



**DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE  
BIOMORFOLOGICHE E CHIRURGICHE  
XXXV CICLO**

**Coordinatore: PROF. ALBERTO CUOCOLO**

**TESI SPERIMENTALE:**

***STUDIO DEL RUOLO EZIOPATOGENETICO  
DELLE PATOLOGIE INFETTIVE ED  
AUTOIMMUNI NEI LINFOMI PRIMITIVI  
DELL'APPARATO GENITALE FEMMINILE:  
ANALISI CLINICOPATOLOGICA E MOLECOLARE***

**Tutor: PROF. MASSIMO MASCOLO**

**Dottorando: DR. ANTONIO TRAVAGLINO**

**Anno Accademico: 2021/2022**

## **ABSTRACT**

**Background:** Le patologie infettive ed autoimmuni hanno un chiaro ruolo eziopatogenetico in molti linfomi extranodali e possono essere cruciali in termini di prevenzione e trattamento. Al momento non vi è alcun fattore eziopatogenetico noto per i linfomi primitivi dell'apparato genitale femminile (LPAGF).

**Scopo:** Indagare il possibile ruolo eziopatogenetico delle patologie infettive ed autoimmuni nei LPAGF.

**Metodi:** Casi consecutivi di LPAGF raccolti presso tre istituzioni italiane di III livello sono stati esaminati retrospettivamente. I tessuti paraffinati di linfoma sono stati sottoposti a ricerca di agenti infettivi del tratto uro-genitale tramite PCR.

**Risultati:** Ottanta casi di LPAGF sono stati studiati. L'età media era di 51,2 anni (range 23-81). La sede più frequente era l'ovaio (n=33, 41,2%), mentre il tipo istologico più frequente era il linfoma diffuso a grandi cellule B (n=44, 55%). I dati clinici erano disponibili per 62 pazienti. Trentotto pazienti (61,3%) avevano una patologia infettiva nota in anamnesi e 24 (38.7%) avevano una storia di infezione uro-genitale, di cui 18 (29%) limitate

al basso tratto, 4 (6,5%) endometriti e 2 (3,2%) malattie infiammatorie pelviche. Gli agenti infettivi coinvolti includevano *Chlamydia trachomatis* (n=8), *Gardnerella vaginalis* (n=6), *Mycoplasma hominis* (n=5), *Ureaplasma urealyticum* (n=3), *Trichomonas vaginalis* (n=1) e *Klebsiella pneumoniae* (n=1). Altri agenti infettivi non uro-ginecologici includevano HBV (n=3), HCV (n=6) ed *Helicobacter pylori* (n=5). Sette pazienti (11,3%) avevano una storia di malattie autoimmuni, tra cui tiroidite di Hashimoto (n=3), artrite psoriasica (n=2), lupus eritematoso sistemico (n=1), artrite reumatoide (n=1), e diabete mellito tipo I (n=1). La PCR non ha evidenziato DNA di agenti infettivi uro-genitali nei campioni di LPAGF esaminati.

**Conclusione:** Le pazienti con LPAGF mostrano un'elevata prevalenza di patologie infettive rispetto alla popolazione generale, in particolare per agenti infettivi con potenziale linfomagenico come *Chlamydia trachomatis*. È lecito ipotizzare per tali agenti un ruolo eziopatogenetico ed una utilità clinica nei LPAGF. Le patologie autoimmuni hanno invece mostrato una bassa prevalenza. Ulteriori studi prospettici sono necessari per definire il ruolo di questi fattori nei LPAGF.

# INTRODUZIONE

## *1.1 I linfomi extranodali*

### 1.1.1. Caratteristiche clinicopatologiche

I linfomi extranodali includono tutti quei linfomi che originano al di fuori degli organi linfoidi, che sono linfonodi, milza e midollo osseo. Circa due terzi dei linfomi non-Hodgkin hanno un'origine extranodale e possono originare anche in organi e tessuti in cui i linfociti sono normalmente assenti [1,2]. Negli ultimi anni, il Gruppo di Studio Internazionale dei Linfomi Extranodali (IELSG) ha avviato vari studi sia retrospettivi che prospettici finalizzati ad una migliore definizione dei linfomi non-Hodgkin extranodali (<http://www.ielsg.org>). Al momento, tuttavia, la maggior parte degli studi pubblicati in tal senso sono su piccole serie retrospettive, mentre negli studi prospettici i linfomi extranodali sono spesso inclusi insieme ai linfomi nodali.

In letteratura, la definizione di linfoma extranodale primitivo è ancora controversa, il che può contribuire a spiegare la grande variabilità nelle percentuali riportate di linfomi extranodali rispetto ai linfomi nodali [3-5]. Considerare i linfomi a stadio III e IV come

linfomi extranodali primitivi è infatti controverso, in quanto il coinvolgimento di siti extranodali in presenza di coinvolgimento nodale o malattia disseminata potrebbe rappresentare una localizzazione secondaria. Al momento si tende a definire “extranodali” quei linfomi che mostrano nessuno o minimo coinvolgimento dei linfonodi e che presentano un quadro clinico prevalentemente attribuibile all’interessamento di siti extranodali [6]. Il sistema di stadiazione di Ann Arbor è comunemente usato per i linfomi extranodali (Tabella 1).

**Tabella 1.** Sistema di stadiazione di Ann Arbor per i linfomi nodali ed extranodali.

Stage of disease	Traits of stage
Stage I	Single lymphatic organ or extranodal site
Stage II	Two or more lymphatic regions on the same side of the diaphragm, or a single extranodal organ plus lymph node involvement on the same side of the diaphragm
Stage II1	Regional lymph nodes involved
Stage II2	Distant lymph nodes involved
Stage III	Lymph node involvement detected on both sides of the diaphragm
Stage IV	Disseminated disease with involvement of other extranodal sites (i.e., liver, bone marrow, abdominal wall)

Nei registri del programma “Surveillance, Epidemiology, and End Results” (SEER) del National Cancer Institute, nel periodo 1978-1995 circa il 30% di tutti i linfomi erano extranodali e quasi la metà dei linfomi non-Hodgkin extranodali era costituita da linfomi diffusi a grandi cellule B (DLBCL) [7].

L'incidenza dei linfomi non-Hodgkin extranodali ricalca quella dei linfomi non-Hodgkin in generale; infatti, i paesi con alta incidenza di linfomi non-Hodgkin hanno anche alta incidenza di linfomi extranodali. C'è grande variabilità geografica nella frequenza complessiva riportata dei linfomi extranodali, così come nella distribuzione tra i vari siti anatomici extranodali [8].

I linfomi extranodali possono originare in qualsiasi organo. Studi su vaste serie di casi hanno mostrato che i siti più comuni di linfomi extranodali sono il tratto gastrointestinale, la cute, l'osso e l'encefalo [6,7,9]. Se le tonsille e l'anello di Waldeyer sono considerati come siti extranodali, il distretto testa-collo diventa il secondo sito più frequente di linfomi extranodali; la designazione di questi organi come siti extranodali è tuttavia controversa. Inoltre, l'incidenza di linfomi primitivi extranodali varia tra i diversi sottotipi istologici.

Infatti, i tessuti extranodali sono sito di origine per la maggior parte dei linfomi di Burkitt, circa metà dei DLBCL e meno del 10% dei linfomi follicolari [7,8]. La distribuzione dei sottotipi istologici può essere sito-specifica come nel caso del testicolo e del sistema nervoso centrale, dove quasi tutti i casi sono DLBCL. Dall'altro lato, nel tratto gastrointestinale si può trovare una grande varietà di sottotipi di linfoma, come il DLBCL, il linfoma marginale dei tessuti linfoidei mucosa-associati (MALT), linfomi di Burkitt, linfomi mantellari e linfomi follicolari [6,7,10].

Il sottotipo istologico è il più importante fattore prognostico nei linfomi extranodali. Tuttavia, anche il sito di presentazione ha implicazioni prognostiche, in quanto alcune localizzazioni (come l'encefalo e il testicolo) possono richiedere approcci terapeutici sito-specifici.

### 1.1.1. Ruolo di infezioni croniche e malattie autoimmuni

Negli ultimi decenni, lo studio dei fattori eziologici associati alla linfomagenesi extranodale ha rivestito un ruolo di primo piano nella gestione di queste neoplasie. Nonostante i fattori

eziologici siano tuttora sconosciuti per la maggior parte dei linfomi extranodali, si ritiene che situazioni di infiammazione cronica siano un fattore cruciale in una rilevante percentuale di questi tumori. L'infiammazione cronica, infatti, porta ad una continua stimolazione a carico dei linfociti che, con il passare del tempo, può portare allo sviluppo di mutazioni che innescano la linfomagenesi. Per questo motivo, le patologie infettive e le patologie autoimmuni appaiono come le condizioni associate a maggiore rischio di insorgenza di linfoma. Evidenze scientifiche di un legame tra le patologie infettive o autoimmuni e la linfomagenesi sono presenti per linfomi di varie sedi anatomiche, anche se tale legame risulta comprovato solo per alcuni di questi.

Lo stomaco è il sito più frequente di linfomi extranodali sia di tipo MALT che di tipo DLBCL. Fin dal 1993 si è vista una forte correlazione tra l'infezione da *Helicobacter pylori* e lo sviluppo di linfomi gastrici. In particolare, sembra che la maggior parte dei linfomi di tipo MALT gastrici necessitino dello stimolo da parte di *Helicobacter pylori* per proliferare. In questi pazienti, la terapia volta all'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* tipicamente porta alla remissione del linfoma. Tale terapia è considerata come approccio

terapeutico fondamentale nella gestione del MALT gastrico, ed è utilizzata principalmente nei casi a stadio I-II con documentata positività all'*Helicobacter pylori*. I linfomi gastrici di tipo MALT negativi all'*Helicobacter pylori* si manifestano spesso ad uno stadio più avanzato e costituiscono un problema notevole nella gestione dei pazienti, in quanto la maggior parte di essi non risponde alla terapia per l'eradicazione del batterio. Secondo due recenti metanalisi, il tasso di risposta dei linfomi di tipo MALT gastrici negativi per l'*Helicobacter pylori* alla terapia eradicante è tra il 29% ed il 38%. Per tale motivo, le linee guida raccomandano l'uso di radioterapia o rituximab come trattamento preferenziale per i linfomi di tipo MALT gastrici negativi all'*Helicobacter pylori*, indipendentemente dallo stadio [12-24]. In sede di apparato gastrointestinale, un'altra associazione rilevata è quella tra linfomi del piccolo intestino ed infezione da *Campylobacter jejuni*, nonostante l'evidenza scientifica di una correlazione causale e la rilevanza clinica di tale associazione siano meno chiari rispetto a quanto descritto per i linfomi gastrici [25].

I linfomi primitivi della tiroide sono piuttosto rari in quanto costituiscono il 1-5% di tutti i tumori maligni della tiroide e il 1-7% di tutti i linfomi extranodali. I linfomi primitivi della

tiroide mostrano un'associazione con il sesso femminile e con l'età avanzata (con picco di incidenza nella settima decade) e sono costituiti per almeno metà dei casi da DLBCL, mentre il linfoma di tipo MALT è il secondo tipo istologico più comune. Il fattore di rischio più importante per lo sviluppo di linfomi primitivi della tiroide è la tiroidite di Hashimoto, che si associa ad un aumento del rischio da 40 ad 80 volte di sviluppo di linfoma tiroideo.

Alcuni autori hanno suggerito la possibilità che tutti i linfomi primitivi della tiroide insorgano in un background di tiroidite di Hashimoto. Una metanalisi pubblicata dal nostro gruppo che ha incluso 38 studi con 1346 pazienti ha mostrato che complessivamente il 78.9% dei linfomi primitivi della tiroide è associato a tiroidite di Hashimoto. È da rimarcare che solo il 40% circa dei pazienti che sviluppa linfoma primitivo della tiroide ha una storia conclamata di tiroidite di Hashimoto, mentre una percentuale pressoché uguale scopre di avere la tiroidite al momento della diagnosi di linfoma. Appare pertanto indispensabile aumentare i programmi di screening tiroideo per identificare i pazienti con tiroidite di Hashimoto e seguirli strettamente nel tempo, al fine di identificare precocemente i linfomi tiroidei e trattarli tempestivamente quando sono

ancora ad uno stadio precoce. È interessante che la tiroidite di Hashimoto si è mostrata maggiormente associata ai linfomi di tipo MALT, che sono anche quelli trattabili con la sola chirurgia quando sono in stadio precoce [26-63].

I linfomi primitivi delle ghiandole salivari sono neoplasie rare che costituiscono meno del 10% dei tumori delle ghiandole salivari e meno del 5% dei linfomi non-Hodgkin extranodali. Ciononostante, i linfomi primitivi delle ghiandole salivari sono i più comuni linfomi extranodali del distretto testa-collo. Come per i linfomi tiroidei, i linfomi primitivi delle ghiandole salivari hanno una preferenza per il sesso femminile e per l'età avanzata. I sottotipi istologici più comuni sono il linfoma di tipo MALT, il DLBCL ed il linfoma follicolare. I linfomi primitivi delle ghiandole salivari insorgono soprattutto in un background di sialoadenite linfoepiteliale, che è una lesione associata a sindrome di Sjögren. Quest'ultima è infatti considerata come il principale fattore di rischio per lo sviluppo di linfomi primitivi delle ghiandole salivari. Una nostra recente metanalisi che ha incluso 16 studi con un totale di 665 pazienti ha mostrato che la sindrome di Sjögren è presente nel 18.2% dei casi di linfoma primitivo delle ghiandole salivari in generale, e nel

29.5% di quelli di tipo MALT. Pertanto, similmente ai linfomi tiroidei, anche nei linfomi delle ghiandole salivari è stata evidenziata un'associazione tra tipo MALT e presenza di malattia autoimmune. Anche in questo caso lo stretto follow-up dei pazienti con sindrome di Sjögren appare necessario per identificare precocemente i casi di linfoma delle ghiandole salivari. A differenza dei linfomi tiroidei che nella stragrande maggioranza dei casi riconoscono uno stesso fattore eziopatogenetico, la maggior parte dei linfomi primitivi delle ghiandole salivari hanno una causa sconosciuta, il che rimarca l'importanza di identificare altri fattori associati alla linfomagenesi in questa sede [64-87].

I linfomi primitivi degli annessi oculari sono linfomi che originano dalle strutture che circondano i tessuti molli dell'orbita, il bulbo oculare, come la congiuntiva, la ghiandola lacrimale e la palpebra. I linfomi dell'occhio appartengono invece alla categoria dei linfomi del sistema nervoso centrale. I linfomi degli annessi oculari costituiscono circa il 15% di tutti i linfomi extranodali e nella maggior parte dei casi (4 casi su 5) sono di tipo MALT.

Nel 2004 uno studio Italiano ha trovato che nell'80% dei pazienti con linfomi degli annessi oculari era presente infezione da *Chlamydia psittaci*, rilevabile mediante reazione a catena

della polimerasi (PCR). Lo stesso gruppo ha anche condotto trial prospettici, mostrando che la terapia antibiotica per l'eradicazione di *Chlamydia psittaci* aveva un'effetto almeno parziale sui linfomi degli annessi oculari in circa 2/3 dei casi in presenza dell'infezione. Tuttavia, studi condotti da altri gruppi non hanno confermato tale associazione. Una metanalisi condotta dal nostro gruppo su 37 studi con 1188 pazienti ha mostrato che la prevalenza di infezione da *Chlamydia psittaci* in pazienti con linfoma degli annessi oculari variava sensibilmente in base all'area geografica, spaziando da percentuali superiori al 50% in Italia e Corea del Sud alla completa assenza in Giappone e Kenya. Abbiamo inoltre mostrato che in paesi come il Regno Unito e la Cina la prevalenza di altre specie di *Chlamydia* (rispettivamente *C. trachomatis* e *C. pneumoniae*) era maggiore rispetto alla prevalenza di *C. Psittaci* nei pazienti con linfomi degli annessi oculari. Questi risultati suggeriscono che la valutazione dell'infezione da chlamydiaceae ai fini dell'utilizzo di un trattamento eradicante può essere giustificata in quelle regioni dove l'associazione tra linfoma e infezione è maggiore. Anche per i linfomi degli annessi oculari, il linfoma di tipo MALT si è mostrato essere quello maggiormente associato ad infezione da *Chlamydia*. In

aggiunta, è stato evidenziato che infezione oculare da *Helicobacter pylori* ed infezione sistemica da HCV sono presenti in una significativa percentuale di linfomi degli annessi oculari (rispettivamente 16.8% e 12.7%), anche in questo caso con una rilevante variabilità geografica e con un'associazione preferenziale con i linfomi di tipo MALT [88-123].

I linfomi primitivi cutanei sono al secondo posto come frequenza tra i linfomi extranodali dopo i linfomi del tratto gastroenterico. A differenza di altre sedi extranodali, nella cute la maggior parte dei linfomi (circa il 70%) sono linfomi T, con la micosi fungoide che costituisce approssimativamente metà di tutti i linfomi primitivi della cute. Il restante 30% è costituito da linfomi B, principalmente linfomi di tipo MALT, DLBCL, e linfomi follicolari. È interessante notare che queste entità differiscono clinicamente e biologicamente dalle rispettive controparti linfonodali. Nella cute è stata suggerita un'associazione tra infezione da *Borrelia burgdorferi* (una spirocheta trasmessa dagli acari *Ixodes* ed agente eziologico della malattia di Lyme) e la linfomagenesi. L'acrodermatite cronica atrofica, che è una manifestazione della malattia di Lyme, è stata associata allo sviluppo di linfomi B cutanei. Anche in questo caso, però, non c'è concordanza tra i vari

studi in merito a tale associazione. Una nostra metanalisi condotta su 10 studi che includevano un totale di 506 pazienti con linfoma primitivo cutaneo e 201 controlli ha mostrato un'associazione significativa tra infezione da *Borrelia burgdorferi* e presenza di linfoma primitivo cutaneo. È interessante notare che la prevalenza di infezione da *Borrelia burgdorferi* è risultata simile nei vari tipi di linfomi B cutanei (linfoma di tipo MALT: 7.3%; linfoma follicolare: 8.1%; DLBCL: 7.5 %) e perfino nella micosi fungoide (8%). Così come per i linfomi degli annessi oculari, anche in questo caso è stata rilevata un'ampia variabilità su base geografica, suggerendo che la valutazione dell'infezione da *Borrelia burgdorferi* possa essere necessaria solo in aree dove tale infezione è endemica [124-145].

I linfomi primitivi del sistema nervoso centrale sono una forma rara di linfomi non-Hodgkin che interessano il parenchima cerebrale, il midollo spinale e/o l'occhio, senza evidenza di coinvolgimento sistemico alla diagnosi. I linfomi primitivi del sistema nervoso centrale rappresentano il 4% delle neoplasie intracraniche ed il 4-6% dei linfomi extranodali, e insorgono prevalentemente in soggetti di sesso maschile ed in età avanzata. La stragrande maggioranza dei linfomi primitivi del sistema nervoso centrale (circa il 95%)

sono DLBCL. I linfomi primitivi del sistema nervoso centrale possono insorgere sia in soggetti immunocompromessi che in soggetti immunocompetenti. In questi tumori è stata notata un'associazione particolare con il virus dell'immunodeficienza umana (HIV); in questo caso, tuttavia, il meccanismo eziopatogenetico non sembra legato ad una questione di infiammazione cronica da parte del virus bensì allo stato di immunodeficienza, che favorisce secondariamente l'infezione da parte dell'herpesvirus Epstein-Barr Virus (EBV), di comprovato potenziale oncomagenico, rilevato nel 78% dei casi di linfoma del sistema nervoso centrale nel fluido cerebrospinale o nei tessuti cerebrali. Infatti, è stata registrata nei pazienti HIV-positivi una correlazione inversa tra il rischio di linfoma del sistema nervoso centrale e la conta dei linfociti CD4+. Una nostra metanalisi condotta su 27 studi con un totale di 6422 pazienti ha mostrato una prevalenza dell'infezione da HIV nei pazienti con linfoma primitivo del sistema nervoso centrale complessivamente del 6.1%; anche in questo caso sono state evidenziate sostanziali differenze tra regioni geografiche, nonché una progressiva diminuzione del valore di pari passo con la diminuzione dell'infezione da HIV nella popolazione generale [146-183].

## ***1.2 I linfomi ginecologici***

I linfomi primitivi dell'apparato genitale femminile (LPAGF) costituiscono un'entità estremamente rara, comprendendo solo lo 0,2-1,1% di tutti i linfomi extranodali. Negli Stati Uniti, l'incidenza dei LPAGF è di 165 nuovi casi all'anno. L'apparato genitale femminile, e le ovaie in particolare, sono comunque frequentemente coinvolti secondariamente nei linfomi disseminati, con frequenze riportate variabili tra il 7 e il 40% [184].

Differenziare tra LPAGF localizzazione secondaria e è cruciale per quanto riguarda la prognosi e il trattamento ma è spesso difficile, specialmente in presenza di contemporaneo coinvolgimento linfonodale ed extranodale [185,186]. Alcuni autori suggeriscono che, se la lesione extranodale è quella predominante nel quadro clinico, il linfoma può essere considerato come primitivo extranodale [186-188]. La gestione dei LPAGF è tuttora indefinita e non esistono linee guida a riguardo [184,185,189]. Alla luce della rarità dei LPAGF, i dati disponibili sull'epidemiologia e prognosi di questi tumori è scarsa [185,189-

193]. La maggior parte di quanto sappiamo dei LPAGF deriva da uno studio condotto da Nasioudis e colleghi sulla base dei databases del programma SEER [194].

Il sito più comune di LPAGF è l'ovaio, che è sede di circa il 37% di tutti i casi.

Considerando che nell'ovaio non è presente rilevante tessuto linfoide organizzato e che

l'ovaio è spesso sede di localizzazione secondaria di linfomi, è stato addirittura postulato

che i linfomi primitivi dell'ovaio non esistano [194]. Tuttavia, studi istopatologici hanno

confermato la presenza di un numero variabile di linfociti nel tessuto ovarico [195,196].

Inoltre, sono riportati vari casi di linfomi limitati all'ovaio che sono guariti dopo la sola

ovariectomia [194]. Tale dato appare come una prova robusta a favore dell'esistenza dei

linfomi ovarici.

Fox e colleghi hanno proposto i seguenti criteri per fare diagnosi di linfoma primitivo

dell'ovaio in caso di coinvolgimento linfonodale: 1) tumore confinato ai linfonodi regionali

dell'ovaio o ad altri organi extranodali alla diagnosi, 2) assenza di cellule anormali nel

midollo osseo o nel sangue circolante, e 3) il coinvolgimento extraovarico deve verificarsi

entro pochi mesi dalla comparsa della lesione ovarica [197]. Tali criteri sono stati anche impiegati per diagnosticare linfomi primitivi di altri siti come l'utero [198].

La cervice è il secondo sito più frequente di LPAGF (21.4%), seguita dal corpo uterino (16.5%), dalla vagina (11.8%) e dalla vulva (8.2%)[194] (Tabella 2).

Oltre metà dei LPAGF (59.8%) sono di tipo DLBCL, mentre il linfoma follicolare è il secondo tipo più frequente (11.9%), seguito dal linfoma di Burkitt (5.6%), dal MALToma (4.6%), dal linfoma a piccole cellule (1.3%) e dal linfoma di Hodgkin (0.1%) (Tabella 3).

È stata inoltre osservato che il linfoma di Burkitt e il MALToma avevano come sede preferenziale rispettivamente l'ovaio e l'utero. Inoltre, il linfoma di Burkitt coinvolge donne più giovani [194].

**Tabella 2.** Localizzazione dei linfomi primitivi dell'apparato genitale femminile.

Site	n (%)
Ovary	258 (37%)
Uterus	115 (16.5%)
Cervix	149 (21.4%)
Vulva	57 (8.2%)
Vagina	82 (11.8%)
Other	36 (5.2%)
Other/unknown	64 (9.2%)

**Tabella 3.** Tipi istologici dei linfomi primitivi dell'apparato genitale femminile.

Histology	n (%)
Diffuse large B-cell lymphoma	417 (59.8%)
Follicular lymphoma	83 (11.9%)
Burkitt lymphoma	39 (5.6%)
Mucosal-associated-lymphoid tissue lymphoma	32 (4.6%)
Non-Hodgkin's lymphoma, T-cell	17 (2.4%)
Non-Hodgkin's lymphoma, B-cell NOS	37 (5.3%)
Other Non-Hodgkin's lymphoma, B-cell	6 (0.9%)
Non-Hodgkin's lymphoma, NOS	28 (4%)
Chronic/small lymphocytic leukemia	9 (1.3%)
Hodgkin's lymphoma	1 (0.1%)
Lymphoma, NOS	28 (4%)

NOS: not otherwise specified.

Clinicamente, i LPAGF si presentano con sintomi locali quali distensione addominale, gonfiore, massa pelvica o sanguinamento vaginale, in base alla localizzazione della neoplasia [184, 189-193]. I sintomi B che possono accompagnare i linfomi non-Hodgkin, ovvero sudorazione notturna, febbre e calo ponderale > 10%, non sono frequentemente osservati nei linfomi extranodali come i LPAGF [184,185,199].

Alla diagnostica per immagini i LPAGF possono presentarsi come voluminose masse omogenee con o senza preservazione dell'architettura dell'organo. In ogni caso, non ci sono patterns peculiari che possano aiutare nella diagnosi [185,200,201].

Complessivamente, i dati clinici e di imaging sono aspecifici e non possono distinguere i

LPAGF da altri tumori maligni ginecologici più comuni. Pertanto, i LPAGF sono raramente diagnosticati su biopsia e spesso sono identificati sul pezzo operatorio finale in corso di procedura di stadiazione chirurgica effettuata per una presunta neoplasia maligna ginecologica [185,198,202]. Tale difficoltà diagnostica si riflette nel fatto che la maggioranza delle pazienti sono sottoposte a chirurgia a prescindere dallo stadio; in tal modo, anche i casi di alto grado o più avanzati che non richiederebbero la chirurgia citoriduttiva sono ugualmente sottoposti ad intervento chirurgico. Infatti, la percentuale di donne sottoposte a chirurgia è più alta in quelle con tumori localizzati alle ovaie o al corpo uterino, dove è più difficile ottenere un campione biotico rispetto a quelle con localizzazione cervicale o vaginale [194]. In precedenti lavori, l'agobiopsia ovarica imaging-guidata si è dimostrata in grado di fornire una diagnosi affidabile di linfoma [203-205]. Tuttavia, la possibilità di effettuare un'agobiopsia diagnostica dell'ovaio appare altamente sconsigliabile dato il rischio di favorire disseminazione peritoneale di neoplasie ovariche molto più comuni dei linfomi.

Al momento non ci sono trial clinici randomizzati o linee guida specifiche sul trattamento dei LPAGF. Come sopra discusso, comunque, la maggior parte dei LPAGF (e specialmente quelli ovarici e della parete uterina) sono trattati in un primo momento mediante intervento chirurgico. Una volta posta una diagnosi di LPAGF, la terapia comunemente adottata è quella standard per i linfomi non-Hodgkin aggressivi o avanzati, come l'R-CHOP. La radioterapia può essere o meno adoperata in base al sottotipo istologico, l'estensione della malattia e fattori relativi al paziente [184,189-194,202]. Essendo la maggior parte dei LPAGF di tipo DLBCL sottoposti ad intervento chirurgico (sconsigliato per i DLBCL) [206], non è chiaro se in questi tumori l'aggiunta della chirurgia sia associata a differenze negli outcomes oncologici.

Per definire il trattamento dei LPAGF appare necessaria una stretta collaborazione tra anatomopatologo, oncologo, ginecologo e radioterapista. Vista la gonatotossicità associata all'R-CHOP [207], appare necessario anche il consulto di medicina riproduttiva al fine di salvaguardare la fertilità in donne giovani.

La prognosi dei DLBCL e di altri linfomi aggressivi o avanzati dipende da multipli fattori relativi al paziente ed al linfoma. Per stratificare il rischio sono stati definiti indici prognostici come l' International Prognostic Risk Index (IPRI) per i linfomi ginecologici [208]. Nella serie di Nasioudis e colleghi, la sopravvivenza complessiva e la sopravvivenza cancro-specifica a 5 anni nei LPAGF erano rispettivamente del 70.2% e del 75.2%.

Un'analisi del valore prognostico dell'IPRI nei LPAGF non è stata fattibile a causa della mancanza dei dati relativi all'IPRI nei database SEER. In ogni caso, all'analisi multivariata è emerso che l'età, lo stadio secondo Ann-Arbor e il sottotipo istologico erano tutti associati alla sopravvivenza cancro-specifica. In dettaglio, un'età alla diagnosi superiore o uguale ai 54 anni, un sottotipo istologico aggressivo ed uno stadio superiore al I secondo Ann-Arbor erano associati ad una minore sopravvivenza [194].

**Tabella 4.** Analisi multivariata dei fattori prognostici associati alla sopravvivenza cancro-specifica nei linfomi primitivi dell'apparato genitale femminile, effettuata mediante regressione di Cox.

	Hazard ratio	95% CI
<b>Age at diagnosis</b>		
<54	Referent	
≥54	2.53	1.70, 3.77
<b>Location</b>		
Ovary	Referent	
Cervix	0.66	0.33, 1.33
Uterus	0.96	0.5, 1.85
<b>Histology</b>		
DLBCL	Referent	
Follicular	0.33	0.12, 0.92
Burkitt	1.82	0.94, 3.53
<b>Ann Arbor Stage</b>		
Stage I	Referent	
Stage II-III-IV	3.0	1.62, 5.56
<b>Treatment</b>		
No surgery	Referent	
Surgery	0.73	0.4, 1.33

### *1.3 Agenti infettivi del tratto ginecologico*

Il tratto genitale femminile è comunemente sede di infezioni da parte di microorganismi patogeni quali batteri, protozoi e funghi, alcuni dei quali si associano ad infiammazione cronica e possono anche avere un ruolo di promozione dello sviluppo di neoplasie [209,210].

La *Chlamydia trachomatis* è un batterio gram-negativo che può replicarsi solo all'interno di cellule ospite. *C. trachomatis* può infettare non solo il tratto genitale, ma anche il polmone e l'occhio. Il potenziale linfomagenico delle Chlamydiaceae è supportato dalle evidenze riguardanti i linfomi degli annessi oculari. Infatti, come sopra descritto, l'infezione da *C. psittaci* è rilevata nei tessuti degli annessi oculari in oltre il 50% dei linfomi degli annessi oculari in alcune aree come l'Italia e la Corea del Sud, mentre *C. trachomatis* e *C. pneumoniae* sono state rilevate in una significativa percentuale di pazienti rispettivamente in Regno Unito e Cina [88,211].

I micoplasmi sono batteri della classe Mollicutes, che non hanno una parete cellulare rigida e possono contorcersi in un'ampia varietà di forme. *Mycoplasma genitalium* e *Mycoplasma hominum* sono coinvolti principalmente in infezioni del tratto uro-ginecologico; possono tuttavia infettare i polmoni e causare la cosiddetta "MIRM" (*Mycoplasma-induced rash and mucositis*). È stato suggerito che l'infezione da micoplasmi possa essere coinvolta nello sviluppo di leucemie e di linfomi polmonari [211-213].

Gli ureaplasmi sono batteri appartenenti alla classe Mollicutes come i micoplasmi.

*Ureaplasma urealyticum* e *Ureaplasma parvum* sono coinvolti principalmente in infezioni del tratto uro-genitale, ma possono infettare i polmoni ed i villi coriali e possono causare la “dry-eye disease”. È stato suggerito che infezioni da ureaplasmi possano promuovere l'insorgenza di carcinoma prostatico [211,214,215].

*Neisseria Gonorrhoeae* è un batterio diplococco gram-negativo, agente eziologico della gonorrea. Tuttavia, *N. Gonorrhoeae* è anche associata ad artriti, cheratiti e congiuntiviti.

Non sono al momento note associazioni tra infezione da *N. Gonorrhoeae* e linfomagenesi [211,216].

*Trichomonas vaginalis* è un protozoo flagellato anaerobo ed la più comune causa di infezioni protozoarie nell'uomo nei paesi industrializzati. *T. vaginalis* causa tipicamente infezioni uro-genitali. Nonostante non siano al momento conosciute associazioni tra *T. vaginalis* e linfomagenesi, questo protozoo è stato associato allo sviluppo di carcinoma della cervice uterina sia in donne immunodeficienti che immunocompetenti [211,217,218].

Sebbene le infezioni causate da tali agenti interessino soprattutto il basso tratto ginecologico, esse possono interessare anche l'alto tratto, portando ad endometrite od anche a malattia infiammatoria pelvica; quest'ultima condizione è stata associata ad aumento del rischio di carcinoma ovarico, sottolineando che il potenziale tumorigenico che tali infezioni hanno può interessare tutto il tratto ginecologico [210,219]

#### ***1.4 Razionale dello studio***

Al momento non sono noti fattori eziopatogenetici di natura infettiva, autoimmune o di altro genere che siano coinvolti nello sviluppo dei LPAGF. Come detto precedentemente, identificare tali fattori può essere cruciale sia da un punto di vista della prevenzione (prevenire lo sviluppo del linfoma o identificarlo e trattarlo precocemente) sia da un punto di vista terapeutico, in quanto si è visto che eradicare l'agente infettivo che sostiene la crescita del linfoma può portare a remissione del linfoma stesso.

Nel precedente paragrafo, abbiamo visto come agenti comunemente coinvolti nelle infezioni del tratto ginecologico possano portare ad una condizione di infiammazione

cronica che promuove la carcinogenesi e la linfomagenesi. Abbiamo visto anche come queste infezioni possano andare ad interessare non solo il basso tratto ginecologico, ma anche l'intero apparato genitale femminile sottoforma di malattia infiammatoria pelvica.

Appare quindi lecito ipotizzare che questi agenti infettivi possano avere un ruolo nella eziopatogenesi (e quindi potenzialmente nella prevenzione e nel trattamento) dei LPAGF.

Tale reperto potrebbe avere un impatto rivoluzionario nell'approccio clinico ai LPAGF.

A tal proposito, si riporta un caso di linfoma DLBCL della cervice uterina associato ad infezione da *C. trachomatis* che è regredito dopo terapia eradicante per la Chlamydia [220].

Partendo da questi presupposti, il nostro studio si propone di andare ad indagare possibili fattori legati all'eziopatogenesi dei LPAGF. A tale scopo sarà raccolta una casistica multicentrica di LPAGF e verranno revisionati i dati clinici riguardanti coesistenti o pregresse patologie infettive, malattie autoimmuni e condizioni di infiammazione cronica in generale; verranno inoltre effettuate indagini molecolari per la ricerca di geni infettivi nei campioni di tessuto di LPAGF.

## **2. MATERIALI E METODI**

### ***2.1 Selezione dei casi***

Casi consecutivi di linfomi primitivi dell'apparato genitale femminile (LPAGF) sono stati selezionati dagli archivi istologici dell'Unità Operativa Complessa di Anatomia Patologica del Policlinico Universitario "Federico II" di Napoli (diagnosi effettuata nel range temporale 2001-2021), dell'Unità Operativa Complessa di Anatomia Patologica Generale della Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS di Roma (diagnosi effettuata nel range temporale 2011-2021) e del Policlinico Universitario Sant'Orsola – Malpighi IRCCS di Bologna (diagnosi effettuata nel range temporale 2010-2021). I casi sono stati identificati mediante ricerca su database elettronici. I dati clinici sono stati recuperati dalle cartelle cliniche delle Unità Operative Complesse di Ematologia dei rispettivi centri partecipanti. La diagnosi e la tipizzazione dei LPAGF sono state confermate mediante revisione istologica dei vetrini da parte di patologi esperti sottospecializzati in ematopatologia. I dati clinici sono stati revisionati al fine di confermare la primitività dell'apparato genitale femminile. Le indagini molecolari sono

state effettuate presso l'Unità Operativa Complessa di Microbiologia della Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS di Roma.

Tutte le pazienti hanno fornito il proprio consenso informato scritto per l'uso del proprio materiale biologico per fini di ricerca prima dell'operazione chirurgica. Tutti i dati sono stati anonimizzati. Lo studio è stato effettuato in conformità alla dichiarazione di Helsinki.

## ***2.2 Dati clinici***

I dati clinici raccolti per ogni paziente hanno incluso età al momento della diagnosi, sintomatologia clinica, primitività o secondarismo del linfoma, localizzazione del linfoma categorizzata come ovarica, tubarica, del corpo uterino, della cervice uterina, cervicale, o vulvare, tipo istologico del linfoma categorizzato secondo la classificazione WHO, tipo di intervento chirurgico, tipo di terapia medica, durata del follow-up e condizione della paziente all'ultimo controllo categorizzata come non evidenza di malattia, viva con malattia, morta per malattia, o morta per altre cause, storia di malattie autoimmuni, storia di patologie infettive con particolare riguardo ad infezioni del tratto urogenitale quali

cistiti, uretriti, vaginiti, cerviciti, endometriti, salpingiti, oophoriti, malattie infiammatorie pelviche (PID), malattie infiammatorie croniche di altro genere.

### ***2.3 Procedure istologiche***

I campioni chirurgici di LPAGF sono stati fissati in formalina neutra tamponata al 10% per 24 ore, assicurando un rapporto tra volume del campione e volume della formalina di almeno 1 a 20. All'esame macroscopico, sono state prelevate fette di tessuto linfomatoso dello spessore di circa 3 mm e delle dimensioni di circa 3x2 cm. Le fette così ottenute sono state poste in biocassette e sottoposte ad un secondo ciclo di fissazione in formalina. I campioni fissati in formalina sono stati processati tramite disidratazione in soluzioni a concentrazioni crescenti di alcol e passaggio in xilolo, mediante una procedura automatizzata. Il giorno seguente i campioni sono stati inclusi in paraffina liquida a 50°C. Una volta solidificati, i blocchi di tessuto paraffinato sono stati tagliati al microtomo per ottenere sezioni da 4 µm che sono state montate su vetrino portaoggetto e colorate con ematossilina-eosina tramite procedura automatizzata. I vetrini colorati sono stati montati

con vetrino coprioggetto usando un mezzo sintetico. I vetrini colorati con ematossilina-eosina sono stati valutati al microscopio ottico.

Per le procedure immunohistochimiche necessarie per la diagnosi e tipizzazione dei linfomi, sezioni di 4  $\mu\text{m}$  di spessore sono state ottenute dai blocchi di tessuto in paraffina e montate su vetrini polarizzati. I vetrini sono stati immunocolorati mediante procedura automatizzata usando una piattaforma VENTANA® Benchmark. Sono stati utilizzati anticorpi per CD45/LCA, CD3, CD20, MUM1, CD138, c-myc, CD5, CD7, CD23, CD10, CD15, CD30, Bcl2, Bcl6, Ki67 commercializzati da Roche®, seguendo le informazioni contenute nei datasheet.

#### ***2.4 Procedure microbiologiche***

Due sezioni da 8  $\mu\text{m}$  sono state ottenute da blocchi di tessuto in paraffina rappresentativi per ogni LPAGF. Le sezioni sono state poste in provette di tipo Eppendorf. Il tessuto è stato sottoposto a sparaffinatura mediante xilolo e soluzioni decrescenti di alcool. Il DNA è stato estratto utilizzando un kit di estrazione STARmag di Seegene®.

È stato utilizzato un kit di test di rilevamento Anyplex™ II STI-7 di Seegene, che rileva simultaneamente (in un'unica PCR in tempo reale) sette principali agenti patogeni che causano infezioni sessualmente trasmissibili: *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum* e *Ureaplasma parvum*. Per ogni campione, 5 µl del DNA estratto sono stati aggiunti a un volume finale di PCR Master Mix costituito da 5 µl di 4X STI-7 TOM (reattivi di amplificazione e rilevamento), 5 µl di 4X Anyplex PCR Master Mix (DNA polimerasi, uracile -DNA glicosilasi e tampone contenente dNTP) e 5 µl di acqua priva di RNasi (qualità ultrapura, grado PCR). In ogni corsa sono stati inclusi un controllo positivo e uno negativo. I risultati dopo ogni corsa sono stati presentati come positivi e negativi. Il sistema CFX96™ Real-Time PCR (Bio-Rad) è stato impostato per eseguire l'amplificazione e il rilevamento del DNA. La PCR in tempo reale è stata programmata secondo le procedure guida sul protocollo del produttore ed è stata esaminata con il software Seegene viewer. Venti campioni di vagina (n=4), cervice uterina (n=4), corpo

uterino (n=4), tube di Falloppio (n=4) ed ovaio (n=4) privi di alterazioni patologiche di

rilievo sono stati utilizzati come controllo.

### 3. RISULTATI

Complessivamente, 80 pazienti con linfoma primitivo dell'apparato genitale femminile (LPAGF) sono stati identificati dai database dalle tre istituzioni partecipanti.

L'età media delle pazienti era di 51,2 anni, con un range che andava dai 23 agli 81 anni.

Per quanto riguarda la localizzazione, 33 LPAGF erano localizzati all'ovaio, 17 all'utero in generale, 5 all'endometrio, 4 alla cervice, 7 alla vagina, 5 a cervice e vagina, uno alla vulva e 8 a tutto l'alto tratto ginecologico e la pelvi.

Per quanto riguarda il sottotipo istologico, 44 LPAGF erano linfomi diffusi a grandi cellule B (DLBCL), 14 erano linfomi follicolari, 2 erano linfomi follicolari con aree di trasformazione in DLBCL, 3 erano linfomi di Burkitt, 3 erano linfomi con caratteristiche intermedie tra DLBCL e linfoma di Burkitt, 3 erano linfomi di tipo MALT, 2 erano linfomi linfoblastici, 2 erano neoplasie plasmacellulari di basso grado non altrimenti specificate, uno era un linfoma mantellare, 5 erano linfomi a cellule B non altrimenti specificati, ed uno era un linfoma a cellule T non altrimenti specificato.

I dati clinici erano disponibili per 62 delle 80 pazienti con LPAGF incluse nello studio. Complessivamente, una storia di patologie infettive è stata rilevata in 38 casi (61.3%). In particolare, infezioni del tratto uro-genitale sono state documentate in 24 pazienti (38.7%), tra cui 18 (29%) limitate al basso tratto uro-genitale con vulviti, uretriti e vaginiti, 4 (6.5%) endometriti e 2 (3.2%) malattie infiammatorie pelviche. Gli agenti infettivi coinvolti in questi infezioni uro-genitali includevano *Chlamydia trachomatis* (n=8), *Gardnerella vaginalis* (n=6), *Mycoplasma hominis* (n=5), *Ureaplasma urealyticum* (n=3), *Trichomonas vaginalis* (n=1) e *Klebsiella pneumoniae* (n=1). Di queste infezioni, nessuna era più evidente al momento della diagnosi, con l'eccezione di un'infezione urinaria da *Klebsiella pneumoniae*. Altri casi di infezioni non uro-genitali includevano infezione da HBV (n=3) e HCV (n=6) ed infezione gastrica da *Helicobacter pylori* (n=5). Una storia di malattie autoimmuni è stata documentata in 7 casi (11.3%), includendo tiroidite di Hashimoto (n=3), artrite psoriasica (n=2), lupus eritematoso sistemico (n=1), artrite reumatoide (n=1), e diabete tipo I (n=1).

Per 52 delle 80 pazienti incluse nello studio è stato reperito materiale a sufficienza negli archivi per effettuare le analisi molecolari. I restanti 28 casi costituiscono infatti consulenze istologiche su diagnosi effettuate presso strutture esterne, per le quali il tessuto paraffinato è stato restituito alle strutture di partenza e non era quindi più disponibile presso gli archivi delle istituzioni partecipanti. Le procedure di estrazione del DNA sono andate a buon fine per tutte e 52 le pazienti, così come le analisi di PCR come confermato dalla valutazione di controlli positivi e negativi per ogni corsa. In nessuno dei campioni esaminati è stato rilevato DNA di *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum* o *Ureaplasma parvum* all'interno dei tessuti di LPAGF. I campioni di controllo sono risultati parimenti negativi per tutti gli agenti infettivi esaminati. I risultati dello studio sono riassunti nella Tabella 5.

**Tabella 5.** Dati clinico-pathologici relativi alle pazienti con linfoma primitivo del tratto ginecologico nel nostro studio.

Age, mean (range)	51,2 (23-81)
Localization (n)	

- Ovary	33
- Uterus	22
- Cervico-vaginal	16
- Pelvis	8
- Vagina	1
Histological type (n)	
- DLBCL	44
- Follicular	14
- Follicular+DLBCL	2
- Burkitt	3
- Burkitt/DLBCL	3
- MALT-type	3
- Lymphoblastic	2
- Plasm cell NOS	2
- Mantle cell	1
- B-cell NOS	5
- T-cell NOS	1
Urogenital infectious diseases (n)	
- Vaginitis	17
- Endometritis	4
- PID	2
- Urethritis	1
Urogenital infectious agents (n)	
- Chlamydia trachomatis	8
- Gardnerella vaginalis	6
- Mycoplasma hominis	5
- Ureaplasma urealyticum	3
- Trichomonas vaginalis	1
- Klebsiella pneumoniae	1
Other infections (n)	

- HCV	6
- H. pylori	5
- HBV	3
Autoimmune diseases (n)	
- Hashimoto thyroiditis	3
- Psoriatic arthritis	2
- Systemic lupus erythematosus	1
- Rheumatoid arthritis	1
- Diabetes type I	1
Infectious agents detected by PCR (n)	0

## 4. DISCUSSIONE

### *4.1 Sintesi dei risultati*

Questo studio ha esaminato 80 casi di linfomi primitivi dell'apparato genitale femminile (LPAGF), che hanno confermato una predilezione per la localizzazione ovarica e per l'istotipo DLBCL. Il 38.7% delle pazienti aveva una storia di infezioni del tratto urogenitale, con *Chlamydia trachomatis* che è risultato essere l'agente maggiormente coinvolto. L'11.3% aveva una storia di malattie autoimmuni. In nessuno dei casi si è evidenziato DNA di agenti infettivi comuni del tratto ginecologico nei tessuti di linfoma.

### *4.2. Interpretazione dei risultati*

Data la rarità dei LPAGF, le caratteristiche clinicopatologiche di queste neoplasie sono ancora non completamente definite. Come discusso precedentemente, la casistica pubblicata più grande di LPAGF è quella di Nasioudis e colleghi, che hanno raccolto i dati dal database del programma SEER [194]. Il nostro studio, pur avendo una numerosità

campionaria inferiore a quella pubblicata da Nasioudis e colleghi, costituisce la maggiore serie di LPAGF basata su casistiche istituzionali e non su database e registri nazionali/sovrnazionali.

Il nostro studio ha mostrato una grande variabilità nell'età di insorgenza dei LPAGF, che spaziava dai 23 agli 81 anni. Queste differenze possono in parte essere attribuite al tipo istologico. Nella nostra casistica, i LPAGF insorti in pazienti con età inferiore ai 40 anni erano maggiormente di tipo DLBCL, che era anche l'istotipo più frequente in generale (55%), in accordo con le serie di Nasioudis e colleghi [194]. A questo riguardo, vorremmo rimarcare i risultati ottenuti in una nostra precedente metanalisi sui linfomi tiroidei, che suggerivano la presenza di due vie distinte di insorgenza dei DLBCL: la maggior parte insorgeva in un contesto di tiroidite di Hashimoto, in pazienti di età più avanzata e spesso in combinazione con una componente di basso grado MALT-type, mentre un subset minore insorgeva in pazienti più giovani senza tiroidite, in assenza di qualsiasi evidente stato di flogosi cronica [63]. È interessante notare che, anche nella nostra serie, i linfomi DLBCL delle pazienti al di sotto dei 40 anni non hanno mostrato storia di infezioni uro-

genitali. Altri sottotipi istologici nelle donne under 40 nella nostra serie includevano linfoma di Burkitt, linfoma linfoblastico e linfoma follicolare.

La localizzazione più frequente di LPAGF nella nostra serie era quella ovarica, che costituiva il 41.2% dei casi; tale valore appare simile a quello riportato da Nasioudis e colleghi. Dato che, come sopra riportato, l'ovaio è anche una localizzazione secondaria frequente in corso di linfoma sistemico, una accurata valutazione clinico-laboratoristico-strumentale appare fondamentale per definire la primitività di un linfoma ovarico.

Per quanto riguarda gli agenti infettivi, un dato rilevante del nostro studio è l'alta percentuale di infezioni uro-ginecologiche. Infatti, il 38,7% delle pazienti con LPAGF aveva una storia di infezione uro-ginecologica. Andando a vedere nello specifico gli agenti infettivi coinvolti, vediamo che il microorganismo maggiormente coinvolto è la *Chlamydia trachomatis*, risultata presente complessivamente nel 12,9% delle pazienti. Se andiamo a raffrontare questo dato con quello rilevato dai laboratori di microbiologia clinica del Sistema di sorveglianza sanitaria in Italia ci rendiamo conto di quanto esso sia rilevante. Infatti, dal 2009 al 2020, la ricerca di infezione da *Chlamydia* effettuata sui campioni di

urine di 121.656 pazienti ha rilevato la presenza del batterio nel 3,2% di tutti i pazienti e nel 2,4% di quelli di sesso femminile [210]. Il nostro dato del 12,9% appare quindi oltre 5 volte superiore a quello della popolazione femminile generale. Questo suggerisce una possibile associazione tra l'infezione da *Chlamydia trachomatis* e l'insorgenza dei LPAGF.

Il secondo agente infettivo uro-genitale più comune rilevato è stato la *Gardnerella vaginalis*, presente in 6 pazienti (9.7%). Vista l'alta frequenza di vaginite da *Gardnerella vaginalis* nella popolazione femminile generale [221], riteniamo che tale risultato non sia suggestivo di un coinvolgimento del microorganismo nello sviluppo dei LPAGF.

Altri agenti batterici uro-genitali rilevati in più pazienti sono stati il *Mycoplasma hominis* e l'*Ureaplasma urealyticum*, presenti rispettivamente in 5 (8%) e 3 (4.8%) pazienti. Dati sulla prevalenza delle infezioni urogenitali da micoplasmi ed ureaplasmi non sono purtroppo disponibili presso i registri dell'Istituto Superiore di Sanità [210]. Uno studio condotto a Roma su una popolazione di 3115 donne ha trovato una prevalenza di *U. urealyticum* e *M. hominis* rispettivamente del 28% e del 4,6%. Nonostante tali valori possano sembrare alti, va rimarcato che la maggior parte di tali infezioni erano

asintomatiche [222]. La prevalenza dell'infezione da *U. urealyticum* nel nostro studio appare nettamente inferiore rispetto a quanto riportato da tale studio; è comunque ipotizzabile che, avendo il nostro studio raccolto solo i dati relativi alle infezioni clinicamente evidenti, la prevalenza di *U. urealyticum* sia sottostimata. L'infezione da *M. hominis* nella nostra casistica ha invece mostrato una prevalenza quasi doppia di quella riportata dal sopracitato studio. Considerando che anche per *M. hominis* la prevalenza nella nostra casistica potrebbe essere sottostimata, è possibile ipotizzare un'associazione tra questo microorganismo e lo sviluppo dei LPAGF.

Una storia di infezione protozoaria da *Trichomonas vaginalis* era presente in una paziente (1,6%) nel nostro studio. I dati dell'Istituto Superiore di Sanità riportano una prevalenza dell'infezione da *T. vaginalis* dello 0,9% tra le donne, come rilevato dai laboratori di microbiologia clinica del Sistema di sorveglianza dal 2009 al 2020 [210]. Riteniamo che il risultato del nostro studio su *T. vaginalis* sia troppo esiguo per speculare su associazioni tra il protozoo e i LPAGF.

È importante rimarcare che tutte queste infezioni sono state rilevate precedentemente alla diagnosi di linfoma; nonostante la durata e la gravità di tali infezioni non siano state deducibili dalle cartelle cliniche, queste sono state comunque abbastanza rilevanti da essere riportate nell'anamnesi delle pazienti. L'unico agente infettivo rilevato contemporaneamente alla diagnosi di LPAGF è stato una *Klebsiella pneumoniae*, responsabile di cistite in una paziente.

Per quanto riguarda la localizzazione dell'infezione, la maggioranza di queste appariva limitata al basso tratto ginecologico. A questo riguardo va ricordato che il coinvolgimento dell'alto tratto ginecologico può essere paucisintomatico o completamente asintomatico e pertanto non essere rilevato clinicamente. Questo è il caso di un rilevante numero di endometriti, che spesso vengono alla luce solo in donne giovani a causa di sterilità o aborti ricorrenti [223]. Anche il tasso di coinvolgimento dell'alto tratto ginecologico può perciò essere sottostimato dal nostro studio, soprattutto considerato l'alta prevalenza complessiva di infezioni uro-genitali.

Altri agenti infettivi rilevati al di fuori del tratto ginecologico includevano virus HBV e HCV e l'H. pylori. Il potenziale linfomagenico sistemico dell'HCV è ben conosciuto, e la sua prevalenza nella nostra serie risulta superiore a quella della popolazione generale italiana [89,224,225]. Evidenze sul potenziale linfomagenico dell'HBV, seppur presenti, sono invece meno chiare [226]. L'H. pylori è il principale agente coinvolto nello sviluppo dei linfomi gastrici, e sembra che la sua presenza in altre sedi, come gli annessi oculari, possa comunque avere potenziale linfomagenico. In ogni caso, sembra che la sola infezione gastrica da H. pylori (come nel nostro caso) non sia associata a sviluppo di linfomi in altre sedi [90].

È interessante notare che i microorganismi che hanno mostrato una frequenza inaspettatamente alta nella nostra casistica, ovvero C. trachomatis, M. Hominis e HCV, sono proprio quelli per cui c'è la maggiore evidenza di un potenziale linfomagenico [88,212,220].

Per quanto riguarda le patologie autoimmuni, queste hanno mostrato una frequenza dell'11.3% nelle nostre pazienti con LPAGF. La più frequente è stata la tiroidite di

Hashimoto con 3 casi (4.8%), valore inferiore a quello della popolazione generale [227].

Sembra quindi difficile ipotizzare un'associazione tra patologie autoimmuno e sviluppo di LPAGF.

### ***4.3. Forza e limiti dello studio***

Con ben 80 pazienti esaminate, il nostro studio costituisce la più grande casistica istituzionale di LPAGF mai pubblicata, escludendo quindi le analisi eseguite su registri e databases nazionali o sovranazionali. Il nostro studio è stato inoltre il primo a valutare possibili fattori coinvolti nell'eziopatogenesi dei LPAGF, ed il primo ad eseguire metodiche molecolari per la ricerca di agenti infettivi su tessuti di LPAGF.

Il principale limite del nostro studio consiste nell'analisi retrospettiva dei dati, che possono essere incompleti e/o non recensibili dagli autori. Inoltre, come sopra discusso, una rilevante percentuale di patologie infettive e autoimmuni possono decorrere in maniera asintomatica o paucisintomatica e non risultare ad una valutazione solo retrospettiva. Studi prospettici con analisi ad hoc per la ricerca di patologie con potenziale ruolo linfomagenico

sono pertanto necessari. In tal senso, una PCR eseguita su striscio cervico-vaginale nelle pazienti affette potrebbe costituire un notevole potenziamento dello studio.

## 5. CONCLUSIONI

In conclusione, il nostro studio ha analizzato la più grossa casistica istituzionale di linfomi primitivi dell'apparato genitale femminile (LPAGF), confermando una predominanza dell'istologia diffusa a grandi cellule B e della localizzazione ovarica. I dati retrospettivi indicano che le pazienti con LPAGF hanno un'alta prevalenza di patologie infettive del tratto ginecologico, includendo una rilevante quota di infezioni da batteri con potenziale linfomagenico come la *Chlamydia trachomatis*. Le patologie autoimmuni hanno invece mostrato una prevalenza relativamente bassa. Sfortunatamente, l'indagine molecolare sui tessuti di LPAGF non ha mostrato la presenza di microorganismi infettivi all'interno del linfoma, che avrebbe potuto corroborare la possibilità di un loro ruolo eziopatogenetico e di un loro significato clinico nella scelta della terapia. Ci auguriamo che il nostro studio possa incoraggiare nuove ricerche con raccolta prospettica dei dati ed analisi ad hoc che possano valutare con maggiore accuratezza il ruolo di possibili agenti coinvolti nella eziopatogenesi dei LPAGF.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Zucca E, Roggero E, Bertoni F, et al. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part 1: Gastrointestinal, cutaneous and genitourinary lymphomas. *Ann Oncol* 1997;8:727-37.
2. Zucca E, Roggero E, Bertoni F, et al. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part 2: Head and neck, central nervous system and other less common sites. *Ann Oncol* 1999;10:1023-33.
3. Dawson IM, Cornes JS, Morson BC. Primary malignant lymphoid tumours of the intestinal tract. Report of 37 cases with a study of factors influencing prognosis. *Br J Surg* 1961;49:80-9.
4. Lewin KJ, Ranchod M, Dorfman RF. Lymphomas of the gastrointestinal tract: a study of 117 cases presenting with gastrointestinal disease. *Cancer* 1978;42:693-707.
5. Herrmann R, Panahon AM, Barcos MP, et al. Gastrointestinal involvement in non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1980;46:215-22.

6. d'Amore F, Christensen BE, Brincker H, et al. Clinicopathological features and prognostic factors in extranodal non-Hodgkin lymphomas. Danish LYFO Study Group. *Eur J Cancer* 1991;27:1201-8.
7. Groves FD, Linet MS, Travis LB, et al. Cancer surveillance series: non-Hodgkin's lymphoma incidence by histologic subtype in the United States from 1978 through 1995. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1240-51.
8. Müller AM, Ihorst G, Mertelsmann R, et al. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology. *Ann Hematol* 2005;84:1-12.
9. Devesa SS, Fears T. Non-Hodgkin's lymphoma time trends: United States and international data. *Cancer Res* 1992;52:5432s-40s.
10. Otter R, Gerrits WB, vd Sandt MM, et al. Primary extranodal and nodal non-Hodgkin's lymphoma. A survey of a population-based registry. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25:1203-10.
- 11.

12. Juárez-Salcedo LM, Sokol L, Chavez JC, Dalia S. Primary gastric lymphoma, epidemiology, clinical diagnosis, and treatment. *Cancer Control* 2018;25:107327481877825.
13. Bruno G, Rocco G, Zaccari P, Porowska B, Mascellino MT, Severi C. Helicobacter pylori infection and gastric dysbiosis: can probiotics administration be useful to treat this condition? *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2018;2018:6237239.
14. Hussell T, Isaacson PG, Spencer J, Crabtree JE. The response of cells from low-grade B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to Helicobacter pylori. *Lancet* 1993;342:571–574.
15. Wotherspoon AC, Diss TC, Pan L, Isaacson PG, Doglioni C, Moschini A, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of Helicobacter pylori. *Lancet* 1993;342:575–577.
16. Diaconu S, Predescu A, Moldoveanu A, Pop CS, Fierbinteanu Braticevici C. Helicobacter pylori infection: old and new. *J Med Life* 2017;10:112–211.

17. Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS, Advani RH, Bartlett NL, Caimi PF, et al. NCCN guidelines insights: B-cell lymphomas, version 3.2019. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17:650–661.
18. Song Y, Jiang K, Su S, Wang B, Chen G. Clinical manifestations and epigenetic mechanisms of gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma and long-term follow-up following *Helicobacter-pylori* eradication. *Exp Ther Med* 2018;15:553–561.
19. Hu Q, Zhang Y, Zhang X, Fu K. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and *Helicobacter pylori* infection: a review of current diagnosis and management. *Biomark Res* 2016;4:15.
20. Zucca E, Copie-Bergman C, Ricardi U, Thieblemont C, Raderer M, Ladetto M. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24:vi144–vi148.
21. Sumida T, Kitadai Y, Hiyama T, Shinagawa K, Tanaka M, Kodama M, et al. Antibodies to *Helicobacter pylori* and CagA protein are associated with the response to antibacterial

therapy in patients with H. pylori-positive API2–MALT1-negative gastric MALT lymphoma. *Cancer Sci* 2009;100:1075–1081.

22. Kobayashi Y. JSH practical guidelines for hematological malignancies, 2018: II. Lymphoma-2. Marginal zone lymphoma (MALT lymphoma/extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue and splenic marginal zone lymphoma). *Int J Hematol* 2019;110:393–405.

23. Xie YL, He CY, Wei SQ, Guan WJ, Jiang Z. Clinical efficacy of the modified Helicobacter pylori eradication therapy for Helicobacter pylori-negative gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a meta analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2020 Jun 5;133(11):1337-1346.

24. Jung K, Kim DH, Seo HI, Gong EJ, Bang CS. Efficacy of eradication therapy in Helicobacter pylori-negative gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: A meta-analysis. *Helicobacter*. 2021 Apr;26(2):e12774.

25. Ishikawa E, Nakamura M, Satou A, Shimada K, Nakamura S. Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT) Lymphoma in the Gastrointestinal Tract in the Modern Era. *Cancers (Basel)*. 2022 Jan 17;14(2):446.
26. Lam KY, Lo CY, Kwong DL, et al. Malignant lymphoma of the thyroid: a 30-year clinicopathologic experience and an evaluation of the presence of Epstein-Barr virus. *Am J Clin Pathol*. 1999;112:263-270.
27. Belal AA, Allam A, Kandil A, et al. Primary thyroid lymphoma: a retrospective analysis of prognostic factors and treatment outcome for localized intermediate and high grade lymphoma. *Am J Clin Oncol*. 2001;24:299-305.
28. Thieblemont C, Mayer A, Dumontet C, et al. Primary thyroid lymphoma is a heterogeneous disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:105-111.
29. Kim HC, Han MH, Kim KH, et al. Primary thyroid lymphoma: CT findings. *Eur J Radiol*. 2003;46:233-239.
30. Lerma E, Arguelles R, Rigla M, et al. Comparative findings of lymphocytic thyroiditis and thyroid lymphoma. *Acta Cytol*. 2003;47:575-580.

31. Gupta N, Nijhawan R, Srinivasan R, et al. Fine needle aspiration cytology of primary thyroid lymphoma: a report of ten cases. *Cytojournal*. 2005;2:21.
32. Cho JH, Park YH, Kim WS, et al. High incidence of mucosaassociated lymphoid tissue in primary thyroid lymphoma: a clinicopathologic study of 18 cases in the Korean population. *Leuk Lymphoma*. 2006;47:2128-2131.
33. Sato Y, Nakamura N, Nakamura S, et al. Deviated VH4 immunoglobulin gene usage is found among thyroid mucosa associated lymphoid tissue lymphomas, similar to the usage at other sites, but is not found in thyroid diffuse large B-cell lymphomas. *Mod Pathol*. 2006;19:1578-1584.
34. Colović M, Matić S, Kryeziu E, et al. Outcomes of primary thyroid non-Hodgkin's lymphoma: a series of nine consecutive cases. *Med Oncol*. 2007;24:203-208.
35. Niitsu N, Okamoto M, Nakamura N, et al. Clinicopathologic correlations of stage IE/IIIE primary thyroid diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2007;18:1203-1208.
36. Moshynska OV, Saxena A. Clonal relationship between Hashimoto thyroiditis and thyroid lymphoma. *J Clin Pathol*. 2008;61:438-444.

37. Avenia N, Ragusa M, Cirocchi R, et al. Surgical treatment of primitive thyroid lymphoma. *Tumori*. 2009;95:712-719.
30. Hwang YC, Kim TY, Kim WB, et al. Clinical characteristics of primary thyroid lymphoma in Koreans. *Endocr J*. 2009;56:399-405.
38. Sun TQ, Zhu XL, Wang ZY, et al. Characteristics and prognosis of primary thyroid non-Hodgkin's lymphoma in Chinese patients. *J Surg Oncol*. 2010;101:545-550.
39. Lee SC, Hong SW, Lee YS, et al. Primary thyroid mucosaassociated lymphoid tissue lymphoma; a clinicopathological study of seven cases. *J Korean Surg Soc*. 2011;81:374-379.
40. Mian M, Gaidano G, Conconi A, et al. High response rate and improvement of 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 Intergruppo Italiano Linfomi study. *Leuk Lymphoma*. 2011;52:823-832.
41. Onal C, Li YX, Miller RC, et al. Treatment results and prognostic factors in primary thyroid lymphoma patients: a rare cancer network study. *Ann Oncol*. 2011;22:156-164.

42. Watanabe N, Noh JY, Narimatsu H, et al. Clinicopathological features of 171 cases of primary thyroid lymphoma: a longterm study involving 24553 patients with Hashimoto's disease. *Br J Haematol.* 2011;153:236-243.
43. Alzouebi M, Goepel JR, Horsman JM, et al. Primary thyroid lymphoma: the 40 year experience of a UK lymphoma treatment centre. *Int J Oncol.* 2012;40:2075-2080.
44. Nam M, Shin JH, Han BK, et al. Thyroid lymphoma: correlation of radiologic and pathologic features. *J Ultrasound Med.* 2012;31:589-594.
45. Oh SY, Kim WS, Kim JS, et al. Primary thyroid marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue type: clinical manifestation and outcome of a rare disease—Consortium for Improving Survival of Lymphoma Study. *Acta Haematol.* 2012;127:100-104.
46. 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;31:177-184.
47. Ma B, Jia Y, Wang Q, et al. Ultrasound of primary thyroid non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Imaging.* 2014;38:621-626.

48. Watanabe N, Narimatsu H, Noh JY, et al. Rituximabincluding combined modality treatment for primary thyroid lymphoma: an effective regimen for elderly patients. *Thyroid*. 2014;24:994-999.
49. Chai YJ, Hong JH, Koo do H, et al. Clinicopathological characteristics and treatment outcomes of 38 cases of primary thyroid lymphoma: a multicenter study. *Ann Surg Treat Res*. 2015;89:295-299.
50. Knief J, Gebauer N, Bernard V, et al. Oncogenic mutations and chromosomal aberrations in primary extranodal diffuse large B-cell lymphomas of the thyroid—a study of 21 cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:754-762.
51. Li XB, Ye ZX. Primary thyroid lymphoma: multi-slice computed tomography findings. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16:1135-1138.
52. Wei X, Li Y, Zhang S, et al. Evaluation of primary thyroid lymphoma by ultrasonography combined with contrastenhanced ultrasonography: a pilot study. *Indian J Cancer*. 2015;52:546-550.

53. Yang L, Wang A, Zhang Y, et al. 12 Cases of primary thyroid lymphoma in China. *J Endocrinol Invest.* 2015;38:739-744.
54. Gu LS, Cui NY, Wang Y, et al. Comparison of sonographic characteristics of primary thyroid lymphoma and anaplastic thyroid carcinoma. *J Thorac Dis.* 2017;9:4774-4784.
55. Li P, Zhang H. Ultrasonography in the diagnosis and monitoring of therapy for primary thyroid lymphoma [published online December 28, 2018]. *Ultrasound Q.*
56. Widder S, Pasiaka JL. Primary thyroid lymphomas. *Curr Treat Options Oncol.* 2004;5:307-313.
57. Cheng V, Brainard J, Nasr C. Co-occurrence of papillary thyroid carcinoma and primary lymphoma of the thyroid in a patient with long-standing Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid.* 2012;22:647-650.
58. Watanabe N, Narimatsu H, Noh JY, et al. Long-term outcomes of 107 cases of primary thyroid mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma at a single medical institution in Japan. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:732-739.

59. Kumar R, Khosla D, Kumar N, et al. Survival and failure outcomes in primary thyroid lymphomas: a single centre experience of combined modality approach. *J Thyroid Res.* 2013;2013:269034.
60. Xia Y, Wang L, Jiang Y, et al. Sonographic appearance of primary thyroid lymphoma- preliminary experience. *PLoS One.* 2014;9:e114080.
61. Au WY, Fung A, Ma ES, et al. HLA associations, microsatellite instability and epigenetic changes in thyroid lymphoma in Chinese. *Leuk Lymphoma.* 2007;48:531-534.
62. Travaglino A, Pace M, Varricchio S, Insabato L, Giordano C, Picardi M, Pane F, Staibano S, Mascolo M. Hashimoto Thyroiditis in Primary Thyroid Non-Hodgkin Lymphoma. *Am J Clin Pathol.* 2020 Jan 2;153(2):156-164.
63. Travaglino A, Pace M, Varricchio S, Insabato L, Picardi M, Severino A, Pane F, Staibano S, Mascolo M. Clinical features associated with high pathological grade in primary thyroid lymphoma. *Pathol Res Pract.* 2020 Mar;216(3):152819.

64. Takahashi H, Cheng J, Fujita S, et al. Primary malignant lymphoma of the salivary gland: a tumor of mucosa-associated lymphoid tissue. *J Oral Pathol Med.* 1992;21:318-325.
65. Zucca E, Roggero E, Bertoni F, et al. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas, part 2: head and neck, central nervous system and other less common sites. *Ann Oncol.* 1999;10:1023-1033.
66. Sarris AH, Papadimitrakopoulou V, Dimopoulos MA, et al. Primary parotid lymphoma: the effect of international prognostic index on outcome. *Leuk Lymphoma.* 1997;26:49-56.
67. Gleeson MJ, Bennett MH, Cawson RA. Lymphomas of salivary glands. *Cancer.* 1986;58:699-704.
68. Rzepakowska A, Zwierzyńska K, Osuch-Wójcikiewicz E, et al. Lymphoid tissue neoplasms in the neck region—epidemiological and clinical analysis over 15 years. *Otolaryngol Pol.* 2017;71:1-9.

69. Abbondanzo SL. Extranodal marginal-zone B-cell lymphoma of the salivary gland. *Ann Diagn Pathol.* 2001;5:246-254.
70. Ambrosetti A, Zanotti R, Pattaro C, et al. Most cases of primary salivary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma are associated either with Sjogren syndrome or hepatitis C virus infection. *Br J Haematol.* 2004;126:43-49.
71. Dunn P, Kuo TT, Shih LY, et al. Primary salivary gland lymphoma: a clinicopathologic study of 23 cases in Taiwan. *Acta Haematol.* 2004;112:203-208.
72. Tiplady CW, Taylor PR, White J, et al.; Scotland and Newcastle Lymphoma Group. Lymphoma presenting as a parotid tumour: a population-based study of diagnosis, treatment and outcome on behalf of the Scotland and Newcastle Lymphoma Group. *Clin Oncol.* 2004;16:414-419.
73. Kojima M, Shimizu K, Nishikawa M, et al. Primary salivary gland lymphoma among Japanese: a clinicopathological study of 30 cases. *Leuk Lymphoma.* 2007;48:1793-1798.
74. Roh JL, Huh J, Suh C. Primary non-Hodgkin's lymphomas of the major salivary glands. *J Surg Oncol.* 2008;97:35-39.

75. Chanudet E, Ye H, Ferry J, et al. A20 deletion is associated with copy number gain at the TNFA/B/C locus and occurs preferentially in translocation-negative MALT lymphoma of the ocular adnexa and salivary glands. *J Pathol.* 2009;217:420-430.
76. Toso A, Aluffi P, Capello D, et al. Clinical and molecular features of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphomas of salivary glands. *Head Neck.* 2009;31:1181-1187.
77. Troch M, Formanek M, Streubel B, et al. Clinicopathological aspects of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the parotid gland: a retrospective single-center analysis of 28 cases. *Head Neck.* 2011;33:763-767.
78. Dispenza F, Cicero G, Mortellaro G, et al. Primary non-Hodgkins lymphoma of the parotid gland. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2011;77:639-644.
79. Anacak Y, Miller RC, Constantinou N, et al. Primary mucosaassociated lymphoid tissue lymphoma of the salivary glands: a multicenter Rare Cancer Network study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82:315-320.

80. Kato H, Kanematsu M, Goto H, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the salivary glands: MR imaging findings including diffusion-weighted imaging. *Eur J Radiol.* 2012;81:e612-e617.
81. Wyss E, Mueller-Garamvölgyi E, Ghadjjar P, et al. Diagnosis and treatment outcomes for patients with lymphoma of the parotid gland. *Laryngoscope.* 2013;123:662-669.
82. Jackson AE, Mian M, Kalpadakis C, et al. Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue of the salivary glands: a multicenter, international experience of 248 patients (IELSG 41). *Oncologist.* 2015;20:1149-1153.
83. Yaprak N, Temel İC, Derin AT, et al. Diagnosis and treatment of malignant lymphomas of parotid gland. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 2015;25:346-349.
84. Sen R, Srivastava D, Agarwal M, et al. Primary salivary gland lymphomas: a case series. *Clin Cancer Investig J.* 2016;5:11-14.
85. Itami H, Nakamine H, Takeda M, et al. Immunohistochemical reappraisal regarding the frequency of primary salivary gland follicular lymphoma. *Int J Surg Pathol.* 2019;27:48-54.

86. Retamozo S, Brito-Zerón P, Ramos-Casals M. Prognostic markers of lymphoma development in primary Sjögren syndrome. *Lupus*. 2019;28:923-936.
87. Travaglino A, Giordano C, Pace M, Varricchio S, Picardi M, Pane F, Staibano S, Mascolo M. Sjögren Syndrome in Primary Salivary Gland Lymphoma. *Am J Clin Pathol*. 2020 May 5;153(6):719-724.
88. Travaglino A, Pace M, Varricchio S, Della Pepa R, Iuliano A, Picardi M, Pane F, Staibano S, Mascolo M. Prevalence of *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia pneumoniae*, and *Chlamydia trachomatis* Determined by Molecular Testing in Ocular Adnexa Lymphoma Specimens. *Am J Clin Pathol*. 2020 Mar 9;153(4):427-434.
89. Travaglino A, Varricchio S, Pace M, Iuliano A, Picardi M, Tranfa F, Staibano S, Mascolo M. Hepatitis C virus in MALT-lymphoma of the ocular adnexa. *Pathol Res Pract*. 2020 Apr;216(4):152864.
90. Travaglino A, Pace M, Varricchio S, Russo D, Pugliese N, Severino A, Picardi M, Pane F, Insabato L, Staibano S, Mascolo M. Involvement of *Helicobacter Pylori* in Ocular Adnexa Lymphoma. *Pathol Oncol Res*. 2020 Oct;26(4):2075-2081.

91. 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.
92. Kalogeropoulos D, Papoudou-Bai A, Kanavaros P, Kalogeropoulos C. Ocular adnexal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Clin Exp Med.* 2018 May;18(2):151-163.
93. Olsen TG, Heegaard S. Orbital lymphoma. *Surv Ophthalmol.* 2019 Jan - Feb;64(1):45-66.
94. Ferreri AJ, Guidoboni M, Ponzoni M, et al. Evidence for an association between *Chlamydia psittaci* and ocular adnexal lymphomas. *J Natl Cancer Inst.* 2004 Apr 21;96(8):586-94.
95. Ferreri AJ<sup>1</sup>, Ponzoni M, Guidoboni M, et al. Regression of ocular adnexal lymphoma after *Chlamydia psittaci*-eradicating antibiotic therapy. *J Clin Oncol.* 2005 Aug 1;23(22):5067-73.

96. Ferreri AJ, Ponzoni M, Guidoboni M, et al. Bacteria-eradicating therapy with doxycycline in ocular adnexal MALT lymphoma: a multicenter prospective trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006 Oct 4;98(19):1375-82.
97. Ferreri AJ, Dolcetti R, Dognini GP, et al. *Chlamydomphila psittaci* is viable and infectious in the conjunctiva and peripheral blood of patients with ocular adnexal lymphoma: results of a single-center prospective case-control study. *Int J Cancer.* 2008 Sep 1;123(5):1089-93.
98. Ferreri AJ, Govi S, Pasini E, et al. *Chlamydomphila psittaci* eradication with doxycycline as first-line targeted therapy for ocular adnexae lymphoma: final results of an international phase II trial. *J Clin Oncol.* 2012 Aug 20;30(24):2988-94.
99. Chanudet E, Zhou Y, Bacon CM, et al. *Chlamydia psittaci* is variably associated with ocular adnexal MALT lymphoma in different geographical regions. *J Pathol.* 2006 Jul;209(3):344-51.

100. Chanudet E, Ye H, Ferry J, et al. A20 deletion is associated with copy number gain at the TNFA/B/C locus and occurs preferentially in translocation-negative MALT lymphoma of the ocular adnexa and salivary glands. *J Pathol.* 2009 Feb;217(3):420-30.
101. Carugi A, Onnis A, Antonicelli G, et al. Geographic variation and environmental conditions as cofactors in *Chlamydia psittaci* association with ocular adnexal lymphomas: a comparison between Italian and African samples. *Hematol Oncol.* 2010 Mar;28(1):20-6.
102. Govi S, Dognini GP, Licata G, et al. Six-month oral clarithromycin regimen is safe and active in extranodal marginal zone B-cell lymphomas: final results of a single-centre phase II trial. *Br J Haematol.* 2010 Jul;150(2):226-9.
103. Ponzoni M, Ferreri AJ, Guidoboni M, et al. *Chlamydia* infection and lymphomas: association beyond ocular adnexal lymphomas highlighted by multiple detection methods. *Clin Cancer Res.* 2008 Sep 15;14(18):5794-800.
104. Chan CC, Shen D, Mochizuki M, et al. Detection of *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* genes in primary orbital lymphoma. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2006;104:62-70.

105. Cai JP, Cheng JW, Ma XY, et al. Lack of association of conjunctival MALT lymphoma with Chlamydiae or Helicobacter pylori in a cohort of Chinese patients. *Med Sci Monit.* 2012 Feb;18(2):BR84-88.
106. Zhang D, Dong L, Li H, et al. Ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in Northern China: high frequency of numerical chromosomal changes and no evidence of an association with Chlamydia psittaci. *Leuk Lymphoma.* 2010 Nov;51(11):2031-8.
107. Zhang GS, Winter JN, Variakojis D, et al. Lack of an association between Chlamydia psittaci and ocular adnexal lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2007 Mar;48(3):577-83.
108. Rosado MF, Byrne GE Jr, Ding F, et al. Ocular adnexal lymphoma: a clinicopathologic study of a large cohort of patients with no evidence for an association with Chlamydia psittaci. *Blood.* 2006 Jan 15;107(2):467-72.
109. Vargas RL, Fallone E, Felgar RE, et al. Is there an association between ocular adnexal lymphoma and infection with Chlamydia psittaci? The University of Rochester experience. *Leuk Res.* 2006 May;30(5):547-51.

110. Ruiz A, Reischl U, Swerdlow SH, et al. Extranodal marginal zone B-cell lymphomas of the ocular adnexa: multiparameter analysis of 34 cases including interphase molecular cytogenetics and PCR for *Chlamydia psittaci*. *Am J Surg Pathol*. 2007 May;31(5):792-802.
111. Matthews JM, Moreno LI, Dennis J, et al. Ocular Adnexal Lymphoma: no evidence for bacterial DNA associated with lymphoma pathogenesis. *Br J Haematol*. 2008 Jun;142(2):246-9.
112. Behdad A, Zhou XY, Gao J, et al. High Frequency of MYD88 L265P Mutation in Primary Ocular Adnexal Marginal Zone Lymphoma and Its Clinicopathologic Correlation: A Study From a Single Institution. *Arch Pathol Lab Med*. 2019 Apr;143(4):483-493.
113. Zhu D, Lossos C, Chapman-Fredricks JR, et al. Biased use of the IGHV4 family and evidence for antigen selection in *Chlamydia psittaci*-negative ocular adnexal extranodal marginal zone lymphomas. *PLoS One*. 2011;6(12):e29114.
114. Daibata M, Nemoto Y, Togitani K, et al. Absence of *Chlamydia psittaci* in ocular adnexal lymphoma from Japanese patients. *Br J Haematol*. 2006 Mar;132(5):651-2.

115. Liu YC, Ohyashiki JH, Ito Y, et al. Chlamydia psittaci in ocular adnexal lymphoma: Japanese experience. *Leuk Res.* 2006 Dec;30(12):1587-9.
116. Yakushijin Y, Kodama T, Takaoka I, et al. Absence of chlamydial infection in Japanese patients with ocular adnexal lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Int J Hematol.* 2007 Apr;85(3):223-30.
117. Usui Y, Rao NA, Takase H, et al. Comprehensive polymerase chain reaction assay for detection of pathogenic DNA in lymphoproliferative disorders of the ocular adnexa. *Sci Rep.* 2016 Nov 10;6:36621.
118. Yoo C, Ryu MH, Huh J, et al. Chlamydia psittaci infection and clinicopathologic analysis of ocular adnexal lymphomas in Korea. *Am J Hematol.* 2007 Sep;82(9):821-3.
119. Choung HK, Kim YA, Lee MJ, Kim N, Khwarg SI. Multigene methylation analysis of ocular adnexal MALT lymphoma and their relationship to Chlamydia psittaci infection and clinical characteristics in South Korea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012 Apr 6;53(4):1928-35.

120. Lee MJ, Min BJ, Choung HK, Kim N, Kim YA, Khwarg SI. Genome-wide DNA methylation profiles according to *Chlamydomphila psittaci* infection and the response to doxycycline treatment in ocular adnexal lymphoma. *Mol Vis.* 2014 Jul 19;20:1037-47.
121. Kim TM, Kim KH, Lee MJ, et al. First-line therapy with doxycycline in ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a retrospective analysis of clinical predictors. *Cancer Sci.* 2010 May;101(5):1199-203.
122. Goebel N, Serr A, Mittelviehhaus H, Reinhard T, Bogdan C, Auw-Haedrich C. *Chlamydia psittaci*, *Helicobacter pylori* and ocular adnexal lymphoma-is there an association? The German experience. *Leuk Res.* 2007 Oct;31(10):1450-2.
123. Grünberger B1, Hauff W, Lukas J, et al. 'Blind' antibiotic treatment targeting *Chlamydia* is not effective in patients with MALT lymphoma of the ocular adnexa. *Ann Oncol.* 2006 Mar;17(3):484-7.
124. Travaglino A, Varricchio S, Pace M, Russo D, Picardi M, Baldo A, Staibano S, Mascolo M. *Borrelia burgdorferi* in primary cutaneous lymphomas: a systematic review and meta-analysis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020 Dec;18(12):1379-1384.

125. Kempf W, Zimmermann AK, Mitteldorf C. Cutaneous lymphomas-An update 2019. *Hematol Oncol.* 2019 Jun;37 Suppl 1:43-47.
126. Caccavale S, Vitiello P, Mascolo M, et al. Dermoscopy of different stages of lymphomatoid papulosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018 May;32(5):e198-e200.
127. Piccolo V, Mascolo M, Russo T, et al. Dermoscopy of primary cutaneous B-cell lymphoma (PCBCL). *J Am Acad Dermatol.* 2016 Oct;75(4):e137-e139.
128. Mascolo M, Piccolo V, Argenziano G, et al. Dermoscopy Pattern, Histopathology and Immunophenotype of Primary Cutaneous B-Cell Lymphoma Presenting as a Solitary Skin Nodule. *Dermatology.* 2016;232(2):203-7.
129. Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet.* 2003 Nov 15;362(9396):1639-47.
130. Ponzoni M, Ferreri AJ, Mappa S, et al. Prevalence of *Borrelia burgdorferi* infection in a series of 98 primary cutaneous lymphomas. *Oncologist.* 2011;16(11):1582-8.
135. Ferreri AJ, Govi S, Ponzoni M. Marginal zone lymphomas and infectious agents. *Semin Cancer Biol.* 2013 Dec;23(6):431-40.

136. Raderer M, Kiesewetter B, Ferreri AJ. Clinicopathologic characteristics and treatment of marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). *CA Cancer J Clin.* 2016 Mar-Apr;66(2):153-71.
137. Cerroni L, Zöchling N, Pütz B, Kerl H. Infection by *Borrelia burgdorferi* and cutaneous B-cell lymphoma. *J Cutan Pathol.* 1997 Sep;24(8):457-61.
138. Goodlad JR, Davidson MM, Hollowood K, et al. Primary cutaneous B-cell lymphoma and *Borrelia burgdorferi* infection in patients from the Highlands of Scotland. *Am J Surg Pathol.* 2000 Sep;24(9):1279-85.
139. Wood GS, Kamath NV, Guitart J, et al. Absence of *Borrelia burgdorferi* DNA in cutaneous B-cell lymphomas from the United States. *J Cutan Pathol.* 2001 Nov;28(10):502-7.
140. de la Fouchardiere A, Vandenesch F, Berger F. *Borrelia*-associated primary cutaneous MALT lymphoma in a nonendemic region. *Am J Surg Pathol.* 2003 May;27(5):702-3.

141. Li C, Inagaki H, Kuo TT, et al. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: a molecular and clinicopathologic study of 24 asian cases. *Am J Surg Pathol*. 2003 Aug;27(8):1061-9.
142. Kodama K, Massone C, Chott A, et al. Primary cutaneous large B-cell lymphomas: clinicopathologic features, classification, and prognostic factors in a large series of patients. *Blood*. 2005 Oct 1;106(7):2491-7.
143. Tothova SM, Bonin S, Trevisan G, Stanta G. Mycosis fungoides: is it a *Borrelia burgdorferi*-associated disease? *Br J Cancer*. 2006 Mar 27;94(6):879-83.
144. Goteri G, Ranaldi R, Simonetti O, et al. Clinicopathological features of primary cutaneous B-cell lymphomas from an academic regional hospital in central Italy: no evidence of *Borrelia burgdorferi* association. *Leuk Lymphoma*. 2007 Nov;48(11):2184-8.
145. Takino H, Li C, Hu S, et al. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: a molecular and clinicopathological study of cases from Asia, Germany, and the United States. *Mod Pathol*. 2008 Dec;21(12):1517-26.

146. Franca RA, Travaglino A, Varricchio S, Russo D, Picardi M, Pane F, Pace M, Del Basso De Caro M, Mascolo M. HIV prevalence in primary central nervous system lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *Pathol Res Pract.* 2020 Nov;216(11):153192.
147. Villano JL, Koshy M, Shaikh H, Dolecek TA, McCarthy BJ. Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma. *Br J Cancer.* 2011;105(9):1414-1418.
148. Carnevale J, Rubenstein JL. The Challenge of Primary Central Nervous System Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2016;30(6):1293-1316.
149. Marinella A, Lanzafame M, Bonometti MA, et al. Neurological complications of HIV infection in pre-HAART and HAART era: a retrospective study. *J Neurol.* 2015;262(5):1317-1327.
150. Mutoh Y, Teruya K, Aoki T, Kikuchi Y, Gatanaga H, Oka S. Safety and efficacy of reduced-dose pentamidine as second-line treatment for HIV-related pneumocystis

pneumonia [published online ahead of print, 2020 Jul 17]. *J Infect Chemother.*

2020;S1341-321X(20)30206-3. doi:10.1016/j.jiac.2020.06.015

151. Zeng YM, Li Y, He XQ, et al. A study for precision diagnosing and treatment strategies in difficult-to-treat AIDS cases and HIV-infected patients with highly fatal or highly disabling opportunistic infections: Study protocol for antiretroviral therapy timing in AIDS patients with toxoplasma encephalitis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(29):e21141.

152. Peluso L, de Luca C, Bozza S, et al. Protection against *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in mice by recombinant OprF-pulsed dendritic cell immunization. *BMC Microbiol.* 2010;10:9.

153. Kaulen LD, Galluzzo D, Hui P, et al. Prognostic markers for immunodeficiency-associated primary central nervous system lymphoma. *J Neurooncol.* 2019;144(1):107-115.

154. Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *J Clin Oncol.* 2003;21(2):266-272.

155. Liu J, Wang Y, Liu Y, et al. Immunohistochemical profile and prognostic significance in primary central nervous system lymphoma: Analysis of 89 cases. *Oncol Lett.* 2017;14(5):5505-5512.
156. Gopal S, Martin KE, Richards KL, Eron JJ. Clinical presentation, treatment, and outcomes among 65 patients with HIV-associated lymphoma treated at the University of North Carolina, 2000-2010. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2012;28(8):798-805.
157. Shields MS, Pfeiffer RM, Besson C, et al. Trends in primary central nervous system lymphoma incidence and survival in the U.S. *Br J Haematol.* 2016;174(3):417-424.
158. Dandachi D, Ostrom QT, Chong I, et al. Primary central nervous system lymphoma in patients with and without HIV infection: a multicenter study and comparison with U.S national data. *Cancer Causes Control.* 2019;30(5):477-488.
159. Eloranta S, Brånvall E, Celsing F, et al. Increasing incidence of primary central nervous system lymphoma but no improvement in survival in Sweden 2000-2013. *Eur J Haematol.* 2018;100(1):61-68.

160. Ling SM, Iii MR, Larson DA, Wara WM. Radiotherapy of primary central nervous system lymphoma in patients with and without human immunodeficiency virus. Ten years of treatment experience at the University of California San Francisco. *Cancer*. 1994;73:2570-2582.

161. Haldorsen IS, Krossnes BK, Aarseth JH, et al. Increasing incidence and continued dismal outcome of primary central nervous system lymphoma in Norway 1989-2003 : time trends in a 15-year national survey. *Cancer*. 2007;110(8):1803-1814.

162. Sarkar C, Sharma MC, Deb P, Singh R, Santosh V, Shankar SK. Primary central nervous system lymphoma--a hospital based study of incidence and clinicopathological features from India (1980-2003). *J Neurooncol*. 2005;71(2):199-204.

163. Kanavaros P, Mikol J, Nemeth J, et al. Stereotactic biopsy diagnosis of primary non-Hodgkin's lymphoma of the central nervous system. A histological and immunohistochemical study. *Pathol Res Pract*. 1990;186(4):459-466.

164. Manoj N, Arivazhagan A, Mahadevan A, et al. Central nervous system lymphoma: patterns of incidence in Indian population and effect of steroids on stereotactic biopsy yield. *Neurol India*. 2014;62(1):19-25.
165. Costa H, Franco M, Hahn MD. Primary lymphoma of the central nervous system: a clinical-pathological and immunohistochemical study of ten autopsy cases. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006;64(4):976-982.
166. Attarbaschi A, Abla O, Ronceray L, et al. Primary central nervous system lymphoma: initial features, outcome, and late effects in 75 children and adolescents. *Blood Adv*. 2019;3(24):4291-4297. *Blood Adv*. 2020;4(6):1012.
167. Puligundla CK, Bala S, Karnam AK, et al. Clinicopathological Features and Outcomes in Primary Central Nervous System Lymphoma: A 10-year Experience. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2017;38(4):478-482.
168. Krogh-Jensen M, Johansen P, D'Amore F. Primary central nervous system lymphomas in immunocompetent individuals: histology, Epstein-Barr virus genome, Ki-

67 proliferation index, p53 and bcl-2 gene expression. *Leuk Lymphoma*. 1998;30(1-2):131-142.

169. Koh HK, Kim IH, Kim TM, et al. Role of radiation therapy in primary central nervous system lymphoma : KROG 14-20 Collaborative Study of Brain and Lymphoma Committee. *J Neurooncol*. 2017;135(3):629-638.

170. Lin TK, Yeh TH, Hsu PW, et al. Primary Central Nervous System Lymphomas of the Brain: A Retrospective Analysis in a Single Institution. *World Neurosurg*. 2017;103:550-556.

171. Alessandro L, Pastor Rueda JM, Villalonga JF, et al. Estudio retrospectivo de 48 casos de linfoma primario del sistema nervioso central [Retrospective study of 48 cases of primary central nervous system lymphoma]. *Medicina (B Aires)*. 2017;77(1):17-23.

172. Byun JM, Hong J, Yoon SS, et al. Incidence and characteristics of venous thromboembolism in Asian patients with primary central nervous system lymphoma undergoing chemotherapy. *Thromb Res*. 2019;183:131-135.

173. Paul T, Challa S, Tandon A, Panigrahi M, Purohit A. Primary central nervous system lymphomas: Indian experience, and review of literature. *Indian J Cancer*. 2008;45(3):112-118.
174. Agarwal PA, Menon S, Smruti BK, Singhal BS. Primary central nervous system lymphoma: a profile of 26 cases from Western India. *Neurol India*. 2009;57(6):756-763.
175. Adhikari N, Biswas A, Gogia A, et al. A prospective phase II trial of response adapted whole brain radiotherapy after high dose methotrexate based chemotherapy in patients with newly diagnosed primary central nervous system lymphoma-analysis of acute toxicity profile and early clinical outcome. *J Neurooncol*. 2018;139(1):153-166.
176. Quek R, Ty A, Lim ST, et al. Primary central nervous system lymphoma in an Asian population: a 15-year experience. *Onkologie*. 2006;29(10):455-459.
177. Hattori K, Sakata-Yanagimoto M, Okoshi Y, et al. A single institutional retrospective evaluation for younger patients with primary central nervous lymphomas on a modified R-MPV regimen followed by radiotherapy and high dose cytarabine. *J Clin Exp Hematop*. 2017;57(2):41-46.

178. Porter AB, Giannini C, Kaufmann T, et al. Primary central nervous system lymphoma can be histologically diagnosed after previous corticosteroid use: A pilot study to determine whether corticosteroids prevent the diagnosis of primary central nervous system lymphoma. *Ann Neurol.* 2008;63:662-667.

179. Herrlinger U, Schabet M, Brugger W, et al. German Cancer Society Neuro-Oncology Working Group NOA-03 multicenter trial of single-agent high-dose methotrexate for primary central nervous system lymphoma. *Ann Neurol.* 2002;51(2):247-252.

180. Patekar M, Adhikari N, Biswas A, et al. Primary CNS Lymphoma in India: A 17-Year Experience From the All India Institute of Medical Sciences. *J Glob Oncol.* 2019;5:1-9.

181.] Lakshmaiah KC, Sathyanarayanan V, Babu KG, et al. Primary central nervous system lymphoma: An Indian Perspective. *Clin Cancer Investig J* 2014;3:514-20.

182. Pasricha S, Gupta A, Gawande J, Trivedi P, Patel D. Primary central nervous system lymphoma: a study of clinicopathological features and trend in western India. *Indian J Cancer.* 2011;48(2):199-203.

183. Bayraktar S, Bayraktar UD, Ramos JC, Stefanovic A, Lossos IS. Primary CNS lymphoma in HIV positive and negative patients: comparison of clinical characteristics, outcome and prognostic factors. *J Neurooncol.* 2011;101(2):257-265.
184. A.S. Lagoo, S.J. Robboy, Lymphoma of the female genital tract: current status, *Int. J. Gynecol. Pathol.* 25 (1) (2006 Jan) 1–21.
185. A.K. Ahmad, P. Hui, B. Litkouhi, et al., Institutional review of primary non-Hodgkin lymphoma of the female genital tract: a 33-year experience, *Int. J. Gynecol. Cancer* 24 (7) (2014 Sep) 1250–1255.
186. A.D. Krol, S. le Cessie, S. Snijder, et al., Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma (NHL): the impact of alternative definitions tested in the Comprehensive Cancer CentreWest population-based NHL registry, *Ann. Oncol.* 14 (1) (2003 Jan) 131–139.
187. B. Vannata, E. Zucca, Primary extranodal B-cell lymphoma: current concepts and treatment strategies, *Chin. Clin. Oncol.* 4 (1) (2015 Mar) 10.

188. J.J. Castillo, E.S. Winer, A.J. Olszewski, 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.* 89 (3) (2014 Mar) 310–314.

189. V.D. Mandato, R. Palermo, A. Falbo, et al., Primary diffuse large B-cell lymphoma of the uterus: case report and review, *Anticancer Res.* 34 (8) (2014 Aug) 4377–4390.

190. S. Guastafierro, A. Tedeschi, C. Criscuolo, et al., Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma of the vagina: a case report and a review of the literature, *Acta Haematol.* 128 (1) (2012) 33–38.

191. N. Clemente, L. Alessandrini, M. Rupolo, et al., Primary non-Hodgkin's lymphoma of the vulva: a case report and literature review, *Medicine (Baltimore)* 95 (10) (2016 Mar), e3041.

192. P. Dursun, M. Gultekin, G. Bozdog, et al., Primary cervical lymphoma: report of two cases and review of the literature, *Gynecol. Oncol.* 98 (3) (2005 Sep) 484–489.

193. N. Upanal, A. Enjeti, Primary lymphoma of the uterus and cervix: two case reports and review of the literature, *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 51 (6) (2011 Dec) 559–562.
194. Nasioudis D, Kampaktsis PN, Frey M, Witkin SS, Holcomb K. Primary lymphoma of the female genital tract: An analysis of 697 cases. *Gynecol Oncol.* 2017 May;145(2):305-309.
195. F. Kosari, Y. Daneshbod, R. Parwaresch, M. Krams, H.H. Wacker, Lymphomas of the female genital tract: a study of 186 cases and review of the literature, *Am. J. Surg. Pathol.* 29 (11) (2005 Nov) 1512–1520.
196. G. Skodras, V. Fields, P.J. Kragel, Ovarian lymphoma and serous carcinoma of low malignant potential arising in the same ovary. A case report with literature review of 14 primary ovarian lymphomas, *Arch Pathol Lab Med.* 118 (6) (1994 Jun) 647–650.
197. H. Fox, F.A. Langley, A.D. Govan, A.S. Hill, M.H. Bennett, Malignant lymphoma presenting as an ovarian tumour: a clinicopathological analysis of 34 cases, *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 95 (4) (1988 Apr) 386–390.

198. M. Kasai, T. Ichimura, M. Murakami, M. Matsuda, N. Kawamura, T. Sumi, Two cases of uterine malignant lymphoma diagnosed by needle biopsy, *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 41 (10) (2015 Oct) 1664–1668.
199. E. Zucca, F. Cavalli, Extranodal lymphomas, *Ann. Oncol.* 11 (Suppl. 3) (2000) 219–222.
200. M.A. Alves Viera, T.M. Cunha, Primary lymphomas of the female genital tract: imaging findings, *Diagn. Interv. Radiol.* 20 (2) (2014 Mar-Apr) 110–115.
201. I. Onyiuke, A.B. Kirby, S. McCarthy, Primary gynecologic lymphoma: imaging findings, *AJR Am. J. Roentgenol.* 201 (4) (2013 Oct) W648–W655.
202. K. Ragupathy, L. Bappa, Primary vaginal non-Hodgkin lymphoma: gynecologic diagnosis of a hematologic malignancy, *J Low Genit Tract Dis.* 17 (3) (2013 Jul) 326–329.
203. G. Narayanan, L.V. Soman, Lymphoblastic lymphoma presenting as bilateral ovarian mass in an adolescent girl, *J Pediatr Adolesc Gynecol* (2016 Dec 10) pii: S1083-3188(16)30292-3.

204. J R. Yadav, P. Balasundaram, A.R. Mridha, V.K. Iyer, S.R. Mathur, Primary ovarian non-Hodgkin lymphoma: diagnosis of two cases on fine needle aspiration cytology, *Cytojournal* 13 (2016 Jan 28) 2.

205. J. Crawshaw, S.A. Sohaib, A. Wotherspoon, J.H. Shepherd, Primary non-Hodgkin's lymphoma of the ovaries: imaging findings, *Br. J. Radiol.* 80 (956) (2007 Aug) e155–e158.

206. B. Coiffier, E. Lepage, J. Briere, et al., CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma, *N. Engl. J. Med.* 346 (4) (2002 Jan 24) 235–242.

207. S. Findekle, L. Lotz, K. Heusinger, I. Hoffmann, R. Dittrich, M.W. Beckmann, Fertility protection in female oncology patients: how should patients be counseled? *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 75 (12) (2015 Dec) 1243–1249.

208. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project, N. Engl. J. Med. 329 (14) (1993 Sep 30) 987–994.

209. Istituto Superiore di Sanità URL: <https://www.epicentro.iss.it/ist/> Accessed: October 30, 2021

210. Paavonen J, Turzanski Fortner R, Lehtinen M, Idahl A. Chlamydia trachomatis, Pelvic Inflammatory Disease, and Epithelial Ovarian Cancer. J Infect Dis. 2021 Aug 16;224(12 Suppl 2):S121-S127

211. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medical Microbiology Murray 9th Edition. Elsevier®

212. Grace JT Jr, Horoszewicz JS, Stim TB, Mirand EA, James C. Mycoplasmas (PPLO) and human leukemia and lymphoma. Cancer. 1965 Oct;18(10):1369-76.

213. Zarei O, Rezania S, Mousavi A. Mycoplasma genitalium and cancer: a brief review. Asian Pac J Cancer Prev. 2013;14(6):3425-8.

214. Abdelfattah MM, Khattab RA, Mahran MH, Elborgy ES. Evaluation of patients with dry eye disease for conjunctival Chlamydia trachomatis and Ureaplasma urealyticum. Int J Ophthalmol. 2016 Oct 18;9(10):1457-1465.

215. Tantengco OAG, Aquino IMC, de Castro Silva M, Rojo RD, Abad CLR. Association of mycoplasma with prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. Cancer Epidemiol. 2021 Dec;75:102021.

216. Singh P, Gupta A, Tripathy K. Keratitis. [Updated 2022 Aug 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559014/>

217. Raffone A, Travaglino A, Angelino A, Esposito R, Orlandi G, Toscano P, Mollo A, Insabato L, Sansone M, Zullo F. Gardnerella vaginalis and Trichomonas vaginalis infections as risk factors for persistence and progression of low-grade precancerous cervical lesions in HIV-1 positive women. Pathol Res Pract. 2021 Mar;219:153349.

218. Raffone A, Travaglino A, Angelino A, Esposito R, Pontillo M, Mollo A, Santoro A, Zannoni GF, Insabato L, Sansone M, Zullo F. Gardnerella vaginalis and Trichomonas

vaginalis infections and the risk of persistence or progression of low-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Pathol Res Pract.* 2020 Dec;216(12):153234.

219. Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, Gonzalez-Monfort M, Bau D, Vilella F, De Ziegler D, Resta L, Valbuena D, Simon C. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Jun;218(6):602.e1-602.e16.

220. Mutoh T, Takatsuki H, Mannoji K, Kawamura K, Okura N, Ohshima K. [Regression of uterine cervical diffuse large B-cell lymphoma transformed from mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma subsequent to *Chlamydia trachomatis* eradication]. *Rinsho Ketsueki.* 2017;58(8):912-916.

221. Scaglione E, Mantova G, Caturano V, Fanasca L, Carraturo F, Farina F, Pagliarulo C, Vitiello M, Pagliuca C, Salvatore P, Colicchio R. Molecular Epidemiology of Genital Infections in Campania Region: A Retrospective Study. *Diagnostics (Basel).* 2022 Jul 25;12(8):1798.

222. Verteramo R, Patella A, Calzolari E, Recine N, Marcone V, Osborn J, Chiarini F, Degener AM. An epidemiological survey of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in gynaecological outpatients, Rome, Italy. *Epidemiol Infect.* 2013 Dec;141(12):2650-7.

223. Lax SF. Endometritis : Seltene Erkrankung mit klinischer Relevanz? [Endometritis : Rare disease with clinical importance?]. *Pathologe.* 2016 Nov;37(6):521-525.

224. Couronné L, Bachy E, Roulland S, et al. From hepatitis C virus infection to B-cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2018 Jan 1;29(1):92-100.

225. Ferri C, Feld JJ, Bondin M, Cacoub P. Expert opinion on managing chronic HCV in patients with non-Hodgkin lymphoma and other extrahepatic malignancies. *Antivir Ther.* 2018;23(Suppl 2):23-33.

226. Lai YR, Chang YL, Lee CH, Tsai TH, Huang KH, Lee CY. Risk of Non-Hodgkin Lymphoma among Patients with Hepatitis B Virus and Hepatitis C Virus in Taiwan: A Nationwide Cohort Study. *Cancers (Basel).* 2022 Jan 24;14(3):583.

227. Dore MP, Fanciulli G, Rouatbi M, Mereu S, Pes GM. Autoimmune Thyroid Disorders Are More Prevalent in Patients with Celiac Disease: A Retrospective Case-Control Study. *J Clin Med.* 2022 Oct 12;11(20):6027.