



# ***I linfomi primitivi polmonari***

*Dr. Piero Maria Stefani*

Struttura Complessa di Ematologia Presidio Ospedaliero di TREVISO

# **HIGHLIGHTS IN EMATOLOGIA**

**TREVISO, 1-2 DICEMBRE 2023**

## Disclosures of Piero Maria Stefani

Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	Other
INCYTE					X		
GENTILI					X		
JANSSEN					X		
GILEAD					X		
EUSAPHARMA					X		
TAKEDA					X	X	
ROCHE					X	X	
KIOWA					X		
SANOFI					X		

# I Linfomi Primitivi polmonari

- coinvolgimento del polmone da parte di una proliferazione linfoide monoclonale maligna in assenza di coinvolgimento extra-toracico, di infiltrazione del midollo osseo e di massa mediastinica entro 3 mesi dopo la diagnosi iniziale.
- 3-4% dei linfomi extranodali, <1% di tutti i NHL e lo 0,5-1% delle neoplasie polmonari
- Il picco di incidenza tra la quinta e la settima decade di vita, raro sotto i 30 anni
- Lieve prevalenza del genere maschile, spesso asintomatici, identificazione casuale
- Sintomi del tutto aspecifici: tosse, dispnea, dolore toracico, emottisi.
- Sintomi costituzionali nel 25% dei casi

## IMAGING

	Main Radiological Findings	Main Differential Diagnoses
MALT	Consolidations, bronchovascular distribution without topographic predominance, lobar-like pneumonia (rare), $\pm$ bulging fissure sign, $\pm$ angiogram sign, $\pm$ air bronchogram; less frequently nodules, masses and GGO; interstitial involvement (very rare)	Neoplasms, lobar or focal atelectasis, infections ( <i>Klebsiella pneumoniae</i> ), OP, LIP, NLH, sarcoidosis
DLBCL	Masses and nodules, mediastinal nodes enlargement, GGO	Neoplasms, YLG, metastasis
LIP	Air-filled cysts, "halo sign", masses and nodules with centrilobular appearance, GGO, patchy interstitial involvement	Infections, metastasis, neoplasm, MALT, sarcoidosis, amiloidosis
NHL	Nodule (usually single) < 2 cm; less frequently mass or consolidation, air bronchogram $\pm$	Infections, neoplasm, metastasis, MALT
YLG	Masses and nodules with peribronchovascular distribution, basal predominance, GGO, "halo sign", "reverse halo sign"	Vasculitis, sarcoidosis, neoplasms, metastasis, PTLN, angioinvasive aspergillosi, DLBCL
PTLN	Nodules, masses or consolidations (rare), $\pm$ air bronchogram, "halo sign", perilymphatic distribution; mediastinal nodes enlargement; interstitial thickening	Angioinvasive aspergillosis, YLG

## IMAGING

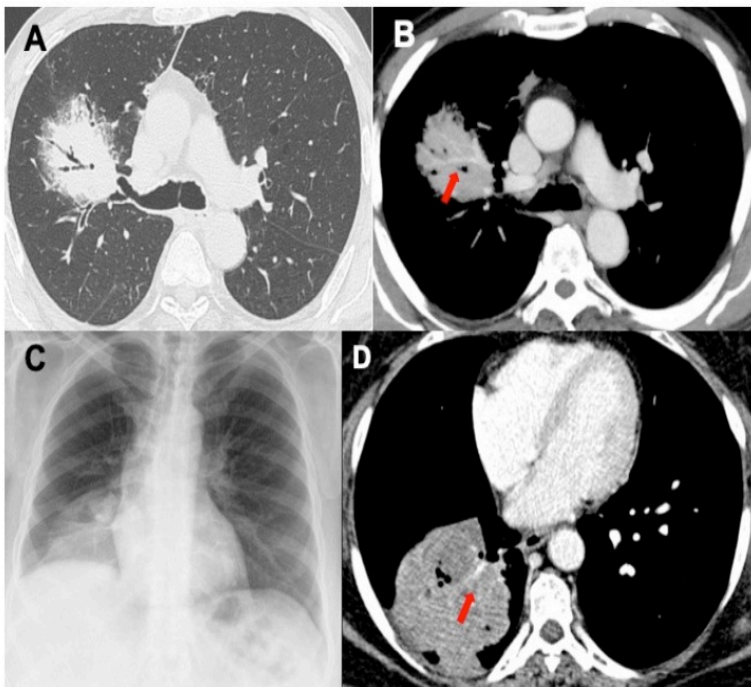


Figure 1. Chest CT of a primary MALT lymphoma expressed as consolidations with air bronchogram (A) and angiogram sign (B—red arrow). Images in (C,D) show a DLBCL primary lymphoma manifested as a necrotic mass: chest radiograph in (C) shows an opacity in the right lower lobe; the chest CT study in (D) confirms the presence of a mass within the angiogram (red arrow) and air bronchogram signs.

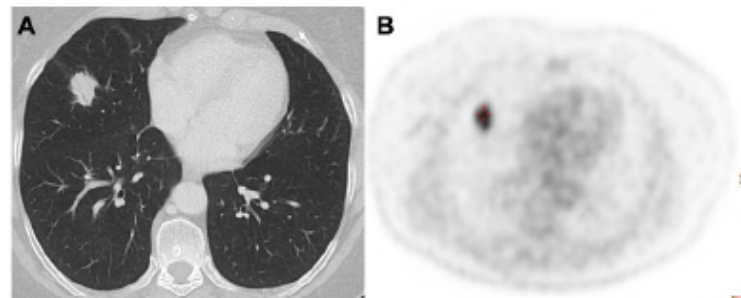


Figure 2. Lung nodules in the medium lobe (A). The PET scan in (B) shows a high captation of  $^{18}\text{F}$ FDG, a high suspicion for primary lung cancer. Biopsy revealed primary MALT lymphoma of the lung.

## IMAGING

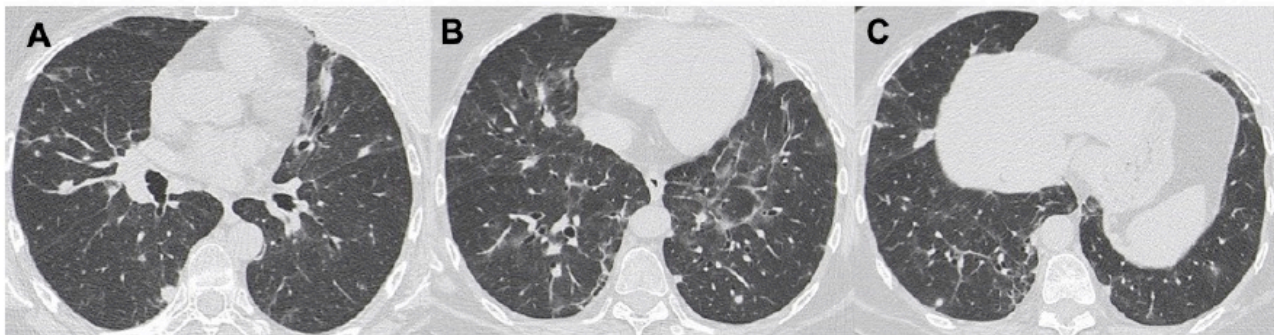


Figure 3. Images in (A–C) demonstrate the presence of diffuse rounded nodules in the peribronchovascular bundles; also, perilobular “atoll sign” is present, showing an “OP-like” pattern (OP: organizing pneumonia).

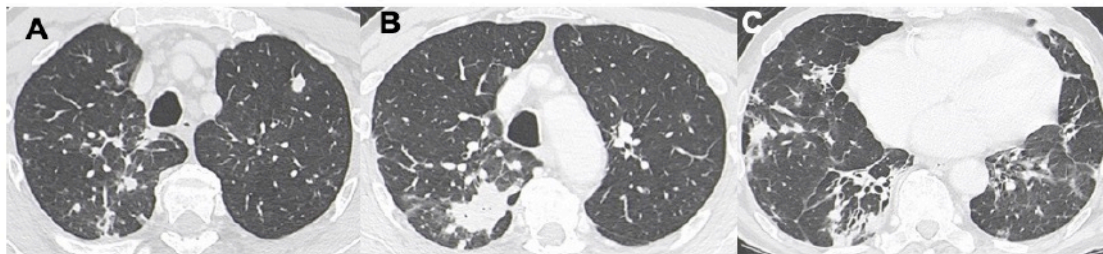


Figure 4. A case of DLBCL with a mixed pattern made of bilateral nodules (in A–C), interstitial involvement, and consolidations (in (B)).

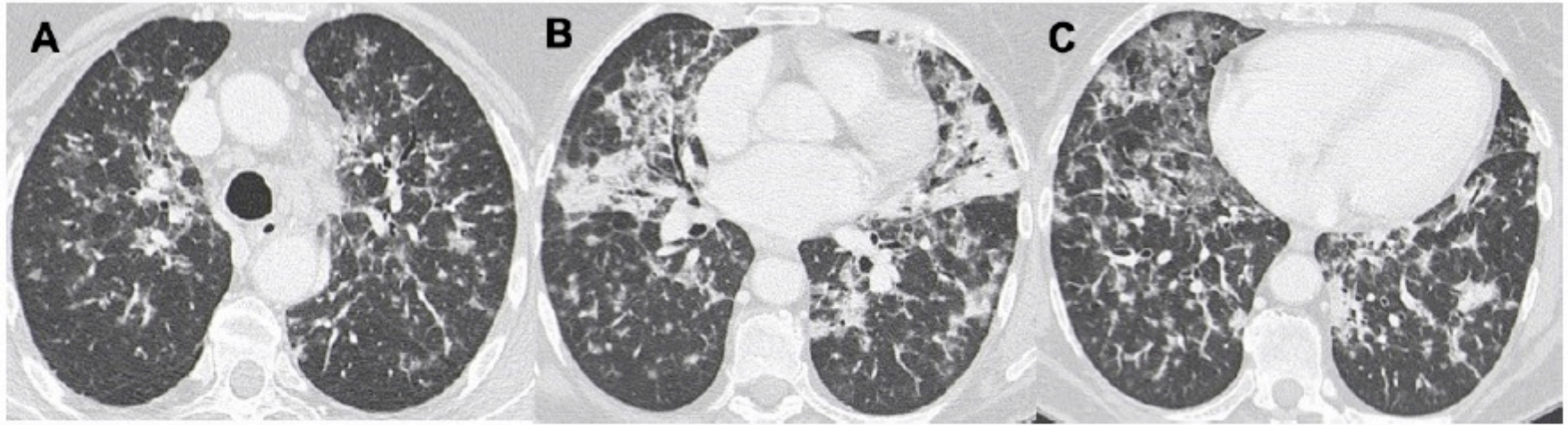


Figure 5. Diffuse interstitial lung involvement in MALT lymphoma. HRCT scans in (A–C) show diffuse thickening of the interlobular septa, together with peri-lobular ground-glass opacities and small confluent consolidations.

## I Linfomi Primitivi polmonari

### IMAGING:

- 1) HRCT: lesione solida, opacità “ground-glass”, atelettasia, brochiectasie, adenopatie locoregionali -> NESSUNA SPECIFICITA'
- 2) MRI: utilità controversa
- 3) CT/PET alta sensibilità e specificità (circa 80–100%) nei pazienti con sospetto di patologia linfoproliferativa per lesioni di almeno 1.5 cm con FDG uptake maggiore del mediastinal blood-pool.

### DIAGNOSI

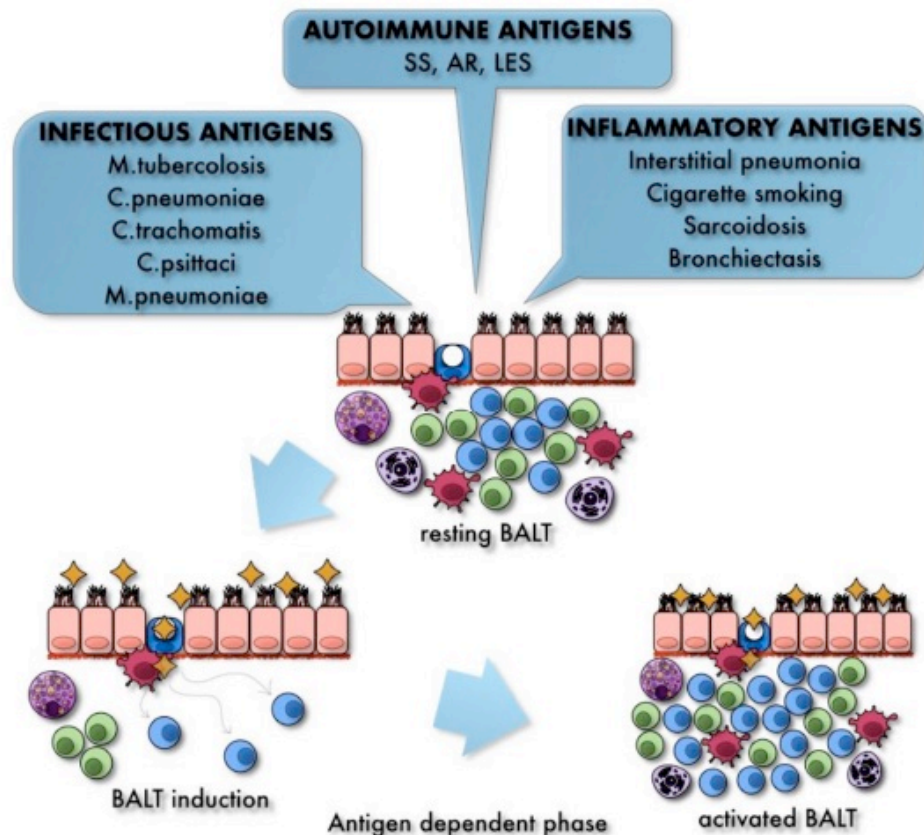
- 1) Biopsia chirurgica
- 2) BAL (Linfociti B > 10% nel BAL è suggestivo di MALT lymphoma,
- 3) biopsia transbrochiale (diagnostica solo nel 30-50% dei casi). Dimensioni minime ideali del campione: 0.5 cm. Inadeguato se < 0.3 cm.



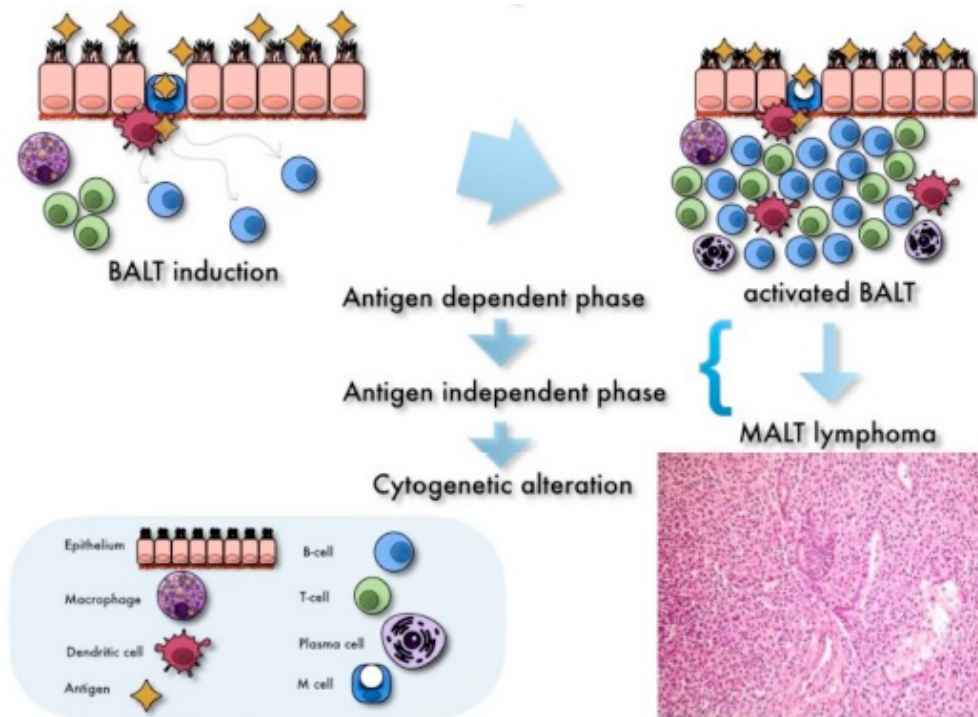
## ISTOTIPI

- 1) Primary Pulmonary Marginal Zone Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (PP-MZL/MALT Lymphoma)
- 2) Primary Pulmonary Diffuse Large B-Cell Lymphoma (PP-DLBCL)
- 3) Lymphomatoid Granulomatosis (LYG)
- 4) Pleural Effusion Lymphoma
- 5) Intravascular Large B Cell Lymphoma (IVLBCL)
- 6) Linfomi ENKT

## PATOGENESI

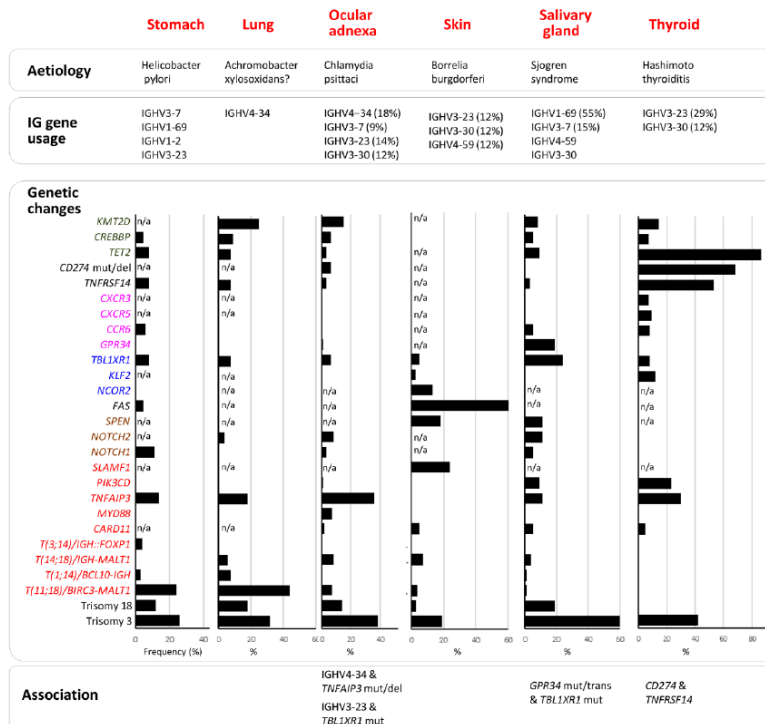


## PATOGENESI



## LE DIFFERENZE BIOLOGICHE

EMZL at various mucosal sites



Clinical relevance of molecular aspects in extranodal marginal zone lymphoma: a critical appraisal. Raderer M. *Ther Adv Med Oncol* 2023, Vol. 15: 1– 14

## Primary Pulmonary Marginal Zone Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue

- tipo più comune di linfoma polmonare primitivo (70%-90%).
- quarto sito di insorgenza più frequente di linfomi MALT extranodali negli Stati Uniti, dopo lo stomaco, la milza e l'occhio.
- pazienti di sesso femminile tra i 60 e i 70 anni
- Malattie autoimmuni (SS, RA, SLE) coesistono nel 30% dei casi
- Circa il 30% dei pazienti è asintomatico
- sintomi sistemici, tosse, dispnea e, meno frequentemente, emottisi e dolore toracico
- MGUS <3 g/dL fino al 60% dei pazienti
- IgM monoclonali 25-30% dei casi

## Primary Pulmonary Marginal Zone Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue

### Istopatologia:

#### triade istologica classica

- 1) follicoli linfoidi reattivi
- 2) infiltrato di linfociti “centrocyte-like»
- 3) lesioni linfoepiteliali

Le cellule presentano morfologia eterogenea, espandono la regione interfollicolare: oltre a piccoli linfociti centrocyte-like, sono presenti anche linfociti monocitoidi ed una percentuale variabile di plasmacellule prevalentemente monotipiche.

## Primary Pulmonary Marginal Zone Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue e Amiloidosi

### Istopatologia:

Se concomita una componente plasmacellulare prominente si possono osservare depositi di amiloide. Il linfoma MALT polmonare con amiloidosi deve essere distinto dall'amiloidosi polmonare primaria; le due entità possono occasionalmente coesistere. L'amiloidosi polmonare primaria può presentarsi come tre entità distinte:

- 1) amiloidosi nodulare polmonare nodulare (NPA), più spesso associato al linfoma MALT
- 2) amiloidosi tracheobronchiale (TA)
- 3) amiloidosi diffusa del setto alveolare (DASA)

### Immunoistochimica:

1. Positività per CD19, CD20, CD22, CD79a, negativi CD3, CD5, CD10, CD23, BCL6 e CD1
2. Coespressione di CD43 marcatori B presente nel 30-80%
3. CD5, raramente BCL6 o CD10 possono essere espressi in via aberrante
4. Myeloid cell nuclear differentiation antigen (MNDA) e l'immunoglobulin superfamily receptor translocation-associated 1 (IRTA-1)
5. Ki67<10%

## A MALT lymphoma prognostic index

Catherine Thieblemont,<sup>1</sup> Luciano Cascione,<sup>2,3</sup> Annarita Conconi,<sup>3,4</sup> Barbara Kiesewetter,<sup>5</sup> Markus Raderer,<sup>5</sup> Gianluca Gaidano,<sup>6</sup> Maurizio Martelli,<sup>7</sup> Daniele Laszlo,<sup>8</sup> Bertrand Coiffier,<sup>9</sup> Armando Lopez Guillermo,<sup>10</sup> Valter Torri,<sup>11</sup> Franco Cavalli,<sup>2,3</sup> Peter W. Johnson,<sup>12,\*</sup> and Emanuele Zucca<sup>2,3,\*</sup>

**Table 2. Final model for EFS generated by stepwise Cox regression used to build the MALT-IPI**

N = 400	HR	Standard Error	95% CI	P
Stage III-IV	1.79	0.26	1.35-2.38	<.001
Age >70 y	1.72	0.27	1.26-2.33	.001
LDH >UNL	1.87	0.37	1.27-2.77	.002

### Fattori prognostici:

sintomi sistemici, malattie autoimmuni concomitanti, malattia multifocale, paraproteinemia, versamento pleurico, amiloidosi concomitante,  $\beta$ 2microglobulina.



## A MALT lymphoma prognostic index

Catherine Thieblemont,<sup>1</sup> Luciano Cascione,<sup>2,3</sup> Annarita Conconi,<sup>3,4</sup> Barbara Kiesewetter,<sup>5</sup> Markus Raderer,<sup>5</sup> Gianluca Gaidano,<sup>6</sup> Maurizio Martelli,<sup>7</sup> Daniele Laszlo,<sup>8</sup> Bertrand Coiffier,<sup>9</sup> Armando Lopez Guillermo,<sup>10</sup> Valter Torri,<sup>11</sup> Franco Cavalli,<sup>2,3</sup> Peter W. Johnson,<sup>12,\*</sup> and Emanuele Zucca<sup>2,3,\*</sup>

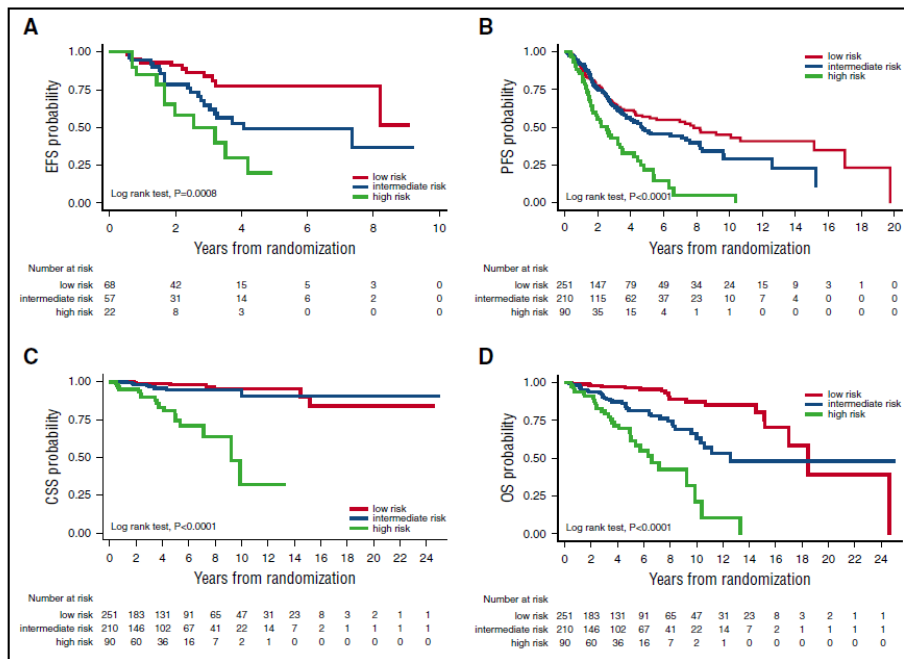


Figure 2. Clinical outcomes according to MALT-IPI risk groups in the validation set. Kaplan-Meier estimates for EFS (A), PFS (B), CSS (C), and OS (D) in the external validation set.

## Primary Pulmonary Marginal Zone Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue

### genetica:

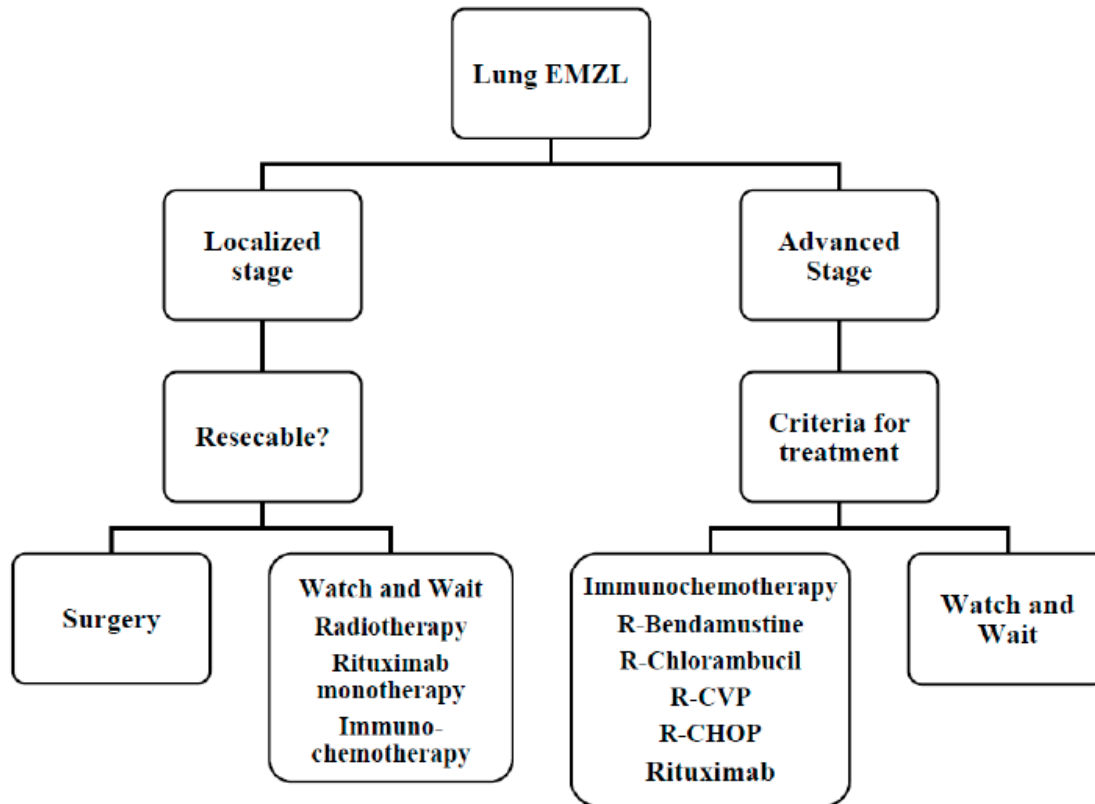
- $t(11;18)(q21;q21)$  (31–53%): trascritto di fusione tra API2 (Apoptosis Inhibitor 2) e MALT1- > attivazione della via di NF-kB;
- trisomia 3 (20%),
- $t(14;18)(q32;q21)$  (IGH-MALT1) (circa 10%),
- trisomia 18 e  $t(1;14)(p22;q32)$  (BCL10-IGH) (circa 7%),
- anomalie di TNFAIP3 in 6q23 (15–30%), mutazione di MYD88 L265P (6–9%)
- in NGS sono state dimostrate anomalie nella via di BCR/NF-kB, NOTCH e inattivazione di TET2.

## Primary Pulmonary Marginal Zone Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue

### Terapia:

- Resezione chirurgica se lesione unica localizzata e periferica
- watchful waiting,
- Radioterapia (meglio tollerata dell'approccio chirurgico)
- single-agent chemotherapy
- Rituximab ORR 70%, probabilità di ricaduta 36%
- tendenza a migliore PFS per terapia locale, immunoterapia single agent o immunochemioterapia rispetto a chemioterapia
- Ibrutinib, copanlisib...
- **DFS a 5 e 10 aa. pari a circa 90% e 70% con una mOS di circa 10 aa.**

# ALGORITMO DI TRATTAMENTO



## NEW AGENTS

Table S2. FDA approved therapies for relapsed MZL<sup>10-14</sup>

Therapy	FDA approval	Year of approval	Trial	No. of cases	ORR	CR
Ibrutinib	Adult patients with MZL who require systemic therapy and have received at least one prior anti-CD20-based therapy	2017	Phase 2 (NCT01980628)	60	48%	3%
Copanlisib	Adult patients with relapsed MZL who have received at least two prior therapies	2019	Phase 2 (NCT01660451)	23	78%	13%
Lenalidomide and rituximab	Adult patients with previously treated MZL	2019	Phase 3 (NCT01938001)	31	65%	29%
			Phase 3 (NCT01996865)	74	68%	39%
Umbralisib	Adult patients with relapsed or refractory MZL who have received at least one prior anti-CD20-based regimen	2021	Phase 2 (NCT02793583)	69	49%	16%

## Primary Pulmonary Diffuse Large B-Cell Lymphoma (PP-DLBCL)

- P-DLBCL è il II istotipo più comune (5%-20%) sia come forma de novo o come trasformazione
- nessuna predilezione di genere,
- mediana di insorgenza 60 aa. ma anche età più giovanile
- e in età pediatrica, in particolare se concomita immunosoppressione (MTX, CsA, OKT3 inibitori) o immunodeficienza (correlazione con EBV). EBV+ DLBCL, NOS

**Istopatologia:** espressione di marcatori B: CD19, CD20, CD79a, PAX5, non-GCB/ABC phenotype, CD30 +, EBER -, Ki-67 40 – 90%; possibile forma DH o TH.

## Primary Pulmonary Diffuse Large B-Cell Lymphoma (PP-DLBCL)

### Diagnosi differenziale

- neoplasia solide primitive o metastatiche: immunoistochimica
- granulomatosi linfomatoide di alto grado (LYG): quadro preminente di necrosi associato a infiltrato infiammatorio polimorfo con T cell reattivi, vasculite con pattern angiocentrico e EBER positività orienta per LYG (fattore limitante la qualità del campione).
- ALCL
- Linfoma primitivo del mediastino: il contesto clinico (donna giovane con massa mediastinica). La positività marcata per CD30, CD23 orienta per PMDLBCL.
- grey zone lymphoma

### Terapia

- Resezione chirurgica solo in forme localizzate
- RCHOP
- mOS 3 – 10 aa

## Lymphomatoid Granulomatosis (LYG; 1972 Liebow)

- La Granulomatosi linfomatoide (LYG) è un disordine linfoproliferativo B angiocentrico e angiodestruente
- presenta manifestazioni cliniche, radiologiche e istopatologiche caratteristiche:
- Quadro costituito da lesioni nodulari orientative per linfoma o forma limitata di granulomatosi di Wegener
- oligo/monoclonalità simile a post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD)
- EBV è essenziale in quanto induce il rilascio di chemochine da linfociti B indotta da attivazione di Linfociti T da parte di EBV
- La proliferazione dei linfociti B origina da alterata risposta immunologica è caratteristica nei pazienti immunodepressi o in caso di immunodeficienza (CVID, Wiskott-Aldrich syndrome, X-linked SCID trapianto, infezione da HIV/AIDS), malattie autoimmuni (in particolare SS, RA, malattia infiammatoria dell'intestino, malattie infiammatorie intestinali e sarcoidosi) e, meno spesso immunodepressione iatrogena (azatioprina, metotrexato).
- La LYG è un disturbo raro, colpisce soprattutto adulti maschi di età compresa tra 30-50 anni.



## Lymphomatoid Granulomatosis (LYG)

- malattia extranodale localizzata prevalentemente ai **polmoni (>90%)** e spesso in modo sincrono a carico di reni (45%), cute (25-50%) e **SNC (25-50%)**.
- Le manifestazioni a carico di orecchio, naso e gola si manifestano nel 10-30% dei casi, imitando la granulomatosi con poliangioite (ex granulomatosi di Wegener).
- Altri organi come fegato, milza, linfonodi, midollo osseo, ghiandole surrenali, cuore, occhi, palato duro, tratto gastrointestinale, tratto genitourinario, sono molto meno spesso coinvolti. L'estensione della malattia al sistema nervoso centrale è associata a un esito peggiore.
- **linfonodi, la milza e il midollo osseo non sono di solito interessati.**
- **sintomi respiratori aspecifici**, lesioni cutanee (in particolare, placche eritematose e lesioni sottocutanei o dermici di varie dimensioni localizzati principalmente al tronco e alle estremità), che possono preesistere, sintomi sistemici, artralgie, mialgie, sintomi gastrointestinali e alterazioni neurologiche che dipendono dalla sede di coinvolgimento, del **sistema nervoso centrale o periferico (confusione, paraplegia, emiparesi e atassia, perdita dell'udito, diplopia)**, la malattia può avere un decorso clinico remittente e recidivante per diversi mesi o anni.

## Lymphomatoid Granulomatosis (LYG)

- Emocromo spesso non alterato, raramente linfopenia, leucocitosi o ipereosinofilia, ipergammaglobulinemia policlonale.
- In caso di coinvolgimento SNC: incremento di linfociti e/o proteinoracchia al CSF.
- Carica virale dell'EBV minima e non specifica.
- Radiologicamente: noduli polmonari multipli, bilaterali e di dimensioni variabili (da 0,5 cm a >10 cm) sparsi nei lobi medi e inferiori, con distribuzione peribroncovascolare e interlobulare settale. La necrosi centrale/la cavitazione centrale si verifica fino al 30% dei casi, spesso nelle lesioni più grandi possono simulare la poliangiite granulomatosa o le metastasi.
- Lesioni potenzialmente non distinguibili da tumori polmonari primari e nel linfoma polmonare primario
- Netta ipercaptazione in PET delle lesioni anche a livello di cute, reni e linfonodi.

## Lymphomatoid Granulomatosis (LYG)

**Istopatologia:** noduli/masse anche con cavitazione, quadro di tipo angiocentrico e angiodistruttivo cellule linfoidi atipiche di dimensioni medio-grandi associato ad un infiltrato polimorfo di piccoli linfociti (prevalentemente T helper), macrofagi e plasmacellule. L'infiltrato spesso è nettamente delimitato dal parenchima polmonare circostante Raramente focolai fibroblastici periferici, macrofagi intraalveolari, cell. infiammatorie ed edema

**Necessario un campionamento estensivo delle lesioni; grado della malattia e/o l'espressione dell'EBV possono non essere omogenei.** Essendo una malattia focale, la LYG può non essere adeguatamente campionata attraverso la biopsia polmonare transbronchiale o transtoracica, che comporta tassi diagnostici del 30%, **pertanto è stato suggerito di eseguire biopsie polmonari chirurgiche (resezioni a cuneo o lobectomie).**

**Immunostochimica:** grandi cellule B positive per il CD45, CD20, PAX5 e CD79a, talvolta EBER negative a causa della perdita di RNA virale + piccoli linfociti CD4+. L'espressione del CD30 è variabile (30-47% dei casi) e il CD15 è comunemente negativo, Ki-67 è elevato nelle lesioni di grado 3.

Table 2. Grading of lymphomatoid granulomatosis.

Grade	Background Infiltrate	Large Atypical Cells	Necrosis	EBER+ Cells/HPF
Grade 1	Polymorphous lymphoid infiltrate	Absent to rare	Absent to focal	<5
Grade 2	Polymorphous infiltrate with few large cells or immunoblasts	Scattered or arranged in small clusters	Common	5–20, occasionally >50
Grade 3	Focal polymorphous infiltrate with large atypical cells	Arranged in clusters or large aggregates; evidence of few Hodgkin cells	Extensive	>50

## Lymphomatoid Granulomatosis (LYG)

- **prognosi complessivamente sfavorevole, con una sopravvivenza media di 2-4 anni, tasso di mortalità del 63,5%**, peggiore se malattia associata al coinvolgimento polmonare, sistemico e del SNC, rispettivamente.
- **fattori clinici associati a prognosi sfavorevole: l'età <25 anni, l'epatosplenomegalia, la leucopenia, febbre persistente.**
- La morte sopraggiunge a causa di insufficienza respiratoria, emottisi, complicazioni neurologiche e infezioni
- **rischio di trasformazione in DLBCL EBV+**
- In caso di **terapia immunosoppressiva in atto è obbligatorio interrompere la terapia.**
- Nella maggior parte delle lesioni di basso grado, è giustificato un attento follow-up, possibili remissioni spontanee (LYG di grado 1)
- **l'intervento chirurgico o la radioterapia da sole sono opzioni terapeutiche ottimali SOLO per LYG localizzata.** In alternativa **l'interferone-alfa 2b** nella malattia di basso grado, si è ottenuta una migliore PFS e un tasso di remissione completa del 60%, CRR 60%.
- **malattia di grado 3:** CHOP, ICE (Ifosfamida, Carboplatino, Etoposide), e iperCVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina e desametasone, insieme a metotrexato e citosina arabinoside), di EPOCHR (rituximab, prednisone, etoposide, vincristina, ciclofosfamida e adriamicina): aumento della sopravvivenza globale del 68% con una mediana di 4 anni.
- terapia di seconda o terza linea: ASCT e AlloSCT

## Pleural Effusion Lymphoma (PEL)

- **positività per HHV-8 e la coinfezione con EBV nella metà dei casi**
- 0,5% di tutti i linfomi e l'1-8% dei NHL associati all'HIV di solito con AIDS e sarcoma di Kaposi o qualsiasi altra immunodeficienza sottostante, frequente nelle aree endemiche per HHV8
- Sono stati documentati casi negativi per HIV e HHV-8.
- **Il PEL è stato segnalato anche in forma solida pura o mista (il cosiddetto "PEL extracavitario")**
- Genere maschile in corso di immunosoppressione di giovane e media età.
- Il versamento pleurico ricorrente è presente nell'85% dei casi ed è associato ad ascite nel 50% dei casi.
- **Febbre, PS deteriorato e dispnea., occasionalmente versamento pericardico, epatosplenomegalia (65%)**

## Pleural Effusion Lymphoma (PEL)

- **Spesso coesiste Sarcoma di Kaposi (25-100% dei casi), malattia di Castleman multicentrica (9-50%),** rara la linfadenopatia periferica, deficit neurologici.
- dati di laboratorio: anemia, trombocitopenia, ipoalbuminemia, LDH elevato, CD4 ridotti (150-200/mm<sup>3</sup>)
- **Imaging:** in TC versamenti unilaterali, talvolta con un piccolo ispessimento pleurico, non lesioni solide nè adenopatie mediastiniche rilevabili
- la diagnosi si basa sull'**esame citologico del liquido pleurico**, piuttosto che sulla valutazione bioptica del tessuto. Si tratta di cellule neoplastiche, di grandi dimensioni, talvolta di tipo immunoblastico, nuclei polilobati con contorni irregolari e nuclei prominenti, in alcuni casi possono essere identificate cellule simili a RS. L'indice mitotico è elevato.
- **Immunofenotipo: CD45+, CD19-,CD20-,CD22-,CD79a-,PAX5-, oltre a marcatori aberranti di cellule T (CD2, CD3, CD4 e/o CD5) o plasmacellulari (CD138,CD38, MUM-1, senza espressione di immunoglobuline di superficie), e i marker di attivazione CD30 e HLA-DR, HHV8 +, EBV+ (se coinfezione da EBV)**
- L'analisi citogenetica mostra un cariotipo complesso senza anomalie cromosomiche comuni o ricorrenti.

## Pleural Effusion Lymphoma (PEL)

- Prognosi sfavorevole.
- sopravvivenza mediana <1 anno nel 39% dei casi.
- La remissione può essere ottenuta con l'ottimizzazione della terapia antiretrovirale, che ha dimostrato anche una certa attività antitumorale, e/o utilizzando CHOP con o senza MTX.
- Altri farmaci utilizzati (aneddotici): bortezomib, rapamicina, terapia anti-VEGF, interferone.

## Intravascular Large B Cell Lymphoma (IVLBCL)

- Raro sottotipo di disordine linfoproliferativo extranodale, proliferazione di cellule neoplastiche all'interno dei lumi delle vie respiratorie
- L'IVLBCL ha un esito clinico sfavorevole a causa della rapida e massiva diffusione delle cellule tumorali a diversi organi, ma i linfonodi sono di solito risparmiati
- Nessuna predilezione di genere, con **un'età media di 67 anni**.
- **forma classica** (paesi occidentali): cute e CNS
- **forma associata alla sindrome emofagocitica**: (Paesi dell'Est) coinvolgimento multisistemico, epatosplenomegalia e pancitopenia I sintomi polmonari primari non sono comuni



## Intravascular Large B Cell Lymphoma (IVLBCL)

- **IMAGING:** noduli bilaterali a vetro smerigliato, centrilobulari o di opacità interstiziali, più raramente massa
- **PET:** aumento diffuso della captazione del polmone in assenza di anomalie corrispondenti sulle immagini TC
- **ISTOPATOLOGIA :** diffusa proliferazione intravascolare di cellule B atipiche, complicazioni trombotiche e ischemiche nell'organo, allargamento interstiziale che imita malattie non neoplastiche come la polmonite interstiziale. Cellule neoplastiche grandi, con nuclei vescicolari, nucleoli prominenti e una vivace attività mitotica.
- **L'emofagocitosi è un reperto tipico della forma di IVLBCL.**
- **Immunoistochimica e risultati molecolari.** CD45+ ,CD20+,BCL2+ e BCL6+, CD5+ e CD10+ rispettivamente nel 38% e nel 13% dei casi La maggior parte dei casi è di origine non-GBC/ABC e EBV-, Ki-67 è elevato.

## Intravascular Large B Cell Lymphoma (IVLBCL)

- Prognosi complessivamente sfavorevole, ad eccezione delle forme cutanee, a causa del suo intrinseco comportamento aggressivo e della sua presentazione non specifica e/o dei risultati di imaging che comportano un ritardo nella diagnosi.
- Tuttavia, la somministrazione precoce di regimi RCHOP-like, consentono il raggiungimento di una risposta completa in circa il 50% dei casi.
- Possibili ricadute a livello del SNC.

## Linfomi primitivi polmonari ENKT

### Evento rarissimo

- **Pulmonary PTCL-NOS.** CD3+, CD2+, CD4+, CD8-, CD5- e CD7-, raramente espresso CD56, TIA1, granzyme B e perforina, CD30 positivo in ~50% di PTCLNOS.
- **Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal-type (ENKTL):** CD2+, CD56+, TIA1+, granzyme B+, perforina+, CD4-, CD5-, CD7-, CD8-, CD16- e CD57-, Ki67 50%, EBV+, germline configuration of T-cell receptor (TCR).
- **Anaplastic large-cell lymphoma (ALCL).** CD2+, CD4+, CD5+, **CD30+**, i casi con t(2;5) (NPM1-ALK) presentano positività nucleare e citoplasmatica, CD3-, CD8-, CD7-, CD43-, EMA-, CD25-, TIA1-, granzyme B-, perforina-, EBV-. Nei casi ALK-negativi è presente il riarrangiamento di DUSP22 (30%), nell'8% dei casi è presente il riarrangiamento di TP63.

## I Linfomi Primitivi polmonari CONCLUSIONI

- Patologia rara anche come istotipo della zona marginale
- Malattia anche multifocale e con coesistenza di linfoma e lesioni «prelinfomatose»
- Diagnosi istologica complessa, spesso dopo numerosi campionamenti
- Gli altri istotipi condividono la stesse difficoltà diagnostiche sono rarissimi e hanno prognosi nettamente peggiori
- Non sono disponibili linee guida e trials clinici dedicati