

**Linfoma non Hodgkin:
dosi e volumi
con la moderna radioterapia**

AIRO

Lazio-Abruzzo-Molise

**Rete Ematologica
del Lazio per i Linfomi**

RELLI

Roma

Dicembre 2017

Prefazione

Fino agli anni 1970-80 la Radioterapia (RT) è stata ampiamente utilizzata come terapia esclusiva nel linfoma non Hodgkin (LNH), con tecniche a campi estesi (Extended Field) e dosi di 40-50 Gy. (1,2) Sebbene l'introduzione degli schemi polichemioterapici antraciclina-based e, recentemente, della immunoterapia, abbiano cambiato lo scenario terapeutico, la Radioterapia ha comunque mantenuto un ruolo importante nel management terapeutico del LNH. (3-11). In questi ultimi anni si è assistito a un'importante evoluzione tecnologica della RT, con l'introduzione della 3D conformazionale (3DCRT) e, successivamente della intensità modulata (IMRT) che, accanto alla progressiva riduzione dei volumi di trattamento e delle dosi, hanno contribuito ad una sostanziale ridefinizione del ruolo della RT in ambito ematologico. (12) Riguardo i volumi di trattamento, la classica definizione di Involved Field Radiation Therapy (IFRT), nata con la RT 2D, è ormai da considerarsi obsoleta e non più applicabile con la moderna 3DCRT. Recentemente, il gruppo dell'International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG) ha pubblicato le linee guida per la definizione delle dosi e soprattutto dei volumi di trattamento radioterapico nel LNH, introducendo il concetto di Involved Site Radiation Therapy (ISRT)(12). L'ISRT tiene conto dell'estensione della malattia pre chemioterapia, definita con imaging adeguato, non prevedendo l'irradiazione di linfonodi/sedi linfonodali contigue non clinicamente affette. L'eventuale espansione del CTV terrà conto, a giudizio del clinico, di eventuali incertezze dovute alla non possibilità di identificare con precisione l'estensione della malattia pre-chemioterapia (12). Riguardo le dosi di RT, un recente lavoro randomizzato ha indicato la dose di 30 Gy nei linfomi diffusi a grandi cellule e 24 Gy nel linfoma follicolare come dose standard, rispetto alle "classiche" dosi di 40 Gy e 30 Gy, rispettivamente (13) Ancora da definire il ruolo della radioterapia nella malattia PET positiva dopo chemioterapia di I linea o dopo terapia ad alte dosi, sebbene diversi studi abbiano sottolineato il ruolo importante della RT in questo setting di pazienti (14,15).

In questo scenario in rapida evoluzione, l'elaborazione di un documento basato sulle evidenze in letteratura e condiviso da radioterapisti oncologi ed ematologi, al fine di uniformare le indicazioni, le dosi e i volumi di RT nei LNH's nodali e extranodali, risulta particolarmente utile nella pratica clinica quotidiana, (16,17)

Infine un ringraziamento particolare da parte di tutti a Vitaliana De Sanctis per l'encomiabile attività di stimolo e raccordo tra i diversi Centri, lavoro svolto come sempre con passione, dedizione e competenza.

Mario Santarelli

Radioterapia Osp San Camillo De Lellis, Rieti.

Domenico Genovesi

Radioterapia Osp SS Annunziata, Chieti

Bibliografia

- 1) Bush RS, Gospodarowicz M, Sturgeon J, et al. Radiation therapy of localized non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Treat Rep* 1977;61:1129- 1136.
- 2) Sutcliffe SB, Gospodarowicz MK, Bush RS et al. Role of radiation therapy in localized non-Hodgkin's lymphoma. *Radiother Oncol.* 1985 Nov; 4(3): 211-23.
- 3) Shi Z, Das S, Okwan-Duodu D, et al. Patterns of failure in advanced stage diffuse large B cell lymphoma patients after complete response to R-CHOP immunochemotherapy and the emerging role of consolidative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86: 569-577.
- 4) Held G, Murawski N, Ziepert N, et al. The role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2014;32:1112-1118.
- 5) Dorth JA, Prosnitz LR, Broadwater G, et al. Impact of consolidation radiation therapy in stage III-IV diffuse large B-cell lymphoma with negative post-chemotherapy radiologic imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84:762-767.
- 6) Dorth JA, Chino JP, Prosnitz LR, et al. The impact of radiation therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma with positive post- chemotherapy FDG-PET or gallium 67 scans. *Ann Oncol* 2011;22: 405-410.
- 7) Peter J Hoskin, Amy A Kirkwood et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for patients with indolent lymphoma (FORT): a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 457-63.
- 8) Yahalom J, Illidge T, Specht L et al. Modern Radiation Therapy for Extranodal Lymphomas: Field and Dose Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2015; 92: 11-31.
- 9) Hu C, Deng C., Zou W. et al. The Role of Consolidative Radiotherapy after a Complete Response to Chemotherapy in the Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era: Results from a Systematic Review with a Meta-Analysis. *Acta Haematol* 2015; 134:111-118.
- 10) Dabaja BS, Vanderplas AM, Crosby-Thompson AL, et al. Radiation for diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: analysis of the National Comprehensive Cancer Network lymphoma outcomes project. *Cancer.* 2015 Apr 1;121(7):1032-9.
- 11) Hoskin P.J., Diez P, Gallop-Evans E. et al. Recommendations for Radiotherapy Technique and Dose in Extranodal Lymphoma. *Clinical Oncology* 2016; 28:62-68.
- 12) Tim Illidge, Lena Specht, Joachim Yahalom et al. Modern Radiation Therapy for Nodal Non-Hodgkin Lymphoma: Target Definition and Dose Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2014: 89, 49-58.
- 13) Lowry L, Smith P, Qian W, et Al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiother Oncol.* 2011 Jul;100:1LROG

- 14) Halasz LM, Jacene HA, Catalano PJ et al. Combined modality treatment for PET-positive non-Hodgkin lymphoma: favorable outcomes of combined modality treatment for patients with non-Hodgkin lymphoma and positive interim or postchemotherapy FDG-PET. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Aug 1;83(5):647-54.
- 15) Phan J, Mazloom A, Medeiros LJ et al. Benefit of Consolidative Radiation Therapy in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28:4170-4176
- 16) Tsang RW, Gospodarowicz MK, O'Sullivan B et al. Staging and management of localized non-Hodgkin's lymphomas: variations among experts in radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Mar 1;52(3):643-51.
- 17) Hoppe BS and Hoppe RT. Expert Radiation Oncologist Interpretations of Involved-Site Radiation Therapy Guidelines in the Management of Hodgkin Lymphoma. *Int J Radiation Oncol Biol Phys,* 2015 ; 92:40-45,

Indice

1. Linfoma Non Hodgkin

Non Hodgkins lymphoma (NHL)

V. De Sanctis

M.C. Cox

Radioterapia, Università La Sapienza, Ospedale Sant'Andrea, Roma.

Ematologia, Ospedale Sant'Andrea, Roma.

2. Linfoma Non Hodgkin in stadio avanzato

Advanced Non Hodgkins lymphoma

R. Barbara

P. Anticoli

Radioterapia, Azienda ospedaliera San Giovanni.

Ematologia, Azienda Ospedaliera San Giovanni.

3. Linfoma Non Hodgkin localizzato

Localized Non Hodgkins lymphoma

M.G. Petrongari

F. Pisani, F. Palombi

Radioterapia, Istituto Regina Elena, Roma.

Ematologia, Istituto Regina Elena, Roma.

4. Linfomi Primitivi Cerebrali

Primary Central Nervous System Lymphoma (PNCSL)

S. Chiesa, M. Balducci

S. Hoaus

Dipartimento di Radioterapia Oncologica –Gemelli ART. Università Cattolica Sacro Cuore, Roma.

Ematologia, Università Cattolica S. Cuore, Roma.

5. Linfomi primitivi dell'orbita

Orbital-Ocular adnexal Lymphoma

R Santoni,

M Cantonetti

Radioterapia, Policlinico Tor Vergata, Roma.

Ematologia, Policlinico Tor Vergata, Roma.

6. Linfomi dell'anello del Waldeyer

Waldeyer ring Lymphoma

L Grapulin, D Musio

F Pisani, F Palombi

Radioterapia, Università La Sapienza, Policlinico Umberto I, Roma.

Ematologia, Istituto Regina Elena, Roma.

7. Linfoma primitivo della Parotide e ghiandole salivari

Parotid and other salivary glands Lymphoma

R Barbara

P Anticoli

Radioterapia Ospedale San Giovanni.

Ematologia Ospedale San Giovanni.

8. Linfoma primitivo della Tiroide

Primary Thyroid lymphoma

C. Chiostrini

R. Battistini

Radioterapia, Azienda Ospedaliera San Camillo.

Ematologia, Azienda Ospedaliera San Camillo.

9. Linfoma primitivo della mammella

Primary Breast Lymphoma (PBL)

A. Ciabattoni

A. Andriani

Radioterapia, Ospedale San Filippo Neri, Roma.

Ematologia, Ospedale Santo Spirito, Roma.

10. Linfoma primitivo marginale del polmone

Bronchial associated lymphoid tissue (BALT)

*C. Chiostrini, G. Arcangeli**

*V. Zoli, *G. Cimino*

Radioterapia, Ospedale San Camillo, Roma - *Radioterapia Ospedale Santa Maria Goretti, Latina.

Ematologia, Ospedale San Camillo, Roma - *Ematologia, Università La Sapienza, Roma - Ospedale Santa Maria Goretti, Latina.

11. Linfoma primitivo del mediastino

Primary mediastinal B-cell Lymphoma (PMBCL)

M G. Petrongari

M Martelli, A Di Rocco

Radioterapia, Istituto Regina Elena, Roma

Ematologia, Università La Sapienza, Policlinico Umberto I Roma.

12. IGRT nelle localizzazioni mediastiniche da Linfoma

M. G. Petrongari

Radioterapia, Istituto Regina Elena, Roma.

13. Linfoma Primitivo Gastrico

Gastric Primary Lymphoma (GPL)

C Chiostrini

A Andriani

Radioterapia, Ospedale San Camillo.

Ematologia, Ospedale F. Spaziani, Frosinone.

14. Linfoma Testicolare Primitivo

Primary Testicular Lymphoma (PTL)

R. Santoni, C. Greco, D. Di Cristino, P.M. Bianchi

O. Annibali

Radioterapia, Ospedale Policlinico Tor Vergata, Roma

Radioterapia, Università Campus Biomedico, Roma.

Radioterapia, Ospedale SS Trinità, Sora

Ematologia, Università Campus Biomedico

15. Linfoma primitivo dell'Osso

Primary Bone Lymphoma

M. Carcaterra

M. Montanaro

Radioterapia, Ospedale Belcolle, Viterbo.

Ematologia, Ospedale Belcolle, Viterbo.

16. Linfomi Primitivi Cutanei e Total Skin Irradiation

Primary Cutaneous Lymphoma (PCL)

O. Caspiani

P. Anticoli

Radioterapia, Ospedale Fate bene fratelli (FBF), Isola tiberina, Roma

Ematologia, Azienda Ospedaliera San Giovanni; Roma

17. Linfomi Non Hodgkin extranodale con localizzazioni rare

M Carcaterra

M Montanaro

Radioterapia, Ospedale Belcolle, Viterbo.

Ematologia, Ospedale Belcolle, Viterbo.

18. Palliazione nel Linfoma non Hodgkin

Palliation in non Hodgkin Lymphomas

M Carcaterra

E Abbruzzese

Radioterapia, Ospedale Belcolle, Viterbo

Ematologia, Ospedale Sant'Eugenio, Roma

1. Linfoma Non Hodgkin

V De Sanctis

M.C. Cox

Radioterapia Università La Sapienza, Ospedale Sant'Andrea, Roma
Ematologia Osp S Andrea Roma

I linfomi non-Hodgkin (LNH) costituiscono un gruppo eterogeneo di neoplasie, diagnosticate generalmente in età adulta-avanzata: l'età mediana è di 65 anni (WHO 2016). Nel 2102, la stima dei tassi standardizzati (per 100,000; s-td. Pop. Europea) europei per il LNH è pari a 11.6. In Italia i LNH rappresentano circa il 3% di tutte le neoplasie. L'incidenza è in aumento e le stime dei Registri Tumori (AIRTUM) per il 2013 parlano di poco meno di 7.000 nuovi casi tra gli uomini e poco meno di 6.000 tra le donne. Nonostante ciò la mortalità resta stabile negli anni, anche grazie alla recente introduzione di nuove strategie terapeutiche. (1)

Il sottotipo istologico più frequente è costituito dal linfoma B diffuso a grandi cellule (DLBCL) (31% circa della totalità dei casi), seguito dal linfoma follicolare (22%), dai linfomi extranodali del MALT, mantellare, linfocitico, periferico a cellule T (5% circa ciascuno), mentre gli altri sottotipi istologici di linfoma sono rari. (2)

Il LNH a cellule T/NK è un eterogeneo gruppo di malattie che costituisce il 5%-20% di tutti i LNH (3,4) A tutt'oggi, la prognosi del LNH a T/NK cellule è insoddisfacente con una sopravvivenza libera da eventi a 2 anni inferiore al 40% (4)

Il sistema di stadiazione attualmente in uso per il LNH è quello di Ann-Arbor (5):

- **Stadio I:** interessamento di un solo linfonodo o di una sola stazione linfatica (uno o più linfonodi contigui);
- **Stadio II:** interessamento di due o più stazioni linfonodali sopra o sotto il diaframma;
- **Stadio III:** interessamento di stazioni linfonodali sopra e sotto il diaframma;
- **Stadio IV:** interessamento massivo di strutture extralinfatiche con o senza coinvolgimento linfonodale.

X presenza di bulky >10 cm

E presenza di estensione extranodale o singola esclusiva sede extranodale

A/B; sintomi B: perdita di peso > 10% nei tre mesi precedenti la diagnosi, febbre, sudorazione notturna

Bulky disease

La definizione di “bulky disease” è un criterio dimensionale per identificare la localizzazione di malattia tumorale a maggior volume e il mediastino rappresenta la sede più frequentemente coinvolta.

La presenza di “bulky disease” è considerato un fattore prognostico sfavorevole sia in epoca pre-rituximab che con l’attuale immunochemioterapia(6,7). Ciò nonostante, la definizione di “bulky disease” non è a tutt’oggi standardizzata, essendo riportati in letteratura criteri dimensionali che variano da > 5 cm a < 7-7,5 e > 10 cm (6-10). In attesa dei risultati dei trials randomizzati in corso, al momento la presenza di malattia bulky è considerata un’indicazione alla radioterapia adiuvante.

Score prognostici

Lo sviluppo e la validazione di un indice prognostico basato su fattori clinico-laboratoristici di facile acquisizione, ha consentito lo sviluppo di algoritmi di trattamento per i linfomi non Hodgkin, e permesso di confrontare i risultati degli studi clinici. Nonostante gli score prognostici sono ancora molto utili, è presumibile che in un prossimo futuro la prognosi e l’indirizzo terapeutico saranno sempre più guidate dalla definizione di sottotipi con definite caratteristiche biologiche-molecolari.

DLBCL: International Prognostic Index (IPI) (11) tiene conto dei seguenti fattori di rischio (1 punto per ogni variabile presente):

- Età maggiore di 60 anni
- Stadio III o IV della malattia
- LDH sierica
- ECOG / Zubrod performance status 2, 3, o 4
- Più di 1 sito extranodale

Permette di suddividere i pazienti nelle seguenti categorie di rischio, sulla base del numero di fattori di rischio presenti:

- Basso rischio (0 punti) -
- Basso-intermedio rischio (1 punto) -
- rischio alto-intermedio (2 punti) -
- Ad alto rischio (3 punti) -

Può essere utilizzata una recente versione semplificata, quando si confrontano i pazienti all'interno di un gruppo di età (cioè 60 o più giovani, o più di 60) e comprende solo 3 dei fattori di cui sopra:

- Stadio
- LDH
- Performance status

La somma dei punti assegnati si correla con i seguenti gruppi di rischio:

- Basso rischio (0 punti) -
- Basso-intermedio rischio (1 punto) -
- rischio alto-intermedio (2 punti) -
- Ad alto rischio (3 punti) -

Sebbene l'IPI si è dimostrato uno strumento clinico utile, ampiamente utilizzato sia nella pratica clinica che nella pianificazione di trials, va tenuto presente che è stato sviluppato prima dell'introduzione del rituximab. Recentemente è stato presentato uno score di rischio, l'NCCN-IPI , che sembra meglio discriminare i gruppi a rischio nei pazienti trattati con immunochemioterapia. (12).

La caratterizzazione molecolare dei DLBCL è sempre maggiormente utilizzata nell'ambito dei grandi trial clinici, con la distinzione dei DLBCL, in tre sottogruppi: Germinal-Center-type (GC-type), Activated-B-cell-type (ABC-type) e inclassificabili. Tale classificazione è stata originariamente definita sulla base dei micro-array (13), tecnologia non adatta ad un utilizzo nella pratica clinica. Recentemente grazie all'utilizzo di tecnologie più semplici ed economiche questa sotto-classificazione sta diventando molto più accessibile. La sua utilità nella pratica clinica risiede principalmente nella maggiore o minore sensibilità dei diversi sottotipi ai nuovi farmaci che vanno a colpire target biologici definiti. Recentemente anche l'identificazione dei DLBCL double-hit o triple-hit con riarrangiamento di MYC e BCL2 e/o BCL6 , ha dimostrato avere un importante impatto prognostico. I pazienti affetti da queste alterazioni genetiche hanno un linfoma che necessita trattamenti intensificati diversi dalla immunochemioterapia standard. Per tale motivo queste analisi sono ormai entrate nella pratica diagnostica avanzata.

FL: Follicular lymphoma international prognostic index (FLIPI) (14)

Tiene conto dei seguenti fattori di rischio (1 punto per ogni variabile presente):

- Età > 60y
- Ann Arbor stadio III-IV
- livello di emoglobina <12 g / dl
- Lattato deidrogenasi (LDH) Livello > limite superiore della norma (ULN)
- ≥ 4 siti nodali della malattia

per suddividere i pazienti nelle seguenti categorie di rischio, sulla base del numero di fattori di rischio presenti:

- Basso rischio (0 o 1)

- rischio intermedio (2)
- alto rischio (> 3)

Anche nel linfoma follicolare sono in corso di validazione fattori prognostici molecolari e score ibridi come l'm7-FLIPI che combinano mutazioni geniche e fattori clinici. La cinetica indolente di questa patologia consente di avere un maggiore spazio temporale per sondare approcci terapeutici sequenziali e questo ha reso meno cogente l'urgenza di avere fin dalla diagnosi una caratterizzazione molecolare.

Localizzazione Extranodale

La localizzazione extranodale come unica sede di malattia è presente in circa un terzo dei pazienti con DLBCL (15,16) Mentre è raro il riscontro di una localizzazione extranodale esclusiva nel linfoma Follicolare, al contrario essa rappresenta la localizzazione più frequente (Extranodal marginal zone lymphoma (EMZL)) nel Linfoma della zona marginale, linfoma a cellule B che deriva dal tessuto linfoide associato alle mucose (mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)) . (17,18)

Nel DLBCL , le sedi più frequentemente coinvolte sono il tratto gastrointestinale, l'anello del Waldeyer, la cute, la mammella, lo scheletro, testicolo. Un recente studio del SEER, ha evidenziato che, in epoca Rituximab, a parità di sesso, età, stadio ed etnia, la sopravvivenza globale è correlata alla specifica sede, in particolare, migliore per le localizzazioni all'anello del Waldeyer e peggiore per le localizzazioni gastrointestinali, fegato/pancreas e polmoni/bronchi. (15) Nei linfomi del MALT le localizzazioni più frequenti sono lo stomaco, gli annessi oculari, la cute, polmone e intestino e, con i vari approcci terapeutici, le sopravvivenze globali sono superiori al 90% a 5 anni (18) A parte vanno considerati il linfoma primitivo cerebrale e il linfoma primitivo del mediastino, due entità istologicamente e clinicamente ben distinte (19,20) L'approccio terapeutico, sia chemioterapico che radioterapico, varia a seconda del tipo istologico e della sede extranodale. (16, 21,22)

Linfoma non Hodgkin e PET

Nell'ultimo decennio l' introduzione della PET/TC ha modificato in modo sostanziale non solo il management terapeutico, ma anche le procedure di stadiazione e valutazione della risposta. (23-28) Recentemente, è stato indicato lo score a 5-punti di Deauville come lo standard di riferimento per la stadiazione e la valutazione della risposta con la TC/PET, con score 1 e 2 che correlano con risposta metabolica completa e score 4 e 5 che indicano invece persistenza di malattia. Lo score 3, rappresentando il valore soglia, è per alcuni autori associato ad una buona prognosi, mentre per altri

e' indicativo di malattia residua. Pertanto il suo significato prognostico va di fatto contestualizzato al management del singolo istotipo ed è attualmente oggetto di studio in alcuni trials clinici in corso. Nel LNH, a differenza dal LH, il ruolo della TC/PET necessita però di ulteriori conferme, soprattutto nella valutazione della risposta "ad interim" e dopo immunochemioterapia.(27,28) Riguardo la stadiazione del LNH, non tutti gli istotipi di LNH sono sempre tracciabili dall'uptake di FDG. Quindi, l'utilizzo della PET/TC non è una pratica standard per valutare la risposta alla terapia - a meno che non venga documentato sin dalla diagnosi che il linfoma è tracciabile con FDG- nei seguenti istotipi di linfoma marginale extranodale (extranodal marginal zone), linfoma a piccoli linfociti/leucemia linfatica cronica (small lymphocytic lymphoma (SLL)/chronic lymphocytic leukemia (CLL) e micosi fungoide (MF), patologie per le quali la TC TB con mdc rimane il presidio diagnostico di elezione.(23,26). Nella fase di stadiazione, riguardo la valutazione della compromissione midollare, nei LNH aggressivi, la PET ha un alto valore predittivo positivo, per cui negli stadi avanzati, l' esecuzione della BO può essere omessa se la PET è stata usata già in fase di stadiazione. In caso di PET negatività, la esecuzione della BO è indicata se il dato della compromissione midollare è rilevante per la pratica clinica, quindi essenzialmente per confermare lo stadio precoce di malattia (23, 26) . Nella valutazione della risposta, per gli istotipi FDG-avid , la PET ha globalmente un valore predittivo negativo compreso tra 80-100%, ma un basso valore predittivo positivo, compreso tra il 43% e il 93%, attribuibile in larga parte alle false positività dovute alla persistente risposta infiammatoria indotta dal rituximab (23-26).

In conclusione, attualmente nel LNH la PET/TC nei linfomi "PET-avid": ha un ruolo importante nella stadiazione iniziale ed è fondamentale se la radiologia tradizionale prospetta uno stadio precoce (I e II), è lo standard per la valutazione della risposta alla fine della terapia (updated Cheson's criteria) mentre la sua utilità nella valutazione intermedia è ancora dibattuta.

Radioterapia PET-based

Riguardo il ruolo della radioterapia nell'ambito di una strategia terapeutica PET- based, pochi studi hanno dettagliatamente analizzato il ruolo della radioterapia in questo contesto.

Sebbene in assenza di studi randomizzati, la radioterapia di consolidamento e/o di salvataggio sembra però rivestire un ruolo importante in caso di persistenza di PET positività dopo il trattamento chemioterapico, sia per gli stadi localizzati che avanzati. (24,25,27,28)

Definizione dei volumi di RT PET-based

Attualmente, con la riduzione dei volumi prevista da INRT e ISRT e con l' utilizzo sempre più frequente di IMRT, una sempre più accurata definizione del target radioterapico è di fondamentale importanza.(29,30) Nei pazienti con linfoma localizzato, soprattutto extranodale, la PET può contribuire in maniera significativa alla corretta individuazione del target (31-33) La PET/TC, oltre a

un ruolo importante per la corretta identificazione delle sedi inizialmente coinvolte, può essere di ausilio per una più corretta definizione dei volumi di trattamento radioterapico sebbene l'esecuzione della TCTB con mdc, possibilmente con il paziente nella stessa posizione che assumerà per il trattamento radioterapico, rimane a tutt'oggi lo standard. Nello studio di Terezakis, in pazienti ematologici (Lh, LH, mm) con PET positività al momento del centraggio, l'uso della PET nella definizione del target ha comportato una modifica > 5% (incremento nel 40% e decremento nel 43%) del target rispetto al solo centraggio TC-based in 87/95 (89%) pts, sebbene gli autori non siano in grado di identificare quali siano i fattori correlati a queste variazioni. (31) In particolare, la PET ha portato a un cambiamento delle dimensioni del GTV nel 61% dei pz con DLBCL e nel 54% con linfoma indolente. Sebbene la PET sia ormai diffusamente utilizzata nella pratica clinica quotidiana, nello specifico ambito radioterapico bisogna a tutt'oggi considerare alcune criticità che riguardano le indicazioni al trattamento radioterapico PET-based, le modalità tecniche di fusione delle immagini e la validazione del target radioterapico basato sulla PET (34)

Radioterapia: tecniche e volumi

E' fortemente raccomandata l'esecuzione della radioterapia 3D, con slices di 3-5 mm, utilizzando sistemi di immobilizzazione ritenuti i più opportuni considerata la sede del trattamento.

E' consigliato l'esecuzione, per l'acquisizione di immagini ottimali per la pianificazione, della TC con mdc e/o la PET di stadiazione (e/o post chemioterapia) con il paziente nella corretta posizione per il trattamento radioterapico. L'aggiunta delle tecniche di TC di centraggio 4D è consigliata in sedi quali il polmone o addome superiore, per tener conto dei movimenti respiratori per la determinazione dell'ITV. Le tecniche utilizzate (3DCRT vs IMRT vs Arc therapy vs Tomotherapy) sono a discrezione del radioterapista oncologo, tenendo presente i DVH per le tossicità acute e tardive dopo attenta valutazione dei piani rivali.

INRT

Riguardo i volumi di trattamento, la classica definizione di Involved Field Radiation Therapy (IFRT), nata con la RT 2D, è ormai da considerarsi obsoleta e non più applicabile con la moderna 3DCRT. Recentemente, il gruppo dell' International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG) ha pubblicato le linee guida per la definizione delle dosi e soprattutto dei volumi di trattamento radioterapico nel LNH, introducendo il concetto di Involved Site Radiation Therapy (ISRT)(35). L'ISRT tiene conto dell'estensione della malattia pre chemioterapia, definita con imaging adeguato, non prevedendo l'irradiazione di linfonodi/sedi linfonodali contigue non clinicamente affette. L'eventuale espansione del CTV terrà conto, a giudizio del clinico, di eventuali incertezze dovute alla non possibilità di identificare con precisione l'estensione della malattia pre-chemioterapia. Si consiglia un'espansione non lineare del PTV. (35)

Organi a rischio

Si consiglia la contornazione degli organi a rischio, per la valutazione dei DVH.

Bibliografia

- 1) AIRTUM Working Group. *Epidemiol Prev.* 2014;38:1-122.
- 2) Chiu BC¹, Hou N. Epidemiology and etiology of non-hodgkin lymphoma. *Cancer Treat Res.* 2015;165:1-25. doi: 10.1007/978-3-319-13150-4_1.
- 3) Weisenburger DD, Savage KJ, Harris NL et al. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: a report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood* 2011;117:3402-8.
- 4) P. Corradini, M. Marchetti, G. Barosi et al. SIE-SIES-GITMO guidelines for the management of adult peripheral T- and NK-cell lymphomas, excluding mature T-cell leukemias.
- 5) Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol.* 1989 Nov. 7(11):1630-6
- 6) Jeanny K, Il Han K, Byoung H.K. et al. Additional Survival Benefit of Involved-Lesion Radiation Therapy After R-CHOP Chemotherapy in Limited Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 2015; 92: 91-98,
- 7) Held G, Murawski N, Ziepert M, et al. Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2014;32:1112-1118
- 8) Dabaja BS, Vanderplas AM, Crosby-Thompson AL, et al. Radiation for diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: analysis of the National Comprehensive Cancer Network lymphoma outcomes project. *Cancer.* 2015 Apr 1;121(7):1032-9
- 9) T. Illidge, L. Specht, J. Yahalom, et Al. A. Wirth, on behalf of the International Lymphoma Radiation Oncology Group. Modern Radiation Therapy for Nodal Non-Hodgkin Lymphoma Target Definition and Dose Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 2014; 89: 49-58,
- 10) Held G, Murawski N, Ziepert M et al. Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 201;32:1112-1118
- 11) A predictive model for aggressive non- Hodgkin lymphoma. The International Non-Hodgkin Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med.* 1993;329: 987-994.
- 12) Zheng Z, Laurie H.S, Alfred W. Rademaker. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era *Blood* 2014;123:837-842
- 13) Shipp MA, Ross KN, Tamayo P et al. Diffuse large B-cell lymphoma outcome prediction by gene-expression profiling and supervised machine learning. *Nat Med.* 2002 Jan;8(1):68-74
- 14) Solal. C.P, Roy P, Colombat P et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004;104: 1258 - 1265.

- 15) Castillo J.J, Winer ES, Olszewski AJ Sites of extranodal involvement are prognostic in patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: An analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *Am J Hematol* 2014.
- 16) Vitolo U, Seymour JF, Martelli M. Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†*Ann Oncol* 2016 : 1–12,
- 17) Freedman A. Follicular lymphoma: 2015 update on diagnosis and management *American Journal of Hematology*, Vol. 90, No. 12, December 2015
- 18) Starr A.G., Caimi P F. Dual institution experience of extranodal marginal zone lymphoma reveals excellent long-term outcomes ^a 2016 John Wiley & Sons Ltd, *British Journal of Haematology*.
- 19) Citterio G, Reni M, Ferreri AJ. Present and future treatment options for primary CNS lymphoma. *Expert Opin Pharmacother*. 2015 Dec;16(17):2569-79. doi: 10.1517/14656566.2015.1088828. Epub 2015 Sep 15.
- 20) Martelli M, Di Rocco A, Russo E, et Al. (2015) Primary mediastinal lymphoma: diagnosis and treatment options. *Expert Review of Hematology* ,8,173-186.
- 21) Yahalom J, Illidge T., Specht L. et Al. Modern Radiation Therapy for Extranodal Lymphomas: Field and Dose Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 92, No. 1, pp. 11e31, 2015
- 22) Hoskin P.J., Díez P., Gallop-Evans E. Recommendations for Radiotherapy Technique and Dose in Extra-nodal Lymphoma. *Clinical Oncology* 28 (2016) 62-68.
- 23) Barrington S.F., George Mikhaeel N., Kostakoglu L 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* 32:3048-3058. © 2014.
- A. Gallamini, A. Borra. Role of PET in Lymphoma. *Current treatment Options in Oncology*: 15: 248-261, 2014
- 24) L. Kostakoglu, B. Cheson. Current role of FDG PET/CT in lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 41: 1004-1027, 2014
- 25) B.D. Cheson, R.I. Fisher, S.F. Barrington et Al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification, *J Clin Oncol* 32:3059-3067. © 2014
- 26) U. Ricardi, L. Specht, A. Versari. FDG-PET and radiotherapy in lymphoma *Clin Transl Imaging* (2015) 3:321–330
- 27) Pregno P, Chiappella A, Bellò M. Interim 18-FDG-PET/CT failed to predict the outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients treated at the diagnosis with rituximab-CHOP. *Blood*. 2012 Mar 1;119(9):2066-73. doi: 10.1182/blood-2011-06-359943. Epub 2012 Jan 10.
- 28) P.J. Hoskin ^{*}, P. Díez ^{*}, M. Williams y, Recommendations for the Use of Radiotherapy in Nodal Lymphoma *Clinical Oncology* 25 (2013) 49-58

- 29) T. Illidge, L. Specht, J Yahalom et Al. Modern Radiation Therapy for Nodal Non-Hodgkin Lymphoma dTarget Definition and Dose Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 89, No. 1, pp. 49e58, 2014
- 30) Stephanie A. Terezakis, A. Kowalski et Al. A Prospective Study of 18FDGPET With CT Coregistration for Radiation Treatment Planning of Lymphomas and Other Hematologic Malignancies. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 89, No. 2, pp. 376e383, 2014
- 31) MacDonald SL, Mulroy L, Wilke DR. PET/CT aids the staging of and radiotherapy planning for early-stage extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type: a case series.,*Radiat Oncol*. 2011 Dec 30;6:182. doi: 10.1186/1748-717X-6-182.
- 32) David PS, Rees HS, MacManus MP. Use of pre chemotherapy positron emission tomography_CT imaging, acquired in the treatment position, to help plan involved nodal radiotherapy for a patient with diffuse large B-cell Lymphoma- *J of medical imaging and radiation oncology* 55 2011 236-241.
- 33) Yeoh KW, Mikhael NG Are we ready for positron emission tomography/computed tomography-based target volume definition in lymphoma radiation therapy?.*Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Jan 1;85(1):14-20. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.02.023. Epub 2012 May 10. Review.
- 34) Illidge T, Specht L, Yahalom J et al. Modern Radiation Therapy for Nodal Non-Hodgkin Lymphoma dTarget Definition and Dose Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2014; 89: 49-58.

2. Linfoma Non Hodgkin in stadio avanzato

R Barbara

P Anticoli

Radioterapia Az Osp S Giovanni

Ematologia Az Osp S Giovanni

Linfoma Diffuso a grandi cellule B

(Diffuse large B cell Lymphoma-DLBCL)

Il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) rappresenta l'istologia più frequente nell'ambito dei linfomi non Hodgkin's e si presenta in stadio avanzato (III-IV stadio) in circa il 50% dei pazienti. La chemioimmunoterapia con anti-CD20 (rituximab) e ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone (CHOP) rappresenta ad oggi l'approccio standard, con percentuali di sopravvivenza libera da eventi (EFS) e sopravvivenza globale (OS) compresi tra il 70% e 80%. (1) Il ruolo della radioterapia (RT) in questo setting di pazienti è stato sin dal passato, molto dibattuto. Studi retrospettivi (in epoca pre-PET e pre_rituximab) in pazienti con LNH stadio III-IV (\pm malattia bulky all'esordio), in risposta completa (RC) o con residuo di malattia post chemioterapia, hanno dimostrato un vantaggio della radioterapia adiuvante Involved Field (IF) con dosi comprese tra 25 e 40 Gy, non solo sulla EFS, ma anche sulla OS (2-5). In questi ultimi decenni l'introduzione del rituximab ha drasticamente migliorato l'outcome dei pazienti con LNH B, riaprendo la questione dell'utilità della RT adiuvante nel LNH stadio avanzato. (6-9). In una casistica retrospettiva di 79 pazienti, la radioterapia adiuvante (25 Gy range 18-40 Gy) sui siti inizialmente coinvolti (63%) o su siti selezionati (37%), in risposta completa (PET neg 87%) o con residuo > 1 cm alla TC dopo R-CHOP e' risultata associata ad un vantaggio sul controllo locale e sulla EFS, ma non sulla sopravvivenza globale (10). Un vantaggio anche sulla OS e' invece riportato con RT IF sulle sedi inizialmente coinvolte in 163 pazienti con stadio III-IV, in RC dopo chemioterapia (R-CHOP), soprattutto se presente malattia bulky (> 5 cm) e localizzazioni ossee (11). Inoltre, la radioterapia adiuvante è stata associata ad un aumento della OS e della PFS (Hazard Ratio di 0.29 e 0.24, rispettivamente) in una casistica di 469 pazienti, 59.5% dei quali in stadio III-IV, dopo terapia con R-CHOP e in presenza di malattia bulky. (12) Sebbene non statisticamente significativa Dabaja et al hanno evidenziato una riduzione del rischio di morte e del tasso di recidiva con la radioterapia negli stadi III-IV dopo R-CHOP. (13) In questo lavoro, 70% di recidive nel gruppo no-RT versus 30% nel gruppo RT, soprattutto nella sede iniziale di malattia (23% nei pazienti no-RT versus gruppo RT 8%). La sede iniziale di malattia si configura quindi, come la sede a maggior rischio di recidiva, soprattutto se malattia bulky. Infatti, in un gruppo di 89 pazienti con III-IV stadio, in CR dopo R-CHOP esclusiva (no RT adiuvante), hanno presentato una percentuale di recidiva del 43.8% nei siti inizialmente coinvolti (14). In questo studio, lo stadio III e la presenza di bulky > 5 cm sono

significativamente associati a un aumento di rischio di recidiva, mentre per pazienti senza malattia bulky, il rischio di recidiva è stato correlato con un SUVmax >15 alla PET di stadiazione. Gli autori suggeriscono che, anche in assenza di malattia bulky all'esordio ma in presenza di tali fattori di rischio, la radioterapia adiuvante dovrebbe essere presa in considerazione in pazienti con LNH stadio III-IV in RC dopo R-CHOP.

Da questi studi, sembra emergere che il razionale dell'utilizzo della radioterapia adiuvante nei pazienti con LNH stadio avanzato è basato sull'evidenza che nel 50% dei casi le recidive insorgono nelle sedi iniziali di malattia, soprattutto se presente malattia bulky (>5-10 cm), anche se trattati con R-chemioterapia (2-5, 15,16).

In particolare, la malattia bulky all'esordio è stata confermata come un fattore predittivo negativo nello studio di Held, in pazienti con età > 60 anni (17), se omessa la radioterapia. Inoltre, lo studio randomizzato UNFOLDER in pazienti con età <60 anni con malattia bulky >7.5 cm o malattia extranodale, trattati con 6 cicli di CHOP14 o CHOP 21, è stato precocemente chiuso per un decremento degli outcomes di sopravvivenza nel braccio no-RT (9).

Sebbene studi randomizzati siano ancora in corso per definire il ruolo della radioterapia in questo setting di pazienti, dagli studi attualmente a disposizione, si può desumere che la RT adiuvante è associata a un significativo aumento del controllo locale che in alcuni studi si traduce anche in un miglioramento della DFS/FFS/PFS e OS nel DLBCL stadio III-IV in CR dopo immunochemioterapia, soprattutto nei pazienti con malattia bulky all'esordio e localizzazioni scheletriche (1,18,19).

Radioterapia PET-based

Nonostante diversi lavori retrospettivi suggeriscano un ruolo della radioterapia in caso di persistenza di PET-positività sia all'interim PET che dopo immunochemioterapia, a tutt'oggi il ruolo della radioterapia PET-based nel LNH non è standardizzato. Alcuni autori hanno evidenziato che la persistenza di PET positività è piuttosto da correlare con aumentato rischio di malattia sistemica, riportando dopo radioterapia, percentuali di recidiva in field e a distanza comprese tra il 16% e il 72% (10, 20-23) Nella maggior parte di questi studi, però la percentuale di pazienti PET pos che ha ricevuto RT varia dal 16% al 56%, e questi pazienti non sono stati separatamente valutati, rispetto agli outcomes di sopravvivenza riportati. Inoltre in questi studi la RT è stata utilizzata con dosi di 30-36 Gy, probabilmente sub-ottimali in presenza di PET-positività (20-23) In una serie di 99 pazienti (30% con stadio III-IV), la radioterapia è associata a una 5-yrs EFS e OS del 65% e 73% nei pazienti con PET o scintigrafia al Ga-67 positiva, con dose mediana di RT di 30 Gy. (10) Al contrario, nella serie riportata da Halaz et al (17% dei pazienti stadio III-IV), la 3-yrs PFS è del 97% e 90% dei pazienti PET neg e pos, rispettivamente, con un controllo locoregionale a 3 anni del 100% e 90%, con una dose RT mediana di 38.7 nei pazienti PET positivi (nel 40% di questi pazienti la dose utilizzata è stata > 39.6 Gy) (24).

Analoghi risultati sono stati presentati in 262 pazienti con stadio avanzato, nei quali la radioterapia sui siti PET-positivi dopo chemioterapia è correlata a percentuali di 4-year TTP e OS paragonabili a quelle dei pazienti PET-negativi (81%vs 74% e 85%vs 83%), mentre l'outcome è stato decisamente peggiore nei pazienti PET-positivi che non hanno ricevuto la radioterapia (4year TTP e OS 33% e 30%) (25) Sebbene retrospettivi, questi studi indicano che una significativa porzione di pazienti con PET positività dopo R-CHOP possono essere recuperati con la radioterapia adiuvante, con dosi di RT > 39.4 Gy. (26)

LNH in Recidiva/progressione

Con gli attuali regimi di chemioimmunoterapia di I linea, la PFS a 5 anni va dal 60% all'80%(27).

Nei pazienti con malattia refrattaria/recidiva la terapia standard di II linea è rappresentata da chemioterapia ad alte dosi seguita da reinfusione di cellule staminali periferiche autologhe. Considerando che la maggior parte dei fallimenti è a carico della sede inizialmente coinvolta, soprattutto se presente malattia bulky, la radioterapia sulle sedi di recidiva/progressione è stata correlata con un aumento del controllo locale e della sopravvivenza. (28-33) Il timing della radioterapia (pre o post autotrapianto) non sembra correlare con la prognosi e la dose utilizzata è 30-40 Gy.

Linfoma follicolare

(Follicular Lymphoma-FL)

Il linfoma Follicolare rappresenta il secondo più comune istotipo (20-25%) di linfoma non Hodgkin ed è diagnosticato in fase avanzata (III-IV stadio) in circa 80% dei casi. (30) Nonostante l'estrema radiosensibilità e chemiosensibilità del FL, a tutt'oggi a fronte di percentuali di risposta del 75%-90%, la mediana di sopravvivenza è ancora di 8-10 anni. (34) Il ruolo della radioterapia in questo setting di pazienti è stato esplorato in epoca pre-rituximab con risultati soddisfacenti, seppur gravato da tossicità tardive (35) Con l'introduzione dei protocolli di chemioimmunoterapia e radioimmunoterapia, attualmente il ruolo della radioterapia nel FL in stadio avanzato è sostanzialmente di palliazione. (36)

Linfoma mantellare

(Mantle Cell Lymphoma-MCL)

Il MCL rappresenta circa il 6% di tutti i LNH ed è caratterizzato da un decorso aggressivo, presentazione più frequente in stadio avanzato con una sopravvivenza mediana di 5-7 anni (37).

La radioterapia rappresenta un valido presidio terapeutico in presenza di malattia chemio-refrattaria/resistente, ottenendo un controllo locale e un controllo dei sintomi nel 95%-100% e 92.6%-98% dei pazienti, rispettivamente, con dosi di 30 Gy. (38,39)

TRATTAMENTO RADIOTERAPICO

Dose:

- Radioterapia adiuvante PET negativa 30 Gy
- Radioterapia adiuvante PET positiva 40 Gy
- Radioterapia salvataggio pre/post ASCT 30-40 Gy

Riguardo i volumi di trattamento, la maggior parte degli studi randomizzati e retrospettivi indicano come volume di trattamento o le sedi inizialmente coinvolte, o siti selezionati quali: la sede di malattia bulky, la presenza di residuo di malattia o localizzazioni scheletriche.

Volume: Involved Site Radiation Therapy (ISRT)

- Radioterapia adiuvante PET negativa GTV: la localizzazione nodale/i pre-chemioterapia (linfonodi positivi alla PET e/o TC con mdc);
- Radioterapia adiuvante PET positiva GTV: la localizzazione nodale/i post-chemioterapia PET positiva;
- Radioterapia salvataggio pre/post ASCT - GTV: le sedi di recidiva PET (o TC con mdc) positiva

Non raccomandata l'estensione profilattica a stazioni linfonodali contigue.

CTV: considerare il GTV pre-chemioterapia, adattando il CTV all'imaging post-chemioterapia, con lo scopo di ridurre l'esposizione delle strutture sane circostanti (es polmone, muscoli, reni) che se non chiaramente coinvolte ma soltanto depiazzate, non dovrebbero essere incluse nel CTV. L'espansione del CTV deve tener conto 1) delle incertezze dell'imaging a disposizione per una corretta definizione del GTV 2) incertezze dell'imaging riguardo le modifiche dimensionali pre e post chemioterapia. 3) il pattern di diffusione della malattia 4) potenziale coinvolgimento sub clinico 5) constraints delle strutture sane circostanti. Se sono coinvolti distinti gruppi linfonodali, questi possono essere compresi in un unico volume di trattamento, o con campi separati se più distanti di 5 cm.

ITV: considerare il CTV con un margine che tenga in considerazione incertezze di dimensioni, forma e posizione del CTV rispetto agli organi circostanti. ITV è particolarmente importante quando il target è in movimento, più comunemente quando è in sedi quali il torace e l'addome superiore dove, per compensare i movimenti respiratori un margine supero-inferiore di 1.5-2 cm potrebbe essere necessario.

PTV: L'espansione del CTV (e ITV quando rilevante) deve tener conto delle incertezze del posizionamento del paziente e degli eventuali movimenti del paziente e degli organi in corso del trattamento stesso. Si consiglia un'espansione non lineare, ma adattata soprattutto all'ITV e agli organi a rischio contigui.

Bibliografia

- 1) Chaganti S, Illidge T, Barrington S et al. Guidelines for the management of diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2016; 174:43-56.
- 2) Aviles A., Fernandez R, Perez F et al. Adjuvant radiotherapy in stage IV diffuse large cell lymphoma improve outcome. *Leuk Lymph* 2004;45:1385-1389.
- 3) Ferreri AJM, Dell'Oro S, Reni M et al. Consolidation radiotherapy to bulky or semi bulky lesions in the management of stage III_IV diffuse large B cell lymphoma. *Oncology* 2000;58:219-226.
- 4) Moser EC, Kluin-Nelemans HC, Carde P et al. Impact of involved field radiotherapy in partial response after doxorubicin-based chemotherapy for advanced aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 1168-1177.
- 5) Schlembach PJ, Wilder RB, Tucker SL et al. Impact of involved field radiotherapy after CHOP-based chemotherapy on stage III-IV, intermediate grade large-cell immunoblastic lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 1107-1110.
- 6) Yahalom J. Radiation therapy after R-CHOP for diffuse large B-cell lymphoma: the gain remains. *J Clin Oncol* 2010;27:4105-7.
- 7) Connors JM. Who should-or should not-receive RT for DLBCL? *Oncology (Williston Park)* 2014 ;12: 1093-4.
- 8) Cannellos GP. Advanced DLBCL: as a systemic therapy improves, the need for RT diminishes. *Oncology (Williston Park)* 2014 ;12: 1085-6.
- 9) Specht L. Does Radiation Have a Role in Advanced Stage Hodgkin's or Non-Hodgkin Lymphoma? *Curr. Treat. Options in Oncol.* 2016; 17: 4.
- 10) Dorth JA, Prosnitz LR, Broadwater G et Al. Impact of consolidation radiation therapy in stage III-IV diffuse large B-cell lymphoma with negative post-chemotherapy radiologic imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2102; 84:762-7.
- 11) Shi Z, Das S, Okwan-Doudu D et al. pattern of failure in advanced stage diffuse large B cell lymphoma patients after complete response to R-CHOP immunochemotherapy and the emerging role of consolidate radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86:569-77.
- 12) Phan J, Mazloom A, Madeiros J et al. Benefit of consolidate radiation Therapy in patients with duffuse large B cell lymphoma treated with R-CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4170-76
- 13) Dabaja BS, Vandrplas AM, Crosby-Thompson AL et al. Radiation for diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: analysis of the national comprehensive cancer network lymphoma outcomes project. *Cancer* 2014.

- 14) Jegadeesh N, Rajpara R, Esiashvili N et al. Predictors of local recurrence after rituximab-based chemotherapy alone in stage III and IV diffuse large B-cell lymphoma: guiding decisions for consolidate radiotherapy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2015; 92:107-112.
- 15) Wilder RB, Rogdriguez MA, Ha CS et al. Bulky disease is an adverse prognostic factor in patients treated with chemotherapy comprised of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone with or without radiotherapy for aggressive lymphoma. *cancer* 2001; 91:2440-60.
- 16) Pfreundschuh M, Ho AD, Cavallin-Stahl E et al. Prognostic significance of maximum tumor (bulk) diameter in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab:an exploratory analysis of the MabThera International Trial Group (MInT) study. *Lancet Oncol* 2008;9:435-44.
- 17) Held G, Murawski N, Ziepert M et al. Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2014;32:1112-8.
- 18) Hu C, Deng C, Zou W et al. The role of consolidative radiotherapy after a complete response to chemotherapy in the treatment of diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: results from a systematic review with a meta-analysis.
- 19) HeldG, Zenyalova S, Murawski N et al. Impact of rituximab and radiotherapy on outcome of patients with aggressive B-cell lymphoma and skeletal involvement. *J Clin Oncol* 2013;31:4115-22.
- 20) Mikhaeel NG, Hutchings M, Fields PA, et al. FDG-PET after two to three cycles of chemotherapy predicts progression-free and overall survival in high-grade non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2005;16:1514e1523.
- 21) Kahn ST, Flowers C, Lechowicz MJ et al. value of PET restating after chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma:implication for consolidation radiotherapy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 66; 961-965.
- 22) Ng AP, Wirth A, Seymour JF, et al. Early therapeutic response assessment by (18)FDG-positron emission tomography during chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma: Isolated residual positivity involving bone is not usually a predictor of subsequent treatment failure. *Leuk Lymphoma* 2007;48:596e600.
- 23) Pregno P, Chiappella A, Bello M, et al. Interim 18-FDG-positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET) failed to predict different outcome in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) patients treated with rituximab-CHOP [Abstract]. *Blood* 2009;114:99.
- 24) L.M. Halasz, H.A. Jacene, P.J. Catalano, A.D. et al. Combined Modality Treatment for PET-Positive Non-Hodgkin Lymphoma: Favorable Outcomes of Combined Modality Treatment for Patients With Non-Hodgkin Lymphoma and Positive Interim or Postchemotherapy FDG-PET. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 83, No. 5, pp. 647-654, 2012.
- 25) Shen LH, Klasa R, Shenkier t et al. Long-term experience with PET-guided consolidative radiation therapy (XRT) in patients with advanced stage diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) treated with R-CHOP. *Hematol Oncol* 2013; 31 (S1): 137 (abstract 123).
- 26) Illidge T, Specht L, Yahalom J et al. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma-target definition and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014 ;89:49-58.

- 27) Flowers CR, Sinha R, Vose JM. Improving Outcomes for Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *CA Cancer J Clin* 2010; 60:393-408.
- 28) Wendland MMM, Smith DC, Boucher KM et al. The impact of involved field radiation therapy in the treatment of relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma with high-dose chemotherapy followed by hematopoietic progenitor cell transplant. *Am J Clin Oncol* 2007; 30:156-162.
- 29) Hoppe BS, Moskowitz CH, Filippa DA et al. Involved-field radiation before High dose therapy and autologous stem cell rescue in diffuse large-cell lymphoma: long-term disease control and toxicity. *J Clin Oncol* 2008; 26:1858-64.
- 30) Kahn ST, Flowers CR, Lechowicz MJ, et al. Refractory or relapsed Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma: Optimizing involved-field radiotherapy in transplant patients. *Cancer J* 2005; 11: 425-431.
- 31) Biswas T, Dhakal S, Chen R, et al. Involved field radiation after autologous stem cell transplant for diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77:79-85.
- 32) Mundt AJ, Williams SF, Hallahan D et al. High dose chemotherapy and stem cell rescue for aggressive non-hodgkin's lymphoma: pattern of failure and implications for involved-field radiotherapy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*. 1997; 39:617-625.
- 33) Tseng YD, Chen Y, Catalano PJ et al. rates and durability of response to salvage radiation therapy among patients with refractory or relapsed aggressive non-hodgkin lymphoma. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2015; 91: 223-231.
- 34) Heinzlmann F, Ottinger H, Engelhard M et al. Advanced-Stage III/IV Follicular Lymphoma. *Strahlenther Onkol* 2010;186:247-54.
- 35) Aviles A, Delgado S, Fernandez R, et al. Combined therapy in advanced stages (III and IV) of follicular lymphoma increases the possibility of cure: results of a large controlled clinical trial. *Eur J Haematol* 2002;68:144-9.
- 36) Ganem G, Cartron G, Girinsky T et al. Localized low-dose radiotherapy for follicular lymphoma: history, clinical results, mechanisms of action and future outlooks. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2010; 78 , 975-982.
- 37) Herrmann A, Hoster E, Zwingers T, et al. Improvement of overall survival in advanced stage mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2009; 27:511-8.
- 38) Rosenbluth BD, Yahalom J. et Al. Highly effective local control and palliation of mantle cell lymphoma with involved-field radiation therapy (IFRT) *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 65, No. 4, pp. 1185-1191, 2006.
- 39) Haque W, Voong KR, Shihadeh F et al. Radiation Therapy Is an Effective Modality in the Treatment of Mantle Cell Lymphoma, Even in Heavily Pretreated Patients. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 2014; 14: 474-9.

3. Linfoma Non Hodgkin localizzato

Maria Grazia Petrongari

F. Pisani, F Palombi

Radioterapia Istituto Regina Elena, Roma
Ematologia IFO, Istituto Regina Elena

LNH Diffuso a grandi cellule B

(Diffuse Large B Cell Lymphoma - DLBCL)

Il LNH DLBCL nodale localizzato rappresenta circa il 30% dei DLBCL, il trattamento standard è la terapia sistemica e il ruolo della radioterapia, oggetto di diversi studi randomizzati, è a tutt'oggi dibattuto.

Alla fine degli anni 90, lo studio randomizzato SWOG 8736 ha dimostrato un vantaggio in OS e PFS della short-course chemioterapia (CHOPx3-4 cicli) seguita da radioterapia involved-field rispetto a CHOP x8 senza radioterapia, anche se un recente update di questo studio a più di 15 anni ha mostrato che le differenze degli outcomes tra i due bracci si annullano nel follow-up a lungo termine (1-3). Di contro, in quegli stessi anni, lo studio randomizzato GELA 93-1 non ha dimostrato alcun vantaggio del braccio CHOP e radioterapia adiuvante rispetto al trattamento con solo ACVBP(4). Nonostante i risultati non univoci, short-course chemioterapia e radioterapia adiuvante è stato considerato il gold standard del trattamento del DLBCL localizzato, con vantaggi in DFS e OS, come riportato su una serie retrospettiva di 13420 pazienti con stadio I-II DLBCL (5). L'introduzione del rituximab, ha drasticamente migliorato l'outcome dei pazienti con DLBCL, riaprendo la questione della utilità della radioterapia adiuvante nel DLBCL localizzato (6) Persky et al hanno mostrato in una casistica di 60 pazienti, trattati con R-CHOP e RT IF, una 4-yrs PFS e OS di 88% e 92%, rispettivamente, non dissimile dalla serie storica trattata con CHOP e RT IF (76% e 82%) (7). Nello studio di Phan, l'utilizzo della radioterapia adiuvante in 190 pts con stadio I-II, trattati con R-CHOP (3-6 cicli), è stato associato a un vantaggio della 5-years OS e PFS, con percentuali del 92% e 82%, rispetto alla OS e PFS del 73% e 68% dei pazienti non sottoposti RT (8). Un vantaggio in PFS e OS è stato anche confermato su una serie retrospettiva di pazienti (LNH nodale e extranodale) trattati con 6 R-CHOP e Radioterapia con volumi ridotti (Involved Lesion RT), soprattutto in presenza di malattia "bulky" (> 7 cm) e LDH elevato. (9) Al contrario, nei pazienti anziani con stadio localizzato, l'utilizzo di R-CHOP e radioterapia adiuvante o l'utilizzo di full-course R-CHOP sono associati a medesimi tassi di sopravvivenza; bisogna sottolineare però che lo short-course R-CHOP e RT è associato ad un miglior controllo locale e un miglior profilo di tossicità. (10) Infine, una recente meta-analisi, riporta un aumento della sopravvivenza globale e della sopravvivenza libera da progressione/eventi in pazienti con stadio I-IV, in Risposta Completa dopo immunochemioterapia, trattati con radioterapia adiuvante. (11)). La radioterapia adiuvante dimostra inoltre la sua utilità anche in caso di PET positività (interim o alla fine della chemioterapia); a tal riguardo in uno studio su 83 pazienti con stadio I-II, il trattamento radioterapico è associato ad una PFS 3-yrs del 90%, suggerendo

che gran parte di questi pazienti è stata recuperata con la radioterapia (12). Questo dato sembra confermato anche dalla serie riportata da Mikhael, in cui pazienti con stadio I-II e Minimal Residual Uptake trattati con radioterapia adiuvante hanno un outcome uguale ai pazienti con PET negativa (13). Per contro, l'esperienza del gruppo francese GELA, che ha utilizzato la sola chemioterapia (R-ACVBP senza radioterapia adiuvante) ha riportato una PFS e OS a 3 anni del 95% e 98%.(14) Al momento, nel DLBCL stadio localizzato, sebbene in assenza di studi randomizzati, la radioterapia adiuvante sembra confermare il suo ruolo anche dopo immunochemioterapia in pazienti in RC, soprattutto in presenza di "bulky disease", con un impatto importante sul controllo locale, mentre i dati sulla 10-yrs PFS e 10-yrs OS hanno necessità di ulteriori conferme. (1,9,11,15-20). Comunque, nonostante le evidenze di beneficio sugli outcomes di sopravvivenza, apportate dalla radioterapia dopo immunochemioterapia, l'utilizzo della radioterapia è diminuito dopo l'introduzione del rituximab (16,17, 19)

Riguardo al volume di trattamento, diversi studi hanno dimostrato che l'utilizzo di campi di trattamento di minore estensione rispetto al classico IFRT non è associato ad un peggioramento degli outcomes (9, 21). Recentemente, l'ILROG ha definito l'ISRT come il volume di trattamento standard nei DLBCL nodali con stadio localizzato, come pubblicato nelle recenti linee-guida (22). La dose raccomandata è di 30 Gy (22,23).

LNH follicolare (follicular lymphoma)

Il linfoma follicolare rappresenta il 20-25% di tutti i linfomi non Hodgkin e il linfoma follicolare in stadio localizzato rappresenta circa un terzo di tutti i linfomi follicolari (24). Storicamente, negli stadi localizzati la radioterapia esclusiva è stata associata a percentuali di cura comprese tra il 40% e 50% (25,26). In un'ampia casistica retrospettiva di 6568 pazienti con LNH follicolare stadio localizzato, trattati tra il 1973 e 2004, l'utilizzo della radioterapia entro un anno dalla diagnosi ha ridotto del 13% il rischio a 10 anni di decesso per linfoma, rispetto alla "vigile attesa". (27). In 404 pazienti con un follow-up superiore a 15 anni, la radioterapia è stata associata ad un migliore OS e PFS rispetto alla sola chemioterapia e osservazione. (28). Sebbene l'utilizzo della radioterapia sia in declino (dal 37% nel 1999 al 24% nel 2012) rispetto alla chemioterapia single-agent (Rituximab), essa però è significativamente correlata ad un aumento del 14% della sopravvivenza globale a 10 anni. (29) In attesa dei risultati di studi in corso, il rituximab associato alla radioterapia sembrerebbe una strategia promettente (30-32). Riguardo il volume di trattamento, in questi ultimi decenni si è assistito ad una sua progressiva riduzione, passando dalla TNI o STNI, all'extended field, poi all'IFRT, fino all'attuale ISRT (22). Per quel che concerne la dose, dagli "storici" 40-45 Gy, si è giunti attualmente a considerare lo standard di 24 Gy (23). Il tentativo di ridurre ulteriormente la dose, adottando lo schema 2Gy x2 vs 2 Gy x12, non è stato associato a risultati incoraggianti (33).

LNH Mantellare

(Mantle B cell lymphoma)

Il LNH mantellare è un'entità rara, costituisce il 3% di tutti i LNH e, sebbene più frequente la presentazione in stadio avanzato, nel 10 % dei casi il LNH mantellare si presenta in I-II stadio. Nella pratica clinica, considerato il decorso aggressivo di questo istotipo, frequentemente è trattato con protocolli chemioterapici intensificati anche negli stadi localizzati, ma l'utilizzo della radioterapia è stato analizzato in qualche studio retrospettivo con risultati incoraggianti, che dimostrano un miglioramento della OS (34-37). In 26 pazienti con stadio localizzato, la 6-yrs OS è stata del 71% con RT adiuvante versus 25% senza RT. (37) Un'analisi retrospettiva SEER su 657 pazienti, ha mostrato che l'utilizzo della radioterapia è significativamente correlato con il miglioramento della sopravvivenza mediana (103 mesi vs 66 mesi) soprattutto nelle localizzazioni nodali (38). In questo studio mancano però informazioni riguardanti l'uso della chemioterapia (standard o intensificata). Nonostante l'uso della radioterapia sia in decremento nel LNH mantellare stadio I-II, tuttavia l'uso della chemio-radioterapia è associata ad un aumento della sopravvivenza (36). Ad oggi, pur in assenza di indicazioni "robuste" riguardo l'utilizzo della radioterapia in questo setting di pazienti, essa dovrebbe essere presa in considerazione nel management terapeutico dei pazienti con LNH mantellare stadio I-II

Linfoma T Periferico NOS

(LNH peripheral T cell lymphoma Not Otherwise Specified PTCL-NOS)

Il LNH T periferico NOS rappresenta l'istotipo più frequente dei linfomi a cellule T o NK e costituisce circa il 5% dei LNH con una prevalenza nel sesso maschile ed età >60 anni. Considerata la maggior frequenza di presentazione in stadio avanzato, la strategia terapeutica negli stadi localizzati non è standardizzata. (39-41) Sebbene caratterizzato da un peggiore outcome rispetto al DLBCL, alcuni studi sembrano indicare un miglioramento della OS e PFS con l'aggiunta della radioterapia adiuvante dopo chemioterapia antraciclina-based nei PTCL-NOS in stadio localizzato, nodale e extranodale (39-41). Le cellule T/NK sembrano mantenere una spiccata radiosensibilità, anche in caso di chemioresistenza, ma le dosi di radioterapia utilizzate sono nel range di 50-60 Gy. (37-39). In 35 pazienti con PTCL-NOS stadio localizzato, l'approccio combinato è associato a 3-years OS e PFS del 49.7% e 33%, rispetto al OS e PFS del 23% e 15% dei pazienti trattati con sola chemioterapia (42). La dose mediana di radioterapia utilizzata è stata di 40-45 Gy in pazienti in RC dopo chemioterapia e di 50 Gy in pazienti con bulky disease con o senza un boost di 5-10 Gy in caso di malattia residua dopo chemioterapia (42-43)

TRATTAMENTO RADIOTERAPICO

Dose:

- *Radioterapia adiuvante*: 30 Gy nei DLBCL; 40-45 Gy nei PTCL-NOS; 30 Gy nei LNH Mantellari;
- *Radioterapia esclusiva*: 24-30 Gy nei LNH Follicolari

Volume: Involved Site Radiation Therapy (ISRT)

GTV: la localizzazione nodale/i pre-chemioterapia (linfonodi positivi alla PET e/o TC con mdc)

CTV: considerare il GTV pre-chemioterapia, adattando il CTV all'imaging post-chemioterapia, con lo scopo di ridurre l'esposizione delle strutture sane circostanti (es polmone, muscoli, reni) che, se non chiaramente coinvolte ma soltanto depiazzate, non dovrebbero essere incluse nel CTV. L'espansione del CTV deve tener conto 1) delle incertezze dell'imaging a disposizione per una corretta definizione del GTV 2) incertezze dell'imaging riguardo le modifiche dimensionali pre e post chemioterapia. 3) il pattern di diffusione della malattia 4) potenziale coinvolgimento sub clinico 5) constraints delle strutture sane circostanti. Se sono coinvolti distinti gruppi linfonodali, questi possono essere compresi in un unico volume di trattamento, o con campi separati se più distanti di 5 cm.

ITV: considerare il CTV con un margine che tenga in considerazione incertezze di dimensioni, forma e posizione del CTV rispetto agli organi circostanti. ITV è particolarmente importante quando il target è in movimento, più comunemente quando è in sedi quali il torace e l'addome superiore dove, per compensare i movimenti respiratori potrebbe essere necessario un margine supero-inferiore di 1.5-2 cm.

PTV: L'espansione del CTV (e ITV quando rilevante) deve tener conto delle incertezze del posizionamento del paziente e degli eventuali movimenti del paziente e degli organi in corso del trattamento stesso. Si consiglia un'espansione non lineare, ma adattata soprattutto all' ITV e agli organi a rischio contigui.

Bibliografia

- 1) Stephens D. M, Li H, LeBlanc M L et al. Continued Risk of Relapse Independent of Treatment Modality in Limited-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Final and Long-Term Analysis of Southwest Oncology Group Study S8736. *J Clin Oncol* 2016; 34.
- 2) Horning SJ, Weller E, Kim K et al. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. *J Clin Oncol* 2004; 22:3021-3038.
- 3) Dos Santos LV, Da Silveira Nogueira Lima JP, Passos Lima CS et al. Is there a role for consolidate radiotherapy in the treatment of aggressive and localized non-Hodgkin lymphoma? A systematic review with meta-analysis *BMC Cancer* 2012; 12:288
- 4) Reyes F, Lepage E, Ganem G et al. ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N engl J Med* 2005;352:1197-1205.
- 5) Ballonoff A, K. E. Rusthoven, A. Schwer, R. et al. Outcome and effect of radiotehrapy in patients with stage I or II diffuse large B cell lymphoma: a surveillence, epidemiology and end results analysis *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2008; 72: 1465–1471.
- 6) Persky DO and Miller TP. Localized large cell lymphoma: is there any need for radiation therapy? *Current opinion in oncology* 2009, 21: 401-406.
- 7) Persky DO, Unger JM, Spier CM et al. Phase II Study of Rituximab Plus Three Cycles of CHOP and Involved-Field Radiotherapy for Patients With Limited-Stage Aggressive B-Cell Lymphoma: Southwest Oncology Group Study 0014 *J Clin Oncol* 2008, 26: 2258-2263
- 8) Phan J, Mazloom A, Medeiros LJ et al. Benefit of consolidative radiation therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2010 Sep 20;28(27):4170-6.
- 9) Kwon J, Kim IK, Kim BH et al. Additional Survival Benefit of Involved-Lesion Radiation Therapy After R-CHOP Chemotherapy in Limited Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 2015; 92: 91-98.
- 10) Odejide OO, Cronin AM, Davidoff AJ et al. Limited stage diffuse large B-cell lymphoma: comparative effectiveness of treatment strategies in a large cohort of elderly patients. *Leuk Lymph* 2014; 6:1-9.
- 11) Hu C., Deng C., Zou W. et al. The Role of Consolidative Radiotherapy after a Complete Response to Chemotherapy in the Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era: Results from a Systematic Review with a Meta-Analysis. *Acta Haematol* 2015; 134:111-118

- 12) Halasz LM, Jacene H.A., Catalano P.J. et al. Combined Modality Treatment for PET-Positive Non-Hodgkin Lymphoma: Favorable Outcomes of Combined Modality Treatment for Patients With Non-Hodgkin Lymphoma and Positive Interim or Postchemotherapy FDG-PET. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2012; 83: 647-654.
- 13) Mikhaeel NG, Hutchings M, Fields PA, et al. FDG-FDG-PET after two to three cycles of chemotherapy predicts progression-free and overall survival in high-grade non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2005;16:1514e1523.
- 14) Kettere N, Coiffier B, Thieblemont C et al. Phase III study of ACVBP versus ACVBP plus rituximab for patients with localized low-risk diffuse large B cell lymphoma (LNH03-1B). *Ann Oncol* 24:1032-1037, 2013
- 15) Ng AK ; Dabaja B, Hoppe RT et al. Re-examining the role of radiation therapy for diffuse large B-cell Lymphoma in the modern era. *J Clin Oncol*: 2016
- 16) Haque W, Dabaja B, Tann a et al. Changes in treatment patterns and impact of radiotehrapy for early stage diffuse large B cell lymphoma after Rituximab: a population-based analysis. *Rad Oncol* 2'16.
- 17) Dabaja BS, Vanderplas AM, Crosby-Thompson AL, et al. Radiation for diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: analysis of the National Comprehensive Cancer Network lymphoma outcomes project. *Cancer*. 2015;121:1032-9.
- 18) Vargo JA, Gill BS, Balasubramani GK, et al. Treatment selection and survival outcomes in early-stage diffuse large B-cell lymphoma: Do we still need consolidative radiotherapy? *J Clin Oncol* 2015;33:3710–8.
- 19) Changes in treatment patterns and impact of radiotherapy for early stage diffuse large B cell lymphoma after Rituximab: A population-based analysis. Haque W, Dabaja B, Tann A et al. *Radioth Oncol* 2016;
- 20) Held G, Murawski N, Ziepert M, et al. Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2014; 32:1112-1118.
- 21) Campbell BA, Voss N, Woods R et al. Long-Term Outcomes for Patients With Limited Stage Follicular Lymphoma Involved Regional Radiotherapy Versus Involved Node Radiotherapy. *Cancer*. 2010 ;116:3797-806.
- 22) T. Illidge, L. Specht, J. Yahalom, B. Aleman, A. K. Berthelsen, L. Constine, B. Dabaja, K. Dharmarajan, A. Ng, U. Ricardi, A. Wirth, on behalf of the International Lymphoma Radiation Oncology Group. Modern Radiation Therapy for Nodal Non-Hodgkin Lymphoma Target Definition and Dose Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 2014; 89: 49-58.
- 23) Lowry L, Smith P, Qian W, Falk S, Benstead K, Illidge T, Linch D, Robinson M, Jack A, Hoskin P. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiother Oncol* 2011; 100: 86-92
- 24) J.W. Friedberg, M.D. Taylor, J.R. Cerhan, et al., Follicular lymphoma in the United States: first report of the National Lymphocare Study, *J. Clin. Oncol.* 27 (2009) 1202–1208.
- 25) P.M. Petersen, M.K. Gospodarowicz, R.W. Tsang, et al., Long term outcome in stage I and II follicular lymphoma following treatment with involved field radiation therapy alone, *J. Clin. Oncol.* 22 (2004) 563S.
- 26) H.T. Eich, M. Heimann, H. Stützer, J. Kriz, M. Reiser, R.P. Müller, Long-term outcome and prognostic factors in early-stage nodal low-grade non-Hodgkin's lymphomas treated with radiation therapy, *Strahlenther. Onkol.* 185 (2009) 288–295.

- 27) Pugh TJ, Ballonof A, Newman F, Rabinov R. Improved survival in patients with early stage low-grade follicular lymphoma treated with radiation. *Cancer* 2010;116:3843-51.
- 28) Barzenie AB, Smastuen MC, Liestol K et al. radiotherapy compared to other strategies in the treatment of stage I/II follicular lymphoma: a study on 404 patients with a median follow up of 15 years. *PLoS ONE* 2015; 10.
- 29) Vargo JA, Gill BS, Balasubramani GK et al. What is the optimal management of early stage low grade follicular lymphoma in the modern era? *Cancer* 2015.
- 30) Janikova A. Radiotehrapy in early stage follicular lymphoma: Is it really the gold standard? *Leuk Lymph* 2015.
- 31) Janikova A, Bortlicek Z, Campr V et al. Radiotherapy with rituximab may be better than radiotherapy alone in first line treatment of early stage follicular lymphoma: it is time to change the standard strategy? *Leu Lymph* 2015
- 32) Addition of Rituximab to Involved-Field Radiation Therapy Prolongs Progression-free Survival in Stage I-II Follicular Lymphoma: Results of a Multicenter Study. Ruella M, Filippi AR, Bruna R. et al. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 2016; 94: 783-791.
- 33) Hoskin, P. J. , Kirkwood A. A., Popova B. et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for patients with indolentl ymphoma (FORT): a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 457-63
- 34) Rosenbluth BD, Yahalom J. Highly effective local control and palliation of mantle cell lymphoma with involved-field radiation therapy (IFRT). *Int J radiate Oncol Biol Phys* 2006,65:1185-1191
- 35) Bernard M, Tsang RW, Le LW et al. Limited-stage mantle cell lymphoma:treatment outcomes at the Princess Margaret Hospital. *Leuk Lymph* 2013; 54:261-267.
- 36) Haque W, Voong KR, Shihadeh F. Radiation Therapy Is an Effective Modality in the Treatment of Mantle Cell Lymphoma, Even in Heavily Pretreated Patients. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 2014; 14: 474-9.
- 37) Leitch H, Gascoyne R, Chhanabhai M, et al. Limited-stage mantle-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2003; 14:1555-61.
- 38) Murthy GSG, Venkitachalam R, Metha P. Effect of radiotherapy on the survival of patients with stage I and stage II mantle cell lymphoma: analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results Database.
- 39) Weisenburger DD, Savage KJ, Harris NL et al. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: a report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood* 2011;117:3402-8.
- 40) P. Corradini, M. Marchetti, G. Barosi et al. SIE-SIES-GITMO guidelines for the management of adult peripheral T- and NK-cell lymphomas, excluding mature T-cell leukemias.
- 41) Briski R, . Feldman AL, Nathaniel G. Bailey NG et al. Survival in Patients with Limited-stage Peripheral T-cell Lymphomas. *Leuk Lymphoma*. 2015; 56: 1665-1670.
- 42) Xi-Mei Zhang, Ye-Xiong Li, Wei-Hu Wang et al. Survival advantage with the addition of radiation therapy to chemotherapy in early stage peripheral T cell lymphoma, not otherwise specified. *Int J Radiat Oncol Biol Physics* 2013; 85: 1051-1056.
- 43) Sakata N, Fuwa N, Kodaira T et al. Analysis of dose-response in radiotherapy for patients with mature T/NK-cell lymphomas according to the WHO classification. *Radioth Oncol* 2006; 76:179-184

4. Linfomi Primitivi cerebrali

(Primary Central Nervous System Lymphoma- PCNSL)

Silvia Chiesa, Mario Balducci

S Hoaus

Università Cattolica S. Cuore, Dipartimento di Radioterapia Oncologica – Gemelli ARTⁱ
Ematologia, Università Cattolica S. Cuore, Roma

Il linfoma cerebrale primitivo (PCNSL) è una neoplasia in rapido incremento per incidenza, estremamente aggressiva e rappresenta il 4 % di tutti i tumori cerebrali (1-3).

Si distingue una forma che interessa pazienti immunodepressi sottoposti a trapianto o AIDS correlata, generalmente associata ad infezione da EBV, ed una più comune che si presenta in pazienti immunocompetenti. In ogni caso nel 90-95% dei casi è riconducibile alle forme diffuse a grandi cellule B, di cui un 15% circa può presentare un interessamento oculare (2). La prognosi del PCNSL rimane a tutt'oggi insoddisfacente, se confrontata con altre localizzazioni di LNH, a parità di istotipo e stadio. L'IELSG score, determinato dalla combinazione di parametri quali l'età (<60 anni vs >60 anni), il Performance Status (ECOG 0-1 vs ≥ 2), il livello sierico di LDH (normale od elevato), la proteinorachia (normale o elevata) ed il coinvolgimento o meno di strutture profonde consente di distinguere 3 gruppi di rischio crescente (0-1, 2-3, 4-5). La radioterapia e la chemioterapia rappresentano le principali terapie mentre la chirurgia, come riportato in una meta-analisi, riveste un ruolo puramente diagnostico, sia per la crescita infiltrativa che per la multifocalità e la localizzazione profonda delle lesioni. (4)

Fino agli inizi degli anni Novanta il trattamento radioterapico esclusivo ha rappresentato la terapia standard con percentuali di risposta superiori all'80% ma con una sopravvivenza mediana di 12.2 mesi e una sopravvivenza a 2 anni del 28% (5-6).

Sulla base di studi retrospettivi e prospettici, attualmente gli schemi di polichemioterapia Metotrexate-based (ad alte dosi: 3-3.5 gr/m²) associati a radioterapia di consolidamento, sono considerati lo standard, pur mancando di studi di fase III che consentano di trarre delle conclusioni definitive (2,6,7). Tale approccio, consente un incremento della mediana di sopravvivenza (36-60 mesi), mentre la recidiva o la progressione di malattia rimangono la causa maggiore di fallimento e la neurotossicità tardiva, compresa tra il 5% e il 32%, rappresenta il principale fattore limitante, soprattutto nei pazienti di età > 60 anni (8).

Alcuni autori in studi prospettici di fase II hanno considerato la sola chemioterapia dilazionando il trattamento radiante all'eventuale comparsa di recidiva di malattia allo scopo di ridurre l'incidenza dei deficit neurocognitivi. Sono stati così testati sia gli schemi polichemioterapici che la

monochemioterapia con Metotrexate ad alte dosi (8g/m²) con risultati inferiori allo schema combinato chemio-radioterapico (2, 9-12).

Non esistono studi randomizzati che, in modo definitivo, chiariscano il ruolo della radioterapia come consolidamento, soprattutto in presenza di una risposta completa alla chemioterapia; comunque alcuni studi prospettici di fase II ed alcune considerazioni di ordine radiobiologico supportano a tutt'oggi l'utilizzo della radioterapia di consolidamento, soprattutto nei pazienti di età < 60 anni (2,12). Al contrario, nei pazienti di età > 60 anni, considerato l'elevato tasso di neurotossicità, l'approccio più consolidato è con chemioterapia esclusiva (quando possibile MTX-based), mentre la RT viene utilizzata come II linea (6-8). Sono in corso studi prospettici randomizzati che confrontano nei pazienti di età inferiore ai 60 o 70 anni, come terapia di consolidamento, la radioterapia versus chemioterapia ad alte dosi e infusione di cellule staminali autologhe (7,13).

Le strategie terapeutiche in caso di recidiva o progressione di malattia, dopo un trattamento multimodale, prevedono l'impiego della chemioterapia, dell'autotrapianto e della radioterapia qualora non fosse stata impiegata di principio consolidamento nel trattamento primario (2).

Dopo la radioterapia di salvataggio (36-40 Gy) la risposta complessiva è del 60-70%, con OS e PFS di 10-16 e 9-10 mesi, rispettivamente, risultati al momento non riproducibili con schemi di mono o polichemioterapia di II linea (14-16). La neurotossicità tardiva è stata registrata nel 15-15% dei pazienti, associata a età > 60 anni, dose RT > 36 Gy, inizio trattamento RT < 6 mesi dal Metotrexate ad alte dosi (HD-MTX).

Infine, la radioterapia esclusiva riveste un ruolo importante nei pazienti che sono considerati un-fit per terapie standard di I linea e nel setting palliativo (2, 6,18).

Rimane indiscussa la necessità di irradiare l'intero encefalo per il carattere multifocale ed infiltrativo delle lesioni. Le recidive a livello cerebrale aumentano infatti quando il volume di trattamento si riduce (2,17, 18).

Per quanto riguarda la dose di radioterapia, analisi retrospettive hanno permesso di definire che nei pazienti con risposta completa, la dose che garantisce un buon controllo di malattia senza impattare in termini di sopravvivenza e neurotossicità sia di 36 Gy all'encefalo in toto e di 45 per un eventuale sovradosaggio (2,18,19).

Shah, somministrando 23.4 Gy in caso di risposta completa o 45 Gy in caso di risposta parziale dopo terapia con R-MPV (rituximab, HD-MTX, procarbazine, vincristina, HDARA-C) riporta una OS e PFS a 2 anni pari all'89 e 79% con nessun caso di neurotossicità (20). Da sottolineare che la riduzione della dose può essere considerata solo nel contesto di schemi polichemioterapici con HD-MTX e HDARA-C. (2,6,18)

Alcuni autori hanno testato la modulazione del frazionamento (36 Gy a 1.2Gy/die per 2vv/die o 1.5 Gy/die) osservando solo un ritardo della comparsa di neurotossicità, soprattutto nei pazienti giovani, senza compromissione dei risultati in termini di outcome (21,22). Al momento, sebbene siano in corso studi clinici, lo standard rimane il frazionamento convenzionale.

TRATTAMENTO RADIOTERAPICO

Dose:

- Radioterapia esclusiva: 40-50 Gy (1.5-1.8 Gy per frazione)
- Radioterapia palliativa: 30-36 Gy (3 Gyx10-12)
- Radioterapia come consolidamento in CR dopo chemioterapia (HD-MTX - HDARA-C based): 23.4 Gy
- Radioterapia come consolidamento in PR o come terapia di salvataggio: 36 Gy WB + boost 9 Gy su residuo di malattia.

Volume: Whole Brain

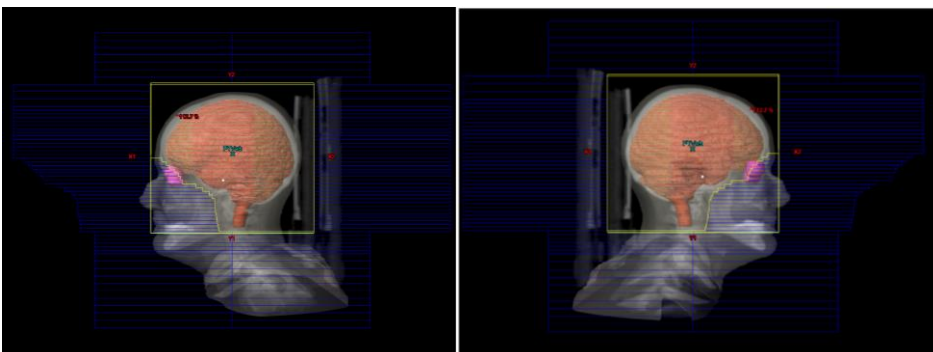
Il CTV2 è rappresentato dall'encefalo in toto, dalle leptomeningi fino a C2 con estensione al terzo posteriore della cavità orbitaria.

Questo deriva dal carattere multifocale ed infiltrativo delle lesioni, dalla possibile localizzazione a livello orbitario (5-20%), leptomeningeo (16%) e del midollo spinale (1%).

Nel caso della somministrazione di un sovradosaggio il CTV1 è rappresentato dalla sede iniziale di malattia +/- residuo di malattia. Per poter identificare la lesione residua e gli organi a rischio è raccomandata la fusione delle immagini della TC di simulazione con quelle della RM cranio in cui la lesione appare ipointensa in T1, iso o iperintensa in T2, con ridotto indice di diffusione, edema variabile e presa di contrasto.

PTV2 = CTV2

PTV1 = CTV1 + margine per compensare l'errore di set up (0.5 cm), da modulare nel caso in cui si decida di somministrarlo mediante tecnica stereotassica.



Gli organi critici da contornare sono: l'occhio per la retina ed il cristallino, la coclea, l'ippocampo e la ghiandola pituitaria (Fig 1; tab 1).

Tab.1

Cristallino (23)	Dmax ≤ 5 Gy	Cataratta	0
	Dmax ≤ 10 Gy		5%
	Dmax ≥ 15 Gy		50%
Coclea (23)	Mean dose ≤45 Gy	Ipoacusia	<30%
Ippocampo (24)	D40%bil >7.3Gy ₂	Disturbi della memoria a lungo termine	11.1%
Ghiandola pituitaria (25,26)	Dmax<30 Gy	Deficit endocrino	33%
	30<D>50		50%

Bibliografia

- 1) CBTRUS: Statistical report: Primary brain tumors in the United States, 1992-1997. Chicago, IL, Central Brain Tumor Registry of the United States, 2000
- 2) Milgrom S and Yahalom J. The role of radiation therapy in the management of primary central nervous system. *Leuk Lymph* 2015;56 (5):1197-204
- 3) Ferreri A.J.M., Blay JY, Reni M., et al. Prognostic Scoring System for Primary CNS Lymphomas: The International Extranodal Lymphoma Study Group Experience *Journal of Clinical Oncology* 2003; Vol 21, No 2: 266-272
- 4) M. Reni,¹ A. J. M. Ferreri,¹ M. P. Garancini² & E. Villa¹ Therapeutic management of primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients: Results of a critical review of the literature *Annals of Oncology* 1997; Vol 8:227-234.
- 5) Nelson DF, Martz KL, Bonner H: Non-Hodgkin's lymphoma of the brain: can high dose, large volume radiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG): RTOG 8315. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23:9-17.
- 6) Vitolo U, Seymour F, M Martelli et al. Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up: *Ann Oncol* 2016;
- 7) Hottinger AF, Alentorn A and Hoang-Xuan K. Recent developments and controversies in primary central nervous system lymphoma. *Curr Opin Oncol* 2015;27:496-501
- 8) Kasenda B, Ferreri AJ, Marturano E et al. First-line treatment and outcome of elderly patients with primary central nervous system lymphoma (PCNSL). A systematic review and individual patient data meta-analysis. *Ann Oncol* 2015; 26: 1305-1313
- 9) Hoang-Xuan K, Taillandier L, Chinot O et al. Chemotherapy alone as initial treatment for primary CNS lymphoma in patients older than 60 years: a multicenter phase II study (26952) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group. *J Clin Oncol* 2003; 21:2726-2731.
- 10) Chamberlain M.C. and Johnston S.K. High-dose methotrexate and rituximab with deferred radiotherapy for newly diagnosed primary B-cell CNS lymphoma *Neuro-Oncology* 2010; 12(7):736-744.
- 11) Ekenel M, Iwamoto FM, Ben-Porat LS et al. Primary central nervous system lymphoma: the role of consolidation treatment after a complete response to high-dose methotrexate-based chemotherapy. *Cancer*; 2008: 113:1025-1031.
- 12) Michele Reni and Andrés J.M. Ferreri Is Withdrawal of Consolidation Radiotherapy an Evidence-Based Strategy in Primary Central Nervous System Lymphomas? *J Clin Oncol.* 2004; 22(6):1165-7; author reply 1167-8.

- 13) Ferreri AJM and Illerhaus G. The role of autologous stem cell transplantation in primary central nervous system lymphoma. *Blood* 2016; 127(13):1642-9.
- 14) Hottinger AF, DeAngelis LM, Yahalom J, et al. Salvage whole brain radiotherapy for recurrent or refractory primary CNS lymphoma. *Neurology* 2007;69:1178–1182.
- 15) Nguyen PL, Chakravarti A, Finkelstein DM, et al. Results of whole-brain radiation as salvage of methotrexate failure for immunocompetent patients with primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:1507–1513.
- 16) Citterio G, Ferreri AJ, Reni M. Current uses of radiation therapy in patients with primary CNS lymphoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013;13:1327–1337.
- 17) Shibamoto Y, Hayabuchi N, Hiratsuka J, Tokumaru S, Shirato H, Sougawa M, Oya N, Uematsu Y, Hiraoka M. Is whole-brain irradiation necessary for primary central nervous system lymphoma? Patterns of recurrence after partial brain irradiation. *Cancer* 2003; 1;97(1):128-33.
- 18) Yahalom J, Illidge T, Specht L et al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiation Biol Oncol Phys* 2015; 92: 11-31
- 19) Ferreri AJ, Verona C, Politi LS, et al. Consolidation radiotherapy in primary central nervous system lymphomas: impact on outcome of different fields and doses in patients in complete remission after upfront chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80: 169–175.
- 20) Shah GD, Yahalom J, Correa DD, et al. Combined immunochemotherapy with reduced whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25: 4730–4735.
- 21) Fisher B, Seiferheld W, Schultz C, et al. Secondary analysis of Radiation Therapy Oncology Group study (RTOG) 9310: an intergroup phase II combined modality treatment of primary central nervous system lymphoma. *J Neurooncol* 2005;74:201–205.
- 22) Illerhaus G, Marks R, Ihorst G, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation and hyperfractionated radiotherapy as first-line treatment of primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24:3865–3870.
- 23) Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constine LS, Eisbruch A, Bentzen SM, Nam J, Deasy JO. Use of normal tissue complication probability models in the clinic *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2010; Vol. 76, No. 3, Supplement, pp. S10–S19.
- 24) Gondi, Hermann BP, Mehta MP, Tomé WA Hippocampal dosimetry predicts neurocognitive function impairment after fractionated stereotactic radiotherapy for benign or low-grade adult brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Jul 15;83(4):e487-93.
- 25) Suzuki M, Nakamatsu K, Kanamori S, Okumura M, Uchiyama T, Akai F, Nishimura Y Feasibility study of the simultaneous integrated boost (SIB) method for malignant gliomas using intensity-modulated radiotherapy (IMRT). *Jpn J Clin Oncol.* 2003 Jun;33(6):271-7.
- 26) Haberer S, Assouline A, Mazon JJ. [Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy: brain and hypophysis]. *Cancer Radiother.* 2010 Jul;14(4-5):263-8.

- 27) Bhagavathi S, Greiner TC, Kazmi Sa et al: Extranodal marginal zone lymphoma of the dura mater with IgH/MALT1 translocation and review of literature. *J Hematopathol* (2008) 1:131–137
- 28) Lim T, Kim SJ, Kim K et al. Primary CNS lymphoma other than DLBCL: a descriptive analysis of clinical features and treatment outcomes. *Ann Hematol* (2011) 90:1391–1398
- 29) Puri DR, Tereffe W, Yahalom J. Low-dose and limited-volume radiotherapy alone for primary dural marginal zone lymphoma: treatment approach and review of published data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:1425–1435.
- 30) Park I, Huh J, Kim JH, et al. Primary central nervous system marginal zone B-cell lymphoma of the basal ganglia mimicking low-grade glioma: a case report and review of the literature. *Clin Lymphoma Myeloma* 2008;8:305–308.

6. Linfomi primitivi dell'orbita

(Orbital -Ocular adnexal- Lymphoma)

R Santoni,

M Cantonetti

Radioterapia, Policlinico Tor Vergata, Roma
Ematologia Policlinico Tor Vergata, Roma,

I linfomi primitivi degli annessi oculari sono le neoplasie più frequenti dell'orbita con una prevalenza del 34% (1,3). Rappresentano circa l'8% dei linfomi non Hodgkin (LNH) a localizzazione extranodale. Le istologie più frequenti sono quelle dei linfomi B indolenti, in particolare del Tessuto Linfoide Mucosa Associato (MALT) e follicolari (FL). Istotipi più aggressivi come, linfomi diffusi a grandi cellule B (DLBCL) e linfomi mantellari sono più rari (1,3). Per il linfoma del MALT, l'insorgenza, è stata associata con l'infiammazione cronica da infezione congiuntivale persistente da Chlamydia Psittaci(4).

La congiuntiva palpebrale e bulbare, i tessuti molli retro-orbitari e l'apparato lacrimale (ghiandola lacrimale e sacco lacrimale) sono le sedi anatomiche, in ordine decrescente per frequenza di presentazione, ed ognuna di esse correla differentemente con la probabilità di sviluppo di recidive controlaterali ed a distanza (1). Malattie insorte a livello dei tessuti molli retrorbitari e dell'apparato lacrimale presentano tassi di recidiva maggiori rispetto a quelle insorte a livello congiuntivale (2). Inoltre lesioni di grandi dimensioni (diversi millimetri) hanno una tendenza più elevata alla recidiva controlaterale che compare dopo una media di 84 mesi dall'esordio. Si raccomanda pertanto, in tali casi, un periodo di follow up che superi i 5 anni (2). Il coinvolgimento dei linfonodi rappresenta un fattore di rischio per la comparsa di malattia a distanza anche se ancora oggi non è stato descritto un sicuro pattern di diffusione sistemica di malattia. Le sedi più frequentemente coinvolte sono il polmone, i tessuti molli adiacenti, le ghiandole salivari, la mucosa del tratto gastrointestinale e sedi linfonodali a distanza. (1-3). Un terzo dei pazienti si presenta, all'esordio, con malattia sistemica; è pertanto necessario un'accurata stadiazione iniziale (3).

La prognosi è generalmente buona nei pazienti con malattia primaria (CR: 94%, RFS: 73%, OS: 100%) (1-3); è peggiore, invece, nei pazienti con storia di malattia linfomatosa e localizzazione orbitaria secondaria (3). La Radioterapia, con dosi riportate in letteratura tra i 20 ed i 50 Gy (1.8-2 Gy/fr) è associata ad un controllo locale compreso tra il 94% e il 100%, con percentuali di recidiva inferiori al 5-10% (1,2,5) Ad oggi, si raccomandano dosi comprese tra 20 e 30 Gy in modo da assicurare la radicalità dell'intervento e ridurre al massimo le sequele tardive da terapia attinica (1-3,5-9). In caso di lesioni di grandi dimensioni, alcuni autori suggeriscono l'uso, integrato alla RT, di terapie sistemiche (R-CHOP) nell'istotipo follicolare (6).

La radioterapia trova inoltre spazio in caso di recidive controlaterali con l'impiego di uguali tecniche e dosi. (1,7) L'Irradiazione parziale dell'orbita correla con un'elevata incidenza di recidive al di fuori del campo di trattamento e quindi il volume di trattamento è l'intera orbita per localizzazioni retrobulbari, ghiandola lacrimale o la congiuntiva bulbare (10,11). Al contrario, nelle localizzazioni della congiuntiva palpebrale, il campo di trattamento deve includere l'intera congiuntiva fino ai fornici, ma non è necessario includere l'intera orbita (11). La tossicità acuta (eritema periorbitale, arrossamento congiuntivale, lacrimazione eccessiva) è tendenzialmente ben tollerata e nella maggior parte dei casi non richiede interventi particolari. Le sequele tardive sono nella maggior parte rappresentate dalla comparsa di cataratta (generalmente G3 e quindi trattata chirurgicamente) ma possono includere anche xeroftalmia, cheratite, degenerazione maculare e distacco del vitreo (5,12). L'utilizzo della tecnica IMRT può rappresentare una valida alternativa, permettendo una migliore copertura del target, senza incremento della tossicità acuta (13). Dati contrastanti sull'utilizzo della tecnica *lens-sparing*, che pur riducendo l'incidenza di cataratta, sembra però associata a una maggiore tossicità acuta, con un pur sempre presente rischio di *tumor missing*(14). Interessante l'utilizzo dello schema 2 Gy x2, con CR del 85% e 2-yrs FFLR (Freedom from Local Relapse) del 100% per i pazienti in CR. Tali risultati su 20 pazienti, necessitano di ulteriori conferme. (15,16)

Nei pazienti con MALT degli annessi oculari stadio I, associato a infezione cronica da Chlamydia Psittaci, la terapia in I linea con l'antibiotico doxiciclina è associata a un tasso di risposta globale del 65% con una PFS a 5 anni del 55% (17,18,19).

TRATTAMENTO RADIOTERAPICO

Linfoma dell'orbita MALT/follicolare

Dosi: 24-25 Gy (1.5-2 Gy/die)

Volume: Involved Field (IFRT)

- ❖ Localizzazioni retrobulbari, ghiandola lacrimale o la congiuntiva bulbare:

GTV: lesione macroscopica

CTV: intera orbita (comprendere osso orbita, le palpebre, congiuntiva, tessuti retroorbitari e muscolatura estrinseca)

❖ Lesione della congiuntiva palpebrale

GTV: lesione macroscopica

CTV: intera congiuntiva fino ai fornici

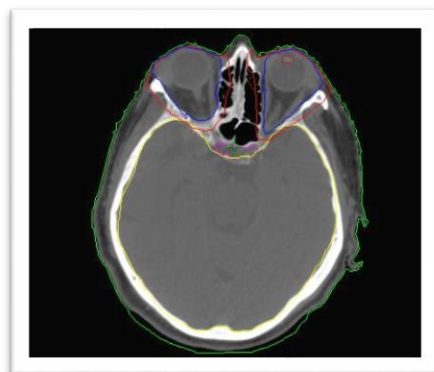
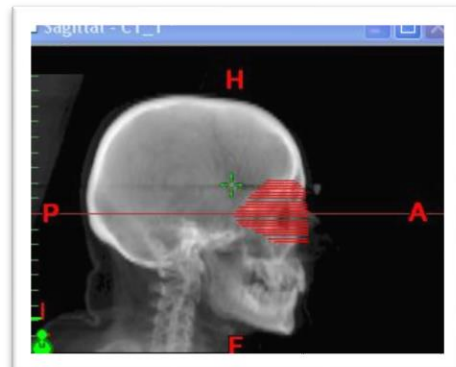
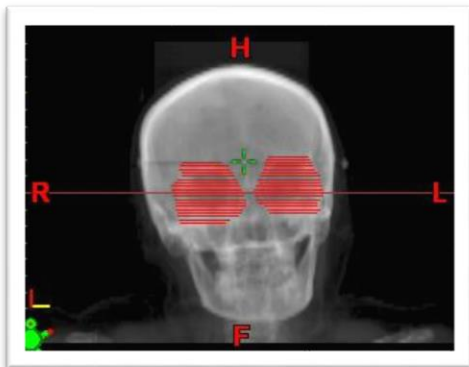
PTV: espansione che dipende dai sistemi di immobilizzazione e dalla tecnica utilizzata.

Si consiglia immobilizzazione del paziente con maschera termoplastica; per trattare l'intera congiuntiva si può utilizzare campo diretto con elettroni. Si può considerare l'uso del bolus per lesioni superficiali della palpebra/congiuntiva. Si consiglia cautela con la schermatura del cristallino: da valutare il rischio di tumor missing.

DLBCL

Dosi: consolidamento in RC dopo chemioterapia 30 Gy

In caso di risposta parziale, considerare un boost fino a 40-45 Gy



Bibliografia

- 1) Goda JS, Le LW, Lapperriere NJ, Millar BA, et Al. Localized orbital mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma managed with primary radiation therapy: efficacy and toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Nov 15;81(4):659-66
- 2) Harada K, Murakami N, Kitaguchi M, et Al. Localized ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy: a long-term outcome in 86 patients with 104 treated eyes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014 Mar 1; 88(3):650-4.
- 3) Sniegowski MC, Roberts D, Bakhoun M. Ocular adnexal lymphoma: validation of the American Joint Committee on Cancer seventh edition staging guidelines. *Br J Ophthalmol.* 2014 Sep;98(9):1255-60.
- 4) Sassone M, Ponzoni M, Ferreri AJ. Ocular adnexal marginal zone lymphoma: Clinical presentation, pathogenesis, diagnosis, prognosis, and treatment. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2017 Mar - Jun;30(1-2):118-130.
- 5) D.K. Woolf, H. Kuhan y, O. Shoffren y, et Al. Outcomes of Primary Lymphoma of the Ocular Adnexa (Orbital Lymphoma) Treated with Radiotherapy. *Clinical Oncology* 27 (2015) 153e159
- 6) Rasmussen PK, Coupland SE, Finger PT, et Al. Ocular adnexal follicular lymphoma: a multicenter international study. *JAMA Ophthalmol.* 2014 Jul;132 (7):851-8.
- 7) Uno T, Isobe K, Shikama N, et al. Radiotherapy for extranodal, marginal zone, B cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue originating in the ocular adnexa: A multiinstitutional, retrospective review of 50 patients. *Cancer* 2003;98: 865–871
- 8) Rootman DB, Mavrikakis I, Connors JM, et al. Primary, unilateral ocular adnexal lymphoma: disease progression and long-term survival. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2011;27:405–9.
- 9) Hashimoto N, Sasaki R, et Al. Long term outcome and patterns of failure in primary ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Mar 15;82(4):1509-14.
- 10) Pfeffer MR, Rabin T, Tsvang L, et al. Orbital lymphoma: Is it necessary to treat the entire orbit? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:527–530.
- 11) Yahalom J, Illidge T, Specht L et al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma radiation Oncology Group. *Int J Radiation Biol Oncol Phys* 2015; 92: 11-31
- 12) Son SH, Choi BO, Kim GW, et Al. Primary radiation therapy in patients with localized orbital marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 May 1;77(1):86-91.

- 13) S. Goyal, A Cohler, J. Camporeale et al. Intensity-modulated radiation therapy for orbital lymphoma. *Radiat Med* (2008) 26:573–581.
- 14) D.K. Woolf, H. Kuhan y, O. Shoffren y, Outcomes of Primary Lymphoma of the Ocular Adnexa (Orbital Lymphoma) Treated with Radiotherapy. *Clinical Oncology* 27 (2015) 153e159.
- 15) Carolina E. Fasola, MD, MPH,* Jennifer C. Jones, MD, PhD, Derek D. Huang, Low-Dose Radiation Therapy (2 Gy 3 2) in the Treatment of Orbital Lymphoma. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 86, No. 5, pp. 930e935, 2013
- 16) Pinnix CC, Dabaja BS, Milgrom SA. Ultra-low-dose radiotherapy for definitive management of ocular adnexal B-cell lymphoma. *Head Neck*. 2017 Apr 3. doi: 10.1002/hed.24717.
- 17) A.J.M. Ferreri, S. Govi, E. Pasini. Chlamydomydia Psittaci Eradication With Doxycycline As First-Line Targeted Therapy for Ocular Adnexal Lymphoma: Final Results of an International Phase II Trial. *J Clin Oncol* 30:2988-2994.2012.
- 18) Han JJ, Kim TM, Jeon YK et AL. Long-term outcomes of first-line treatment with doxycycline in patients with previously untreated ocular adnexal marginal zone B cell lymphoma. *Ann Hematol*. 2015 Apr;94(4):575-81.
- 19) Ferreri AJ, Sassone M, Kiesewetter B. High-dose clarithromycin is an active monotherapy for patients with relapsed/refractory extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT): the HD-K phase II trial. *Ann Oncol*. 2015 Aug;26(8):1760-5.

7. Linfomi dell'anello del Waldeyer

Lavinia Grapulin, Daniela Musio

F Pisani, F palombi

Radioterapia, Università "La Sapienza" Policlinico Umberto I, Roma
Ematologia, IFO, Istituto Regina Elena, Roma

L'anello del Waldeyer è il sito più comune di linfoma extranodale nel distretto testa-collo e costituisce circa il 5% di tutti i linfomi non Hodgkin (1). L'anello del Waldeyer rappresenta anche una delle localizzazioni più frequenti nel linfoma MALT (1). L'anello del Waldeyer è costituito dal tessuto linfoide del rinofaringe, tonsille e base della lingua. La tonsilla è la sotto-sede più frequentemente coinvolta (circa il 50% dei casi). Il coinvolgimento esclusivo della base della lingua è raro (2). Il sottotipo istologico più comune è il DLBCL e la maggior parte dei pazienti si presenta con malattia localizzata. Storicamente, la radioterapia è stata la terapia di elezione negli stadi I/II, associata a un soddisfacente controllo locale ma con OS compresa tra il 30-50%, dovuta all'alta percentuale di recidive a distanza out-field (2). Successivamente, uno studio randomizzato ha dimostrato che la terapia combinata (radioterapia seguita da chemioterapia antraciclina-based) era associata a un vantaggio significativo della sopravvivenza rispetto alla sola chemioterapia o radioterapia (2). Tale risultato è stato poi confermato su una serie di 121 pazienti con DLBCL della tonsilla, in cui le percentuali di risposta locale OS e DFS erano migliori nei pazienti trattati con chemioterapia e radioterapia (dose ≥ 45 Gy) rispetto alla sola chemioterapia (3). Recentemente, un studio retrospettivo su 184 pazienti con LNH primitivo del Waldeyer stadio I/II, non ha dimostrato in pazienti in RC, un impatto statisticamente significativo della radioterapia adiuvante (in era pre-rituximab, media 6 cicli di CHOP) sulla 5-yrs DSF, ma un vantaggio sulla 5-yrs OS per un eccesso di mortalità non-linfoma correlata nel gruppo trattato con chemioterapia esclusiva. (4). Tale dato è stato recentemente confermato anche su una casistica retrospettiva di 488 pazienti con localizzazioni testa-collo (300 con localizzazioni al Waldeyer) (5). Al momento, quindi, non univoca l'indicazione alla radioterapia di consolidamento in pazienti in RC dopo R-chemio, mentre permane l'indicazione in pazienti in RP (valutata con esami morfologici e/o funzionali)

La radioterapia storicamente prevedeva l'uso di campi opposti paralleli laterali con tecnica 2D che comprendevano l'intero anello del Waldeyer e le stazioni linfonodali del collo bilaterali, e

un campo anteriore diretto per le stazioni linfonodali del basso collo e le stazioni sovraclavari bilaterali, utilizzando dosi di 40-45 Gy (3). L'utilizzo di campi estesi (EFRT) e dosi > 45 Gy, sono stati correlati a tossicità acuta (mucosite, disfagia) e tardiva (secondi tumori, xerostomia) importanti (4-7). Nel corso dell'ultimo decennio i volumi di trattamento radioterapico hanno subito una drastica riduzione, non essendo stata dimostrata l'utilità dell'uso di campi estesi (8,9). L'utilizzo di campi limitati (involved-lesion) con dosi di 40 Gy è stato associato ad un OS-10yrs e PFS del 74% e 88.9%, rispettivamente. (9) Le recenti linee guida dell' ILROG suggeriscono come volume di trattamento l'ISRT (10) Infine, la recente introduzione della tecnica IMRT, sembrerebbe correlare con una minore tossicità acuta e tardiva nel linfoma primitivo del Waldeyer (soprattutto xerostomia) (11,12). Il ruolo e i volumi della radioterapia nel linfoma primitivo follicolare del Waldeyer non è standardizzato, essendo spesso questa entità compresa in casistiche eterogenee per istologia e trattamento. (8)

TRATTAMENTO RADIOTERAPICO

Mandatorio l'uso di maschere termoplastiche.

Dose:

- RT adiuvante nei DLBCL: 30 Gy in pazienti in RC; 36-40 Gy nei pazienti con RP
- RT esclusiva nei MALT/ follicolari G1-2: 24-30 Gy
- Malattia persistente/refrattaria: 40-45 Gy

Volume Involved Site Radiation Therapy (ISRT)

GTV: lesione macroscopica, sia T che N (pre chemioterapia)

CTV: GTV + margine dettato dalla incertezza di stabilire con esattezza l'estensione della malattia pre-chemioterapia, Non indicata l'irradiazione profilattica dei linfonodi

PTV: CTV+ margine di 4-5 mm

NB: al momento non ci sono dati sul volume ottimale nel LNH Follicolari del Waldeyer trattati con radioterapia esclusiva.

Linfoma N/K nasal type

(Extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma (ENKTL), nasal type)

Tale entità, molto frequente nel sud-est asiatico, Cina e Giappone, è rara in Occidente, con tipica localizzazione nelle strutture mediali della faccia e caratterizzata da un decorso aggressivo e cattiva prognosi. (13) La radioterapia extended field con dosi tra 50-55 Gy, associata o meno a chemioterapia, rappresenta il trattamento standard con controllo locale compreso tra il 60% e 80%(10, 14-16). Fattori prognostici negativi sono l'utilizzo di chemioterapia esclusiva, RT Involved Field e dosi inferiori a 40 Gy e l'utilizzo non in up-front della radioterapia. Nello stadio I la radioterapia esclusiva extended field con dosi 50 Gy è associata a 5-yrs OS e PFS di 83% e 73%, con 23% dei pazienti con recidiva a distanza. (14) Recentemente la radioterapia combinata con chemioterapia, anche concomitante, sembra un approccio promettente (15-17).

TRATTAMENTO RADIOTERAPICO

Dose:

- Radioterapia esclusiva: 50 Gy +boost 5-10 Gy sulla malattia residua
- Radioterapia adiuvante in pazienti in remissione completa: 45-50 Gy

Volume: Stadio I Extended Field RT

GTV: lesione macroscopica narice monolaterale senza invasione strutture circostanti;

CTV: cavità nasali bilaterali, seno mascellare omolaterale, seni etmoidali anteriori bilaterali e il palato duro. Non indicata l'irradiazione profilattica dei linfonodi;

PTV: L'espansione del CTV (e ITV quando rilevante) deve tener conto delle incertezze del posizionamento del paziente e degli eventuali movimenti del paziente e degli organi in corso del trattamento stesso. Si consiglia un'espansione non lineare, ma adattata soprattutto all' ITV e agli organi a rischio contigui.

Volume: Stadio II Extended Field RT

GTV: lesione macroscopica narici bilaterali

CTV: cavità nasali bilaterali, seni mascellari bilaterali, seni etmoidali anteriori bilaterali e il palato duro. Non indicata l'irradiazione profilattica dei linfonodi

PTV: L'espansione del CTV (e ITV quando rilevante) deve tener conto delle incertezze del posizionamento del paziente e degli eventuali movimenti del paziente e degli organi in corso del trattamento stesso. Si consiglia un'espansione non lineare, ma adattata soprattutto all' ITV e agli organi a rischio contigui.

NB: se la malattia si estende posteriormente, includere il rinofaringe nel CTV; se la malattia si estende ai seni etmoidali anteriori, includere i seni etmoidali posteriori nel CTV

Volume: Lesione limitata al distretto testa-collo ma a localizzazione extranasale

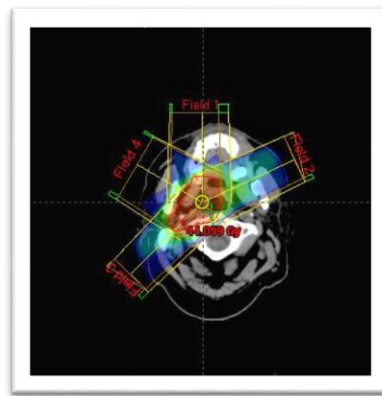
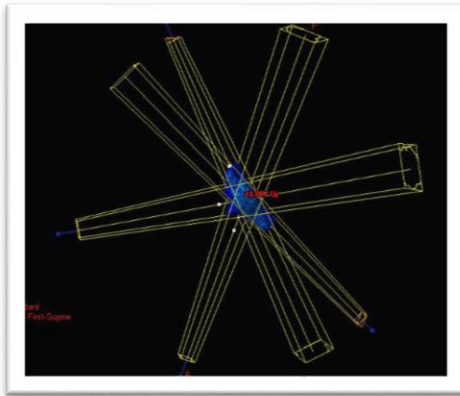
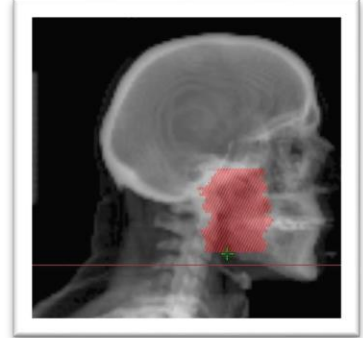
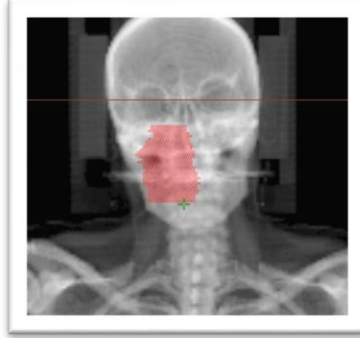
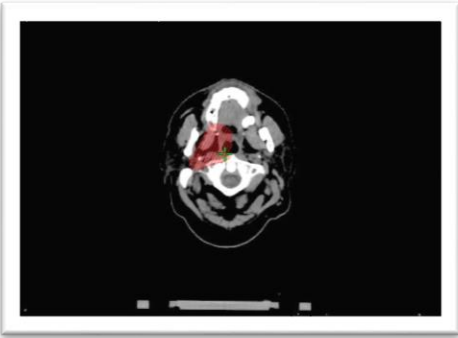
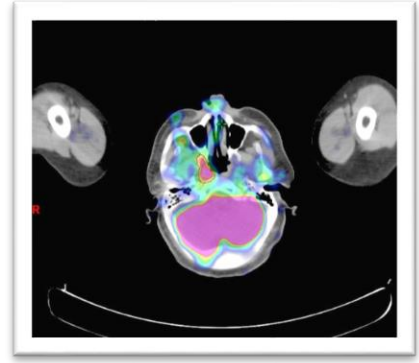
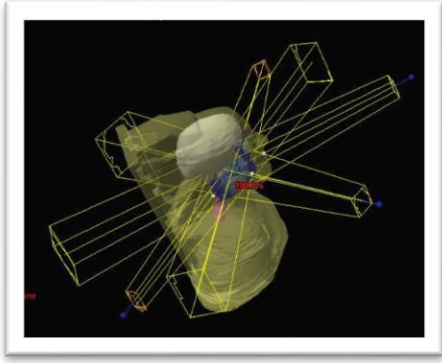
GTV: lesione macroscopica del Waldeyer Ring

CTV: intero anello del Waldeyer e linfonodi cervicali, soprattutto se Radioterapia esclusiva.

CTV post chemioterapia in pazienti in RC: la malattia prechemioterapia con le estensioni sopraccitate.

PTV: L'espansione del CTV (e ITV quando rilevante) deve tener conto delle incertezze del posizionamento del paziente e degli eventuali movimenti del paziente e degli organi in corso del trattamento stesso. Si consiglia un'espansione non lineare, ma adattata soprattutto all'ITV e agli organi a rischio contigui.

NB: E' raccomandato l'utilizzo di tecnica radioterapica a modulazione di intensità (IMRT)



Bibliografia

- 1) Hart S, Horsman JM, Radstone CR et al. Localized extranodal lymphoma of the head and neck: the Sheffield Lymphoma Group experience (1971-2000). *Clin oncol* 2004; 16:186-192
- 2) Aviles A, Delgado S, Ruiz H et al. Treatment of non_hodgkin's lymphoma of Waldeyer's ring: radiotherapy versus chemotherapy versus combined therapy. *Oral Oncol Eur J cancer* 1996; 32B: 613-618.
- 3) Laskar S, Bahl G, Muckaden MA et al. Primary diffuse large B-cell lymphoma of tonsil. *Cancer* 2007; 110:816-823.
- 4) Mian M, Ferreri AJM, Rossi A. Role of radiotherapy in patients with early stage diffuse large B-cell lymphoma of waldeyer's ring in remission after anthracycline-containing chemotherapy. *Leukemia & Lymphoma* 2013; 54(1): 62-68.
- 5) Mian M, Capello D, Ventre MB et Al. Early stage diffuse large B cell lymphoma of Head and neck: 50linic-biological characterization and 18 years follow-up of 488 patients (IELSG 23 study). *Ann Hematol* 2014;93:221-231.
- 6) Beasley MJ. Lymphoma of the thyroid and head and neck. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012;24:345-351.
- 7) Toda K, Shibuya H, Hayashi K et al. Radiation-induced cancer after radiotherapy for non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck: a retrospective. study. *Radiat Oncol.* 2009 Jul 10;4:21.
- 8) Frata P, Buglione M, Grisanti S et al. Localized extranodal lymphoma of the head and neck: retrospective series of 107 patients from a single institution. *Tumori* 91; 2005 456-462
- 9) Yu JI, Nam H, Ahn YC et al. Involved-lesion radiation therapy after chemotherapy in limited-stage head and neck diffuse large B cell lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Oct 1;78(2):507-12.
- 10) Yahalom J, Illidge T, Specht L et al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas:field and dose guidelines from the International Lymphoma radiation Oncology Group. *Int J Radiation Biol Oncol Phys* 2015; 92: 11-31
- 11) D. T. Chang, R. J. Amdur, H. Pacholke. Xerostomia in Long-term Survivors of Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma of Waldeyer's Ring. A Potential Role for Parotid-Sparing Techniques? *Am J Clin Oncol* 2009;32: 145-149.
- 12) Xu YG, Qi SN, Wang SL et al. Dosimetric and Clin ical Outcomes With Intensity Modulated Radiation Therapy After Chemotherapy for Patients With Early-Stage Diffuse Large B-cell Lymphoma of Waldeyer Ring. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 96, No. 2, pp. 379e386, 2016.
- 13) E. Tse, Y.-L. Kwong. How I treat NK/T -cell lymphomas o *Blood* 2013; 121: 4997-5005

- 14) Xiong Y, Wang H, Jin J et al. Radiotherapy Alone With Curative Intent in Patients With Stage I Extranodal Nasal-Type NK/T-Cell Lymphoma . *Int J Radiation Biol Oncol Phys* 2012; 82: 1809-1815.
- 15) Kim SJ, Kim K, Kim BS, et al. Phase II trial of concurrent radiation and weekly cisplatin followed by VIPD chemotherapy in newly diagnosed, stage Ie to Iie, nasal, extranodal NK/T-cell lymphoma: Consortium for improving survival of lymphoma study. *J Clin Oncol* 2009;27:6027-6032.
- 16) Yamaguchi M, Kwong YL, Kim WS, et al. Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, nasal type: The NK- cell tumor study group study. *J Clin Oncol* 2011;29:4410-4416.
- 17) Michot JM, Mazon R, Danu A et al. Concurrent Etoposide, Steroid, High-dose Ara-C and Platinum chemotherapy with radiation therapy in localised extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, nasal type. *Eur J Cancer*. 2015 Aug 5.

8. Linfoma primitivo della Parotide e ghiandole salivari **(Lymphomas of the Parotid and Other Salivary Glands)**

R Barbara

P Anticoli

Radioterapia, Ospedale S Giovanni, Roma
Ematologia, Ospedale S Giovanni, Roma

Introduzione

Dai dati della letteratura si evidenzia che il LNH primario della parotide rappresenta una piccola sottopopolazione di pazienti con incidenza del 2% di tutti i casi di patologia tumorale delle ghiandole salivari, del 5% dei linfomi extranodali, di cui la parotide è la sede più frequente (70%), seguita dalla ghiandola sottomascellare (30%) (1-3) Un recente studio del SEER, non riporta differenze significative tra un approccio chirurgico radicale vs Radioterapia esclusiva o una terapia combinata chirurgia/radioterapia (1)

Sono colpite maggiormente le donne, le lesioni insorgono su pazienti con scialoadeniti mioepiteliali ricorrenti, patologie di solito associate a sindrome di Sjögren (6% di tutti i pazienti affetti da Sjögren) e/o altre patologie autoimmuni (tiroiditi di Hashimoto) o in concomitanza di pregresse infezioni virali cronicizzate (HCV). (3)

In considerazione del fatto che la parotidectomia totale può essere complicata da una lesione del nervo facciale con deficit permanenti, la Radioterapia, soprattutto con l'avvento delle nuove tecniche (IMRT/IGRT), è da considerare il trattamento di elezione con percentuale di controllo locale di circa il 100%, con dosi comprese tra 24 e 30 Gy e volumi ridotti (4,5)

TRATTAMENTO RADIOTERAPICO

Dose: 24-30 Gy

Volume: ISRT(Involved Site Radiation Therapy),

GTV: lesione intraghiandolare e linfonodi positivi alla PET e/o TC con mdc

CTV: ghiandola in toto (con un margine dettato dalla non possibilità di stabilire con esattezza l'estensione della malattia soprattutto a livello delle stazioni linfonodali).

PTV: L'espansione del CTV (e ITV quando rilevante) deve tener conto delle incertezze del posizionamento del paziente e degli eventuali movimenti del paziente e degli organi in corso del trattamento stesso. Si consiglia un'espansione non lineare, ma adattata soprattutto all' ITV e agli organi a rischio contigui. Non è indicata l'irradiazione profilattica delle stazioni linfonodali.

Bibliografia

- 1) Vazquez A., Khan MN, Sanghvi S et al. Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue of the salivary glands: A population-based study from 1994 to 2009. *Head & Neck*, 2015; 37: 18-22
- 2) Isobe K, Kagami Y, Higuchi K et al. A multicenter phase II study of local radiation therapy for stage IEA mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas: a preliminary report from the Japan Radiation Oncology Group (JAROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Nov 15;69(4):11816.
- 3) Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M et al. Stage I and II MALT lymphoma: results of treatment with radiotherapy. *Int. J.Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Aug 1;50(5):1258-64.
- 4) Lowry L, Smith P, Qian W et al.Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiother Oncol*. 2011;10:86-92.
- 5) Yahalom J, Illidge T, Specht L et al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas:field and dose guidelines from the International Lymphoma radiation Oncology Group. *Int J Radiation Biol Oncol Phys* 2015; 92: 11-31
- 6) Lieder, A. & Franzen, A. Management of primary malignant lymphoma of the parotid gland in a series of seven hundred and forty-five patients. *Maxillofac. Oral Surg.*, DOI 10.1007/s 12663-016-0882-x;
- 7) J.W. Shum, M Emmerling, J.E. Lubek. Parotid lymphoma: a review of clinical presentation and management. *Oral Surg Oral Pathol Oral Radiol* 2014; e1-e5.

9. Linfoma primitivo della Tiroide (Primary Thyroid Lymphoma-PTL)

C. Chiostrini

Radioterapia, Azienda Ospedaliera S Camillo
Ematologia, Azienda Ospedaliera S Camillo

Il linfoma primitivo della tiroide rappresenta circa 1-5% di tutte le neoplasie tiroidee e 1-2% dei linfomi extranodali (1,2). Può essere DLBCL o MALT, predilige il sesso femminile, l'età >70 anni ed è spesso stadio IE IIE (3). In particolare, il linfoma MALT è spesso associato alla tiroidite di Hashimoto, con cui la diagnosi differenziale è spesso non facile. Altri istotipi meno frequenti sono istologia follicolare (10%), piccoli linfociti (3%), hodgkin (2%)(3).

Nell'istotipo DLBCL nel 30 % dei casi l'esordio della malattia si associa a presenza di sindrome compressiva delle vie aeree superiori, con rapida evoluzione in quadri clinici gravi. La chirurgia, il cui ruolo è spesso dibattuto, può in questi casi essere presa in considerazione nel ripristino/conservazione delle vie aeree, in situazioni di emergenza. La chirurgia con intento radicale, nel DLBCL in particolare, non è un'opzione terapeutica di prima linea, considerando che nel DLBCL, che rappresenta il 50%-80% dei PTL, la terapia combinata, chemioterapia short course (3 cicli R-CHOP) e radioterapia (4,5), è associata a rapide risposte e controllo dei sintomi compressivi e sopravvivenza a 5 anni compresa tra il 70% e il 90% (6).

L'istotipo MALT/a basso grado rappresenta il 20-30% dei PTL e la radioterapia esclusiva ha un ruolo curativo con sopravvivenza a 5 anni compresa tra il 88% e 100% (6); l'aggiunta della chemioterapia non dà alcun vantaggio nel linfoma a basso grado.

Alcune serie suggeriscono un ruolo anche per la chirurgia esclusiva, soprattutto nei casi di difficile diagnosi differenziale con altre patologie tiroidee neoplastiche e/o autoimmuni(8).

La dose di radioterapia esclusiva per i linfomi MALT/a basso grado è 24-30 Gy, mentre per la radioterapia adiuvante nei DLBCL è 30 Gy. (6,7)

Il volume di trattamento più frequentemente riportato in letteratura comprende la tiroide, linfonodi laterocervicali bilaterali (livello 4, 5) e i linfonodi superiori mediastinici sia per il IE che per il IIE, a prescindere dal sottotipo istologico. (4,8,9) Tsang et al riportano una 5-yy DFS del 93% nei pazienti con MALT della tiroide trattati con RT esclusiva (30 Gy) e l'uso di volumi che comprendono solo la tiroide e i linfonodi positivi, senza irradiazione profilattica dei linfonodi contigui. (10) Attualmente il volume di trattamento prevede la ghiandola tiroide e i linfonodi affetti all'esordio (11)

TRATTAMENTO RADIOTERAPICO

Dose

- Radioterapia adiuvante: DLBCL: 30 Gy
- Radioterapia esclusiva: istotipo indolente: 24-30 Gy

Volume: Involved Site Radiation Therapy:

GTV: la tiroide e linfonodi positivi alla PET e/o TC con mdc

CTV: GTV con un margine dettato dalla non possibilità di stabilire con esattezza l'estensione della malattia soprattutto a livello delle stazioni linfonodali.

PTV: L'espansione del CTV (e ITV quando rilevante) deve tener conto delle incertezze del posizionamento del paziente e degli eventuali movimenti del paziente e degli organi in corso del trattamento stesso. Si consiglia un'espansione non lineare, ma adattata soprattutto all'ITV e agli organi a rischio contigui.

Bibliografia

- 1) Graff-Baker A, Sosa JA, Roman SA. Primary thyroid lymphoma: a review of recent developments in diagnosis and histology-driven treatment. *Curr Opin Oncol* 2010; 22:17-22
- 2) R. Peixoto, J. C. Pinto, V. Soares. Primary thyroid lymphoma: A case report and review of the literature. *Annals of Medicine and Surgery* 13 (2017) 29e33.
- 3) Aleskow Stein S and Wartofsky.LPrimary Thyroid Lymphoma: A Clinical Review. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 3131–3138
- 4) Mian M, Gaidano G, Conconi A, et al High response rate and improvement in long-term survival with combined treatment modalities in patients with poor-risk primary thyroid diffuse large B cell lymphoma: an International Extranodal Lymphoma Study Group and IntergruppoItalianolinfomi study.. *Leuk Lymphoma* 2011;52:823-832.
- 5) Mack LA, Pasiaka JL An evidence-based approach to the treatment of thyroid lymphoma.. *World J Surg* 2007;31: 978-986.
- 6) Beasley M.J Lymphoma of the Thyroid and Head and Neck. *Clinical Oncology* 2012; 24: 345-351
- 7) Lowry L, Smith P, Qian W et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial.*Radiother Oncol.* 2011; 100:86-92.
- 8) Cha H, Kim JW, Suh CO et al. Patterns of care and treatment outcomes for primary thyroid lymphoma: a single institution study. *Radiat Oncol J.* 2013; 31:177-84.
- 9) Thieblemont C, Mayer A, Dumontet C, et al Primary thyroid lymphoma is a heterogenous disease.. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:105-111.
- 10) RICHARD W. TSANG, M.D.,* MARY K. GOSPODAROWICZ, M.D.,* MELANIA PINTILIE,. STAGE I AND II MALT LYMPHOMA: RESULTS OF TREATMENT WITH RADIOTHERAPY. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 50, No. 5, pp. 1258–1264, 2001
- 11) Yahalom J, Illidge T, Specht L et al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas:field and dose guidelines from the International Lymphoma radiation Oncology Group. *Int J Radiation Biol Oncol Phys* 2015; 92: 11-31

10. Linfoma primitivo della mammella **(Primary Breast Lymphoma-PBL)**

A. Ciabattoni

A. Andriani

Radioterapia, Ospedale S Filippo Neri, Roma
Ematologia, Ospedale S. Spirito, Roma

Il linfoma primitivo della mammella (PBL) è estremamente raro, rappresenta circa lo 0,04-0,5 % di tutti i tumori maligni della mammella e circa l'1-2% di tutti i linfomi extranodali (1,2). Clinicamente la malattia si presenta in genere come una massa indolore unilaterale in una donna non giovanissima (età media alla diagnosi 55-60 anni). Malattia bilaterale è presente nel 5-11% dei casi, più frequentemente diagnosticata in donne giovani durante la gravidanza o nel post parto (1). La diffusione dello screening mammografico ha portato a un aumento della rilevazione incidentale di PBL. Da considerare che il PBL non presenta alcuna caratteristica mammografica specifica. Sebbene molto rara, il PBL è diagnosticato anche nel sesso maschile con outcomes non dissimili (5-yrs OS del 60% (2)). Nel 50% dei casi l'istotipo è rappresentato da DLBCL, seguito da linfoma follicolare, MALT e Burkitt o Burkitt-type. Recentemente, è stata segnalata un'augmentata incidenza di una forma B anaplastica correlata alla presenza di impianti protesici mammari, clinicamente caratterizzata dalla presenza di un sieroma-like periprotetico (3, 4). Nel Linfoma primitivo della mammella DLBCL, non è indicato un approccio chirurgico radicale (mastectomia o quadrantectomia) che è anzi associato ad un aumento di mortalità (2). La chirurgia di minima a scopo diagnostico (lumpectomia, tumorectomia) o la sola biopsia, seguita da chemioterapia antraciclina-based (3 o più cicli) e la radioterapia sulla mammella, è l'approccio standard, associato a una 5-yrs OS del 63% e una PFS mediana di 5.5 anni, in era pre-rituximab (2,5). L'introduzione del Rituximab non ha modificato in maniera sostanziale la prognosi del PBL, con 5-yrs OS e PFS di 75% e 66%, rispettivamente. (6) In uno studio di comparazione tra 25 PBL e 75 early stage- DLBCL nodali, trattati con 3-4 R-CHOP e IFRT la 3-yrs OS è stata simile (82.2% vs 90.7%, rispettivamente), ma nel PBL è stata riscontrata una più alta frequenza di progressione nella mammella ipsi e contro laterale e nel sistema nervoso centrale (7). Riguardo il pattern di recidiva/progressione, nel lavoro dell'IELSG è stata osservata un'elevata percentuale di recidiva alla mammella controlaterale e una bassa frequenza di recidiva linfonodale omolaterale e di progressione al SNC (5%), (2). Al contrario, progressione al CNS è stata osservata nel 16% di 76 pazienti con PBL (6). Attualmente nel PBL DLBCL, la terapia standard suggerita è immuno-chemioterapia antraciclina-based e Radioterapia IF. (2,5-7). A tutt'oggi, l'utilità della profilassi del SNC nel PBL è ancora dibattuta (2,5,6), ma una profilassi dovrebbe essere eseguita DLBCL in stadio IIE e con diametro > 5 cm (12); da considerare un trattamento con le alte dosi di methotrexate e citosina-arabioside che passano la barriera emato-encefalica (6)

Il linfoma primitivo della mammella ad istotipo follicolare/MALT, rappresenta meno del 5% delle localizzazioni extranodali da linfoma follicolare/MALT (8). I dati della letteratura sono perciò scarsi e disomogenei, prevedendo chirurgia, radioterapia, chemioterapia e, recentemente, immunoterapia, come approccio terapeutico. In un recente lavoro retrospettivo dell'IELSG su 60 pazienti (36 follicolari e 24 MZL), il 72% avevano stadio IE, il 23% stadio IIE (11 pts con linfonodi ascellari omolaterali e 3 con linfonodi sopraclaveari omolaterali) e 5% stadio IVE (mammella bilaterale) (9). Quaranta (67%) pazienti sono state sottoposte a chirurgia (31 quadrantectomie e 9 mastectomie), che in 11/40 ha rappresentato la terapia esclusiva. La chemioterapia (CHOP-like) è stata somministrata in 25 pazienti: in 7 come terapia esclusiva, nelle restanti associata a chirurgia e/o radioterapia. Infine la radioterapia è stata utilizzata in 36 pazienti (dose media 36 Gy), come terapia esclusiva in 9 e associata a chirurgia e/o chemioterapia in 27. Sebbene casistica non uniforme, gli autori sottolineano il ruolo non terapeutico della mastectomia e il maggior rischio di recidiva associato al solo approccio chirurgico mentre la radioterapia, associata ad un alta percentuale di controllo locale, è fortemente raccomandata. Sebbene la maggior parte dei fallimenti sono stati riscontrati a distanza, ancora dibattuto è il ruolo della chemioterapia in questi istotipi indolenti. La 10-yrs OS e PFS per il MZL e il FL è rispettivamente del 64% e 47% e del 34% e 28%, suggerendo una prognosi sfavorevole per l'istotipo follicolare. Da notare che questa casistica è stata trattata in era pre rituximab e che quindi lo scenario odierno potrebbe essere drasticamente modificato dall'introduzione della immunoterapia.

Riguardo i volumi di trattamento nel PBL, sia DLBCL che istotipo indolente, l'intera ghiandola mammaria residua deve essere compresa nel campo di trattamento (2,6,8,10,11). Non indicazione al trattamento profilattico della mammella controlaterale, considerato il basso tasso di recidive controlaterali. Non univoche indicazioni riguardo il trattamento profilattico dei linfonodi ascellari e/o sopraclaveari omolaterali, sebbene la percentuale di recidive extra-field a livello ascellari e/o sopraclaveari sia tanto basso da non consigliare l'irradiazione profilattica dei linfonodi omolaterali (2,5,6,8,10,11).

TRATTAMENTO RADIOTERAPICO

Dose

- Radioterapia adiuvante: DLBCL 30 Gy
- Radioterapia esclusiva: istotipo indolente (Follicolare, MZL) 24-30 Gy

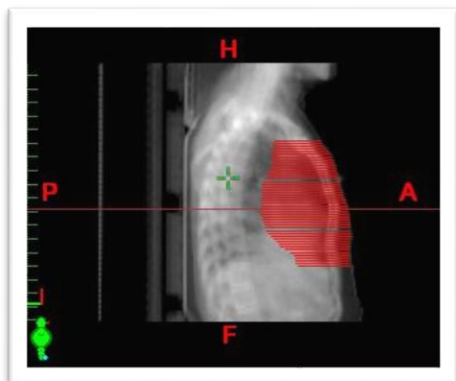
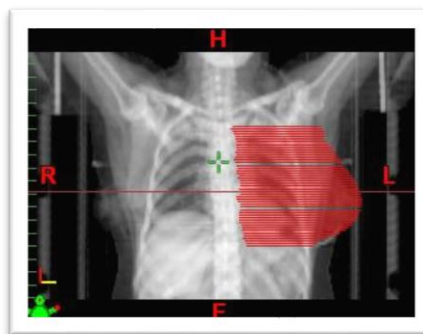
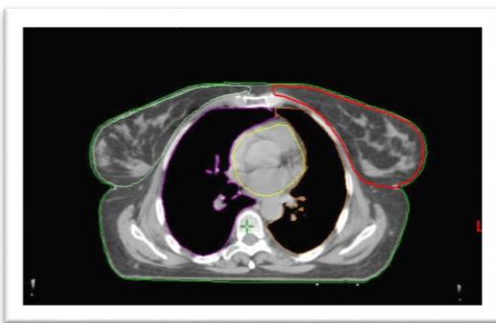
Volume: Involved Site Radiation Therapy:

GTV: la localizzazione mammaria ± nodale/i pre-chemioterapia (linfonodi positivi alla PET e/o TC con mdc).

CTV: l'intera ghiandola mammaria, compresa cute e capezzolo e le stazioni linfonodali coinvolte all'esordio

ITV: considerare il CTV con un margine che tenga in considerazione incertezze di dimensioni, forma e posizione del CTV rispetto agli organi circostanti. ITV è particolarmente importante quando il target è in movimento, più comunemente quando è in sedi quali il torace e l'addome superiore dove, per compensare i movimenti respiratori un margine supero-inferiore di 1.5-2 cm potrebbe essere necessario.

PTV: L'espansione del CTV (e ITV quando rilevante) deve tener conto delle incertezze del posizionamento del paziente e degli eventuali movimenti del paziente e degli organi in corso del trattamento stesso. Si consiglia un'espansione non lineare, ma adattata soprattutto all' ITV e agli organi a rischio contigui.



Bibliografia

- 1) Joks, M Myśliwiec K, Lewandowski K. Primary breast lymphoma – a review of the literature and report of three cases. Arch Med Sci 2011; 1: 27-33.
- 2) Ryan G , Martinelli G, Kuper-Hommel M et al. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast: prognostic factors and outcomes of a study by the International Extranodal Lymphoma Study Group. Annals of Oncology 19: 233–241, 2008
- 3) Miranda RN, Aladily TN, Prince HM et al. Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma: long-term follow-up of 60 patients. Clin Oncol. 2014; 32:114-20.
- 4) Laurent C, Delas A, Gaulard P et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: two distinct clinicopathological variants with different outcomes.. Ann Oncol. 2016;27:306-14.
- 5) Jeanneret-Sozzi W, Taghian A, Epelbaum R et al. Primary breast lymphoma: patient profile, outcome and prognostic factors. A multicenter Rare Cancer Network study. BMC Cancer 2008, 8: 86
- 6) Hosein PJ, Maragulia JC, Salzberg MP et al. A multicentre study of primary breast diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. British Journal of Haematology, 2014, 165, 358–363
- 7) Yhim HO, Kim JS, Kang HJ et al. Matched-pair analysis comparing the outcomes of primary breast and nodal diffuse large B-cell lymphoma in patients treated with rituximab plus chemotherapy. Int. J. Cancer 2012; 131: 235–243
- 8) Zucca E, Conconi A, Pedrinis E et al. Nongastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. Blood 2003; 101: 2489–2495.
- 9) Martinelli G, Ryan G, Seymour JF et al. Primary follicular and marginal-zone lymphoma of the breast: clinical features, prognostic factors and outcome: a study by the International Extranodal Lymphoma Study Group. Annals of Oncology 20: 1993–1999, 2009.
- 10) Yahalom J, Illidge T, Specht L et al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma radiation Oncology Group. Int J Radiation Biol Oncol Phys 2015; 92: 11-31
- 11) Vitolo U, Seymour F, M Martelli et al. Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up: Ann Oncol 2016;
- 12) Fernando Franco Pérez, Javier Lavernia, David Aguiar-Bujanda, et al.: Primary Breast Lymphoma: Analysis of 55 Cases of the Spanish Lymphoma Oncology Group. Clinical Lymphoma, Myeloma.

11. Linfoma primitivo marginale del polmone

(Bronchial associated lymphoid tissue -BALT)

C. Chiostrini, G. Arcangeli

V Zoli, G Cimino

Radioterapia Osp S Camillo Roma, Radioterapia Osp S Maria Goretti, Latina
Ematologia Osp S camillo, Ematologia Univ Sapienza, Osp SM Goretti, Latina

Il linfoma primitivo marginale del polmone è una rara entità, rappresenta il 3.6% di tutti i linfomi extranodali e lo 0.4% di tutti i LNH, costituito per oltre il 90% da linfoma B a basso grado che origina dal tessuto linfoide delle mucose bronchiali, anche conosciuto come bronchial-associated lymphoid tissue (BALT). (1,2) L'incidenza è comunque più alta nei pazienti post-trapianto e in pazienti immunodepressi. Frequente è la localizzazione in stadio IE/IIIE, in oltre il 90% dei casi (1,2). L'imaging radiografico è aspecifico, caratterizzato dalla presenza di noduli e/o masse e/o aree di consolidamento parenchimale sia singole che multiple, captanti alla PET nel 50% dei casi. (3) Spesso si impone una diagnosi differenziale con granulomatosi, sarcoidosi, processi infettivi, neoplasie polmonari primitive o metastatiche. Il linfoma diffuso a grandi cellule B è diagnosticato in circa il 10% dei restanti casi (2). Rara ma peculiare la localizzazione polmonare da Lymphomatoid granulomatosis (4). In considerazione della rarità della diagnosi di BALT, l'atteggiamento terapeutico non è univoco, e comprende watch and wait, chirurgia, chemioterapia e/o radioterapia (5). La scelta del watch and wait, è supportata dall'ipotesi che il BALT sia una malattia a decorso indolente, caratterizzata anche da remissioni spontanee. (6). La chirurgia è correlata con una sopravvivenza a 5 e 10 anni del 80% e 70%; non sempre possibile la resezione completa di lesioni multifocali, quindi da riservare a pazienti con malattia localizzata, dove è possibile una chirurgia radicale ma di minima (7). La chemioterapia comprende regimi antraciclina-based, fludarabina-based o clorambucil. Recentemente, l'utilizzo di fludarabina-mitoxantrone è stato associato a una RC di circa 80% con PFS e OS del 71% e 100%, sebbene questi dati necessitano di ulteriori conferme (8). Inoltre, lavori recenti hanno indicato un vantaggio nella PFS con l'utilizzo di immunochemioterapia. (1,9) Il ruolo della radioterapia nel BALT si estrapola dai numerosi lavori pubblicati su casistiche eterogenee di varie localizzazioni di MALT (10,11). La dose di radioterapia soprattutto come terapia esclusiva prevede una dose di 30 Gy con frazionamento convenzionale. Nel recente studio randomizzato di Lowry, una dose 24 Gy è

indicata come standard nei linfomi a basso grado (12). Recentemente Girinsky et al hanno proposto un trattamento con 2 Gyx2 in 10 pazienti con BALT con risposta del 60% dopo un fup mediano di 56 mesi (13).

Il volume di trattamento riportato nei vari studi, consiste della lesione macroscopica con 2 cm di margine, tenendo conto dei movimenti respiratori (14,15)

TRATTAMENTO RADIOTERAPICO

Dose: 24-30 Gy

Volume: Involved Site Radiation Therapy:

GTV: la localizzazione polmonare (pre-biopsia o pre intervento o pre chemioterapia)

CTV: considerare il GTV , espandendo il CTV considerando : 1) delle incertezze dell'imaging a disposizione per una corretta definizione del GTV 3) il pattern di diffusione della malattia 4) potenziale coinvolgimento sub clinico 5) constraints delle strutture sane circostanti. (V20 del polmone)

ITV: considerare il CTV con un margine che tenga in considerazione incertezze di dimensioni, forma e posizione del CTV rispetto agli organi circostanti. (4D TC)

PTV: L'espansione del CTV (e ITV quando rilevante) deve tener conto delle incertezze del posizionamento del paziente e degli eventuali movimenti del paziente e degli organi in corso del trattamento stesso. Si consiglia un espansione non lineare, ma adattata soprattutto all' ITV e agli organi a rischio contigui

Bibliografia

- 1) Sammassimo S, Pruneri G, Andreola G et al. A retrospective international study on primary marginal zone lymphoma of the lung (BALT lymphoma) on behalf of International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG) *Hematol Oncol* 2015
- 2) Chilosi M, Poletti V, Zinzani PL. Lymphoproliferative lung disorders. *Semin Respir Crit Care Med* 2005;26:490-501.
- 3) Sirajuddin A, Raparia K, Lewis VA, et Al. Primary Pulmonary Lymphoid Lesions: Radiologic and Pathologic Findings. *Radiographics*. 2016 Jan-Feb;36(1):53-70. doi: 10.1148/rg.2016140339.
- 4) Katzenstein AL, Carrington CB, Liebow AA. Lymphomatoid granulomatosis: a clinicopathologic study of 152 cases. *Cancer* 1979;43:360-73.
- 5) Zinzani PL, Martelli M, Poletti V et al. U. Practice guidelines for the management of extranodal non-Hodgkin's lymphomas of adult non-immunodeficient patients. Part I: primary lung and mediastinal lymphomas. A project of the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica* 2008 Sep;93(9):1364-71.
- 6) Fliche M, Caprons F, Berger F et al. Primary pulmonary non-Hodgkin's lymphomas. *Histopathology* 1995; 26:529-37.
- 7) Ferraro P, Trastek VF, Adlakha H et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 2000;69:993-7.
- 8) Zinzani PL, Pellegrini C, Gandolfi L et al. Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the lung: experience with fludarabine and mitoxantrone-containing regimens. *Hematol Oncol* 2013; 31: 183–188
- 9) Zucca E, Conconi A, Laszlo D, et al. Addition of rituximab to chlorambucil produces superior event-free survival in the treatment of patients with extranodal marginal-zone B-cell lymphoma: 5-year analysis of the IELSG-19 randomized study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 565–572.
- 10) Isobe K, Kagami Y, Higuchi K et al. A multicenter phase II study of local radiation therapy for stage IEA mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas: a preliminary report from the Japan Radiation Oncology Group (JAROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69:1181-6.
- 11) Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M et al. Stage I and II MALT lymphoma: results of treatment with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50:1258-64.
- 12) Lowry L, Smith P, Qian W et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiother Oncol*. 2011;100:86-92.

- 13) Girinsky T, Paumier A, Ferme C et al. Low-Dose Radiation Treatment in Pulmonary Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma: A Plausible Approach? A Single-Institution Experience in 10 Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 ;83:385-9.
- 14) Goda JS, Gospodarowicz M, Pintilie M et al. Long-Term Outcome in Localized Extranodal Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphomas Treated With Radiotherapy. *Cancer.* 2010;116:3815-24.
- 15) Yahalom J, Illidge T, Specht L et al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma radiation Oncology Group. *Int J Radiation Biol Oncol Phys* 2015; 92: 11-31

12. Linfoma primitivo del mediastino

M G. Petrongari

M Martelli/ A Di Rocco

Radioterapia IFO, Istituto Regina Elena, Roma
Ematologia Univiversità "La Sapienza", Policlinico Umb I Roma

Identificato per la prima volta negli anni 80, il linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B (PMBCL), rappresenta meno del 3% di tutti i casi di linfoma non-Hodgkin (1). Insorge tipicamente nella popolazione giovane adulta, predilige il sesso femminile, e spesso si presenta con sindrome della vena cava superiore (2). Attualmente la terapia standard è uno schema immunochemioterapico antraciclina-based (R-CHOP, R-MACOP-B, R-DA-EPOCH) con 3-5 yrs PFS comprese tra 78-93 % (2). L'utilizzo della radioterapia adiuvante, sebbene alquanto dibattuto per la potenziale tossicità tardiva, è a tutt'oggi considerato routinario nella pratica clinica quotidiana, essendo associato a un aumento del controllo locale e a un miglior outcome, sebbene tali risultati non siano stati dimostrati da studi randomizzati (3-6). Da segnalare, inoltre, la 5-years PFS e OS del 93% e 97%, rispettivamente, ottenute con la sola chemioimmunoterapia (Da-EPOCH-R), senza l'aggiunta della radioterapia adiuvante (7) Alcuni studi hanno suggerito l'uso della PET post chemioimmunoterapia per definire una strategia terapeutica PET-based della radioterapia adiuvante (8-10) A tal proposito, è attualmente in corso lo studio internazionale multicentrico IELSG 37, con l'obiettivo di definire il ruolo della radioterapia adiuvante nei pazienti con Deauville score 1-3, che, considerati in risposta metabolica completa, vengono randomizzati a radioterapia adiuvante vs osservazione. I pazienti in risposta parziale dopo chemioimmunoterapia con Deauville score 4, sembrano avere una prognosi più favorevole dopo consolidamento con radioterapia adiuvante (30-36 Gy), (10), sebbene tale dato debba essere ancora confermato da studi prospettici randomizzati. Il miglior trattamento per i pazienti in risposta parziale con Deauville score 5 rimane ancora in discussione. Alcuni studi retrospettivi indicano lo score Deauville 5 come indice prognostico sfavorevole, candidando tali pazienti o a schemi di intensificazione con chemioterapia ad alte dosi e trapianto di cellule staminali autologhe e radioterapia adiuvante con dosi da modulare sulla base del Deauville score della PET post-autotrapianto o a radioterapia di salvataggio con dosi almeno di 40 Gy.

Negli studi che hanno impiegato la radioterapia di consolidamento, le dosi e i volumi utilizzati sono variabili: irradiazione dell'intero mediastino antero-superiore, IFRT classico, solo il residuo mediastinico (3-5, 10). .. Nello studio IELSG37, il volume di trattamento nei pazienti avviati a radioterapia adiuvante è IFRT, così come nelle linee guida dell'ILROG, volume che comprende quindi le sedi inizialmente coinvolte. (12) La dose raccomandata in pazienti in risposta metabolica completa è 30 Gy, mentre in pazienti con malattia metabolicamente attiva (DS 5) possono essere consigliate dosi > 40 Gy come radioterapia di salvataggio (12)

TRATTAMENTO RADIOTERAPICO

Dose: 30 Gy adiuvante in RC; 40-45 Gy persistenza di PET positività (Deauville score 5)

Volume: Involved Site Radiation Therapy

❖ Pazienti in CR metabolica:

GTV: localizzazioni pre chemioterapia.

CTV: GTV pre chemioterapia, adattando il CTV all'imaging post-chemioterapia, con lo scopo di ridurre l'esposizione delle strutture sane circostanti.

ITV: considerare il CTV con un margine che tenga in considerazione incertezze di dimensioni, forma e posizione del CTV rispetto agli organi circostanti. (4D TC)

PTV: L'espansione del CTV (e ITV quando rilevante) deve tener conto delle incertezze del posizionamento del paziente e degli eventuali movimenti del paziente e degli organi in corso del trattamento stesso. Si consiglia un'espansione non lineare, ma adattata soprattutto all'ITV e agli organi a rischio contigui.

❖ Pazienti con persistenza di positività metabolica/radioterapia di salvataggio

Come sopra, prevedendo un sovradosaggio di 10-15 Gy sul residuo metabolicamente attivo.

Bibliografia

- 1) The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*.1997;89:3909-3918.
- 2) Martelli M, Ferreri A, Di Rocco A, et Al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017 May;113:318-327.
- 3) De Sanctis V, Finolezzi E, Osti MF, et al. MACOP-B and Involved-Field Radiotherapy Is an Effective and Safe Therapy for Primary Mediastinal Large B Cell Lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Nov 15;72(4):1154-60.
- 4) Zinzani PL, Martelli M, Bertini M, et al. Induction chemotherapy strategies for primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a retrospective multinational study on 426 previously untreated patients. *Haematologica*.2002;87:1258-1264.
- 5) Vassilakopoulos TP, Pangalis GA, Katsigiannis A et al. Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone with or without radiotherapy in primary mediastinal large B-cell lymphoma: the emerging standard of care. *Oncologist*. 2012;17:239-49
- 6) M.W. Jackson, C.G. Rusthoven, B.L. Jones. Improved Survival With Radiation Therapy in Stage I-II Primary Mediastinal B Cell Lymphoma: A Surveillance, Epidemiology, and End Results Database Analysis. *N Engl J Med*. 2013 Apr 11;368(15):1408-16
- 7) Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma.
- 8) M. Martelli, L. Ceriani, E. Zucca [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Predicts Survival After Chemoimmunotherapy for Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: Results of the International Extranodal Lymphoma Study Group IELSG-26 Study *J Clin Oncol*. 2014 Jun 10;32(17):1769-75.
- 9) A.R. Filippi, C. Piva, F. Giunta, et Al. Radiation Therapy in Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma With Positron Emission Tomography Positivity After Rituximab Chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Oct 1;87(2):311-6.
- 10) Positron Emission Tomography/Computed Tomography Assessment After Immunochemotherapy and Irradiation Using the Lugano Classification Criteria in the IELSG-26 Study of Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma.
- 11) Ceriani L, Martelli M, Gospodarowicz MK et Al. Interobserver variability in clinical target volume delineation for primary mediastinal B-cell lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Jan 1;97(1):42-49.
- 12) Piva C, Genovesi D, Filippi AR et Al. Radiation Oncology Committee of the Italian Lymphoma Foundation (FIL). *Pract Radiat Oncol*. 2015 Nov-Dec;5(6):383-9.

- 13) Illidge T, Specht L, Yahalom J et al. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma-target definition and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014 ;89:49-58.
- 14) Lowry L, Smith P, Qian W. et Al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiother Oncol* 2011; 100: 86-92.

13. IGRT nelle localizzazioni mediastiniche da Linfoma

M. G. Petrongari

Istituto Regina Elena, Roma

Il trattamento radioterapico delle localizzazioni mediastiniche da linfoma, è particolarmente critico, per la presenza di organi a rischio contigui al target particolarmente “radiosensibili” quali le strutture cardiache e i polmoni, in quanto è riportata una stretta correlazione tra l’irradiazione mediastinica per linfoma e il rischio di complicazioni cardiovascolari, principalmente infarto del miocardio acuto (IMA) (1-5). Il movimento respiratorio può modificare significativamente la posizione del tumore nel torace e nell’addome, con possibile trattamento non necessario di tessuti normali e un eventuale sottodosaggio del volume tumorale. Soprattutto se utilizzate tecniche quali l’IMRT, che consentono di ottenere una distribuzione di dose altamente conformata e volutamente disomogenea e, in presenza di un significativo movimento d’organo, è necessario aggiungere un margine addizionale definito ITV (Internal Target Volume) al Clinical Target Volume (CTV) per assicurare una sua adeguata copertura. Il movimento respiratorio può anche causare una separazione spaziale tra il volume bersaglio e le strutture critiche normali e ciò può essere sfruttato a vantaggio del paziente. Willet et al. (6) hanno osservato che irradiando i linfomi mediastinici in inspirazione si otteneva un significativo risparmio del tessuto polmonare al confronto con l’irradiazione in respirazione libera. Tale osservazione è stata confermata più tardi in due studi che hanno riportato una riduzione del volume polmonare irradiato di circa il 25% (7,8).

Nell’ottica di ridurre le complicanze tardive senza compromettere l’eccellente esito clinico, la ricerca è indirizzata ad individuare il trattamento combinato che preveda una chemioterapia e una radioterapia minime.

Ci sono diverse tecniche per la gestione del movimento respiratorio in radioterapia (9): utilizzo di una tomografia computerizzata in quattro dimensioni (4D CT), che permette di correggere gli errori di posizionamento sistematici e di determinare l’internal margin (internal target volume [ITV]) (10-11); il paziente viene trattato in respirazione libera; dunque le radiazioni vengono somministrate impiegando un piano basato sull’internal target volume. Questo approccio consente una accurata delineazione del bersaglio grazie alla diretta visualizzazione dell’effetto su di esso della respirazione e di minimizzare la quota di tessuti normali all’interno del volume trattato (12); utilizzo di una tomografia computerizzata in quattro dimensioni e una radioterapia sincronizzata con la respirazione (gating) (13-15): il paziente respira liberamente e un sistema di rilevamento che utilizza marcatori esterni e/o interni permette di identificare le fasi del ciclo respiratorio; il paziente viene trattato in alcune fasi del ciclo; per alcuni autori, l’impianto di marcatori interni radiopachi è essenziale per

garantire l'affidabilità della tecnica, i marcatori esterni non seguendo in modo affidabile il movimento del tumore (16-17); trattamento del paziente in ispirazione profonda bloccata utilizzando uno spirometro che permette la riproducibilità del metodo; l'apnea può essere volontaria (9, 18) o provocata.

Pochissime le esperienze nel campo della radioterapia dei linfomi con controllo del respiro; in quella effettuata da Paumier et al. (19), 27 pazienti affetti da malattia di Hodgkin ascellare e/o mediastinica (al di sopra del cuore) sono stati trattati con radioterapia conformazionale in ispirazione profonda bloccata. L'apnea in ispirazione profonda era volontaria e utilizzava uno spirometro dedicato alla radioterapia (sistema Spiro Dyn'RX, Dyn'R, Muret, Francia). Il paziente veniva munito di occhiali dotati di schermo video che permettevano di visualizzare il proprio ritmo respiratorio e il volume polmonare da raggiungere durante l'ispirazione profonda. Il CTV e il PTV sono stati delineati secondo le raccomandazioni dell'EORTC per la radioterapia involved-node (20).

Sono stati delineati i seguenti organi a rischio: cuore, polmoni, midollo spinale, origine delle arterie coronarie (definite come i primi tre centimetri dell'aorta ascendente) e ghiandole mammarie.

La dose mediana prescritta è stata di 30.6 Gy (20-40 Gy), in cinque sessioni di 1,8 o 2 Gy a settimana; la durata mediana del trattamento è stata di 23 giorni (13-35).

La dose media e la V20 per i polmoni sono state rispettivamente 9,7 Gy (5,4-16 Gy, 2 Gy) e il 21% (0-45 %), valori moderati in rapporto ai vincoli consentiti (40). Il volume polmonare totale mediano è stato di 2.307 centimetri cubici (1679-4200) nella respirazione libera e 4.247 centimetri cubici (1941-6557) nell'ispirazione profonda bloccata, che corrispondeva ad un aumento del 61 % (14-120 %) in rapporto alla respirazione corrente. La V30 del cuore e la dose media all'origine delle arterie coronarie è stata particolarmente bassa, rispettivamente, 2% (0-36 %) e 26,6 Gy (7,4-29,4 Gy). Il follow-up è stato di 38 mesi (7-70), la probabilità di sopravvivenza libera da progressione a tre anni e la probabilità di sopravvivenza globale a tre anni sono state rispettivamente il 96% (intervallo di confidenza al 95%: 79-99%) e il 95% (range IC 95% : 75-99%) .

C'è stato un caso di polmonite grado 3 nel volume irradiato in un paziente che aveva ricevuto quattro cicli di adriamicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina e in cui la dose media e la V20 erano per i polmoni, rispettivamente dell'8,3% e del 30%. La polmonite è completamente regredita sotto corticosteroidi. In una serie di 22 pazienti con HL, Haznar et al, riportano un vantaggio significativo sulla dose al cuore e al polmone con l'utilizzo di DIBH, soprattutto in caso di localizzazione al mediastino superiore (21,22).

In generale, diversi autori riportano le seguenti considerazioni in favore della tecnica in respiro profondo bloccato: l'ispirazione profonda offre due vantaggi geometrici rispetto alla respirazione corrente: in primo luogo, i polmoni hanno un volume più grande rispetto a quello nella respirazione

libera (nello studio, si osservava un aumento del volume polmonare di circa il 60%, dato coerente con i risultati dello studio STIC [23]), la qual cosa ha comportato un miglioramento degli istogrammi dose-volume (24); in secondo luogo, il cuore e le arterie coronarie vengono spinte verso il basso, e ciò può limitare la loro irradiazione, soprattutto nel caso del trattamento di una massa del mediastino antero-superiore; utilizzando la sincronizzazione respiratoria, alcuni autori sostengono che pur essendo i marcatori esterni correlati con la fase del ciclo respiratorio, non lo siano in maniera riproducibile con il movimento interno del tumore (16-17); questa osservazione renderebbe necessario l'impiego di fiducial radiopachi nel bersaglio, procedura particolarmente difficile da attuare nella malattia di Hodgkin dove la massa mediastinica è in generale in risposta quasi completa dopo chemioterapia. Inoltre, l'eliminazione completa del movimento respiratorio fa sparire gli artefatti respiratori dalla pianificazione TC e ponderare le incertezze di distribuzione relative al movimento durante l'irraggiamento (effetto blurring)(25). Sebbene la fase di preparazione sia più lunga (formazione del paziente per utilizzare lo spirometro e gli occhiali video), le sessioni di trattamento hanno una durata abbastanza ragionevole con equipe addestrate che praticano di routine questa tecnica (compreso il tempo di imaging portale circa 20 minuti a seduta). Nel caso in cui venga utilizzata l'IMRT e l'inspirazione profonda bloccata, al vantaggio geometrico dell'inspirazione profonda (aumento del volume polmonare e pressione verso il basso del cuore) si aggiungerebbe l'eliminazione dell'incertezza della distribuzione della dose legata al movimento simultaneo del bersaglio e delle lamelle del collimatore (scopertura del volume bersaglio che "gioca a nascondino" con le lamelle).

Bibliografia

- 1) Cosset J.M, Henry-Amar M, Pellae-Cosset B. et al. Pericarditis and myocardial infarctions after Hodgkin's disease therapy Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;21:447-9.
- 2) Boivin JK, Hutchison GB, Lubin JH et al. Coronary artery disease mortality in patients treated for Hodgkin's disease. Cancer 1992;69:1241-47.
- 3) Hancock SL, Donaldson SS, Hoppe RT. Cardiac disease following treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents. J Clin Oncol 1993;11:1208-1215.
- 4) Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. JAMA 1993;270:1949-55.
- 5) Eriksson F, Gagliardi G, Liedberg A. et Al. Long term cardiac mortality following radiation therapy for Hodgkin's disease: Analysis with the relative seriality model. Radiother Oncol 2000;32:153-62.
- 6) Willet CG, Linggood RM, Stracher MA et al. The effect of the respiratory cycle on mediastinal and lung dimensions in Hodgkin's disease. Implications for radiotherapy gated to respiration. Cancer 1987;60:1232-1237.
- 7) Stromberg JS, Sharpe MB, Kim LH et al. Active breathing control (ABC) for Hodgkin's disease: reduction in normal tissue irradiation with deep inspiration and implications for treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48:797-806.
- 8) Claude L, Malet C, Pommier P et al. Active breathing control for Hodgkin's disease in childhood and adolescence: feasibility, advantages, and limits. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;67:1470-75.
- 9) Mah D, Hanley J, Rosenzweig KE, et al. Technical aspects of the deep inspiration breath-hold technique in the treatment of thoracic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48:1175-1185.
- 10) Rietzel E, Liu AK, Doppke KP et al. Design of 4D treatment planning target volumes. Int J radiat Oncol Biol Phys 2006;66:287-95.
- 11) Van der Geld YG, Lagerwaard FJ, van Sornsens de Koste JR et al. Reproducibility of target volumes generated using uncoached 4-dimensional CT scans for peripheral lung cancer. Radiat Oncol 2006; 1:43.
- 12) Sonke JJ, Zijp L, Remeijer P et al. Respiratory correlated cone beam CT. Med Phys 2005;32:1176-1186
- 13) Giraud P, Reboul F, Clippe S et al. La radiothérapie asservie à la respiration: techniques actuelles et bénéfices attendus. Cancer Radiother 2003;7:15s-25s.
- 14) Simon L, Giraud P, Sevois V, Rosenwald JC. Etude comparative et mise en oeuvre clinique de deux systèmes de radiothérapie asservie à la respiration: bénéfice dosimétrique pour le traitement du cancer du poumon. Cancer Radiother 2006;10:370-6.

- 15) Giraud P, Simon L, Saliou M et al. La radiothérapie asservie à la respiration: la radiothérapie 4D. *Bull Cancer* 2005;92:83-9.
- 16) Korreman SS, Juhler-Nottrup T, Boyer AL. Respiratory gated beam delivery cannot facilitate margin reduction, unless combined with respiratory correlated image guidance. *Radiother Oncol* 2008;86:61-8
- 17) Verellen D, De Ridder M, Linthout N et al. Innovations in image-guided radiotherapy. *Nat Rev Cancer* 2007;7:949-60.
- 18) Garcia R, Oozeer R, Le Thanh H et al. Radiothérapie des cancer du poumon: blocage en inspiration sous contrôle spirométrique. *Cancer Radiother* 2002;6:30-8.
- 19) Paumier A, Bakkour M, Ghalibafian M et al. Optimisation de la radiothérapie involved-node grâce à l'inspiration profonde bloquée dans la maladie de Hodgkin. *Cancer Radiother* 2012;16:85-90.
- 20) Girinsky T, van der Maazen R, Specht L, et al. Involved-node radiotherapy (INRT) in patients with early Hodgkin lymphoma: concepts and guidelines. *Radiother Oncol* 2006;79:270-7.
- 21) Petersen PM, Aznar MC, Berthelsen AK et al. Prospective phase II trial of image-guided radiotherapy in Hodgkin lymphoma: Benefit of deep inspiration breath-hold *Acta Oncol*; 2015; 54: 60-66
- 22) Aznar MC, Maraldo MV, Schut DA et al. Minimizing Late Effects for Patients With Mediastinal Hodgkin Lymphoma: Deep Inspiration Breath-Hold, IMRT, or Both? *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 2015; 92: 169-174
- 23) Giraud P, Djadi-Prat J, Morvan E, et al. Dosimetric and clinical benefits of respiratory-gated radiotherapy for lung and breast cancers: results of the STIC 2003. *Cancer Radiother* 2012 Jul-Aug;16(4):272-81
- 24) Bruzzaniti V, Abate A, Pinnarò P, et al. Dosimetric and clinical advantages of deep inspiration breath-hold (DIBH) during radiotherapy of breast cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2013 Nov 7;32:88.
- 25) Bortfeld T, Jiang SB, Rietzel E. Effects of motion on the total dose distribution. *Semin Radiat Oncol* 2004;14:41-51.

14. LINFOMA GASTRICO MALT (Gastric MALT Lymphoma- GML)

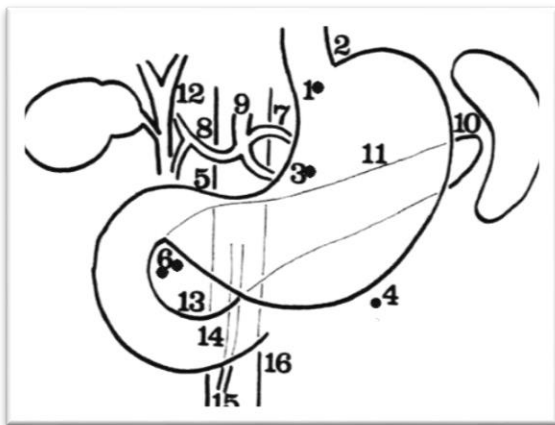
C. Chiostrini

A. Andriani

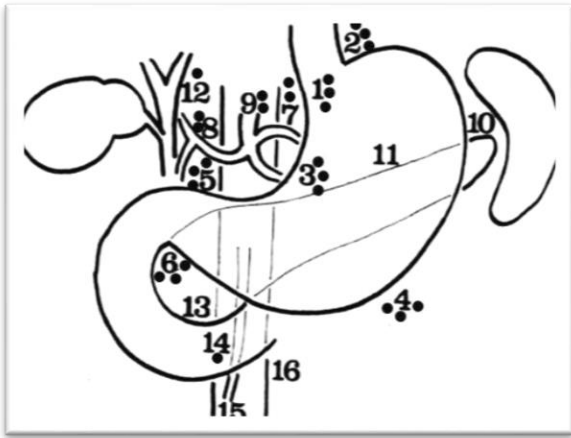
Radioterapia, Ospedale San Camillo.
Ematologia, Ospedale F. Spaziani, Frosinone.

Il linfoma gastrico MALT è associato in > 90% dei casi a infezione da *Helicobacter Pylori*, e la terapia di I linea è l'associazione tra inibitori della pompa protonica e antibiotici per eradicare l'HP (13-18). La radioterapia è riservata ai pz non responsivi alla terapia eradicante, o nei pz HP negativi, ed è associata a percentuali di controllo locale intorno al 99% e sopravvivenza a 10 anni libera da recidive del 92% (13-18). Nel MALT gastrico, la diffusione linfonodale è stata riscontrata in circa il 24% dei pazienti, e limitata quasi esclusivamente ai linfonodi perigastrici (13-18).

Il volume di trattamento radioterapico nel PGL comprenderà lo stomaco per intero e i soli linfonodi perigastrici. Da valutare l'inclusione di stazioni linfonodali limitrofe se considerate patologiche alla stadiazione dell'esordio o sulla base della localizzazione gastrica o della entità di infiltrazione parietale (26,27). La sola localizzazione antrale è associata ad un basso rischio di localizzazione linfonodale, che è del 70% se coinvolto l'intero stomaco (27). Inoltre, rara la disseminazione linfonodale se il linfoma è limitato solo alla mucosa, mentre è del 60% se è coinvolta la muscolaris mucosae o la sierosa (27).



PG-DLBCL localizzazione mucosa e muscolaris mucosae



PG-DLBCL localizzazione sierosa e/o organi adiacenti

Un piano di cura ottimale, con massima dose al target e minima dose possibile agli OAR può essere ottenuto con le convenzionali tecniche 3D-conformazionali o IMRT (26,28,29)

Riguardo le dosi, nel PGDLBCL 30 Gy rappresenta la dose utilizzata nella maggior parte degli studi nel setting adiuvante, mentre nel MALT 24 Gy -30 Gy nel setting curativo. (30,31).

Dose: PGDLBCL 30 Gy, MALT 24-30 Gy

Volume: Involved Site Radiation Therapy (ISRT)

GTV: lesione gastrica e/o localizzazioni linfonodali positivi pre chemioterapia

CTV: se lesione gastrica isolata: intero stomaco e linfonodi perigastrici. Linfonodi locoregionali solo se coinvolti, non è standard l'irradiazione profilattica di linfonodi loco-regionali non coinvolti all'esordio

ITV: è definito con tecniche 4D TC o con utilizzo di fluoroscopia per registrare i movimenti del viscere nel corso della respirazione.

PTV: L'espansione del CTV (e ITV quando rilevante) deve tener conto delle incertezze del posizionamento del paziente e degli eventuali movimenti del paziente e degli organi in corso del trattamento stesso. Si consiglia un espansione non lineare, ma adattata soprattutto all' ITV e agli organi a rischio contigui.

TABLE 1: Comparison of Ann Arbor, Lugano, and Paris (TNM) classification systems.

	Ann Arbor staging system	Lugano classification	Paris classification (TNM)	Lymphoma extension
IE1	Confined to mucosa, submucosa	Stage I	T1-T3N0M0	Confined to GI tract (mucosa, submucosa, muscularis propria, and serosa)
IE2	Confined to the stomach, invasion of the muscularis and/or serosa			
IIE1	Involvement of the stomach and contiguous lymph nodes	Stage II II1: local nodal involvement II2: distant nodal involvement	T1-T3N1M0 T1-T3N2M0	Extending into the abdomen Perigastric lymph nodes More distant regional lymph nodes
IIE2	Involvement of the stomach and noncontiguous subdiaphragmatic lymph nodes			
IIIE	Involvement of the stomach and lymph nodes on both sides of the diaphragm	Stage III	T4N0M0	Penetrating of serosa and adjacent organs
			T1-T4N3M0	Lymph nodes on both sides of the diaphragm
IVE	Hematogenous spread	Stage IV	T1-T4N0-N3M1	Distant metastasis (e.g., bone marrow)

Tab.1: sistemi di classificazione per il PGL

Bibliografia

- 1) Yinting C., Yanzhu C., Shaojie C.: Primary Gastrointestinal Lymphoma. A Retrospective Multicenter Clinical Study of 415 Cases in Chinese Province of Guangdong and a Systematic Review Containing 5075 Chinese Patients. *Medicine* 2015, 94(47):e2119).
- 2) Ferreri AJ, Montalban C. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the stomach. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 63:65-71.
- 3) Rohatiner A, d'Amore F, Coiffier B, et al.: Report on a works hopconvened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. *Ann. Oncol.* 1994; 5(5): 397-400.8
- 4) Gobbi PG, Dionigi P, Barbieri F, et al.: The role of surgery in the multimodal treatment of primary gastric non Hodgkin's lymphomas. A report of 76 cases and review of the literature. *Cancer* 1990; 65: 2528-36.
- 5) Shannon EM, MacQueen JT, Miller JM.: Management of Primary Gastrointestinal Non-Hodgkin Lymphomas: a Population-Based Survival Analysis. *J Gastrointest Surg* (2016) 20:1141-1149.
- 6) Prouet P, Giri S, Wiedower E: Addition of Rituximab to Chemotherapy Reduced the Rate of Surgery for Gastric-DLBCL Without Increasing Early Mortality. *Anticancer Res.* 2017 Feb;37(2):813-817.
- 7) Delamaina MT, Da Silvab MG, Martins Mirandaa EC. Age-adjusted international prognostic index is a predictor of survival in gastric diffuse B-cell non-Hodgkin lymphoma patients. *rev bras hematol hemoter.* 2016; 38(3): 247-251
- 8) Koch P, Probst A, Berdel WE, et al.: Treatment results in localized primary gastric lymphoma: data of patients registered within the German Multicenter Study (GIT NHL 02/96). *J Clin Oncol* 2005; 23: 7050-59.
- 9) Martinelli G., Gigli F., Calabrese. Early stage gastric diffuse large B-cell lymphomas: results of a randomised trial comparing chemotherapy alone versus chemotherapy + involved field radiotherapy. *Leukemia & Lymphoma*, June 2009; 50(6): 925-931
- 10) Aleman BM, Haas RL, van der Maazen RW.: Role of radiotherapy in the treatment of lymphomas of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010 Feb;24(1):27-34
- 10) Santos LVD, Lima J, Lima CSP, Sasse AD. Is there a role for consolidative radiotherapy in the treatment of aggressive and localized non-Hodgkin lymphoma? A systematic review with meta-analysis. *BMC Cancer.* 2012;12(1):288.
- 11) Qiwen Li, Wei Li, Liang Wang. Consolidation Radiotherapy in Stage IE- IIE, Non-Bulky Primary Gastric Diffuse Large BCell Lymphoma with Post-Chemotherapy Complete Remission. *PLOS ONE* DOI:10.1371/journal.pone.0133469 July 20, 2015
- 12) Goda JS, Gospodarowicz M, Pintilie M, et al.: Long-term outcome in localized extranodal mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas treated with radiotherapy. *Cancer* 2010;116:3815e3824.

- 13) Fung CY, Grossbard ML, Linggood RM, et al.: Mucosa associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach: long term outcome after local treatment. *Cancer* 1999, 85:9-17,
- 14) Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, et al.: Localized mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy has excellent clinical outcome. *J Clin Oncol* 2003, 21:4157-4164
- 15) Liu H, Ruskon-Foruimestraux A, Lavergne-Slove A, et al.: Resistance of T(11;18) positive gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma to *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Lancet* 2001, 357:39-40
- 16) Liu H, Ye H, Ruskone-Foruimestraux A, et al.: T(11;18) is a marker for all a stage gastric MALT lymphoma that will not respond to *H. pylori* eradication. *Gastroenterology* 2002; 122: 1286-1294
- 17) Park W, Chang SK, Yang WI, et al.: Rationale for radiotherapy as a treatment modality in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58: 1480e1486.
- 18) Schizas D, Ntanasis-Stathopoulos I, Tsilimigras DI. The Role of Endoscopic Ultrasound in the Diagnosis and Management of Primary Gastric Lymphoma. *Gastroenterol Res Pract.* 2017;2017:2397430
- 19) Zullo A, Hassan C, Ridola L, et Al. Gastric MALT lymphoma: old and new insights. *Ann Gastroenterol.* 2014;27(1):27-33. Review. PMID: 24714739
- 20) Andriani A, Miedico A, Tedeschi L, et Al. Management and long-term follow-up of early stage *H. pylori*-associated gastric MALT-lymphoma in clinical practice: an Italian, multicentre study. *Dig Liver Dis.* 2009 Jul;41(7):467-73.
- 21) Andriani A, Zullo A, Di Raimondo F. Clinical and endoscopic presentation of primary gastric lymphoma: a multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Mar 15;23(6):721-6.
- 22) Zullo A, Hassan C, Andriani A. Treatment of low-grade gastric MALT-lymphoma unresponsive to *Helicobacter pylori* therapy: a pooled-data analysis. *Med Oncol.* 2010 Jun;27(2):291-5.
- 23) Zullo A, Hassan C, Andriani A, et Al. Primary low-grade and high-grade gastric MALT-lymphoma presentation. *J Clin Gastroenterol.* 2010 May-Jun;44(5):340-4.
- 24) Zullo A, Hassan C, Cristofari F, et Al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on early stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010 Feb;8(2):105-10.
- 25) Della Bianca C., Hunt M., Furhang E., et Al. Radiation Treatment Planning Techniques For Lymphoma Of The Stomach *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 2005, Vol. 62, No. 3, pp. 745–751
- 26) Zhang X., Wang P., Zhao L.: Risk factors and patterns of lymph node involvement in primary gastric large B-cell lymphoma: implications for target definition. *OncoTargets_and Therapy* 2016; 9:4757–4762.
- 27) Matoba M, Oota K, Toyoda I. Usefulness of 4D-CT for Radiation Treatment Planning of Gastric MZBCL/MALT. *J Radiat Res.* 2012;53(2):333-7.
- 28) Liu X., Fang H., Yuan Tian Y. Intensity Modulated Radiation Therapy for Early-Stage Primary Gastric Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Dosimetric Analysis, Clinical Outcome, and Quality of Life. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 2016, Vol. 95, No. 2, pp. 712e720

- 29) Yahalom J, Illidge T, Specht L et al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma radiation Oncology Group. *Int J Radiation Biol Oncol Phys* 2015; 92: 11-31.
- 30) Lowry L, Smith P, Qian W, et Al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiother Oncol*. 2011 Jul;100(1):86-92.
- 31) Ferreri AJ, Govi S, Raderer M, et Al. Helicobacter pylori eradication as exclusive treatment for limited-stage gastric diffuse large B-cell lymphoma: results of a multicenter phase 2 trial. *Blood*. 2012 Nov 1;120(18):3858-60. doi: 10.1182/blood-2012-06-438424. PMID: 23118214

15. Il Linfoma Testicolare Primitivo

Primary Testicular Lymphoma (PTL)

R. Santoni, C. Greco, PM. Bianchi, D. Di Cristino

O Annibali

Radioterapia, PTV, Roma; Univ Campus Biomedico; Radioterapia Osp SS Trinità, Sora
Ematologia, Università Campus Biomedico, Roma

Il Linfoma Testicolare Primitivo (PTL) costituisce l'1-2% di tutti i linfomi non-Hodgkin. (1) Ha un'incidenza stimata di 0,26/100.000 per anno e rappresenta circa il 5% delle neoplasie testicolari. Il PTL insorge in pazienti con età maggiore di 50 anni con un picco fra i 60 e gli 80 anni, mentre in pazienti HIV positivi l'età mediana di insorgenza è 36 anni. In oltre il 90% si tratta di una istologia diffuso a grandi cellule B (2). Recentemente è stata riportata una rara entità, il Linfoma follicolare pediatrico del testicolo e sono stati descritti casi di linfoma follicolare del testicolo anche in pazienti adulti (3,4) Come in tutte le altre situazioni in cui si sospetta una neoplasia testicolare, l'opzione primaria per la corretta diagnosi è rappresentata dalla chirurgia. L'orchietomia consente la rimozione del tumore dal così detto "sito santuario", migliorando il controllo locale e di ottenere informazioni sul grado e il sottotipo istologico. La maggior parte di pazienti (60%-80%) presenta una patologia al I/II stadio; i pazienti al III-IV stadio sono considerati, e quindi trattati, come pazienti con DLBCL diffuso con coinvolgimento secondario del/i testicolo, essendo difficoltoso distinguere tra le due entità. (1,5). La particolare caratteristica del PTL è il continuo pattern temporale della recidiva, fino ad oltre 15 anni dalla diagnosi; inoltre alla recidiva, il PTL ha una spiccata tendenza a diffondere in siti extranodali tra cui il Sistema Nervoso Centrale (SNC) (6-16%), la cute (0-35%), l'anello del Waldeyer (56%), il polmone, la pleura e tessuti molli e soprattutto, al testicolo controlaterale, che si verifica nel 5-35% dei pazienti (1,6). In una serie di 373 pazienti i siti più comuni di recidiva sono stati: CNS (5 e 10 anni il rischio di recidiva del SNC 20% e il 35%) e il testicolo controlaterale (15% a 3 anni, il 40% a 15 anni) in pazienti non trattati con profilassi radioterapica scrotale (7).

Serie storiche riportano una PFS-5yrs del 47% -59% con chemioterapia antraciclina-based, radioterapia e terapia intratecale (8,9). In particolare, la radioterapia scrotale è associata ad una riduzione delle recidive al testicolo controlaterale (35% senza RT vs 0-10% con RT) e a migliore outcome (10). Nel recente studio IELSG-10, 53 pazienti con PTL al I e II stadio, sottoposti a 6-8 cicli di rituximab + CHOP21, quattro somministrazioni intratecali di metotrexate e radioterapia scrotale (30 Gy) +/- linfonodi regionali (30-36 Gy) per i pazienti al II stadio, hanno presentato, dopo un follow-up mediano di 65 mesi, una PFS a 5 anni e la OS del 74% e dell'85%, rispettivamente (11). Attualmente, negli stadi I e II, la terapia combinata R-CHOPx6 associata alla somministrazione di metotrexate intratecale o sistemico e la radioterapia testicolare è considerata la terapia standard. (1,11, 12) In particolare, l'irradiazione scrotale profilattica al testicolo controlaterale (o anche del testicolo affetto, se non rimosso chirurgicamente) è associata ad un miglior controllo locale e a un aumento

significativo dell'OS e della PFS, sebbene dati del SEER hanno mostrato che solo il 30%-40% dei pazienti con PTL hanno ricevuto RT profilattica sul testicolo controlaterale. (7,8,11) Il Volume target è l'intero scroto, dalla porzione iniziale del funicolo spermatico fino al bordo più craniale dell'epididimo, comprendendo anche la tunica albuginea (10). La cute dello scroto è raramente interessata e quindi non deve necessariamente inclusa nel CTV, a meno di iniziale invasione e quindi di necessità di posizionamento di un bolus (10). L'irradiazione profilattica dei linfonodi loco-regionali (pelvici e/o para-aortici) non è raccomandata nel PTL stadio IE. (1,10,11) Nello stadio IIE, sebbene scarsi i dati a disposizione, non è consigliabile nei pazienti che ottengono una RC metabolica (1,11) La dose di RT utilizzata è 25-30 Gy (frazionamento 1.5-2 Gy) (10,11) Negli stadi avanzati III-IV la strategia terapeutica è la medesima ma con scarsi risultati. Data l'alta incidenza di recidiva al testicolo controlaterale (oltre il 50%), l'irradiazione scrotale profilattica è consigliata, sebbene alcuni la propongono solo per pazienti sintomatici o in caso di patologia bulky (5,6,10).

TRATTAMENTO RADIOTERAPICO

Dose: 25-30 Gy (2Gy/die o 1.5 Gy/die)

Volume: Involved Site Radiation Therapy (ISRT)

GTV: il testicolo affetto se non rimosso chirurgicamente, la localizzazione nodale/i pre-chemioterapia (linfonodi positivi alla PET e/o TC con mdc)

CTV: Stadio IE: scroto (tunica albuginea, la parte iniziale del canale spermatico fino al fine del limite craniale dell'epididimo devono essere compresi nel CTV, non la cute scrotale, a meno di invasione cutanea).

Stadio IIE: scroto e in caso di linfonodi affetti all'esordio, considerare il GTV pre-chemioterapia, adattando il CTV all'imaging post-chemioterapia, con lo scopo di ridurre l'esposizione delle strutture sane circostanti (es muscoli, reni, intestino, vescica) che se non chiaramente coinvolte ma soltanto depiazzate, non dovrebbero essere incluse nel CTV. Se sono coinvolti distinti gruppi linfonodali, questi possono essere compresi in un unico volume di trattamento, o con campi separati se più distanti di 5 cm.

PTV: L'espansione del CTV (e ITV quando rilevante) deve tener conto delle incertezze del posizionamento del paziente e degli eventuali movimenti del paziente e degli organi in corso del trattamento stesso. Si consiglia un'espansione non lineare, ma adattata soprattutto all'ITV (quando rilevante) e agli organi a rischio contigui.

Set-up: il paziente dovrebbe essere in posizione supina, con gli arti inferiori divaricati (posizione frog-leg) e con il pene sollevato e immobilizzato sulla parete addominale, in modo da scoprire lo scroto.



Bibliografia

- 1) Cheah CY, Wirth A and Seymour JF. Primary testicular lymphoma. *Blood* 2014; 123: 486-493
- 2) Ferry JA, Harris NL, Young RH et al. Malignant lymphoma of the testis, epididymis, and spermatic cord. A clinicopathologic study of 69 cases with immunophenotypic analysis. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 376-390.
- 3) Finn LS, Viswanatha DS, Belasco JB, et al. Primary follicular lymphoma of the testis in childhood. *Cancer*. 1999;85(7):1626-1635.
- 4) Heller KN, Teruya-Feldstein J, La Quaglia MP, et Al. Primary follicular lymphoma of the testis: excellent outcome following surgical resection without adjuvant chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004;26(2):104-107.
- 5) Touroutoglou N, Dimopoulos MA, Younes A, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the testis. Testicular lymphoma: late relapses and poor outcome despite doxorubicin-based therapy. *J Clin Oncol*. 1995;13:1361-7
- 6) Vitolo U, Ferreri AJ, Zucca E. Primary testicular lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;65:183-89.
- 7) Zucca E, Conconi A, Mughal TI, et al. Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21:20-27.
- 8) Zouhair A, Weber D, Belkacemi Y, et al. Outcome and patterns of failure in testicular lymphoma: A multicenter rare cancer network study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;52:652-6.
- 9) Mazloomi A, Fowler N, Jeffrey L et al. Outcome of patients with diffuse large B-cell Lymphoma of the testis by era of treatment: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Leuk Lymph* 2010; 51: 1217-1224.
- 10) Brouwer CL, Wiesendanger WE, van der Hulst PC et al. . Scrotal Irradiation in Primary Testicular Lymphoma: Review of the Literature and In Silico Planning Comparative Study. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 2013; 85: 298-308.
- 11) Vitolo U, Chiappella A, Ferreri AJM et al. First-Line Treatment for Primary Testicular Diffuse Large B-Cell Lymphoma With Rituximab-CHOP, CNS Prophylaxis, and Contralateral Testis Irradiation: Final Results of an International Phase II trial. *J Clin Oncol* 2011; 29:2766-277.
- 12) Gundrum JD, Mathiason MA, Moore DB, Go RS. Primary testicular diffuse large B-cell lymphoma: a population-based study on the incidence, natural history, and survival comparison with primary nodal counterpart before and after the introduction of rituximab. *J Clin Oncol*. 2009; 27(31):5227-5232.
- 13) Yahalom J, Illidge T, Specht L et al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma radiation Oncology Group. *Int J Radiation Biol Oncol Phys* 2015; 92: 11-31
- 14) Vitolo U, Seymour F, M Martelli et al. Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up: *Ann Oncol* 2016;

16. Linfoma primitivo dell' Osso **(Primary Bone Lymphoma)**

M Carcaterra

M Montanaro

Radioterapia Os Belcolle, Viterbo
Ematologia Osp Belcolle, Viterbo

La diagnosi di linfoma primitivo dell'osso, in accordo con la definizione del WHO, è basata sul riscontro di una singola o multiple localizzazioni scheletriche senza coinvolgimento dei visceri o dei linfonodi loco regionali(1). Nel 3-10% dei casi, il linfoma primitivo dell'osso si presenta come malattia multifocale scheletrica, senza coinvolgimento nodale e/o viscerale, condizione definita come "linfoma multifocale dell'osso" o "linfoma poliosteotico", condizione questa che è importante distinguere dalla/e localizzazione/i ossea da linfoma sistemico, perché caratterizzata da una migliore prognosi rispetto a quest'ultimo (2). Nel caso di linfoma disseminato con coinvolgimento scheletrico, quest'ultimo rappresenta un coinvolgimento sistemico extra-nodale di un linfoma IV stadio, sebbene tale distinzione non sia sempre possibile. (3) Il linfoma primitivo dell'osso rappresenta circa il 3-7%% dei tumori primitivi dell'osso, meno del 5% dei linfomi primitivi extranodali e circa 1-2% dei linfomi non hodgkin dell'adulto (4). Predilige le localizzazioni a livello del femore, delle vertebre e bacino, eta' sopra i 50 anni ed è nel 90% dei casi un DLBCL (4). Sintomatologia dolorosa è il principale sintomo d'esordio (80%-95%) e nel 16% dei casi la malattia si manifesta con sintomi da compressione midollare. (3) Le lesioni sono più spesso litiche, ma possono essere anche osteoblastiche o miste (5). Fratture patologiche sono presenti nel 10-15 % dei pazienti e sono associate con una peggiore sopravvivenza (6). La stabilizzazione chirurgica di tali lesioni non modifica la prognosi, e dovrebbe essere eseguita solo se non compromette il timing di inizio della chemioterapia. Anche l'esecuzione anticipata della radioterapia non modifica la prognosi rispetto alla sequenza standard di chemioterapia e radioterapia adiuvante. L'istologia è nel 80% dei casi DLBCL. La RM rappresenta l'imaging più appropriato per una corretta definizione dell'estensione della malattia scheletrica, mentre la PET si rivela utile per la corretta stadiazione e/o definizione della malattia scheletrica primitiva o secondaria (7, 8) La valutazione della risposta sia con imaging tradizionale (RM e/o TC) che con la PET, pone alcuni problemi per la persistenza di alterazioni scheletriche post chemio e/o radioterapia di non facile interpretazione. (3) La stadiazione di Ann Arbor del linfoma primitivo dell'osso presenta alcune limitazioni, per cui IELSG ha recentemente proposto una stadiazione "ad hoc" : Stadio IE: lesione scheletrica singola, stadio IIE: lesione singola scheletrica più linfadenopatie regionali, stadio IVE: linfoma poliosteotico, stadio IV: linfoma disseminato IV stadio con anche localizzazioni scheletriche (3). Sebbene proposta da alcuni autori, considerato che le percentuali di disseminazioni al SNC sono comprese tra 2% e 5%, attualmente non è raccomandata la profilassi del

SNC, che è però da valutare in pazienti con localizzazioni scheletriche particolari quali il basicranio e le vertebre. (9, 2) Da sottolineare infine l'opportunità di monitorare nel follow-up questi pazienti per il rischio di fratture tardive, comparsa di dolore cronico e alterazioni funzionali(6).

Stadiazione del Linfoma Primitivo Osseo		
IELSG	ANN ARBOR	Estensione di malattia
IE	IE	Lesione singola
IIE	IIE	Lesione singola + linfadenopatia
IVE	IV	Più lesioni nello stesso osso o disseminato solo a livello scheletrico (poliosteotico)
IV	IV	Diffuso osseo ed extra-osseo

Elementi diagnostici

L'aspetto radiologico è indicativo di una lesione maligna ma non presenta caratteri semeiologici tipici.

Lesioni osteolitiche ma possibili anche forme miste

Aspetto "permeativo" con lunghe zone di transizione

La corticale spesso mostra dei buchi che corrono paralleli all'asse lungo



Linfoma primitivo dell'osso DLBCL stadio IE/IE

La chirurgia ha solo un ruolo diagnostico e di eventuale stabilizzazione di fratture o lesioni a rischio di frattura, ma non ha nessun ruolo terapeutico. Fino al 1960, il trattamento di elezione era la radioterapia esclusiva, caratterizzata da soddisfacente controllo locale, ma alte percentuali di recidive sistemiche, con una sopravvivenza globale a 5 e 10 anni del 58% e 53%, rispettivamente.

Successivamente, in una casistica di 82 pazienti, la OS a 5 anni è stata del 95% con chemioradioterapia rispetto al 70% con radioterapia esclusiva e 81% con chemioterapia esclusiva (10). Quindi approccio combinato si configura come la terapia standard, soprattutto con chemioterapia antraciclina-based (epoca pre-rituximab)(9). Non sono riportate differenze significative riguardo la dose di RT utilizzata (> 36 Gy vs < 36 Gy) e il volume radioterapico utilizzato (irradiazione totale vs parziale dell'osso), mentre in alcune casistiche risultati di migliore OS sono associati con dosi > 40 Gy. (9,11,12). L'introduzione della chemioimmunoterapia con/senza radioterapia, è associata a OS 5-yrs compresa tra 88% e 95% (13-18). Attualmente, la terapia standard nei linfomi primitivi dell'osso stadio IE/IE, è rappresentata da chemioterapia antraciclina-based (+-rituximab) e radioterapia adiuvante. Riguardo il volume di trattamento radioterapico, sebbene in passato sia stata utilizzata anche l'irradiazione dell'intero segmento scheletrico, dati recenti suggeriscono l'irradiazione della sola lesione scheletrica (GTV pre chemioterapia) con 1 cm di margine se l'individuazione della lesione è stata eseguita con RM e/o PET e programmata una radioterapia 3D o con margini di 3-5 cm se la lesione scheletrica è stata definita con sistemi di imaging non ottimali e se viene utilizzata una tecnica 2D per il trattamento radioterapico (3, 12, 19). Sebbene alcuni studi abbiano evidenziato un miglior controllo locale con dosi di RT > a 40 Gy, in casistiche più recenti non sembra che ci siano differenze sul controllo locale e sulla sopravvivenza con dosi superiori a 30-36 Gy (9, 11, 12, 19, 20)

Linfoma DLBCL poliosteotico

(Polyostotic Lymphoma)

Il linfoma poliosteotico è caratterizzato dalla presenza di coinvolgimento multifocale dello scheletro, senza coinvolgimento linfonodale e/o di altri organi (3). La chemioimmunoterapia antracilina based (come per i DLBCL in stadio avanzato) è la terapia standard con risposte globali del 92% e 5-yrs OS e PFS 75% e 57%, rispettivamente. L'aggiunta della radioterapia adiuvante è stata associata ad un miglioramento della OS. (21)

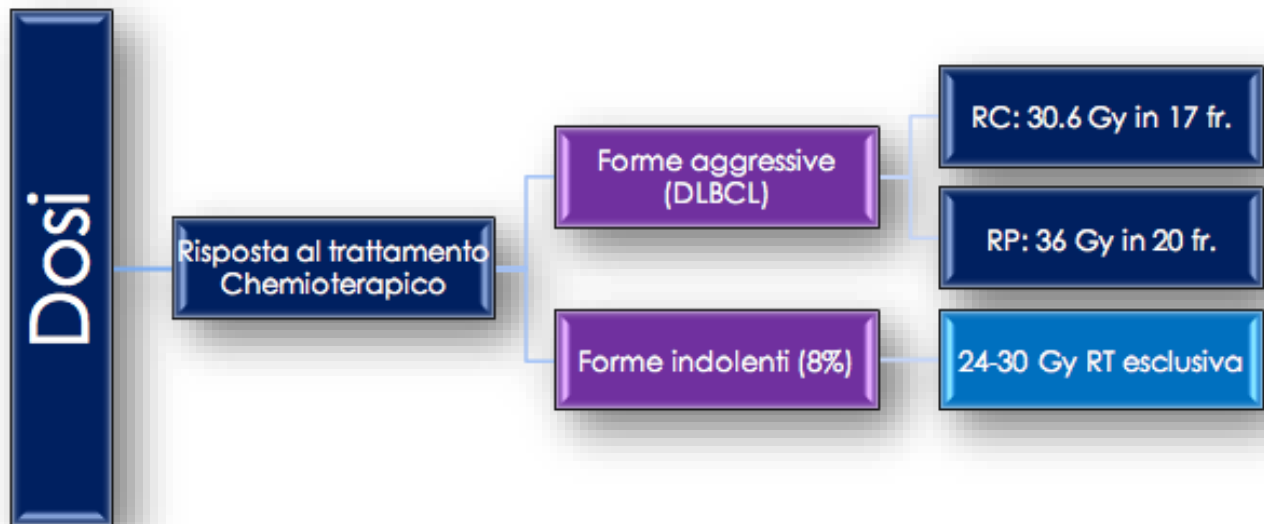
Linfoma DLBCL in stadio avanzato con localizzazioni scheletriche

Sebbene uno studio retrospettivo su 292 pazienti con DLBCL diffuso con localizzazioni scheletriche non abbia evidenziato un vantaggio con l'introduzione del rituximab, R-CHOP x 6-8 è considerata la terapia standard nel linfoma DLBCL diffuso con localizzazioni scheletriche, con 5-yrs PFS del 54% (15, 22) . Il ruolo della radioterapia in questo setting di pazienti è tutt'oggi controverso, essendo stati riportati risultati contrastanti su casistiche retrospettive, spesso esigue ed eterogenee. (15,17,12, 23) Indicazione ad una radioterapia adiuvante potrebbero essere le lesioni con residuo di malattia (PET pos o anomalità TC/RM) o localizzazioni a rischio di frattura o lesioni sintomatiche (compressione midollare).

Linfoma Indolente primitivo dell'osso

(Indolent bone lymphomas)

Il linfoma primitivo indolente dell'osso rappresenta circa 8% dei linfomi primitivi dell'osso, con istotipi più frequenti di linfoma a piccoli linfociti, linfoma follicolare e linfoma linfoplasmacitico (16, 24) La radioterapia esclusiva rappresenta la terapia standard nello stadio IE-IIE dei linfomi primitivi indolenti dell'osso con percentuali di risposta completa del 60% (16,24).



TRATTAMENTO RADIOTERAPICO

Dose:

- Stadio IE-IIIE: DLBCL 30 Gy
- Stadio IE-IIIE: Indolent 24-30 Gy
- Stadio IVE: DLBCL 30-40 Gy

La scelta dei volumi di trattamento dipende da diversi fattori



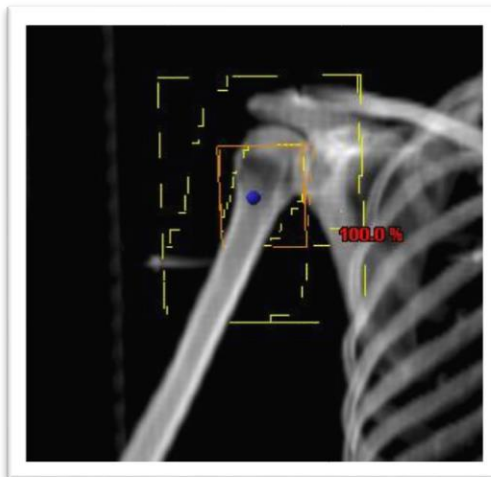
Volume: Involved Site Radiation Therapy:

GTV: la localizzazione scheletrica pre-chemioterapia (PET e/o TC con mdc e/o RM) o post chemioterapia (PET e/o TC con mdc e/o RM)

CTV: GTV con un margine che tenga in considerazione le incertezze di imaging per la corretta delineazione del GTV. Non è prevista l'irradiazione profilattica delle stazioni linfonodali contigue.

PTV: L'espansione del CTV (e ITV quando rilevante) deve tener conto delle incertezze del

posizionamento del paziente e degli eventuali movimenti del paziente e degli organi in corso del trattamento stesso. Si consiglia un'espansione non lineare, ma adattata soprattutto all'ITV e agli organi a rischio contigui.



Bibliografia

- 1) Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn P, Mertens F. World health organization classification of tumours of soft tissue and bone. 4th ed. IARC Press; 2013.
- 2) Messina C, Ferreri AMJ, S. Govi et al. Clinical features, management and prognosis of multifocal primary bone lymphoma: a retrospective study of the international extranodal lymphoma study group (the IELSG 14 study) *British Journal of Haematology*, 2014, 164, 834–840
- 3) Messina C, Christie D, Zucca E et al. Primary and secondary bone lymphomas. *Cancer Treatment Reviews* 2015; 41: 235-246.
- 4) Jawad, M.U., Schneiderbauer, M.M., Min, E.S et al. Primary lymphoma of bone in adult patients. *Cancer*, (2010) 116, 871–879.
- 5) Shoji H, Miller TR. Primary reticulum cell sarcoma of bone – significance of clinical features upon the prognosis. *Cancer* 1971;28(5):1234–44.
- 6) Govi S, Christie D, Messina C, et al. The clinical features, management and prognostic effects of pathological fractures in a multicenter series of 373 patients with diffuse large B-cell lymphoma of the bone. *Ann Oncol* 2014;251:176–81.
- 7) Stiglbauer R, Augustin I, Kramer J et al. MRI in the diagnosis of primary lymphoma of bone: correlation with histopathology. *J Comput Assist Tomogr* 1992;16(2):248–53.
- 8) Moog F, Kotzerke J, Reske SN. F-FDG PET can replace bone scintigraphy in primary staging of malignant lymphoma. *J Nucl Med* 1999;40:1407–13.
- 9) Bruno Ventre M, Ferreri AJ, Gospodarowicz M et al. Clinical features, management, and prognosis of an international series of 161 patients with limited-stage diffuse large B-cell lymphoma of the bone (the IELSG-14 study). *Oncologist* 2014 Mar;19(3):291-8.
- 10) Beal K, Allen L, Yahalom J. Primary Bone Lymphoma: Treatment Results and Prognostic Factors with Long-Term Follow-up of 82 Patients. *Cancer* 2006; 106:2652–6.
- 11) Cai L, Stauder MC, Zhang YJ et al. Early stage primary bone lymphoma: a retrospective, multicentre rare cancer network (RNC) study. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 2012; 83: 284-291.
- 12) Tao R, Allen PK, Rodriguez A et al. Benefit of consolidative radiation therapy for primary bone diffuse large B-cell Lymphoma. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 2015; 92:122-129.
- 13) Ramadan KM, Shenkier T, Sehn LH et al. A clinicopathological retrospective study of 131 patients with primary bone lymphoma: a population-based study of successively treated cohorts from the British Columbia Cancer Agency. *Annals of Oncology* 2007; 18: 129–135

- 14) Pellegrini C, Gandolfi L, Quirini F et al. Primary Bone Lymphoma: Evaluation of Chemoimmunotherapy as Front-line Treatment in 21 Patients. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, 2011;11: 321-5.
- 15) Alencar A, Pitcher D, Byrne G, et Al. Primary bone lymphoma – the University of Miami experience. *Leuk Lymphoma* 2010;51:39–49.
- 16) Held G, Zeinalova S, Murawsky N et al. Impact of rituximab and radiotherapy on outcome of patients with aggressive B-cell lymphoma and skeletal involvement. *J Clin Oncol* 2013;31:4115-4122.
- 17) S.Pilorge, S. Harel, V. Ribrag. Primary bone diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective evaluation on 76 cases from French institutional and LYSA studies. *Leuk Lymph* 57, 2016
- 18) N. Reddy, J. P. Greer. Primary bone lymphoma: a set of unique problems in management. *Leukemia & Lymphoma* 2010; 51: 1–2.
- 19) Yahalom J, Illidge T, Specht L et al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma radiation Oncology Group. *Int J Radiation Biol Oncol Phys* 2015; 92: 11-31
- 20) Lowry L, Smith P, Oian W et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial. *Radiother Oncol* 2011; 100 :86-92
- 21) Messina C, Ferreri AJ, Govi S et al. Clinical features, management and prognosis of multifocal primary bone lymphoma: a retrospective study of the international Extranodal Lymphoma Study Group (the IELSG 14 study). *Br J Haematol* 2014;164:834–40.
- 22) Lee HY, Kim SJ, Kim K, et al. Bone involvement in patients with stage IV diffuse large B-cell lymphoma: does it have a prognostic value? *Leuk Lymphoma* 2012;53: 173–5.
- 23) Ibrahim I, Haughom BD, Fillingham Y et al. Is radiation necessary for treatment of non-Hodgkin lymphoma of bone? clinical results with contemporary therapy. *Clin Orthop Relat Res* 2015, Avril
- 24) Govi S, Christie D, Mappa S et al. The clinical features, management and prognosis of primary and secondary indolent lymphoma of the bone: a retrospective study of the International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG #14 study). *Leuk Lymphoma* 2014;55(8):1796–9

17. Linfomi Primitivi Cutanei e Total Skin Irradiation **Primary Cutaneous Lymphoma (PCL)**

O. Caspiani,

P Anticoli

Radioterapia FBF isola Tiberina
Ematologia Osp S Giovanni; Roma

I LINFOMI CUTANEI PRIMITIVI (PCL) sono un gruppo di linfomi NH molto eterogeneo, costituito da numerosi sottotipi a cellule B e T (1). Dopo i linfomi del tratto gastro-enterico, quelli cutanei rappresentano la localizzazione extra-linfonodale più frequente. La classificazione della WHO/EORTC e della WHO (4th edition) rappresentano il parametro utile per il riconoscimento della maggior parte dei linfomi primitivi cutanei. Secondo studi recenti, l'acquisizione di nuovi dati molecolari e citogenetici ha consentito un ulteriore approfondimento sullo studio delle entità più rare, in particolare delle forme NOS, che presentano spesso un decorso particolarmente aggressivo e necessitano di nuove strategie terapeutiche. Da studi epidemiologici condotti in diversi Paesi, si stima che l'incidenza di nuovi casi annui di PCL è di circa il 5% di tutti i linfomi non-Hodgkin. Contrariamente ai linfomi nodali e sistemici dove predomina il fenotipo B, i linfomi a cellule T rappresentano circa i due terzi dei linfomi cutanei (1). I linfomi cutanei presentano peculiarità biologiche e clinico-prognostiche distinte dalla corrispettive forme nodali; Indispensabile una corretta stadiazione sistemica per escludere una localizzazione cutanea secondaria. Sono state descritte diverse entità di linfoma cutaneo primitivo che possono manifestarsi con svariati aspetti clinici, morfologici e immunologici e presentano diverso grado di malignità, dalle forme indolenti a quelle aggressive. E' importante quindi poter riconoscere correttamente e classificare le varie entità (2,3,4). Queste forme di linfoma hanno un'incidenza variabile a seconda della posizione geografica e dell'origine etnica della popolazione. (3)

La proliferazione incontrollata del clone neoplastico linfocitario è un processo che coinvolge svariati fattori, alcuni dei quali sono ormai noti, come agenti virali e batterici, oncogeni e citochine, mentre un ruolo controverso viene attribuito ad alcuni agenti ambientali come gli allergeni da contatto, gli idrocarburi alogenati ed i prodotti plastici. Numerosi dati convergono su un'eziologia virale dei PCL più frequentemente da HTLV-1 e EBV, mentre rimane dubbio un ruolo patogenetico da parte di altri herpes virus. Anche alcuni microrganismi batterici possono influenzare la patogenesi dei PCL, come la *Borrelia burgdorferi* che indurrebbe una stimolazione antigenica "cronica" nei linfomi B primitivi cutanei, mentre la produzione di alcune citochine o interleuchine può facilitare lo sviluppo di forme di PCL a cellule T, come l'IL-1 prodotta dai cheratinociti. Tra i fattori di rischio non modificabili della forma cutanea, sono l'età e il genere: il tumore infatti si sviluppa soprattutto in persone tra i 50 e i 60 anni e sono colpiti con maggior frequenza gli uomini rispetto alle donne. La stadiazione per la Micosi

Fungoide e la sindrome di Sezary si basa sul TNM-B , mentre per le altre forme di PCL è stata proposta una stadiazione dedicata. (5,6)

MICOSI FUNGOIDE e SINDROME DI SEZARY

La forma più comune di linfoma cutaneo a cellule T (CTCL) è la micosi fungoide (MF), che rappresenta circa il 60 % dei nuovi casi. La sindrome Sezary (SS) è molto più rara e rappresenta solo il 5 % dei CTCL (1).

La MF è un tumore generalmente indolente, con lenta progressione nel corso degli anni o anche decenni, sebbene la variante folliculotropica sia caratterizzata da un decorso più aggressivo. Circa 2/3 dei pazienti si presenta con stadio IA-IIA, con una sopravvivenza a 10 anni del 52-88%. (7) Circa il 25% dei pazienti con stadio iniziale-indolente, è destinato a sviluppare un decorso aggressivo. Nello stadio IIB-IV la sopravvivenza a 10 anni è compresa tra il 15-34%. La SS, caratterizzata da eritrodermia, linfadenopatie e la presenza di cellule tumorali nel sangue periferico, è invece associata ad una sopravvivenza media di soli 32 mesi dalla diagnosi (8). Numerosi studi hanno dimostrato che la prognosi nei CTCL dipende dalla grandezza della massa tumorale cutanea. Anche l'aumento del coinvolgimento della superficie cutanea, il coinvolgimento linfonodale e la comparsa di cloni di cellule-T nel sangue periferico è associato ad una prognosi peggiore (4-7,9).

TRATTAMENTO della MF/SS

Nella fase iniziale della MF, la terapia diretta della cute rappresenta la scelta più appropriata. Essa può comprendere una o più dei seguenti trattamenti: corticosteroidi topici, mostarda azotata topica, carmustina topica, psoralene più ultravioletti UVA, UVB, total skin electron beam therapy (TSEB), e radioterapia. Una rapida e persistente risposta clinica è osservata nella maggior parte dei pazienti con stadio localizzato. Pertanto, in tali pazienti, dovrebbero essere evitate terapie aggressive e potenzialmente tossiche. I pazienti con stadi più avanzati di MF e i pazienti con SS hanno una prognosi infausta. In questi casi, non ci sono dati sufficienti per fornire una base per un consenso ad un trattamento di scelta. Nessuna delle terapie descritte finora ha un impatto sulla malattia con risultati documentati. Pertanto, tutti i pazienti con malattia in stadio avanzato dovrebbero essere inseriti in trials clinici appropriati.

In questi casi il trattamento è sempre palliativo e il mantenimento della qualità della vita dovrebbe essere al centro delle strategie terapeutiche (1,4.). In casi selezionati, il trapianto di midollo eterologo può essere una valida opzione terapeutica (4)

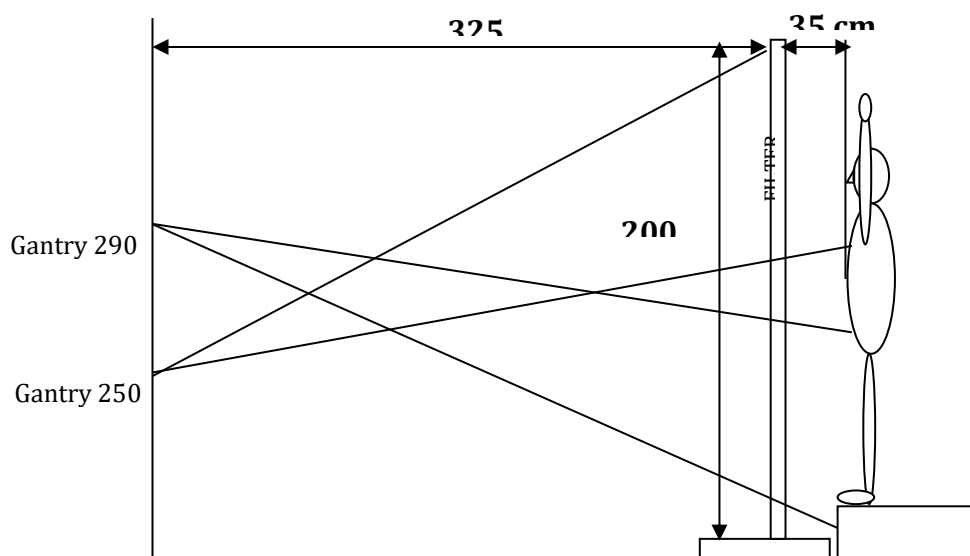
- **Stadio IA**

La radioterapia locale e superficiale è il trattamento di prima linea. Il campo deve essere limitato alla regione interessata con un margine di 2-3 cm e una profondità di circa 4 mm. Si possono utilizzare energie comprese fra i 6 e i 16 MeV con appropriati bolus. La dose totale deve essere approssimativamente di 30 Gy con dosi giornaliere di 1.2-2 Gy per 5 giorni a settimana (1,4,10).

- **Stadio IB, II e III**

Questi pazienti sono frequentemente candidati a più linee di terapia, sia cutanea (PUVA, TSI) che sistemica (interferon, bexarotene, metotrexate). La *Total Skin Irradiation* (TSI) è considerata un presidio terapeutico importante in questo setting di pazienti. Il trattamento viene eseguito in un ciclo di 2 giorni durante i quali il paziente riceve una dose di 2 Gy all'intera superficie cutanea utilizzando uno schema di 3 posizioni alternate al dì.

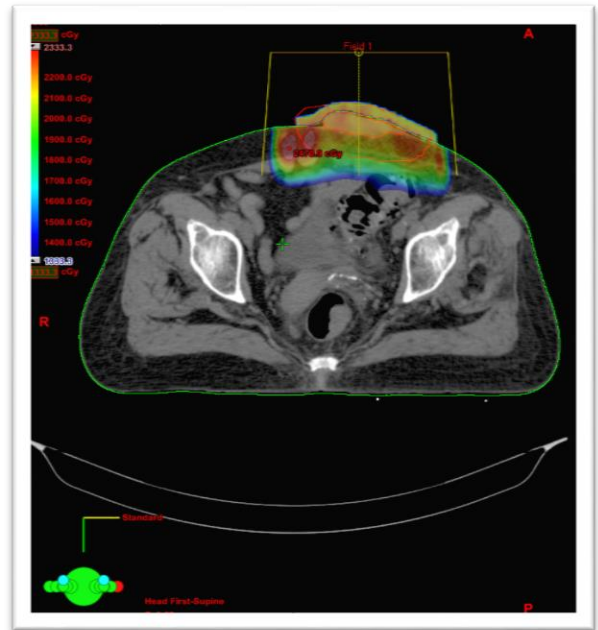
La dose totale somministrata è di 36 Gy, 1Gy al giorno per 4 giorni a settimana per una durata totale di 9 settimane (11,12). Dati recenti sembrano indicare che dosi comprese tra 10-12 Gy in 8-12 frazioni sono comunque efficaci (overall RR 88-95%) con durata della risposta (6-15 mesi) simile alle dosi > 30 Gy. Ulteriore vantaggio, oltre alla minore tossicità, è la possibilità di ripetere un trattamento TSI a basse dosi.



Schema di trattamento TSI

Prima di iniziare la TSI è possibile trattare le aree sintomatiche utilizzando campi singoli di elettroni con dosi uniche di 4-6 Gy 1 o 2 settimane prima. Per le lesioni che presentano una infiltrazione cutanea superiore ai 4 mm può essere previsto un boost di 10-20 Gy utilizzando elettroni con energie più alte (10).

La TSI è una tecnica molto complessa e richiede notevole impegno di tempo sia nella preparazione che nella esecuzione giornaliera. Un rigoroso programma di Quality Assurance costituisce parte fondamentale per l'esecuzione di questa terapia. Queste considerazioni insieme con il numero relativamente piccolo di pazienti con MF suggerisce che la TSI venga eseguita in pochi centri specializzati (11).



- **Stadio IVA-IVB**

Negli stadi avanzati, l'associazione tra chemioterapia, agenti biologici, immunoterapia (alantuzumab), PUVA, fotoafesi extracorporea, variamente combinati, rappresenta l'approccio standard. Utile anche la TSI. Studi in corso sembrano promettenti per il vorinostat, la romidepsina, il brentuximab vedotin e il denileukin diftotox. In casi selezionati, il trapianto di midollo allogenico rappresenta una valida alternativa. (7).

Ritratamento

E' possibile effettuare un ritratamento con TSI nei casi di recidiva sintomatica con una dose media di 23 Gy. Alcuni studi hanno valutato l'utilizzo della TSI a basse dosi (<30 Gy). Questa modalità ha dimostrato una riduzione significativa degli effetti collaterali con il vantaggio di poter ripetere il trattamento per il controllo della malattia e nelle palliazioni. Tuttavia anche se la risposta ai trattamenti a basse dosi è simile a quella a dosi convenzionali, la durata della remissione è direttamente proporzionale alla dose stessa (13,14).

ALTRI LINFOMI CUTANEI a cellule T

Oltre la MF e la SS esistono numerose altre forme di linfomi a cellule T a localizzazione cutanea primitiva, i principali e più frequenti sono:

- a) **Il linfoma anaplastico a grandi cellule primitivo cutaneo** (Anaplastic Large Cell Lymphoma-pcALCL): rappresenta l'8% dei linfomi cutanei a cellule T e, insieme alla papulosi linfomatoide (Lymphomatoid papulosis (LyP), fa parte di un gruppo di malattie linfoproliferative a cellule

T, caratterizzate dalla positività per il CD30 e negatività per ALK. Sono caratterizzate da un decorso indolente ed un'ottima prognosi, con una sopravvivenza a 5 anni di 85-100%, sebbene con la caratteristica di frequenti recidive, quasi esclusivamente cutanee. (15) Il trattamento può includere chirurgia o radioterapia. La radioterapia può essere impiegata in prima linea o per recidiva dopo chirurgia. (4, 15-17). Secondo le linee guida ESMO 2013 la radioterapia è comunemente somministrata con elettroni, con bolus e un margine di ≥ 2 cm e una dose totale di 40 Gy. Questa dose è efficace e ben tollerata. Dosi di 30 Gy, o anche più basse, possono ottenere lo stesso risultato, (16,18).

- b) **Il linfoma extranodale NK/T, nasal-type**: è una forma rara di linfoma; rappresenta meno del 2% dei linfomi non Hodgkin nella popolazione caucasica, (più diffuso in Asia e America latina). Circa il 60% - 90% dei casi di ENKL proviene dal tratto aero-digestivo tra cui la cavità nasale, l'orofaringe e la cavità orale. Si presenta comunemente anche a livello cutaneo e dei tessuti molli e nel tratto gastrointestinale, seguiti in ordine decrescente di frequenza dalla localizzazione polmonare, delle ghiandole surrenali, del testicolo, e del sistema nervoso centrale. E' una forma molto aggressiva soprattutto nella presentazione extranasale (19). Per gli stadi localizzati T1-T2N0 di linfoma extranodale NK/T cutaneo la radioterapia rappresenta un trattamento di scelta, in associazione o meno con terapia sistemica. Moncada e al. nella sua esperienza ha evidenziato che i pazienti trattati con RT hanno una prognosi migliore di quelli trattati con chemioterapia sistemica. Lo stesso autore riferisce che alcuni studi hanno dimostrato un outcome positivo in termini di aumento della OS quando la RT è usata come trattamento primario (20). Willemze et al. nelle linee guida ESMO del 2013 raccomanda dosi di radiazioni più alte rispetto agli altri linfomi, con 50 Gy alla lesione iniziale e un boost di 5-10 Gy su malattia residua (18).
- c) **Linfoma primitivo cutaneo $\gamma\delta$** (Cutaneous gamma/delta T-cell lymphoma), **linfoma epidermotropico CD8+** (Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8₊ cytotoxic T-cell lymphoma), **linfoma pleomorfico CD4+** (Primary cutaneous CD4₊ small/medium-sized
- d) pleomorphic T-cell lymphoma). Questi sono rare forme di linfoma T a decorso aggressivo. La radioterapia viene utilizzata in combinazione con chemioterapia a dosi di 30-40 Gy.
- e) Altra forma rara è il **linfoma T simil panniculite sottocutanea** (Subcutaneous Panniculitis-Like T-Cell Lymphoma), la cui sopravvivenza a 5 anni è $> 80\%$, dopo trattamenti sia sistemici che locali (RT a dosi > 40 Gy) . Infine il linfoma primitivo cutaneo a cellule T nos (Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, unspecified) a decorso aggressivo, con sopravvivenza a 5 anni $< 20\%$, in cui lo standard è chemioterapia. (4,18)

LINFOMI CUTANEI a cellule B

I linfomi a cellule B, rappresentano circa il 20% dei linfomi cutanei primitivi (21). Includono forme indolenti come il linfoma centrofollicolare e il linfoma della zona marginale (MALT) e forme più aggressive come il linfoma diffuso a grandi cellule B. La scelta della terapia per i linfomi cutanei B è di solito basata sulla istologia, sede, dimensioni e numero di lesioni tumorali (4, 21,22). Il linfoma centrofollicolare e il linfoma della zona marginale (MALT) hanno una prognosi soddisfacente con la sola radioterapia (4,21,22). Pashtan e al. in uno studio retrospettivo conclude che la dose di 30 Gy è ottimale per un effetto curativo (23).

Servitje et al. In uno studio con 137 pazienti con linfoma B della zona marginale sottopone l'86% dei pazienti ad un trattamento chirurgico e/o radioterapico. Le lesioni solitarie trattate con RT con un singolo campo di elettroni che comprendeva la lesione con ampi margini (5 cm almeno per lato). Nel caso di lesioni multiple, il campo utilizzato a coprire l'intera regione anatomica coinvolta. La dose variava da 30 a 40 Gy (24). Dati recenti indicano una dose curativa di 24-30 Gy per il MALT e ≥ 30 Gy per il follicolare cutaneo (4,18).

Il linfoma cutaneo diffuso a grandi cellule B richiede un approccio combinato aggressivo con chemioterapia (R-CHOP) seguita da radioterapia IF (4,18,21,22,). In generale vengono raccomandate per questo tipo istologico dosi di radioterapia di 45-55 Gy per i pazienti sottoposti a trattamento primario o non trattabili con chemioterapia; dosi di 30-36 Gy dopo RC alla chemioterapia e dosi di 40-50 Gy nelle RP (17). Il linfoma cutaneo diffuso a grandi cellule B leg-type (Primary Cutaneous Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Leg Type) è una forma particolarmente aggressiva, tipicamente dell'età adulta-anziana. Caratteristicamente è localizzato sulla cute degli arti inferiori, ma non si possono escludere anche coinvolgimento della cute di altri distretti corporei. La strategia terapeutica, ove le condizioni del paziente lo permettano, comprende chemioterapia (R-CHOP) seguita da radioterapia IF a dosi di 36-40 Gy. Se radioterapia esclusiva, la dose consigliata è di almeno 40 Gy. (4,18,25)

Radioterapia Palliativa dei Linfomi Cutanei T e B

Per tutti i linfomi cutanei B e T in stadio avanzato il trattamento radiante può avere un ruolo nella palliazione dei sintomi con una dose di 2Gy x 2 (4,17,18). Neelis e al. in uno studio riporta i risultati con queste basse dosi di radioterapia palliativa (4 Gy in 2 frazioni): dopo una mediana di 6,3 mesi, 13 su 44 lesioni irradiate sono state ritratte e nello stesso sito a causa di persistenza (n=8) o recidiva (n=5) di malattia sintomatica, con un regime di frazionamento convenzionale con una dose di 20 Gy in 8 frazioni. Questi risultati hanno dimostrato che un regime di radioterapia breve con una dose totale bassa è efficace e con una tossicità accettabile (26).

Table 1. WHO-EORTC classification of primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sézary syndrome

Cutaneous T-cell and NK-cell lymphomas	
Primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders	
Primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma	
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma	
Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal-type	
Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, unspecified	
Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ T-cell lymphoma, provisional	
Cutaneous γ/δ T-cell lymphoma, provisional	
Primary cutaneous CD4+ small/medium pleomorphic T-cell lymphoma, provisional	
Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, unspecified, other	
Cutaneous B-cell lymphomas	
Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma	
Primary cutaneous follicle center lymphoma	
Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg-type	
Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, other	
Intravascular large B-cell lymphoma	
Precursor hematologic neoplasm: CD4+/CD56+ hematodermic neoplasm, blastic NK-cell lymphoma	

Table 2. ISCL/EORTC proposal on TNM classification of cutaneous lymphoma other than MF/SS

Classification	
T	
T1: Solitary skin involvement	
T1a: a solitary lesion <5 cm diameter	
T1b: a solitary >5 cm diameter	
T2: Regional skin involvement: multiple lesions limited to 1 body region or 2 contiguous body regions*	
T2a: all-disease-encompassing in a <15-cm-diameter circular area	
T2b: all-disease-encompassing in a >15- and <30-cm-diameter circular area	
T2c: all-disease-encompassing in a >30-cm-diameter circular area	
T3: Generalized skin involvement	
T3a: multiple lesions involving 2 noncontiguous body regions	
T3b: multiple lesions involving ≥ 3 body regions	
N	
N0: No clinical or pathologic lymph node involvement	
N1: Involvement of 1 peripheral lymph node region† that drains an area of current or prior skin involvement	
N2: Involvement of 2 or more peripheral lymph node regions† or involvement of any lymph node region that does not drain an area of current or prior skin involvement	
N3: Involvement of central lymph nodes	
M	
M0: No evidence of extracutaneous non-lymph node disease	
M1: Extracutaneous non-lymph node disease present	

Bibliografia

- 1) F. Trautinger, R. Knobler, R. Willemze, et Al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Se´zary syndrome. *European journal of cancer* 42 (2006) 1014–1030.
- 2) E. Olsen, E. Vonderheid, N. Pimpinelli, et Al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Se´zary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 2007;110: 1713-1722
- 3) R. Ceovic, I. Jovanovic, K. Kostovic, J et Al. Radiotherapy of primary cutaneous follicle center lymphoma: case report and review of literature. *Radiation Oncology* 2013, 8:147; pp1-7
- 4) L. Specht, B. Dabaja, T. Illidge, et al. Modern Radiation Therapy for Primary Cutaneous Lymphomas: Field and Dose Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 92, No. 1, pp. 32e39, 2015
- 5) Bunn P, Lamberg S. Report of the committee on staging and classification of cutaneous T-cell lymphomas. *Cancer Treat Rep*. 1979;63:725-728.
- 6) Y.H. Kim, R. Willemze, N. Pimpinelli, et Al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Se´zary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *BLOOD*, 15 JULY 2007, vol 110, number 2
- 7) S. Whittaker, R. Hoppe, H. Miles Prince. How I treat mycosis fungoides and S´ezary syndrome. *Blood*. 2016;127(25):3142-3153).
- 8) Navi D, Riaz N, Levin YS, et Al. The Stanford University Experience With Conventional-Dose, Total Skin Electron-Beam Therapy in the Treatment of Generalized Patch or Plaque (T2) and Tumor (T3) Mycosis Fungoides. *Arch Dermatol*. 2011 May;147(5):561-7
- 9) S. I. Jawed, P. L. Myskowski, , S. Horwitz, et Al. Primary Cutaneous T-Cell Lymphoma (Mycosis Fungoides And Sezary Syndrome) part II. Prognosis, management, and future directions. *J Am Acad Dermatol* 2014 Volume 70, Number 2, pp 223.e 1-17.
- 10) Yexiong Li and Jiade J. Lu. Cutaneous T-Cell and Extranodal NK/T-Cell Lymphoma from the book: *Radiation Oncology An Evidence-Based Approach* cap. 30 pp444–460
- 11) TOTAL SKIN ELECTRON THERAPY: TECHNIQUE AND DOSIMETRY REPORT NO. 23 OF TASK GROUP 30 RADIATION THERAPY COMMITTEE AAPM Published for the American Association of Physicists in Medicine by the American Institute of Physics, 1988

- 12) B.D. Smith, L.D. Wilson. Management of Mycosis Fungoides: Part 2. Treatment Oncology. Vol. 17 No. 10 October 1, 2003.
- 13) M. R. Kamstrup, R. Gniadecki, L. Iversen, et Al. Low-Dose (10-Gy) Total Skin Electron Beam Therapy for Cutaneous T-Cell Lymphoma: An Open Clinical Study and Pooled Data Analysis. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 92, No. 1, pp. 138e143, 2015
- 14) C. Harrison, J. Young, D. Navi, et Al. Revisiting Low-Dose Total Skin Electron Beam Therapy In Mycosis Fungoides. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 81, No. 4, Pp. 651–657, 2011
- 15) Yu JB, Blitzblau RC, Decker RH, et al. Analysis of primary CD30fl cutaneous lymphoproliferative disease and survival from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *J Clin Oncol* 2008;26: 1483-1488.
- 16) Lynn Million, Esther J. Yi, BA, Frank Wu, BA et al. Radiation Therapy for Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma: An International Lymphoma Radiation Oncology Group Multi-institutional Experience. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 95, No. 5, pp. 1454e1459, 2016
- 17) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non Hodgking's Lymphomas Version 2.2014.
- 18) Willemze R, Hodak E, Zinzani PL. ESMO Guidelines Working Group. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi149-54.
- 19) R. Liang. Nasal-type NK/T cell lymphoma: clinical features and treatment outcome. *Hematology Meeting Reports* 2009;3(1):16–19.
- 20) Moncada B, Sobrevilla-Ondarza S. Radiotherapy supports a better outcome than chemotherapy in cutaneous natural killer (NK)/T cell lymphoma nasal type. *Int J Dermatol*. 2013 Oct;52(10):1276-7.
- 21) L. Sokol, M. Naghashpour, L. Frank Glass. Primary Cutaneous B-Cell Lymphomas. *Recent Advances in Diagnosis and Management. Cancer Control*. 2012;19(3):236-244.
- 22) Suárez AL, Querfeld C, Horwitz Set Al. Primary cutaneous B-cell lymphomas: part II. Therapy and future directions. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Sep;69(3):343 pp 1-11
- 23) Pashtan I, Mauch PM, Chen YH, et al. Radiotherapy in the management of localized primary cutaneous B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2013 Apr;54(4):726-30
- 24) Servitje O, Muniesa C, Benavente Y, et Al. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: response to treatment and disease-free survival in a series of 137 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Sep; 69(3):357-65
- 25) H. Sumida, M. Sugaya, T. Miyagaki et Al. Frequent Relapse and Irradiation Strategy in Primary Cutaneous Diffuse Large B-cell Lymphoma, Leg-type. *Acta Derm Venereol* 2013; 93 pp 97-98
- 26) Neelis KJ, Schimmel EC, Vermeer MH, et Al. Low-dose palliative radiotherapy for cutaneous B- and T-cell lymphomas. *J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 May 1;74(1):154-8.

18. Linfomi Non Hodgkin extranodale con localizzazioni rare

M Carcaterra

M Montanaro

Radioterapia Os Belcolle, Viterbo
Ematologia Osp Belcolle, Viterbo

Sebbene non di frequente riscontro, il linfoma non hodgkin primitivo può coinvolgere sedi anatomiche quali rene, prostata, duodeno, ceco, apparato genitale femminile, ed altri. Considerata la bassa incidenza di tali localizzazioni (1%), in letteratura sono disponibili soprattutto “case report” e di conseguenza non sono pubblicate delle linee guida sulla corretta strategia terapeutica. L’istologia in tali localizzazioni è più spesso MALT, ma può essere anche DLBCL e T. Abbiamo distinto le varie localizzazioni procedendo in senso cranio-caudale.

TORACE:

1) Trachea

Riportati in letteratura alcuni casi di MALT della trachea ma anche linfomi anaplastici a grandi cellule (9). La chirurgia è associata a un soddisfacente controllo locale ma sono stati riportati anche casi di remissione completa dopo posizionamento di stent e trattamento chemioterapico CHOP (10). Non sembrerebbe avere un ruolo la radioterapia.

2) Cuore

La maggior parte dei casi sono DLBCL con una maggiore incidenza nei pazienti immunocompromessi. La presentazione clinica si può avere con una pericardite, un infarto o un blocco atrio-ventricolare. La prognosi risulta infausta con una sopravvivenza media dalla diagnosi di 7 mesi, ma probabilmente con le nuove immunoterapie (Rituximab) e l’autotrapianto si avranno promettenti risultati in questa malattia altamente letale (11,12).

ADDOME SUPERIORE:

Le localizzazioni primitive del grosso intestino rappresentano lo 0.2-0.4% di tutte le neoplasie coliche

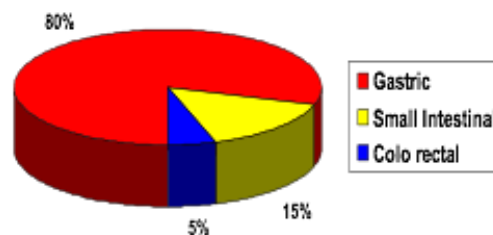
La localizzazione cecale è più frequente seguita dal retto e dal colon ascendente

La localizzazione duodenale sta diventando sempre più frequente

Il trattamento è molto controverso: la chirurgia è spesso il primo approccio

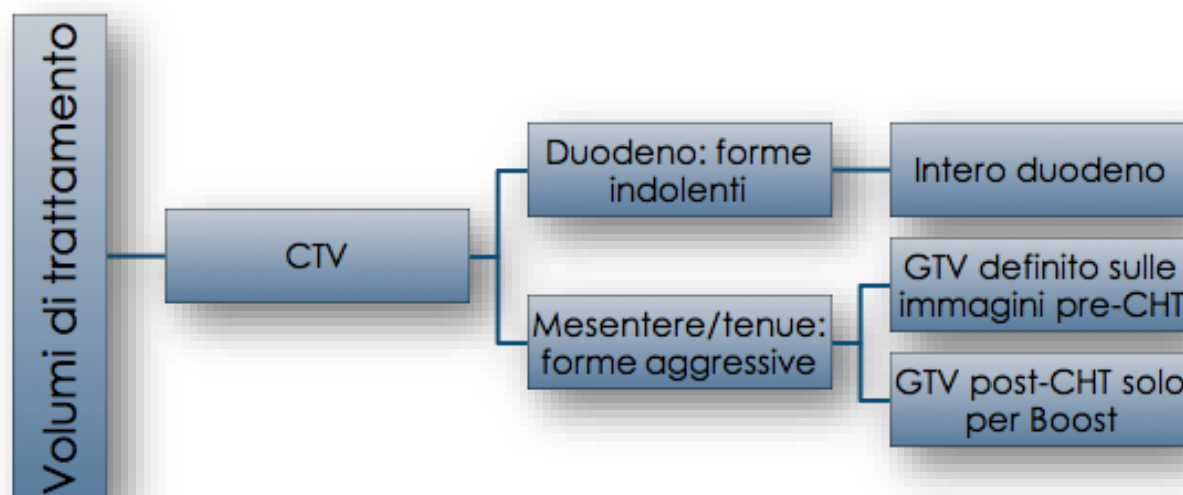
3) Intestino

Rispetto alle più comuni presentazioni a livello del piccolo intestino, le localizzazioni primitive del grosso intestino rappresentano lo 0.2-0.4% di tutte le neoplasie coliche ed il 10-15% di tutti i linfomi primitivi del tratto gastroenterico (13). La localizzazione cecale è più frequente seguita dal retto e dal colon ascendente (14). Il trattamento è molto controverso, il DLBCL è generalmente trattato con una chirurgia aggressiva seguita da chemioterapia. Tuttavia la localizzazione rettale, nella seppur scarsa casistica, sembrerebbe giovare di trattamenti conservativi. Questi generalmente includono la radioterapia e la chemioterapia per le istologie più aggressive con dosi di RT di 35 Gy (1.5-2 Gy fr.). Nei MALT rettali la sola RT IF (30 Gy in 1.5-1.75 Gy fr.) ha dato ottimi risultati.



4) Surreni

In letteratura sono riportati poco più di 100 casi (15). Interessa prevalentemente gli uomini tra i 39 e gli 89 anni (media di 68 anni). L'eziopatogenesi è sconosciuta, tuttavia è spesso associata alle malattie autoimmuni (16). La presentazione è quasi invariabilmente bilaterale con manifestazioni cliniche



rappresentate da: dolori addominali nel 26% dei casi, febbre ingiustificata nel 46% dei casi e perdita di peso. L'insufficienza surrenalica può manifestarsi con iperpigmentazione cutanea e ipotensione ortostatica. Nelle varie casistiche l'unico intervento che viene unanimemente escluso è quello chirurgico. Il trattamento più comunemente impiegato è chemioterapico associato o meno alla radioterapia. La prognosi rimane infausta.

5) Reni

Dalla review della letteratura vengono riportati solo 10 casi di linfomi primitivi del rene tipo MALT (17). L'approccio è sostanzialmente chirurgico, seguito da osservazione o chemioterapia o, recentemente, da rituximab. Anche l'utilizzo della chemioterapia esclusiva si è dimostrato efficace. Anche il DLBCL può dare localizzazioni primitive renali, un approccio combinato (chirurgia, chemioterapia e radioterapia) sembra associato a lunghe sopravvivenze (18-20).

6) Pancreas

Si può presentare con o senza interessamento linfonodale. La presentazione clinica e diagnostica può simulare altre patologie neoplastiche o benigne. Tuttavia a differenza dei carcinomi pancreatici queste lesioni linfomatose sono curabili anche se non prese in stadio iniziale. Rappresentano meno del 2% delle localizzazioni extra nodali e lo 0.55 di tutte le lesioni pancreatiche. vengono riportati circa 200 casi in letteratura e i dati suggeriscono una netta predominanza nei maschi (rapporto 13:3) con una età media di 60 anni.(21)

7) Fegato

L'interessamento epatico da linfoma è relativamente commune negli stadi avanzati. Al contrario le forme primitive del fegato sono rare con un numero di casi riportati in letteratura di poco superiore a 100 rappresentando meno dell'1% di tutte le localizzazioni extra nodali (22). L'età di presentazione risulta essere estremamente varia (range 5-87 anni) con una maggiore incidenza intorno ai 50 anni e con una predominanza nei maschi. La maggior parte dei casi sono DLBCL (46%) seguita da istologie meno favorevoli come i diffusi misti a piccole e grandi cellule (3%), linfoblastici (3%), diffusi immunoblastici (2%), diffusi istiocitici (5%) ed altri. È ovviamente difficile dare delle raccomandazioni generali: nei pochi pazienti che si presentano con lesione singola confinata al fegato la chirurgia rappresenta un valido approccio, tuttavia andrebbe sempre presa in considerazione una chemioterapia adiuvante in considerazione delle precoci recidive extra epatiche osservate e delle brevi sopravvivenze.

Per gli stadi più avanzati e istologie meno favorevoli, la maggior parte dei pazienti, il trattamento chemioterapico associato alla radioterapia appare il trattamento di elezione.

ADDOME INFERIORE:

8) Vescica

Il primo autore a descrivere un caso di linfoma della vescica è stato Eve nel 1885, questo tipo di tumore rappresenta lo 0,2% di tutti i tumori vescicali (23). I case report pubblicati indicano che il linfoma primitivo della vescica è più comune nelle donne tra i 60 ed i 70 anni di età. Sono stati segnalati anche linfomi MALT con prognosi più favorevole (24,25) e descritti casi anche di linfomi a grandi cellule B (26–28). Il sintomo di presentazione più frequente è l'ematuria macroscopica associata a infezione urinaria con sintomi da cistite (29). La prognosi è strettamente legata all'istologia e all'estensione di malattia. Come nelle altre localizzazioni extranodali, le forme indolenti sono trattate con la sola RT, riservando trattamenti radio-chemioterapici per le forme più aggressive. Diversi autori hanno riportato prognosi favorevoli per i linfomi primitivi della vescica con lungosopravvivenze in più del 50% dei pazienti (30,31).

APPARATO GENITALE FEMMINILE

9) Ovaio

Il linfoma primitivo dell'ovaio rappresenta l'1,5% di tutte le neoplasie ovariche. Il linfoma di Burkitt sembrerebbe avere una predilezione per l'interessamento ovarico spesso in forma bulky bilaterale. Vengono riportate sopravvivenze a 2 anni e 5 anni del 42% e 24% rispettivamente. I linfomi dell'ovaio che si presentano generalmente con un'istologia aggressiva vengono normalmente trattati con approcci integrati radiochemioterapici. Il linfoma di Burkitt invece è generalmente trattato con la sola chemioterapia (32).

10) Utero, cervice e vagina

Istologia più comune è rappresentata dal DLBCL, i sintomi principali sono confondenti in quanto sovrapponibili ai più comuni disordini ginecologici: perdite ematiche, dolori addominali e ostruzioni urinarie. Il pap test è normale poiché il linfoma insorge nello stroma e non nell'epitelio. Pertanto questo tipo di tumori rimane a lungo misconosciuto. Meno dell'1% dei NHL presenta una localizzazione primitiva ginecologica, mentre è più frequente vederla come seconda localizzazione. Fox ha pertanto definito tre criteri per porre diagnosi di NHL primitivo dell'utero: 1) clinicamente confinato all'utero, 2) non evidenza di forma leucemica e 3) un intervallo di tempo lungo fra la comparsa della lesione uterina e le eventuali localizzazioni secondarie.

Il trattamento per gli stadi IE è generalmente la RT con o senza chirurgia, anche se non ci sono evidenze che sia necessaria una resezione radicale. La radioterapia esclusiva nelle forme indolenti offre un controllo locale molto alto, mentre il trattamento combinato con chemioterapia dovrebbe essere riservato alle istologie meno favorevoli. Nelle pazienti in età fertile, in considerazione degli

effetti della RT sulla funzione ovarica, viene consigliata la sola chemioterapia. La sopravvivenza a 5 anni è complessivamente del 73% e dell'89% negli stadi IE. L'algoritmo terapeutico non è standardizzato: dai dati della letteratura si evince che nelle pazienti sottoposte a chirurgia è suggerito l'utilizzo della sola immunochemioterapia (6 cicli) adiuvante, mentre nelle pazienti non operate radicalmente è suggerito un approccio combinato con immunochemioterapia (3-6 cicli) e radioterapia adiuvante (33). Altro approccio proposto è l'utilizzo della chemioterapia neoadiuvante (3-6 cicli) e chirurgia radicale. Suggerito anche un approccio "fertility-sparing", utilizzando solo chemioterapia (34). Segnalato un aumento del rischio di recidive/progressioni a livello del SNC, che potrebbe suggerire l'uso della profilassi intratecale (35). In conclusione, il ruolo della radioterapia non è codificato nel DLBCL del tratto genitale femminile. Quando indicata la radioterapia adiuvante, una dose di 30 Gy e un volume ISRT, sembrerebbe appropriato. Descritti anche MALT del corpo dell'utero, della vagina, tube di Falloppio e cervice.

APPARATO GENITALE MASCHILE

11) Prostata

I linfomi prostatici rappresentano lo 0.09% di tutti i tumori prostatici e lo 0.1% di tutti i NHL. Vengono riportati in letteratura meno di 200 casi (36). I criteri per porre diagnosi di linfoma primitivo della prostata sono i seguenti: 1) localizzazione esclusivamente prostatica; 2) nessun interessamento linfonodale e /o vascolare, 3) Assenza di malattia linfomatosa in altre sedi oltre la prostata per almeno 1 mese dalla diagnosi iniziale (37,38). La prognosi non è chiara: Bostwick et al riportano una sopravvivenza a 5 anni del 33% ed il 73% sviluppa metastasi in un periodo variabile tra 1-56 mesi (37). In un'altra review di 23 casi avevano ottenuto ottimi risultati con la sola chemioterapia (39) ma anche con la sola radioterapia (40).

12) Pene

Vengono riportati meno di 50 casi in letteratura. La localizzazione più frequente è l'asta peniena seguita da glande e prepuzio (41). Il trattamento non è standardizzato: alcuni autori propendono per l'intervento chirurgico esclusivo o seguito da radioterapia e/o da chemioterapia (42,43). Altri autori propongono la sola chemioterapia con preservazione totale d'organo (44).

TRATTAMENTO RADIOTERAPICO

In considerazione dell'estrema rarità di queste localizzazioni, non sono disponibili linee guida riguardo il trattamento radioterapico. L'ISRT può rappresentare un volume di riferimento anche per queste localizzazioni. (45) Riguardo le dosi, la scelta dipenderà dalla istologia, se adiuvante o curativa, se di salvataggio con un range tra 24 e 45 Gy. (46,47)

Bibliografia

- 1) Woolf DK, Ahmed M, Plowman PN. Primary Lymphoma of the Ocular Adnexa (Orbital Lymphoma) and Primary Intraocular Lymphoma. *Clin Oncol*. 2012;24(5):339–44.
- 2) Sjo L, Ralfkiaer E, Prause J, et al. Increasing incidence of ophthalmic lymphoma in Denmark from 1980 to 2005. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:3283–8.
- 3) Rasmussen PK, Coupland SE, Finger PT. Ocular adnexal follicular lymphoma: a multicenter international study. *JAMA Ophthalmol* [Internet]. 2014 Jul 1 [cited 2014 Jul 27];132(7):851–8.
- 4) Stafford S, Kozelsky T, Garrity J. Orbital Lymphoma: Radiotherapy outcome and complications. *Radiother Oncol*. 2001;59:139–44.
- 5) Pfeffer MR, Rabin T, Tsvang L. Orbital lymphoma: is it necessary to treat the entire orbit? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2004 Oct 1 [cited 2014 Aug 11];60(2):527–30.
- 6) Kim GE, Koom WS, Yang WI. Clinical relevance of three subtypes of primary sinonasal lymphoma characterized by immunophenotypic analysis. *Head Neck*. 2004;26(7):584–93.
- 7) Mitarnun W, Suwiwat S, Pradutkanchana J. Epstein-barr virus-associated extranodal non-hodgkin's lymphoma of the sinonasal tract and nasopharynx in Thailand. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2006;7(1):91–4.
- 8) Hatta C, Ogasawara H, Okita J. Non-Hodgkin's malignant lymphoma of the sinonasal tract - Treatment outcome for 53 patients according to REAL classification. *Auris Nasus Larynx*. 2001;28(1):55–60.
- 9) Takami A, Okumura H, Maeda Y, et al. Primary tracheal lymphoma: case report and literature review. *International journal of hematology*. 2005. p. 338–42.
- 10) Tan DSW, Eng PCT, Lim ST, ET Al. Primary tracheal lymphoma causing respiratory failure. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2008. p. 929–30.
- 11) Miguel CE, Bestetti RB. Primary cardiac lymphoma. *Int J Cardiol*. 2011;149(3):358–63.
- 12) Nascimento AF, Winters GL, Pinkus GS. Primary cardiac lymphoma: clinical, histologic, immunophenotypic, and genotypic features of 5 cases of a rare disorder. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(9):1344–50.
- 13) Li B, Shi Y-K, He X, et al. Primary non-Hodgkin lymphomas in the small and large intestine: clinicopathological characteristics and management of 40 patients. *Int J Hematol* [Internet]. 2008 mag 11 ;87(4):375–81.
- 14) Kohno S, Ohshima K, Yoneda S. Clinicopathological analysis of 143 primary malignant lymphomas in the small and large intestines based on the new WHO classification. *Histopathology*. 2003;43(2):135–43.
- 15) Ozimek A, Diebold J, Linke R, et Al. Bilateral primary adrenal non-Hodgkin's lymphoma and primary adrenocortical carcinoma--review of the literature preoperative differentiation of adrenal tumors. *Endocrine journal*. 2008. p. 625–38.
- 16) Bouchikhi AA, Tazi MF, Amiroune D, et al. Primary Bilateral Non-Hodgkin's Lymphoma of the Adrenal Gland: A Case Report. *Case Rep Urol* [Internet]. 2012;2012:325675.

- 17) Vedovo F, Pavan N, Liguori G, et Al. Case report Primary renal MALToma : A rare differential diagnosis for a recurrent renal mass after primary ablative therapy. 2014;8(June):6–8.
- 18) Okuno SH, Hoyer JD, Ristow K et Al. Primary renal non-Hodgkin's lymphoma. An unusual extranodal site. *Cancer*. 1995. p. 2258–61.
- 19) Hugosson C, Mahr MA, Sabbah R. Primary unilateral renal lymphoblastic lymphoma. *Pediatr Radiol*. 1997;27(1):23–5.
- 20) Ladha A, Haider G. Primary renal lymphoma. *J Coll Physicians Surg Pakistan*. 2008;18(9):584–5.
- 21) Lin H, Li S De, Hu XG, et Al. Primary pancreatic lymphoma: Report of six cases. *World Journal of Gastroenterology*. 2006. p. 5064–7.
- 22) Masood A, Kairouz S, Hudhud KH. Primary non-Hodgkin lymphoma of liver. *Curr Oncol*. 2009;16(4):74–77
- 23) Kuhara H, Tamura Z, Suchi T, et Al. Primary malignant lymphoma of the urinary bladder: a case report. *Acta Pathol Jpn*. 1990;40:764–9.
- 24) Ando K, Matsuno Y, Kanai Y, et Al. Primary low-grade lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue of the urinary bladder: a case report with special reference to the use of ancillary diagnostic studies. *Japanese journal of clinical oncology*. 1999. p. 636–9.
- 25) Takahara Y, Kawashima H, Han YS, et al. Primary mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the urinary bladder 2005;51(1):45–8.
- 26) Hayashi A, Miyakawa Y, Bokuda K et al. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the bladder. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2009. p. 1403–6.
- 27) Froehner M, Haase M, Hakenberg OW, Wirth MP. Urinary immunocytology for primary bladder B cell lymphoma. *Urology*. 2004;63(2).
- 28) Abraham NZ, Maher TJ, Hutchison RE. Extra-nodal monocytoid B-cell lymphoma of the urinary bladder. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 1993. p. 145–9.
- 29) Santino A, Shumaker E, Garces J. Primary malignant lymphoma of the bladder. *J Urol*. 1970;103:310–3.
- 30) Melekos MD, Matsouka P, Fokaefs E, et Al. Non-Hodgkin's lymphoma of the urinary bladder. *Eur Urol*. 1992;21(1):85–8.
- 31) Bates AW. Malignant lymphoma of the urinary bladder: a clinicopathological study of 11 cases. *Journal of Clinical Pathology*. 2000. p. 458–61.
- 32) Hatami M, Whitney K, Goldberg GL. Primary bilateral ovarian and uterine Burkitt's lymphoma following chemotherapy for breast cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2010;281(4):697–702.
- 33) Vang R, Medeiros LJ, Fuller GN, et Al. M. Non-Hodgkin's lymphoma involving the gynecologic tract: a review of 88 cases. *Adv Anat Pathol*. 2001;8(4):200–17.
- 34) Signorelli M, Maneo A, Cammarota S, et al. Conservative management in primary genital lymphomas: The role of chemotherapy. *Gynecol Oncol*. 2007;104(2):416–21.
- 35) Cao X, Li J, Zhang W, Duan M, et Al. Patients with primary diffuse large B-cell lymphoma of female genital tract have high risk of central nervous system relapse. *Ann Hematol*. 2014;93(6).

- 36) Sarris A, Dimopoulos M, Pugh W, et Al. Primary lymphoma of the prostate: good outcome with doxorubicin-based combination chemotherapy. *J Urol*. 1995;153:1852-4.
- 37) Bostwick D, Iczkowski K, Amin M, et Al. Malignant lymphoma involving the prostate: report of 62 cases. *Cancer*. 1998;83:732-8.
- 38) Young R, Srigley J, Amin M, et Al. Tumors of the prostate gland, seminal vesicles, male urethra, and penis. *Atlas of Tumor Pathology*. 2000. p. 111-7.
- 39) Fukutani K, Koyama Y, Fujimori M, et Al. Primary malignant lymphoma of the prostate: Report of a case achieving complete response to combination chemotherapy and review of 22 Japanese cases. *Japanese J Urol*. 2003;94(6):621-5.
- 40) Ghose A, Baxter-Smith DC, Eeles H, et Al. Lymphoma of the prostate treated with radiotherapy. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. 1995. p. 134.
- 41) Wang G-C, Peng B, Zheng J-H. Primary penile malignant lymphoma: report of a rare case. *Can Urol Assoc J* 2012 Dec [cited 2015 Mar 23];6(6):E277-9.
- 42) Arena F, Di Stefano C, Peracchia G, et Al. P. Primary lymphoma of the penis: Diagnosis and treatment. *Eur Urol*. 2001;39(2):232-5.
- 43) Stewart AL, Grieve RJ, Banerjee SS. Primary lymphoma of the penis. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 1985. p. 179-81
- 44) Fairfax C, Hammer C. Case Reports: Primary Penile Lymphoma Presenting as a Penile Ulcer. *J Urol*. 1995;153:1051.
- 45) Yahalom J, Illidge T, Specht L et al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma radiation Oncology Group. *Int J Radiation Biol Oncol Phys* 2015; 92: 11-31
- 46) T. Illidge, L. Specht, J. Yahalom, et Al. A. Wirth, on behalf of the International Lymphoma Radiation Oncology Group. Modern Radiation Therapy for Nodal Non-Hodgkin Lymphoma Target Definition and Dose Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 2014; 89: 49-58,
- 47) Lowry L, Smith P, Qian W, et Al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1253-61.

19. Palliazione nel LNH

M Carcaterra

E Abbruzzese

Radioterapia Os Belcolle, Viterbo
Ematologia Osp S Eugenio, Roma

La radioterapia ha da sempre rivestito un ruolo importante nella gestione della malattia chemio-refrattaria/resistente, soprattutto se sintomatica. In passato, la radioterapia palliativa è stata più frequentemente utilizzata con campi estesi e basse dosi (low-dose total-body o hemi-body) mentre, più recentemente, si è assistito ad una riduzione del volume bersaglio, più spesso la sola lesione tumorale sintomatica. (1,2).

Linfoma follicolare

Nel 1994, Ganem et al osservarono una RC in un paziente con malattia bulky addominale che di propria iniziativa, aveva interrotto precocemente il trattamento radioterapico (<10 Gy) (3,4,5). A tutt'oggi, numerosi sono gli studi che hanno confermato l'efficacia di un trattamento radioterapico low-dose (2 Gy x2), nel setting palliativo nei linfomi non hodgkin, in particolare l'istologia follicolare, con controllo locale compreso tra il 40% e 80%, con rapido controllo dei sintomi (che si ottiene in un range di 10-20 giorni), e con durata della risposta che va dai 5 ai 40 mesi (6,7). Da sottolineare anche l'ottimo profilo di tossicità e il tempo di trattamento totale (1 frazione ogni 72 ore), importante per la compliance al trattamento di pazienti spesso con scarso performance status. Alcuni autori hanno evidenziato alcuni fattori predittivi del controllo locale quali istologia follicolare (G1-G2), età < 65-73 anni, n° di precedenti chemioterapie (01-vs 2 o più), presenza di malattia bulky, (8) Nelle diverse casistiche sono stati inclusi anche pazienti con leucemia linfatica cronica, diffusi a grandi cellule B, linfoma mantellare, linfoma marginale (8, 9). Sebbene in questi istotipi i risultati siano inferiori rispetto ai follicolari, in particolare per la Leucemia Linfatica Cronica, ciò non esclude che questo trattamento possa essere preso in considerazione anche per istotipi diversi dal follicolare G1-2, considerando la scarsa tossicità, la breve durata del trattamento e il fatto che si possa re-irradiare la stessa lesione utilizzando di nuovo un frazionamento low-dose o un frazionamento convenzionale (2Gy/die-30-40 Gy dose totale). Le recenti raccomandazioni indicano la radioterapia low-dose 2Gyx2 nei follicolari ma solo come palliazione, essendo meno efficace rispetto a 24 Gy nel setting curativo (10,11).

LNH altre istologie (DLBCL, MCL, others)

La radioterapia low-dose (2 Gyx2) si è dimostrata efficace anche in istotipi diversi dal linfoma follicolare (8). Alte percentuali di controllo locale e controllo dei sintomi sono state riportate anche con frazionamento convenzionale e dose mediana di 30 Gy nei MCL (12,13,14). Aref et al hanno riportato un 2-yrs OS del 65% in 35 pts con DLBCL chemio-resistenti, con un aumento del controllo locale con dose di RT superiore a 3960 cGy. (12) Esperienze con schemi iperfrazionati (133-135 cGy BID fino a 39.9-40.5 Gy in 30 frazioni) o con chemio radioterapia concomitante (40 Gy split-course con cisplatino e etoposide) hanno riportato controllo locale nel 73% e 70% in pazienti con DLBCL, FL, MCL e T/NK LNH, rispettivamente(15,16). In una recente serie di 45 pazienti con DLBCL chemio-resistente/recidivo , è stata riportata una risposta globale dell' 84% con 80% di controllo dei sintomi dopo IFRT 36 Gy, con una 2-yrs e 5-yrs OS del 19% e 8%, rispettivamente. (18) Nel Linfoma cutaneo a cellule T (CTCL) l'utilizzo della frazione singola di 7-8 Gy è stata associata ad una risposta completa nel 94.4% di 58 pazienti (17)

TRATTAMENTO RADIOTERAPICO

Dose:

- Low-dose: 2 Gy x2 (ogni 48-72 ore)
- Convenzionale: 30-40 Gy

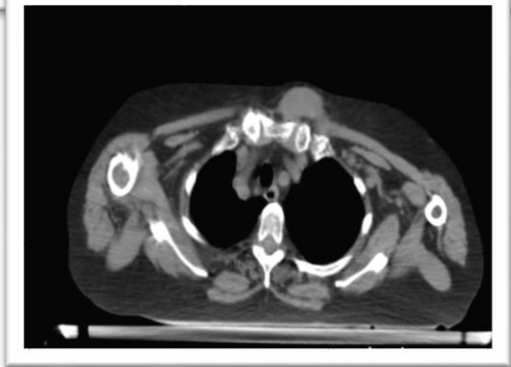
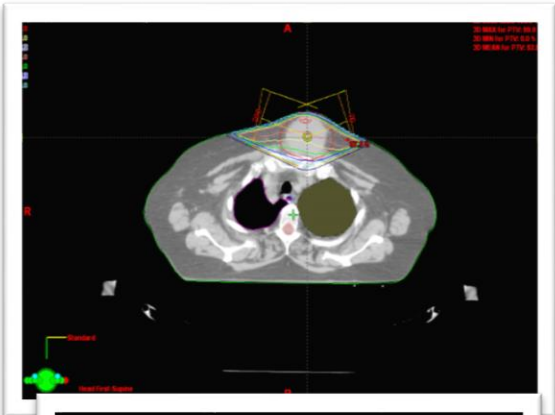
Volume:

GTV: lesione macroscopica individuata clinicamente o con imaging radiologico. Non indicata l'irradiazione profilattica dei linfonodi contigui.

CTV: 1-2 cm di margine, tenendo conto dell'estensione sub-clinica della patologia, sulla base delle caratteristiche istologiche della stessa

PTV: L'espansione del CTV (e ITV quando rilevante) deve tener conto delle incertezze del posizionamento del paziente e degli eventuali movimenti del paziente e degli organi in corso del trattamento stesso. Si consiglia un espansione non lineare, ma adattata soprattutto all' ITV e agli organi a rischio contigui.

Risultati di una trattamento con tecnica low dose "Boom Boom" 2Gy x 2:



Splenomegalia

L'irradiazione splenica è stata largamente utilizzata per il controllo dei sintomi (dolore addominale, difficoltà di respiro e deglutizione, anemia, piastrinopenia, citopenia) legati alla splenomegalia in pazienti con neoplasie linfoidi e mieloidi. (19) La radioterapia splenica è a tutt'oggi frequentemente utilizzata, come riportato da un recente lavoro di audit condotto in Inghilterra (20) In questo report è stata utilizzata nelle LMCr (57.8%) LLCr (64.9%), Mielodisplasie (64.9%), NHL (49.1%) principalmente per il controllo del dolore (96.4%), ipersplenismo (68.4%), sintomi compressivi di organi adiacenti (40.3%) e sintomi sistemici o malattia chemio-resistente (7%) Palliazione dei sintomi è stata ottenuta nel 74.8% di 122 pazienti (LLCr, LMCr, LAM, PV, NHL,MM) trattati con 246 trattamenti radioterapici, con frazionamento giornaliero compreso tra 10-200 cGy e dose totale compresa tra 30-1600 cGy, da 1 a 5 volte/settimana. (21) I pazienti hanno ricevuto in media 2 trattamenti (range 1-9). Nella LLCr sono riportate percentuali di controllo della sintomatologia dolorosa comprese tra 50%-90% con dosi totali comprese tra 5-10 Gy e frazionamento 0.5-1 Gy giornaliero o bi-trisettimanale, con risposte mantenute per una media di 7-18 mesi. (19-17) Anche nel Linfoma marginale splenico il range di dose utilizzato è 4-15 Gy. (19)

In sintesi, la dose totale superiore a 10 Gy non è associata con un miglior tasso di risposta, mentre la dose < a 5 Gy è stata associata a risultati inferiori. Si consiglia di non superare la dose complessiva (compresi i ritrattamenti) di 20 Gy, dose considerata comparabile alla splenectomia per gli effetti non solo sulla serie eritropoietica ma anche sullo stroma splenico

Nelle sindromi mieloproliferative la riduzione del dolore è stata osservata nel 62.5%-100% con riduzione della splenomegalia nel 80%-95%. (19) La dose totale utilizzata è più bassa (3-5 Gy) con un frazionamento giornaliero di 0.1-0.5 Gy per frazione, per una maggiore frequenza di mielotossicità. La presenza di piastrinopenia non è una controindicazione assoluta alla irradiazione splenica. E' consigliabile un monitoraggio dei parametri ematici, sebbene il rischio di emorragie o sepsi da neutropenia è relativamente basso e limitato soprattutto ai pazienti con sindromi mielodisplastiche. Il trattamento è ben tollerato: pancitopenia asintomatica, fatigue, nausea e vomito, anemia sono riportate in meno del 50% dei pazienti. Oltre il 50% dei pazienti sono stati re-irradiati, ottenendo percentuali soddisfacenti di controllo dei sintomi (19-21)

TRATTAMENTO RADIOTERAPICO

Dose 10-200 cGy fino a dose totale di 5-8 Gy (dipende da istologia), 1-5 frazioni/settimana (in relazione al performace status del paziente)

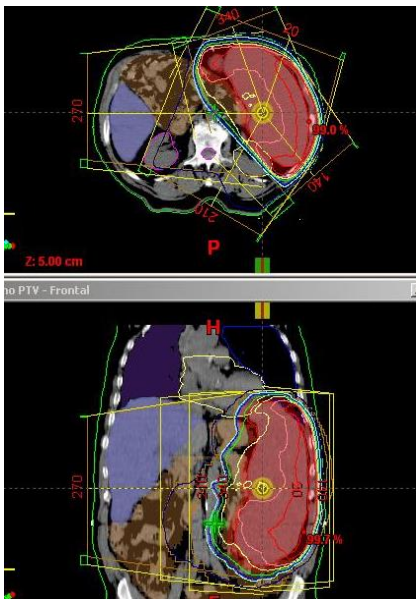
Volume

GTV: milza in toto

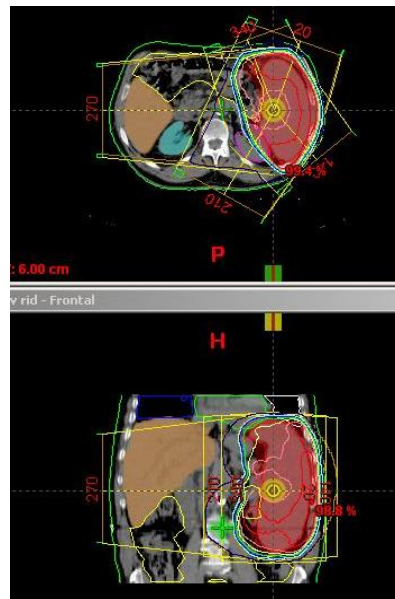
CTV: milza in toto

PTV: L'espansione del CTV (e ITV quando rilevante) deve tener conto delle incertezze del posizionamento del paziente e degli eventuali movimenti del paziente e degli organi in corso del trattamento stesso. Si consiglia un espansione non lineare, ma adattata soprattutto all' ITV e agli organi a rischio contigui.

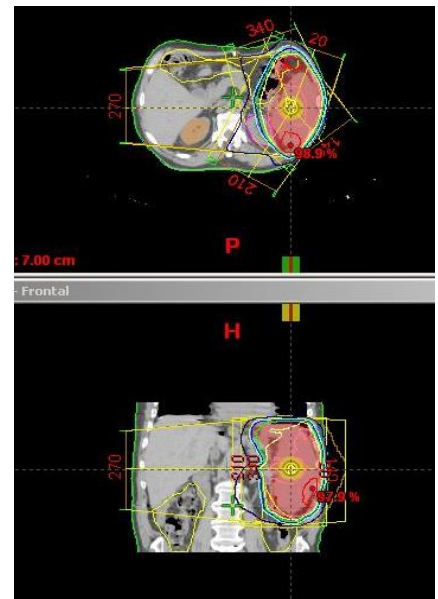
NB: si raccomanda di controllare settimanalmente la risposta (riduzione della splenomegalia) ed eseguire una "adaptive radiotherapy",



**Target volume
cc 3730**



**Target volume
cc 2635 (2 Gy)**



**Target volume
Cc 1800 (4.4 Gy)**

Bibliografia

- 1) Glatstein E, Wasserman Th. Non-Hodgkins Lymphoma. In Perez C., Brady L., Principles and Practice of Radiation Oncology Sixth Edition.
- 2) Hoppe Rt, Kushlan P, Kaplan Hs, Et Al. The Treatment Of Advanced Stage Favorable Histology Non-Hodgkin's Lymphoma: A Preliminary Report Of A Randomized Trial Comparing Single Agent Chemotherapy, Combination Chemotherapy, And Whole Body Irradiation. Blood 1981;58:592-598.
- 3) Ganem G, Lambin P, Sociè G et al. Potential Role For Low Dose Limited-Field Radiation Therapy (2x2 Gy) In Advanced Low-Grade Non Hodgkin Lymphomas. Hematol Oncol 1994; 12:1-8.
- 4) Ganem G, Cartron G, Girinsky T et al. Localized low-dose radiotherapy for follicular lymphoma: history, clinical results, mechanisms of action and future outlooks. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2010; 78 , 975-982.
- 5) Girinsky T, Guillot-Vals D, Koscielny S et al. A High And Sustained Response Rate In Refractory Or Relapsing Low-Grade Lymphoma Masses After Low-Dose Radiation: Analysis Of Predictive Parameters Of Response To Treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;; 51:148-155
- 6) Rossier C, Schick U, Miralbell R et al. Low-Dose Radiotherapy In Indolent Lymphoma.. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys 2011; 81: 1-6.
- 7) Chan EK, Fung S, Gospodarowicz, M et al. Palliation By Low-Dose Local Radiation Therapy For Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys 2011; 81: 781-786.
- 8) Russo AL, Chen YH, Martin NE et al. Low-dose involved field radiation in the treatment of non-hodgkin lymphoma: predictors of response and treatment failure. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys 2013; 86: 121-127.
- 9) Murthy V, Thomas K, Foo K et al. Efficacy Of Palliative Low-Dose Involved-Field Radiation Therapy In Advanced Lymphoma: A Phase II Study. Clinical Lymphoma & Myeloma 2008; 8: 241-245..
- 10) Illidge T, Specht L, Yahalom J et al. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma-target definition and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014;89:49-58.
- 11) Hoskin PJ, Kirkwood AA, Popova B et al. 4 Gy Versus 24 Gy Radiotherapy For Patients With Indolent Lymphoma (Fort): A Randomised Phase 3 Non-Inferiority Trial. Lancet Oncol 2014; 15: 457-63
- 12) Aref A, Narayan S, Tekyi-Mensah S, et al. Value of radiation therapy in the management of chemoresistant intermediate grade non-Hodg- kin's lymphoma. Radiat Oncol Investig 1999;7:186-191.

- 13) Rosenbluth BD, Yahalom J. Highly effective local control and palliation of mantle cell lymphoma with involved-field radiation therapy (IFRT) *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 65, No. 4, pp. 1185–1191, 2006
 - 14) Haque W, Voong KR, Shihadeh F et al. Radiation Therapy Is an Effective Modality in the Treatment of Mantle Cell Lymphoma, Even in Heavily Pretreated Patients. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 2014; 14: 474-9.
 - 15) Girinsky T, Lapusan S, Ribrag V et al. Phase II study of concomitant chemoradiotherapy in bulky refractory or chemoresistant relapsed lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61: 476-79
 - 16) Martens C, Hodgson DC, Wells WA, et al. Outcome of hyper-fractionated radiotherapy in chemotherapy-resistant non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:1183-1187.
 - 17) Thomas TO, Agrawal P, Guitart J et al. Outcome of patients treated with a single-fraction of palliative radiation for cutaneous T-cell lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85:747-753
 - 18) Tseng Y, Chen YH, Catalano PJ et al. rates and durability of response to salvage radiation therapy among patients with refractory or relapsed aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 91:223-231
 - 19) Weinmann M, Becker G, Einsele H et al. Clinical indications and biological mechanisms of splenic irradiation in chronic leucemia and myeloproliferative disorders. *Radioth Oncol* 2001;58:235-246
 - 20) R. Jyothirmayi, S. Coltarty. An audit of the indications for and techniques of palliative splenic radiotehrapy in UK. *Clinical Oncology* 2005; 17:192-194
 - 21) Kriz J, Micke O, Bruns F et al. Radiotherapy of splenomegaly. *Strahlenth Onkol* 2011;187:221-4.
-