiurea nelle forme proliferanti se leucocitosi progressiva, splenomegalia sintomatica

ESA se Hb < 10 g/dl e EPO endogena < 300

Trapianto allogenico in pazienti giovani

## 26. MASTOCITOSI

### DEFINIZIONE

Proliferazione clonale di mastociti atipici che si accumulano in organi e tessuti

L'atipia dei mastociti è:

- Morfologica: forme fusate, forme ipergranulati, atipie nucleari, forme blastiche
- Immunofenotipica: espressione aberrante di CD11, triptasi, CD25, CD2, CD30

### Classificazione WHO 2016

- Mastocitosi cutanea
  - Orticaria pigmento
  - Mastocitosi cutanea diffusa
  - Mastocitoma cutaneo
- Mastocitosi sistemica
  - Mastocitosi sistemica indolente (incluso forma midollare)
  - Mastocitosi sistemica smoulderling
  - Mastocitosi sistemica con malattia ematologica associata
  - Mastocitosi sistemica aggressiva
  - Leucemia mastcellule
- Sarcoma mastcellulare

### MASTOCITOSI CUTANEA

Identificazione degli aggregati di mastociti nella cute. Le lesioni cutanee si manifestano sotto forma di macule e/o papule di colore rosso-giallastro (lesioni più recenti), di colore brunastro (lesioni di più vecchia data), localizzate al tronco ed agli arti, con risparmio del volto e a distribuzione simmetrica.

## MASTOCITOSI SISTEMICA

La diagnosi si basa sull'identificazione del **criterio maggiore** e di **almeno un criterio minore**, oppure in presenza di **almeno tre criteri minori**.

**Criterio maggiore:** aggregati multifocali densi di mastociti (> 15 cellule per aggregato) identificabili in midollo osseo, o altri organi extracutanei.

### Criteri minori:

- In sezioni di midollo osseo o altro organo extracutaneo:
  - > 25% dell'infiltrato a fusata atipica, oppure
  - > 25% dei mastociti del mieloaspirato atipici o immaturi
- Identificazione della mutazione KIT D816V nel midollo osseo, sangue periferico o altro organo extracutaneo
- Espressione di CD25, con o senza CD2
- Triptasi sferica > 20 ng/mL

La classificazione dei diversi sottotipi di mastocitosi sistemica si basa sull'identificazione dei segni di interessamento d'organo (**B findings**) e dei segni di compromissione d'organo (**C findings**).

### B findings:

- Elevato burden tumorale (infiltrato di mastociti > 30%)
- Segni di mielodisplasia o mieloproliferazione (tuttavia non ancora sufficienti per porre diagnosi di MPN o MDS)
- Epatomegalia senza insufficienza epatica, splenomegalia senza ipersplenismo, linfadenomegalie

### C findings:

- Citopenie periferiche (Hb < 10 g/dL, ANC < 1000/mmc, PLT < 100.000/mmc)
- Epatomegalia con insufficienza epatica
- Splenomegalia con ipersplenismo
- Malassorbimento per infiltrazione del piccolo intestino
- Osteoporosi con o senza fratture patologiche

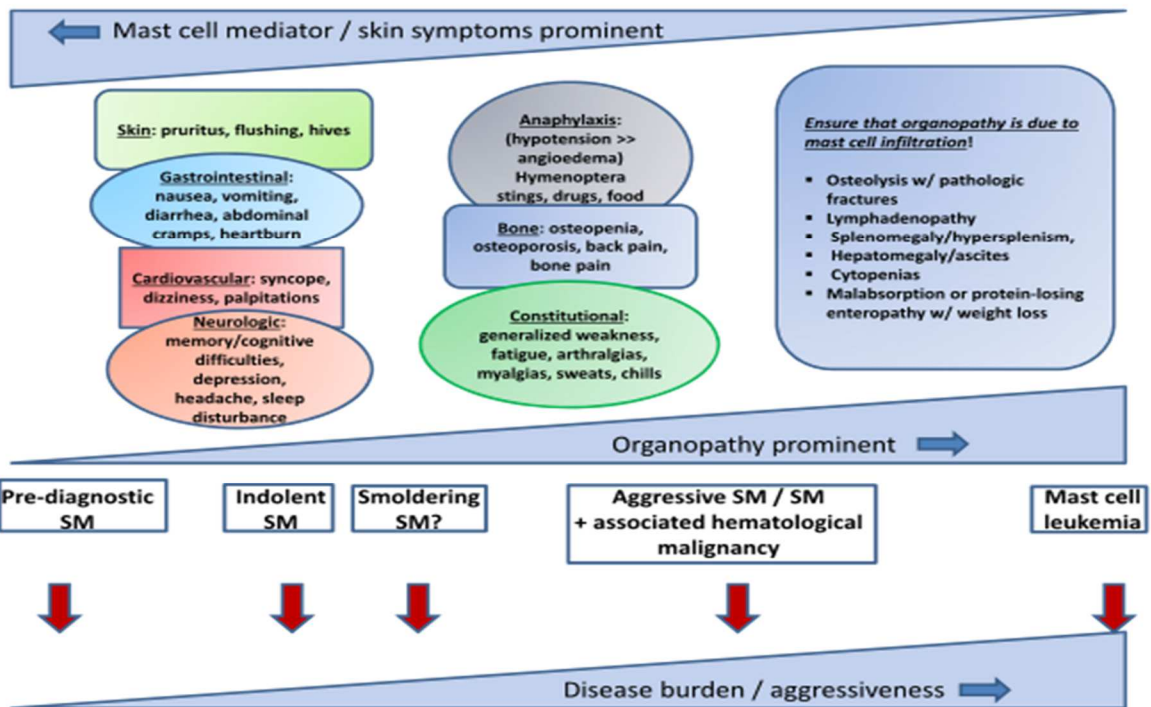
Sulla base della presenza o meno di queste caratteristiche, si possono distinguere i vari sottotipi clinici:

1. **Mastocitosi sistemica indolente:** sono soddisfatti i criteri diagnostici per mastocitosi sistemica, burden tumorale modesto, C findings assenti, non si associa a malattia ematologica
2. **Mastocitosi sistemica midollare:** forma di mastocitosi sistemica indolente limitata al midollo osseo
3. **Mastocitosi sistemica smouldering:** soddisfatti i criteri per mastocitosi sistemica; burden tumorale elevato; presenza di almeno 2 B findings; non si associa a malattia ematologica
4. **Mastocitosi sistemica con malattia ematologica associata:** assolve sia ai criteri della mastocitosi sistemica che della malattia ematologica (CMML, MPN, MDS, LNH, MM)
5. **Mastocitosi sistemica aggressiva:** assolve ai criteri della mastocitosi sistemica; presenza di almeno 1 C finding; infiltrato mastocitario nel mieloaspirato < 20% della quota nucleata
6. **Leucemia mastocellulare:** forma leucemica della mastocitosi sistemica: infiltrato mastocitario nel sangue midollare > 20% della quota nucleata

## DIAGNOSI

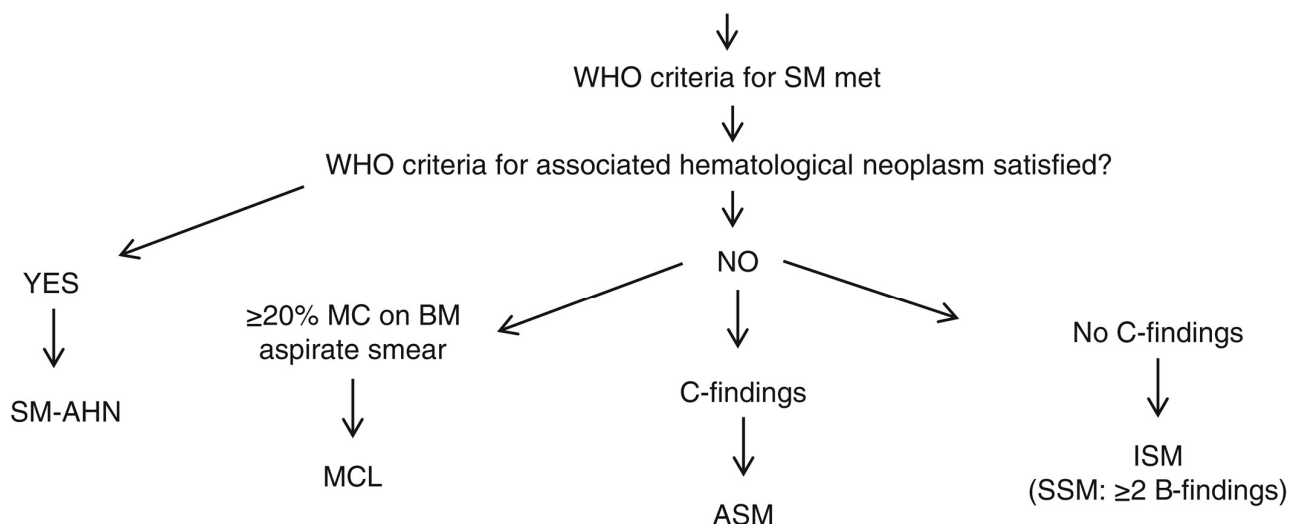
Il sospetto diagnostico, in assenza di lesioni cutanee tipiche, in base a:

- Storia di anafilassi
- Flushing
- Osteoporosi (soprattutto soggetti maschi giovani)
- Ulcere gastrointestinali
- Dolore addominale cronico



## Diagnostic algorithm for systemic mastocytosis

- Serum tryptase level
- Bone marrow biopsy:
  - Tryptase and CD25 immunohistochemistry
  - Flow cytometry for MC CD25 expression if IHC indeterminate
- Molecular testing for *KITD816V* mutation (bone marrow, blood or other lesional specimen)
- *FIP1L1-PDGFR*A screening if eosinophilia present – bone marrow or blood



## TERAPIA

### PREVENZIONE/CONTROLLO DEI SINTOMI

Table III. Pharmacological therapies for symptom control (Tefferi & Pardanani, 2004; Akin & Gotlib, 2017).

Symptom	Treatment ladder	Drug class	Specific drugs/doses
Pruritus, flushing	First line	H1-antagonist	Cetirizine, 5–10 mg/day Fexofenadine, 60 mg BID or 180 mg/day Hydroxyzine, 25 mg q 6 h
	Second line	Leukotriene antagonist	Montelukast, 10 mg/day Zafirlukast, 20 mg BID
	Third line	Nonsteroidal anti-inflammatory drug	Aspirin
	Third line	Psolaren plus UVA photochemotherapy	
Abdominal pain, cramping, diarrhoea, heartburn, nausea, vomiting	Fourth Line	Omalizumab	150 mg SC every 2 or 4 weeks
	First line	H2-antagonist	Ranitidine, 150 mg BID Famotidine, 10 mg BID Cimetidine, 400 mg BID
	Second line	Proton pump inhibitor	Omeprazole, 20 mg/day Pantoprazole, 40 mg/day Rabeprazole, 20 mg/day
	Third line	Cromolyn	Sodium Cromolyn 100–200 mg QID 30 min before meals and bedtime
Fourth line	Fourth line	Corticosteroid	Prednisone, 0.5–1 mg/kg/day starting dose; taper feasible based on response/tolerance
	First line	H1- and H2-antagonist	As above
	Second line	Sodium cromolyn	As above
	First line	Epinephrine	As per standard dosing
Recurrent hypotension	Second line	H1- and H2-antagonists	As above
	Third line	Corticosteroid	Prednisone (as above)
	Fourth line	Cytoreductive therapy (IFN- $\alpha$ or 2-CdA)	As per standard dosing
	Osteoporosis	First line	Bisphosphonate
Second line		Cytokine/immunomodulatory drug	IFN- $\alpha$ , starting dose, 1–3 million units (mu) SC 3 $\times$ per week; target dose, 3–5 mu SC 3–5 $\times$ per week
Third line		Purine nucleoside analogue	2-CdA, 5 mg/m <sup>2</sup> IV $\times$ 5 days every 4–8 weeks

### CONTROLLO DELLA MALATTIA

MIDOSTAURINA: 100 mg due volte al giorno fino a progressione/tossicità inaccettabile

CLADRIBRINA: 0.13 mg/kg per 5 giorni per 4-6 cicli ogni 1-2 mesi

IMATINIB 400 mg die (non efficace nelle forme con mutazione KIT D816V)

### FOLLOW-UP

Mastocitosi indolente/smoulderling: visita ematologica ogni 4/6 mesi, con esami ematici e dosaggio triptasi sieriche; MOC femorale e vertebrale ogni 18-24 mesi; indagini radiologiche (Rx scheletro) in caso di dolore osseo per documentare eventuali aree di osteolisi/fratture patologiche.

Mastocitosi con malattia ematologica associata: segue il follow-up della patologia ematologica associata, trattamento in base alla patologia prevalente; indicazioni per prevenzione/controllo episodi di degranulazione mastocitaria.

## 27. ANEMIA EMOLITICA AUTOIMMUNE

### DEFINIZIONE

**ANEMIA EMOLITICA AUTOIMMUNE:** AutoAb diretti verso antigeni superficiali dei globuli rossi, associata a test di coombs diretto (DAT) positivo

**ANEMIA EMOLITICA AUTOIMMUNE DAT NEGATIVA:** 5-10% emolisi evidente, DAT negativa (LDH aumentato, aptoglobina consumata, test positivi solo con tecniche più sensibili di secondo livello, e/o risposta a terapia steroidea), dopo aver escluso cause di emolisi ereditarie o acquisite

DD: anemie emolitiche ereditarie da difetti di membrana o difetti enzimatici/ malattia di Wilson/ M. Gaucher/ EPN, assunzione di farmaci, cause meccaniche

**ANEMIA EMOLITICA AUTOIMMUNE SEVERA:** Hb < 8 g/dl (sintomatica, valore di Hb instabile)

**ANEMIA EMOLITICA SECONDARIA** se presente un disordine sottostante oppure anemia emolitica farmaco indotta

**ANEMIA EMOLITICA AUTOIMMUNE CALDA -Warm AIHA (wAIHA)-** 50-70% dei casi, DAT positivo per IgG (raramente IgA), a volte debole attivazione del complemento

**ANEMIA EMOLITICA AUTOIMMUNE FREDDA -Cold agglutinin disease (CAD) AIHA-**

20-25% dei casi, DAT positivo per C3d (+ eventuale debole positività per IgG) + crioagglutinine ad alto titolo (IgM).

**COLD AGGLUTININ SYNDROME (CAS) AIHA,** DAT positivo per C3d (+ eventuale debole positività per IgG) + crioagglutinine ad alto titolo (IgM) in associazione a disordine sottostante (infezione, mal autoimmune, neoplasia, malattia linfoproliferativa)

**PAROXYSMAL COLD HEMOGLOBINURIA (PCH)** Donath-Landsteiner test positivo, IgG che si legano ai GR e fissano il complemento a basse temperature, ma causano severa emolisi intravascolare a 37°

**AIHA MISTA** DAT positive per C3d e IgG, + agglutinine a freddo

## CLASSIFICAZIONE:

	Autoantibody characteristics			DAT positivity	In vivo hemolysis (RBC sequestration)
	Class	Optimal T of reaction (range)	Specificity		
1. <b>Warm AIHA</b> <span style="color: red;">60-70%</span>	IgG (possible complement fixation, IgG1 and IgG3)	37°C (0-40)	Rh system	IgG or IgG+ (weak) C	Extravascular (spleen)
2. <b>Cold AIHA</b>					
2a. <b>Cold agglutinin disease (CAD)</b> <span style="color: red;">20-25%</span>	IgM (common complement fixation)	4°C (4-34)	I/i system	C	Intravascular and extravascular (liver/spleen)
2b. <b>Paroxysmal Cold Hemoglobinuria (PCH)</b> <span style="color: red;">1-5%</span>	IgG (common complement fixation)	Reacts at 4°C and hemolyses at 37°C	P antigen	Positive Donath-Landsteiner test	Intravascular and extravascular
3. <b>Mixed AIHA</b> <span style="color: red;">5-10%</span>	warm IgG and cold IgM	4°C and 37°C		IgG+high titer cold IgM	Extravascular/ Intravascular (spleen /liver)

### 1. CALDE: DAT IgG +

IgG (raramente IgA) policlonali che agiscono a T° calde, 37 gradi (range termico: 0-40°)

30%: debole attivazione del Complemento (IgG1 e IgG3 possono attivare il complemento)

Emolisi spesso EXTRAvascolare **splenica (ADCC)**

!!! ATIPICA:

- WARM IgM: gravi e fatali perchè difficili da diagnosticare (si riscontra DAT positivo per Complemento oppure DAT negativo), grave emolisi intravascolare
- IgA: DAT negativa se non si usa il test monospecifico per IgA

### 2. FREDDE -CAD-: DAT C3d + e autoagglutinazione a 20° +

IgM clonale o oligoclonale,

Ampio range termico (4-34°): più pericolose se IgM si attivano a T > 30° poiché sono temperature che si verificano in periferia (mani, piedi, punta del naso)

Se IgM si attivano a basse temperature gli episodi di emolisi sono più rari (es. bagno in acqua gelida in estate)

Meccanismi Emolisi:

- *Agglutinazione diretta del GR* mediata da IgM
- *Attivazione del Complemento*: IgM si lega al GR e attiva il complemento. Si verifica emolisi intravascolare o extravascolare tramite due meccanismo complemento mediati  
Intravascolare: formazione del MAC sulla superficie del GR che determina distruzione del globulo rosso (emolisi massiva, LDH più elevato). *In acuto: emolisi fino a 200 ml di sangue in un'ora*  
Extravascolare: il frammento C3b del complemento si lega alla membrana del globulo rosso determinando emolisi extravascolare con sede epatica (fagocitosi epatica del globulo rosso legato al C3b)

Le recidive si possono verificare anche dopo episodi infettivi per attivazione del complemento

Spesso l'anticorpo IgM, dopo aver attivato il complemento, si stacca dal GR ("va a fare danni da un'altra parte"), per questo motivo il DAT monospecifico per IgM può risultare negativo

### 3. PCH

IgG che si legano ai globuli rossi e fissano il complemento a basse temperature ma causano severa emolisi intravascolare a 37° (necessario Donath-Landsteiner test). Tipica dei bambini, post infettiva

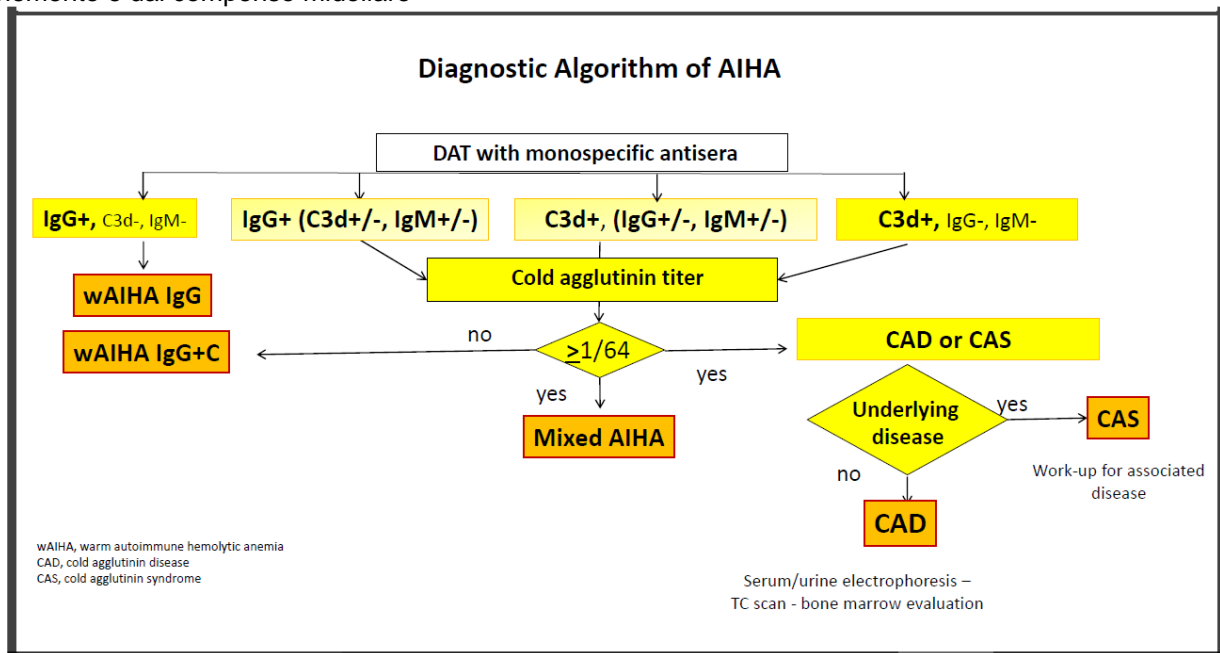
### 4. MISTA

Caratteristiche sia delle forme calde che fredde: DAT positivo per IgG + C + presenza di crioagglutinine o test di autoagglutinazione a 20° positivo. Crioagglutinine ad elevato titolo. Range termico 4-37°, emolisi intravascolare ed extravascolare (splenica/epatica)

AEA ATIPICHE:

- DAT negative
- IgA mediate: ci vuole test monospecifico per IgA
- Warm IgM: molto gravi

La GRAVITA' dell'anemia dipende dal tipo di Ab, dalla temperatura a cui si attiva, dalla capacità di fissare il complemento e dal compenso midollare



## ALGORITMO DIAGNOSTICO AEA:

Chiedo DAT e test di autoagglutinazione a 20°. Se DAT positivo eseguo test monospecifico:

IgG + C3d -: warm AIHA

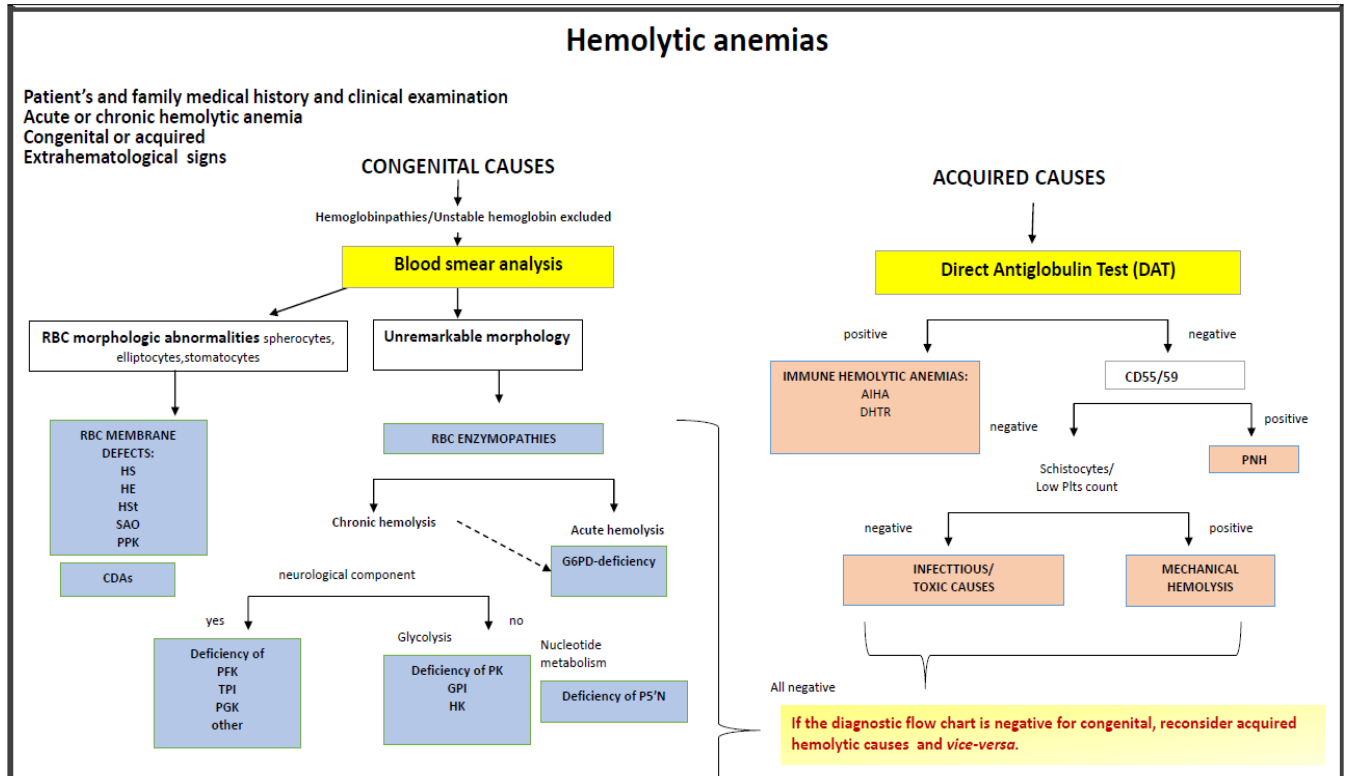
IgG - C3d +: richiedo crio agglutinine e titolo:

- Se titolo crioagglutinine > 1/64 CAD/CAS

IgG + C3d +: richiedo crio agglutinine e titolo:

- Se titolo crioagglutinine > 1/64 mista
- Se < 1/64 warm IgG + C (forma calda con debole attivazione del complemento)

## DIAGNOSI DIFFERENZIALE



## INQUADRAMENTO:

- Anamnesi:

Familiare per anemia congenita

Farmaci, sostanze tossiche

Infezioni/Vaccinazioni recenti

Trasfusioni precedenti

Protesi valvolari

Comorbidità, gravidanza

- EO + sintomi B

- Esami:

- Emocromo con striscio (escludere forme ereditarie congenite, microangiopatie trombotiche)

- Indici di emolisi:

**RETICOLOCITI** in valore assoluto = indice del compenso midollare

(BMRI= ret x hb paziente/Hb normale. Se < 121 reticolocitosi inadeguata)

**APTOGLOBINA**

**LDH** = indice di emolisi ("quanto distrugge")

**BILIRUBINA TOT E FRAZIONATA**

**TEST di COOMBS** polispecifico, se positivo eseguire test con antisieri monospecifici (Legnano: test polispecifico, se positivo si esegue il monospecifico per IgG e C3d)

Se **NEGATIVO**: possibile falso neg per Ab a basso titolo, Ab IgA o IgM, bassi valori di Hb per cui non si riesce ad eseguire il test

- **TEST DI AUTOAGGLUTINAZIONE A 20°**: identifica crioagglutinine. Se positivo: titolo crioagglutinine (prelievo a caldo)

- Dosaggio **ERITROPOIETINA**

- PT, aPTT e Fibrinogeno

- Dosaggio C3, C4 se CAD (indicatori di attivazione e consumo del complemento)

- Folati, B12, bilancio marziale
- Funzione epatorenale, proteine totali, EFS, IFS, IgA, IgG e IgM, dosaggio catene leggere libere kappa, lambda, beta2m, PCR
- Immunofenotipo su sangue periferico (per sospetta sindrome linfoproliferativa, soprattutto se CAD)
- TSH, ANA, ENA, ANCA, antiDNA
- Sierologia HIV, HBV, HCV, mycoplasma pneumoniae, Parvovirus B19, EBV e CMV, (+ EBV-DNA, CMV-DNA)

#### DA VALUTARE:

- Quantiferon TBC (+ RX torace) se possibile prima di avviare terapia steroidea (in base ad anamnesi ed etnia del paziente)
- Screening trombotico (+ LAC, ACA IgG/IgM, Ab anti beta2glicoproteina IgG/IgM) se esordio con trombosi/trombosi atipiche/paziente giovane
- Donath-Landsteiner Test: se test di coombs positivo per C3d ma crioagglutinine assenti. Tipico del bambino
- Clone EPN, in particolare se severa emolisi intravascolare (indicato: se test di coombs negativo/ dubbi sulla diagnosi per scarsa risposta alla terapia o sospetto che l'anemia emolitica autoimmune non sia unica causa di emolisi)
- Esame urine: emoglobinuria ed emosideruria in emolisi intravascolare per monitorare l'emolisi
- Valutazione osteomidollare se CAD alla diagnosi (spesso riscontro di infiltrato B clonale < 10% MYD88 negativo)
- Valutazione osteomidollare in tutte le forme recidivate/refrattarie, o
  - se citopenie all'esordio in aggiunta all'anemia
- Eco addome/TAC per eventuali linfadenopatie e/o sospette neoplasie solide sottostanti

**Rivalutare il paziente ad ogni recidiva, soprattutto eseguire valutazione osteomidollare ed esami strumentali alla prima recidiva (+ screening oncologici per età)**

#### TERAPIA:

1. **ANEMIA EMOLITICA AUTOIMMUNE CALDA PRIMARIA**: trattamento indicato in anemia sintomatica (*+ associare tp di supporto, vedi avanti*)

#### PRIMA linea

**Prednisone** 1 mg/kg, mediana di risposta 7 gg. Se risponde: iniziare lo scalo dopo 21 gg (14 gg solo in paziente diabetico che non tollera terapia con ottima risposta iniziale). Tapering 4-6 mesi  
 FAILURE a steroide: se non si ottiene risposta dopo 21 gg di terapia

**!!! IN ACUTO (Hb < 6 g/dl, instabilità emodinamica)**: bolo di urbason da 250-500 mg x 3 giorni, poi si prosegue con normale dosaggio di steroide + 1 trasfusione con EC die (se Hb < 6 g/dl) + Ig vena 0.4 g/kg/die x 5 gg (soprattutto se infezione sottostante) + EBPM in profilassi + valutare EPO solo se grave reticolocitopenia (per "shock midollare")

+ Considerare Rituximab 375 mg/mq/sett x 4 settimane, se NON risposta entro 1 settimana (attenzione se paziente settico)  
 oppure Plasma Exchange per rimuovere Ab e complemento

Gestione effetti collaterali terapia steroidea in collaborazione con il curante (LETTERA CORTISONE):

Prescrivere PPI in associazione

Monitorare PA

Monitorare glicemia, valutare emoglobina glicata

Monitoraggio rischio infettivo: Bactrim di profilassi se paziente > 70 anni o pregressa patologia polmonare; profilassi TBC se quantiferon positivo

Prescrivere visita oculistica se paziente > 70 anni (cataratta)

Prescrivere visita reumatologica o consigliare terapia per osteoporosi \*\*: se pz > 50 aa o donna in menopausa (se presenza di altri fattori di rischio, es. età avanzata, pregresse fratture, menopausa, consigliare visita reumatologica.)

#### **\*\*Prevenzione OSTEOPOROSI**

Da prescrivere se:

- Donne in menopausa
- Uomini > 50 aa
- Cl. Creatinina > 35 ml/min (Fosavance)

Inoltre, in considerazione dell'avvio della terapia steroidea ad alte dosi si consiglia valutazione reumatologica. In attesa di eseguire tale visita si consiglia esecuzione di OPT e se possibile avvio di terapia con bifosfonati e vitamina D, ad esempio:

- Fosavance 70/5.600: 1 cp da assumere 1 volta alla settimana (es. sabato) con 200 ml di acqua, 30 minuti prima di altri farmaci o alimenti, mantenere la posizione eretta nei successivi 30 minuti dopo l'assunzione di Fosavance o fintanto che non si abbia mangiato. La pastiglia va deglutita intera.
  - Si consiglia di proseguire la terapia fino a valutazione reumatologica.
- Di Base 25.000 U 1 volta al mese

Se possibile assunzione di formaggi, yogurt e acqua ricca in calcio.

Si raccomanda adeguata attività fisica, astensione da fumo e alcool.

Durante l'assunzione di Fosavance si consiglia di mantenere accurata igiene dentale e di evitare procedure odontoiatriche invasive.

Si raccomanda inoltre monitoraggio della funzionalità renale, la terapia può essere proseguita con cl.

Creatinina > 35 ml/min

In previsione della visita reumatologica si consigliano inoltre esami completi del metabolismo osseo e MOC.

#### SECONDA linea

**Rituximab** 375 mg/mq 1 somministrazione/settimana x 4 sett + terapia steroidea (1 mg/kg/die per 3 settimane, da scalare poi in 3 mesi), mediana di risposta 3-6 settimane (si raccomanda monitoraggio sierologie HIV-HBV-HCV) (profilassi aciclovir e bactrim)

**Low dose Rituximab:** 100 mg, 1 somministrazione alla settimana x 4 sett: efficace nelle forme calde, meno gravi e da valutare negli anziani.

(associare al rituximab ripresa della terapia steroidea a dosaggio pieno)

+ **valutare ESA** in base al valore di EPO e alla valutazione midollare

#### TERZA linea

**Rituximab:** ripetere secondo ciclo se ottenuta risposta al primo ciclo e mantenuta per almeno 1 anno (indicato inoltre se alla valutazione midollare è presente infiltrato B linfocitario reattivo)

**Azatioprina** Si inizia con 50 mg die e si incrementa progressivamente fino a 100 mg die se non compare neutropenia, risposte 1-3 mesi

**Ciclosporina** 3-5 mg/kg/die divise in 2 somministrazioni (indicato inoltre se alla valutazione midollare è presente infiltrato T linfocitario reattivo), risposte 1-3 mesi

**Micofenolato** 500 mg x 2 die, si può incrementare fino a 1 g x 2 die, risposte 1-3 mesi

**Splenectomia:** se età < 65 aa senza fattori di rischio trombotico. Indicata dopo circa 12 mesi dalla diagnosi.

Rischio trombotico: profilassi con EBPM

Vaccinazioni: antipneumococcica (vaccino coniugato PCV13, e vaccino polisaccaridico PPSV23 da eseguire possibilmente 8 settimane prima), anti H. INFLUENZA tipo B, antimeningococcica (vaccino coniugato quadrivalente ACWY e del gruppo B) 14 giorni prima dell'intervento + antiinfluenzale stagionale. Se splenectomia d'urgenza: iniziare le vaccinazioni due settimane dopo l'intervento.

Vaccini da ripetere ogni 5 anni o secondo il calendario del centro vaccinale di riferimento.

Da NON considerare:

Se età > 65 aa o comorbidità con aumentato rischio trombotico

Se terapia immunosoppressiva in corso o pregressa

Se mal. autoimmuni o infettive in corso.

+ **valutare ESA** (da mantenere circa 3 mesi prima della sospensione, risposte nel 50% circa dei pazienti entro i primi 15 gg)

#### QUARTA linea

##### **Splenectomia**

Clinical trial

**Ciclofosfamide** 50-100 mg die oppure 1-2 mg/kg die

**Prednisone low-dose** < 10 mg die

**Danazolo** 200 mg x 3 die, risposte 1-3 mesi (no se adenoma o ca. prostata, attenzione a tox epatica)

**Bortezomib** (trial: diversi schemi di somministrazione, es 1.3 mg/mq/sett x 4 sett)

**Trapianto autologo**

2. **ANEMIA EMOLITICA AUTOIMMUNE CALDA SECONDARIA** (malattie Linfoproliferative, malattie autoimmuni, CVID, nuovi farmaci) (+ associare tp di supporto, vedi avanti):

**CLL/LNH**

Prednisone 1 mg/kg, mediana di risposta 7 gg. Se risponde: iniziare lo scalo lentamente dopo 14-21 gg

Se non risponde: trattare la malattia di base (es. Rituximab 375 mg/mq alla sett x 4)

**MALATTIE AUTOIMMUNI, LES**

Prednisone o Rituximab (oppure MMF, Azatioprina o idrossiclorochina)

**CVID**

Cortisone o rituximab + Ig vena: le terapie aumentano il rischio infettivo

**NUOVI FARMACI** es. checkpoint inhibitors, nivolumab, pembrolizumab (a volte anche DAT negative)

Mediana di comparsa: 50 gg dopo l'avvio della terapia, spesso sindr. Di Evans

Prednisone 1.5-2mg/kg die + sospensione del farmaco + trasfusioni. Elevato rischio di mortalità

3. **ANEMIA EMOLITICA AUTOIMMUNE FREDDA PRIMARIA -CAD-** (+ associare tp di supporto, vedi avanti) + protezione dal freddo

**PRIMA linea**

**Rituximab** 375 mg/mq alla sett x 4 sett (profilassi aciclovir e bactrim) + associare terapia steroidea a dosaggio pieno oppure BOLO di steroide nelle forme acute

**!!! IN ACUTO:** plasma exchange per rimuovere Ab e complemento oppure eculizumab

**NO Ig vena**

**NO splenectomia:** l'emolisi è prevalentemente intravascolare e/o extravascolare epatica

**SECONDA linea**

**Sutinimab (Enjamo)** inibitore C1s: è indicato per il trattamento dell'anemia emolitica in pazienti adulti con malattia da agglutinine fredde (CAD)

**RIMBORSABILE:** Trattamento delle CAD con anemia moderata o grave (Hb < 10 g/dl) in pazienti adulti unfit, non responder o ricaduti dopo un precedente trattamento con rituximab

**MONITORAGGIO AIFA**

**DOSAGGIO:** somministrazioni giorno 1-8-15, poi prosegue ogni 2 settimane

≥39 kg a < 75 kg: 6500 mg, 6 flaconi (130 ml da diluire in SF: volume totale 500 ml)

≥75 kg 7500 mg, 7 flaconi (150 ml da diluire in SF: volume totale 500 ml)

**TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE:** 1-2 ore (2 ore nel paziente cardiopatico)

La prima somministrazione è seguita da un'osservazione di 2 ore, le successive 1 ora.

**NO PREMEDICAZIONE**

**Popolazione anziana:** Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per i pazienti con CAD di età pari o superiore a 65 anni

**Compromissione epatica:** Non sono richiesti aggiustamenti della dose nei pazienti con compromissione epatica.

**Danno renale:** Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con compromissione renale.

Se viene saltata una dose, la dose saltata deve essere somministrata il prima possibile. Se il tempo trascorso dall'ultima dose supera i 17 giorni, la terapia deve essere riavviata con somministrazioni settimanali per le prime due settimane, seguite successivamente da somministrazioni ogni due settimane.

**VACCINAZIONI:** (vaccinazione anti-pneumococco, anti-meningococco ACWY e B e antihaemophilus)

- 2 settimane prima dell'avvio del trattamento

- Se la terapia è urgente: somministrare i vaccini entro 6 settimane (utilizzare terapia antibiotica di profilassi fino alla 6 settimana)

**R-Benda:** benda 90 mg/mq day 1-2 x 4 cicli ogni 28 gg. Se non eseguito in prima linea. (profilassi aciclovir e bactrim)

**Rituximab** 375 mg/mq alla sett x 4 sett, si può ripetere se il paziente ha mantenuto una risposta per almeno un anno (profilassi aciclovir e bactrim)

**Clinical trial**

**+ ESA** (da mantenere circa 3 mesi prima della sospensione, risposte nel 50% circa dei pazienti entro i primi 15 gg)

## TERZA LINEA

Clinical trial (inibitori del complemento C1 (Sutimlimab)/ Parsaclisib/ inibitori FC neonatal receptor Nipocalimab/ Bortezomib, Daratumumab che agiscono su plasmacellule/ ibrutinib/ venetoclax che agiscono su clone B)

4. CAS (+ associare tp di supporto, vedi avanti): trattare la mal di base
5. FORMA MISTA (+ associare tp di supporto, vedi avanti): spesso con esordio severo, cortisone + R/NO splenectomia
6. EMOGLOBINURIA PAROSSITICA FREDDA (+ associare tp di supporto, vedi avanti): terapia di supporto, evitare T° fredde, generalmente si autorisolve se secondaria a forme infettive, eventualmente Rituximab
7. POST TRAPIANTO (+ associare tp di supporto, vedi avanti): tp steroidea con scarsa risposta, meglio Rituximab. Se non risposta: valutare splenectomia.

PASSENGER LYMPHOCYTE SYNDROME, in corso di trapianto di organo solido, rene, fegato, cuore polmone. Esordio: 3-24 gg dopo il trapianto, Linfociti del donatore che causano emolisi vs i globuli rossi del ricevente (ABO mismatch). Generalmente emolisi transitoria, tp steroidea, plasmaferesi o Rituximab

### **+ TERAPIA DI SUPPORTO:**

- Trasfusioni di **EC** solo se pz sintomatico con HB instabile/valutare comorbidità. Indicata se Hb < 6 g/dl (non esiste un vero target, va valutato in base al paziente), trasfusione da eseguire **LENTAMENTE** (1 ml/Kg/ora). Tipizzare Prima il paziente.

Se CAD: scaldare la sacca prima di trasfondere

- **Acido folico** 5 mg 1-2 cp al giorno finchè Hb stabile, poi mantiene 1 cp die, poi a cicli
- **PPI** per terapia steroidea
- **EBPM a dosaggio profilattico**: indicata in tutti i pazienti ricoverati e/o nei pazienti con infezione attiva, e/o pluritrattati o sottoposti a Rituximab o CTX;

Se ambulatoriali, indicata se: età > 70 aa; LDH > 1.5 ULN (Da mantenere fino a un mese dopo la normalizzazione di LDH e da mantenere anche per un mese dopo la risalita del valore di Hb perché l'aumento della massa di globuli rossi potrebbe causare fenomeni trombotici); oppure altri fattori di rischio per trombosi, infezione acuta in corso, mobilità ridotta, comorbidità per pregressa trombosi/neoplasia, chirurgia o traumi recenti

- **Bactrim F** -se terapia steroidea- indicato: nel caso di paziente >70 aa, o con pregresse infezioni/patologie polmonari o altri fattori di rischio (terapie immunosoppressive in corso o pregresse, neoplasie in corso)
- **Profilassi osteoporosi** se terapia steroidea
- Monitorare HIV-HBV-HCV e TBC (se pregressa infezione o infezione in corso, contattare INFETTIVOLOGO).

In caso di profilassi HBV: mantenere tale terapia per almeno 12-18 mesi dal termine della terapia.)

- Se Rituximab o chemiotp: **Aciclovir-Bactrim F**
- **Vaccinazioni**: da eseguire dopo lo scalo della terapia steroidea se si nota perdita di risposta, poiché il paziente verrà successivamente sottoposto a Rituximab o splenectomia
- **ESA**: da valutare dopo dosaggio reticolociti ed eritropoietina, indicatori del compenso midollare, Da prescrivere fin da subito se compenso inadeguato. Risposte nel 50% dei pazienti dopo 2 settimane, in generale si possono osservare risposte fino a 3 mesi dall'avvio della terapia. Dosaggio come MDS

### **FOLLOW-UP e DIMISSIONE:**

- **Durante 1 LINEA (terapia steroidea):**

Esordio: Monitoraggio emocromo + indici di emolisi settimanale o bisettimanale in base al valore di Hb e alla stabilità + controllo glicemia e funzione epatorenale mensile

(SE paziente ricoverato: emocromo quotidiano)

Hb > 10 g/dl, monitoraggio emocromo + indici di emolisi ogni 14 giorni associato a scalo della terapia steroidea

Se Hb stabile visita mensile con esami intermedi

#### **Dopo sospensione 1 LINEA:**

+ 1 mese: Monitoraggio emocromo (+ reticolociti, bilirubina, LDH, aptoglobina, glicemia, AST/ALT, creatinina, bilancio marziale, B12 e acido folico) + visita.

+ 3 mesi: Monitoraggio emocromo (+ reticolociti, bilirubina, LDH, aptoglobina) + visita

+ 6 mesi: Monitoraggio emocromo (+ reticolociti, bilirubina, LDH, aptoglobina, glicemia, AST/ALT, creatinina) + visita

+ 9 mesi: Monitoraggio emocromo (+ reticolociti, bilirubina, LDH, aptoglobina) + visita

+ 12 mesi: Monitoraggio emocromo (+ reticolociti, bilirubina, LDH, aptoglobina, test di coombs diretto, glicemia, AST/ALT, creatinina, bilancio marziale, B12 e acido folico) + eco addome + visita

- + 15 mesi: Monitoraggio emocromo (+ reticolociti, bilirubina, LDH, aptoglobina)
- + 18 mesi: Monitoraggio emocromo (+ reticolociti, bilirubina, LDH, aptoglobina, AST/ALT, creatinina) + visita
- + 21 mesi: Monitoraggio emocromo (+ reticolociti, bilirubina, LDH, aptoglobina)
- + 24 mesi: Monitoraggio emocromo (+ reticolociti, bilirubina, LDH, aptoglobina, test di coombs diretto, AST/ALT, creatinina, bilancio marziale, B12 e acido folico) + eco addome + visita

**SE + 24 mesi dal termine della terapia RC:**

- Dimissione per anemie emolitiche calde,
- Follow-up annuale a gennaio per anemia emolitica fredda (Monitoraggio emocromo + reticolociti, bilirubina, LDH, aptoglobina, test di coombs diretto, AST/ALT, creatinina, bilancio marziale, B12 e acido folico + eco addome)

**LETTERA PER DIMISSIONE ANEMIA EMOLITICA CALDA:**

Paziente affetto da anemia emolitica autoimmune.

Eseguita terapia di prima linea con risposta completa, il follow-up a + 24 mesi dal termine della terapia conferma la risposta ottenuta.

Si affida al curante, si raccomanda controllo dell'emocromo e degli indici di emolisi ogni 6 mesi per i primi 2 anni, successivamente annuale. Anticipare controllo dell'emocromo in caso di comparsa di sintomi secondari ad anemia. Da rivalutare in caso di ricomparsa di anemia con Hb < 10,5 g/dl o in caso di comparsa di nuove citopenie in assenza di carenze di ferro, vitamina B12 o acido folico.

Proseguire supporto con acido folico a cicli (es. folina 5 mg 10 giorni al mese)

Si raccomanda accesso in PS in caso di comparsa di gravi sintomi secondari ad anemia (es. angor, dispnea)

- **2 LINEA AEA CALDA, 2 linea (Rituximab):**

Esordio: Monitoraggio emocromo + indici di emolisi settimanale o bisettimanale in base al valore di Hb e alla stabilità + controllo glicemia e funzione epatorenale mensile

(SE paziente ricoverato: emocromo quotidiano)

Hb > 10 g/dl, monitoraggio esami ogni 14 giorni associato a scalo della terapia steroidea

Se CR monitoraggio esami mensile per 3 mesi

Se CR mantenuta: valutazione ogni 3 mesi per il primo anno, poi ogni 6 mesi fino al 5 anno, poi annuale

**GRAVIDANZA:** casi rari (sia forme calde, forme primitive o secondarie soprattutto a malattie autoimmuni), a volte in associazione a ITP (sindr Evans)

- Escludere microangiopatie trombotiche (striscio di sangue periferico, funzione epatica e renale, PT aPTT, fibrinogeno, monitoraggio pressorio, esame urine)
- Accurata diagnosi: se IgG possono attraversare la barriera placentare, se IgM possono attivare il complemento con conseguenti complicanze trombotiche
- Terapia steroidea (dosaggio da concordare con ginecologi), prednisone per os + Ig vena se grave anemia + folina
- Valutare profilassi antitrombotica con EBPM pre e post partum
- Monitoraggio crescita fetale
- Monitoraggio emocromo nel neonato (le IgG passano la placenta con comparsa di successiva anemia, monitoraggio fino a 6 settimane)

**ANEMIA EMOLITICA AUTOIMMUNE E COVID-19**

- 4-13 gg dopo l'infezione
- Trattamento standard: Steroide/Rituximab
- Escludere sindrome linfoproliferativa sottostante (l'infezione virale è il trigger che scatena la citopenia autoimmune)
- Si può associare a piastrinopenia autoimmune o altre patologie autoimmuni

**VACCINAZIONE E COVID-19**

- Monitoraggio emocromo pre e post vaccino (7-10 giorni dopo la vaccinazione)

**CRITERI DI RISPOSTA ALLA TERAPIA:**

**Complete response (CR):** Normalization of hemoglobin, no evidence of hemolysis (normal bilirubin, LDH, haptoglobin and reticulocytes), absence of transfusions. For CAD, additional CR criteria include disappearance of acrocyanosis, absence of clonal B cells, and absence of clonal

	IgM.
<b>Response (R):</b>	Increase in hemoglobin by >2 g/dL or normalization of hemoglobin without biochemical resolution of hemolysis; and absence of transfusion for the last 7 days.
<b>No Response:</b>	Failure to achieve a response.
<b>Response duration:</b>	Measured from achievement of complete response (CR) or response (R) to loss of CR or R.
<b>Remission:</b>	Measured from achievement of CR off all AIHA directed treatment, to loss of CR.
<b>Steroid resistance and dependence</b>	Steroid <i>resistance</i> : Failure to obtain hematologic response within 3 weeks on at least 1mg/kg predniso(lo)ne. Steroid <i>dependence</i> : Need to continue on predniso(lo)ne at a dose of >10mg/day to maintain a response.
<b>Refractory disease:</b>	Failure to respond to at least 3 lines of therapy; in wAIHA including splenectomy and/or at least one immunosuppressant.

### SINDROME EVANS

DEFINIZIONE: Associazione di 2 citopenie con genesi autoimmune (tra cui anemia emolitica autoimmune -AEA-, piastrinopenia autoimmune -ITP- e la neutropenia cronica idiopatica -CIN- o autoimmune -AIN-). Può essere primitiva o secondaria. Associata ad elevato rischio infettivo e trombotico

#### INQUADRAMENTO:

Emocromo + striscio  
Test di coombs + indici di emolisi  
Funzione epatorenale, Prot totali, EFS, IFS, dosaggio Ig  
IF su sangue periferico  
ANA, ENA, antiDNA, LAC, ACA, antibeta2glicoproteina, TSHr  
HIV, HBV, HCV  
TAC total body mdc  
Valutazione osteomidollare

- TERAPIA DI PRIMA LINEA + tp di SUPPORTO (vedi AEA)  
Steroide 1 mg/kg die (tapering 6 mesi) + IgVena
- TERAPIA DI SECONDA LINEA + tp di SUPPORTO (vedi AEA)  
Rituximab 375 mg/kg/settimana x 4 settimane  
TPO-RA se piastrinopenia  
MMF (vedi dosaggi AEA)  
Cya (vedi dosaggi AEA)
- TERAPIA DI TERZA LINEA + tp di SUPPORTO (vedi AEA)  
CTX (vedi dosaggi AEA)  
DANAZOLO (vedi dosaggi AEA)  
SPLENECTOMIA (vedi dosaggi AEA)

### 28. ITP: TROMBOCITOPENIA AUTOIMMUNE

#### FASI DELLA MALATTIA

**Nuova Diagnosi:** fino a 3 mesi dalla diagnosi. Gli obiettivi della terapia sono la risoluzione del sanguinamento, la cura del paziente con la normalizzazione del numero di PLT (PLT > 100.000/mmc)

**Persistente:** dai 3 ai 12 mesi dalla diagnosi

**Cronica:** > 12 mesi dalla diagnosi. L'obiettivo della terapia è evitare il sanguinamento e ridurre gli effetti collaterali delle terapie, mantenendo un numero *safe* di piastrine (PLT > 50.000/mmc).

#### INQUADRAMENTO:

##### Anamnesi

- Familiarità per piastrinopenia
- Abuso di Alcool
- Infezioni recenti o Vaccinazioni recenti
- Farmaci, es. eparina (AB antiPF4), sostanze naturali assunte in erboristeria

- Comorbidità (linfomi, malattie autoimmuni, infiammatorie croniche, mal. reumatiche, sarcoidosi, mal virali epatiche) o Gravidanza +FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARI, PRECEDENTI TROMBOSI
- Anamnesi emorragica o trombotica

**EO.** (diatesi emorragica sec WHO *bleeding scale 0-4*) + presenza di sintomi B

**Esami ematici e strumentali** (distinti in base al valore di PLT, alla necessità di ricovero e all'età/comorbidità del paziente):

**PIASTRINOPENIA in PS ESORDIO (PLT < 30.000):**

- Emocromo + striscio di sangue periferico + Emocromo in citrato
- PT, aPTT, fibrinogeno, ab antiPF4 (solo se avvio eparina nei 14 gg precedenti)
- Funzione epatorenale, PCR, tampone COVID-19
- SE anemia: indici di emolisi con test di coombs diretto + (Bilancio marziale, B12 e acido folico)
- ADAMTS13 se sospetto PTT (eseguo PLASMIC score)
- Esami strumentali in caso di traumi per rischio di sanguinamento o richiami d'organo specifici

**PAZIENTE RICOVERATO o AMBULATORIALE con PLT < 40.000/mmc:**

- Emocromo + striscio di sangue periferico (+ confronto con emocromi precedenti per escludere forme familiari) + Emocromo in citrato
- IF su sangue periferico (se sintomi B, epatosplenomegalia, linfadenopatie, altre citopenie o linfocitosi)
- PT, aPTT, fibrinogeno, ab antiPF4 (solo se avvio eparina nei 14 gg precedenti)
- Funzione epatorenale, EFS, dosaggio IgG, IgA e IgM
- Sierologia HIV, HCV, HBV, tampone COVID-19, CMV-DNA, EBV-DNA, ParvoviruB19-DNA
- Helicobacter pylori (ricercar Ag fecale o urea breath test),
- LAC, ACA IgG e IgM, antibeta 2 glicoproteina IgG e IgM, TSHr, ANA, ENA, antiDNA
- SE anemia: indici di emolisi con test di coombs diretto + Bilancio marziale, B12 e acido folico
- ADAMTS13 se sospetto PTT (eseguo PLASMIC score)
- (Test di gravidanza)
- Ricerca anticorpi anti PLT: se ITP cronica, refrattaria o recidivata dopo terapia steroidea + Ig vena, oppure se utile per "confermare" una diagnosi in presenza di altre patologie
- Ecografia addome (TAC solo se masse rilevabili all'esame obiettivo)
- AM + BOM: da eseguire
  1. Se anemia/ leucopenia alla diagnosi (esame consigliato alla diagnosi se età > 60 aa per dubbio MDS);
  2. In prima recidiva;
  3. Prima della splenectomia per escludere altre possibili cause.

**PAZIENTE AMBULATORIALE: 40.000/mmc < PLT < 100.000/mmc (primo controllo) < 70 anni:**

**1 STEP**

- Emocromo + striscio di sangue periferico (+ confronto con emocromi precedenti per escludere forme familiari) + Emocromo in citrato
- IF su sangue periferico (se sintomi B, epatosplenomegalia, linfadenopatie, altre citopenie o linfocitosi)
- PT, aPTT, fibrinogeno
- Funzione epato-renale, EFS, dosaggio IgG, IgA e IgM
- Sierologia HIV, HCV, HBV, Tampone COVID-19 (se richiamo clinico)
- Helicobacter pylori (ricercar Ag fecale o urea breath test)
- TSHr, ANA, ENA, antiDNA
- Ecografia addome (TAC solo se masse rilevabili all'esame obiettivo)
- SE anemia: indici di emolisi con test di coombs diretto + Bilancio marziale, B12 e acido folico
- (Test di gravidanza)

**2 STEP**

- CMV-DNA, EBV-DNA, parvovirusB19-DNA
- LAC, ACA IgG e IgM, antibeta 2 glicoproteina IgG e IgM (da valutare in base ad anamnesi)
- Ricerca anticorpi anti PLT: se ITP cronica, refrattaria o recidivata dopo terapia steroidea + Ig vena, oppure se utile per "confermare" una diagnosi in presenza di altre patologie
- AM + BOM: da eseguire
  1. Se anemia/ leucopenia alla diagnosi (esame consigliato alla diagnosi se età > 60 aa per dubbia MDS);
  2. In prima recidiva;
  3. Prima della splenectomia per escludere altre possibili cause.

**PAZIENTE AMBULATORIALE 40.000/mmc < PLT < 100.000/mmc > 70 anni:**

**1 STEP:**

- Emocromo + striscio di sangue periferico (+ confronto con emocromi precedenti per escludere forme familiari) + Emocromo in citrato
- IF su sangue periferico (se sintomi B, epatosplenomegalia, linfadenopatie, altre citopenie o linfocitosi)
- PT, aPTT, fibrinogeno
- Funzione epatica, creatinina, EFS
- TSHr
- (Profilo Ab anti-fosfolipidi se diatesi trombotica)
- SE anemia: indici di emolisi con test di coombs diretto + Bilancio marziale, B12 e acido folico
- Sierologia HIV, HCV, HBV, tampone COVID-19 (se richiamo clinico)
- Helicobacter pylori (ricercar Ag fecale o urea breath test)
- Ecografia addome (TAC solo se masse rilevabili all'esame obiettivo)

**2 STEP:**

- Dosaggio IgG, IgA e IgM
- CMV-DNA, EBV-DNA, parvovirusB19-DNA
- ANA, ENA, antiDNA, LAC, ACA IgG e IgM, antibeta 2 glicoproteina IgG e IgM (in base ad anamnesi)

**3 STEP**

- Ricerca anticorpi anti PLT: se ITP cronica, refrattaria o recidivata dopo terapia steroidea + Ig vena, oppure se utile per "confermare" una diagnosi in presenza di altre patologie
- AM + BOM (da valutare in base a comorbidità, comparsa di ulteriori citopenie, flessione della conta piastrinica). Da eseguire sempre alla prima recidiva

**TRATTAMENTO:**

DIAGNOSI DI SOSPETTA ITP → Esami di inquadramento

Terapia STEROIDEA  
+ pool PLT  
+ Ig VENA  
+ Tranex

PAZIENTE RECIDIVATO/REFRATTARIO

Valutazione midollare +  
Fattori rischio CV e LAC -TH2 score

-Paziente giovane e/o immunodepresso  
- NO fattori di rischio cardiovascolari

-Paziente giovane, NO fattori rischio CV, elevata cinetica piastrinica  
-ITP cronica

Paziente non compliant a terapia per os e/o gravi fattori di rischio cardiovascolare/giovane donna con altre patologie autoimmuni

- ITP cronica con fattori di rischio cardiovascolare  
-NO ipertensione e/o alterazioni degli indici epatici

TPO MIMETICO, da mantenere per almeno 3-6 mesi  
\* avatrombopag se ITP cronica

SPLENECTOMIA (sempre preceduta da valutazione midollare)

RITUXIMAB

FOSTAMATINIB

Bridge (12 mesi), sospendere e TPO mimetico 7 gg prima dell'intervento

Bridge (12 mesi) ! riduce efficacia vaccinazioni

Se risposta > 12 mesi e successiva ricaduta

Dopo fallimento 1<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup> linea (steroidi/TPO mimetico)

TAPERING TPO MIMETICO, da valutare:

- Se conta piastrinica stabile, PLT > 50-100.000/mmc, mantenuta per almeno 6 mesi, in assenza di necessità di ulteriori terapie per ITP e/o diatesi emorragica
- Se risposta clinica stabile con basse dosi di TPO mimetico
- Se pz con rischio tromboembolico (pillola, obesità)

ELTROMBOPAG: riduzione della dose di 25 mg/die ogni 2 settimane fino a una dose minima di 25 mg ogni 4 gg  
ROMIPLOSTIN: riduzione di 1 mcg/kg/sett ogni 2 settimane fino alla dose di 1 mcg/kg/sett da mantenere per 2-3 settimane, poi somministrare 1 mcg/kg/sett ogni 3 settimane prima della sospensione totale  
\* non previsto TAPERING per avatrombopag

FOSTAMATINIB

2 ciclo RITUXIMAB

QUANDO iniziare?

- PLT < 20-30.000/mmc + considerare diatesi emorragica, comorbidità, età, attività lavorativa, terapie assunte dal paziente (anticoagulanti, antiaggreganti)

Nei pazienti in Terapia ANTICOAGULANTE o ANTIAGGREGANTE mantenere PLT > 50.000/mmc

- Se nuova diagnosi di ITP e PLT < 20.000/mmc indicato ricovero, se PLT > 20.000/mmc possibile gestione ambulatoriale

### **PRIMA linea:**

#### **TERAPIA STEROIDEA: Prednisone-Metilprednisone (paziente ricoverato) 1 mg/kg**

- Mantenere dosaggio pieno iniziale per 14-21 gg, eventualmente ridurre a 14 gg se risposta immediata, associata a mal tolleranza della terapia steroidea e/o paziente diabetico, poi scalo in 8 settimane (soprattutto dei dosaggi più alti)
- Risposte nel 60-70% dei pazienti, ma solo il 20-30% dei pazienti mantiene la risposta a lungo termine
- Gestione effetti collaterali terapia steroidea in collaborazione con il curante (LETTERA CORTISONE):
  - Prescrivere PPI in associazione
  - Monitorare PA
  - Monitorare glicemia, valutare emoglobina glicata
  - Monitoraggio rischio infettivo: Bactrim di profilassi se paziente > 70 anni o pregressa patologia polmonare; profilassi TBC se quantiferon positivo
  - Prescrivere visita oculistica se paziente > 70 anni (cataratta)
  - Prescrivere visita reumatologica o consigliare terapia per osteoporosi \*\*: se pz > 50 aa o donna in menopausa (se presenza di altri fattori di rischio, es. età avanzata, pregresse fratture, menopausa, consigliare visita reumatologica.)

→ Se sanguinamento attivo:

- Bolo di steroide: metilprednisone (3-5 mg/kg/die) es. 250 mg die per 3 gg + Ig vena ev + pool PLT + Tranex

→ Se necessità di riposte più rapide e precoci:

- DESAMETASONE (40 mg x 4 gg, per 4 cicli ogni 14 gg) (non differenza in termini di durata/efficacia della risposta con prednisone). Paziente > 70 anni: DEX 20 mg

#### **+ pool PLT** se diatesi emorragica

**+ Ig vena** se grave sanguinamento, o PLT < 10.000/mmc con grave rischio di sanguinamento/ necessità di intervento chirurgico. L'effetto si vede in 2-4 gg ma dura all'incirca 2-4 settimane.

Dosaggio: 0,4 g/kg/die per 5 gg (con monitoraggio quotidiano dell'emocromo).

Effetti collaterali: iperviscosità, cefalea, ipertensione o ipotensione, brividi, vomito, anafilassi, emolisi, insufficienza renale e trombosi.

La terapia con IgVena (se non depleta di IgA) è controindicata nei pazienti con deficit congenito di IgA per il rischio di reazioni allergiche fatali.

**+ Tranex** per ridurre il sanguinamento attivo (Tranex-Ugurol 500 mg 1-2 fiale per os ogni 8 ore, da evitare/sospendere in caso di ematuria)

→ Casi acuti con grave sanguinamento senza risposta ai precedenti trattamenti: rituximab/TPO mimetico, ancora non approvati in prima linea

#### **\*\*Prevenzione OSTEOPOROSI**

Da prescrivere se:

- Donne in menopausa
- Uomini > 50 aa
- Cl. Creatinina > 35 ml/min (Fosavance)

In considerazione dell'avvio della terapia steroidea ad alte dosi si consiglia valutazione reumatologica. In attesa di eseguire tale visita si consiglia esecuzione di OPT e se possibile avvio di terapia con bifosfonati e vitamina D, ad esempio:

- Fosavance 70/5.600: 1 cp da assumere 1 volta alla settimana (es. sabato) con 200 ml di acqua, 30 minuti prima di altri farmaci o alimenti, mantenere la posizione eretta nei successivi 30 minuti dopo l'assunzione di Fosavance o fintanto che non si abbia mangiato. La pastiglia va deglutita intera.
  - Si consiglia di proseguire la terapia fino a valutazione reumatologica.

- Di Base 25.000 U 1 volta al mese

Se possibile assunzione di formaggi, yogurt e acqua ricca in calcio.

Si raccomanda adeguata attività fisica, astensione da fumo e alcool.

Durante l'assunzione di Fosavance si consiglia di mantenere accurata igiene dentale e di evitare procedure odontoiatriche invasive.

Si raccomanda inoltre monitoraggio della funzionalità renale, la terapia può essere proseguita con cl. Creatinina > 35 ml/min

In previsione della visita reumatologica si consigliano inoltre esami completi del metabolismo osseo e MOC.

### **SECONDA e TERZA linea:**

**Eseguire:** valutazione midollare (+ valutare eventuale cinetica piastrinica) per conferma diagnosi

**Considerare:** durata della risposta alla terapia di prima linea, diatesi emorragica, gravità ed eventuale necessità di ricovero, comorbidità e necessità di terapia antiaggregante/TAO-NAO, età, aderenza alla terapia per os, presenza di care giver, costi

**CONSIGLIARE VACCINAZIONI** al paziente < 60 aa che non risponde a TPO (x eventuale successiva splenectomia/terapia con Rituximab)

**TPO mimetico:** Risposte nel 60% dei pazienti, mantenute nel 30-40% dopo la sospensione. Tra i farmaci non esiste un meccanismo di cross-resistenza, per cui il fallimento di una terapia non pregiudica l'altra.

Farmaco meno efficace in paziente con midollo fibrotico-mielodisplastico.

Controindicato:

- Se in anamnesi trombosi ARTERIOSE e RECENTI
- Se tripla positività agli Ab antifosfolipidi o nei pazienti affetti da sindrome da Ab anti-fosfolipidi. Se solo LAC isolato valutare con cura anche gli altri fattori di rischio cardiovascolare (eventuale terapia anticoagulante appena PLT > 50.000/mmc)
- **ELTROMBOPAG:** per pazienti adulti affetti da ITP, dalla seconda linea dopo steroide e Ig vena se non efficaci. (in caso di sanguinamento pericoloso in paziente non responsivo a steroide, Ig vena e trasfusione piastrinica è possibile avviare il trattamento con TPO mimetico). Consigliato nel giovane, anche come bridge a splenectomia o pz > 50 aa senza controindicazioni (problemi cardiovascolari). La risposta al trattamento si osserva generalmente dopo 7-14 gg.

Dosaggio iniziale: 50 mg/die (25 mg per i pazienti Est Asiatici), ASSUMERE DOPO DIGIUNO DI 4 ORE E MANTENERE DIGIUNO NELLE 2 ORE SUCCESSIVE, NON ASSUMERE CONTEMPORANEAMENTE PPI E INTEGRATORI. Dose max: 75 mg die.

Se possibile, si prosegue la terapia per almeno 1 mese al dosaggio massimale per giudicare l'efficacia prima di un'eventuale sospensione. *Monitoraggio emocromo settimanale, poi ogni 2-4 settimane*

Modifiche della dose di Eltrombopag in base al valore di Piastrine.

#### **CONTA PIASTRINICA**

PLT < 50.000/mmc dopo 2 settimane di terapia

**PLT: 50-150.000/mmc**

PLT: 150-250.000/mmc

PLT > 250.000/mmc

#### **Modifiche dose**

Aumentare la dose giornaliera di 25 mg fino al dosaggio max di 75 mg die

Usare la dose più bassa di eltrombopag che mantenga un valore sicuro di piastrine

Ridurre la dose giornaliera di 25 mg (se il paziente assume 25 mg die: passare a 25 mg a giorni alterni), mantenere tale dosaggio per 2 settimane

Interrompere il trattamento con monitoraggio emocromo bisettimanale. Riprendere la terapia con dosaggio giornaliero ridotto di 25 mg (es. da 75 mg a 50 mg die) quando la conta piastrinica  $\leq$  100.000/mmc

L'effetto collaterale più importante: *rischio di tromboembolismo* (indipendente dal numero di PLT) fino al 6% circa dei pazienti in trattamento, soprattutto se sono presenti altri fattori di rischio. TPO-RA controindicato se in anamnesi trombosi ARTERIOSE e RECENTI, se invece si tratta di trombosi pregresse o venose il TPO-RA non è controindicato in particolare se la terapia con TPO-RA permette di proseguire la terapia anticoagulante.

Se compare evento trombotico in terapia con TPO-RA: NON sospendere TPO-RA (per mantenere conta piastrinica safe) ma avviare tp anticoagulante/antiaggregante e prescrivere VIS. CENTRO EMOSTASI/TROMBOSI. Se disponibile alternativa (es. Fostamatinib) valutare se possibile e quando eseguire lo switch. Non sono attualmente noti dati riguardanti il rischio di recidiva di evento trombotico in pazienti in tp con TPO-RA

+ altri effetti collaterali: incremento transaminasi, aumento della fibrosi midollare, aumentato rischio di cataratta, lesioni o alterazioni cutanee

- **ROMIPLOSTIN:** pazienti con età > 1 aa, affetti da ITP cronica, refrattari ad altri trattamenti. somministrazioni sc.

Dosaggio iniziale: 1 mcg /kg una volta alla settimana (spesso si parte da 3 mcg/kg). La dose settimanale deve essere aumentata di 1 mcg/kg fino ad una conta piastrinica  $\geq$  50.000/mmc. Conta piastrinica target: 50-150.000/mmc. La dose massima settimanale non deve superare 10 mcg/kg (sospendere il trattamento se le piastrine non aumentano dopo 4 settimane di dosaggio massimo).

Se PLT > 150.000/mmc ridurre la dose settimanale di 1 mcg/kg.

Se PLT > 250.000/mmc: non somministrare romiplostin, monitoraggio emocromo, riprendere la somministrazione ridotta di 1 mcg/kg quando le PLT < 150.000/mmc.

Se risposta subottimale si può tentare di aggiungere una bassa dose di daltacortene (2.5-5 mg)

TAPERING TPO-MIMETICO il 30-40% dei pazienti mantiene la risposta dopo la sospensione del TPO mimetico  
Da considerare se:

- Paziente con conta piastrinica stabile non oscillante > 50-100.000/mmc per almeno 6 mesi, in assenza di diatesi emorragica e terapia anticoagulante/antiaggregante.
- Paziente che raggiunge risposta clinica stabile con basse dosi di TPO mimetico
- Paziente con ulteriori fattori di rischio tromboembolico (pillola, obesità)

Da evitare se:

- Paziente presenta conta piastrinica oscillante con valori < 30-50.000/mmc
- Paziente richiede elevati dosaggi di TPO mimetico per raggiungere una conta piastrinica sicura e stabile
- Paziente presenta comorbidità o assume terapie anticoagulanti/antiaggreganti

ELTROMBOPAG: ridurre il dosaggio di 25 mg/die ogni 2 settimane fino ad una somministrazione da 25 mg a giorni alterni, poi 1 cp da 25 mg ogni 4 gg per 2 settimane, poi STOP.

ROMIPLOSTIN: riduzione di 1 mcg/kg/sett ogni 2 settimane fino alla dose di 1 mcg/kg/sett da mantenere per 3 settimane, poi somministrare 1 mcg/kg/sett ogni 3 settimane prima della sospensione totale

- Se PLT < 30.000/mmc o < 50.000/mmc con diatesi emorragica: riprendere il dosaggio minimo efficace.

- **AVATROMBOPAG:** pazienti affetti da ITP cronica dopo fallimento prima linea. Approvazione AIFA, Somministrazione orale.

Dosaggio iniziale: 20 mg die (1 cp) da assumere durante il pasto, no interazioni con cibo

Risposte dopo 7 giorni di terapia. Metabolismo epatico, attenzione se si assumono duplici inibitori o duplici induttori moderati o potenti (ridurre o aumentare il dosaggio della terapia iniziale) dei citocromi CYP2C9, CYP3A4/5

*Monitoraggio emocromo bisettimanale all'inizio o durante lo scalo, poi settimanale, poi mensile*

*Rischio trombotico (come eltrombopag)*

Modifiche della dose di Avatrombopag in base al valore di Piastrine.

#### **CONTA PIASTRINICA**

PLT < 50.000/mmc dopo 2 settimane di terapia

**PLT: 50-150.000/mmc**

PLT: 150-250.000/mmc

PLT > 250.000/mmc

PLT < 50.000/mmc dopo 4 settimane di avatrombopag 40

#### **Modifiche dose**

Aumentare di un livello di dose

Attendere 2 settimane per valutare gli effetti di questo regime ed eventuali aggiustamenti della dose successivi.

Mantenere la dose minima efficace

Diminuire di un livello di dose

Attendere 2 settimane per valutare gli effetti di questo regime ed eventuali aggiustamenti della dose successivi

Interrompere avatrombopag.

Aumentare il monitoraggio delle piastrine a due volte la settimana.

Quando la conta piastrinica è inferiore a 100.000/mmc, diminuire di un livello di dose e riiniziare la terapia.

Interrompere avatrombopag

mg/die

PLT > 250.000/mmc dopo 2 settimane di avatrombopag Interrompere avatrombopag  
20 mg la settimana

Livelli di dose di Avatrombopag nei pazienti con ITP

DOSE	LIVELLO DI DOSE
40 mg die	6
40 mg tre volte la settimana + 20 mg nei quattro giorni restanti di ciascuna settimana	5
20 mg die	4
20 mg tre volte la settimana	3
20 mg due volte la settimana oppure 40 mg una volta la settimana	2
20 mg alla settimana	1

- **RITUXIMAB:** Utilizzato in 648. Dose 375 mg/mq/sett x 4 settimane  
Spesso utilizzato oltre la seconda linea, dopo fallimento terapia steroidea e TPO mimetico.  
Da considerare: giovani donne < 40 aa (anche come bridge a splenectomia), soprattutto se presenti altre patologie autoimmuni.  
Risposte: 1-8 settimane, nel 60% dei pazienti, risposta a lungo termine mantenuta nel 20%.  
Si può ripetere se si ottiene una buona e duratura risposta ( $\geq 1$  anno).  
Attenzione al rischio infettivo, B deplezione per almeno 6 mesi:
  - Se necessarie vaccinazioni (antiinfluenzale, covid, vaccini per successiva splenectomia): da eseguire PRIMA del rituximab, se possibile 4 settimane prima
  - Terapia di profilassi con bactrim F e aciclovir,
  - Controllo sierologie virali, eventuale profilassi per HBV.
- **SPLENECTOMIA:** forme croniche, **dopo 12 mesi**, remissione fino al 60% dei pazienti ma bisogna considerare gli effetti collaterali (rischio chirurgico, trombotico che si protrae fino a 90 gg dall'intervento, ed infettivo). Possibile recidiva post splenectomia se presente milza accessoria. Generalmente le recidive rispondono meglio a cortisone/Ig vena/ TPO mimetico  
Da valutare:
  - Pazienti giovani (fino a 60 anni) con ITP cronica dopo la seconda recidiva.
  - Nelle giovani donne affette da ITP cronica prima di programmare una gravidanzaSconsigliata nelle forme secondarie, es. mal autoimmuni  
Prima dell'intervento: valutazione osteomidollare per conferma della diagnosi di ITP + accurata anamnesi familiare per escludere eventuali forme familiari + valutare test di sopravvivenza piastrinica (il risultato non correla con esiti della splenectomia, ma può essere di supporto per orientarci verso la splenectomia nei pazienti "difficili")  
PLT ottimali > 50.000/mmc, ma vista la patologia intervento indicato anche con conta piastrinica più bassa.  
Vaccinazioni: antipneumococcica (vaccino coniugato PCV13, e vaccino polisaccaridico PPSV23 da eseguire possibilmente 8 settimane prima), anti H. INFLUENZA tipo B, antimeningococcica (vaccino coniugato quadrivalente ACWY e del gruppo B) 14 giorni prima dell'intervento + antiinfluenzale stagionale. Se splenectomia d'urgenza: iniziare le vaccinazioni due settimane dopo l'intervento.  
Se il paziente assume TPO mimetico come bridge a splenectomia:
  - Monitoraggio rischio trombotico, utilizzo EBPM e monitoraggio ecografico per rischio di trombosi portale.
  - Consigliata se possibile sospensione della terapia con TPO-RA 7 gg prima dell'intervento
- **FOSTAMATINIB:** in pazienti adulti affetti da ITP cronica refrattari ad altri trattamenti.  
Monitoraggio AIFA  
Inibitore di Syk (sui macrofagi: riduce la distruzione piastrinica tramite blocco di fagocitosi) (sui Ly B: blocca la produzione di Ab anti PLT)  
Compresse da 100 e 150 mg (dispensato dall'ospedale).  
Dose iniziale: 100 mg 2 volte al giorno (con o senza cibo), dopo 4 settimane si può incrementare fino a dose massima giornaliera 150 mg 2 volte al giorno. Mantenere la terapia per 12 settimane, poi sospendere se non efficace. Utilizzare la dose più bassa di fostamatinib che mantenga PLT > 50.000/mmc  
Start: emocromo, funzione epato-renale, virologie, test di gravidanza (donne in età fertile).

Terapia non controindicata se alterazione renale, MA controindicata se alterazione della funzionalità epatica

Durante la terapia: monitoraggio emocromo, indici epatici (AST, ALT e bilirubina) e PA

Effetti collaterali (+ comuni): nausea, diarrea, ipertensione, incremento transaminasi

Interazioni con altri farmaci: farmaco metabolizzato a livello epatico per cui attenzione all'uso concomitante di potenti induttori o inibitori di CYP3A4 che riducono o aumentano l'esposizione di fostamatinib (es. *ritonavir*, *succo di pompelmo*, *itraconazolo*, *ketokonazolo*, *posaconazolo*). Attenzione anche a verapamil, induttore moderato che può aumentare esposizione del farmaco

**Tab. 1** - Schema di riduzione della dose

Dose giornaliera	Somministrata al:	
	mattino	Sera
300 mg/die	150 mg	150 mg
200 mg/die	100 mg	100 mg
150 mg/die	150 mg <sup>1</sup>	---
100 mg/die <sup>2</sup>	100 mg <sup>1</sup>	---

- In monosomministrazione giornaliera, fostamatinib deve essere assunto al mattino
- Nel caso in cui sia necessaria un'ulteriore riduzione della dose al di sotto di 100 mg/die, occorre sospendere la somministrazione di fostamatinib.

**Tab. 2 -** Correzioni della dose raccomandate in caso di reazioni avverse

Reazione avversa	Azione raccomandata
<b>Ipertensione</b>	
Fase 1: pressione sistolica tra 130 e 139 o diastolica tra 80 e 89 mmHg	Iniziare o aumentare la dose di farmaci antipertensivi per i pazienti a maggior rischio cardiovascolare e aggiustarla, se necessario, fino a riportare la PA sotto controllo. In caso non si raggiunga la PA prefissata dopo 8 settimane, ridurre fostamatinib alla successiva dose giornaliera inferiore (vedere tabella 1).
Fase 2: pressione sistolica almeno 140 o diastolica almeno 90 mmHg	Iniziare o aumentare la dose di farmaci antipertensivi e aggiustarla, se necessario, fino a riportare la PA sotto controllo. In caso la PA continui a essere pari o superiore a 140/90 mmHg per più di 8 settimane, ridurre fostamatinib alla successiva dose giornaliera inferiore (vedere tabella 1). In caso la PA continui a essere pari o superiore a 160/100 mmHg per più di 4 settimane nonostante la terapia antipertensiva aggressiva, interrompere o sospendere fostamatinib.
Crisi ipertensiva: pressione sistolica oltre 180 e/o diastolica oltre 120 mmHg	Interrompere o sospendere fostamatinib. Iniziare o aumentare la dose di farmaci antipertensivi e aggiustarla, se necessario, fino a riportare sotto controllo la PA. Se la PA ritorna a un valore inferiore rispetto a quello prefissato, riprendere fostamatinib alla stessa dose giornaliera. In caso la PA ripetuta sia pari o superiore a 160/100 mmHg per più di 4 settimane nonostante il trattamento antipertensivo aggressivo, sospendere fostamatinib.
<b>Epatotossicità</b>	
I valori AST/ALT sono 3 x ULN o più elevati e inferiori a 5 x ULN	Se il paziente presenta sintomi (per es., nausea, vomito, dolore addominale): interrompere fostamatinib. Ricontrollare la funzionalità epatica ogni 72 ore fino a quando i valori ALT/AST cesseranno di essere elevati (inferiori a 1,5 x ULN) e la BL totale rimarrà inferiore a 2 x ULN. Riprendere fostamatinib alla successiva dose giornaliera inferiore (vedere tabella 1). Se il paziente non presenta alcun sintomo: ricontrollare le prove di funzionalità epatica ogni 72 ore fino a quando i valori ALT/AST saranno inferiori a 1,5 x ULN e la BL totale rimarrà inferiore a 2 x ULN. Nel caso in cui i valori ALT/AST e BL totale rimangano in questa categoria (AST/ALT da 3 a 5 x ULN; la BL totale rimane inferiore a 2 x ULN), prendere in considerazione l'interruzione o la riduzione della dose di fostamatinib. In caso di interruzione, riprendere fostamatinib alla successiva dose giornaliera più bassa (vedere tabella 1) nel momento in cui i valori ALT/AST cesseranno di essere elevati (inferiori a 1,5 x ULN) e la BL totale rimarrà inferiore a 2 x ULN.
I valori AST/ALT sono 5 x ULN o più elevati e la BL totale è inferiore a 2 x ULN	Interrompere fostamatinib. Ricontrollare le prove di funzionalità epatica ogni 72 ore: qualora i valori AST e ALT diminuiscano, ricontrollare fino a quando ALT e AST cesseranno di essere elevati (inferiore a 1,5 x ULN) e la BL totale rimarrà inferiore a 2 x ULN; riprendere fostamatinib alla successiva dose giornaliera inferiore (vedere tabella 1). Se i valori AST/ALT permangono a 5 x ULN o a livelli più elevati per 2 settimane o oltre, sospendere fostamatinib.
I valori AST/ALT sono 3 x ULN o più elevati e la BL totale è maggiore di 2 x ULN	Sospendere fostamatinib.
BL non coniugata (indiretta) elevata in assenza di altre anomalie di funzionalità epatica	Continuare il trattamento con fostamatinib insieme a un monitoraggio frequente, poiché l'aumento isolato di BL non coniugata (indiretta) può essere dovuto all'inibizione di UGT1A1.
<b>Diarrea</b>	
<b>Diarrea</b>	Gestire la diarrea utilizzando le misure del caso (per es. cambiamento delle abitudini alimentari, idratazione e/o farmaci antidiarroici) immediatamente dopo la sua insorgenza fino alla risoluzione del sintomo o dei sintomi.

	Se il sintomo o i sintomi diventano severi (di grado 3 o superiore), interrompere temporaneamente fostamatinib. Se la diarrea migliora fino a diventare lieve (grado 1), riprendere fostamatinib alla successiva dose giornaliera inferiore (vedere tabella 1).
<b>Neutropenia</b>	
Neutropenia	Se la ANC diminuisce (inferiore a $1,0 \times 10^9/L$ ) e rimane bassa dopo 72 ore, interrompere temporaneamente fostamatinib fino a risoluzione (ANC superiore a $1,5 \times 10^9/L$ ). Riprendere fostamatinib alla successiva dose giornaliera inferiore (vedere tabella 1).

### **IMMUNOSOPPRESSORI:**

Generalmente utilizzati dalla terza linea, anche in associazione (esempio ciclosporina + TPO-RA migliora le risposte e riduce oscillazione di piastrine che si può osservare con TPO-RA)

- AZATIOPRINA (2 mg/kg p.o. al giorno, max 200 mg die, spesso occorrono diversi mesi per ottenere una risposta), può essere somministrata anche in gravidanza
- CICLOSPORINA (3 mg/kg die, divisa in 2 dosi, max 200 mg die, monitorare: i livelli plasmatici, target plasmatico: 100-400 ng/ml, pressione, funzione renale ed elettroliti)
- CICLOFOSFAMIDE (1-2 mg/kg p.o. al giorno, max 200 mg die, risposte lente, da mantenere se possibile per almeno un mese prima di valutare la risposta),
- DANAZOLO (400-800 mg p.o. die, monitorare la funzione epatica)
- DAPSONE (50-100 mg p.o. die, fare prima test G6PD perché può dare lieve emolisi, molto grave nel paziente con deficit di G6PD),
- MICOFFENOLATO (500-2000 mg p.o. die, risposte lente, da mantenere per almeno 1 mese se possibile. Aumentato rischio di neoplasie, aplasia della serie eritroide e leucoencefalopatia multifocale progressiva.)
- VINCRISTINA (1-2 mg alla settimana per 2-4 settimane. Risposte: da 7 giorni a 1 mese)

### **CRITERI di RISPOSTA**

- Risposta: PLT > 30.000/mmc con raddoppiamento dal valore basale
- RC: PLT > 100.000/mmc senza manifestazioni emorragiche

### **ITP REFRAATTARIA (definizione Vianelli et al 2022)**

*Persistently low platelet counts despite all conventional therapies deemed safe for the specific patient, regardless of bleeding manifestations. The threshold value to identify 'low' platelet count is variable depending on the patient's age, comorbidities and concomitant therapies (e.g. anti-platelet or anti-coagulant agents)*

Indicata rivalutazione di malattia con EE; valutazione osteomidollare; esami radiologici (es. ITP secondaria a neoplasia)

Terapie: **BASSE DOSI DI STEROIDI** (DELTACORTENE  $\leq 5$  mg die), **RITUXIMAB, TPO-MIMETICO, DAPSONE, AZATIOPRINA, MICOFFENOLATO, CICLOFOSFAMIDE, DANAZOLO, CICLOSPORINA** (danazolo e CSA da valutare se altre patologie autoimmuni)

### **TRAPIANTO AUTOLOGO?**

Spesso in questi pazienti indicati:

- Trial clinic
- Terapie di combinazione

### **GESTIONE DEL PAZIENTE ITP CON EVENTO TROMBOTICO (TVP-TEV-TEP)**

#### **1 No trattamento attivo, PLT < 50.000/mmc, APL neg:**

- Inizio prima linea di terapia (preferibilmente prednisone, se possibile evitare alte dosi Desametasone o la combo Desa+ IgVena) + EBPM (da modificare con anticoagulante orale con PLT > 50.000/mmc)

#### **2 No trattamento attivo, PLT < 50.000/mmc, APL pos:**

- Inizio prima linea di terapia (preferibilmente prednisone, se possibile evitare alte dosi Desametasone o la combo Desa+ IgVena) + EBPM (da modificare con warfarin con PLT > 50.000/mmc; valutare inoltre warfarin + aspirina a basse dosi in base a TEV)

#### **3 Terapia attiva con conta piastrinica stabile (compreso TPO-RA), APL neg:**

- Prosegue trattamento + EBPM (da modificare con anticoagulante orale con PLT > 50.000/mmc)

#### 4 Terapia attiva con conta piastrinica stabile (compreso TPO-RA), APL pos:

- Prosegue trattamento + EBPM (da modificare con warfarin con PLT > 50.000/mmc; valutare inoltre warfarin + aspirina a basse dosi in base a TEV). Una volta stabilizzato il quadro e risolta la trombosi valutare switch a fostamatinib per ITP

#### 5 Terapia attiva TPO-RA con conta piastrinica oscillante con spikes/perdita di risposta, APL neg:

- Switch a FOSTAMATINIB + EBPM (da modificare con anticoagulante orale con PLT > 50.000/mmc)

#### 6 Terapia attiva TPO-RA con conta piastrinica oscillante con spikes/perdita di risposta, APL pos:

- Switch a FOSTAMATINIB + EBPM (da modificare con warfarin con PLT > 50.000/mmc; valutare inoltre warfarin + aspirina a basse dosi in base a TEV)

#### ITP in GRAVIDANZA: 1 su 3000

Piastrinopenia in gravidanza:

##### 1. Esami di inquadramento:

- Anamnesi familiare + personale (precedenti emocromi e diatesi emorragica)
- Emocromo + striscio di sangue periferico + emocromo in citrato
- Funzione epatorenale, IgG, IgA, IgM
- TSHr, ANA, ENA, anti-DNA
- Test di coombs e indici di emolisi
- Sierologia per HIV, HCV, HBV,
- Ricerca H. pilory (urea breath test o ag fecale)
- Mal. Di VW acquisita: VWRicof e VWAg

##### 2. Cause:

- Piastrinopenia gestazionale:  
Più frequente nel secondo e terzo trimestre  
Non necessità di terapia (PLT > 50.000/mmc)  
Si risolve sempre dopo il parto e tende a recidivare alle successive gravidanze  
Non problemi per il neonato
- Microangiopatie trombotiche: generalmente si manifestano dopo la 20 settimana
- ITP  
Spesso si manifesta già nel primo trimestre  
NON si eseguono procedure invasive per sapere se il bimbo è piastrinopenico  
QUANDO iniziare un trattamento?
  - PLT < 20-30.000/mmc,
  - se sanguinamento attivo
  - se programmata procedura invasiva  
PLT > 50.000/mmc per taglio cesareo, PLT > 80.000/mmc per anestesia epidurale  
Favorire un parto naturale

#### TERAPIA:

##### 1 linea:

PREDNISONE 0.5-1 mg/kg (0,8 mg/kg) con successivo scalo rapido mantenendo PLT > 20-30.000/mmc (consigliato daltacortene 20 mg ma se piastrinopenia grave con PLT < 10.000 è troppo poco)  
+ IgVena per evitare alti dosaggi di steroide e/o gli effetti collaterali della terapia steroidea.  
Da ripetere soprattutto verso il termine della gravidanza per prepararsi al parto

##### 2 linea:

AZATIOPRINA (non presenta un'aumentata incidenza di malformazioni fetali ed è sicura durante l'allattamento) ma lenta ad agire

CICLOSPORINA non teratogena, osservati parti pretermine con bimbi piccoli. Lenta ad agire

SPLENECTOMIA: nel secondo trimestre, se piastrinopenia severa, refrattaria con sanguinamento grave

TPO-mimetico non in indicazione (studi clinici: utilizzati in casi di ITP refrattarie in preparazione al parto, preferito il romiplostin ed utilizzato solo nel 3 trimestre. Viste le dimensioni della molecola probabilmente non passa la placenta. Start: 2-3 mcg/kg)

#### PARTO:

- No procedure invasive durante il parto (es. no forcipe)
- Favorire il parto naturale (la piastrinopenia NON è un'indicazione a taglio cesareo)

#### Alla nascita:

- La conta piastrinica materna non correla con la conta piastrinica del neonato (la conta del neonato correla solo con quella di un eventuale fratello nato dopo una gravidanza precedente sempre aggravata da ITP)
- Eseguire Conta piastrinica del neonato su cordone ombelicale

- Emocromo quotidiano mamma e neonato (per almeno 5-7 giorni, nadir della conta piastrinica nel neonato.). Nel neonato si tratta generalmente di forme transitorie della durata di 7-10 gg
- Se presente piastrinopenia nel neonato: Ecografia transcranica per monitoraggio sanguinamenti
- Allattamento: da favorire.  
Da evitare se la mamma assume alte dosi di steroide o se assume immunosoppressori.  
Per superare i mesi dell'allattamento si possono usare le IgVena.  
Se necessario TPO-RA: utilizzare romiplostin perché non viene assorbito x via orale (se x caso fosse presente nel latte)

#### FOLLOW-UP e DIMISSIONE:

- **Durante 1 LINEA (terapia steroidea):**  
Monitoraggio emocromo ogni 2 settimane prima di scalare la dose di steroide (+ glicemia, AST/ALT, creatinina almeno una volta al mese).  
Raccomandare monitoraggio PA al domicilio.  
Visita: da valutare in base alla fragilità del paziente, alla risposta alla terapia steroidea, al rischio emorragico, alle terapie concomitanti
- **Dopo sospensione 1 LINEA:** Monitoraggio emocromo (+ glicemia, AST/ALT, creatinina) + 1 mese (+ visita), + 3 mesi, + 6 mesi (+ visita), + 9 mesi, + 12 mesi (+ visita)  
**SE +12 mesi dal termine della terapia PLT > 100.000/mmc:** Dimissione

Paziente affetto da piastrinopenia immune.

Eseguita terapia di prima linea con risposta completa, il follow-up a + 12 mesi dal termine della terapia conferma la risposta ottenuta.

Si affida al curante, si raccomanda controllo dell'emocromo ogni 6 mesi per i primi 2 anni, successivamente annuale. Anticipare controllo dell'emocromo in caso di diatesi emorragica. Da rivalutare in caso di ricomparsa della piastrinopenia con PLT < 80.000/mmc o in caso di comparsa di nuove citopenie in assenza di carenze di ferro, vitamina B12 e acido folico.

Si raccomanda accesso immediato in PS in caso di comparsa di diatesi emorragica severa.

- Paziente in **FOLLOW-UP per piastrinopenia, mai eseguita terapia:**  
Se PLT > 80.000/mmc (almeno negli ultimi 6 mesi),  
Esami di inquadramento nella norma (richiedere tutti gli esami, senza ab anti PLT e valutazione osteomidollare),  
HB e GB nella norma  
➡ Dimissione

Paziente affetto da piastrinopenia lieve-moderata. Gli esami eseguiti sono risultati nella norma e non hanno evidenziato cause secondarie. Per poter definire una causa primitiva ematologica è necessaria la valutazione osteomidollare ma vista la conta piastrinica e la stabilità del quadro al momento non indicata tale procedura. Si riaffida al curante, si raccomanda controllo dell'emocromo ogni 6 mesi per i primi 2 anni, successivamente annuale. Anticipare controllo dell'emocromo in caso di diatesi emorragica. Da rivalutare in caso di peggioramento della piastrinopenia con PLT < 50.000/mmc o in caso di comparsa di nuove citopenie in assenza di carenze di ferro, vitamina B12 e acido folico.

Si raccomanda accesso immediato in PS in caso di comparsa di diatesi emorragica.

**Tab. 1 -** Valutazione del grado di sanguinamento sec criteri WHO

#### WHO bleeding scale

<b>Grade 0</b>	Nessun sanguinamento
<b>Grade I</b>	Sanguinamento minimo (es. petecchie)
<b>Grade II</b>	Emorragia di lieve entità, clinicamente significativa, ma senza necessità trasfusionali
<b>Grade III</b>	Emorragia severa richiedente trasfusioni
<b>Grade IV</b> (life threatening, potentially permanent functional impairment)	Emorragia molto severa con rischio di fatalità (es. emorragia retinica/cerebrale)

**Tab. 2 -** target piastrine per interventi chirurgici

Dental cleaning, dental calculus removal	>20-30 × 10 <sup>9</sup> /l
Tooth extraction (simple)	>30 × 10 <sup>9</sup> /l
Tooth extraction (complex, surgical, molar teeth)	>50 × 10 <sup>9</sup> /l
Regional anesthetic nerve block for tooth extraction	>30 × 10 <sup>9</sup> /l
Lumbar puncture (elective)	>50 × 10 <sup>9</sup> /l
Spinal anesthesia	>70 × 10 <sup>9</sup> /l

Epidural anesthesia	>80-100.000 × 10 <sup>9</sup> /l
Central line placement (PICC- CVC)	>20-50 × 10 <sup>9</sup> /l
Gastrointestinal endoscopy without biopsy:	even with very low platelet counts possible.
Gastrointestinal endoscopy with biopsy	>20 × 10 <sup>9</sup> /l
Bronchoscopy, bronchial lavage	>20 × 10 <sup>9</sup> /l
Bronchoscopy with transbronchial biopsy	>50 × 10 <sup>9</sup> /l
Puncture of a joint	>20 × 10 <sup>9</sup> /l
Liver biopsy, transjugular (preferred for thrombocytopenic patients)	>20 × 10 <sup>9</sup> /l
Liver biopsy, transcutaneous	>50 × 10 <sup>9</sup> /l
Bone marrow biopsy from iliac crest:	even with very low platelet counts possible.
Other organ biopsies/punctures	>50 × 10 <sup>9</sup> /l
Minor surgery	>50 × 10 <sup>9</sup> /l
Minor surgery at a location where compression can be applied to stop bleeding:	>20 × 10 <sup>9</sup> /l
Major surgery	>80 × 10 <sup>9</sup> /l
Neurosurgery	>100 × 10 <sup>9</sup> /l
Surgery at posterior segment of eyeball	>70–100 × 10 <sup>9</sup> /l

## 29. NEUTROPENIA FEBBRILE

### DEFINIZIONE:

- Neutropenia:
  - Neutrofili <0.5x10<sup>9</sup>/L (500/mm<sup>3</sup>) oppure Neutrofili <1.0 x10<sup>9</sup>/L, ma previsto calo <0.5 x 10<sup>9</sup>/L
- Febbre:
  - Singolo riscontro di TC ≥38.3°C oppure TC ≥38°C per più di 1 ora

### INCIDENZA:

Eventi febbrili si verificano in oltre l'80% dei pazienti con malattie oncoematologiche in trattamento chemioterapico durante la fase di neutropenia

### QUADRI CLINICI:

- Infezioni microbiologicamente documentate: presenza di patogeno microbiologicamente documentato
- Infezioni clinicamente documentate: presenza di focolaio clinico (polmonite, cellulite) senza isolamento di patogeno associato
- FUO: neutropenia febbrile senza focolaio clinico e senza patogeno identificato

**Nel paziente ematologico la febbre può essere l'unico segno di infezione**

### EPIDEMIOLOGIA:

- Infezioni batteriche:
  - Batteri gram-negativi: *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *E. coli*
  - Batteri gram-positivi: *S. epidermidis*, *S. aureus* (anche MRSA), alcuni *Streptococchi viridans*, *Enterococchi* (anche VRE)
  - Batteri anaerobi: meno frequenti, associati a mucositi necrotizzanti, sinusiti, celluliti parodontali, peri-rettali, infezioni intra-addominali e pelviche, tifliti

**Sempre più frequenti le infezioni polimicrobiche.**

- Infezioni fungine
  - Frequenti nei pazienti ad alto rischio (rare nei pazienti a basso rischio)
  - Raramente causa del primo episodio febbrile, più spesso di febbre persistente o ricorrente
  - Occasionalmente presenti precocemente o addirittura prima dell'inizio della chemioterapia
  - *Candida* spp e *Aspergillus* spp principali patogeni delle IFI
- Infezioni virali
  - Soprattutto Herpesvirus: riattivazione di infezioni latenti soprattutto in assenza di profilassi

È fondamentale conoscere l'**epidemiologia locale**, controllandone annualmente gli eventuali cambiamenti:

- Nel 2019 nell'UO di Ematologia sono state effettuate 442 emocolture (389 Ematologia degenza, 53 Ematologia MAC): il 10.7% sono risultate POSITIVE
- Batteri isolati:
  - Stafilococchi: 49%
  - Enterococcus faecium: 17%
  - Escherichia coli: 7%
  - Klebsiella spp: 7%
  - Streptococchi: 5%

- Enterobacteriaceae: 5%
- Batteri multiresistenti (MDR): 19.5%
  - Staph. coag. neg MRSA: 75%
  - Staph. aureus MRSA: 12.5%
  - Enterococcus faecium VRE: 12.5%

#### PROFILASSI:

- Tamponi di sorveglianza:
  - Tampone rettale per KPC al momento dell'ingresso in reparto in TUTTI i pazienti (anche quelli trasferiti da altri reparti)
  - Tampone naso-faringeo per SARS-COV2-RNA in TUTTI i pazienti (anche quelli trasferiti da altri reparti) a meno che non abbiamo un fatto un tampone nelle precedenti 72h
  - Tampone nasale per MRSA e Aspergillo in pazienti con Leucemia Acuta (prima dell'inizio della chemioterapia) e pazienti sottoposti a Trapianto Autologo
- Profilassi antibatterica:
  - Profilassi dell'infezione da Pneumocystis jirovecii con Trimetoprim-Sulfametossazolo (cp 800+160 mg 1 cp x 3 volte/settimana) nei pazienti sottoposti a terapia con analoghi delle purine o con prednisone 1 mg/kg/die per un tempo  $\geq 1$  mese
- Profilassi antivirale:
  - Aciclovir 400 mg BID nei pazienti sottoposti a terapia con analoghi delle purine e nei pazienti con LAP trattata con Arsenico triossido
  - Profilassi contro riattivazione HBV: Lamivudina (cp 100 mg 1cp/die) nei pazienti antiHBc+ con HBV-DNA-, Entecavir (secondo posologia epatologica) nei pazienti HBV-DNA+ e HBsAg positivi
  - Vaccinazione antinfluenzale nei pazienti sottoposti a chemioterapia, nei conviventi e nei caregivers
- Profilassi antifungina:
  - Posaconazolo (cp 300 mg: 2 cp il primo giorno, quindi 1 cp/die) nei pazienti affetti da LAM/MDS in corso di terapia di induzione/reinduzione

#### WORK-UP DIAGNOSTICO:

##### 1. VALUTAZIONE INIZIALE

- Anamnesi: ALLERGIE, comorbidità, terapie in atto, tempo trascorso dall'ultima chemioterapia, presenza di *device*
- Esame Obiettivo: rilevazione parametri vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, saturazione dell'ossigeno), valutazione del quadro clinico del paziente, ricerca di eventuali foci infettivi (assicurarsi che la febbre non si sia verificata in concomitanza di una trasfusione o altra causa intercorrente)
- Esami colturali: eseguire una coppia di emocolture da CVC e sangue periferico (2 emocolture da sangue periferico in assenza di CVC) + urinocoltura + eventuali ulteriori esami colturali mirati in base alla clinica del paziente (coprocoltura, espettorato ecc.)
- Esami di laboratorio (se eseguiti il giorno stesso e quadro clinico non severo possibile rimandarli al giorno successivo): emocromo, funzionalità epatica e renale, coagulazione completa, PCR, procalcitonina
- Esami sierologici: Tampone naso-faringeo per SARS-COV2-RNA, Ag galattomannano (GM) su 2 campioni (anche in caso di profilassi con Posaconazolo).
- Esami strumentali: Rx torace (eventuale Rx addome se segni clinici sospetti)
- Se le condizioni cliniche e i parametri rilevati sono sospetti per uno stato settico, attenersi alle indicazioni riportate dalla procedura aziendale per la gestione della sepsi (PAP 62 – Protocollo diagnostico-terapeutico per la gestione della sepsi).

##### 2. STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO

###### • BASSO RISCHIO:

- Paziente non ricoverato al momento della comparsa della febbre
- Assenza di comorbidità significative
- Durata prevista della neutropenia severa (Neutrofili  $\leq 100/mm^3$ )  $< 7$  giorni
- PS ECOG 0-1
- Non insufficienza epatica né renale
- MASCC Risk-Index score  $\geq 21$  (Fig. 1) o CISNE score  $< 3$  (Fig. 2)
- Nessuno dei fattori che definiscono l'alto rischio

###### • ALTO RISCHIO:

- MASCC Risk-Index score <21 o CISNE score ≥3
- Paziente ricoverato al momento della comparsa della febbre
- Comorbidità significative
- Durata prevista della neutropenia severa (Neutrofili ≤100/mm<sup>3</sup>) ≥7 giorni
- Insufficienza epatica grado 3 (transaminasi >5.0 x UNL)
- Insufficienza renale (creatinina clearance <30 ml/min)
- Malattia ematologica in progressione o non controllata
- Polmonite o presenza di quadro clinico infettivo complesso
- Mucosite grado 3-4

Nel paziente “a basso rischio” può essere presa in considerazione la gestione *outpatient* quando:

- Paziente favorevole alla gestione domiciliare
- Non criticità negli esami ematochimici
- Presenza di condizioni famigliari e sociali “permissive”: disponibilità di *care-giver* nelle 24 ore, possibilità di accedere facilmente al PS, aderenza alla terapia domiciliare
- Assenza di nausea e vomito

**Figura 1.** MASCC Risk-Index score

Table 1. MASCC febrile neutropaenia risk index	
Characteristics	Score
Burden of illness: no or mild symptoms	5
Burden of illness: moderate symptoms	3
Burden of illness: severe symptoms	0
No hypotension (systolic BP > 90 mmHg)	5
No chronic obstructive pulmonary disease	4
Solid tumour/lymphoma with no previous fungal infection	4
No dehydration	3
Outpatient status (at onset of fever)	3
Age <60 years	2

Patients with scores ≥21 are at low risk of complications. Points attributed to the variable ‘burden of illness’ are not cumulative. The maximum theoretical score is therefore 26 [2]. Reprinted with permission. © 2000 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.  
BP, blood pressure.

**Figura. 2.** CISNE score

Characteristic	Points
ECOG PS ≥ 2	2
SIH	2
COPD	1
Chronic cardiovascular disease	1
Mucositis NCI grade ≥ 2	1
Monocytes < 200 per μL	1

Abbreviations: CISNE, Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; NCI, National Cancer Institute; SIH, stress-induced hyperglycemia.

**GESTIONE OUTPATIENT PAZIENTE A BASSO RISCHIO:**

- Terapia antibiotica: Ciprofloxacina + Amoxicillina/Clavulanico (I scelta) o Levofloxacina (II scelta)
- Follow-up: se persistenza di febbre oltre 72 ore, peggioramento del quadro clinico, positività delle emocolture, intolleranza alla terapia antibiotica orale, rivalutare il paziente e considerare il ricovero

## TERAPIA PAZIENTE AD ALTO RISCHIO

### TERAPIA ANTIBIOTICA I LINEA:

- Paziente clinicamente stabile: Piperacillina/tazobactam 4.5 g x 4/die (se insufficienza renale modificare la posologia secondo scheda tecnica)
- In caso di ipotensione e/o polmonite, in assenza di resistenza antibiotica sospetta o nota a piperacillina/tazobactam, associare Amikacina 1 g/die (se insufficienza renale modificare la posologia secondo scheda tecnica)
- Aggiungere Vancomicina 500 mg x 4/die a Piperacillina/tazobactam in caso di:
  - Segni clinici di infezione CVC
  - Paziente colonizzato da pneumococchi penicillino e cefalosporino-resistenti o *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA)
  - Emocolture positive per batteri gram-positivi
- In paziente colonizzato o con pregressa infezione da batteri MDR iniziare trattamento specifico:
  - MRSA: Vancomicina o linezolid o daptomicina
  - Vancomycin-resistant enterococcus (VRE): Linezolid o daptomicina
  - Gram negativi ESBL: Meropenem
  - Carbapamenasi-produttori (es KPC): Polimixina-colistina o tigeciclina

### PERSISTENZA DELLA FEBBRE DOPO 48 ORE DA AVVIO DI TERAPIA ANTIBIOTICA:

- Se positività degli esami colturali e terapia antibiotica in atto non adeguata, modificare la terapia sulla base dell'antibiogramma
- Se negatività degli esami colturali ed Rx torace negativo per infiltrato polmonare aggiungere Vancomicina
- Se negatività degli esami colturali ed Rx torace sospetto/positivo per infiltrato polmonare aggiungere Linezolid 600 mg x 2/die
- Richiedere TC torace ad alta risoluzione
- Se Rx torace sospetto/positivo, richiedere GM, Ag urinario legionella e pneumococco, sierologia per Legionella, Chlamidia, Mycoplasma

### PERSISTENZA DELLA FEBBRE DOPO 96 ORE DA AVVIO DI TERAPIA ANTIBIOTICA:

- Se TC negativa per infiltrato polmonare e GM negativo, NON avviare terapia antimicotica (mantenere profilassi se in atto) e ricercare eventuali altri foci infettivi (es. sinusite)
- Se TC positiva per infiltrato polmonare richiedere Videobroncoscopia con BAL (esame citologico, esame colturale, GM, BK PCR, PCR per batteri respiratori, PCR per virus respiratori, CMV, Aspergillus e Pneumocistis)
- Se TC positiva (con GM positivo e/o negativo) avviare terapia antimicotica con:
  - Ambisome 3 mg/kg/die SE PAZIENTE IN PROFILASSI CON POSACONAZOLO
  - Voriconazolo 400 mg/12 ore giorno 1, quindi 200 mg/12 ore (per pazienti con peso  $\geq 40$  kg) SE PAZIENTE NON IN PROFILASSI CON POSACONAZOLO
- Se TC negativa ma GM positivo avviare terapia antimicotica secondo le stesse indicazioni

### SOSPENSIONE DELLA TERAPIA ANTIMICROBICA:

Ottenuto lo sfebbramento:

- Se identificato un agente eziologico proseguire con terapia antibiotica mirata per almeno 7 giorni fino a negativizzazione delle colture e risoluzione della neutropenia
- Se NON identificato un agente eziologico e neutrofili  $>500/\mu\text{L}$  per 2 giorni consecutivi:
  - Valutare passaggio a terapia per os (Amoxicillina/clavulanato + ciprofloxacina)
  - Proseguire la terapia antibiotica fino a 5-7 giorni dopo due giorni consecutivi di apiressia
- Se NON identificato un agente eziologico e neutrofili  $<500/\mu\text{L}$ :
  - Paziente a basso rischio: proseguire con la terapia antibiotica in atto per 1 settimana
  - Paziente ad alto rischio: proseguire con terapia antibiotica per 2 settimane o fino a risoluzione della neutropenia

### PAZIENTI CON ASPERGILLOSI POLMONARE INVASIVA (IPA):

- Continuare la terapia per almeno 6-12 settimane in funzione del grado e della durata dell'immunosoppressione e dell'andamento clinico-radiologico
- Nei pazienti con IPA trattata con successo per cui è previsto un nuovo periodo di immunosoppressione, considerare una profilassi secondaria per prevenire eventuali recidive
- Nel caso di isolamento colturale di Aspergillo, richiedere antimicogramma

- In pazienti candidati a trapianto allogenico e forte sospetto di infezione polmonare fungina (TC sospetta ma esami sierologici e colturali negativi), valutare sempre la possibilità di utilizzare metodiche anche invasive per ottenere una diagnosi (es. agoaspirato della lesione polmonare)

### 30. APPENDICI

#### APPENDICE A. Lugano Staging System

Stage	Involvement	Extranodal (E) Status
<b>Limited</b>		
I	One node or a group of adjacent nodes	Single extranodal lesions without nodal involvement
II	Two or more nodal groups on the same side of the diaphragm	Stage I or II by nodal extent with limited contiguous extranodal involvement
II bulky*	II as above with "bulky" disease	Not applicable
<b>Advanced</b>		
III	Nodes on both sides of the diaphragm; nodes above the diaphragm with spleen involvement	Not applicable
IV	Additional noncontiguous extralymphatic involvement	Not applicable

NOTE. Extent of disease is determined by positron emission tomography-computed tomography for avid lymphomas and computed tomography for nonavid histologies. Tonsils, Waldeyer's ring, and spleen are considered nodal tissue.  
\*Whether stage II bulky disease is treated as limited or advanced disease may be determined by histology and a number of prognostic factors.

Note: la classificazione di Lugano ha introdotto alcune modifiche rispetto ai criteri di Ann Arbor:

- Il suffisso "A" e "B" relativamente alla presenza/assenza dei sintomi B\* è applicabile solo al linfoma di Hodgkin (ha un impatto terapeutico)
- Il suffisso "E", ad indicare il coinvolgimento extranodale, è applicabile solo agli stadi localizzati (I-II)
- Introdotto lo stadio II bulky
- Cut off per il bulky: > 10 cm misurato in TAC in HL, non definito in NHL (comunque > 6 cm); le dimensioni dell'adenopatia maggiore devono essere riportate nello staging
- Cut-off per il coinvolgimento splenico: > 13 cm
- I suffissi "S" e "X", ad indicare il coinvolgimento splenico e la presenza di masse bulky, sono stati eliminati

Cheson BD et al. J Clin Oncol 2014

## APPENDICE B. Criteri per la definizione del Tumor Burden

**Table 3.** Available criteria for defining active disease requiring systemic therapy in patients with Follicular lymphoma

GELF criteria	SIE/SIES/GITMO criteria (Adapted by Federico et al. 2011)	BNLI criteria
<ul style="list-style-type: none"> <li>• High tumor burden defined by at least one of the following               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Involvement of three distinct nodal sites, each with a diameter of 3 cm</li> <li>• Any nodal or extranodal (except spleen) tumor mass with a diameter of 7 cm</li> <li>• Symptomatic splenomegaly (enlarged spleen)</li> <li>• Cytopenias (leukocytes <math>&lt;1.0 \times 10^9/l</math> and or platelets <math>&lt;100 \times 10^9/l</math>)</li> <li>• Leukemia (<math>&gt;5.0 \times 10^9/l</math> malignant cells)</li> <li>• Pleural effusions or peritoneal ascites</li> </ul> </li> <li>• B symptoms</li> <li>• Elevated LDH (<math>\geq</math> UNV) or <math>\beta 2</math>-microglobulin (<math>\geq 3</math> g/dl)</li> <li>• ECOG PS (<math>\geq 1</math>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Involvement of three nodal sites, each with a diameter of at least 3 cm</li> <li>• Any nodal or extranodal mass with diameter <math>&gt;7</math> cm</li> <li>• Splenic involvement or splenomegaly</li> <li>• Leukemia</li> <li>• Pleural effusions or peritoneal ascites</li> <li>• Cytopenias due to lymphoma</li> <li>• Extranodal disease</li> <li>• Compressive syndrome due to lymphoma</li> <li>• B symptoms</li> <li>• ESR <math>&gt;20</math> mm/h</li> <li>• Elevated LDH (<math>\geq</math> UNV)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Progressive disease within 3 months from diagnosis</li> <li>• Involvement of vital organs</li> <li>• Kidney or liver involvement</li> <li>• Bone lesions</li> <li>• B symptoms or pruritus</li> <li>• Cytopenias (hemoglobin <math>&lt;100</math> g/l or leukocytes <math>&lt;3.0 \times 10^9/l</math> or platelets <math>&lt;100 \times 10^9/l</math>)</li> </ul>

ESR, erythrocyte sedimentation rate; LDH, lactate dehydrogenase; UNV, upper normal value; GELF, Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; SIE, Italian Society of Hematology; SIES, Italian Society of Experimental Hematology; GITMO, Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo; BNLI, British National Lymphoma Investigation.

- Adenopatie  $\geq 7$  cm o  $\geq 3$  sedi nodali  $\geq 3$  cm
- Splenomegalia sintomatica (o splenomegalia  $> 16$  cm)
- Compressione d'organo o presenza di versamenti sierosi (versamento pleurico/ascite)
- LDH (o B2M) elevata
- Presenza di sintomi B
- Presenza di citopenie secondarie a infiltrazione midollare (ANC  $< 1000/mcL$ , Hb  $< 10$  g/dl, PLT  $< 100.000-80.000/mcL$ ) o leucemizzazione
- Malattia extranodale (esclusa infiltrazione midollare isolata)
- Progressione rapida (raddoppiamento diametro  $\geq 3$  adenopatie in  $< 12$  mesi o doubling time della conta linfocitaria  $< 6$  mesi)

Solal-Celigny P et al. J Clin Oncol 1998

Federico M et al. Blood 2000

Zinzani PL et al. Am J Haematol 2013

APPENDICE C. Criteri di risposta al trattamento PET-CT-guided e CT-guided

**Table 3. Revised Criteria for Response Assessment**

Response and Site	PET-CT-Based Response	CT-Based Response
<b>Complete</b>	<b>Complete metabolic response</b>	<b>Complete radiologic response (all of the following)</b>
Lymph nodes and extralymphatic sites	Score 1, 2, or 3* with or without a residual mass on 5PS† It is recognized that in Waldeyer's ring or extranodal sites with high physiologic uptake or with activation within spleen or marrow (eg, with chemotherapy or myeloid colony-stimulating factors), uptake may be greater than normal mediastinum and/or liver. In this circumstance, complete metabolic response may be inferred if uptake at sites of initial involvement is no greater than surrounding normal tissue even if the tissue has high physiologic uptake	Target nodes/nodal masses must regress to ≤ 1.5 cm in LDi No extralymphatic sites of disease
Nonmeasured lesion	Not applicable	Absent
Organ enlargement	Not applicable	Regress to normal
New lesions	None	None
Bone marrow	No evidence of FDG-avid disease in marrow	Normal by morphology; if indeterminate, IHC negative
<b>Partial</b>	<b>Partial metabolic response</b>	<b>Partial remission (all of the following)</b>
Lymph nodes and extralymphatic sites	Score 4 or 5† with reduced uptake compared with baseline and residual mass(es) of any size  At interim, these findings suggest responding disease  At end of treatment, these findings indicate residual disease	≥ 50% decrease in SPD of up to 6 target measurable nodes and extranodal sites  When a lesion is too small to measure on CT, assign 5 mm × 5 mm as the default value  When no longer visible, 0 × 0 mm  For a node > 5 mm × 5 mm, but smaller than normal, use actual measurement for calculation
Nonmeasured lesions	Not applicable	Absent/normal, regressed, but no increase
Organ enlargement	Not applicable	Spleen must have regressed by > 50% in length beyond normal
New lesions	None	None
Bone marrow	Residual uptake higher than uptake in normal marrow but reduced compared with baseline (diffuse uptake compatible with reactive changes from chemotherapy allowed). If there are persistent focal changes in the marrow in the context of a nodal response, consideration should be given to further evaluation with MRI or biopsy or an interval scan	Not applicable
<b>No response or stable disease</b>	<b>No metabolic response</b>	<b>Stable disease</b>
Target nodes/nodal masses, extranodal lesions	Score 4 or 5 with no significant change in FDG uptake from baseline at interim or end of treatment	< 50% decrease from baseline in SPD of up to 6 dominant, measurable nodes and extranodal sites; no criteria for progressive disease are met
Nonmeasured lesions	Not applicable	No increase consistent with progression
Organ enlargement	Not applicable	No increase consistent with progression
New lesions	None	None
Bone marrow	No change from baseline	Not applicable
<b>Progressive disease</b>	<b>Progressive metabolic disease</b>	<b>Progressive disease requires at least 1 of the following PPD progression:</b>
Individual target nodes/nodal masses	Score 4 or 5 with an increase in intensity of uptake from baseline and/or	An individual node/lesion must be abnormal with: LDi > 1.5 cm and Increase by ≥ 50% from PPD nadir and An increase in LDi or SDi from nadir 0.5 cm for lesions ≤ 2 cm 1.0 cm for lesions > 2 cm In the setting of splenomegaly, the splenic length must increase by > 50% of the extent of its prior increase beyond baseline (eg, a 15-cm spleen must increase to > 16 cm). If no prior splenomegaly, must increase by at least 2 cm from baseline
Extranodal lesions	New FDG-avid foci consistent with lymphoma at interim or end-of-treatment assessment	New or recurrent splenomegaly
Nonmeasured lesions	None	New or clear progression of preexisting nonmeasured lesions

(continued on following page)

Cheson BD et al. J Clin Oncol 2014

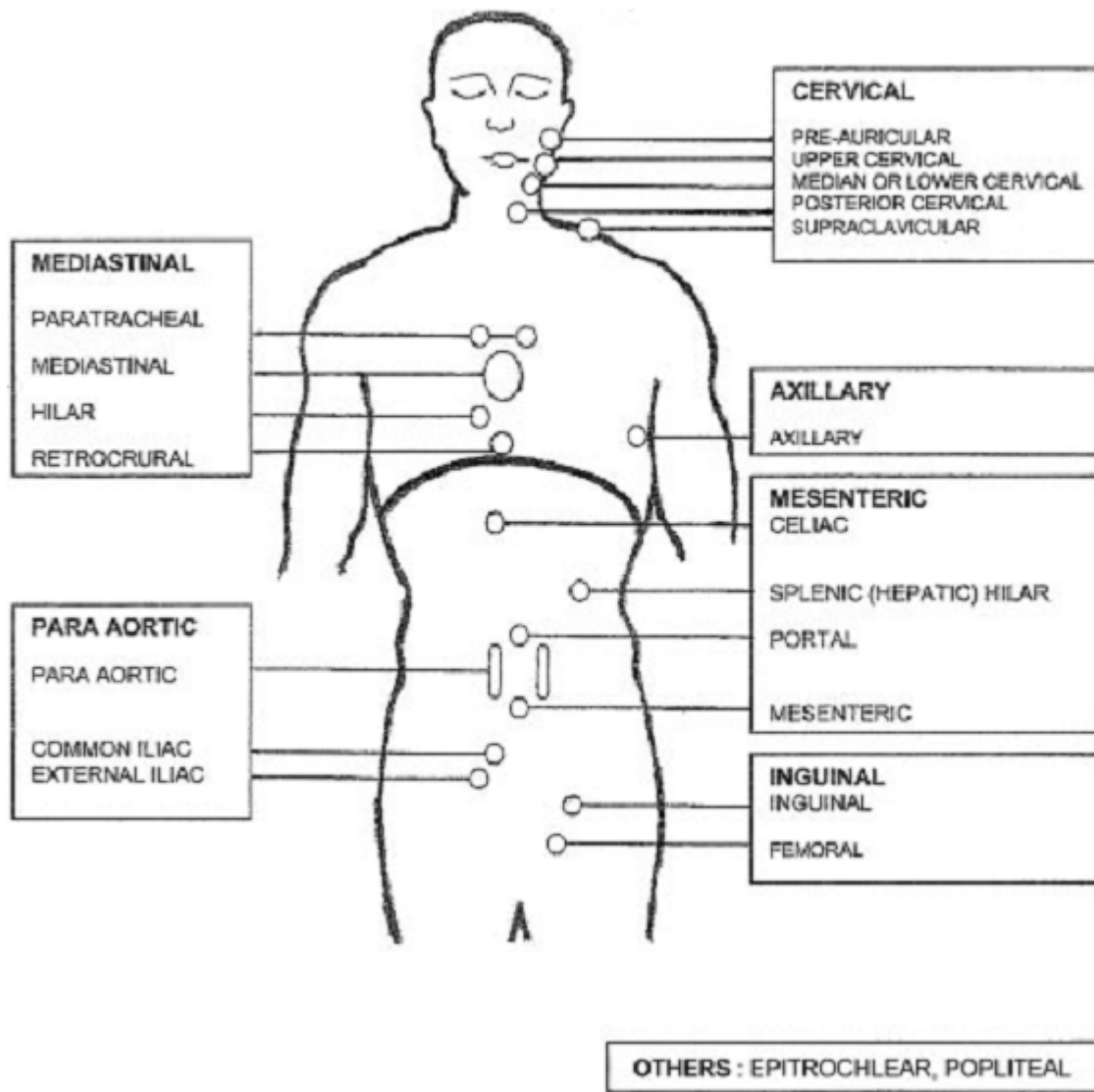
**Table 3. Revised Criteria for Response Assessment (continued)**

Response and Site	PET-CT-Based Response	CT-Based Response
New lesions	New FDG-avid foci consistent with lymphoma rather than another etiology (eg, infection, inflammation). If uncertain regarding etiology of new lesions, biopsy or interval scan may be considered	Regrowth of previously resolved lesions A new node > 1.5 cm in any axis A new extranodal site > 1.0 cm in any axis; if < 1.0 cm in any axis, its presence must be unequivocal and must be attributable to lymphoma Assessable disease of any size unequivocally attributable to lymphoma
Bone marrow	New or recurrent FDG-avid foci	New or recurrent involvement

Abbreviations: 5PS, 5-point scale; CT, computed tomography; FDG, fluorodeoxyglucose; IHC, immunohistochemistry; LDi, longest transverse diameter of a lesion; MRI, magnetic resonance imaging; PET, positron emission tomography; PPD, cross product of the LDi and perpendicular diameter; SDi, shortest axis perpendicular to the LDi; SPD, sum of the product of the perpendicular diameters for multiple lesions.  
\*A score of 3 in many patients indicates a good prognosis with standard treatment, especially if at the time of an interim scan. However, in trials involving PET where de-escalation is investigated, it may be preferable to consider a score of 3 as inadequate response (to avoid undertreatment). Measured dominant lesions: Up to six of the largest dominant nodes, nodal masses, and extranodal lesions selected to be clearly measurable in two diameters. Nodes should preferably be from disparate regions of the body and should include, where applicable, mediastinal and retroperitoneal areas. Non-nodal lesions include those in solid organs (eg, liver, spleen, kidneys, lungs), GI involvement, cutaneous lesions, or those noted on palpation. Nonmeasured lesions: Any disease not selected as measured, dominant disease and truly assessable disease should be considered not measured. These sites include any nodes, nodal masses, and extranodal sites not selected as dominant or measurable or that do not meet the requirements for measurability but are still considered abnormal, as well as truly assessable disease, which is any site of suspected disease that would be difficult to follow quantitatively with measurement, including pleural effusions, ascites, bone lesions, leptomeningeal disease, abdominal masses, and other lesions that cannot be confirmed and followed by imaging. In Waldeyer's ring or in extranodal sites (eg, GI tract, liver, bone marrow), FDG uptake may be greater than in the mediastinum with complete metabolic response, but should be no higher than surrounding normal physiologic uptake (eg, with marrow activation as a result of chemotherapy or myeloid growth factors).  
†PET 5PS: 1, no uptake above background; 2, uptake ≤ mediastinum; 3, uptake > mediastinum but ≤ liver; 4, uptake moderately > liver; 5, uptake markedly higher than liver and/or new lesions; X, new areas of uptake unlikely to be related to lymphoma.

Cheson BD et al. J Clin Oncol 2014

APPENDICE D. Numero di sedi nodali in accordo a FLIPI, GHSG e EORTC



Solal-Celigny et al. Blood 2004

**Definitions of Lymph Node Regions\***

	Ann Arbor	EORTC	GHSG
R Cervical/SCL			
R ICL/Subpec			
R Axilla			
L Cervical/SCL			
L ICL/Subpec			
L Axilla			
Mediastinum			
R Hilum			
L Hilum			
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>5</b>	<b>5</b>

\*Note that the EORTC includes the infraclavicular/subpectoral area with the axilla while the GHSG includes it with the cervical. Both EORTC and GHSG combine the mediastinum and bilateral hila as a single region.

APPENDICE E. Valutazione Geriatrica Multidimensionale: criteri per la definizione di pazienti FIT, UNFIT e FRAIL

**FIT:**

Età: compresa tra 66 e 79 anni

Criterio clinico-funzionale secondo ADL, IADL e CIRS-G:

ADL score: 6 e

IADL score : 8 e

CIRS-G score: nessuna comorbidità di grado 3-4 e  $\leq 5$  comorbidità di grado 2

**UNFIT:**

Criterio cronologico: età  $\geq 80$  anni e fit

oppure

Criterio clinico-funzionale\_ secondo ADL, IADL e CIRS-G:

ADL score: 5 e/o

IADL score : 7-6 e/o

CIRS-G score: nessuna comorbidità di grado 3-4 e/o 5-8 comorbidità di grado 2

**FRAIL:**

Criterio cronologico: età  $\geq 80$  anni e unfit

oppure

Criterio clinico-funzionale\_ secondo ADL, IADL e CIRS-G:

ADL score:  $\leq 4$  e/o

IADL score :  $\leq 5$  e/o

CIRS-G score: 1 comorbidità di grado 3-4 e/o  $> 8$  comorbidità di grado 2

MISURA	FIT	UNFIT	FRAIL
ADL	6	5*	$\leq 4$
IADL	8	7-6*	$\leq 5$
CIRS	0 score=3-4 $\leq 5$ score=2	0 score=3-4 5-8 score=2	1 score=3-4 $> 8$ score=2
ETA'		$\geq 80$ fit	$\geq 80$ unfit

\*numero funzioni residue

APPENDICE F. Valutazione delle attività di base della vita quotidiana (*Activity of Daily Living*)  
ADL

**A Fare il bagno (vasca, doccia, spugnature)**

- |  |   |
|--|---|
| [1] Fa il bagno da solo (entra ed esce dalla vasca da solo)                              | 1 |
| [2] Ha bisogno di assistenza soltanto nella pulizia di una parte del corpo (es. schiena) | 1 |
| [3] Ha bisogno di assistenza per più di una parte del corpo                              | 0 |

**B Vestirsi (prendere i vestiti dall'armadio e/o cassetti), inclusa biancheria intima, vestiti, uso delle allacciature o delle bretelle, se utilizzate)**

- |  |   |
|--|---|
| [1] Prende i vestiti e si veste completamente da solo senza bisogno di assistenza                                      | 1 |
| [2] Prende i vestiti e si veste senza bisogno di assistenza eccetto che per allacciare le scarpe                       | 1 |
| [3] Ha bisogno di assistenza per prendere i vestiti o nel vestirsi oppure rimane parzialmente o completamente svestito | 0 |

**C Toilette (andare nella stanza da bagno per la minzione e l'evacuazione, pulirsi, rivestirsi)**

- |   |   |
|---|---|
| [1] Va in bagno, si pulisce e si riveste senza bisogno di assistenza (può utilizzare mezzi di supporto, come bastone, deambulatore o seggiola a rotelle, può usare vaso da notte o comoda svuotandoli al mattino) | 1 |
| [2] Ha bisogno di assistenza nell'andare in bagno o nel pulirsi o nel rivestirsi o nell'uso del vaso da notte o della comoda.   | 0 |
| [3] Non si reca in bagno per l'evacuazione  | 0 |

**D Spostarsi**

- |   |   |
|---|---|
| [1] Si sposta dentro e fuori dal letto ed in poltrona senza assistenza eventualmente con canadesi o deambulatore) | 1 |
| [2] Compie questi trasferimenti se aiutato  | 0 |
| [3] Allettato, non esce dal letto   | 0 |

**E Continenza di feci e urine**

- |   |   |
|---|---|
| [1] Controlla completamente feci e urine  | 1 |
| [2] "Incidenti" occasionali   | 0 |
| [3] Necessita di supervisione per il controllo di feci e urine, usa il catetere, è Incontinente | 0 |

**F Alimentazione**

- |   |   |
|---|---|
| [1] Senza assistenza  | 1 |
| [2] Assistenza solo per tagliare la carne o imburrare il pane   | 1 |
| [3] Richiede assistenza per portare il cibo alla bocca o viene nutrito parzialmente o completamente per via parenterale | 0 |

**PUNTEGGIO TOTALE (numero totale funzioni residue): \_\_\_\_\_**

La scala di valutazione dell'autonomia nelle attività di base della vita quotidiana proposta da Katz e coll. nel 1963 valuta in modo accurato 6 attività di base: fare il bagno, vestirsi, toilette, spostarsi, continenza urinaria e fecale, alimentarsi.

I punteggi assegnati sono dicotomici (dipendente/indipendente); la scala prevede l'assegnazione di un punto per ciascuna funzione indipendente così da ottenere un risultato totale di performance che varia da 0 (completa dipendenza) a 6 (indipendenza in tutte le funzioni).

APPENDICE G. Valutazione di dipendenza nelle attività strumentali di vita quotidiana  
(*Instrumental Activity of Daily Living*) IADL

<b>A</b>	<b>Capacità di usare il telefono</b>	
[1]	Usa il telefono di propria iniziativa	1
[2]	Compone solo alcuni numeri ben conosciuti	1
[3]	Risponde ma non è capace di comporre il numero	1
[4]	Non risponde al telefono	0
	Non applicabile	NA
<b>B</b>	<b>Fare acquisti</b>	
[1]	Fa tutte le proprie spese senza aiuto	1
[2]	Fa piccoli acquisti senza aiuto	0
[3]	Ha bisogno di essere accompagnato	0
[4]	Completamente incapace di fare acquisti	0
	Non applicabile	NA
<b>C</b>	<b>Preparazione del cibo</b>	
[1]	Organizza, prepara e serve pasti adeguatamente preparati	1
[2]	Prepara pasti adeguati solo se sono procurati gli ingredienti	0
[3]	Scalda o serve pasti preparati oppure prepara cibi ma non mantiene una dieta adeguata	0
[4]	Ha bisogno di avere cibi preparati e serviti	0
	Non applicabile	NA
<b>D</b>	<b>Governo della casa</b>	
[1]	Mantiene la casa da solo o con occasionale assistenza (per es. aiuto per i lavori pesanti)	1
[2]	Esegue compiti quotidiani leggeri ma non mantiene un accettabile livello di pulizia della casa	1
[3]	Ha bisogno di aiuto in ogni operazione di governo della casa	1
[4]	Non partecipa a nessuna operazione di governo della casa	0
	Non applicabile	NA
<b>E</b>	<b>Biancheria</b>	
[1]	Fa il bucato personalmente e completamente	1
[2]	Lava le piccole cose (calze, fazzoletti)	1
[3]	Tutta la biancheria deve essere lavata da altri	1
	Non applicabile	0
<b>F</b>	<b>Mezzi di trasporto</b>	
[1]	Si sposta da solo sui mezzi pubblici o guida la propria auto	1
[2]	Si sposta in taxi ma non usa mezzi di trasporto pubblici	1
[3]	Usa i mezzi di trasporto se assistito o accompagnato	1
[4]	Può spostarsi solo con taxi o auto e con assistenza	0
[5]	Non si sposta per niente	0
	Non applicabile	NA
<b>G</b>	<b>Responsabilità nell'uso dei farmaci</b>	
[1]	Prende le medicine che gli sono state prescritte	1
[2]	Prende le medicine se sono preparate in anticipo e in dosi separate	0
[3]	Non è in grado di prendere le medicine da solo	0
	Non applicabile	NA
<b>H</b>	<b>Capacità di maneggiare il denaro</b>	
[1]	Maneggia le proprie finanze in modo indipendente	1
[2]	E' in grado di fare piccoli acquisti	1
[3]	E' incapace di maneggiare i soldi	0
	Non applicabile	NA

**PUNTEGGIO TOTALE (numero totale funzioni residue):** \_\_\_\_\_

APPENDICE H. Valutazione dell'indice di comorbidità (Cumulative Illness Rating Scale) CIRS

1) Patologie cardiache (solo cuore)	0	1	2	3	4
2) Ipertensione (si valuta la severità, gli organi coinvolti sono considerati separatamente)	0	1	2	3	4
3) Patologie vascolari (sangue, vasi, midollo, milza, sistema linfatico)	0	1	2	3	4
4) Patologie respiratorie (polmoni, bronchi, trachea sotto la laringe)	0	1	2	3	4
5) O.O.N.G.L.(occhio, orecchio, naso, gola, laringe)	0	1	2	3	4
6) Apparato GI superiore (esofago, stomaco, duodeno, albero biliare, pancreas)	0	1	2	3	4
7) Apparato GI inferiore (intestino, ernie)	0	1	2	3	4
8) Patologie epatiche	0	1	2	3	4
9) Patologie renali (solo rene)	0	1	2	3	4
10) Altre patologie genito-urinarie (ureteri, vescica, uretra, prostata, genitali)	0	1	2	3	4
11) Sistema muscolo-scheletro-cute (muscoli, scheletro, tegumenti)	0	1	2	3	4
12) Patologie sistema nervoso (sistema nervoso centrale e periferico; non include la demenza)	0	1	2	3	4
13) Patologie endocrine-metaboliche (include diabete, infezioni, sepsi, stati tossici)	0	1	2	3	4
14) Patologie psichiatriche-comportamentali (include demenza, depressione, ansia, agitazione, psicosi)	0	1	2	3	4

0: assente; 1: lieve; 2: moderato; 3: grave; 4: molto grave

Numero comorbidità di grado 1 = \_\_\_\_\_

Numero comorbidità di grado 2= \_\_\_\_\_

Numero comorbidità di grado 3= \_\_\_\_\_

Numero comorbidità di grado 4= \_\_\_\_\_

## APPENDICE I. Associazioni di terapia eradicante per H. pylori

► **Table 7** Suitable regimens for treatment of H. pylori infection in adults.

name	line	regimen	dosing	duration
standard triple therapy (Italian)	1 <sup>st</sup> line	PPI <sup>1</sup>	1 - 0-1	7 - 14 days
		Clarithromycin 250 - 500 mg	1 - 0-1	
		Metronidazole 400 - 500 mg	1 - 0-1	
standard triple therapy (French)	1 <sup>st</sup> line	PPI <sup>1</sup>	1 - 0-1	7 - 14 days
		Clarithromycin 500 mg	1 - 0-1	
		Amoxicillin 1000 mg	1 - 0-1	
bismuth-containing quadruple therapy	1 <sup>st</sup> line or 2 <sup>nd</sup> line after standard triple therapy	PPI <sup>2</sup>	1 - 0-1	10 days
		Bismuth-potassium salt 140 mg		
		Tetracyclin 125 mg	3 - 3-3 - 3	
		Metronidazole 125 mg		
combined (concomitant) quadruple therapy	1 <sup>st</sup> line	PPI <sup>1</sup>	1 - 0-1	7 days
		Clarithromycin 500 mg	1 - 0-1	
		Amoxicillin 1000 mg	1 - 0-1	
		Metronidazole 400 - 500 mg	1 - 0-1	
Fluoroquinolone triple therapy	2 <sup>nd</sup> line	PPI <sup>1</sup>	1 - 0-1	10 days
		Levofloxacin 500 mg / Moxifloxacin 400 mg	1 × 1	
		Amoxicillin 1000 mg <sup>3</sup>	1 - 0-1	

<sup>1</sup> Omeprazol 20 mg, pantoprazolo 40 mg, esomeprazole 20 mg, lansoprazolo 30 mg, rabeprazole 20 mg.

<sup>2</sup> Fixed combination (Pylera®) approved in combination with omeprazole 20 mg.

<sup>3</sup> In case of penicillin intolerance: rifabutin 150 mg 1 - 0-1.

### TRIPLICE TERAPIA

**PPI:** 20 mg rabeprazole/20 mg omeprazole/ 20 mg esomeprazole/30 mg lansoprazolo/40 mg pantoprazolo 2 VOLTE AL GIORNO  
**+ CLARITROMICINA** 500 mg 2 VOLTE AL GIORNO  
**+ AMOXICILLINA** 1000 mg 2 VOLTE AL GIORNO/**METRONIDAZOLO** 500 mg 2 VOLTE AL GIORNO  
 7-14 giorni

### QUADRUPLICE TERAPIA

**BISMUTO SUBSALICILATO** 525 mg 4 VOLTE AL GIORNO  
**+ PPI** 20 mg rabeprazole/20 mg omeprazole/ 20 mg esomeprazole/30 mg lansoprazolo/40 mg pantoprazolo 2 VOLTE AL GIORNO  
**+ METRONIDAZOLO** 500 mg 4 VOLTE AL GIORNO  
**+ TETRACICLINA 500 mg** 4 VOLTE AL GIORNO  
 7-14 giorni

### FLUOROCHINOLONICO-TRIPLICE TERAPIA

**PPI:** 20 mg rabeprazole/20 mg omeprazole/ 20 mg esomeprazole/30 mg lansoprazolo/40 mg pantoprazolo 2 VOLTE AL GIORNO  
**+ LEVOFLOXACINA 250 mg** 2 VOLTE AL GIORNO  
**+ AMOXICILLINA** 1000 mg 2 VOLTE AL GIORNO/**METRONIDAZOLO** 500 mg 2 VOLTE AL GIORNO  
 7-14 giorni

## APPENDICE L. Schemi di Chemioterapia LLC-linfomi, focus e interazioni farmacologiche farmaci LLC

### Schemi di chemioterapia LLC-linfomi

#### **FCR**

Rituximab 375 mg/mq g 1; 500 mg/mq dal 2° ciclo

Fludarabina 25 mg/mq gg 1-3

Ciclofosfamide 250 mg/mq gg 1-3

Ogni 28 giorni per 6 cicli

#### **RITUXIMAB-BENDAMUSTINA**

Rituximab 375 mg/mq g 1; 500 mg/mq dal 2° ciclo

Bendamustine 90 mg/mq gg 1-2

Ogni 28 giorni per 6 cicli

#### **RITUXIMAB-CHLORAMBUCIL**

Rituximab 375 mg/mq g 1; 500 mg/mq dal 2° ciclo

Chlorambucil 10 mg/mq per os gg 1-7

per 6 cicli

se risposta altri 6 cicli con solo chlorambucil

#### **GAZYVARO (OBINOTUZUMAB)-CHLORAMBUCIL**

Obinotuzumab 1000 mg gg 1, 8 e 15 del I ciclo, poi solo giorno 1 dei cicli successivi

Chlorambucil 0.5 mg/kg gg 1 e 15

Ogni 28 giorni per 6 cicli

#### **ZYDELIG (IDELALISIB)-RITUXIMAB**

Idelalisib cps 150 mg, assunti per via orale, due volte al giorno, continuativamente

Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> ogni 15 gg per 5 dosi, poi ogni 28 gg per 3 dosi

#### **VENCLYXTO (VENETOCLAX)**

20 mg di venetoclax una volta al giorno per 7 giorni. La dose deve essere aumentata gradualmente durante un periodo di 5 settimane fino alla dose giornaliera raccomandata di 400 mg

#### **VENCLYXTO (VENETOCLAX)-GAZYVARO (OBINUTUZUMAB)**

Venetoclax è somministrato per un totale di 12 cicli, ogni ciclo è composto da 28 giorni: 6 cicli in combinazione con obinotuzumab, seguiti da 6 cicli di venetoclax in monoterapia.

RUMP UP: 20 mg di VENETOCLAX una volta al giorno per 7 giorni. La dose deve essere aumentata gradualmente durante un periodo di 5 settimane fino alla dose giornaliera raccomandata di 400 mg

OBINUTUZUMAB 100 mg g1 Ciclo 1; 900 g1 oppure g2 C1

Obinotuzumab 1000 mg g8 e g15 C1

Obinotuzumab 1000 mg g1 C 2-6 (ogni 28 gg)

Venetoclax: inizia titolazione il g22 C1 per 5 settimane fino al g28 del Ciclo 2.

Dopo aver completato lo schema di titolazione della dose, la dose raccomandata di venetoclax è di 400 mg una volta al giorno dal Giorno 1 del Ciclo 3 di obinotuzumab fino all'ultimo giorno del Ciclo 12.

[Se marcata linfocitosi - considerata >100.000/mm<sup>3</sup> - o insufficienza renale forse conviene invertire la schedula anticipando venetoclax -of label-]

#### **VENCLYXTO (VENETOCLAX)-RITUXIMAB**

Rituximab deve essere somministrato quando il paziente ha completato lo schema di titolazione della dose ed ha ricevuto la dose giornaliera raccomandata di 400 mg di venetoclax per 7 giorni. Venetoclax deve essere assunto per 24 mesi a partire dal Giorno 1 del Ciclo 1 di rituximab

RUMP UP: 20 mg di VENETOCLAX una volta al giorno per 7 giorni. La dose deve essere aumentata gradualmente durante un periodo di 5 settimane fino alla dose giornaliera raccomandata di 400 mg

RITUXIMAB quando il paziente ha completato lo schema di titolazione della dose ed ha ricevuto la dose giornaliera raccomandata di 400 mg di venetoclax per 7 giorni.

Rituximab 375 mg ev g1 C1

Rituximab 500 mg ev g1 C 2-6 (ogni 28 gg)

#### **CALQUENCE (ACALABRUTINIB)**

La dose raccomandata di acalabrutinib è di 100 mg due volte al giorno. L'intervallo di dose è di circa 12 ore.

### **LEUKERAN (CHLORAMBUCILE)**

Somministrazione bassa dose in continuo: inizia alla dose di 0,15 mg/Kg/die fino a che la conta dei leucociti è scesa sotto i 10.000 per mm<sup>3</sup>. La terapia può essere ripresa 4 settimane dopo la fine del primo corso e continuata alla dose di 0,1 mg/Kg/die.

Somministrazione intermittente: vedi R-CHL

### **ABVD**

Doxorubicina 25 mg/mq EV gg 1,15  
Bleomicina 10 mg/mq EV gg 1,15  
Vinblastina 6 mg/mq EV gg 1,15  
Dacarbazina 375 mg/mq EV gg 1,15

### **BV-AVD**

Brentuximab-Vedotin 1,2 mg/Kg giorno 1,15  
Doxorubicina 25 mg/mq EV gg 1,15  
Vinblastina 6 mg/mq EV gg 1,15  
Dacarbazina 375 mg/mq EV gg 1,15

### **escBEACOPP**

Ciclofosfamide 1250 mg/mq EV gg 1  
Doxorubicina 35 mg/mq EV gg 1  
Etoposide 200 mg/mq EV gg 1-3  
Procarbazina 100 mg/mq OS gg 1-7  
Prednisone 40 mg/mq OS gg 1-14  
Vincristina 1,4 mg/mq Ev gg 8  
Bleomicina 10 mg/mq EV gg 8  
G-CSF 30 Mui SC gg 9-13

### **AVD**

Doxorubicina 25 mg/mq EV gg 1,15  
Vinblastina 6 mg/mq EV gg 1,15  
Dacarbazina 375 mg/mq EV gg 1,15

### **IGEV**

Ifosfamide 2000 mg/mq + Mesna 2000 mg/mq EV gg 1-4  
Mesna 400 mg/mq EV 2 hrs e 6 hrs dopo ifosfamide gg 1-4  
Gemcitabina 800 mg/mq EV gg 1,4  
Vinorelbina 20 mg/mq EV gg 1  
Desametasone 20 mg EV gg 1-4  
G-CSF 30 Mui SC dal gg 7

### **BeGEV**

Bendamustina 90 mg/mq EV gg 2,3  
Gemcitabina 800 mg/mq EV gg 1,4  
Vinorelbina 20 mg/mq EV gg 1  
Desametasone 20 mg EV gg 1-4  
G-CSF 30 Mui SC dal gg 7

### **GEMCITABINA**

1000 mg/mq gg 1,8,15  
cicli di 28 giorni

### **BRENTUXIMAB VEDOTIN (ADCETRIS)**

1,8 mg/kg EV gg 1  
Fino a 16 cicli ogni 21 giorni

### **PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA) (no File F)**

200 mg EV dose fissa gg 1  
Ogni 21 giorni fino a progressione

### **BENDAMUSTINA**

90 mg/m<sup>2</sup> EV gg 1,2

**R-ABVD**

Rituximab 375 mg/mq EV gg 1  
Doxorubicina 25 mg/mq EV gg 2,16  
Bleomicina 10 mg/mq EV gg 2,16  
Vinblastina 6 mg/mq EV gg 2,16  
Dacarbazina 375 mg/mq EV gg 2,16

**Rituximab** (monoterapia)

Rituximab 375 mg/mq settimanale per 4 dosi

**BRD**

Bortezomib ev 1.3 mg/mq gg 1,4,8,11 per primo ciclo  
Bortezomib ev 1.6 mg/mq gg 1,8,15 e 22 dal secondo al quinto ciclo  
Desametasone ev 40 mg gg 1,8,15 e 22 il secondo e il quinto ciclo (8 somministrazioni totali)  
Rituximab ev 375 mg/mq gg 1,8,15 e 22 il secondo e il quinto ciclo (8 somministrazioni totali)  
5 cicli, il primo ciclo di 21 giorni totali, poi 4 cicli (dal secondo al quinto) di 35 giorni totali

**R-CHOP**

Rituximab 375 mg/mq EV gg 1 (1400 mg SC)  
Ciclofosfamide 750 mg/mq EV gg 1  
Doxorubicina 50 mg/mq EV gg 1  
Vincristina 1,4 mg/mq (max 2 mg) EV gg 1  
Prednisone 100 mg gg 1-5  
6 cicli ogni 21 giorni + R altri 2 cicli

**R-miniCHOP**

Rituximab 375 mg/mq EV gg 1 (1400 mg SC)  
Ciclofosfamide 400 mg/mq EV gg 1  
Doxorubicina 25 mg/mq EV gg 1  
Vincristina 1 mg/mq (max 2 mg) EV gg 1  
Prednisone 75 mg gg 1-5  
6 cicli ogni 21 giorni + R altri 2 cicli

**R-COMP**

Rituximab 375 mg/mq EV gg 1  
Ciclofosfamide 750 mg/mq EV gg 1  
Doxorubicina liposomiale 50 mg/mq EV gg 1  
Vincristina 1,4 mg/mq (max 2 mg) EV gg 1  
Prednisone 100 mg gg 1-5  
6 cicli ogni 21 giorni + R altri 2 cicli

**R-miniCOMP**

Rituximab 375 mg/mq EV gg 1  
Ciclofosfamide 400 mg/mq EV gg 1  
Doxorubicina liposomiale 25 mg/mq EV gg 1  
Vincristina 1 mg/mq (max 2 mg) EV gg 1  
Prednisone 75 mg gg 1-5  
6 cicli ogni 21 giorni + R altri 2 cicli

**G-CHOP**

Obinotuzumab 1000 mg gg 1, 8 e 15 del I ciclo,  
poi solo giorno 1 dei cicli successivi  
Ciclofosfamide 750 mg/mq EV gg 1  
Doxorubicina 50 mg/mq EV gg 1  
Vincristina 1,4 mg/mq (max 2 mg) EV gg 1  
Prednisone 100 mg gg 1-5

**R-DHAOx**

Rituximab 375 mg/mq EV  
Oxaliplatino 130 mg/mq EV gg 1 nel paziente ricoverato  
Citarabina 2000 mg/mq bid EV gg 2  
Desametasone 40 mg EV gg 1-4  
G-CSF 30 Mui SC dal gg 7  
Fino 4 cicli ogni 21 giorni

**R-miniDHAOx**

Rituximab 375 mg/mq EV gg1  
Oxaliplatino 100 mg/mq EV gg 2 in day hospital  
Citarabina 1000 mg/mq bid EV gg 3  
Desametasone 40 mg EV gg 1-4  
G-CSF 30 Mui SC dal gg 7  
Fino 4 cicli ogni 21 giorni

**R-DHAP**

Rituximab 375 mg/mq EV  
Cisplatino 100 mg/mq EV gg 1  
Citarabina 2000 mg/mq bid EV gg 2  
Desametasone 40 mg EV gg 1-4  
G-CSF 30 Mui SC dal gg 7  
Fino 4 cicli ogni 21 giorni

**R-miniDHAP**

Rituximab 375 mg/mq EV  
Cisplatino 100 mg/mq EV gg 1  
Citarabina 1000 mg/mq bid EV gg 2  
Desametasone 40 mg EV gg 1-4  
G-CSF 30 Mui SC dal gg 7  
Fino 4 cicli ogni 21 giorni

**R-GEMOX**

Rituximab 375 mg/mq EV gg 1  
Gemcitabina 1000 mg/mq EV gg 2  
Oxaliplatino 100 mg/mq gg EV 2  
Ogni 14/21 gg

### R-DA(Dose Adjusted)-EPOCH

Rituximab 375 mg/mq EV gg 1

Doxorubicina 10 mg/mq EV IC gg 1-4

Vincristina 0,4 mg/mq EV IC gg 1-4

Etoposide 50 mg/mq EV IC gg 1-4

Ciclofosfamide 750 mg/mq EV g 5

Prednisone 60 mg/mq/bid OS gg1-5

6 cicli ogni 21 giorni max 8 (4 cicli rivalutazione + 2 altri cicli in genere)

G-CSF 1 fl SC g 6 fino a neutrofili >1000

Uso di CVC "dose escalation" vedi tabella sotto.

#### Dose modifications

##### • Haematological toxicity

If neutrophils  $\leq 1.0 \times 10^9/L$  and/or platelets  $\leq 75 \times 10^9/L$  discuss with consultant as above.

The cyclophosphamide, doxorubicin and etoposide doses for cycles 2 – 6 are adjusted according to the results of twice-weekly FBC obtained 3 days apart (i.e. on days 9, 12, 15, 18 - during weeks 2 and 3 of the preceding cycle).

If:

- Nadir neutrophils  $\geq 0.5 \times 10^9/L$ , increase by 1 dose level.
- Nadir neutrophils  $< 0.5 \times 10^9/L$  on 1 or 2 measurements, maintain the same dose level.
- Nadir neutrophils  $< 0.5 \times 10^9/L$  on at least 3 measurements, decrease by 1 dose level.

If platelet nadir  $< 25 \times 10^9/L$ , reduce by 1 dose level regardless of neutrophil count.

Drug	Dose level -2 (64%)	Dose level -1 (80%)	Dose level 0 (i.e. cycle 1) (100%)	Dose level +1 (120%)	Dose level +2 (144%)
Etoposide (days 1-4)	32 mg/m <sup>2</sup> /day	40 mg/m <sup>2</sup> /day	50 mg/m <sup>2</sup> /day	60 mg/m <sup>2</sup> /day	72 mg/m <sup>2</sup> /day
Doxorubicin (days 1-4)	6.4 mg/m <sup>2</sup> /day	8 mg/m <sup>2</sup> /day	10 mg/m <sup>2</sup> /day	12 mg/m <sup>2</sup> /day	14.4 mg/m <sup>2</sup> /day
Cyclophosphamide (day 5)	480 mg/m <sup>2</sup>	600 mg/m <sup>2</sup>	750 mg/m <sup>2</sup>	900 mg/m <sup>2</sup>	1080 mg/m <sup>2</sup>

Doses of rituximab, prednisolone and vincristine are not adjusted as above.

### R-BAC

Rituximab 375 mg/mq EV gg 1

Bendamustina 70 mg/mq EV gg 2,3

Ara-C 500/800 mg/mq gg 2-4

### GAZYVARO-BENDAMUSTINA

Obinotuzumab 1000 mg gg 1, 8 e 15 del I ciclo, poi solo giorno 1 dei cicli successivi

Bendamustine 90 mg/mq gg 1-2

### ZEVALIN (Ibritumomab tiuxetano con ittrio-90).

Zevalin radiomarcato con [90Y] deve essere preso in consegna, manipolato e somministrato solamente da personale qualificato e deve essere preparato in conformità ai requisiti di sicurezza radiologica

Posologia giorno 1 Rituximab 250 mg/mq EV.

Giorno 7 o 8 o 9 Rituximab 250mg/mq (entro 4 ore dalla somministrazione di Zevalin) Infusione in 10 minuti di Zevalin se piastrine  $\geq 150.000$  dose 15 MBq/Kg

se piastrine 100.000-150.000 dose 11 MBq/Kg

Dose massima non deve superare 1200 MBq

### RITUXIMAB-REVLIMID (schema R2) – 28 day/cycle

Rituximab 375 mg/mq g 1,8,15,22 (ciclo 1); giorno 1 cicli 2-5 (fino ad un totale di 8 somministrazioni)

Revlimid 20 mg giorni 1-21 (10 mg se clearance  $< 30$  ml/min) in associazione a Rituximab (giorno 1) nei cicli 1-5; quindi in monoterapia fino ad un totale di 12 cicli

#### REVLIMID (Lenalidomide)

Lenalidomide 25 mg OS gg 1-21 ogni 28 gg

Fino a progressione

## **ZYDELIG (Idelalisib)**

La dose raccomandata è di 150 mg, assunti per via orale, due volte al giorno. Il trattamento deve essere continuato fino a progressione della malattia o a tossicità inaccettabile.

## **R-CVP**

Rituximab 375 mg/mq g 1  
Ciclofosfamide 750 mg/mq EV gg 1  
Vincristina 1,4 mg/mq ( max 2 mg) EV gg 1  
Prednisone 100 mg gg 1-5

## **G-CVP**

Obinotuzumab 1000 mg gg 1, 8 e 15 del I ciclo, poi solo giorno 1 dei cicli successivi  
Ciclofosfamide 750 mg/mq EV gg 1  
Vincristina 1,4 mg/mq (max 2 mg) EV gg 1  
Prednisone 100 mg gg 1-5

## **RITUXIMAB-CHLORAMBUCIL**

Rituximab 375 mg/mq g 1  
Chlorambucil 10 mg/mq per os gg 1-7

## **RCD**

Rituximab 375 mg/mq EV gg 1  
Ciclofosfamide 100 mg/mq bid OS gg 1-5  
Desametasone 20 mg EV gg 1  
6 cicli da 21 giorni

## **R CODOX M**

### **Giorno 1**

Rituximab 375 mg/mq  
DOXORUBICIN 40 mg/m<sup>2</sup> IV  
VINCRISTINA 1.5 mg/m<sup>2</sup> (maximum 2 mg) IV (massimo 1 mg pazienti > 70 aa).  
CICLOFOSFAMIDE 800 mg/m<sup>2</sup>

CITARABINA 70 mg I.T.

### **Giorno 2-5**

CICLOFOSFAMIDE 200 mg/m<sup>2</sup> IV

### **Giorno 3**

CITARABINA 70 mg I.T.

### **Giorno 8**

VINCRISTINA 1.5 mg/m<sup>2</sup> (maximum 2 mg) IV

### **Giorno 10**

METOTREXATE 300 mg/m<sup>2</sup> IV in 1 h

METOTREXATE 2700 mg/m<sup>2</sup> IV in ic nelle successive 23 ore

- **Rescue con calcio levofolinato** 36 ore dall'avvio del metotrexate. Dosaggio: 30 mg ogni 3 per 5 dosi poi ogni 6 ore fino a MTXmia < 0.1 micromol/L
- **Dosaggio Metotrexatemia a 48 ore** dall'avvio del MTX fino a MTXmia < 0.1 micromol/L
- **Avvio idratazione alcalina a partire da 12 ore** prima dell'avvio del Metotrexate

### **Giorno 15**

METOTREXATE 12 mg I.T.

## **R IVAC**

### **Giorno 1**

RITUXIMAB 375 mg/m<sup>2</sup>

### **Giorno 1-5**

ETOPOSIDE 60 mg/m<sup>2</sup> IV 1 h.

IFOSFAMIDE 1.5 g/m<sup>2</sup> + MESNA 300mg/m<sup>2</sup> die IV

\*MESNA 300 mg/m<sup>2</sup> IV 4 e 8 ore dopo l'infusione di Ifosfamide

**Giorno 1- 2:** CYTARABINE 2 g/m<sup>2</sup> IV 2 volte al giorno

**Giorno 5:** METHOTREXATE 12 mg I.T.

**Giorno 6:** calcio levolinato 15 mg PO

Avvio GCSF dal giorno 7

#### **BEAM**

Carmustina 300 mg/mq EV 1 (-7)

Citarabina 200 mg/mq bid EV 2-5 (-6-3)

Etoposide 100 mg/mq bid EV 2-5 (-5-3)

Melphalan 140 mg/mq EV 6 (-2)

Giorno 8 (0) infusione di cellule staminali Autologhe

#### **FEAM**

Fotemustine 150 mg/mq EV 1-2 (-7-6)

Citarabina 200 mg/mq bid EV 2-5 (-6-3)

Etoposide 100 mg/mq bid EV 2-5 (-5-3)

Melphalan 140 mg/mq EV 6 (-2)

Giorno 8 (0) infusione di cellule staminali Autologhe

#### **CHOEP** (21 day/cycle or 14 day/cycle)

ciclofosfamide 750 mg/mq g 1, doxorubicina 50 mg/mq g 1, etoposide 100 mg/mq gg 1-3, vincristina 1,4 mg/mq g 1, prednisone 100 mg gg 1-5

#### **BV-CHP** (21 day/cycle)

Brentuximab-vedotin 1,8 mg/Kg g 1, ciclofosfamide 750 mg/mq g 1, doxorubicina 50 mg/mq g 1, prednisone 100 mg gg 1-5

*Horwitz S et al, Lancet 2019*

#### **IVE/MTX** (21 day/cycle)

ifosfamide 3000 mg/mq gg 1-3, epirubicina 50 mg/mq g1, etoposide 200 mg/mq gg 1-3; methotrexate 1500 mg/mq g1

*Sieniawski M et al, Blood 2010*

#### **DeVIC** (21 day/cycle)

desametasone 40 mg gg 1-3, etoposide 67 mg/mq gg 1-3, ifosfamide 1000 mg/mq gg 1-3, carboplatino 200 mg/mq g 1; RT 50-50.4 Gy (simultaneously)

*Yamaguchi M et al, J Clin Oncol 2009*

#### **GDP** (21 day/cycle)

desametasone 40 mg gg 1-4, cisplatino 75 mg/mq g 1, gemcitabina 1 g/mq gg 1,8

#### **DDGP** (21 day/cycle)

Peg-Asp 2.500 UI/mq g1, desametasone 15 mg/mq gg 1-5, cisplatino 20 mg/mq g 1-4, gemcitabina 800 mg/mq gg 1,8

*Li X et al., Clin Cancer Res 2016*

#### **SMILE** (21 day cycle)

methotrexate 2 g/mq g1, desametasone 40 mg gg 2-4, ifosfamide 1500 mg/mq gg 2-4, mesna 300 mg/mq x3 gg 2-4, etoposide 100 mg/mq gg 2-4, L-Asp 6.000 U/mq gg 3-9

*Li X et al., Clin Cancer Res 2016*

#### **Aspa-Met-Dex** (21/day cycle)

L-Asp 6.000 U/mq gg 2,4,6,8, methotrexate 3 g/mq g1, desametasone 40 mg gg 1-4

*Jaccard A et al., Blood*

#### **TAFASITAMAB+LENALIDOMIDE**

C1 Tafasitamab 12 mg/Kg d1, 4, 8,15, 22

C2-3 Tafasitamab 12 mg/Kg d1,8,15, 22

C4-12 Tafasitamab 12 mg/Kg d1,15

C12 Tafasitamab 12 mg/Kg d1,15 fino a progressione

Lenalidomide 25 mg 1-21 fino a 12 cicli

#### **POLATUZUMAB+RITUXIMAB+ BENDAMUSTINA x 6 cicli ogni 21 giorni**

Polatuzumab 1,8 mg/Kg d1

Rituximab 375 mg/mq d1

Bendamustina 90 mg/mq d2-3

## **LLC farmaci: indicazioni da scheda tecnica**

### **IBRUTINIB:**

IMBRUVICA in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfocitica cronica (CLL) precedentemente non trattata

IMBRUVICA in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con CLL che hanno ricevuto almeno una precedente terapia.

IMBRUVICA in monoterapia o in associazione con rituximab oppure obinutuzumab o venetoclax è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfocitica cronica (chronic lymphocytic leukaemia, CLL) precedentemente non trattata

Nota informativa importante su imbruvica (AIFA 03/11/2022): I pazienti di età avanzata, con ECOG  $\geq 2$  o con comorbidità cardiache, possono presentare un rischio maggiore di eventi cardiaci, inclusi eventi cardiaci fatali improvvisi. Prima del trattamento con ibrutinib, deve essere effettuata una valutazione clinica dell'anamnesi e della funzione cardiaca. Nei pazienti che presentano fattori di rischio per eventi cardiaci, devono essere valutati i benefici e rischi prima di avviare il trattamento con Imbruvica; deve essere valutato un trattamento alternativo. I pazienti devono essere monitorati attentamente durante il trattamento per valutare i segni di deterioramento della funzione cardiaca ed essere gestiti clinicamente nel caso in cui si verificano. Ibrutinib deve essere sospeso a seguito di qualsiasi nuova manifestazione o peggioramento di insufficienza cardiaca di grado 2 o aritmie cardiache di grado 3. Il trattamento può essere ripreso seguendo le nuove raccomandazioni relative all'aggiustamento della dose. Nei pazienti con preesistente fibrillazione atriale che richiedono una terapia anticoagulante, devono essere considerate delle opzioni di trattamento alternative ad IMBRUVICA. Nei pazienti che sviluppano fibrillazione atriale durante il trattamento con IMBRUVICA deve essere effettuata una attenta valutazione del rischio di patologia tromboembolica. Nei pazienti ad alto rischio e dove non sono disponibili alternative ad IMBRUVICA, deve essere considerato un trattamento strettamente controllato con gli anticoagulanti.

### **VENETOCLAX:**

VENCLYXTO in MONOTERAPIA è indicato per:

- il trattamento della Leucemia Linfatica Cronica (CLL- chronic lymphocytic leukaemia) in presenza della delezione 17p o della mutazione TP53 in pazienti adulti non idonei o che hanno fallito la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B.

- il trattamento di pazienti adulti con CLL in assenza della delezione 17p o mutazione TP53 che hanno fallito la chemioimmunoterapia e la terapia con un inibitore della via del recettore delle cellule B.

VENCLYXTO in combinazione con RITUXIMAB è indicato per il trattamento di pazienti adulti con CLL che hanno ricevuto almeno una terapia precedente. **Rimborso AIFA in: II, III e IV linea di trattamento**

[Somministrare rituximab quando completato lo schema di titolazione della dose e ricevuto la dose giornaliera raccomandata di 400 mg di venetoclax per 7 giorni. Venetoclax va assunto per 24 mesi a partire dal Giorno 1 del Ciclo 1 di rituximab]

VENCLYXTO in combinazione con OBINUTUZUMAB è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfatica cronica (LLC) non trattati in precedenza e non candidabili ad immunochemioterapia di prima linea tipo FCR. [Determina AIFA maggio 2022]

### **OBINOTUZUMAB:**

GAZYVARO in associazione a clorambucile è indicato nel trattamento di pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica (LLC) non pretrattata e con comorbilità che li rendono non idonei a una terapia a base di fludarabina a dose piena

### **ACALABRUTINIB:**

CALQUENCE in monoterapia o in associazione a OBINUTUZUMAB è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfocitica cronica (LLC) non trattata in precedenza. **Rimborso AIFA solo in monoterapia**

CALQUENCE in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfocitica cronica (LLC) che hanno ricevuto almeno una precedente terapia (Scheda AIFA blocca per precedenti BTKi, PI3Ki, Bcl2i).

### **ZANUBRUTINIB:**

BRUKINSA, in monoterapia, è indicato per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfocitica cronica (LLC). La dose giornaliera complessiva raccomandata di zanubrutinib è di 320 mg. La dose giornaliera può essere assunta una volta al giorno (4 capsule da 80 mg) oppure suddivisa in due dosi da 160 mg (2 capsule da 80 mg) due volte al giorno. Il trattamento con Brukinsa deve essere proseguito fino alla progressione della malattia o ad una inaccettabile tossicità.

## IDELALISIB:

ZYDELIG è indicato in associazione con un anticorpo monoclonale anti-CD20 (rituximab o ofatumumab) per il trattamento di pazienti adulti affetti da leucemia linfatica cronica (chronic lymphocytic leukaemia, CLL):

- che hanno ricevuto almeno una terapia precedente, o
- come trattamento di prima linea in presenza di delezione 17p o mutazione TP53 in pazienti **non idonei ad altre terapie**

## Inibitori: interazioni farmacologiche

### VENETOCLAX:

- **Inibitori CYP3A: aumenta la Cmax di venetoclax**

**POTENTI:** ITRACONAZOLO, CHETOCONAZOLO, POSACONAZOLO, VORICONAZOLO, CLARITROMICINA, RITONAVIR:

- **CONTRONDICATI** all'inizio e durante la fase di titolazione per aumento di TLS.
- **RIDURRE 75% LA DOSE DI VENETOCLAX** se è completata la fase di titolazione ed è in corso terapia con dose stabile quotidiana di venetoclax. Quando si interrompe la terapia con inibitore la dose iniziale di venetoclax può essere ripresa 2-3 gg dopo

**MODERATI:** CIPROFLOXACINA, DILTIAZEM, ERITROMICINA, FLUCONAZOLO, VERAPAMIL:

- **MEGLIO EVITARE** all'inizio e durante la fase di titolazione per aumento di TLS, se necessari ridurre la dose iniziale di venetoclax e le dosi successive per la fase di titolazione almeno del 50%
- **RIDURRE 50% LA DOSE DI VENETOCLAX** se è completata la fase di titolazione ed è in corso terapia con dose stabile quotidiana di venetoclax. Quando si interrompe la terapia con inibitore la dose iniziale di venetoclax può essere ripresa 2-3 gg dopo

!!! **NO** pompelmo, arance amare e carambola

**SI:** ISAVUCONAZOLO

- **Inibitori p-GP E BCRP: aumenta la Cmax di venetoclax, MEGLIO EVITARE** (RIFAMPICINA)
- **Induttori CYP3A: riduce la Cmax di venetoclax**

**POTENTI:** CARBAMAZEPINA, FENITOINA, RIFAMPICINA: **CONTRONDICATI**

**MODERATI:** BOSENTAN, EFAVIRENZ, ETRAVIRINA, MODAFINIL, NAFCILLINA: **CONTRONDICATI**

!!! **NO** Erba di San Giovanni

- AZITROMICINA: permessa se trattamento di breve durata
- SEQUESTRANTI ACIDI BILIARI: MEGLIO EVITARE poiché riduce assorbimento di venetoclax, somministrazione di venetoclax almeno a distanza di 6 ore
- WARFARIN: non testata, monitorare attentamente INR
- **Substrati di p-GP E BCRP e OATP1B1:** venetoclax è inibitore di tali substrati per cui aumenta la Cmax dei farmaci metabolizzati per tali vie:
  - **EVITARE O UTILIZZARE CON CAUTELA** la co-somministrazione di venetoclax con Substrati di p-GP E BCRP a basso indice terapeutico (DIGOSSINA, DABIGATRAN, EVEROLIMUS, SIROLIMUS)
  - **SEPARARE IL PIU' POSSIBILE la co-somministrazione di venetoclax e** Substrati di p-GP E BCRP sensibile all'inibizione del tratto gastroenterico (DABIGATRAN ETEXILATO)
  - **ATTENTO MINITORAGGIO con** Substrati di OATP1B1 (STATINE)
  -

### **SCHEMA DI TITOLAZIONE DELLA DOSE**

Settimana	Dose giornaliera di venetoclax (mg)
1	20
2	50
3	100
4	200
5	400

### **MODIFICAZIONI DELLA DOSE:**

**STOP** venetoclax se tossicità non ematologica di gr 3 o gr 4, neutropenia gr 3 o gr 4 con infezione o febbre o tossicità ematologiche di gr 4 (ad eccezione della linfopenia). Riprendere la terapia alla stessa dose se la tossicità si è risolta a gr 1 o a livello basale. Se la tossicità si ripresenta e in caso di qualsiasi evento successivo ridurre le dosi come indicato in tabella quando il trattamento con venetoclax viene ripreso alla risoluzione:

Dose al momento dell'interruzione del trattamento (mg)	Dose alla ripresa del trattamento (mg)
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10
	La dose modificata deve essere portata avanti per una settimana prima di aumentare la dose

## **IBRUTINIB**

Linfoma mantellare: 560mg (quattro capsule) una volta al giorno.

Leucemia linfocitica cronica e MW: 420mg (tre capsule) una volta al giorno.

Il trattamento deve continuare fino alla progressione della malattia o fino a quando non più tollerato dal paziente.

- **Inibitori CYP3A4: aumentano l'esposizione a ibrutinib**  
**POTENTI: CONTROINDICATI** La dose di IMBRUVICA deve essere ridotta a 140mg una volta al giorno (una capsula) o sospesa fino a 7 giorni quando usato in concomitanza con inibitori potenti di CYP3A4  
  
**MODERATI: MEGLIO EVITARE** La dose di IMBRUVICA deve essere diminuita a 140mg una volta al giorno (una capsula) quando usato in concomitanza con inibitori moderati di CYP3A4.  
  
**DEBOLI: MONITORAGGIO** nessun aggiustamento

!!! NO pompelmo, arance amare

- **Induttori CYP3A4: ridotta esposizione ad ibrutinib e di conseguenza ad un rischio di perdita di efficacia.**  
**EVITARE** l'uso concomitante di induttori potenti o moderati di CYP3A4. Preparazioni contenenti l'erba di San Giovanni sono controindicate durante il trattamento con Ibrutinib poiché l'efficacia potrebbe essere ridotta. Deboli induttori possono essere usati in concomitanza con Ibrutinib, tuttavia i pazienti devono essere monitorati per perdita potenziale di efficacia.
- **Inibitori della pompa protonica:** i medicinali che aumentano il pH dello stomaco possono diminuire l'esposizione di ibrutinib (rischio teorico)
- **Substrati di P-gp** con indice terapeutico ristretto, (digossina), devono essere assunti almeno 6 ore prima o dopo Ibrutinib.

## **MODIFICAZIONI DELLA DOSE:**

**STOP** in caso di qualsiasi nuova manifestazione o peggioramento di tossicità non ematologica di gr  $\geq 3$ , di neutropenia di gr 3 o superiore con infezione o febbre, o di tossicità ematologiche di gr 4. Riprendere la terapia alla stessa dose se la tossicità si è risolta a gr 1 o a livello basale. Se la tossicità si ripresenta, la dose giornaliera deve essere ridotta di una capsula (140mg). Una seconda riduzione della dose, di 140 mg, può essere considerata se necessario. Se le tossicità persistono o si ripresentano dopo due riduzioni di dose, interrompere la somministrazione del farmaco.

Comparsa della tossicità	MCL: modifiche della dose dopo risoluzione	CLL: modifiche della dose dopo risoluzione
Prima	Riprendere con 560 mg al giorno	Riprendere con 420 mg al giorno
Seconda	Riprendere con 420 mg al giorno	Riprendere con 280 mg al giorno
Terza	Riprendere con 280 mg al giorno	Riprendere con 140 mg al giorno
Quarta	Interrompere IMBRUVICA	Interrompere IMBRUVICA

**INIBITORI E ANTIBIOTICI:**

\* Durante titolazione; ☐Se clearance creatinina &lt; 60 mL/min considera farmaci alternativi

	Ibrutinib	Venetoclax	Idelalisib	Acalabrutinib	Zanubrutinib
<b>Amoxicillina-Clavulanato</b>	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok
<b>Azitromicina</b>	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok
<b>Cefixima</b>	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok
<b>Ciprofloxacina</b>	Riduci a 140 mg/die	Evita* o riduci del 50% Venetoclax	Ok	Ok	Riduci a 160 mg/die e monitora reaz
<b>Claritromicina</b>	Riduci a 140 mg/die o <b>stop per 7 gg</b>	Evita* o riduci del 75% Venetoclax	Ok, ma monitora reaz. avverse **	Evita o monitora reaz. avverse	Evita o riduci a 80 mg/die e monitora
<b>Levofloxacina</b>	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok
<b>Piperacillina-Tazobactam</b>	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok
<b>Trimetoprim-Sulfametossolo</b>	Ok	Ok	Ok	Ok	Ok
<b>Fluconazolo</b>	Riduci a 140 mg/die	Evita* o riduci del 50% Venetoclax	Ok, ma monitora reaz. Avverse	Cautela e monitora reaz. avverse	Riduci a 160mg/die e monitora
<b>Isavuconazolo</b>	Ok	Ok	Ok	Cautela e monitora reaz. avverse	Ok

INHIBITORS OR INDUCERS		SUBSTRATES
<b>Strong CYP3A inhibitors:</b>	<b>Strong CYP3A inducers:</b>	<b>Substrates of P-gp</b>
boceprevir	avasimibe	aliskiren
clarithromycin	carbamazepine	ambrisentan
cobicistat	phenobarbital	colchicines
conivaptan	phenytoin	dabigatran etexilate
indinavir	rifabutin	digoxin
itraconazole	rifampin	everolimus
ketoconazole	St. John's Wort	fexofenadine
lopinavir		lapatinib
mibefradil		loperamide
nefazodone	<b>Moderate CYP3A inducers:</b>	maraviroc
nelfinavir	bosentan	nilotinib
posaconazole	efavirenz	ranolazine
ritonavir	etravirine	saxagliptin
saquinavir	modafinil	sirolimus
telaprevir	nafcillin	sitagliptin
telithromycin	oxcarbazepine	talinolol
troleandomycin	troglitazone	tolvaptan
voriconazole*		topotecan
<b>Moderate CYP3A inhibitors:</b>	<b>Weak CYP3A inducers:</b>	<b>Substrates of BCRP (Venetoclax only)</b>
aprepitant	amprenavir	methotrexate
amprenavir	aprepitant,	mitoxantrone
atazanavir	armodafinil	irinotecan
ciprofloxacin	clobazamechinacea	lapatinib
crizotinib	glucocorticoids (eg, prednisone)	rosuvastatin
darunavir/ritonavir	nevirapine	sulfasalazine
dronedarone	pioglitazone	topotecan
erythromycin	rufinamide	
diltiazem	vemurafenib	
fluconazole		
fosamprenavir		
imatinib		
verapamil		
<b>Weak CYP3A inhibitors:</b>	<b>Inhibitors of OATP1B1/B3 (Venetoclax)</b>	<b>Substrates of OATP1B1/B3 (Venetoclax only)</b>
alprazolam	gemfibrozil,	atrasentan
amiodarone	eltrombopag	atorvastatin
amlodipine	cyclosporine	ezetimibe
atorvastatin	tipranavir	fluvastatin
bicalutamide		glyburide

### BTKi E RISCHIO DI SANGUINAMENTO

Indicazioni di sospensione in caso di intervento chirurgico: 3-7gg prima e dopo, in base al rischio emorragico. Valutare:

1. Rischio di sanguinamento
2. Stato della malattia
3. Anamnesi emorragica del paziente
4. Numero di piastrine

ALTO RISCHIO DI SANGUINAMENTO: STOP terapia

BASSO RISCHIO DI SANGUINAMENTO: discontinuazione minima o non necessaria

MINIMO RISCHIO DI SANGUINAMENTO: discontinuazione minima o non necessaria

<b>High bleeding risk</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Any major surgery (&gt;45 minutes or extensive field)</li> <li>• Breast cancer resection</li> <li>• Cardiac surgery (coronary bypass, valve replacement, complex left-sided ablations, pacemaker and defibrillator implants)</li> <li>• Neurosurgery</li> <li>• Orthopedic surgery (large joint arthroplasty, prosthetic revision)</li> <li>• Otolaryngologic surgery</li> <li>• Spinal surgery</li> <li>• Thoracic and urologic surgery</li> <li>• Most vascular procedures</li> </ul>
<b>Low bleeding risk</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abdominal/GI surgery (endoscopy with biopsy, abdominal hernia repair, hemorrhoidal surgery, laparoscopic cholecystectomy)</li> <li>• Cutaneous lymph node biopsy</li> <li>• Coronary angiography</li> <li>• Abdominal hysterectomy</li> <li>• Hand, foot, shoulder surgery</li> <li>• Bronchoscopy ± biopsy</li> </ul>
<b>Minimal bleeding risk</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endoscopy without biopsy</li> <li>• Dental procedures (1-2 teeth extraction, periodontal procedures, abscess incision/drainage, implant positioning)</li> <li>• Dermatologic procedures (superficial abscess incision/drainage, small excision biopsy)</li> <li>• Ophthalmologic surgery (cataract surgery, glaucoma surgery)</li> <li>• Vascular surgery (venous catheter removal, IVC filter placement/removal)</li> </ul>

## APPENDICE M. Terapia di supporto

### TERAPIA DI SUPPORTO (MM)

#### Profilassi:

- Considerare profilassi antibiotica (es. levofloxacina) in casi selezionati (caratteristiche del paziente, pregressi trattamenti e eventi infettivi) nei primi 3-4 mesi di trattamento.
- ACICLOVIR: durante il trattamento con Bortezomib/Carfilzomib (fino a 3 mesi dal termine) e daratumumab (fino a 6 mesi dal termine)
- LAMIVUDINA nei pazienti HBsAg- e HBcAb positivi/HBsAb positivi (non vaccinati) , monitoraggio HBV-DNA e HBsAg ogni 3 mesi, da proseguire fino a 1 anno dopo il trattamento. ENTECAVIR o terapia analoga prescritta da infettivo logo in pazienti HBsAg positivi.
- EBPM in corso di IMiDs: a dosaggio profilattico per i primi 4 mesi, poi ASA. Se precedente evento trombotico venoso e/o fattori di rischio proseguire EBPM; se il paziente è già in doppia terapia antiaggregante mantenere solo quella dal ciclo 1
- Corticosteroidi inalatori, broncodilatatori a breve e lunga durata d'azione (es. beclometasone formoterolo): pazienti con storia di malattia polmonare ostruttiva in terapia con daratumumab

#### Vaccinazioni:

- Vaccino antinfluenzale. Antipneumococco (PCV 13 e dopo 8 settimane PPSV23)
- + vaccino ricombinante VZV (ma necessario mantenere profilassi con aciclovir)
- Dopo 6-12 mesi da ABMT rivaccinare: nei pazienti in CR considerare vaccini per MPR (morbillo- parotite-rosolia) e VZV

#### Immunoglobuline:

- Igvena se infezioni severe e IgG < 400 mg/dL

### TERAPIA DI SUPPORTO (HL, NHL-T, FL, MZL, DLBCL LLC, HCL, LGL, PCNSL, Burkitt)

#### Profilassi:

- Profilassi PJP (cotrimossazolo), durante la terapia e nei 6 mesi successivi se immunochemioterapia (consigliata anche in HL in I linea);

In caso di terapia con BTKi e bcl2i monoterapia o BTKi+Bcl2i: da considerare nei pretrattati e in caso di associazione ad Ab monoclonale

- Profilassi riattivazione HSV/VZV (aciclovir), durante la terapia e nei 6 mesi successivi se immunochemioterapia (consigliata anche in HL in I linea)

In caso di terapia con BTKi e bcl2i monoterapia o BTKi+Bcl2i: consigliata nei primi 6 mesi di trattamento, da considerare nei pretrattati e in caso di associazione ad Ab monoclonale

- Profilassi riattivazione HBV nei pazienti HBsAg/HBcAb+: testare viremia HBV DNA
  - HBV-DNA undetectable: profilassi con LAMIVUDINA
  - HBV-DNA+: trattamento con ENTECAVIR (EVITARE lamivudina per il rischio di sviluppo resistenza)
  - Monitorare PCR mensilmente in corso di trattamento e ogni 3 mesi dopo il trattamento citoriduttivo
  - Se positivamente PCR o mancata riduzione viremia: STOP anti-CD20 → Epatologo
  - Mantenere terapia per 18 mesi dopo la fine del trattamento citoriduttivo (Linee Guida ECIL 2016)
- Pazienti affetti da **Linfoma di Burkitt** con sierologia per HIV positiva dovranno essere sottoposti ad adeguato trattamento antiretrovirale indicato dallo specialista infettivologo e trattamento della malattia linfoproliferativa in ambito infettivologico
- Monitoraggio viremia CMV nei pazienti in trattamento con idelalisib

### **Profilassi antitrombotica:**

- In presenza di masse con effetti compressivi sull'asse vascolare
- In presenza di High-Risk Khorana score: Low (0 points), Intermediate (1-2 points), High (3 or more points)  
[Khorana Risk Score for Venous Thromboembolism in Cancer Patients - MDCalc](#)

**Table 1.** Khorana risk score.

Patients' characteristics	Risk score
Site of cancer	
Very high risk (stomach, pancreas)	2
High risk (lung, lymphoma, gynecological, bladder, or testicular)	1
Prechemotherapy platelet count $\geq 350 \times 10^9/L$	1
Prechemotherapy hemoglobin level $< 100 \text{ g/L}$ or use of red cell growth factors	1
Prechemotherapy leukocyte count $> 11 \times 10^9/L$	1
Body Mass Index $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1

### **CTIBL: Cancer Treatment Induced Bone Loss - Prevenzione primaria**

CHI RIGUARDA: donne in menopausa o maschi  $\geq 50$  anni con rischio di frattura elevato\* sottoposti a trattamento  $> 3$  mesi con PND  $\geq 5 \text{ mg/die}$  (o equivalenti)

**Esami di 1° livello:** VES, emocromo, PT + elettroforesi proteica, Ca/P, ALP, creatinina, (calciuria delle 24 ore)

**Richiedere:** Rx rachide e bacino + MOC + visita Reumatologica (tempistica SSN)

**Impostare terapia con:**

- **alendronato 70 mg/settimana** (CAVE: parodontopatia grave e clearance  $\geq 30 \text{ ml/min}$ )
- **Dibase 25.000 UI 1 flc/15 gg**
- **+/- calcio+vitamina D (es. Dincrel o Natecal) 1 cp/die**

Per le donne in trattamento con GHRH analogo solo integrazione vitamina D +/- valutazione Reumatologica ad hoc  
\*cfr. blocco androgenico totale

### **Vaccinazioni:**

Se prevista splenectomia/pazienti iposplenici:

- anti-Meningococcica, anti-Pneumococcica, anti-Haemophilus influenzae B

Nei pazienti che hanno in programma avvio trattamento citoreducente:

- Raccomandata la vaccinazione anti SARS-CoV2 (vaccino a mRNA, almeno 4 dosi)
- Vaccino antinfluenzale. Antipneumococco (PCV 13 e dopo 8 settimane PPSV23)
- + vaccino ricombinante VZV (ma necessario mantenere profilassi con aciclovir)
- Raccomandate le vaccinazioni nei familiari conviventi

### **Immunoglobuline:**

- Igvena se infezioni severe e IgG  $< 400 \text{ mg/dL}$

## APPENDICE N. Follow-up a lungo termine & delega al MMG

Mira ad identificare i casi di recidiva di malattia e tossicità a medio-lungo termine del trattamento effettuato.

### LINFOMA DI HODGKIN

Indagine	Valutazione	1°-2° anno	3°-5° anno
<b>Anamnesi</b>	Sintomi B, dolore, sintomi d'organo	ogni 3 mesi	ogni 6 mesi
<b>Esame obiettivo</b>	Linfonodi, fegato-milza	ogni 3 mesi	ogni 6 mesi
	Emocromo completo		
<b>Ematochimici</b>	Funzione epato-renale, elettroforesi siero-proteica	ogni 3 mesi	ogni 6 mesi
	LDH, VES, PCR		
	Rx torace 2P	mese +6, +12, +24	mese +36, +48, +60
<b>Imaging</b>	Ecografia addome completo	mese +6, +12, +24	mese +36, +48, +60
	<b>CT-CTAP*</b>	<b>opzionale</b>	
	<b>PET**</b>	<b>solo al mese +3 (se DS3)</b>	

\* CT-CTAP = TAC collo-torace-addome-pelvi con MDC alternativa a Rx torace2P/ecografia addome

\*\*PET a + 3 mesi indicata solo se DS3 o reperti «dubbi» alla PET di restaging finale

In accordo alle raccomandazioni di Lugano l'imaging con TAC/PET nel long term follow-up non è raccomandato se non in caso di sospetta recidiva di malattia [“surveillance scans after remission are discouraged” - *Cheson BD et al. J Clin Oncol 2014*]

### LINFOMA DIFFUSO A GRANDI CELLULE B/PMBCL/T-NHL

Indagine	Valutazione	1°-2° anno	3°-5° anno
<b>Anamnesi</b>	Sintomi B, dolore, sintomi d'organo	ogni 3 mesi	ogni 6 mesi
<b>Esame obiettivo</b>	Linfonodi, fegato-milza	ogni 3 mesi	ogni 6 mesi
	Emocromo completo		
<b>Ematochimici</b>	Funzione epato-renale, elettroforesi siero-proteica	ogni 3 mesi	ogni 6 mesi
	LDH		
	Rx torace 2P	mese +6, +12, +24	ogni 12 mesi
<b>Imaging</b>	Ecografia addome completo	mese +3, +6, +9, +12, +18, +24	ogni 6 mesi
	<b>CT-CTAP*</b>	<b>mese +6, +12</b>	

\*CT-CTAP = TAC collo-torace-addome-pelvi con MDC alternativa a Rx torace/ecografia addome con l'intento di identificare recidive precoci nei pazienti candidabili a CAR-T

- In accordo alle raccomandazioni di Lugano l'imaging con TAC/PET nel long term follow-up non è raccomandato se non in caso di sospetta recidiva di malattia
- Nel caso di Linfomi trasformati è consigliabile proseguire il follow-up presso il Centro almeno fino al 5° anno (rischio di recidiva tardiva con istologia indolente)

## LINFOMA FOLLICOLARE e NMZL in watch&wait

Indagine	Valutazione	1° anno	dal 2°anno
<b>Anamnesi</b>	Sintomi B, dolore, sintomi d'organo	ogni 3-4 mesi	ogni 6 mesi
<b>Esame obiettivo</b>	Linfonodi, fegato-milza	ogni 3-4 mesi	ogni 6 mesi
	Emocromo completo		
<b>Ematochimici</b>	Funzione epato-renale, elettroforesi siero-proteica	ogni 3-4 mesi	ogni 6 mesi
	LDH, esame urine		
	Ecografia addome completo	mese +6, +9, +12	<b>ogni 6 mesi</b>
<b>Imaging</b>	Indagini mirate su eventuali sedi extranodali	mese +6, +9, +12	<b>ogni 6 mesi</b>
	CT-CTAP*	mese +3	

\*CT-CTAP = TAC collo-torace-addome-pelvi con MDC

## LINFOMA FOLLICOLARE in NMZL in follow-up dopo trattamento

Indagine	Valutazione	1°-2° anno	3°-5°anno	6°-10°anno
<b>Anamnesi</b>	Sintomi B, dolore, sintomi d'organo	ogni 3-4 mesi	ogni 6 mesi	ogni 12 mesi
<b>Esame obiettivo</b>	Linfonodi, fegato-milza	ogni 3-4 mesi	ogni 6 mesi	ogni 12 mesi
	Emocromo completo			
<b>Ematochimici</b>	Funzione epato-renale, elettroforesi siero-proteica	ogni 3-4 mesi	ogni 6 mesi	ogni 12 mesi
	LDH, esame urine			
<b>Imaging</b>	Ecografia addome completo +/- Rx torace	mese +6, +9, +12	<b>ogni 6 mesi</b>	ogni 12 mesi
	Indagini mirate su eventuali sedi extranodali			

In accordo alle raccomandazioni di Lugano l'imaging con TAC/PET nel long term follow-up non è raccomandato se non in caso di sospetta progressione di malattia

## EMZL GASTRICO

### EGDS a 3-6 mesi dopo eradicazione di HP

Indagine	Valutazione	1°-2° anno	dopo il 2°anno
<b>Anamnesi</b>	Sintomi B, dolore, sintomi d'organo	ogni 6 mesi	ogni 12-18 mesi
<b>Esame obiettivo</b>	Linfonodi, fegato-milza	ogni 6 mesi	ogni 12-18 mesi
	Emocromo completo		
<b>Ematochimici</b>	Funzione epato-renale, elettroforesi siero-proteica	ogni 6 mesi	ogni 12-18 mesi
	LDH, esame urine		
<b>Imaging</b>	Ecografia addome completo	ogni 6 mesi	ogni 12-18 mesi

EGDS	se RC: ogni 6 mesi	ogni 12-18 mesi fino al 5° anno
	se RP: ogni 4-6 mesi fino ad ottenimento di RC	

Nei pazienti con EMZL gastrico HP+ è riconosciuto un aumentato rischio di adenocarcinoma gastrico, che supporta la prosecuzione nel tempo di monitoraggio EGDS. Tuttavia, in caso di rapida eradicazione di HP e in assenza di alterazioni displastiche, si può limitare la sorveglianza fino al 5° anno

### EMZL NON GASTRICO/SMZL

Indagine	Valutazione	1°-5° anno	dopo il 5°anno
<b>Anamnesi</b>	Sintomi B, dolore, sintomi d'organo	ogni 6 mesi	ogni 12 mesi
<b>Esame obiettivo</b>	Linfonodi, fegato-milza	ogni 6 mesi	ogni 12 mesi
	Emocromo completo		
<b>Ematochimici</b>	Funzione epato-renale, elettroforesi siero-proteica	ogni 6 mesi	ogni 12 mesi
	LDH, esame urine		
<b>Imaging</b>	Ecografia addome completo	ogni 6 mesi	ogni 12 mesi
	TAC/RMN mirate su sedi extranodali specifiche	ogni 12 mesi (solo per il 1°-2° anno)	

**Nei pazienti con SMZL sottoposti a splenectomia o negli EMZL trattati con terapia antiinfettiva (DAA nei MZL HCV+ o doxiciclina nei OAMZL) i controlli clinici e l'imaging nel 1° anno di follow-up dovrebbero essere più ravvicinati (ogni 3-4 mesi)**

### MONITORAGGIO DELLA TOSSICITA' NEL LONG TERM FOLLOW-UP

Indagine	Valutazione	Timing
<b>Funzionalità tiroidea°</b>	TSH reflex	annualmente
<b>Funzionalità cardiaca*</b>	ECG + Ecocardiogramma	+ 1 anno; ogni 5 anni (salvo diverse indicazioni cliniche)
<b>Profilo lipidico*</b>	Colesterolo TOT/HDL/LDL, trigliceridi	annualmente
<b>Funzionalità respiratoria**</b>		PFR+DLCO + 1 anno; ogni 5 anni (salvo diverse indicazioni cliniche)
<b>Infezioni maggiori ricorrenti</b>	dosaggio Ig	se clinicamente indicato
<b>Fertilità</b>	Spermiogramma/visita ginecologica	+ 1 anno
	<b>Screening neoplasia mammaria<sup>§</sup></b> <b>Se RT tra i 10-30 anni di età: RMN mammaria fino a 40 anni poi eco-MMX</b>	<b>annualmente</b>
	<b>Se RT ≥ 30 anni di età: eco-MMX</b>	<b>annualmente</b>
<b>Altre seconde neoplasie<sup>§</sup></b>	PSA, SOF, PCS	come raccomandati nella popolazione generale
<b>CTIBL</b>	Prevenzione primaria (vedi terapia di supporto – APPENDICE M)	

° Nei pazienti sottoposti a RT su collo/mediastino



\* Nei pazienti sottoposti a terapia con antracicline e/o RT su mediastino (cfr. altro rischio cardiologico)

\*\* Nei pazienti sottoposti a terapia con bleomicina

**§ Nelle pazienti sottoposte a RT su mediastino/regione ascellare; NB: DA AVVIARE DOPO 8 ANNI DAL TERMINE DELLA RT MA NON PRIMA DEL 25° ANNO DI ETÀ'; SUBITO NELLE PAZIENTI DI ETÀ' > 40 ANNI**

## POSSONO ESSERE RIAFFIDATI AL MMG

- Linfoma di Hodgkin dopo il 5° anno di follow-up in RC continuativa
- Linfomi Diffusi a Grandi Cellule B/PMBCL dopo il 5° anno di follow-up in RC continuativa
- I Linfomi Indolenti (FL, MZL) dopo il 10° anno di follow-up in RC continuativa

 <b>Regione Lombardia</b>	<b>RETE EMATOLOGICA LOMBARDA</b>	
Documento di Indirizzo per follow-up nei pazienti affetti da linfoma in prima remissione completa o gestiti con un approccio iniziale "Watch and Wait" (WW)		

### ALLEGATO 1

#### Gestione integrata con il Medico di Medicina Generale per il follow-up a lungo termine

Lettera al Medico Curante per i pazienti affetti da Linfoma in Remissione Completa

Alla cortese attenzione del/la Dott./ssa

\_\_\_\_\_

Medico Curante del/la Sig./ra

\_\_\_\_\_

Egregio Collega,

Il/la Suo/Sua Paziente è noto alla Nostra Struttura dal....., è stato trattato per Linfoma ..... con il seguente schema terapeutico..... e con/senza l'utilizzo di radioterapia mirata a ..... Attualmente presenta un quadro di Remissione Completa dal..... Avendo terminato i primi ..... anni di follow-up senza segni di ripresa di malattia, il rischio di ricaduta della patologia ematologica è molto basso e pertanto non è più necessario un programma di controlli in ambito specialistico ematologico.

Tuttavia il paziente necessita di programmi di screening volti a prevenire eventuali complicanze tardive potenzialmente correlate al trattamento effettuato

Riaffidando il paziente alle Sue cure, consigliamo pertanto di eseguire:

1.Valutazione clinica annuale con particolare attenzione a febbre o episodi infettivi recidivanti, calo ponderale, sudorazione notturna profusa, dolori fissi e continui, astenia invalidante. Visita medica, con attenzione a eventuali adenopatie superficiali palpabili, epatomegalia e splenomegalia palpabile

2.Esami ematochimici annuali: emocromo completo, creatinina, bilirubina, ALT, AST, LDH, fosfatasi alcalina, gamma-GT, elettroforesi sierica, esame chimico-fisico delle urine



- + TSH Reflex annuale: se paziente sottoposto a RT mediastinica o sul collo
- + profilo lipidico annuale: se paziente sotto posto a RT mediastinica o terapia con antracicline
- + dosaggio Ig: in caso di infezioni ripetute
- Eventuale spermogramma/valutazione ginecologica se indicato

3. Nelle pazienti di sesso femminile che hanno ricevuto RT su mediastino/regione ascellare è indicato un programma di screening per la neoplasia mammaria (da avviare dopo 8 anni dal termine della RT, ma non prima del 25° anno di età, e da avviare subito nel caso nelle pazienti che abbiano già compiuto 40 anni):

- se pazienti irradiate tra 10-30 anni di età: Risonanza Magnetica annuale fino ai 40 anni di età e poi Ecografia-Mammografia annuale
- se pazienti irradiate dopo i 30 anni di età: Ecografia-Mammografia annuale

4. In pazienti che hanno ricevuto terapia con antracicline e/o RT sul mediastino: monitoraggio annuale dei valori pressori e dell'assetto lipidico. Ecocardiogramma a 5 anni dal termine della terapia e poi ogni 5 anni (salvo diverse indicazioni cliniche)

5. In pazienti che hanno ricevuto RT sul collo o sul mediastino: ecodoppler TSA dopo 10 anni dal termine della terapia (e poi secondo eventuali alterazioni riscontrate), ed ecografia della tiroide dopo 10 anni dal termine della terapia (e poi secondo alterazioni degli indici di funzionalità tiroidea, eventuali alterazioni riscontrate all'ecografia, o parere specialistico)

 <b>Regione Lombardia</b>	<b>RETE EMATOLOGICA LOMBARDA</b>	
	<b>Documento di Indirizzo per follow-up nei pazienti affetti da linfoma in prima remissione completa o gestiti con un approccio iniziale "Watch and Wait" (WW)</b>	

6. In pazienti che hanno ricevuto terapia con alchilanti e/o RT sul torace e in pazienti forti fumatori o ex forti fumatori: TAC torace senza mdc annuale, dopo 10 anni dal termine della terapia

7. Nel paziente specifico è necessario anche eseguire i seguenti esami.....

8. Lo screening regolare per patologie tumorali deve essere normalmente condotto anche per tutti i pazienti che sono stati trattati per il linfoma (es. per il carcinoma del colon, della prostata, del collo dell'utero)

9. Inoltre, nella prevenzione di seconde neoplasie o di patologie non oncologiche, rimane fondamentale consigliare un corretto stile di vita, una adeguata attività fisica ed alimentazione corretta, astensione dal fumo e moderato consumo di alcolici.

10. Si raccomanda adesione ai programmi vaccinali (per i pazienti splenectomizzati o che hanno ricevuto radioterapia splenica sono da considerare le vaccinazioni specifiche per questo tipo particolare di pazienti come da raccomandazioni generali)

**In caso di comparsa di segni e/o sintomi** di possibile ricomparsa di malattia ematologica potrà rinviare il Paziente al controllo ematologico presso il nostro Centro predisponendo impegnativa per Prima Visita Ematologica, eventualmente con criterio di urgenza se ritenuto necessario.

Rimanendo a disposizione per ogni chiarimento, Le porgiamo i nostri più cordiali saluti.

Data.....

Timbro e firma del Medico Specialista

Firma del paziente per accettazione

.....

.....

### Follow up a lungo termine DLBCL PRIMITIVI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Indagine	Valutazione	1°- 2° anno	3°- 5° anno	> 5° anno
<b>Anamnesi</b>	Sintomi B	ogni 3-4 mesi	ogni 6 mesi	annualmente
<b>Esame obiettivo</b>	Linfonodi, fegato-milza	ogni 3-4 mesi	ogni 6 mesi	annualmente
<b>Ematochimici</b>	Emocromo completo			
	Funzione epato-renale LDH, VES, PCR	ogni 3-4 mesi	ogni 6 mesi	annualmente
<b>Imaging</b>	RMN encefalo e tronco encefalico	ogni 3 mesi	Ogni 6 mesi	annualmente
	RMN rachide in toto	ogni 3 mesi se localizzazione all'esordio	Ogni 6 mesi se localizzazione all'esordio	annualmente se localizzazione all'esordio
<b>Visita oftalmologica</b>	Fondo dell'occhio e lampada a fessura	Solo se sospetto clinico	Solo se sospetto clinico	Solo se sospetto clinico
<b>Funzionalità cardiaca</b>	(ECG) Ecocardiogramma	--	ogni 3-5 anni	ogni 3-5 anni
<b>Osteoporosi</b>	Dosaggio calcio e vitamina D; MOC	se clinicamente indicata	se clinicamente indicata	se clinicamente indicata
<b>Seconde neoplasie<sup>§</sup></b>	Mammografia PSA, SOF, PCS	--	--	annualmente

### NCCN 02.23

## APPENDICE O. Lettera Cortisone

Caro Collega

Vista **la piastrinopenia/l'anemia** a sospetta genesi autoimmune è stata avviata terapia steroidea ad alte dosi. Nell'ottica di una gestione condivisa del paziente raccomandiamo al domicilio monitoraggio pressorio e controllo della dieta (se necessario è possibile aggiungere ai prelievi previsti controllo della glicemia e dell'Hb glicata).

In casi selezionati (in base ad anamnesi ed etnia): Si prescrive inoltre test per Quantiferon-TBC ed RX torace che il paziente porterà in visione, in caso di pregressa infezione da TBC si consiglia visita infettivologica per terapia di profilassi.

Per pazienti > 70 anni: Si consiglia visita oculistica per rischio di cataratta

Terapia domiciliare:

- Bactrim F 1 cp ore 8 solo LUN-MER-VEN, da proseguire fino ad assunzione della terapia con daltacortene, poi STOP (paziente anziano o pregressa patologia polmonare)
- Omeprazolo 20 mg 1 cp prima della colazione ore 8, da proseguire fino ad assunzione della terapia con daltacortene, poi STOP
- Daltacortene

Per donne in menopausa o uomini > 50 anni:

Inoltre, in considerazione dell'avvio della terapia steroidea ad alte dosi si consiglia valutazione reumatologica. In attesa di eseguire tale visita si consiglia esecuzione di OPT e se possibile avvio di terapia con bifosfonati e vitamina D, ad esempio:

- Fosavance 70/5.600: 1 cp da assumere 1 volta alla settimana (es. sabato) con 200 ml di acqua, 30 minuti prima di altri farmaci o alimenti, mantenere la posizione eretta nei successivi 30 minuti dopo l'assunzione di Fosavance o fintanto che non si abbia mangiato. La pastiglia va deglutita intera.
  - Si consiglia di proseguire la terapia fino a valutazione reumatologica.
- Di Base 25.000 U 1 volta al mese

Se possibile assunzione di formaggi, yogurt e acqua ricca in calcio.

Si raccomanda adeguata attività fisica, astensione da fumo e alcool.

Durante l'assunzione di Fosavance si consiglia di mantenere accurata igiene dentale e di evitare procedure odontoiatriche invasive.

Si raccomanda inoltre monitoraggio della funzionalità renale, la terapia può essere proseguita con cl. Creatinina > 35 ml/min

In previsione della visita reumatologica si consigliano inoltre esami completi del metabolismo osseo (calcio, vitD, beta-cross laps, PTH, fosfato, fosfatasi alcalina + isoenzima osseo, creatinina, elettroforesi, esame urine, TSH) e MOC.

## APPENDICE P: PROFILASSI E TRATTAMENTO SINDROME DA LISI TUMORALE

Fattori di rischio:

Il rischio di sviluppare TLS dipende dalla patologia ematologica, dal tumor burden e dalle condizioni del paziente (es presenza di danno renale preesistente, disidratazione)

Le raccomandazioni per la stratificazione del rischio di TLS sono state pubblicate da Cairo et al nel 2010 e sono riportate nella tabella I.

Tabella I: rischio di TLS

Low risk disease (LRD)	Intermediate Risk (IRD)	High Risk (HRD)
Solid Tumors	-	-
Multiple Myeloma	-	-
CML	-	-
Indolent NHL	-	-
CLL treated with alkylating agents	CLL treated with fludarabine, rituximab and CLL with WBC > 50 x 10 <sup>9</sup> /l	-
AML and WBC < 25 x10 <sup>9</sup> /l and LDH < 2 x ULN	AML with WBC 25 -100 x 10 <sup>9</sup> /l AML and WBC < 25 x10 <sup>9</sup> /l and LDH > 2 x ULN	AML and WBC ≥ 100 x 10 <sup>9</sup> /l
Adult NHL and LDH < 2 x ULN Adult ALCL	Adult NHL and LDH > 2 x ULN -	-
	ALL and WBC < 100 x10 <sup>9</sup> /l and LDH < 2 x ULN BL and LDH < 2 x ULN	ALL and WBC ≥ 100 x10 <sup>9</sup> /l and/or LDH ≥ 2 x ULN BL stage III/IV and/or LDH ≥ 2 x ULN
	Lymphoblastic Lymphoma stage I/II and LDH < 2 x ULN	Lymphoblastic Lymphoma stage III/IV and/or LDH ≥ 2 x ULN IRD with renal dysfunction and/or renal involvement IRD with uric acid, potassium and/or phosphate > ULN

Monitoraggio:

Dosaggio ematico di creatinina, sodio, potassio, fosforo, calcio, azotemia, acido urico, LDH fino alle 24 ore successive al termine del trattamento

- Da ripetere due volte al giorno per i pazienti a rischio intermedio/alto
- Ogni 24 ore per i pazienti a rischio basso
- Ogni 4-6 ore nei pazienti che sviluppano CTLS

Prevenzione e trattamento:

### 1. Idratazione

- nei pazienti ad intermedio ed elevato rischio di TLS somministrare idratazione in modo da **mantenere diuresi oraria > 100 ml/h a partire dalle 24 ore precedenti** l'avvio del trattamento. Prestare particolare attenzione al paziente anziano e nei pazienti con frazione di eiezione ridotta.

In caso di contrazione della diuresi sono raccomandati diuretici dell'ansa mentre sono da evitare i diuretici tiazidici in quanto aumentano i livelli di acido urico e interferiscono con l'allopurinolo.

- **L'alcalinizzazione delle urine NON è raccomandata nella profilassi e nel trattamento della TLS.** Evidenze crescenti suggeriscono che l'alcalinizzazione delle urine aumenta la precipitazione del fosfato di calcio nei tubuli renali, in particolare nei pazienti con iperfosfatemia

- > eccetto nei regimi contenenti HD-MTX per la clearance del farmaco

- se possibile evitare il supplemento di potassio nell'idratazione

## 2. prevenzione e trattamento dell'iperuricemia

- Allopurinolo:

Pazienti a basso o a rischio intermedio con funzione renale e uricemia nella norma. Il trattamento va iniziato dalle 24 ore prima dell'avvio della chemioterapia.

- Meccanismo di azione: previene la conversione delle ipoxantine a xantine e delle xantine ad acido urico
- Dosaggio massimo per bocca: 800 mg/die
- Non riduce la quantità di acido urico preesistente
- Molte interazioni farmacologiche: diuretici tizidici, ciclofosfamide, purine, metotrexate
- Necessita di aggiustamento in base alla funzione renale.
- Può dare reazioni allergiche e rash cutaneo in tal caso il trattamento va sospeso

- Febuxostat:

Pazienti a rischio basso o intermedio con uricemia nella norma. Valida alternativa se presente allergia o intolleranza ad allopurinolo o insufficienza renale

- Rasburicase:

Pazienti ad alto rischio di TLS o pazienti a rischio intermedio con uricemia elevata prima di iniziare trattamento o pazienti a basso rischio che sviluppano LTLS o con TLS spontanea.

- Enzima che metabolizza l'acido urico in allantoina che ha solubilità 10 volte superiore rispetto all'acido urico stesso.
- Dosaggio di 0.20 g/Kg/die somministrato EV infusione di 30 minuti una volta al giorno fino a 7 giorni in base all'andamento dell'uricemia
- Efficace anche a dose fissa di 6 mg (formulazione disponibile in Italia 7,5 mg)
- Riduce livello di acido urico preesistente
- Emivita di circa 17-21 ore
- A temperatura ambiente mantiene attività enzimatica anche ex vivo per cui il prelievo per il dosaggio dell'uricemia va trasportato in ghiaccio e analizzato entro 4 ore.
- **Controindicato** in pazienti con deficit di G6PD. Lo screening del deficit di G6PD è fortemente raccomandato nei soggetti maschi provenienti dall'Africa tropicale, medio- oriente e Asia subtropicale prima della somministrazione di rasburicase.

## 3. correzione ipocalcemia

- non indicata se asintomatica per il rischio di aumentare la precipitazione di fosfato di calcio

- sintomatica: somministrare 50-100 mg/Kg EV in infusione lenta e con monitoraggio ECG

## 4. correzione iperkaliemia

- evitare il supplemento di potassio nelle infusioni endovenose

- sintomatica e moderata  $K^+ > 6.5$  mmol/l:

- monitoraggio ECG
- somministrare resine chelanti di potassio (as es Kayexalate 1 misurino 2-4 volte al giorno)

- severa ( $K^+ > 7$  mmol/l):

- come sopra più:
- calcio gluconato 100-200 mg/Kg EV in infusione lenta se aritmie
- insulina rapida 0.1 U/Kg EV e infusione di glucosata 2 ml/Kg
- **considerare dialisi**

## 5. correzione iperfosfatemia

- moderata: chelanti di fosforo, ad esempio idrossido di alluminio oppure calcio carbonato

- severa: dialisi

Le tabelle II e III riassumono le indicazioni alla profilassi e trattamento della TSL in base al rischio.

Il paziente che sviluppa CTLS dovrà essere sottoposto a valutazione nefrologica per avvio se necessario di trattamento emodialitico e a valutazione rianimatoria per eventuale trasferimento in ambiente intensivo.

Tabella II

<b>Low risk disease (LRD)</b>	<b>Intermediate Risk (IRD)</b>	<b>High Risk (HRD)</b>
Solid Tumors	-	-
Multiple Myeloma	-	-
CML	-	-
Indolent NHL	-	-
CLL treated with alkylating agents	CLL treated with fludarabine, rituximab and CLL with WBC > 50 x 10 <sup>9</sup> /l	-
AML and WBC < 25 x10 <sup>9</sup> /l and LDH < 2 x ULN	AML with WBC 25 -100 x 10 <sup>9</sup> /l AML and WBC < 25 x10 <sup>9</sup> /l and LDH > 2 x ULN	AML and WBC ≥ 100 x 10 <sup>9</sup> /l
Adult NHL and LDH < 2 x ULN	Adult NHL and LDH > 2 x ULN	-
Adult ALCL	-	-
	ALL and WBC < 100 x10 <sup>9</sup> /l and LDH < 2 x ULN	ALL and WBC ≥ 100 x10 <sup>9</sup> /l and/or LDH ≥ 2 x ULN
	BL and LDH < 2 x ULN	BL stage III/IV and/or LDH ≥ 2 x ULN
	Lymphoblastic Lymphoma stage I/II and LDH < 2 x ULN	Lymphoblastic Lymphoma stage III/IV and/or LDH ≥ 2 x ULN
		IRD with renal dysfunction and/or renal involvement
		IRD with uric acid, potassium and/or phosphate > ULN
Prophylaxis recommendations		
Monitoring Hydratation +/- Allopurinol	Monitoring Hydratation Allopurinol	Monitoring Hydratation Rasburicase

Tabella III Profilassi e trattamento TSL

	<b>Low risk disease</b>	<b>Intermediate-risk disease</b>	<b>High-risk disease</b>
Diagnostic measures	No specific measures	Daily monitoring of laboratory before and during the first 7 days of anticancer therapy	At least twice daily monitoring of laboratory abnormalities before and during the first anticancer therapy
Preemptive measures	Moderate hydration is recommended	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hydration</li> <li>- Urinary output &gt; 100 ml/h</li> <li>- Treatment with allopurinol or Febuxostat should be started at least 24 hours before initiation of anticancer therapy and should be continued till normalization of uric acid levels and signs of large tumor burden are absent</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hydration</li> <li>- Urinary output &gt; 100 ml/h</li> <li>- Single dose rasburicase (6 mg). Repeat dose as necessary. In case of contraindication treatment with febuxostat</li> </ul>
Treatment of established TSL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Continuous cardiac monitoring and monitoring laboratory abnormalities every 4-6 hours</li> <li>• Early nephrology consultation to estimate the indication for renal replacement therapy</li> <li>• Correction of electrolyte abnormalities</li> <li>• Hydration to keep urinary output &gt; 100 ml/h</li> <li>• Single dose rasburicase. Repeat doses as necessary. If contraindication, treatment with febuxostat</li> </ul>		

Alakel et al OncoTarget 2017

## APPENDICE Q - Valutazione del rischio cardiovascolare terapia-relato nei pazienti oncoematologici

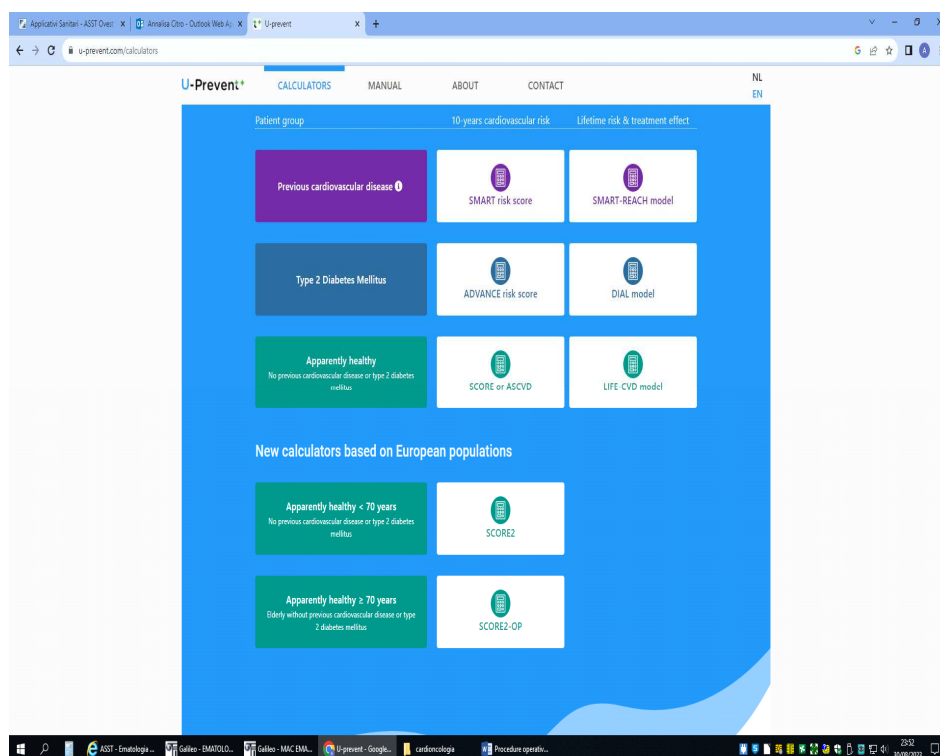
### 1. Stratificazione del rischio di tossicità CV pre-terapia

#### 1a. Valutazione del paziente ed esami complementari

Prima di iniziare una terapia antitumorale è necessario identificare i fattori di rischio cardiovascolare e le malattie cardiovascolari preesistenti. Sono raccomandati in tutti:

- Valutazione dei fattori di rischio cardiovascolare
- Ricerca di una eventuale storia cardiologica preesistente
- Esame obiettivo cardiologico
- Profilo glico-metabolico (colesterolo totale e HDL, trigliceridi, glicemia, HbA1c, acido urico)
- NT-proBNP, cTn
- ECG

Per la valutazione del rischio cardiovascolare al baseline possono essere presi in considerazione i seguenti calcolatori del rischio ([www.u-prevent.com/calculators](http://www.u-prevent.com/calculators))



#### 1b. Score rischio cardiovascolare di sviluppo di cardiotossicità

Dopo aver identificato il rischio cardiovascolare globale del paziente, è indispensabile una iniziale valutazione del rischio di cardiotossicità indotto dalla terapia.

Le linee guida ESC 2022 raccomandano l'impiego dell'HFA-ICOS risk assesment tool nella valutazione precedente all'avvio della terapia.

Si tratta di uno score specifico sviluppato per CTR-CVT (Chemotherapy Related Cardiovascular Toxicity) sulla base dei fattori di rischio presenti e delle classi farmacologiche utilizzate.

Baseline CV toxicity risk factors	Anthracycline chemotherapy	HER2-targeted therapies	VEGF inhibitors	BCR-ABL inhibitors	Multiple myeloma therapies	RAF and MEK inhibitors
<b>Previous CVD</b>						
HF/cardiomyopathy/CTRCD	VH	VH	VH	H	VH	VH
Severe VHD	H	H	–	–	–	H
MI or PCI or CABG	H	H	VH	–	–	H
Stable angina	H	H	VH	–	–	H
Arterial vascular disease	–	–	VH	VH	VH	–
Abnormal ankle-brachial pressure index	–	–	–	H	–	–
PH	–	–	–	H	–	–
Arterial thrombosis with TKI	–	–	–	VH	–	–
Venous thrombosis (DVT/PE)	–	–	H	M2	VH	–
Arrhythmia <sup>a</sup>	–	M2	M2	M2	M2	M1
QTc ≥ 480 ms	–	–	H	H	–	–
450 ≤ QTc < 480 ms (men); 460 ≤ QTc < 480 ms (women)	–	–	M2	M2	–	–
Prior PI CV toxicity	–	–	–	–	VH	–
Prior IMiD CV toxicity	–	–	–	–	H	–
<b>Cardiac imaging</b>						
LVEF < 50%	H	H	H	H	H	H
LVEF 50–54%	M2	M2	M2	–	M2	M2
LV hypertrophy	–	–	–	–	M1	–
Cardiac amyloidosis	–	–	–	–	VH	–
<b>Cardiac biomarkers</b>						
Elevated baseline cTn <sup>b</sup>	M1	M2	M1	–	M2	M2
Elevated baseline NP <sup>b</sup>	M1	M2	M1	–	H	M2
<b>Age and CVRF</b>						
Age ≥ 80 years	H	H	–	–	–	M1
Age 65–79 years	M2	M2	–	–	–	M1
Age ≥ 75 years	–	–	H	H	H	M1
Age 65–74 years	–	–	M1	M2	M1	M1
Age ≥ 60 years	–	–	–	M1	–	–
CVD 10-year risk score > 20%	–	–	–	H	–	–
Hypertension <sup>c</sup>	M1	M1	H	M2	M1	M2
Chronic kidney disease <sup>d</sup>	M1	M1	M1	M1	M1	M1
Proteinuria	–	–	M1	–	–	–
DM <sup>e</sup>	M1	M1	M1	M1	M1	M1
Hyperlipidaemia <sup>f</sup>	–	–	M1	M1	M1	–
Family history of thrombophilia	–	–	–	M1	M1	–
<b>Current cancer treatment</b>						
Dexamethasone > 160 mg/month	–	–	–	–	M1	–
Includes anthracycline before HER2-targeted therapy	–	M1 <sup>g</sup>	–	–	–	–
<b>Previous exposure to</b>						
Anthracycline	H	M2 <sup>h</sup>	H	–	H	H
Trastuzumab	–	VH	–	–	–	–
RT to left chest or mediastinum	H	M2	M1	–	M1	M2
Non-anthracycline chemotherapy	M1	–	–	–	–	–
<b>Lifestyle risk factors</b>						
Current smoker or significant smoking history	M1	M1	M1	H	M1	M1
Obesity (BMI > 30 kg/m <sup>2</sup> )	M1	M1	M1	M1	M1	M1

© ESC 2022

AF, atrial fibrillation; BCR-ABL, breakpoint cluster region–Abelson oncogene locus; BMI, body mass index; BNP, B-type natriuretic peptide; BP, blood pressure; CABG, coronary artery bypass graft; cTn, cardiac troponin; CTRCD, cancer therapy-related cardiac dysfunction; CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; CVRF, cardiovascular risk factors; DM, diabetes mellitus; DVT, deep vein thrombosis; eGFR, estimated glomerular filtration rate; H, high risk; HbA1c, glycated haemoglobin; HER2, human epidermal receptor 2; HF, heart failure; IMiD, immunomodulatory drugs; LV, left ventricular; LVEF, left ventricular ejection fraction; M, moderate risk; MEK, mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase; MI, myocardial infarction; MM, multiple myeloma; NP, natriuretic peptides (including BNP and NT-proBNP); NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; PCI, percutaneous coronary intervention; PE, pulmonary embolism; PH, pulmonary hypertension; PI, proteasome inhibitors; QTc, corrected QT interval; RAF, rapidly accelerated fibrosarcoma; RT, radiotherapy; TKI, tyrosine kinase inhibitors; ULN, upper limit of normal; VEGFi, vascular endothelial growth factor inhibitors; VH, very high risk; VHD, valvular heart disease.

An expanded version of this table is provided in [Supplementary data, Tables S2–S7](#).  
**Risk level:** **Low risk** = no risk factors OR one moderate risk factor; **moderate risk (M)** = moderate risk factors with a total of 2–4 points (Moderate 1 [M1] = 1 point; Moderate [M2] = 2 points); **high risk (H)** = moderate risk factors with a total of ≥5 points OR any high-risk factor; **very-high risk (VH)** = any very-high risk factor.

<sup>a</sup>AF, atrial flutter, ventricular tachycardia, or ventricular fibrillation.

<sup>b</sup>Elevated above the ULN of the local laboratory reference range.

<sup>c</sup>Systolic BP > 140 mmHg or diastolic BP > 90 mmHg, or on treatment.

<sup>d</sup>eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

<sup>e</sup>HbA1c > 7.0% or > 53 mmol/mol, or on treatment.

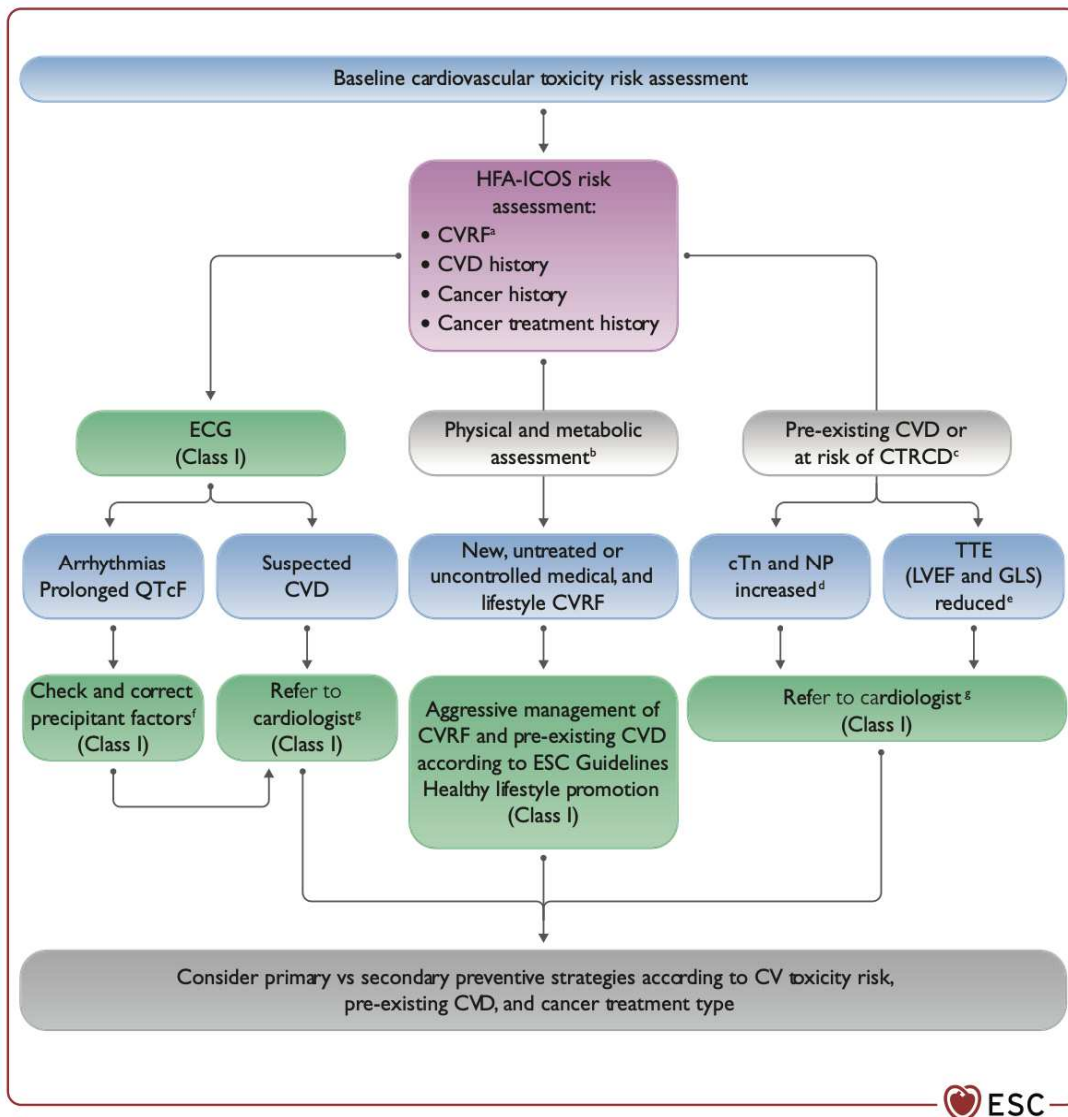
<sup>f</sup>Non-high density lipoprotein cholesterol > 3.8 mmol/L (>145 mg/dL) or on treatment.

<sup>g</sup>High risk if anthracycline chemotherapy and trastuzumab delivered concurrently.

<sup>h</sup>Previous malignancy (not current treatment protocol).

In base allo score pre-terapia i pazienti sono stratificati in basso, intermedio, alto e molto alto rischio.

- Nei pazienti classificati a rischio di cardiotoxicità alto o molto alto al basale si raccomanda l'invio al cardiologo allo scopo di istituire una strategia volta a mitigare tale rischio
- I pazienti a rischio moderato possono trarre beneficio da uno stretto monitoraggio cardiaco, da una gestione rigorosa dei fattori di rischio cardiovascolare e, in casi selezionati, dall'invio al cardio-oncologo
- I pazienti a basso rischio possono essere seguiti nell'ambito di un programma ematologico con appropriato invio al cardio-oncologo qualora dovesse svilupparsi cardiotoxicità o dovessero insorgere fattori di rischio cardiovascolare nuovi o non controllati



In base al trattamento e al rischio CV sono raccomandati:

- Antracicline (utilizzare scheda rischio ESC semplificata, allegato 1)
  - Tutti i pazienti -> TTE, NTproBNP, cTn

**VALUTAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE BASALE IN PAZIENTI CANDIDATI ALLA  
CHEMIOTERAPIA A BASE DI ANTRACICLINE\***

FATTORI DI RISCHIO	FATTORI DI RISCHIO PRESENTI	PUNTEGGIO	LIVELLO DI EVIDENZA
<b>Precedente malattia cardiovascolare</b>			
Scenpenso cardiaco o cardiomiopatia		Molto alto	B
Grave valvulopatia		Alto	C
Infarto del miocardio o precedente rivascularizzazione coronarica (PCI o CABG)		Alto	C
Angina stabile		Alto	C
LVEF basale <50%		Alto	B
LVEF borderline 50-54%		Medio <sup>2</sup>	C
<b>Biomarcatori cardiaci (ove disponibili)</b>			
Livello basale elevato di troponina <sup>a</sup>		Medio <sup>1</sup>	C
Livello basale elevato di BNP o NT-proBNP <sup>a</sup>		Medio <sup>1</sup>	C
<b>Fattori di rischio demografici e cardiovascolari</b>			
Età ≥80 anni		Alto	B
Età 65-79 anni		Medio <sup>2</sup>	B
Iipertensione <sup>b</sup>		Medio <sup>1</sup>	B
Diabete mellito <sup>c</sup>		Medio <sup>1</sup>	C
Malattia renale cronica <sup>d</sup>		Medio <sup>1</sup>	C
<b>Precedente terapia antitumorale cardiottossica</b>			
Precedente esposizione alle antracicline		Alto	B
Pregressa radioterapia sul lato sinistro del torace o al mediastino		Alto	C
Precedente chemioterapia non a base di antracicline		Medio <sup>1</sup>	C
<b>Fattori di rischio legati allo stile di vita</b>			
Fumatore abituale o ex forte fumatore		Medio <sup>1</sup>	C
Obesità (BMI >30)		Medio <sup>1</sup>	C
<b>LIVELLO DI RISCHIO CALCOLATO:</b>			
<b>COME SI VALUTA IL RISCHIO</b>			
Dopo aver annotato, nella colonna relativa, i fattori di rischio presenti, il livello di rischio del paziente viene calcolato come segue:			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pazienti senza fattori di rischio sono classificati a "<b>Basso rischio</b>";</li> <li>• Pazienti con uno o più fattori di rischio sono classificati in base al fattore con punteggio più alto. I fattori di rischio medi sono suddivisi (suddivisione ponderata) in fattori di rischio medio<sup>1</sup> o medio<sup>2</sup>:</li> <li>• Pazienti con un singolo fattore di rischio medio<sup>1</sup> sono classificati a "<b>Basso rischio</b>";</li> <li>• Pazienti con un singolo fattore di rischio medio<sup>2</sup> o più di un fattore di rischio medio<sup>1</sup> con punteggio totale di 2-4 (sommando i numeri in apice) sono classificati a "<b>Medio rischio</b>";</li> <li>• Pazienti con più fattori di rischio medi e punteggio totale ≥5 (sommando i numeri in apice) sono classificati a "<b>Alto rischio</b>".</li> </ul>			

- BCR-ABL TKI di seconda e terza generazione
  - Tutti i pazienti -> TTE
- BTKi
  - TTE prima dell'avvio della terapia nei pazienti:
    - Maschi
    - >65 anni
    - Iipertesi
    - Diabetici
    - QTc >480 ms
    - Con patologie CV preesistenti (HF, AF, valvulopatia severa)
    - Rischio CV alto/molto alto
- Proteasome inhibitors
  - Tutti i pazienti -> TTE, NTproBNP
- Immune checkpoint inhibitors
  - Tutti i pazienti -> TTE, NTproBNP, cTn
- CAR-T
  - Tutti i pazienti -> TTE, NTproBNP, cTn
  - Da scheda AIFA è richiesta una FE maggiore o uguale al 50/55% a seconda del prodotto. Pertanto, un eco transtoracico è mandatorio allo screening pre CAR-T indipendentemente dal rischio CV
- Radioterapia in sede cardiaca/precordiale
  - Tutti i pazienti -> TTE
- HSCT
  - Tutti i pazienti -> TTE, NTproBNP

Nella valutazione ecocardiografica è raccomandata l'esecuzione del GLS (global longitudinal strain), un indicatore che, se incrementato di più del 15% del valore di normalità predice una futura riduzione di FE (a giudizio del cardiologo).

## 2. Prevenzione e monitoraggio durante il trattamento

### 2a. Prevenzione primaria

Ha lo scopo di evitare o minimizzare il rischio di sviluppare un danno cardiaco correlato alla terapia in pazienti senza malattie cardiovascolari preesistenti.

#### Prevenzione primaria nel trattamento con antracicline

Alcuni trial clinici hanno dimostrato una ridotta incidenza di cardiotoxicità (riduzione della FEVS) in pazienti sottoposti a terapie con antracicline che assumevano concomitantemente inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone, beta-bloccanti e/o inibitori del recettore dei mineralcorticoidi. Tuttavia, gli stessi studi non dimostrano una ridotta incidenza di insufficienza cardiaca e/o incidenza di scompenso cardiaco.

#### Formulazioni liposomiali delle antracicline (Myocet)

La formulazione liposomiale della doxorubicina, sia peghilata che non, ha dimostrato una ridotta incidenza di cardiotoxicità confrontata alla formulazione standard. Attualmente la doxorubicina liposomiale NON peghilata è approvata in Italia per il trattamento di pazienti affetti da linfomi non Hodgkin B e T "aggressivi", con associata cardiopatia o pretrattati con antracicline o anziani, in combinazione a polichemioterapia (R-COMP/COMP).

### ALLEGATO 3 - maggio 2023

Principio attivo	Estensione di indicazione relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura
	Hay CR, DiMichele DM; International Immune Tolerance Study Blood, 119,1335-1344 (2012).
Doxorubicina	Utilizzato in regimi di associazione (VAD o simili) nel trattamento del mieloma multiplo. Linee Guida SIE 2004
Doxorubicina liposomiale (Myocet)	<b>In associazione a ciclofosfamide, vincristina, prednisone e rituximab (originatore o biosimilare) in pazienti affetti da linfoma non Hodgkin aggressivo, con associata cardiopatia o pretrattati con antracicline o anziani.</b> Rigacci L. et al. Liposome-encapsulated doxorubicin in combination with cyclophosphamide, vincristine, prednisone and rituximab in patients with lymphoma and concurrent cardiac diseases or pre-treated with antracyclines, Hematol Oncol. 2007 Dec;25(4):198-203. Federico M. et al. An international, open-label Phase II study of cyclophosphamide, vincristine, non-pegylated liposomal doxorubicin (Myocet), and prednisone with rituximab (R-COMP chemoimmunotherapy) in the treatment of elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma, 11 <sup>th</sup> Congress of the European Hematology Association 2006. <b>In associazione a ciclofosfamide, vincristina, prednisone in pazienti affetti da linfoma non Hodgkin aggressivo a cellule T, con associata cardiopatia o pretrattati con antracicline o anziani.</b> Tulpule A. et al. Phase I/II Trial of Nonpegylated liposomal doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine and prednisone in the treatment of newly diagnosed aggressive non-hodgkin's lymphoma, Clinical Lymphoma and Myeloma 2006 vol.7 No.1 59-64.
Epoetina alfa	Utilizzo nel trattamento dell'anemia (Hgb < 10 g/dL o riduzione dell'emoglobina > 2 g/dL durante un qualsiasi periodo di 4 settimane di trattamento) nei pazienti per il trattamento dell'infezione cronica da HCV e che presentano risposta virologica alla terapia. N.Bräu, Journal of viral Hepatitis, 2004, 11, 191-197 Dieterich DT, Am J Gastroenterol. 2003 Nov; 98 (11): 2491-9 Shiffman ML, Hepatology. 2007 Aug; 46 (2): 371-9 Homoncik M., Am J Gastroenterol. 2006 Oct; 101(10): 2275-82.

Pubblicazioni recenti (Arcari A et al. Blood Adv 2023, Visco C et al. Crit Rev Oncol 2021) hanno confermato la equi-efficacia della formulazione liposomiale rispetto alla doxorubicina convenzionale nel trattamento del DLBCL, sia in maniera prospettica che retrospettiva.

Sulla base di tali evidenze si raccomanda:

- L'impiego di antracicline liposomiale non peghilata a dose piena può essere preso in considerazione nel trattamento dei pazienti > 65 anni FIT (in accordo a cGA) con un profilo di rischio CV molto alto e alto
- Considerare l'impiego di doxorubicina liposomiale non peghilata nel trattamento dei pazienti UNFIT (in accordo a cGA) in alternativa alla riduzione della posologia della chemioterapia (schema miniCHOP/CHOP o ABVD)
- Considerare l'impiego dello schema R-bendamustina in alternativa a R-CHOP nel trattamento di I linea dei pazienti affetti da FL a rischio CV molto alto e alto.

## 2b. Sorveglianza CV durante la terapia

### In terapia con Antracicline

Le indicazioni variano a seconda del rischio basale del paziente:

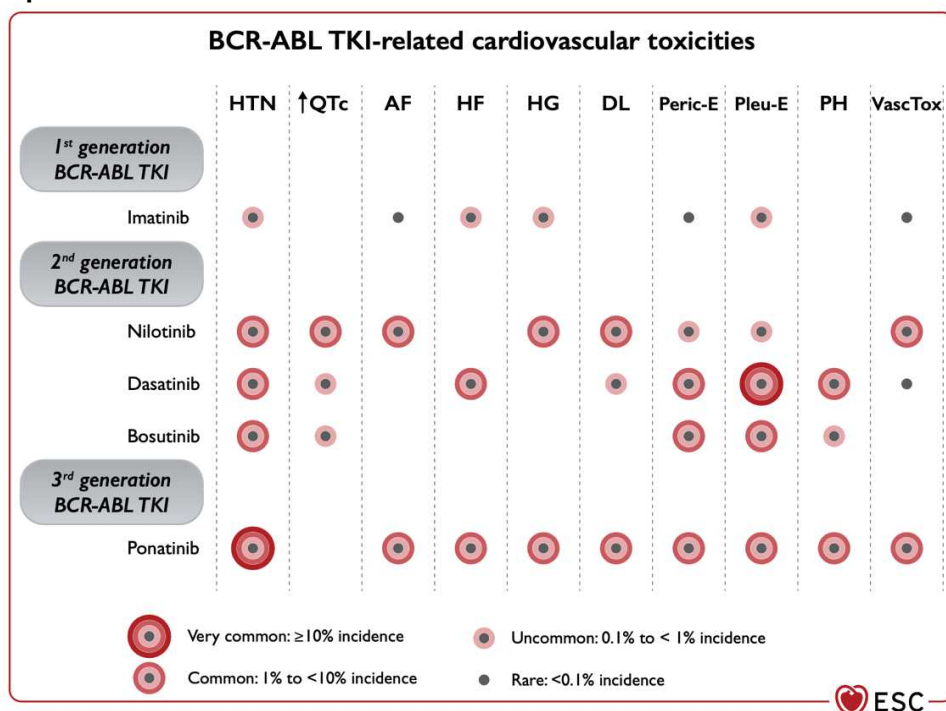
Pazienti a basso/intermedio rischio hanno indicazione a:

- TTE: prima dell'inizio della terapia e a + 12 mesi a dal termine. Eventuali valutazioni in corso di terapia a seconda dell'indicazione clinica
- ECG: prima dell'avvio della terapia. Eventuali valutazioni in corso di terapia a seconda dell'indicazione clinica

Pazienti a rischio alto e molto alto hanno indicazione a:

- TTE: prima dell'inizio della terapia, a + 3 mesi e a +12 mesi dal termine della terapia
- ECG: prima dell'avvio della terapia. Eventuali valutazioni in corso di terapia a seconda dell'indicazione clinica
- Biomarcatori (NTproBNP e cTn): Eventuali valutazioni in corso di terapia solo se indicazione clinica

### In terapia con TKI



**Figure 14** Breakpoint cluster region–Abelson oncogene locus tyrosine kinase inhibitor-related cardiovascular toxicities. AF, atrial fibrillation; BCR-ABL, breakpoint cluster region–Abelson oncogene locus; DL, dyslipidaemia; EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; HF, heart failure; HG, hyperglycaemia; HTN, hypertension; MedDRA, medical dictionary for regulatory activities; MI, myocardial infarction; PAD, peripheral artery disease; Peric-E, pericardial effusion; PH, pulmonary hypertension; Pleu-E, pleural effusion; ↑QTc, corrected QT interval prolongation; TKI, tyrosine kinase inhibitors; VascTox, vascular toxicity (stroke, MI, PAD). Adverse reactions reported in multiple clinical trials or during post-marketing use are listed by system organ class (in MedDRA) and frequency. If the frequency is unknown or cannot be estimated from the available data, a blank space has been left.<sup>261</sup> Figure developed from EMA prescribing information,<sup>252</sup> FDA prescribing information.<sup>253</sup>

Gli inibitori di BCR-ABL hanno un ampio spettro di tossicità CV dovute agli effetti off-target della terapia e dalle diverse tossicità caratteristiche di ogni molecola.

Prima dell'inizio della terapia con TKI è necessario stabilire il profilo di rischio cardio-vascolare di ciascun paziente, accordo alle linee guida HFA/ICOS:

- ECG con calcolo QTc
- Ecocardiogramma
- misurazione ABI/ecoDoppler arterioso TSA e arti inferiori
- dosaggio glicemia basale e HbA1c
- Dosaggio profilo lipidico
- Misurazione PA
- calcolo del rischio cardiovascolare basale (allegato 2)

Il monitoraggio in corso di terapia è differente per ogni molecola:

- Imatinib -> non richiede un monitoraggio diverso dai normali controlli di routine.
- Inibitori di seconda e terza generazione:

- **Nilotinib:**  
Vi è indicazione all'esecuzione di:
  - ECG con calcolo QTc ogni 3 mesi per il primo anno di terapia e successivamente ogni anno. Eventuali valutazioni addizionali a seconda dell'indicazione clinica.
  - Monitoraggio degli elettroliti ed eventuale correzione (dato l'alto rischio di aritmie), ogni 3 mesi
  - Monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa e correzione
  - Monitoraggio della glicemia ogni 3 mesi, dosaggio HbA1c ogni 6-12 mesi
  - Monitoraggio del profilo lipidico (colesterolo totale, HDL, LDL) ogni 6-12 mesi e correzione (target colesterolo totale < 200 mg/dl, colesterolo LDL < 70 mg/dl)
  - Misurazione ABI/ecoDoppler arterioso arti inferiori ogni 6-12 mesi
  - EcoDoppler arterioso TSA ogni 6-12 mesi
  
- **Dasatinib:**  
Vi è indicazione all'esecuzione di:
  - ECG con calcolo QTc ogni 3 mesi per il primo anno di terapia e successivamente ogni anno. Eventuali valutazioni addizionali a seconda dell'indicazione clinica.
  - Monitoraggio degli elettroliti ed eventuale correzione (dato l'alto rischio di aritmie), ogni 3 mesi
  - Monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa
  - Ecocardiogramma: ogni anno in tutto i pazienti. Necessario in caso di comparsa di versamento pleurico (valutare se concomitante versamento pericardico e stima ipertensione arteriosa polmonare)
  
- **Bosutinib:**  
Vi è indicazione all'esecuzione di:
  - ECG con calcolo QTc ogni 3 mesi per il primo anno di terapia e successivamente ogni anno. Eventuali valutazioni addizionali a seconda dell'indicazione clinica.
  - Monitoraggio degli elettroliti ed eventuale correzione (dato l'alto rischio di aritmie), ogni 3 mesi
  - Monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa
  - Ecocardiogramma: ogni anno in tutto i pazienti. Necessario in caso di comparsa di versamento pleurico (valutare se concomitante versamento pericardico e stima ipertensione arteriosa polmonare)
  
- **Ponatinib:**  
Vi è indicazione all'esecuzione di:
  - ECG con calcolo QTc ogni 3 mesi per il primo anno di terapia e successivamente ogni anno. Eventuali valutazioni addizionali a seconda dell'indicazione clinica.
  - Monitoraggio degli elettroliti ed eventuale correzione (dato l'alto rischio di aritmie), ogni 3 mesi
  - Monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa e correzione
  - Monitoraggio della glicemia ogni 3 mesi, dosaggio HbA1c ogni 6-12 mesi
  - Monitoraggio del profilo lipidico (colesterolo totale, HDL, LDL) ogni 6-12 mesi e correzione (target colesterolo totale < 200 mg/dl, colesterolo LDL < 70 mg/dl)
  - Misurazione ABI/ecoDoppler arterioso arti inferiori ogni 6-12 mesi
  - EcoDoppler arterioso TSA ogni 6-12 mesi
  - Ecocardiogramma annuale

### In terapia con BTKi

Gli effetti collaterali CV sono dovuti all'azione off-target delle molecole. Le raccomandazioni generali sono uguali per i due componenti attualmente utilizzabili, ibrutinib e acalabrutinib.

- Monitoraggio della pressione arteriosa domiciliare ed eventuale terapia (PA >145/85 o età >80 aa), se non controllata:
  - Con terapia massimale -> ridurre dose BTKi
  - Se PAS > 180/120mmHg -> interrompere BTKi
- ECG seriato ogni 3-6 mesi nei primi 12 mesi di terapia
- Se sviluppo di FA -> visita cardiologica

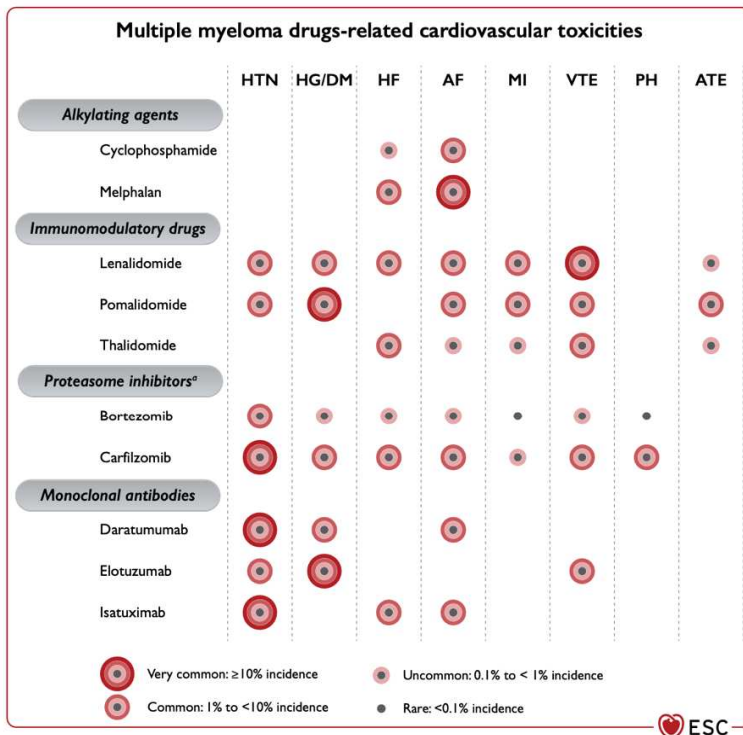
Ipertensione:

- Raccomandati ACE inibitori o sartani (evitare verapamil: inibitore CYP3A4)
- Terapia II linea: carvedilolo, spironolattone, idralazina (Trandate) o nitrati orali

Fibrillazione atriale:

- Utilizzare NAO, non TAO. Eventuale riduzione di dose del NAO in presenza di pazienti ad elevato rischio emorragico
- Strategia di controllo del ritmo se FA con stabilità emodinamica. Impiego di beta bloccanti (bisoprololo, carvedilolo e nebivololo)
- Riduzione temporanea di BTKi se FA ad elevata frequenza non adeguatamente controllata con beta bloccanti
- STOP BTKi nei pazienti con peggioramento della funzionalità cardiaca, fino a stabilizzazione e a valutazione con cardio-oncologo per eventuale reintroduzione del trattamento

## In terapia con inibitori del proteasoma



**Figure 16** Multiple myeloma drug-related cardiovascular toxicities. AF, atrial fibrillation; ATE, arterial thromboembolism; DM, diabetes mellitus; EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; HF, heart failure; HG, hyperglycaemia; HTN, hypertension; MedDRA, medical dictionary for regulatory activities; MI, myocardial infarction; PH, pulmonary hypertension; VTE, venous thromboembolism. Adverse reactions reported in multiple clinical trials or during post-marketing use are listed by system organ class (in MedDRA) and frequency. If the frequency is unknown or cannot be estimated from the available data, a blank space has been left. <sup>a</sup>bazomib produces peripheral oedema in up to 18% of patients and hyperglycaemia in combination with lenalidomide or pomalidomide and dexamethasone. Figure developed from EMA prescribing information,<sup>252</sup> FDA prescribing information.<sup>253</sup>

La terapia con inibitori del proteasoma si associa ad un ampio spettro di tossicità CV che spesso sono esacerbate dall'associazione di IMiD.

In particolare, viene segnalato lo sviluppo di insufficienza cardiaca con preservata frazione (HFpEF) di eiezione durante la terapia con carfilzomib, di cui potrebbe essere anche contribuente l'ipertensione che spesso si associa alla terapia con PI.

Durante il trattamento con PI sono raccomandati:

Tutti i pazienti:

- Monitoraggio della pressione arteriosa domiciliare

## In terapia con IMiD

Dato l'alto rischio di eventi tromboembolici per tutti i pazienti è indicata la profilassi con eparina a basso peso molecolare per almeno i primi 4 cicli di terapia

## Triossido di arsenico (ATO)

Data l'alta incidenza di prolungamenti del QTc e l'elevato rischio di tachicardie ventricolari è indicato:

- ECG una volta alla settimana durante l'induzione e all'inizio di ogni consolidamento. (se QTc >500 ms. sospensione ATO, da riprendere al 50% quanto QTc<460ms)
- Evitare farmaci che prolungano il QT
- Valutazione e correzione degli squilibri elettrolitici una volta alla settimana durante l'induzione e all'inizio di ogni consolidamento.

## Amiloidosi

Data la storia naturale della malattia con frequente coinvolgimento cardiaco l'approccio di monitoraggio del paziente affetto da amiloidosi AL è di un inquadramento completo CV e di un monitoraggio stretto dei parametri di funzionalità cardiaca:

- Monitoraggio della pressione sistolica
- Dosaggio di NTproBNP e cTn ogni 3-6 mesi, o prima se clinicamente indicato
- TTE ogni 6 mesi, o prima se clinicamente indicato

### 3. Rivalutazione cardiovascolare all'EOT (End Of Treatment)

I pazienti candidabili ad uno stretto follow-up cardiologico nei primi 12 mesi dall'EOT sono:

High-risk conditions	
High- and very-high baseline CV toxicity risk based on HFA-ICOS assessment	ACS, acute coronary syndromes; CTRCD, cancer therapy-related cardiac dysfunction; CTR-CVT, cancer therapy-related cardiovascular toxicity; CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; CVRF, cardiovascular risk factors; GVHD, graft vs. host disease; Gy, Gray; HFA, Heart Failure Association; HSCT, haematopoietic stem cell transplantation; ICI, immune checkpoint inhibitors; ICOS, International Cardio-Oncology Society; MHD, mean heart dose; PVD, peripheral vascular disease; RT, radiotherapy. *RT risk categorization based on MHD is recommended over categorization based on prescribed dose, which may not accurately reflect cardiac radiation exposure. Depending on dose distribution and exposure of specific cardiac substructures (as well as clinical risk factors), the treatment team may judge the patient to belong to a higher risk category. In addition, a patient may be judged to belong to a lower risk category if only a small part of the heart is exposed to a relatively high prescribed dose (i.e. RT to left breast or left chest wall only). <sup>b</sup> Or doxorubicin equivalent. <sup>c</sup> Or prescribed RT $\geq 35$ Gy to a volume exposing the heart if MHD is not available. <sup>d</sup> Or prescribed RT 15–34 Gy to a volume exposing the heart if MHD is not available. <sup>e</sup> High-risk HSCT patients: allogenic HSCT; pre-existing CVD or multiple uncontrolled CVRF; cancer treatment history (mediastinal or mantle field radiation, alkylating agents, $>250$ mg/m <sup>2</sup> doxorubicin or equivalent); conditioning schemes (total body irradiation, alkylating agents); development of GVHD.
Specific anticancer treatment proven to have a high risk of long-term CV complications <sup>a</sup>	
Doxorubicin <sup>b</sup> $\geq 250$ mg/m <sup>2</sup> RT $> 15$ Gy MHD <sup>c</sup> Both doxorubicin <sup>b</sup> $\geq 100$ mg/m <sup>2</sup> and RT 5–15 Gy MHD <sup>d</sup> High-risk HSCT patients <sup>e</sup>	
Moderate or severe CTR-CVT during cancer treatment (especially CTRCD), ICI-related myocarditis, cardiac arrhythmias, or severe vascular toxicities (ACS, stroke, PVD)	
New CV symptoms or new asymptomatic abnormalities in echocardiography and/or cardiac serum biomarkers at the end of therapy assessment	© ESC 2022

Il follow-up nei primi 12 mesi varia a seconda del rischio basale del paziente e dell'eventuale sviluppo di tossicità in corso di terapia:

- Alto rischio senza CTR-CVD durante la terapia:
  - Ecocardiografia a + 3 e + 12 mesi
- Rischio basso/intermedio all'inizio senza CTR-CVD durante la terapia:
  - Ecocardiografia a + 12 mesi
- Qualunque paziente con CTR-CVD durante la terapia:
  - Presa in carico cardiologica per gestione terapia

## Follow-up a lungo termine

Risk category <sup>a</sup>	Patient characteristics
<b>Very high risk</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Very high baseline CV toxicity risk pre-treatment</li> <li>Doxorubicin<sup>b</sup> <math>\geq 400</math> mg/m<sup>2</sup></li> <li>RT &gt; 25 Gy MHD<sup>c</sup></li> <li>RT &gt; 15–25 Gy MHD<sup>c</sup> + doxorubicin<sup>b</sup> <math>\geq 100</math> mg/m<sup>2</sup></li> </ul>
<b>Early high risk (&lt;5 years after therapy)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>High baseline CV toxicity risk</li> <li>Symptomatic or asymptomatic moderate-to-severe CTRCD during treatment</li> <li>Doxorubicin<sup>b</sup> 250–399 mg/m<sup>2</sup></li> <li>High-risk HSCT<sup>d</sup></li> </ul>
<b>Late high risk</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RT &gt; 15–25 Gy MHD<sup>c</sup></li> <li>RT 5–15 Gy MHD<sup>e</sup> + doxorubicin<sup>b</sup> <math>\geq 100</math> mg/m<sup>2</sup></li> <li>Poorly controlled CVRF</li> </ul>
<b>Moderate risk</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate baseline CV toxicity risk</li> <li>Doxorubicin<sup>b</sup> 100–249 mg/m<sup>2</sup></li> <li>RT 5–15 Gy MHD<sup>e</sup></li> <li>RT &lt; 5 Gy MHD<sup>f</sup> + doxorubicin<sup>b</sup> <math>\geq 100</math> mg/m<sup>2</sup></li> </ul>
<b>Low risk</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low baseline CV toxicity risk and normal end-of-therapy cardiac assessment</li> <li>Mild CTRCD during therapy but recovered by the end of cancer therapy</li> <li>RT &lt; 5 Gy MHD<sup>f</sup></li> <li>Doxorubicin<sup>b</sup> &lt; 100 mg/m<sup>2</sup></li> </ul>

CTRCD, cancer therapy-related cardiac dysfunction; CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; CVRF, cardiovascular risk factors; GVHD, graft vs. host disease; Gy, Gray; HSCT, haematopoietic stem cell transplantation; MHD, mean heart dose; RT, radiotherapy. References:<sup>397,399,400,673,674</sup>

<sup>a</sup>RT risk categorization based on MHD is recommended over categorization based on prescribed dose, which may not accurately reflect cardiac radiation exposure. Depending on dose distribution and exposure of specific cardiac substructures (as well as clinical risk factors), the treatment team may judge the patient to belong to a higher risk category. In addition, a patient may be judged to belong to a lower risk category in case only a small part of the heart is exposed to a relatively high prescribed dose.

<sup>b</sup>Or equivalent.

<sup>c</sup>Or prescribed RT  $\geq 35$  Gy to a volume exposing the heart if MHD is not available. Note that in this case, the limited information about cardiac exposure does not allow one to distinguish between high- and very high-risk categories.

<sup>d</sup>High-risk HSCT patients: allogeneic HSCT; pre-existing CVD or multiple uncontrolled CVRF; cancer treatment history (mediastinal or mantle field radiation, alkylating agents, >250 mg/m<sup>2</sup> doxorubicin or equivalent); conditioning schemes (total body irradiation, alkylating agents); development of GVHD.

<sup>e</sup>Or prescribed RT 15–34 Gy to a volume exposing the heart if MHD is not available.

<sup>f</sup>Or prescribed RT < 15 Gy to a volume exposing the heart if MHD is not available.

© ESC 2022

Il rischio pre-terapia, l'assessment cardiovascolare nei 12 mesi dall'EOT, lo sviluppo di CTRCD identifica i pazienti che nel lungo termine avranno necessità di un follow-up più o meno stretto.

- Pazienti a rischio alto/molto alto all'inizio della terapia o che abbiano sviluppato disfunzioni ventricolari alla valutazione EOT (Early high risk):

- Valutazione dei fattori di rischio CV annuale, ECG ed esame obiettivo
- TTE a + 1, + 3, + 5 anni dall'EOT e successivamente ogni 5 anni se stabilità
- Valutazione cardiologica per gestione della terapia cardiologica

- Alto rischio tardivo, sono tendenzialmente giovani adulti che hanno ricevuto alte dosi di antracicline o RT su mediastino (e.g. Linfoma di Hodgkin, PMBCL, DLBCL):

- Valutazione dei fattori di rischio CV annuale, ECG e a 5 anni dall'EOT (se normale la valutazione EOT)
- TTE +/- Test Ergometrico ogni 5 anni se non alterazioni
- Valutazione cardiologica per insorgenza di sintomi/alterazioni

- Rischio intermedio e basso:

- Valutazione cardiologica per insorgenza di sintomi/alterazioni