



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

**Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA**

Tesi di Laurea

Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche

***“Lo schema R-CODOX-M/IVAC-R rappresenta una
terapia di prima linea sicura ed efficace per i
pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B-
DLBCL associato a caratteristiche biologiche di
aggressività”***

Relatore:

Prof. Roberto Massimo Lemoli

Correlatrice:

Dott.ssa Chiara Salvetti

Candidato:

Luca Bianchi

anno accademico 2022/2023

Sommario

1 – Introduzione. I linfomi	5
1.1 - Epidemiologia.....	5
1.2 – Linfomi ad alto grado	5
1.3 - Diagnosi	8
1.4 - Caratteristiche biologiche e molecolari	9
1.4.1 – Cell of Origin, DHL/THL e Double Expressor Lymphomas (DEL)	9
1.4.2 - Mutazioni ricorrenti in Whole Exome Sequencing (WGS)	11
1.5 – Stadiazione e Stratificazione del Rischio.....	12
1.5.1 – Impatto prognostico della COO	14
1.5.2 - Caratteristiche molecolari.....	14
2 - Strategie terapeutiche in prima linea.....	16
2.1 – Strategie terapeutiche secondo IPI ed età.....	16
2.1.1 - Pazienti giovani (<60 anni) a basso rischio (aa-IPI = 0) senza malattia bulky.....	16
2.1.2 - Pazienti giovani a basso-intermedio rischio (aa-IPI = 1) o a basso rischio (aa-IPI = 0) con malattia bulky	16
2.1.3 - Pazienti giovani ad intermedio-alto ed alto rischio (aa-IPI ≥ 2).....	17
2.1.4 - Pazienti di età compresa tra 60 e 80 anni	17
2.1.5 - Pazienti di età >80 anni	17
2.1.6 - Profilassi del Sistema Nervoso Centrale (SNC)	18
2.2 – Strategie di trattamento in DLBCL secondo la COO.....	18
2.3 – Strategie di trattamento in DLBCL secondo le caratteristiche molecolari	19
3 – Valutazione della risposta al trattamento e follow up	21
3.1 – Valutazione della risposta	21
3.2 – Follow-Up	22
4 – Malattia Recidivata/Refrattaria.....	23
4.1 - Opzioni di trattamento in RR DLBCL secondo COO	23
4.1.1 - Ibrutinib.....	23
4.1.2 - Lenalidomide	24

4.1.3 - Bortezomib	24
4.2 - Opzioni di trattamento in RR DLBCL secondo caratteristiche molecolari	24
4.2.1 – Chimeric Antigen Receptor T-cells (CAR-T)	24
4.2.2 – ASCT	25
4.3 – Nuove opzioni di trattamento nei RR DLBCL.....	26
4.3.1 – Polatuzumab vedotin	26
4.3.2 – Tafasitamab + Lanalidomide.....	26
5 – Studio R-CODOX-M/IVAC-R.....	28
5.1 Obiettivi	28
5.2 Materiali e metodi.....	28
5.3 Analisi statistica.....	29
5.4 Piano di trattamento	30
6 – Risultati	31
6.1 – Sicurezza ed eventi avversi.....	31
6.2 – Efficacia	32
7 – Discussione.....	34
8 – Conclusione.....	36
9 – Riferimenti	37

1 – Introduzione. I linfomi

1.1 - Epidemiologia

I linfomi sono neoplasie del sistema immunitario che originano dai linfociti B e/o T/NK in diverse fasi della loro differenziazione. La classificazione più recente (quella della World Health Organization, WHO, del 2016) conta oltre 60 tipi di linfoma, ognuno dei quali con specifiche caratteristiche clinico-patologiche. Schematicamente i linfomi possono essere distinti in forme indolenti e forme aggressive. (1)

I linfomi maligni rappresentano il quinto tipo di tumore per frequenza nel mondo occidentale, con una incidenza pari a circa 19-20 casi per 100.000 abitanti all'anno. L'incidenza dei linfomi è più elevata nei paesi industrializzati, nei soggetti di sesso maschile e di razza bianca, inoltre una storia familiare positiva per linfomi, patologie auto-immuni, infezione da HIV, sieropositività per HCV, alto BMI e alcune esposizioni occupazionali sono stati identificati come fattori di rischio. (1) (2)

In Italia si stima che ogni anno vengano diagnosticati circa 16.000 nuovi casi di linfoma con un incremento annuo pari all' 1,3%. (1)

I linfomi diffusi a grandi cellule B (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) rappresentano il sottotipo più frequente di Linfoma non Hodgkin (LNH) pari a circa il 25-35% di tutti i LNH. Secondo il registro tumori di Modena i DLBCL hanno un'incidenza standardizzata per età pari a 4.8 casi/100.000 persone/anno. (1)

Il DLBCL è una malattia aggressiva e tipicamente si presenta con una rapida insorgenza di linfadenopatie e sintomi costituzionali che necessitano di immediato trattamento, il più comune dei quali e di prima linea è rappresentato da chemio-immunoterapia (CI) con R-CHOP (Rituximab, Ciclofosfamide, Doxorubicina, Vincristina e Prednisone), con una rate di cura approssimativamente del 50-60%. Sfortunatamente i pazienti Refrattari o Recidivanti (RR) a questa terapia hanno outcomes molto sfavorevoli, con una probabilità di ottenere una remissione a lungo termine con alte dosi di CI e trapianto autologo di cellule staminali (Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT) molto bassa. (3)

1.2 – Linfomi ad alto grado

Il termine Linfoma a cellule B di alto grado (High Grade B Lymphoma, HGBL) è stato usato tradizionalmente come termine generale per i linfomi a cellule B che morfologicamente mostrano caratteristiche di alta aggressività, tra cui molte figure mitotiche, spesso una morfologia a cielo stellato e un alto tasso di proliferazione come mostrato dall'immunoistochimica per Ki-67. In passato venivano definiti come HGBL diverse entità anatomopatologiche, tra cui la variante blastoide o pleomorfa del linfoma

mantellare, il linfoma linfoblastico/leucemia acuta linfoblastica, il linfoma di Burkitt, la variante di alto grado del DLBCL e neoplasie che erano precedentemente designate nella classificazione del 2008 della WHO come Linfoma a cellule B inclassificabile con caratteristiche intermedie tra DLBCL e linfoma di Burkitt. (4)

I recenti progressi nella comprensione dei meccanismi genetico-molecolari dei linfomi, ma in generale anche di tutte le neoplasie ematopoietiche, hanno portato, con l'introduzione della revisione WHO del 2016, ad alcuni cambiamenti classificativi per varie entità di neoplasie linfoidi, tra cui pure il DLBCL, ed il termine linfoma a cellule B di alto grado è stato riproposto. (5) (6) (1)

Le principali modifiche sono state:

- DLBCL, Not Otherwise Specified (NOS): sono i linfomi DLBCL non altrimenti specificati suddivisi nei sottotipi Activated B-Cell-like (ABC) e Germinal-Center B-Cell-like (GCB); in questa categoria sono presenti anche i Linfomi Double Expressor (DEL)
- DLBCL, Epstein-Barr Virus Positive (EBV+): questa definizione sostituisce il "DLBCL EBV+ dell'anziano" dal momento che questa variante di linfoma può essere osservata anche in soggetti più giovani. Non include però tutti quei linfomi a cellule B EBV+ che possono essere attribuiti ad altri specifici sottotipi.
- HGBL, con traslocazione MYC e BCL2 e/o BCL6: viene creata questa nuova categoria ad indicare quei linfomi con traslocazioni di MYC e BCL2 e/o BCL6, chiamati Double Hit Lymphoma (DHL) e Triple Hit Lymphoma (THL). Questa categoria include tutti gli istotipi di linfoma che abbiano questi riarrangiamenti, ma che siano diversi dal linfoma follicolare e dal linfoma linfoblastico.
- HGBL, NOS: raggruppa quei casi di linfoma B con citologia blastoide privi delle traslocazioni di MYC e di BCL2 e/o BCL6, e non riconducibili ad un altro istotipo.
- Grey Zone Lymphoma: sono i Linfomi a cellule B non classificabili, con caratteristiche intermedie tra il DLBCL ed il Linfoma di Hodgkin Classico (Classic Hodgkin Lymphoma, CHL); sono linfomi di derivazione B con aree di sovrapposizione clinica, morfologica e/o immunofenotipica tra un CHL ed un DLBCL, soprattutto nella sua variante a primitività mediastinica (timica) e sono più frequenti in giovani adulti (età compresa tra i 20 ed i 40 anni). (1)

Le due varianti di HGBL, ora separate, nella classificazione precedente erano incluse entrambe nella definizione di "Linfoma a cellule B non classificabile, con caratteristiche intermedie tra DLBCL e Linfoma di Burkitt (LB). (1)

La maggior parte dei casi dei HGBL include i linfomi DHL e THL che possono sì mostrare vari reperti morfologici, ma sono accomunati dalla presenza di riarrangiamenti

che coinvolgono il gene MYC in concomitanza con BCL2 o BCL6 o entrambi. Un sottoinsieme più piccolo di casi, HGBL NOS, ha sovrapposizioni morfologiche con DHL e THL, senza però presentare i riarrangiamenti caratteristici di tali entità. (5)

C-MYC è un proto-oncogene sul cromosoma 8q24 che codifica per un fattore di trascrizione e quando viene disregolato porta ad effetti a valle sulla sopravvivenza e proliferazione cellulare, BCL2 è un oncogene sul cromosoma 18q21 con proprietà anti-apoptotiche, mentre BCL6 è un repressore trascrizionale sul cromosoma 3q27. (1) (7) (8)

Nei DHL, il BCL2 è il gene più frequentemente riarrangiato (75%), seguito da CCND1 (13%), BCL6 (10%) e BCL3 (2%). La classificazione dell'OMS considera i casi con MYC e CCND1 come varianti aggressive del linfoma mantellare. Casi con MYC e BCL3 sono molto rari e i dati sono insufficienti per dedurre l'impatto sulla sopravvivenza. Pertanto, ci si riferirà a DHL come ai linfomi a cellule B di alto grado con riarrangiamenti di MYC e BCL2 o BCL6. (4) (9)

I MYC/BCL2 DHL costituiscono il 65-70% di tutti i casi di DHL e l'1% di tutti i casi di LNH. (9) (10) (11) (12) (13) (14)

I MYC/BCL6 DHL sono il 10-15% di tutti i casi di HGBL. (9) (13) (15) (16)

I THL rappresentano il 15-20% di tutti i casi di HGBL con riarrangiamenti di MYC, BCL2 e BCL6. (9) (13)

Per HGBL NOS si intende un gruppo eterogeneo di neoplasie aggressive delle cellule B mature che non soddisfano i criteri diagnostici per DLBCL NOS o linfoma di Burkitt (BL) e non presenta una genetica double-hit o triple-hit valutata con la metodica di ibridazione in situ fluorescente (Fluorescent in situ hybridization, FISH). Nella classificazione dell'OMS del 2008, molti di questi casi erano stati designati come Linfoma a cellule B, non classificabile, con caratteristiche intermedie tra DLBCL e LB (BCL-U). Due sono le principali varianti morfologiche riconosciute: la variante BCL-U, con aspetti intermedi tra il DLBCL ed il LB, cellule di dimensioni intermedie con forma e dimensioni nucleari variabili; può inoltre presentare un aspetto a cielo stellato e molte figure mitotiche; l'altra variante è quella a morfologia blastoide, in cui le cellule assomigliano in parte ai linfoblasti. Va sottolineato che queste varianti morfologiche possono riscontrarsi anche nei casi di HGBL con riarrangiamenti di MYC e BCL2 e/o BCL6. (4) (5) (17)

Numerose altre alterazioni molecolari riscontrate in questi sottotipi di linfomi sono attualmente oggetto di studi clinici per meglio definirne le caratteristiche biologiche e per cercare di identificare eventuali schemi terapeutici dedicati.

1.3 - Diagnosi

La diagnosi di DLBCL dovrebbe essere posta in laboratori di emato-patologia con esperienza nell'interpretazione morfologica, fenotipica e molecolare. (18)

La biopsia escissionale è il gold-standar per la diagnosi; infatti, questa metodica permette la corretta visualizzazione dell'architettura nodale e fornisce adeguato materiale per tecniche ancillari quali gli studi molecolari e fenotipici, mentre l'ago-biopsia, la biopsia endoscopica e la biopsia incisionale sono preferibilmente da evitare per il maggiore rischio di ottenere un campione non adeguato. Queste metodiche dovrebbero essere riservate soltanto ai pazienti nel quale un approccio chirurgico è impraticabile o gravato da troppi rischi. (18) (6)

La biopsia, in accordo con la clinica e le indagini radiologiche, può anche essere effettuata su eventuali siti extra-nodali coinvolti dalla malattia, come reni, ghiandole surrenali, cervello, ossa o altri tessuti molli. La Tomografia Computerizzata/Tomografia a Emissione di Positroni (TC/PET) deve essere utilizzata per determinare il bersaglio ideale da biopsiare che è rappresentato dalla sede di malattia che presenta alla PET la più elevata captazione espressa come Standardized Uptake Value (SUV). (6)

Morfologicamente il DLBCL è caratterizzato da una diffusa infiltrazione di medie-grandi cellule con grandi nucleoli e abbondante citoplasma che disgregano e cancellano la sottostante architettura del linfonodo coinvolto. (6)

Una diagnosi morfologica dovrebbe essere confermata in tutti i casi da indagini immunofenotipiche, immunoistochimiche o citometria a flusso o una combinazione di queste metodiche. (18)

Le cellule tipicamente esprimono antigeni delle cellule pan-B, inclusi CD19, CD20, CD22, CD45; la maggior parte esprime immunoglobuline di superficie e circa il 14% esprime anche il CD30 che può associarsi ad una prognosi più favorevole. (6) (19) (20)

I pannelli usati devono essere in grado di confermare il lignaggio B e possibilmente dovrebbero essere abbastanza estesi da poter identificare possibili varianti e anche diagnosi alternative che potrebbero essere di difficile identificazione solo sulla base delle caratteristiche morfologiche. Il pannello di immunoistochimica (Immunohistochemistry, IHC) dovrebbe includere i target CD20, CD79a, BCL6, CD10, MYC, BCL2, Ki67, IRF4, CyclinaD1, CD5 e CD23. EBER-1 dovrebbe essere usato per identificare i sottotipi di DLBCL positivi all'EBV. La diagnosi istologica dovrebbe essere condotta secondo la corrente classificazione della WHO. (21) (5)

La FISH è fondamentale per l'identificazione degli HGBL con riarrangiamenti in MYC e BLC2 e/o BCL6 (5) (4)

Dove indicato per migliorare l'accuratezza diagnostica, nei casi in cui le metodiche sopracitate risultino non univoche, dovrebbe essere presa in considerazione la PCR per dimostrare la monoclonalità delle cellule B. (18) (22)

1.4 - Caratteristiche biologiche e molecolari

1.4.1 – Cell of Origin, DHL/THL e Double Expressor Lymphomas (DEL)

Negli anni 2000 è stato usato il profilo di espressione genica (Gene Expression Profiling, GEP) per identificare tre diversi sottotipi di malattia basati sulla Cellula di Origine (Cell of Origin, COO). Questi includono il sottotipo Germinal-Center B-cell-like (GCB), il sottotipo Activated B-Cell-like (ABC-like) ed il sottotipo Inclassificato. (23)

Tuttavia, l'utilizzo della GEP nella pratica clinica è molto limitato a causa del costo elevato e della necessità di tessuto fresco congelato; pertanto, nella pratica clinica gli algoritmi in immunistochemica (IHC), come quello di Hans, vengono utilizzati per identificare la COO, con concordanza variabile con la GEP. (24) (21)

Grazie a questi algoritmi in IHC il DLBCL viene classificato in GCB e non-GCB, e pur con una concordanza non assoluta, il GCB-DLBCL all'IHC si identifica con il GCB-DLBCL alla GEP, ed il non-GCB-DLBCL all'IHC include sia l'ABC-DLBCL che il Non Classificabile-DLBCL al GEP. (25)

L'algoritmo più comunemente usato comprende una varia associazione tra CD10, bcl6, IRF4/MUM1, così come segue: (1)

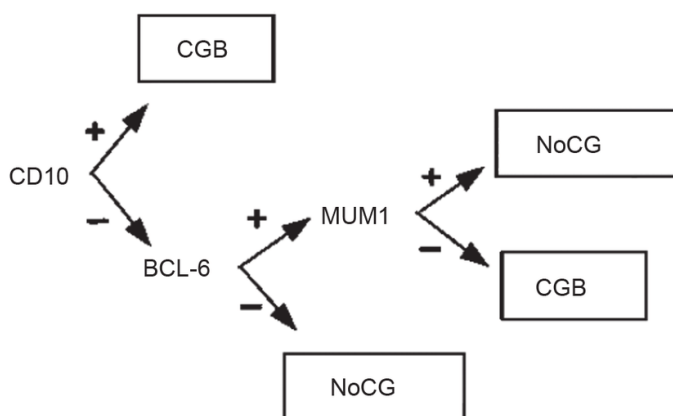


Figura 1. Algoritmo di Hans

Parallelamente alla COO, anche per i sottotipi di DLBCL basati su caratteristiche molecolari è stato riscontrato un impatto prognostico. Studi citogenetici convenzionali sui MYC/BCL2 DHL hanno dimostrato che circa la metà dei partner di traslocazione di MYC sono i geni delle immunoglobuline. IGH è il partner di traslocazione MYC più comune, seguito da IGL e IGK. Nell'altra metà dei casi di MYC/BCL2 DHL, MYC collabora con un gene cromosomico non immunoglobulinico con vari loci. È importante valutare il partner

di traslocazione MYC perché le traslocazioni di MYC con i partner del gene dell'immunoglobulina in DHL sono associato ad un outcome peggiore. (15) (26)

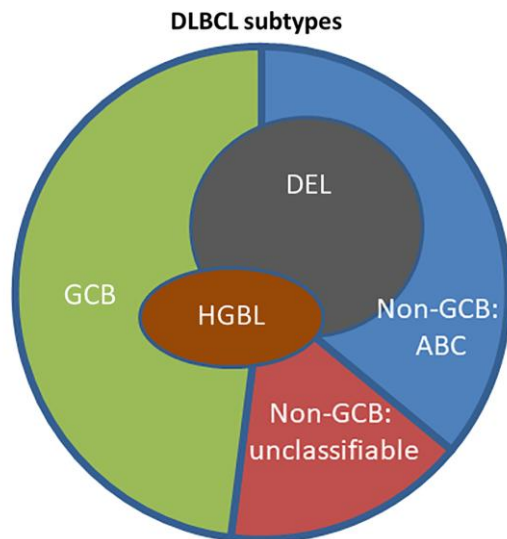
In maniera simile, anche per MYC/BCL6 DHL e per i THL, sono stati osservati pattern di traslocazione di MYC con siti immunoglobulinici e non immunoglobulinici. (27) (16) (28)

Questi riarrangiamenti genetici vengono identificati con la tecnica FISH, che è il metodo gold standard per rilevare i DHL o THL. Attualmente però non c'è nessun consenso sui criteri per selezionare i casi di DLBCL da sottoporre a indagine FISH. Generalmente nella pratica clinica si decide di eseguirla basandosi sull'interpretazione morfologica dei patologi. Tuttavia, è difficile applicare tale principio per individuare DHL o THL a causa delle loro caratteristiche morfologiche eterogenee. L'applicazione della FISH nei casi con BCL-U o morfologia blastoide è generalmente considerato come test obbligatorio. Tuttavia, anche a causa dei costi della metodica, potrebbe non essere applicabile in tutte le istituzioni eseguire la FISH in tutti i casi di DLBCL, perché soltanto il 5-10% dei casi con morfologia DLBCL sono effettivamente DHL o THL. Sono stati tentati diversi approcci per selezionare i casi da sottoporre a FISH, quale selezionare i casi basandosi sull'analisi immunohistochimica del Ki-67, o sulla base della doppia espressione di MYC e BCL2, ma questi approcci sono stati fallimentari. Si è tentato anche di basarsi sulla cellula di origine, dato che la maggior parte dei DHL/THL sono di tipo GCB. La COO è al momento il metodo migliore, sebbene non molto specifico, per la selezione dei casi da sottoporre a FISH. (4) (11) (12) (13) (14) (29) (25)

I DLBCL con sovra-espressione di c-MYC e BCL2 sono considerati Linfomi Double-Expressor (DEL), e hanno una prognosi intermedia tra DLBCL-NOS e DHL/THL quando trattati con CI standard secondo schema R-CHOP. I valori soglia per definire la positività sono >40% per la proteina c-Myc (nucleare) e >50% per la proteina bcl2 (citoplasmatica). La definizione di positività è indipendente dalla intensità della colorazione. I DEL rappresentano il 33% dei DLBCL de novo e circa il 50% delle forme RR. (1) (7) (8)

Entrambi le metodiche, IHC e FISH, dovrebbero essere eseguite al momento della diagnosi, e idealmente ripetute al momento della recidiva per la valutazione della prognosi e di un corretto trattamento. (25)

Se si mettono in relazione gli studi COO e molecolari, i DEL sono più spesso associati al sottotipo non-GCB, mentre i DHL/THL tendono a presentarsi più di frequente all'interno del sottotipo GCB; più precisamente, quasi tutti i casi di MYC/BCL2 DHL hanno un fenotipo GCB, mentre nel MYC/BCL6 DHL il GCB è meno comune. (30) (15) (31) (19) (32)



GCB = Germinal center B-cell-like
ABC = Activated B-cell-like
HGBL = with MYC and BCL2 and/or BCL6, also known as double/triple HIT
DEL = Double expresser

Figura 2. Associazione tra sottotipi DLBCL a seconda della Cell Of Origin e delle caratteristiche molecolari

Da notare, la doppia espressione di MYC e BCL2 è correlata ma non è sinonimo di DHL/THL. I dati disponibili dimostrano che il 20–25% dei casi MYC/BCL2 DHL è negativo per l'espressione di c-Myc (cut-off 40%). Inoltre, l'espressione di bcl2 (cut-off 50%) non è così comune in MYC/BCL6 DHL rispetto a MYC/BCL2 DHL. In un ampio studio, la doppia espressione è stata osservata nel 75% e nel 53% di MYC/BCL2 DHL e MYC/BCL6 DHL, rispettivamente. Pertanto, la doppia espressione non può essere utilizzata come surrogato per definire i DHL/THL. (33) (16) (34) (29)

1.4.2 - Mutazioni ricorrenti in Whole Exome Sequencing (WGS)

L'applicazione del WES all'interno degli studi clinici ha consentito di identificare nuovi ulteriori sottotipi genetici di malattia in base alla presenza di mutazioni ricorrenti. Queste mutazioni sono state mappate sia nei DLBCL ABC che nei GCB. Sono stati identificati quattro distinti sottotipi genetici di malattia con diverse mutazioni ricorrenti con esiti clinici differenti. Queste categorie includono i sottotipi MCD, BN2, N1 ed EZB6. (35)

Il sottotipo MCD è caratterizzato dalla co-presenza delle mutazioni MYD88 e CD79, il sottotipo BN2 da fusioni BCL6 e mutazioni NOTCH2, il sottotipo N1 da frequenti mutazioni di NOTCH1 ed il sottotipo EZB6 da traslocazioni di EZH2 e BCL2. I sottotipi BN2 e EZB sono caratterizzati da una buona prognosi trattati con CI di prima linea, mentre gli altri sottotipi hanno una prognosi più sfavorevole. Il WES, tuttavia, non è ancora entrato nella pratica clinica e quindi approcci terapeutici mirati e ritagliati su questi sottotipi sono ancora da definire. (25)

La complessità genomica è elevata nei DHL. Il profilo di mutazione è intermedio tra Linfoma di Burkitt e DLBCL di tipo GCB. Uno studio ha dimostrato mutazioni a carico di BCL2 (60%), ID3 (50%), MYC (30%), EZH2 (30%), CREBBP (30%) e CCND3 (20%) in 10 casi di MYC/BCL2 DHL. (4) (36) (37)

Le mutazioni TP53, che si associano ad una prognosi sfavorevole, sono piuttosto comuni (38%) nei MYC/BCL2 DHL. (4) (36) (37)

Anche per i MYC/BCL6 DHL il grado di complessità genomica è elevato, ma il profilo di espressione genica è diverso rispetto a MYC/BCL2 DHL, mentre per il THL il profilo di mutazione è sostanzialmente simile ad altri casi di DHL. (27) (16) (36) (37)

1.5 – Stadiazione e Stratificazione del Rischio

Una combinazione di caratteristiche cliniche (tra cui esame fisico, performance status e valutazione dei sintomi B) e biologiche consenti di predire la prognosi del DLBCL. (25) (18)

Alla valutazione basale sono richiesti anche esami ematici, quali un emocromo completo, ematochimici di routine inclusa la Lattato Deidrogenasi (LDH), creatinina e acido urico, nonché test di screening per HIV, HBV e HCV, ed elettroforesi delle proteine. (18)

Sulla base delle recenti raccomandazioni per la stadiazione del linfoma in base alla classificazione di Lugano, la TC/PET-FDG è il gold standard per la stadiazione in pazienti con DLBCL. (18) (38) (39)

Per valutare l'infiltrazione del midollo osso è più sensibile e specifico l'uso della PET (con captazione focale di FDG nel midollo osseo) rispetto alla biopsia osteomidollare (BOM), che non è più richiesta quando una scansione TC/PET dimostra un coinvolgimento osseo o midollare che indichi una malattia in stadio avanzato, ma è appropriata in caso di PET negativa, soprattutto quando i suoi risultati cambierebbero la prognosi ed il trattamento. (18)

Se vi è il sospetto di coinvolgimento del sistema nervoso centrale, la RMN è la modalità di scelta ed una puntura lombare, per eseguire uno studio morfologico e la citometria a flusso per la rilevazione delle cellule di linfoma nel liquor, dovrebbe essere sempre eseguita nei pazienti ad alto rischio. (18) (40)

Il Central Nervous System-International Prognostic Index (CNS-IPI) è un sistema ampiamente usato per identificare i pazienti con DLBCL con alto rischio di ricaduta al livello del SNC. Un'accurata selezione dei pazienti che necessitano di trattamenti per prevenire la ricaduta a livello del SNC è cruciale, data l'alta mortalità con una mediana

di sopravvivenza inferiore a 7 mesi, nonostante la recidiva cerebrale/meningea sia una evenienza piuttosto rara (2-4% dei casi). (41) (42) (43) (44) (45)

La funzione cardiaca dovrebbe essere valutata tramite ecocardiografia ed elettrocardiogramma prima di avviare il trattamento, così come i rischi di infertilità e le possibilità di preservazione della fertilità, a seconda dell'età dei pazienti e del tipo di trattamento proposto. (18)

La stadiazione è stabilita secondo la revisione di Lugano della classificazione di Ann Arbor che definisce quattro stadi in base al numero delle localizzazioni e sedi interessate dal linfoma. Il riferimento ai sintomi B è raccomandato solo per i Linfomi di Hodgkin. Viene inoltre stabilito in 13 cm il diametro massimo di normalità per la milza, ed in presenza di malattia bulky non è più richiesto l'utilizzo del suffisso X, ma solo l'indicazione del diametro maggiore della lesione. (18) (46) (38)

STADIO	SEDI INTERESSATE
I	Unica regione linfonodale (I) o singola sede extralinfatica (IE).
II	Due o più regioni linfonodali dallo stesso lato del diaframma (II) o estensione locale extralinfatica e una o più regioni dallo stesso lato del diaframma (IIE).
III	Regioni linfonodali in entrambi i lati del diaframma (III), accompagnate o meno da un'estensione locale extralinfatica (IIIE).
IV	Diffuso coinvolgimento di una o più sedi extralinfatiche.
B(*)	Presenza di almeno uno dei seguenti sintomi: <ul style="list-style-type: none"> • Perdita di peso >10% del peso abituale negli ultimi 6 mesi • Febbre ricorrente >38° • Sudorazioni notturne inspiegabili. È importante sottolineare che i sintomi correlati ad una prognosi peggiore sono la perdita di peso e la febbre. Le sudorazioni notturne da sole non influenzano negativamente la prognosi e il prurito, non più considerato tra i criteri di Ann Arbor come sintomo B, acquisisce importanza di sintomo sistemico qualora sia ricorrente, generalizzato e altrimenti inspiegabile.
Bulky	PER i LH: singola massa delle dimensioni ≥ 10 cm nel diametro maggiore o massa mediastinica $>1/3$ del diametro trasverso de torace misurato con TAC del torace. Per I Linfomi non Hodgkin non esiste una definizione condivisa di lesione BULKY; nello stadio si riporterà il diametro massimo della lesione linfonodale maggiore..

(*) da utilizzare solo per i LH.

Figura 3. Stadiazione di Ann-Arbor

Dal 1993 viene usato nella pratica clinica l'Indice Prognostico Internazionale (IPI) e l'IPI aggiustato per età (Age Adjusted, aalPI), per identificare la prognosi dei LNH aggressivi trattati con regimi contenenti Doxorubicina. (47) (48)

I fattori che contribuiscono al calcolo dell'IPI sono:

- Età >60 anni
- LDH sierica >UNL
- Performance status >2
- Stadio Ann Arbor III-IV
- Coinvolgimento >1 sede extranodale

Invece i fattori di rischio per il calcolo dell'aalPI sono:

- LDH sierica >UNL
- Performance status >2
- Stadio Ann Arbor III-IV

I pazienti vengono suddivisi in categorie di rischio in base al numero di fattori presenti, ed ogni categoria ha una sua rispettiva probabilità di RFS e OS. (47)

Gruppo di rischio	N fattori	%RFS 5 anni	% OS 5 anni
BASSO	0-1	70	73
BASSO-INTERMEDIO	2	50	51
ALTO-INTERMEDIO	3	49	43
ALTO	4-5	40	26

Figura 4. Indice Prognostico Internazionale (IPI)

Gruppo di rischio	N fattori	%RFS 5 anni	% OS 5 anni
BASSO	0-1	73	77
INTERMEDIO	2	66	51
ALTO	3	22	30

Figura 5. Indice Prognostico Internazionale aggiustato per età (aalPI)

Tuttavia, negli ultimi anni sono stati identificati sottotipi di DLBCL diversi per Cellule di Origine (COO) e caratteristiche molecolari che possano essere utilizzate indipendentemente all'IPI per identificare la malattia ad alto rischio e prevederne il fallimento a R-CHOP iniziale e/o all'ASCT al momento della ricaduta. (25)

1.5.1 – Impatto prognostico della COO

La COO determinata dalla GEP o mediante IHC è un importante fattore prognostico nel DLBCL. I sottotipi GCB hanno un outcome clinico migliore rispetto ai sottotipi ABC quando trattati con CI standard. (49) (50) (51) (52) (24) (53) (32)

I sottotipi ABC hanno una Progression Free Survival (PFS) e una Overall Survival (OS) a 5 anni rispettivamente del 31% e 45% rispetto ai sottotipi GCB che hanno rispettivamente una PFS del 76% ed una OS 80%. (24)

Nella malattia RR il fattore prognostico della COO è meno definito, anche se lo studio Bio-CORAL suggerisce che i RR GCB-DLBCL trattati con R-DHAP hanno una PFS a 3 anni migliore rispetto a quelli trattati con R-ICE. (54)

1.5.2 - Caratteristiche molecolari

La presenza di riarrangiamenti in c-MYC è associata ad una più scarsa risposta a R-CHOP rispetto alla controparte non c-MYC riarrangiata. La co-presenza di

riarrangiamenti anche di BCL2 e/o BCL6 (DHL/THL) è caratteristica di fenotipi clinici particolarmente aggressivi. (13) (55)

È stato notato che per i MYC/BCL2 DHL l'età media dei pazienti affetti è circa 60 anni con una leggera predominanza maschile (60-65%), la maggior parte dei pazienti ha malattia in stadio avanzato (III/IV), un performance status scarso (ECOG 2) nel 25-30% dei pazienti, e la maggior parte (90%) hanno un IPI score alla diagnosi intermedio-alto. Circa la metà dei pazienti hanno due o più siti di coinvolgimento extra nodale. Praticamente qualsiasi sito può essere coinvolto, ma il midollo osseo (30-80%), sangue periferico (30%), versamento pleurico (30%), sistema nervoso centrale (20-30%) e tratto gastrointestinale (20%) sono i siti più comuni. (12) (56) (57) (58) (59) (60) (33) (61) (13) (55) (56) (57) (60)

Questi dati clinico-demografici sono simili anche per MYC/ BCL6 DHL e THL. (12) (31) (34) (62) (28)

Questo si traduce in una scarsa risposta al trattamento con R-CHOP con una PFS e una OS a 5 anni rispettivamente del 27% e 18% nei DHL e THL, con outcomes simile nei casi MYC/BCL2 DHL e MYC/BCL6 DHL, con OS mediana di 9-17 mesi. Tuttavia, altri studi recenti hanno riportato che i pazienti con MYC/BCL6 DHL, trattati con R-CHOP o regimi simili, non presentavano un esito peggiore rispetto ai pazienti con non-double-hit DLBCL. Pertanto, l'impatto clinico di MYC/BCL6 DHL dovrà essere determinato da ulteriori studi prospettici. (4) (11) (57) (59) (63) (31) (34) (15) (16) (64) (65)

La sopravvivenza globale mediana è di 18 mesi nei pazienti THL. Pazienti con THL e sovraespressione di p53 (più del 50% delle cellule linfomatose) hanno un esito peggiore rispetto ai pazienti THL senza sovraespressione di p53, nonostante la frequenza è simile a quello in MYC/BCL2 DHL. (28)

La valutazione FISH dei riarrangiamenti qui riportati è consigliata in nuovi pazienti con diagnosi di DLBCL ed in pazienti con recidive che si sottopongono a trattamento con intento curativo. (18)

I sottotipi DHL e THL rimangono prognostici anche al momento della ricaduta. (66)

L'espressione concomitante di MYC e BCL2 (Double Expressor Lymphomas, DEL) in IHC è solitamente associata a una prognosi sfavorevole, con un minor tasso di risposte complete e risultati inferiori in termini di PFS e OS al trattamento con R-CHOP rispetto ai pazienti non-DEL, con un andamento intermedio tra i DLBCL NOS e i più aggressivi DHL/THL. (19) (65) (65) (64) (67)

2 - Strategie terapeutiche in prima linea

Le strategie terapeutiche devono essere differenziate in base all'età, all'IPI e alla fattibilità di approcci dose-intensificati. Nei casi con elevato carico tumorale, sono in ogni caso consigliate precauzioni come la somministrazione di prednisone per diversi giorni come "prefase" per evitare la sindrome da lisi tumorale. (18)

A seconda dell'età e della fitness del paziente devono essere previste riduzioni della dose per evitare una eccessiva tossicità. (18)

La neutropenia febbrile giustifica l'uso profilattico dei fattori di crescita emopoietici nei pazienti sottoposti a CI. (18)

Lo schema R-CHOP ogni 21 giorni per 6 cicli è il backbone della terapia dei DLBCL, con eventuale in aggiunta della radioterapia a seconda dello stadio di presentazione e del burden tumorale. Con questo approccio si può ottenere una remissione duratura, e quindi una guarigione, nel 60% circa dei pazienti. Numerosi sforzi sono stati fatti per migliorare questo schema terapeutico, tra cui: incrementare la densità della dose riducendo la durata di ogni ciclo a 14 giorni; l'uso di Obinutuzumab, anticorpo monoclonale anti-CD20 di nuova generazione, al posto di Rituximab; intensificare la terapia con l'utilizzo di schemi come il Dose Adjusted (DA) EPOCH (Etoposide, Prednisone, Vincristina, Ciclofosfamide e Doxorubicina). Tutti questi approcci hanno fallito nel dimostrare benefici clinicamente significativi. (68) (69) (70) (71)

2.1 – Strategie terapeutiche secondo IPI ed età

2.1.1 - Pazienti giovani (<60 anni) a basso rischio (aa-IPI = 0) senza malattia bulky

Sei cicli di CI secondo schema R-CHOP ogni 21 giorni rappresentano il gold standard attuale della terapia. (18) (72)

Il consolidamento mediante radioterapia ai siti iniziali di malattia non ha dimostrato alcun beneficio in questo setting di pazienti. (18) (73) (74)

2.1.2 - Pazienti giovani a basso-intermedio rischio (aa-IPI = 1) o a basso rischio (aa-IPI = 0) con malattia bulky

Lo schema R-CHOP 21 x 6 associato a radioterapia sulle sedi pregresse di malattia bulky si è dimostrato efficace in questo gruppo di pazienti. (18) (72)

2.1.3 - Pazienti giovani ad intermedio-alto ed alto rischio (aa-IPI ≥ 2)

Non esiste uno standard attuale in questo sottogruppo di pazienti; pertanto, l'arruolamento negli studi clinici dovrebbe essere una priorità. In ogni caso uno schema terapeutico costituito da 6-8 cicli di R-CHOP 21 è il più utilizzato. (18)

Un trattamento a dose intensificata con R-CHOP somministrato ogni 14 giorni non ha dimostrato un vantaggio di sopravvivenza rispetto allo standard R-CHOP somministrato ogni 21 giorni. (18) (75) (68) (76)

Quattro studi randomizzati hanno confrontato R-chemioterapia seguita da chemioterapia ad alte dosi (HDC) e trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) rispetto alla sola R-chemioterapia. Due di questi studi hanno dimostrato un beneficio per quanto riguarda la PFS per HDC+ASCT, ma nessun impatto sulla OS, mentre gli altri due studi non sono riusciti a dimostrare un impatto significativo né sulla PFS né sulla OS nel braccio HDC+ASCT, verosimilmente a causa della maggiore tossicità. (18) (76) (77) (78) (79)

Il ruolo del consolidamento radioterapico sui siti bulky iniziali non è noto. Il ruolo della PET ad interim per selezionare i pazienti che potrebbero trarre beneficio da ASCT di consolidamento o da radioterapia è oggetto di studi tutt'ora in corso. (18) (80) (81)

2.1.4 - Pazienti di età compresa tra 60 e 80 anni

Da sei a otto cicli di chemioterapia secondo schema R-CHOP ogni 21 giorni è il corrente schema terapeutico. (18) (82)

R-CHOP solitamente può essere utilizzato fino a 80 anni di età nei pazienti fit, ma è raccomandata una modulazione delle dosi dei chemioterapici in base alle condizioni generali ed alle patologie concomitanti. Da considerare, in particolare nei pazienti con comorbidità cardiologiche, l'utilizzo della doxorubicina liposomiale, associata ad un minore rischio di cardiotossicità. (18) (83) (84) (85)

La radioterapia può essere utilizzata nei pazienti anziani con malattia bulky. (18) (86)

Una valutazione geriatrica completa al fine di accertare le comorbidità e il declino funzionale è raccomandata per guidare la scelta del trattamento in questi pazienti. (18) (87) (88)

2.1.5 - Pazienti di età >80 anni

La combinazione di rituximab con chemioterapia a dose ridotta, come R-miniCHOP, può indurre una remissione completa e lunga sopravvivenza in pazienti fit di età superiore a 80 anni. (18) (89)

Sostituzione della doxorubicina con doxorubicina liposomiale, o anche la sua omissione, può essere considerata fin dall'inizio della terapia. (18) (85)

2.1.6 - Profilassi del Sistema Nervoso Centrale (SNC)

Pazienti con CNS-IPI intermedio-alto e alto, in particolare quelli con più di un sito extranodale o LDH elevato, sono ad alto rischio di recidiva a livello del SNC. Coinvolgimenti testicolare, renale e surrenale e il riarrangiamento del gene MYC sono stati convalidati come fattori di rischio aggiuntivi. In queste popolazioni è raccomandata la profilassi a livello del SNC. (18) (90) (91) (92)

Gli approcci più utilizzati includono la chemioterapia intratecale (Intrathecal Chemotherapy, ITC) con metotrexato e desametasone, infusione di alte dosi di metotrexato per via endovenosa, oppure entrambe. (18) (93) (94) (95)

Il miglior approccio, tuttavia, è ancora controverso per via di mancanza di studi randomizzati, tossicità e testimonianze contrastanti. Sebbene la ITC sia comunemente usata, i dati in merito alla sua efficacia sono contrastanti. Una possibile mancanza di efficacia dell'ITC può essere dovuta alla distribuzione non uniforme nel neuro-asse e al fallimento di una penetrazione significativa nel parenchima cerebrale, poiché la maggior parte delle recidive da quando è stato introdotto il rituximab sono parenchimali piuttosto che leptomeningee. Il metotrexato sistemico ad alte dosi può distribuirsi in modo più uniforme nello spazio subaracnoideo e si è dimostrato efficace nei pazienti ad alto rischio. Tuttavia, la schedula ottimale e la dose da utilizzare sono tutt'oggi oggetto di dibattito. (43) (96) (97) (94) (98)

2.2 – Strategie di trattamento in DLBCL secondo la COO

Vari sforzi per migliorare la prima linea di terapia di CI nei non-GCB DLBCL sono stati fatti, inclusa l'associazione di Ibrutinib, Bortezomib o Lenalidomide con R-CHOP, ma tutti senza successo. (99)

Diversi studi hanno dimostrato che nonostante la combinazione di questi agenti con lo schema R-CHOP fosse ben tollerata dai pazienti essa non consentiva di ottenere un beneficio in termini di PFS o di OS rispetto allo schema classico con solo R-CHOP. (100) (101) (102)

Tuttavia, uno studio di fase III (Phoenix) ha mostrato un beneficio in termini di sopravvivenza con lo schema Ibrutinib + R-CHOP in pazienti affetti da DLBCL giovani di tipo non-GC. Erano state eseguite analisi molecolari che hanno identificato 3 sottotipi geneticamente differenziati (MCD, BN2 e N1). La PFS a 3 anni era del 100% nei sottotipi MCD e N1, mentre la sopravvivenza dei pazienti con questi sottotipi trattati solo con R-CHOP è stata statisticamente inferiore (42,9% e 50% rispettivamente). (103)

2.3 – Strategie di trattamento in DLBCL secondo le caratteristiche molecolari

Nonostante la terapia con R-CHOP si sia dimostrata scarsamente efficace nei linfomi DH/TH, la rarità di questi sottotipi ha limitato lo sviluppo di studi per l'identificazione di un ottimale schema terapeutico. (57) (104) (105)

Attualmente non esiste uno standard di terapia di prima linea riconosciuto per DHL e THL.

Diversi studi retrospettivi hanno sostenuto che la sopravvivenza può essere migliorata grazie all'utilizzo di CI intensiva. Il più grande studio pubblicato è stato condotto da Petrich et al e includeva 311 pazienti con un follow-up mediano di 23 mesi, rappresentando uno degli studi più ampi e completi sui DHL/THL. Più precisamente, gli autori hanno confrontato la chemioterapia secondo schema R-CHOP con regimi intensificati quali R-HyperCVAD/MA, DA-EPOCH-R e R-CODOX-M/IVAC, con un numero mediano di cicli pari a 5. Con un follow-up di 23 mesi, sono state osservate una PFS mediana di 10,9 mesi e una OS di 21,9 mesi, mentre i tassi di PFS e OS a 2 anni erano rispettivamente del 40 e 49%. Lo studio ha dimostrato che regimi intensivi di chemioterapia si associavano ad un miglioramento del tasso di risposta e della PFS, ma non della OS. Inoltre, il consolidamento con ASCT non sembrava migliorare l'OS; tuttavia, gli autori suggerivano che una differenza in termini di OS avrebbe potuto emergere, presumibilmente, su una casistica più ampia. In analisi multivariata, gli autori identificavano alcuni fattori di rischio avversi, precisamente uno stadio di Ann Arbor avanzato, il coinvolgimento del sistema nervoso centrale, la leucocitosi ed un incremento dell'LDH di oltre tre volte il limite superiore della norma; correggendo l'analisi per questi fattori di rischio, la chemioterapia con regimi intensificati si associava anche ad un miglioramento della OS. Tali variabili sono state utilizzate dagli autori per costruire un nuovo sistema di punteggio prognostico (DPI) per classificare i pazienti con DHL/THL a basso, intermedio ed alto rischio con una OS a 2 anni rispettivamente del 91%, 59% e 41%. I pazienti con DHL a basso rischio sembrano avere una prognosi particolarmente favorevole. (57) (106)

È stata osservata una differenza significativa nella PFS tra i pazienti che ricevevano R-CHOP in prima linea rispetto a quelli che ricevevano uno qualsiasi dei 3 regimi di induzione intensiva valutati (PFS mediana 7,8 mesi vs 21,6 mesi), ma nessuna differenza è stata osservata confrontando i regimi intensivi tra di loro. DA-EPOCH-R ha determinato tassi di CR significativamente più elevati rispetto a R-CHOP, R-CODOX-M/R-IVAC o altri schemi. (57) (105)

Una metanalisi ha suggerito una superiorità di DA-EPOCH rispetto a R-CHOP in termini di PFS, ma non di OS, mentre un altro studio non ha dimostrato vantaggi per EFS e OS. In tal senso, altri studi devono essere condotti. (25) (56)

Alcuni studi retrospettivi suggeriscono che non ci sia ruolo per l'ASTC nei pazienti MYC+ alla prima remissione che sono stati trattati con regimi intensivi di induzione. Infatti, uno studio ha dimostrato che nei pazienti DHL non c'è differenza in RFS e OS tra pazienti che hanno ricevuto ASCT in prima remissione comparati ai pazienti che non l'hanno ricevuta. Si tratta comunque di analisi retrospettive condotte su un numero limitato di pazienti. (107)

Similarmente, nei DEL mancano robuste evidenze nella superiorità di una più intensiva CI di prima linea. Alcuni studi suggeriscono outcomes migliori con R-EPOCH mentre altri studi non dimostrano nessuna differenza. (108) (109)

Studi prospettici sono necessari per suggerire un ottimale regime di induzione. (25)

Il fattore prognostico più importante per questi linfomi è ottenere una CR con la prima linea di trattamento. I fattori prognostici sfavorevoli che devono essere considerati per la decisione terapeutica sono l'alto punteggio IPI e l'interessamento del sistema nervoso centrale. (106)

Dati recenti hanno evidenziato ulteriori tecniche per identificare DLBCL ad alto rischio oltre al singolo carattere di DHL o THL, come la ricerca di mutazioni di TP53 e combinazioni di sequenziamento genomico ed espressione del profilo genico (GEP). In effetti, la mutazione di TP53 o la sovraespressione proteica di P53 in immunohistochimica sembrano avere un ulteriore effetto negativo indipendente sulla sopravvivenza dei pazienti affetti da THL e DHL. I dati disponibili non sono sufficientemente solidi da poter essere usati attualmente nella pratica clinica. (106) (110) (111)

3 – Valutazione della risposta al trattamento e follow up

3.1 – Valutazione della risposta

È possibile utilizzare l'imaging a metà trattamento dopo tre o quattro cicli per escludere la progressione di malattia. Questa valutazione viene di solito valutata con la TC/PET. (38) (18)

È sconsigliato cambiare trattamento esclusivamente sulla base della TC/PET ad interim, a meno che non vi sia una chiara evidenza di progressione. (18)

Alla fine del trattamento invece la TC/PET-FDG è lo standard raccomandato per la valutazione. (18) (112)

La risposta deve essere valutata secondo la recente classificazione di Lugano sulla base dei criteri visivi di Deauville (scala a 5 punti); vengono proposte diverse categorie di risposta, denominate "categorie di risposta metabolica»: (38) (39) (113)

- La risposta metabolica completa (CR) è definita quando non vi è alcuna captazione residua o se la SUV residua è inferiore o uguale all'attività epatica (punteggio Deauville 1–3), con o senza evidenza di massa residua nelle scansioni TC, e senza lesioni avidi di FDG nel midollo osseo. Poiché la maggior parte dei pazienti con punteggio 3 (captazione maggiore di quella attività mediastinica) hanno una buona prognosi con il trattamento standard, il punteggio 3 è stato incluso nella categoria CR, ma si raccomanda una attenta valutazione di questi pazienti. (18)
- I punteggi di Deauville 4 e 5 indicano persistenza di malattia nella maggior parte dei casi. Tre categorie di risposta presentano questo punteggio, e vengono distinte comparando l'uptake residuo con l'uptake del tumore alle scansioni effettuate al baseline: (18)
 - “risposta metabolica parziale - PR”: quando l'uptake è diminuito; riduzione volumetrica delle adenopatie superiore al 50% in assenza di incremento di altre sedi di malattia o di comparsa di nuove lesioni; i noduli epatici e splenici devono ridursi di almeno il 50%
 - “non risposta metabolica” o “malattia stabile” - SD: quando la malattia non è cambiata rispetto al pre-trattamento e non sono comparse nuove lesioni, in mancanza dei criteri per definire CR, PR o PD

- “progressione di malattia metabolica - PD”: quando la captazione è aumentata e/o c'è un aumento superiore al 50% delle dimensioni delle lesioni linfomatose presenti all'inizio del trattamento e/o comparsa di nuove localizzazioni (1) (18)

Punteggio	Risultato PET
1	No uptake superiore al background
2	Uptake minore o uguale a quello del mediastino
3	Uptake maggiore di quello del mediastino, ma inferiore o uguale a quello del fegato
4	Uptake moderatamente superiore rispetto a quello del fegato
5	Uptake notevolmente superiore rispetto a quello del fegato

Figura 7. Criteri di Deauville per la valutazione della risposta

Un nuovo sito di assorbimento FDG coerente con il linfoma è valutato con punteggio 5 e indica una PD, ma dovrebbe essere sottoposta a biopsia in caso di incertezze eziologiche. In presenza di tessuto metabolicamente attivo residuo, nei casi in cui il trattamento di salvataggio sia un'opzione, si raccomanda di eseguire una biopsia linfonodale. (18)

I pazienti con DLBCL che sono liberi da eventi a 2 anni hanno una sopravvivenza identica a quella della popolazione generale, sottolineando la necessità di monitorare specificamente la malattia solo in questo primo periodo. (114)

3.2 – Follow-Up

Sono raccomandati un attento follow-up con anamnesi accurata, esame fisico ed esecuzione dell'emocromo ogni 3 mesi per 1 anno, ogni 6 mesi per altri 2 anni e poi una volta all'anno con attenzione allo sviluppo di tumori secondari o altri effetti collaterali a lungo termine della chemioterapia. (18)

Esami radiologici a 6, 12 e 24 mesi dopo la fine del trattamento mediante TC sono pratiche comuni, ma non ci sono prove definitive che l'imaging di routine nei pazienti in remissione completa fornisca un vantaggio in termini di risultati, e potrebbe aumentare l'incidenza di neoplasie secondarie. (18) (115) (116)

Il monitoraggio di routine con la scansione PET non è raccomandato. (18)

I pazienti ad alto rischio con opzioni curative possono potenzialmente beneficiare di una rivalutazione più frequente. (18)

4 – Malattia Recidivata/Refrattaria

Complessivamente, più del 30% dei DLBCL recidiva. (3) Nei pazienti con sospetta ricaduta sulla base degli studi di imaging, la diagnosi dovrebbe sempre essere confermata mediante biopsia prima di procedere alla terapia di seconda linea. In queste circostanze, una biopsia con ago a scatto è accettabile come indagine iniziale. (18)

Pazienti ancora suscettibili di terapia con intento curativo dovrebbero effettuare, per la stadiazione e valutazione del rischio, gli stessi esami effettuati alla prima diagnosi. (18)

In pazienti di età <65-70 anni (idonei al trapianto) con buon PS e assenza di disfunzioni d'organo severe, regimi di salvataggio con rituximab e chemioterapia, seguiti, nei pazienti responsivi, da HDC (schema BEAM [carmustina, etoposide, citarabina, melfalan]) e ASCT rappresentano il trattamento standard. (18) (3) (117) (118)

I criteri di risposta sono identici a quelli di valutazione del trattamento di prima linea. Bisognerebbe fare una valutazione dopo tre o quattro cicli del regime di salvataggio e dopo l'esecuzione dell'ASCT. (119)

Le tempistiche di follow-up dei pazienti in seconda remissione sono uguali a quelle utilizzate in prima remissione. (18)

4.1 - Opzioni di trattamento in RR DLBCL secondo COO

È stato dimostrato che il sottotipo ABC ha prognosi peggiore rispetto ai GCB in pazienti trattati con R-CHOP. (18) (50) (120)

L'ABC è caratterizzato da un'attivazione costitutiva del percorso NF-κB, che potrebbe essere un bersaglio per diversi agenti non chemioterapici, come Bortezomib, Lenalidomide o Ibrutinib. (18)

4.1.1 - Ibrutinib

Ibrutinib, un inibitore orale della tirosina chinasi di Bruton, ha mostrato attività selettiva in ABC-DLBCL con un ORR del 40% rispetto a un ORR di solo il 5% nel sottotipo GCB identificati dal GEP. (121) (122)

Tuttavia, un recente studio retrospettivo multi-centrico pubblicato su 54 pazienti con RR DLBCL trattati con Ibrutinib ha evidenziato un ORR del 28% (5 CR, 10 PR) e nessuna differenza di ORR o PFS tra i sottotipi GCB e non-GCB come identificato da IHC. (62)

Con una PFS mediana di 1,7 e 3,0 mesi nei sottotipi GCB e nel non-GCB, l'Ibrutinib a singolo agente può avere un'utilità limitata, indipendentemente dal sottotipo COO in RR DLBCL. (123)

Sono in corso diversi studi su Ibrutinib nei pazienti con RR DLBCL. (25)

4.1.2 - Lenalidomide

Il meccanismo d'azione di Lenalidomide in RR DLBCL non è ancora completamente chiaro, ma si pensa che eserciti un'azione immunomodulante promuovendo il reclutamento di Aiolos e Ikaros, entrambi repressori trascrizionali della secrezione di IL-2, nel complesso Cereblon-E3 ubiquitina ligasi. Questo porta ad una maggiore ubiquitinazione e degradazione di entrambi i fattori, che si traduce in un aumento dell'apoptosi derivata da IL-2. (124) (125)

Lenalidomide, come agente singolo, si è dimostrato selettivo ed efficace nel sottotipo non-GCB rispetto al GCB [ORR (27,5% vs 11,8%) e PFS (13,6 vs 7,8 settimane)]. Invece in combinazione con R-CHOP ha mostrato tossicità accettabile e PFS e OS identica nei sottotipi non-GCB e GCB. (126) (127) (128) (129) (124) (125)

Lenalidomide è stato studiato in combinazione con Rituximab in RR DLBCL, con un ORR del 33%, una durata mediana della risposta di 10,2 mesi e a PFS e OS mediana rispettivamente di 3,7 e 10,7 mesi. Il regime era molto ben tollerato ed era stato utilizzato soprattutto come "bridge" per ASCT. (130)

4.1.3 - Bortezomib

Bortezomib combinato con DA-EPOCH ha dimostrato un'attività selettiva in un piccolo studio in ABC-RR DLBCL. (131)

Bortezomib come singolo agente non ha dimostrato attività rilevante, ma quando combinato con la chemioterapia ha avuto un'ORR del 93% con una OS mediana di 10,8 mesi nel sottotipo ABC, rispetto a 3,4 mesi nel sottotipo GCB. (131)

La conferma in studi più ampi è in attesa. (132)

4.2 - Opzioni di trattamento in RR DLBCL secondo caratteristiche molecolari

I DLBCL DEL, DHL e THL sono solitamente considerati un sottogruppo con comportamento aggressivo, con una OS mediana alla ricaduta di 16 mesi nei pazienti con RR DHL e THL, indipendentemente dal regime di prima linea utilizzato. (106) (133)

4.2.1 – Chimeric Antigen Receptor T-cells (CAR-T)

Per i pazienti con malattia RR, la terapia con CAR-T svolge un ruolo sempre più importante ed in evoluzione. In questa forma di terapia cellulare, le cellule T autologhe sono geneticamente modificate tramite un vettore ricombinante gamma retrovirale o lentivirale in modo che esse esprimano un recettore T-cell receptor chimerico che ha come bersaglio un antigene di superficie cellulare di interesse. (25)

Diversi generazioni di costrutti sono stati ideati e testati in diversi studi clinici portando così all'approvazione da parte della FDA, e successivamente anche dell'Agenzia Italiana del Farmaco, di Kymriah (tisagenlecleucel) e Yescarta (axicabtagene ciloleucel) in RR DLBCL dopo due precedenti linee di terapia. (25)

Nello Studio JULIET di tisagenlecleucel, un costrutto CART-19 con il dominio di co-stimolazione 4-1BB, la migliore ORR è stata riportata al 52%, con una CR del 40%. Nei DHL/THL l'ORR era del 50% con un tasso di CR del 25%. I risultati aggiornati a un follow-up mediano di 14 mesi dall'infusione hanno mostrato una mediana di OS e PFS non raggiunta nei pazienti che hanno conseguito una CR. (134)

Nello studio ZUMA-1 di axicabtagene ciloleucel (dominio di co-stimolazione CD28) dati di follow-up a 2 anni nel trattamento dei pazienti con DLBCL RR hanno dimostrato una risposta obiettiva dell'83% con un tasso di risposta completa del 58%, un ORR del 74% (58% di CR) senza però aver raggiunto la DOR e OS mediani. (135) (136)

Sono in studio costrutti di terza e quarta generazione per diversi domini co-stimolatori. Le CAR-T rappresentano un trattamento molto promettente nel DLBCL RR, incluse le forme a maggiore aggressività quali DHL/THL e DEL e costituiscono un'area di ricerca fortemente attiva. (25)

4.2.2 – ASCT

Il ruolo dell'ASCT come terapia di salvataggio per i RR DHL è controverso. L'outcome dei pazienti con DHL sottoposti ad ASCT è inferiore rispetto quello delle loro controparti non DHL. (25)

In un grande studio retrospettivo su 117 pazienti con RR DLBCL sottoposti ad ASCT, i pazienti con DHL avevano una PFS e una OS a 4 anni inferiori (25% e 28%, rispettivamente) rispetto ai pazienti non DHL (57% e 61%, rispettivamente). (7)

Questo studio includeva anche pazienti con DEL, per i quali è stata riscontrata una PFS a 4 anni inferiore rispetto ai non DEL (48% vs 59%, rispettivamente; P=0,049), ma nessuna differenza statisticamente significativa nella OS a 4 anni. (137)

È improbabile che la sola chemioterapia ad alte dosi possa superare il problema di chemio-resistenza che si riscontra nella malattia RR. (25)

In questi pazienti un classico schema di terapia di salvataggio mediante CI, anche se intensificata, con ASCT, non è la soluzione. È essenziale cercare alternative alla chemioterapia convenzionale. (106) (7)

4.3 – Nuove opzioni di trattamento nei RR DLBCL

In questi ultimi anni, visto lo sfavorevole outcome che hanno i pazienti RR DLBCL, sono stati testati nuovi farmaci per questo gruppo di pazienti.

4.3.1 – Polatuzumab vedotin

Polatuzumab vedotin è un coniugato farmaco-anticorpo, mirato al CD79b, un componente del recettore delle cellule B, su cui rilascia un potente agente antimitotico (monometil auristatina E). È stato testato in un primo studio iniziato di fase Ib/II in pazienti affetti da RR DLBCL non candidabili ad ASCT. È stato valutato polatuzumab vedotin in associazione a bendamustina e obinutuzumab (pola-BG) in una coorte a braccio singolo (n=27) mentre 80 pazienti sono stati randomizzati a ricevere polatuzumab vedotin in combinazione con bendamustina e rituximab (pola-BR) (n=40) oppure bendamustina e rituximab (BR) (n=40). Gli schemi pola-BG e pola-BR hanno mostrato un buon profilo di sicurezza. La coorte pola-BG ha avuto un tasso di CR del 29,6% e una OS mediana di 10,8 mesi con un follow-up di 27 mesi. I pazienti trattati con pola-BR hanno ottenuto una maggiore percentuale di CR (40,0% vs 17,5%) e una migliore PFS mediana (9,5 mesi vs 3,7 mesi) e OS (12,4 mesi vs 4,7 mesi) rispetto alla controparte trattata solo con BR. I pazienti trattati con Pola-BR presentavano tassi più elevati di neutropenia di grado 3-4, anemia e trombocitopenia, ma una incidenza di infezioni di grado 3-4 simile a quanto riscontrato nella coorte BR. Polatuzumab vedotin combinato con BR ha ridotto il rischio di morte del 58% rispetto a BR nei pazienti con RR DLBCL non idonei al trapianto autologo. (138) (139)

In questo studio sono stati poi arruolati altri 106 pazienti trattati con pola-BR in una coorte di estensione a braccio singolo, per un totale di 192 pazienti arruolati (pola-BR, n=152; BR, n=40). Anche analizzando la coorte di estensione persisteva un significativo vantaggio in termini di sopravvivenza con pola-BR rispetto a BR con un ORR del 41,5% e un tasso di CR del 38,7%; la PFS e la OS mediane sono state rispettivamente di 6,6 mesi e 12,5 mesi. Da qui si deduce che Pola-BR è un'opzione terapeutica efficace per i pazienti con RR DLBCL non idonei ad ASCT. (140)

4.3.2 – Tafasitamab + Lanalidomide

Tafasitamab è un anticorpo monoclonale umanizzato Fc-modificato, anti-CD19, che è stato studiato in combinazione con il farmaco immunomodulatore lenalidomide (schema tafa-len). È risultato clinicamente attivo e con un buon profilo di tollerabilità nello studio a braccio singolo di fase II L-MIND che includeva pazienti con RR DLBCL non idonei ad ASCT. I pazienti avevano ricevuto da una a tre precedenti terapie sistemiche (incluso almeno un regime contenente un anti-CD20). Dopo un follow-up di 35 mesi l'ORR è stato del 57,5% (n=46/80), con ottenimento di una CR nel 40% dei pazienti (n=32/80) e una

PR nel 17,5% dei pazienti (n=14/80). La durata mediana della risposta è stata di 43,9 mesi, la OS mediana è stata di 33,5 mesi e la PFS mediana è stata 11,6 mesi. Non ci sono state tossicità inaspettate. Questo follow-up esteso conferma la lunga durata della risposta, la sopravvivenza globale significativa e il buon profilo di sicurezza di tafa-len. (141)

Un altro studio retrospettivo ha esaminato l'efficacia di tafa-len confrontandola in maniera indiretta ad altri schemi di trattamento contenenti rituximab, tra cui pola-BR, BR e gemcitabina + oxaliplatino + rituximab (R-GEMOX), per ottenere stime di efficacia relativa per la OS, la PFS, la durata della risposta (DOR), l'ORR e il tasso di CR. Rispetto ai pazienti trattati con pola-BR, quelli trattati con tafa-len hanno mantenuto più a lungo la risposta al trattamento e hanno maggiori probabilità di ottenere una sopravvivenza a lungo termine. Rispetto a quelli trattati con BR, i pazienti trattati con tafa-len hanno ottenuto una maggiore sopravvivenza, un tasso di risposta più elevato e hanno mantenuto la risposta al trattamento più a lungo.

Nel complesso, i risultati suggeriscono che è probabile che il trattamento con tafa-len per RR DLBCL porti a risultati significativamente migliori rispetto ai trattamenti standard a base di rituximab. Tuttavia, questi confronti indiretti consentono solo di fare una stima dell'efficacia relativa dei trattamenti in assenza di confronti diretti da studi clinici. Inoltre, occorre sottolineare che lo schema pola-BR viene somministrato per 6 cicli in totale, mentre la schedula dell'associazione tafa-len prevede una somministrazione continuativa (tafasitamab associato a lenalidomide per il primo anno di trattamento, successivamente tafasitamab in monoterapia al giorno 1 e 15 di ogni ciclo di 28 giorni, fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile. Confermare i risultati di questo studio retrospettivo sarebbero inoltre necessari ampi studi randomizzati di fase 3. (142)

5 – Studio R-CODOX-M/IVAC-R

5.1 Obiettivi

L'obiettivo del nostro studio è stato quello di indagare l'efficacia dello schema terapeutico R-CODOX-M/IVAC-R come prima linea di trattamento nei pazienti affetti da DLBCL con caratteristiche biologiche di aggressività.

5.2 Materiali e metodi

Quarantadue pazienti con nuova diagnosi di DLBCL sono stati trattati presso la nostra Unità Operativa secondo schema R-CODOX-M/IVAC-R dal 2008 al 2022. I criteri di trattamento erano: eleggibilità alla chemioterapia intensiva, ECOG < 3, diagnosi istologica di DLBCL e almeno una delle seguenti caratteristiche biologiche sfavorevoli: punteggio IPI ≥ 4 ; Ki67 > 90%; COO di tipo non-GC; riarrangiamenti MYC, BCL2 o BCL6 (DH oTH); sovraespressione di c-MYC e BCL2 (DEL).

Sono stati reclutati inizialmente 48 pazienti, 6 dei quali avevano ricevuto il trattamento in seconda linea o successiva; pertanto, questi sono stati esclusi dallo studio, che ha incluso quindi 42 pazienti. La data della diagnosi è stata fatta coincidere con la prima biopsia linfonodale (o da altro sito) che ha dimostrato la morfologia tipica del DLBCL, indipendentemente dalla BOM positiva o negativa; le biopsie sono state effettuate in un lasso di tempo dal 2008 al 2022. L'età media era di 52 anni (range: 23-63), con un follow-up mediano di 29 mesi. Il 22,2% dei pazienti aveva un punteggio IPI ≥ 4 , il 71,4% dei pazienti aveva un Ki67 > 90%, il 78% aveva uno Stadio IV di Ann Arbor, il 46% dei pazienti aveva un linfoma di tipo non-GC, il 23% aveva un CNS-IPI all'alto rischio; 3 pazienti avevano un linfoma DH/TH; 4 pazienti avevano una diagnosi di DEL; 3 pazienti presentavano coinvolgimento del SNC alla diagnosi. Sei pazienti avevano una diagnosi istologica di linfoma ad alto grado. Le caratteristiche biologiche e molecolari dei pazienti sono riassunte nella tabella 1.

Tabella 1: Caratteristiche dei pazienti

Numero di pazienti	42
Età mediana (range)	52 (23-63)
Maschi, numero (%)	28 (66,6,5%)
CIRS comorbidity index, mediana (range)	2 (0-10)
Stadio Ann Arbor, numero (%)	
I	3 (7,1%)
II	1 (2,3%)
III	5 (11,9%)
IV	33 (78,6%)
Sintomi B, numero (%)	24 (57,1%)
IPI alto rischio	9 (22,2%)
CNS-IPI alto rischio ¹	9 (23,1%)
Double expressor (IIC) ²	4 (30,8%)
Double/triple hit (FISH) ³	3 (11,1%)
Linfoma Alto Grado ⁴	6 (18,8%)
COO (Algoritmo di Hans) ⁵	
GC, numero (%)	20 (54,1%)
NGC, numero (%)	17 (45,9%)
Ki67 $\geq 90\%$ ¹	30 (71,4%)

¹dati disponibili per 39 pazienti

²dati disponibili per 13 pazienti

³dati disponibili per 27 pazienti

⁴dati disponibili per 32 pazienti

⁵dati disponibili per 37 pazienti

Abbreviazioni: CIRS, Cumulative Illness Rating Scale. FISH, fluorescent *in situ* hybridization. IIC, immunohistochemistry. IPI, International Prognostic Index. CNS-IPI, International Prognostic Index for risk of CNS relapse/progression in patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. COO, Cell of Origin. GC, Germinal Center. NGC, Non-Germinal Center.

La risposta al trattamento è stata valutata secondo la Classificazione di Lugano. (38)

La PFS e l'OS sono state calcolate dall'inizio del trattamento fino a documentata progressione o morte per qualsiasi causa o fino all'ultimo follow-up.

Sono stati monitorati eventuali effetti avversi al trattamento e per la loro definizione e gradazione è stato usato il Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Versione 4.0.

5.3 Analisi statistica.

L'analisi statistica è stata effettuata con il software Prism 6 (GraphPad software, Ins., La Jolla, CA, USA). PFS e OS sono state stimate con il metodo di Kaplan-Meier. Le curve di sopravvivenza e progressione sono state confrontate con il metodo Log-rank. Le variabili continue sono state confrontate con il test T di Student o il test di Wilcoxon. Le variabili dicotomiche sono state confrontate usando il test del Chi-quadrato o il test esatto di Fisher. Non tutte le variabili analizzate erano note per tutti i pazienti; pertanto, il numero di pazienti incluso in alcune analisi è stato inferiore a 42. La significatività statistica è stata definita come P value <0,05.

5.4 Piano di trattamento

Il programma terapeutico prevedeva la somministrazione di 4 cicli complessivi di terapia, 2 cicli di R-CODOX-M alternati a 2 cicli di IVAC-R.

Il blocco R-CODOX-M consisteva in Ciclofosfamide (800 mg/mq EV al giorno 1, poi 200 mg/mq EV ai giorni 2-3-4-5), Vincristina (1,5 mg/mq EV ai giorni 1 e 8), Doxorubicina (40 mg/mq EV al giorno 1), Metotrexato (1200 mg/mq in 60 minuti EV, poi 5520 mg/mq in 23 ore EV in infusione continua al giorno 10), e Rituximab (375 mg/mq EV al giorno 2 del primo ciclo e al giorno 1 del secondo ciclo).

Per la profilassi del SNC sono state anche eseguite iniezioni intratecali di Citarabina (70 mg IT al giorno 1 e 3) e Metotrexato (12 mg IT al giorno 15).

Il blocco IVAC-R consisteva in Etoposide (60 mg/mq EV al giorno 1-2-3-4-5), Ifosfamide (1500 mg/mq EV al giorno 1-2-3-4-5), Citarabina (2000 mg/mq EV al giorno 1 e 2 ogni 12 ore) e Metotrexato (12 mg IT al giorno 5) come profilassi del SNC.

6 – Risultati

6.1 – Sicurezza ed eventi avversi

Tutti i pazienti hanno avuto almeno un evento avverso correlato al trattamento; tuttavia, eventi avversi di grado 3 o superiore si sono osservati solo in una piccola percentuale di pazienti. Le principali tossicità, a prescindere dal grado, sono state principalmente mucositi (89,5%) e infezioni (81,6%), seguite poi da tossicità epatica (63,8% definita come rialzo dei valori di transaminasi). Le principali tossicità di grado 3 o superiore sono state soprattutto, come atteso, tossicità ematologiche e in particolare: trombocitopenia prolungata (64,9%) e neutropenia prolungata (44,4%). La tossicità renale di qualsiasi grado si è manifestata nel 27% dei pazienti; tuttavia, non si è verificata nessuna tossicità renale di grado >3 nella nostra casistica. La tabella 2 riassume le caratteristiche degli eventi avversi riscontrati.

Tabella 2: Eventi avversi complessivi (CODOX-M e IVAC)

Numero di pazienti	40
Mucositi, numero (%) ¹	34 (89,5%)
Neutropenia prolungata*, numero (%) ²	16 (44,4%)
Trombocitopenia prolungata**, numero (%) ³	24 (64,9%)
Transaminasi: tutti i gradi, numero (%) ²	23 (63,8%)
G≥3, numero (%)	18 (50%)
Danno renale acuto: tutti i gradi, numero (%) ³	10 (27%)
G≥3, numero (%)	0 (0%)
Infezioni: tutti i gradi, numero (%) ¹	31 (81,6%)
G4, numero (%)	6 (15,8%)

¹ dati disponibili per 38 pazienti

² dati disponibili per 36 pazienti

³ dati disponibili per 37 pazienti

* Neutropenia prolungata è stata definita come una conta neutrofilica assoluta <500/mm³ per ≥ 10 giorni.

**Trombocitopenia prolungata è stata definita come una conta piastrinica <50000/mm³ per ≥ 10 giorni.

Gli eventi avversi sono stati valutati in accordo con Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Versione 4.0

Otto pazienti hanno interrotto precocemente il programma di trattamento, senza completare i 4 cicli previsti: 3 pazienti per malattia refrattaria alla terapia, 2 pazienti per peggioramento delle condizioni generali che non li rendevano idonei a proseguire una terapia intensificata, 2 pazienti per tossicità, 1 paziente per cause non note. Gli altri 34 pazienti hanno completato i 4 cicli previsti; di questi, 2 pazienti hanno inoltre eseguito consolidamento con trapianto autologo in remissione completa di malattia (uno dei due

pazienti era affetto da DHL); un altro paziente ha consolidato con due ulteriori cicli di R-CODOX-M/IVAC-R.

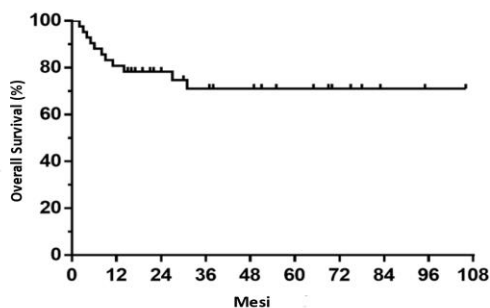
6.2 – Efficacia

Alla fine del trattamento il tasso di risposta complessiva (Overall Response Rate, ORR) è stato del 95,2%; 40 pazienti su 42 hanno ottenuto almeno una PR. Il tasso di CR è stato del 85,7% (36/42), i pazienti con una PR sono stati il 9,5% (4/42), i pazienti refrattari sono stati complessivamente il 9,5% (4/42) del totale. I dati riassuntivi sono mostrati nella tabella 3.

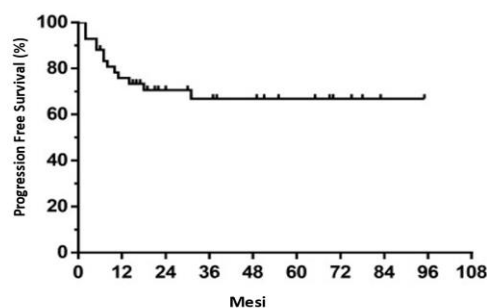
Tabella 3: Risposte

Numero di pazienti	42
Risposta completa (CR), numero (%)	36 (85,7%)
Risposta parziale (PR), numero (%)	4 (9,5%)
Progressione di malattia (PD), numero (%)	4 (9,5%)
Rate di risposta complessiva (ORR) (%)	40 (95,2%)

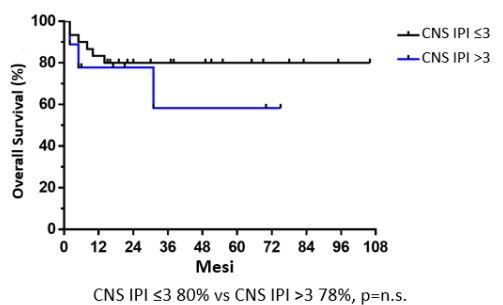
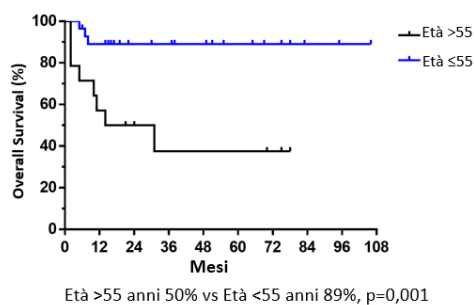
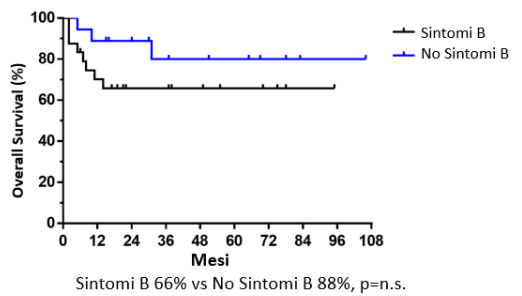
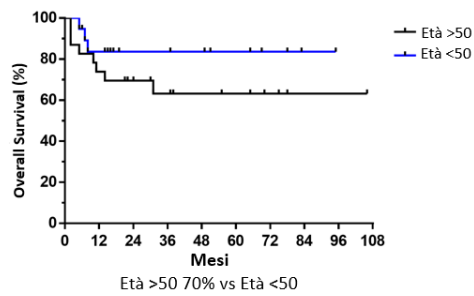
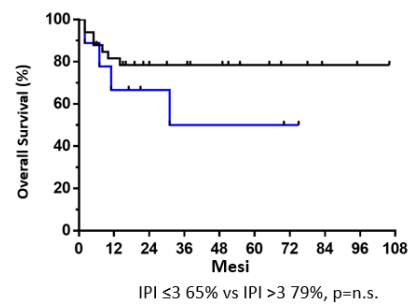
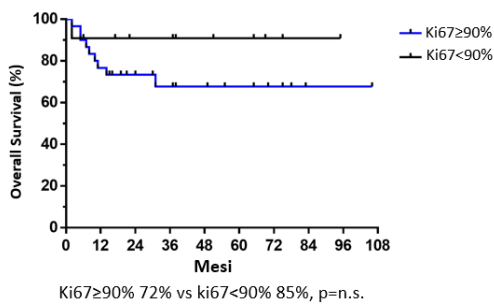
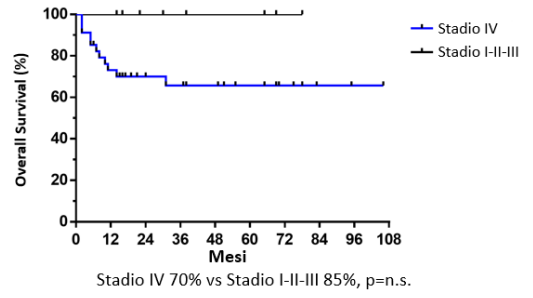
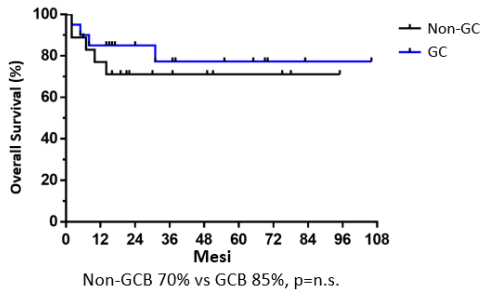
L'OS e la PFS a 2 anni sono stati del 78% e del 70%. Non sono state osservate differenze statisticamente significative nell'OS a 2 anni in base a: punteggio IPI (65% vs 79% per IPI ≤ 3 o >3 , rispettivamente; $p=n.s.$), COO di tipo non-CG (70% vs 85% per tipo non-CG o GC, $p=n.s.$), Ki67 (72% vs 90% per i pazienti con Ki67 $\geq 90\%$ o inferiore, $p=n.s.$), DHL/THL (68% vs 74,5% per DHL/THL o non-DHL/THL, $p=n.s.$), DEL (100% vs 63%, per DEL o non-DEL, $p=n.s.$). L'OS a 2 anni era inferiore per i pazienti di età >55 (50% vs 89%, per età >55 o <55 , $p=0,001$), mentre non sono state osservate differenze statisticamente significative per i pazienti di età >50 o <50 (rispettivamente 70 % vs 84%, $p=n.s.$). Nessuna recidiva a livello del SNC si è verificata nei pazienti che non presentavano localizzazione del SNC all'esordio.



OS a 2 anni: 78%



PFS a 2 anni: 70%



7 – Discussione

Il DLBCL è una patologia che ha tutt'oggi un tasso di sopravvivenza a lungo termine insoddisfacente; per questo è necessario un approccio terapeutico che miri a migliorare la sopravvivenza dei pazienti affetti, soprattutto per quelle sottocategorie a maggiore rischio biologico che non hanno ancora un trattamento standardizzato, per le quali si continua ad utilizzare lo schema R-CHOP, ma spesso con scarsi risultati. Il DLBCL non è un'unica malattia, ma racchiude in sé vari sottotipi diversi sia per caratteristiche morfologiche che molecolari, che si ripercuotono sulla prognosi e sulla probabilità quindi di rispondere alla CI standard.

Qui riportiamo i risultati di un'esperienza in un singolo centro di R-CODOX-M/R-IVAC come trattamento di prima linea intensificato per i linfomi DLBCL che esprimono caratteristiche biologiche di aggressività.

Non esistono solidi dati prospettici in questo specifico sottogruppo di pazienti, e i dati disponibili in letteratura derivano soprattutto da analisi retrospettive. La maggior parte degli studi retrospettivi si sono focalizzati sui linfomi DH/TH, in particolare Petrich et al avevano confrontato in un ampio studio retrospettivo del 2014 la CI standard con R-CHOP con altri 3 regimi di CI intensificata (R-HyperCVAD/MA, DA-EPOCH-R e R-CODOX-M/IVAC) nei pazienti affetti da linfoma DH/TH, riscontrando che la risposta al trattamento e la PFS erano migliori nel gruppo di pazienti trattati con gli schemi intensificati, senza differenza tra uno schema e l'altro (57). Anche in questo studio viene testata l'efficacia e la sicurezza dello schema R-CODOX-M/IVAC-R riscontrando e confermando un'efficacia superiore allo standard di trattamento con R-CHOP nei pazienti con linfoma DH/TH. In seguito ai risultati dello studio di Petrich, è gradualmente entrato a fare parte della pratica clinica l'utilizzo di schemi "Burkitt-like" tra cui R-CODOX-M/IVAC per i pazienti giovani affetti da linfomi DH/TH, ma per le altre caratteristiche biologiche di aggressività note non è ancora definito uno standard di trattamento. Nella nostra coorte, il tasso di risposta complessiva è stato soddisfacente, con una ORR del 95,2%, così come l'efficacia a lungo termine, con una OS ed una PFS a 2 anni rispettivamente del 78% e 70%; questi ottimi risultati sono ulteriormente supportati dal lungo follow up disponibile per la maggior parte dei pazienti. Abbiamo testato questo schema terapeutico in pazienti selezionati per avere almeno una caratteristica di aggressività, senza riscontrare differenze significative nella OS a 2 anni sia per la presenza che per l'assenza di caratteristiche biologiche di aggressività; con i limiti derivanti dal fatto che la casistica analizzata è relativamente piccola e che si tratta di un'analisi retrospettiva, questi risultati suggeriscono comunque che il trattamento con R-CODOX-M/R-IVAC riduca l'impatto delle caratteristiche prognostiche sfavorevoli.

L'unica differenza di sopravvivenza significativa che è stata riscontrata è stata in base all'età; infatti, i pazienti con più di 55 anni hanno avuto una OS a 2 anni statisticamente inferiore rispetto ai pazienti più giovani, presumibilmente per via della eccessiva tossicità in questo sottogruppo di pazienti, con necessità di riduzione di dose dei chemioterapici o eccessivi ritardi nella prosecuzione della terapia a causa di eventi avversi. Questo suggerisce la necessità di usare questo schema terapeutico in prima linea nei pazienti affetti da DLBCL dopo un'accurata selezione iniziale, in particolare riguardo all'età.

Abbiamo anche riscontrato che questo schema è efficace nel prevenire le ricadute a livello SNC nei pazienti che non presentavano coinvolgimento meningeo o cerebrale all'esordio. Nessun caso di recidiva del SNC si è infatti verificato nella nostra casistica in questi pazienti. Un possibile limite a questa analisi è rappresentato dal fatto che i pazienti con CNS-IPI elevato erano una minoranza, il 23,1% del totale (9/42), ma si tratta sicuramente di un dato molto incoraggiante, che andrà confermato su casistiche più ampie.

Come riportato precedentemente, per i pazienti giovani (<60 anni) ad alto-intermedio e alto rischio (IPI \geq 2) nonostante venga utilizzato comunemente lo schema classico R-CHOP, non esiste ancora uno schema terapeutico standardizzato e l'arruolamento in studi clinici dovrebbe essere la priorità (18); il nostro studio conferma la possibilità di poter usare lo schema terapeutico R-CODOX-M/IVAC in questa sottocategoria di pazienti con ottimi risultati e con un buon profilo di sicurezza.

Nonostante l'alta intensità del regime, l'incidenza di effetti avversi gravi è stata bassa: soltanto 3 pazienti non hanno completato la terapia programmata a causa di eventi avversi, mentre per tutti gli altri la tossicità generale è stata accettabile, con nessun grado 3 o maggiore di tossicità renale e nessun decesso correlato alla terapia. Una possibile spiegazione di questa bassa incidenza di effetti avversi potrebbe essere la relativa giovane età della coorte (età mediana 52 anni), che identifica pazienti più fit per la chemioterapia.

8 – Conclusione

Questo studio dimostra come lo schema R-CODOX-M/IVAC sia efficace e sicuro come terapia di prima linea nei pazienti affetti da DLBCL e come questo si traduca in ORR, OS e PFS molto favorevoli, indipendentemente dalla presenza di caratteristiche biologiche avverse. Inoltre, questo regime si è dimostrato efficace nel prevenire le ricadute a livello del SNC.

In conclusione, R-CODOX-M/R-IVAC rappresenta un ottimo trattamento di prima linea per i pazienti giovani con DLBCL aggressivo.

9 – Riferimenti

1. Luminari S. Linee Guida AIOM 2018 Linfomi [Internet]. AIOM; 2018. Disponibile su: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2018/11/2018_LG_AIOM_Linfomi.pdf
2. Morton LM, Slager SL, Cerhan JR, Wang SS, Vajdic CM, Skibola CF, et al. Etiologic heterogeneity among non-Hodgkin lymphoma subtypes: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr.* agosto 2014;2014(48):130–44.
3. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 settembre 2010;28(27):4184–90.
4. Ok CY, Medeiros LJ. High-grade B-cell lymphoma: a term re-purposed in the revised WHO classification. *Pathology (Phila).* gennaio 2020;52(1):68–77.
5. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues – IARC [Internet]. [citato 2 marzo 2023]. Disponibile su: <https://www.iarc.who.int/news-events/who-classification-of-tumours-of-haematopoietic-and-lymphoid-tissues-2/>
6. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 19 maggio 2016;127(20):2375–90.
7. Herrera AF, Mei M, Low L, Kim HT, Griffin GK, Song JY, et al. Relapsed or Refractory Double-Expressor and Double-Hit Lymphomas Have Inferior Progression-Free Survival After Autologous Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* gennaio 2017;35(1):24–31.
8. Miura K, Takahashi H, Nakagawa M, Izu A, Sugitani M, Kurita D, et al. Clinical significance of co-expression of MYC and BCL2 protein in aggressive B-cell lymphomas treated with a second line immunochemotherapy. *Leuk Lymphoma.* 2016;57(6):1335–41.
9. Aukema SM, Siebert R, Schuurin E, van Imhoff GW, Kluin-Nelemans HC, Boerma EJ, et al. Double-hit B-cell lymphomas. *Blood.* 24 febbraio 2011;117(8):2319–31.
10. Landsburg DJ, Petrich AM, Abramson JS, Sohani AR, Press O, Cassaday R, et al. Impact of oncogene rearrangement patterns on outcomes in patients with double-hit non-Hodgkin lymphoma. *Cancer.* 15 febbraio 2016;122(4):559–64.

11. Johnson NA, Savage KJ, Ludkovski O, Ben-Neriah S, Woods R, Steidl C, et al. Lymphomas with concurrent BCL2 and MYC translocations: the critical factors associated with survival. *Blood*. 10 settembre 2009;114(11):2273–9.
12. Niitsu N, Okamoto M, Miura I, Hirano M. Clinical features and prognosis of de novo diffuse large B-cell lymphoma with t(14;18) and 8q24/c-MYC translocations. *Leukemia*. aprile 2009;23(4):777–83.
13. Barrans S, Crouch S, Smith A, Turner K, Owen R, Patmore R, et al. Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the era of rituximab. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 luglio 2010;28(20):3360–5.
14. Pedersen MØ, Gang AO, Poulsen TS, Knudsen H, Lauritzen AF, Nielsen SL, et al. Double-hit BCL2/MYC translocations in a consecutive cohort of patients with large B-cell lymphoma - a single centre's experience. *Eur J Haematol*. luglio 2012;89(1):63–71.
15. Copie-Bergman C, Cuillière-Dartigues P, Baia M, Briere J, Delarue R, Canioni D, et al. MYC-IG rearrangements are negative predictors of survival in DLBCL patients treated with immunochemotherapy: a GELA/LYSA study. *Blood*. 26 novembre 2015;126(22):2466–74.
16. Ye Q, Xu-Monette ZY, Tzankov A, Deng L, Wang X, Manyam GC, et al. Prognostic impact of concurrent MYC and BCL6 rearrangements and expression in de novo diffuse large B-cell lymphoma. *Oncotarget*. 19 gennaio 2016;7(3):2401–16.
17. Li S, Seegmiller AC, Lin P, Wang XJ, Miranda RN, Bhagavathi S, et al. B-cell lymphomas with concurrent MYC and BCL2 abnormalities other than translocations behave similarly to MYC/BCL2 double-hit lymphomas. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. febbraio 2015;28(2):208–17.
18. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. settembre 2015;26 Suppl 5:v116-125.
19. Hu S, Xu-Monette ZY, Balasubramanyam A, Manyam GC, Visco C, Tzankov A, et al. CD30 expression defines a novel subgroup of diffuse large B-cell lymphoma with favorable prognosis and distinct gene expression signature: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Blood*. 4 aprile 2013;121(14):2715–24.
20. McPhail ED, Maurer MJ, Macon WR, Feldman AL, Kurtin PJ, Ketterling RP, et al. Inferior survival in high-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements is not

associated with MYC/IG gene rearrangements. *Haematologica*. novembre 2018;103(11):1899–907.

21. Ott G, Ziepert M, Klapper W, Horn H, Szczepanowski M, Bernd HW, et al. Immunoblastic morphology but not the immunohistochemical GCB/nonGCB classifier predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma in the RICOVER-60 trial of the DSHNHL. *Blood*. 2 dicembre 2010;116(23):4916–25.
22. Langerak AW, Groenen PJTA, Brüggemann M, Beldjord K, Bellan C, Bonello L, et al. EuroClonality/BIOMED-2 guidelines for interpretation and reporting of Ig/TCR clonality testing in suspected lymphoproliferations. *Leukemia*. ottobre 2012;26(10):2159–71.
23. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 3 febbraio 2000;403(6769):503–11.
24. Gutiérrez-García G, Cardesa-Salzmann T, Climent F, González-Barca E, Mercadal S, Mate JL, et al. Gene-expression profiling and not immunophenotypic algorithms predicts prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Blood*. 5 maggio 2011;117(18):4836–43.
25. Liu Y, Barta SK. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol*. maggio 2019;94(5):604–16.
26. A R, S B, R A, S B, C CB, Mh E, et al. Prognostic Significance of MYC Rearrangement and Translocation Partner in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Study by the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* [Internet]. 12 ottobre 2019 [citato 2 marzo 2023];37(35). Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31498031/>
27. Aukema SM, Kreuz M, Kohler CW, Rosolowski M, Hasenclever D, Hummel M, et al. Biological characterization of adult MYC-translocation-positive mature B-cell lymphomas other than molecular Burkitt lymphoma. *Haematologica*. aprile 2014;99(4):726–35.
28. MYC/BCL2/BCL6 triple hit lymphoma: a study of 40 patients with a comparison to MYC/BCL2 and MYC/BCL6 double hit lymphomas - PubMed [Internet]. [citato 2 marzo 2023]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29785017/>
29. Scott DW, King RL, Staiger AM, Ben-Neriah S, Jiang A, Horn H, et al. High-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements with diffuse large B-cell lymphoma morphology. *Blood*. 3 maggio 2018;131(18):2060–4.

30. Ok CY, Medeiros LJ, Thakral B, Tang G, Jain N, Jabbour E, et al. High-grade B-cell lymphomas with TdT expression: a diagnostic and classification dilemma. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* gennaio 2019;32(1):48–58.
31. Turakhia SK, Hill BT, Dufresne SD, Nakashima MO, Cotta CV. Aggressive B-cell lymphomas with translocations involving BCL6 and MYC have distinct clinical-pathologic characteristics. *Am J Clin Pathol.* settembre 2014;142(3):339–46.
32. Rosenwald A, Wright G, Chan WC, Connors JM, Campo E, Fisher RI, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 20 giugno 2002;346(25):1937–47.
33. Li S, Saksena A, Desai P, Xu J, Zuo Z, Lin P, et al. Prognostic impact of history of follicular lymphoma, induction regimen and stem cell transplant in patients with MYC/BCL2 double hit lymphoma. *Oncotarget.* 21 giugno 2016;7(25):38122–32.
34. Pillai RK, Sathanoori M, Van Oss SB, Swerdlow SH. Double-hit B-cell lymphomas with BCL6 and MYC translocations are aggressive, frequently extranodal lymphomas distinct from BCL2 double-hit B-cell lymphomas. *Am J Surg Pathol.* marzo 2013;37(3):323–32.
35. Schmitz R, Wright GW, Huang DW, Johnson CA, Phelan JD, Wang JQ, et al. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 12 aprile 2018;378(15):1396–407.
36. Momose S, Weißbach S, Pischmarov J, Nedeva T, Bach E, Rudelius M, et al. The diagnostic gray zone between Burkitt lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma is also a gray zone of the mutational spectrum. *Leukemia.* agosto 2015;29(8):1789–91.
37. Evrard SM, Péricart S, Grand D, Amara N, Escudié F, Gilhodes J, et al. Targeted next generation sequencing reveals high mutation frequency of CREBBP, BCL2 and KMT2D in high-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements. *Haematologica.* aprile 2019;104(4):e154–7.
38. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 settembre 2014;32(27):3059–68.
39. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the

International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 settembre 2014;32(27):3048–58.

40. Benevolo G, Stacchini A, Spina M, Ferreri AJM, Arras M, Bellio L, et al. Final results of a multicenter trial addressing role of CSF flow cytometric analysis in NHL patients at high risk for CNS dissemination. *Blood*. 18 ottobre 2012;120(16):3222–8.

41. Ma'koseh M, Tamimi F, Abufara A, Abusalem L, Salama O, Saleh Y, et al. Impact of Central Nervous System International Prognostic Index on the Treatment of Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Cureus [Internet]*. [citato 28 marzo 2023];13(8):e16802. Disponibile su: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8407468/>

42. Zhang J, Chen B, Xu X. Impact of rituximab on incidence of and risk factors for central nervous system relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. marzo 2014;55(3):509–14.

43. Gleeson M, Counsell N, Cunningham D, Chadwick N, Lawrie A, Hawkes EA, et al. Central nervous system relapse of diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: results of the UK NCRI R-CHOP-14 versus 21 trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1 ottobre 2017;28(10):2511–6.

44. Bokstein F, Lossos A, Lossos IS, Siegal T. Central nervous system relapse of systemic non-Hodgkin's lymphoma: results of treatment based on high-dose methotrexate combination chemotherapy. *Leuk Lymphoma*. marzo 2002;43(3):587–93.

45. Bernstein SH, Unger JM, Leblanc M, Friedberg J, Miller TP, Fisher RI. Natural history of CNS relapse in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a 20-year follow-up analysis of SWOG 8516 -- the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 gennaio 2009;27(1):114–9.

46. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. novembre 1989;7(11):1630–6.

47. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 30 settembre 1993;329(14):987–94.

48. Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, Glass B, Schmitz N, Pfreundschuh M, et al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 maggio 2010;28(14):2373–80.

49. Wright G, Tan B, Rosenwald A, Hurt EH, Wiestner A, Staudt LM. A gene expression-based method to diagnose clinically distinct subgroups of diffuse large B cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 19 agosto 2003;100(17):9991–6.
50. Lenz G, Wright GW, Emre NCT, Kohlhammer H, Dave SS, Davis RE, et al. Molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma arise by distinct genetic pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 9 settembre 2008;105(36):13520–5.
51. Scott DW, Wright GW, Williams PM, Lih CJ, Walsh W, Jaffe ES, et al. Determining cell-of-origin subtypes of diffuse large B-cell lymphoma using gene expression in formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *Blood*. 20 febbraio 2014;123(8):1214–7.
52. Mareschal S, Ruminy P, Bagacean C, Marchand V, Cornic M, Jais JP, et al. Accurate Classification of Germinal Center B-Cell-Like/Activated B-Cell-Like Diffuse Large B-Cell Lymphoma Using a Simple and Rapid Reverse Transcriptase-Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification Assay: A CALYM Study. *J Mol Diagn JMD*. 9 aprile 2015;S1525-1578(15)00046-X.
53. Scott DW, Mottok A, Ennishi D, Wright GW, Farinha P, Ben-Neriah S, et al. Prognostic Significance of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Cell of Origin Determined by Digital Gene Expression in Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissue Biopsies. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 settembre 2015;33(26):2848–56.
54. Thieblemont C, Briere J, Mounier N, Voelker HU, Cuccuini W, Hirchaud E, et al. The germinal center/activated B-cell subclassification has a prognostic impact for response to salvage therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a bio-CORAL study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 novembre 2011;29(31):4079–87.
55. Savage KJ, Johnson NA, Ben-Neriah S, Connors JM, Sehn LH, Farinha P, et al. MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy. *Blood*. 22 ottobre 2009;114(17):3533–7.
56. Oki Y, Noorani M, Lin P, Davis RE, Neelapu SS, Ma L, et al. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. *Br J Haematol*. settembre 2014;166(6):891–901.
57. Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B, Castillo JJ, Rajguru S, Yang DT, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Blood*. 9 ottobre 2014;124(15):2354–61.

58. Le Gouill S, Talmant P, Touzeau C, Moreau A, Garand R, Juge-Morineau N, et al. The clinical presentation and prognosis of diffuse large B-cell lymphoma with t(14;18) and 8q24/c-MYC rearrangement. *Haematologica*. ottobre 2007;92(10):1335–42.
59. Li S, Lin P, Fayad LE, Lennon PA, Miranda RN, Yin CC, et al. B-cell lymphomas with MYC/8q24 rearrangements and IGH@BCL2/t(14;18)(q32;q21): an aggressive disease with heterogeneous histology, germinal center B-cell immunophenotype and poor outcome. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. gennaio 2012;25(1):145–56.
60. Tomita N, Tokunaka M, Nakamura N, Takeuchi K, Koike J, Motomura S, et al. Clinicopathological features of lymphoma/leukemia patients carrying both BCL2 and MYC translocations. *Haematologica*. luglio 2009;94(7):935–43.
61. Kanungo A, Medeiros LJ, Abruzzo LV, Lin P. Lymphoid neoplasms associated with concurrent t(14;18) and 8q24/c-MYC translocation generally have a poor prognosis. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. gennaio 2006;19(1):25–33.
62. Wang W, Hu S, Lu X, Young KH, Medeiros LJ. Triple-hit B-cell Lymphoma With MYC, BCL2, and BCL6 Translocations/Rearrangements: Clinicopathologic Features of 11 Cases. *Am J Surg Pathol*. agosto 2015;39(8):1132–9.
63. Li S, Desai P, Lin P, Yin CC, Tang G, Wang XJ, et al. MYC/BCL6 double-hit lymphoma (DHL): a tumour associated with an aggressive clinical course and poor prognosis. *Histopathology*. giugno 2016;68(7):1090–8.
64. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, Connors JM, Ben-Neriah S, Rogic S, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 ottobre 2012;30(28):3452–9.
65. Green TM, Young KH, Visco C, Xu-Monette ZY, Orazi A, Go RS, et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 ottobre 2012;30(28):3460–7.
66. Cuccuini W, Briere J, Mounier N, Voelker HU, Rosenwald A, Sundstrom C, et al. MYC+ diffuse large B-cell lymphoma is not salvaged by classical R-ICE or R-DHAP followed by BEAM plus autologous stem cell transplantation. *Blood*. 17 maggio 2012;119(20):4619–24.

67. Horn H, Ziepert M, Becher C, Barth TFE, Bernd HW, Feller AC, et al. MYC status in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 21 marzo 2013;121(12):2253–63.
68. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, Qian W, Smith P, Mouncey P, et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet Lond Engl*. 25 maggio 2013;381(9880):1817–26.
69. Delarue R, Tilly H, Mounier N, Petrella T, Salles G, Thieblemont C, et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. maggio 2013;14(6):525–33.
70. Vitolo U, Trněný M, Belada D, Carella AM, Chua N, Abrisqueta P, et al. Obinutuzumab or Rituximab Plus CHOP in Patients with Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Final Results from an Open-Label, Randomized Phase 3 Study (GOYA). *Blood* [Internet]. 2 dicembre 2016 [citato 3 marzo 2023];128(22):470. Disponibile su: <https://doi.org/10.1182/blood.V128.22.470.470>
71. Wilson WH, sin-Ho J, Pitcher BN, Hsi ED, Friedberg J, Cheson B, et al. Phase III Randomized Study of R-CHOP Versus DA-EPOCH-R and Molecular Analysis of Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma: CALGB/Alliance 50303. *Blood* [Internet]. 2 dicembre 2016 [citato 3 marzo 2023];128(22):469–469. Disponibile su: <https://ashpublications.org/blood/article/128/22/469/101297/Phase-III-Randomized-Study-of-RCHOP-Versus>
72. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, Osterborg A, Trneny M, Shepherd L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. ottobre 2011;12(11):1013–22.
73. Reyes F, Lepage E, Ganem G, Molina TJ, Brice P, Coiffier B, et al. ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med*. 24 marzo 2005;352(12):1197–205.
74. Lamy T, Damaj G, Soubeyran P, Gyan E, Cartron G, Bouabdallah K, et al. R-CHOP 14 with or without radiotherapy in nonbulky limited-stage diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 11 gennaio 2018;131(2):174–81.

75. Fitoussi O, Belhadj K, Mounier N, Parrens M, Tilly H, Salles G, et al. Survival impact of rituximab combined with ACVBP and upfront consolidation autotransplantation in high-risk diffuse large B-cell lymphoma for GELA. *Haematologica*. agosto 2011;96(8):1136–43.
76. Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M, Haenel M, Borchmann P, Schmidt C, et al. Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1). *Lancet Oncol*. dicembre 2012;13(12):1250–9.
77. Vitolo U, Chiappella A, Brusamolino E, Angelucci E, Rossi G, Carella A, et al. Rituximab Dose-Dense Chemotherapy Followed by Intensified High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation (HDC+ASCT) Significantly Reduces the Risk of Progression Compared to Standard Rituximab Dose-Dense Chemotherapy As First Line Treatment in Young Patients with High-Risk (aa-IPI 2–3) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Final Results of Phase III Randomized Trial DLCL04 of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Blood*. 16 novembre 2012;120:688–688.
78. Stiff PJ, Unger JM, Cook JR, Constine LS, Couban S, Stewart DA, et al. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 31 ottobre 2013;369(18):1681–90.
79. Dilhuydy MS, Lamy T, Foussard C, Gressin R, Casassus P, Deconninck E, et al. Front-line high-dose chemotherapy with rituximab showed excellent long-term survival in adults with aggressive large b-cell lymphoma: final results of a Phase II GOELAMS Study. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. maggio 2010;16(5):672–7.
80. Casasnovas RO, Ysebaert L, Thieblemont C, Bachy E, Feugier P, Delmer A, et al. FDG-PET-driven consolidation strategy in diffuse large B-cell lymphoma: final results of a randomized phase 2 study. *Blood*. 14 settembre 2017;130(11):1315–26.
81. Le Gouill S, Casasnovas RO. Interim PET-driven strategy in de novo diffuse large B-cell lymphoma: do we trust the driver? *Blood* [Internet]. 8 giugno 2017 [citato 2 marzo 2023];129(23):3059–70. Disponibile su: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-05-672196>
82. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepeu G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 23 settembre 2010;116(12):2040–5.

83. Pfreundschuh M, Poeschel V, Zeynalova S, Hänel M, Held G, Schmitz N, et al. Optimization of rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (II): extended rituximab exposure time in the SMARTE-R-CHOP-14 trial of the german high-grade non-Hodgkin lymphoma study group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 dicembre 2014;32(36):4127–33.
84. Spina M, Balzarotti M, Uziel L, Ferreri AJM, Fratino L, Magagnoli M, et al. Modulated chemotherapy according to modified comprehensive geriatric assessment in 100 consecutive elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *The Oncologist*. 2012;17(6):838–46.
85. Fields PA, Townsend W, Webb A, Counsell N, Pocock C, Smith P, et al. De novo treatment of diffuse large B-cell lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, gemcitabine, and prednisolone in patients with cardiac comorbidity: a United Kingdom National Cancer Research Institute trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 febbraio 2014;32(4):282–7.
86. Held G, Murawski N, Ziepert M, Fleckenstein J, Pöschel V, Zwick C, et al. Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 aprile 2014;32(11):1112–8.
87. Morrison VA, Hamlin P, Soubeyran P, Stauder R, Wadhwa P, Aapro M, et al. Diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: impact of prognosis, comorbidities, geriatric assessment, and supportive care on clinical practice. An International Society of Geriatric Oncology (SIOG) expert position paper. *J Geriatr Oncol*. marzo 2015;6(2):141–52.
88. Tucci A, Martelli M, Rigacci L, Riccomagno P, Cabras MG, Salvi F, et al. Comprehensive geriatric assessment is an essential tool to support treatment decisions in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a prospective multicenter evaluation in 173 patients by the Lymphoma Italian Foundation (FIL). *Leuk Lymphoma*. aprile 2015;56(4):921–6.
89. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, Thyss A, Emile JF, Castaigne S, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. maggio 2011;12(5):460–8.
90. Kridel R, Dietrich PY. Prevention of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol*. dicembre 2011;12(13):1258–66.
91. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, Kansara R, Villa D, Sehn LH, et al. CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-

Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 settembre 2016;34(26):3150–6.

92. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, Schmits R, Mohren M, Lengfelder E, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol*. febbraio 2008;9(2):105–16.

93. Tilly H, Lepage E, Coiffier B, Blanc M, Herbrecht R, Bosly A, et al. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 15 dicembre 2003;102(13):4284–9.

94. Abramson JS, Hellmann M, Barnes JA, Hammerman P, Toomey C, Takvorian T, et al. Intravenous methotrexate as central nervous system (CNS) prophylaxis is associated with a low risk of CNS recurrence in high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer*. 15 settembre 2010;116(18):4283–90.

95. Cheah CY, Herbert KE, O'Rourke K, Kennedy GA, George A, Fedele PL, et al. A multicentre retrospective comparison of central nervous system prophylaxis strategies among patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Cancer*. 9 settembre 2014;111(6):1072–9.

96. Chin CK, Cheah CY. How I treat patients with aggressive lymphoma at high risk of CNS relapse. *Blood*. 17 agosto 2017;130(7):867–74.

97. Chua SL, Seymour JF, Streater J, Wolf MM, Januszewicz EH, Prince HM. Intrathecal chemotherapy alone is inadequate central nervous system prophylaxis in patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma*. settembre 2002;43(9):1783–8.

98. Wilson MR, Bobillo S, Cwynarski K. CNS prophylaxis in aggressive B-cell lymphoma. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program [Internet]*. 9 dicembre 2022 [citato 6 maggio 2023];2022(1):138–45. Disponibile su:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9820554/>

99. Dunleavy K, Roschewski M, Wilson WH. Precision treatment of distinct molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma: ascribing treatment based on the molecular phenotype. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 ottobre 2014;20(20):5182–93.

100. Ruan J, Martin P, Furman RR, Lee SM, Cheung K, Vose JM, et al. Bortezomib plus CHOP-rituximab for previously untreated diffuse large B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 febbraio 2011;29(6):690–7.

101. Leonard JP, Kolibaba KS, Reeves JA, Tulpule A, Flinn IW, Kolevska T, et al. Randomized Phase II Study of R-CHOP With or Without Bortezomib in Previously Untreated Patients With Non-Germinal Center B-Cell-Like Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 novembre 2017;35(31):3538–46.
102. Davies AJ, Barrans S, Maishman T, Cummin TE, Bentley M, Mamot C, et al. Differential efficacy of bortezomib in subtypes of diffuse large B-cell lymphoma (dlbl): a prospective randomised study stratified by transcriptome profiling: remodl-B [Internet]. Vol. 35, *Hematological Oncology*. 2017 [citato 3 marzo 2023]. p. 130–1. Disponibile su: <https://eprints.soton.ac.uk/413092/>
103. Wilson WH, Wright GW, Huang DW, Hodgkinson B, Balasubramanian S, Fan Y, et al. Effect of ibrutinib with R-CHOP chemotherapy in genetic subtypes of DLBCL. *Cancer Cell*. 13 dicembre 2021;39(12):1643-1653.e3.
104. Oki Y, Kelly KR, Flinn I, Patel MR, Gharavi R, Ma A, et al. CUDC-907 in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma, including patients with MYC-alterations: results from an expanded phase I trial. *Haematologica*. novembre 2017;102(11):1923–30.
105. Howlett C, Snedecor SJ, Landsburg DJ, Svoboda J, Chong EA, Schuster SJ, et al. Front-line, dose-escalated immunochemotherapy is associated with a significant progression-free survival advantage in patients with double-hit lymphomas: a systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol*. agosto 2015;170(4):504–14.
106. Laude MC, Lebras L, Sesques P, Ghesquieres H, Favre S, Bouabdallah K, et al. First-line treatment of double-hit and triple-hit lymphomas: Survival and tolerance data from a retrospective multicenter French study. *Am J Hematol*. 1 marzo 2021;96(3):302–11.
107. Landsburg DJ, Falkiewicz MK, Maly J, Blum KA, Howlett C, Feldman T, et al. Outcomes of Patients With Double-Hit Lymphoma Who Achieve First Complete Remission. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 luglio 2017;35(20):2260–7.
108. Aggarwal A, Rafei H, Alakeel F, Finianos AN, Liu ML, El-Bahesh E, et al. Outcome of Patients with Double-Expressor Lymphomas (DELs) Treated with R-CHOP or R-EPOCH. *Blood* [Internet]. 2 dicembre 2016 [citato 3 marzo 2023];128(22):5396–5396. Disponibile su: <https://ashpublications.org/blood/article/128/22/5396/100219/Outcome-of-Patients-with-DoubleExpressor-Lymphomas>
109. Sathyanarayanan V, Oki Y, Issa A, Ahmed M, Noorani M, Fanale M, et al. High Risk Diffuse Large B Cell Lymphoma: A Comparison of Aggressive Subtypes Treated with Dose

Adjusted Chemotherapy-the University of Texas MD Anderson Experience. *Blood*. 2 dicembre 2016;128:106–106.

110. Frosch ZAK, Landsburg DJ. Molecular Risk Stratification in Aggressive B-Cell Lymphomas. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 giugno 2020;38(18):2014–7.

111. Wang XJ, L Jeffrey Medeiros null, Bueso-Ramos CE, Tang G, Wang S, Oki Y, et al. P53 expression correlates with poorer survival and augments the negative prognostic effect of MYC rearrangement, expression or concurrent MYC/BCL2 expression in diffuse large B-cell lymphoma. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. febbraio 2017;30(2):194–203.

112. Meignan M, Itti E, Gallamini A, Haioun C. Interim 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in diffuse large B-cell lymphoma: qualitative or quantitative interpretation--where do we stand? *Leuk Lymphoma*. novembre 2009;50(11):1753–6.

113. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 febbraio 2007;25(5):579–86.

114. Maurer MJ, Ghesquière H, Jais JP, Witzig TE, Haioun C, Thompson CA, et al. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 aprile 2014;32(10):1066–73.

115. Thompson CA, Ghesquieres H, Maurer MJ, Cerhan JR, Biron P, Ansell SM, et al. Utility of routine post-therapy surveillance imaging in diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 novembre 2014;32(31):3506–12.

116. Chien SH, Liu CJ, Hu YW, Hong YC, Teng CJ, Yeh CM, et al. Frequency of surveillance computed tomography in non-Hodgkin lymphoma and the risk of secondary primary malignancies: A nationwide population-based study. *Int J Cancer*. 1 agosto 2015;137(3):658–65.

117. Horwitz SM, Negrin RS, Blume KG, Breslin S, Stuart MJ, Stockerl-Goldstein KE, et al. Rituximab as adjuvant to high-dose therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 1 febbraio 2004;103(3):777–83.

118. Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma - PubMed [Internet]. [citato 2 marzo 2023]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14739217/>

119. Dickinson M, Hoyt R, Roberts AW, Grigg A, Seymour JF, Prince HM, et al. Improved survival for relapsed diffuse large B cell lymphoma is predicted by a negative pre-transplant FDG-PET scan following salvage chemotherapy. *Br J Haematol.* luglio 2010;150(1):39–45.
120. Molina TJ, Canioni D, Copie-Bergman C, Recher C, Brière J, Haioun C, et al. Young patients with non-germinal center B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma benefit from intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab compared with CHOP plus rituximab: analysis of data from the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte/lymphoma study association phase III trial LNH 03-2B. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 dicembre 2014;32(35):3996–4003.
121. Wilson WH, Young RM, Schmitz R, Yang Y, Pittaluga S, Wright G, et al. Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med.* agosto 2015;21(8):922–6.
122. Younes A, Thieblemont C, Morschhauser F, Flinn I, Friedberg JW, Amorim S, et al. Combination of ibrutinib with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) for treatment-naive patients with CD20-positive B-cell non-Hodgkin lymphoma: a non-randomised, phase 1b study. *Lancet Oncol.* agosto 2014;15(9):1019–26.
123. Cs S, Mj M, H S, Sm D, P D, J G, et al. A phase 1 study of ibrutinib in combination with R-ICE in patients with relapsed or primary refractory DLBCL. *Blood* [Internet]. 19 aprile 2018 [citato 2 marzo 2023];131(16). Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29386196/>
124. Gandhi AK, Kang J, Havens CG, Conklin T, Ning Y, Wu L, et al. Immunomodulatory agents lenalidomide and pomalidomide co-stimulate T cells by inducing degradation of T cell repressors Ikaros and Aiolos via modulation of the E3 ubiquitin ligase complex CRL4(CRBN.). *Br J Haematol.* marzo 2014;164(6):811–21.
125. Lopez-Girona A, Mendy D, Ito T, Miller K, Gandhi AK, Kang J, et al. Cereblon is a direct protein target for immunomodulatory and antiproliferative activities of lenalidomide and pomalidomide. *Leukemia.* novembre 2012;26(11):2326–35.
126. Hernandez-Ilizaliturri FJ, Deeb G, Zinzani PL, Pileri SA, Malik F, Macon WR, et al. Higher response to lenalidomide in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma in nongerminal center B-cell-like than in germinal center B-cell-like phenotype. *Cancer.* 15 novembre 2011;117(22):5058–66.
127. Czuczman MS, Trněný M, Davies A, Rule S, Linton KM, Wagner-Johnston N, et al. A Phase 2/3 Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of Lenalidomide Versus Investigator's Choice in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse

Large B-Cell Lymphoma. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 1 agosto 2017;23(15):4127–37.

128. Vitolo U, Chiappella A, Franceschetti S, Carella AM, Baldi I, Inghirami G, et al.

Lenalidomide plus R-CHOP21 in elderly patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma: results of the REAL07 open-label, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol. giugno 2014;15(7):730–7.

129. Nowakowski GS, LaPlant B, Macon WR, Reeder CB, Foran JM, Nelson GD, et al.

Lenalidomide combined with R-CHOP overcomes negative prognostic impact of non-germinal center B-cell phenotype in newly diagnosed diffuse large B-Cell lymphoma: a phase II study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 gennaio 2015;33(3):251–7.

130. Zinzani PL, Pellegrini C, Derenzini E, Argnani L, Pileri S. Long-term efficacy of the

combination of lenalidomide and rituximab in elderly relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma patients. Hematol Oncol. dicembre 2013;31(4):223–4.

131. Dunleavy K, Pittaluga S, Czuczman MS, Dave SS, Wright G, Grant N, et al. Differential efficacy of bortezomib plus chemotherapy within molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma. Blood. 11 giugno 2009;113(24):6069–76.

132. Reid EG, Looney D, Maldarelli F, Noy A, Henry D, Aboulafia D, et al. Safety and efficacy of an oncolytic viral strategy using bortezomib with ICE/R in relapsed/refractory HIV-positive lymphomas. Blood Adv. 26 dicembre 2018;2(24):3618–26.

133. Swerdlow SH. Diagnosis of «double hit» diffuse large B-cell lymphoma and B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma: when and how, FISH versus IHC. Hematol Am Soc Hematol Educ Program. 5 dicembre 2014;2014(1):90–9.

134. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al.

Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 3 gennaio 2019;380(1):45–56.

135. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al.

Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 28 dicembre 2017;377(26):2531–44.

136. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. Lancet Oncol. gennaio 2019;20(1):31–42.

137. Epperla N, Maddocks KJ, Salhab M, Chavez JC, Reddy N, Karmali R, et al. C-MYC-positive relapsed and refractory, diffuse large B-cell lymphoma: Impact of additional «hits» and outcomes with subsequent therapy. *Cancer*. 15 novembre 2017;123(22):4411–8.
138. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, Kamdar MK, McMillan A, Hertzberg M, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 gennaio 2020;38(2):155–65.
139. Terui Y, Rai S, Izutsu K, Yamaguchi M, Takizawa J, Kuroda J, et al. A phase 2 study of polatuzumab vedotin + bendamustine + rituximab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Sci*. luglio 2021;112(7):2845–54.
140. Sehn LH, Hertzberg M, Opat S, Herrera AF, Assouline S, Flowers CR, et al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. *Blood Adv*. 25 gennaio 2022;6(2):533–43.
141. Duell J, Maddocks KJ, González-Barca E, Jurczak W, Liberati AM, De Vos S, et al. Long-term outcomes from the Phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 1 settembre 2021;106(9):2417–26.
142. Cordoba R, Prawitz T, Westley T, Sharma A, Ambarkhane S, Kapetanakis V, et al. Tafasitamab Plus Lenalidomide Versus 3 Rituximab-Based Treatments for Non-Transplant Eligible Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Matching-Adjusted Indirect Comparison. *Adv Ther*. giugno 2022;39(6):2668–87.