



Il Linfoma follicolare

«Opuscolo condiviso con i pazienti»




LYMPHOMA
COALITION

Worldwide Network of
Lymphoma Patient Groups



FIL
FONDAZIONE
ITALIANA
LINFOMI



A cura di:
Dr. Marco Ladetto
Direttore S.C. Ematologia
AO SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo

Dr. Vincenzo Pavone
Direttore di Ematologia e Centro Trapianti Midollo
Ospedale "Cardinale e Giovanni Panico" di Tricase - Lecce

Dott.ssa Caterina Stelitano
Azienda Ospedaliera Bianchi-Melacrino-Morelli
Ematologia, Reggio Calabria

Revisore:
Prof. Massimo Federico
Oncologia Medica
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

Responsabile Collana informativa:
Dr.ssa Caterina Stelitano

Progetto creativo:
Paola Francesca Meduri

Webmaster:
Daide Borrello

Webdesigner:
Gaetano Partinico

Stampa e impaginazione:
Giotto Arte della Stampa



“Se proprio doveva accadere, meglio un linfoma che altro...”

È una frase che molti neodiagnosticati, me compreso, hanno sentito pronunciare in modo diretto o indiretto. E sarebbe facile oggi, quando tutto si è concluso nel migliore dei modi, dire che l'enunciato corrisponde al vero.

In realtà la diagnosi di tumore porta con sé un forte impatto su tutte le dimensioni della vita, anche se siamo culturalmente portati a pensare in primis ai sintomi fisici. Emerge in questa fase una lunga serie di bisogni che a volte faticano a trovare risposte. Uno di questi è la necessità di avere informazioni, chiarimenti, approfondimenti sulla propria malattia, per avere maggiore consapevolezza e partecipare attivamente al processo di cura.

Spesso si dice che una buona informazione sia la migliore medicina, ma l'informazione medica “fai da te” figlia dello sviluppo della rete e dei social, nasconde qualche insidia. In questi anni abbiamo assistito a un processo rapidissimo di alfabetizzazione digitale al quale non è corrisposto un percorso altrettanto qualitativo di alfabetizzazione sanitaria, quella che gli anglosassoni chiamano Health Literacy, e cioè la capacità di ottenere, elaborare e comprendere informazioni sanitarie per effettuare scelte consapevoli.

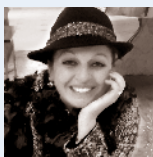
Gli utenti che cercano informazioni mediche, spesso non sanno discernere siti e documenti attendibili da quelli poco seri, e senza gli adeguati strumenti faticano a valutare l'attendibilità delle fonti. È per questo motivo che abbiamo pensato a questa collana informativa. Una collana che parte dalla condivisione dei contenuti da parte di molti clinici, avvalendosi però anche del contributo insostituibile dei pazienti afferenti a Linfovita, che hanno effettuato un lavoro di revisione. Una revisione di contenuti attraverso la competenza, unica e insostituibile, di chi ha vissuto in prima persona la malattia e ne conosce a fondo le difficoltà.

Medici e pazienti insieme, valorizzando le differenze che una volta tanto uniscono e non separano, per cercare di raggiungere quella “centralità del paziente” che spesso descriviamo ai congressi, ma che sappiamo bene quanto sia difficile da raggiungere.

Noi ci stiamo provando, con umiltà e determinazione...

Davide Petruzzelli

Presidente nazionale Linfovita



Un GRAZIE! a tutti coloro che hanno contribuito sin dal primo momento per la realizzazione e la riuscita di questo progetto. La Collana Informativa nasce dopo la mia personale esperienza come paziente, con l'obiettivo di migliorare l'informazione ed affiancare e sostenere il paziente lungo il difficile percorso della malattia.

Un GRAZIE! ai pazienti e ai loro familiari che hanno condiviso con me questa idea e che mi danno ogni giorno stimoli per andare avanti; sono loro i principali destinatari di questo progetto ed è a loro che è dedicato tutto lo sforzo, per aiutarli ad affrontare e combattere insieme ai propri cari una battaglia spesso lunga e dolorosa, una battaglia che a volte li vede sconfitti.

Un GRAZIE! ai colleghi che fanno il loro lavoro con amore e a tutti gli operatori in questo settore che, a vario titolo danno un valido aiuto a chi combatte questa patologia. Questi opuscoli sono lo sforzo e il risultato di tutto l'amore e la professionalità profusa per dare uno strumento utile e facilmente comprensibile a chi si trova a dover combattere questa malattia.

Un Grazie agli amici ed alla mia famiglia!

Caterina Stelitano

«...Quando l'amore chiama, seguitelo anche se ha vie sassose e ripide.» (Kahlil Gibran)

“La vita è come uno specchio, ti sorride se la guardi sorridendo”

Jim Morrison



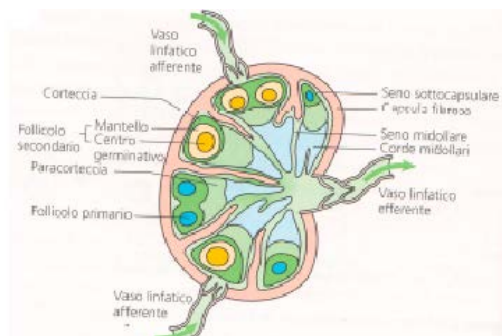
Indice

Introduzione	
Sintomi e presentazione	
Diagnosi e Istologia.....	
Varianti clinicopatologiche	
Immunofenotipo.....	
Lesioni genetiche	
Stadiazione	
Prognosi	
Evoluzione	
Trattamento	
Conclusioni/follow-up	

Introduzione

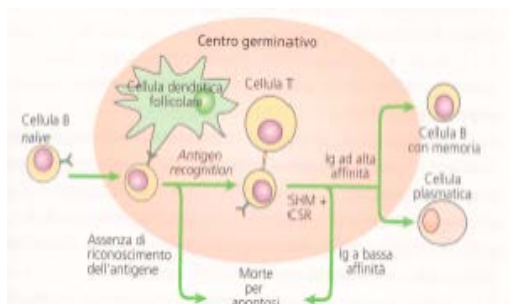
Il linfoma follicolare (LF) è il più frequente dei linfomi indolenti o a basso grado di malignità cioè a crescita lenta. È un linfoma a cellule B che origina da cellule del centro germinativo dei linfonodi, ovvero dalla struttura ove i linfociti apprendono a riconoscere le molecole estranee all'organismo. Per questo il LF presenta un tipico aspetto a noduli, assente in altri linfomi. Le cellule tipiche del LF sono dei linfociti di differenti dimensioni chiamate centrociti (più piccoli) e centroblasti (più grandi). Queste cellule sono presenti in proporzione variabile. Il LF rappresenta circa il 20-30% di tutti i linfomi e la sua incidenza è nettamente in aumento, circa 13-15 casi per 100.000 abitanti/anno. Esordisce maggiormente in stadio avanzato (80%) e colpisce più frequentemente soggetti in età adulta ma sono presenti anche casi giovanili. È più frequente nei caucasici rispetto agli asiatici e agli africani. Alcuni recenti studi hanno osservato una maggior incidenza di LF nelle persone sedentarie, obese e che consumano elevate quantità di proteine animali.

Le cause di insorgenza del linfoma follicolare sono sconosciute. Sono stati ipotizzati fattori ambientali (pesticidi, erbicidi e benzene) stile di vita (dieta, fumo, alcool) e particolari condizioni mediche precedenti (malattia autoimmune, immunodepressione). Sembra che gli agricoltori abbiano una aumentata incidenza di linfoma follicolare, forse legata all'uso professionale di pesticidi. Il linfoma follicolare NON è una malattia ereditaria.



Sezione di un linfonodo normale

Classificazione proposta delle malattie neoplastiche nei linfociti B in base al ciclo di vita Pre centro germinativo



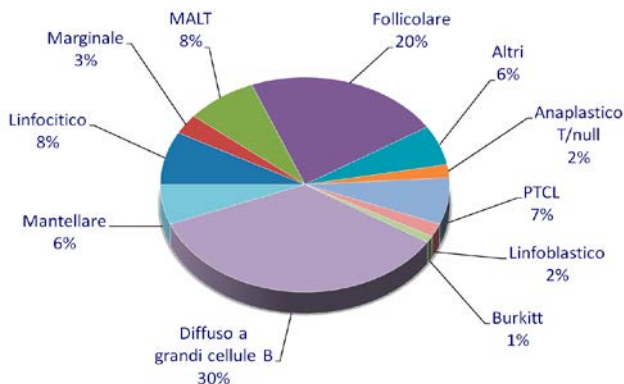
- Linfoma linfoblastico/leucemia linfoblastica acuta
- alcuni sottotipi di linfoma a piccoli linfociti
- linfoma mantellare

Derivato da centro germinativo

- Linfoma follicolare
- linfoma di Burkitt
- Alcuni tipi di linfoma diffuso a grandi cellule B

Post centro germinativo

- Linfoma linfoplasmacitoide
- Alcuni sottotipi di linfoma a piccoli linfociti
- Linfoma di Hodgkin
- Alcuni tipi di linfoma diffuso a grandi cellule B



È un linfoma che risponde alla terapia ma ancora oggi, nonostante il considerevole miglioramento della prognosi, non possiamo ancora dire che sia guaribile nella maggior parte dei casi. Nel suo decorso sono frequenti le recidive ed è possibile anche una trasformazione istologica in un linfoma più aggressivo simile al linfoma a grandi cellule B.

B: Incidenza dei linfomi. Il linfoma diffuso a grandi cellule è il più frequente (30%) fra i linfomi aggressivi mentre nelle forme indolenti il linfoma follicolare è il più diffuso (20%).

Riepilogo caratteristiche

- 20-30% di tutti i linfomi
- 2-3 casi /100.000 persone
- Rapporto M: F 1.2 – 1.6
- L'incidenza aumenta con l'avanzare dell'età
- Buona risposta al trattamentoTendenza alle recidive anche tardive
- Periodi liberi da malattia sempre più brevi
- Rischio di trasformazione in linfoma aggressivo
- Non è guaribile, ma può essere controllato per molti anni

Sintomi e presentazione

Spesso le persone colpite dalla malattia non lamentano alcun disturbo anche quando la malattia è in stadio avanzato. Quindi la diagnosi spesso viene eseguita in condizioni di completo benessere. Altre volte possono essere presenti i sintomi sistemici (detti sintomi B) che sono la febbre, sudorazione notturna o perdita di peso. All'esame fisico è possibile riscontrare ingrossamento di uno o più linfonodi nelle stazioni linfonodali superficiali o aumento di volume della milza. È anche frequente l'interessamento del midollo con riscontro di una citopenia cioè abbassamento dei valori di emoglobina (anemia), delle piastrine (piastrinopenia) e dei globuli bianchi (leucopenia) con possibile, seppur non comune, sviluppo di sintomi tipo stanchezza, emorragie ed infezioni.

Oltre alle sedi linfonodali superficiali (esaminabili alla visita) e profonde (esaminabili solo con esami radiologici) il linfoma può colpire sedi diverse dai linfonodi chiamati sedi extranodali,

in particolare il midollo osseo e la milza. Sono importanti oltre l'emocromo altri parametri di laboratorio che spesso possono essere nella norma.

Sedi di coinvolgimento del L.Follicolare

- Linfonodi
- Sedi extralinfonodali

Presentazione

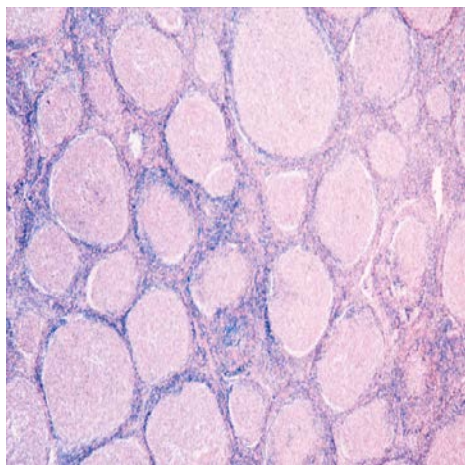
- Malattia diffusa, con interessamento del midollo osseo in circa il 50-60 % dei casi
- In circa un quartodei casi la malattia si presenta in stadio localizzato
- Spesso la malattia non è associata a sintomi

Diagnosi e Istologia

La diagnosi esatta viene fatta mediante biopsia di un linfonodo, preferibilmente superficiale cioè palpabile alla visita. Se non sono presenti linfonodi superficiali, occorre prelevare un linfonodo profondo riscontrato con la TAC o ecografia. L'ago-biopsia con ago spesso è accettabile in casi selezionati mentre la semplice agobiopsia con esame citologico non consente una diagnosi accurata. In rari casi può essere sufficiente la biopsia osteomidollare.

Dopo la biopsia escissionale il linfonodo rimosso viene poi esaminato dall'anatomopatologo.

Il riconoscimento di un aspetto a noduli (come si osserva nella figura) contenenti le cellule tipiche del centro germinativo ovvero i centroblasti ed i centrociti facilita il riconoscimento da parte dell'anatomopatologo.



L'anatomopatologo, alla diagnosi, in base alla composizione citologica (ovvero la quantità di centroblasti e centrociti) indica il grado istologico. Infatti in base al numero di questi 2 tipi di cellule il linfoma follicolare viene suddiviso in tre gradi: grado 1, 2, 3A e 3B. Questa informazione sul grading è importante

per la scelta della terapia. Infatti il grado 3B viene considerato a tutti gli effetti come un linfoma aggressivo diffuso a grandi cellule e pertanto trattato in maniera diversa rispetto le altre forme di follicolare (vedi opuscolo sul linfoma diffuso a grandi cellule).

Generalmente l'architettura del linfonodo è nodulare come i follicoli del normale linfonodo ma nel LF la modalità di crescita può variare poiché può essere follicolare, oppure mista follicolare e diffusa.

Grading del linfoma follicolare proposto da WHO

Grado 1-2	0-15 centroblasti x CFI
1	0-5 centroblasti x CFI
2	6-15 centroblasti x CFI
Grado 3	> 15 centroblasti x CFI
3a	Presenti centrociti
3b	Aree diffuse di centroblasti

VARIANTI CLINICOPATOLOGICHE WHO 2008 e L. Follicolare

Esistono dal punto di vista istopatologico oltre la forma classica altre varianti istopatologiche di linfoma follicolare di recente acquisizione .

Linfoma follicolare cutaneo



Il follicolare cutaneo si presenta con coinvolgimento della cute in particolari sedi come capo, tronco ed arti inferiori e raramente tende a diffondersi. Ha una buona prognosi con caratteristiche diverse dalla forma classica.

- Linfoma Follicolare cutaneo
- Crescita follicolare
- CD10 neg
- t(14;18) assente

Linfoma follicolare pediatrico

È una forma di linfoma rarissima con le seguenti caratteristiche distintive rispetto la forma classica dell'adulto. Le forme con bcl-2 negativi si presentano nelle forme di linfoma localizzato ed hanno una buona prognosi mentre le forme bcl-2 + sono a prognosi sfavorevole.

Linfoma Follicolare Pediatrico

- Variante rara Crescita follicolare
- Aspetti clinici e molecolari distinti dal Follicolare Classico
- Malattia localizzata
- Grado 2-3
- Prognosi buona

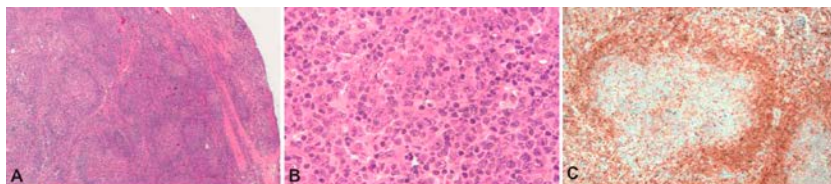
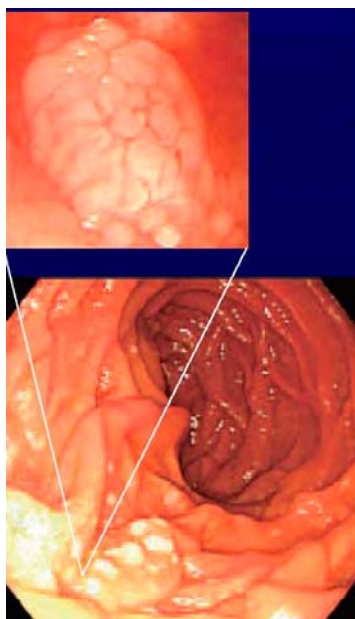


Fig. 1.01 Paediatric follicular lymphoma. A Follicles of varying size and shape, many with preserved mantle zones, extending beyond the lymph node capsule. B There is a predominance of centroblasts (Grade 3). C The follicles are negative for Bcl2.



Linfoma Follicolare Intestinale

Il linfoma follicolare può anche insorgere nell'intestino. Generalmente è colpito il piccolo intestino. È importante distinguerlo da un'altra forma di linfoma chiamato MALT.

IMMUNOFENOTIPO

L'immunofenotipo è una sorta di identikit immunologico dei vari tipi di linfomi. Si basa sul fatto che le cellule presentano proteine differenti a seconda del tipo di linfoma. In base alla presenza od assenza di certe proteine è possibile ipotizzare di fronte a quale tipo di linfoma ci si trovi di fronte. Nel caso del linfoma follicolare l'identikit si caratterizza per la presenza sulla superficie delle cellule degli marcatori CD20+, CD10+ CD79a+, e per la costante assenza del marcatore CD5 (CD5-).

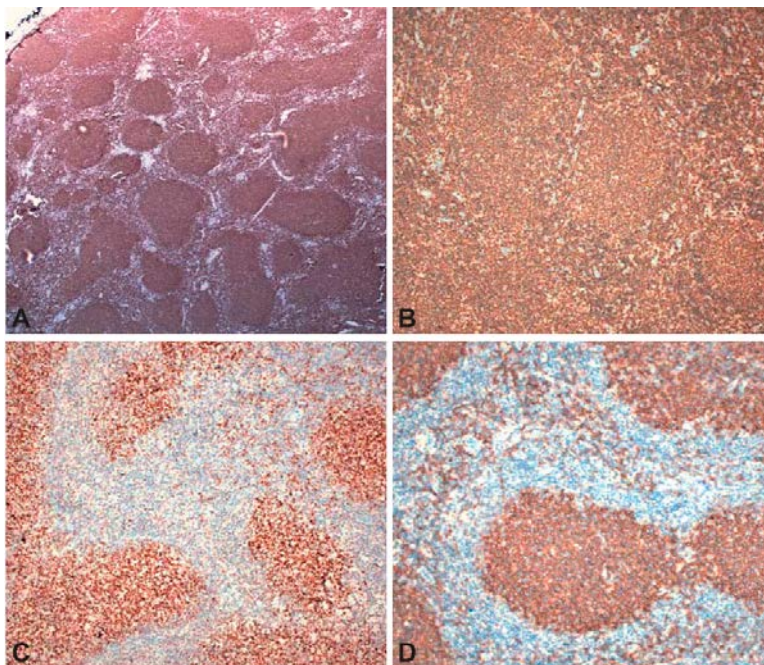


Fig. 1.01 Immunophenotype of follicular lymphoma. **A** The follicles and interfollicular regions contain CD20+ B-cells. **B** The follicles are uniformly Bcl2+. **C** Bcl6 is expressed by the follicles, but to a lesser degree by interfollicular neoplastic cells. **D** CD10 expression is similar to that of Bcl6.

ALTERAZIONI MOLECOLARI

Spesso le cellule di questo linfoma presentano una alterazione genetica chiamata “traslocazione” che interessa i cromosomi 14 e 18 che si rompono e si ricongiungono tra di loro in maniera anomala. Questo difetto si riscontra nel 80% dei linfomi follicolari e causa la produzione di quantitativi abnormi di una proteina detta bcl-2.

La proteina bcl-2 regola la morte delle cellule per cui se è prodotta in quantità abnormi consente alle cellule del linfoma di vivere più a lungo e di accumularsi nei linfonodi poiché inibisce un processo che si chiama apoptosi (morte programmata delle cellule).

Anche se questa lesione coinvolge i geni non è una malattia ereditaria in quanto è una lesione che i linfociti acquisiscono nel corso della loro vita e non è presente nelle cellule riproduttive.

T(14;18)(q32;q21) 80%

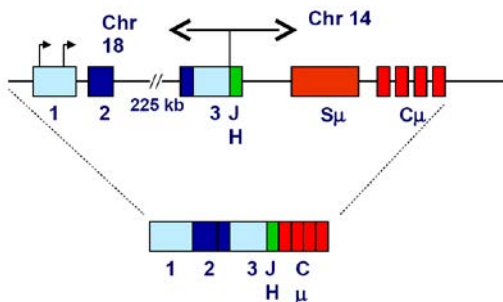


Fig. 3. Traslocazione cromosomica t(14;18), che determina il riarrangiamento cromosomico Bcl2/IgH

I meccanismi molecolari alla base del linfoma follicolare

La traslocazione di materiale genetico tra i cromosomi 14 e 18, t(14;18), è la lesione molecolare tipica che si riscontra nella

maggioranza dei linfomi follicolari (80% dei casi). La traslocazione sposta l'oncogene bcl-2 dal cromosoma 18 al cromosoma 14, accanto al gene per le catene pesanti delle immunoglobuline. A causa di questa traslocazione l'oncogene bcl-2 passa così sotto il controllo di un gene che nei linfociti lavora moltissimo. L'alterata regolazione trascrizionale del gene determinando la produzione di elevati e patologici livelli della proteina bcl-2.

La presenza di questa tipica alterazione t(14;18) può essere ricercata nel tessuto linfonodale, nel sangue periferico e nel sangue midollare. La scomparsa della alterazione 14;18 con metodi sensibilissimi è un indicatore di buona risposta e di basso rischio di recidiva

Stadiazione

Una volta posta la diagnosi si passa alle indagini per la “stadiazione” della malattia grazie alle quali si può definire quanto è diffusa la malattia. Devono pertanto essere eseguiti esami strumentali come TAC, PET, biopsia osteomidollare ed esami di laboratorio.

Sulla base dei risultati ottenuti si definisce lo stadio che ci consente di sapere l'estensione della malattia (stadio I-IV secondo sistema di Ann Arbor) .

Procedure di stadiazione:

- Anamnesi ed esame obiettivo
- Emocromo
- Esami ematochimici + VES, LDH e Beta-2
- HBV, HCV e HIV

- Rx torace
- TAC total body
- PET
- Biopsia Osteomidollare
- ECG+ Ecocardiografia
- Altre indagini se necessarie esempio RMN, EGDS ecc

NB In alcuni casi, specialmente di fronte a pazienti anziani o che non hanno bisogno di terapia immediata si può soprassedere ad alcuni di questi esami

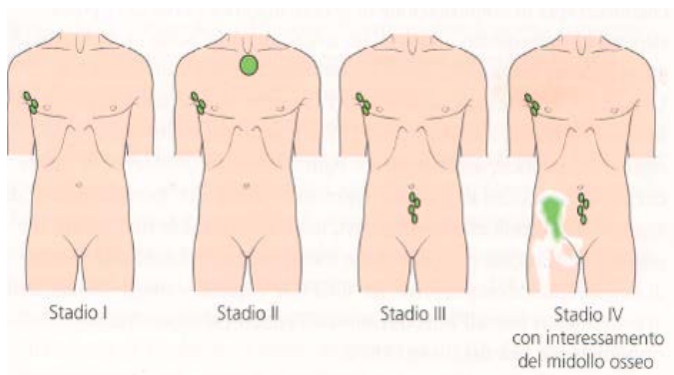
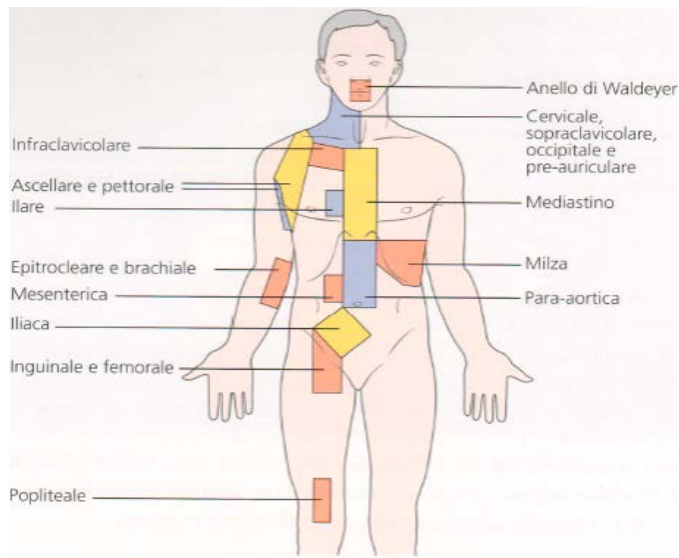
Sistema di Stadiazione. In base ai risultati delle indagini di *imaging* e della biopsia del midollo osseo, è possibile definire lo stadio del linfoma mediante il sistema di Ann Arbor come segue:

- * stadio I: interessamento di un solo gruppo di linfonodi
- * stadio II: interessamento di due o più gruppi di linfonodi sullo stesso lato del diaframma
- * stadio III: interessamento di gruppi di linfonodi su entrambi i lati del diaframma
- * stadio IV: malattia diffusa, spesso interessamento del midollo osseo. La stadiazione prende in considerazione anche la presenza di “sintomi B” .

I sintomi B sono:

- * febbre documentata in modo obiettivo
- * **calo ponderale pari a oltre il 10% in un periodo di 6 mesi**
- * sudorazione notturna che bagna completamente il paziente tanto da svegliarlo.

- * L'assenza di sintomi B consente di attribuire al paziente lo Stadio A. Quindi, se un paziente presenta sudorazione notturna cospicua ed è affetto da linfoma ai linfonodi sopra-clavicolari e mediastinici, ma non presenta segni e sintomi al di sotto del diaframma, lo stadio sarà IIB.



Prognosi

Grazie all'introduzione degli anticorpi monoclonali nella cure dei linfomi impiegati in associazione alla chemioterapia il trattamento del linfoma follicolare ha cambiato la storia naturale della malattia con risultati molto migliori rispetto il passato. Negli anni 90 la speranza di vita media dalla diagnosi era di 5-6 anni adesso è superiore ai 10 anni

Il LF è anche una delle patologie per le quali sono in corso di valutazione numerosi nuovi farmaci e nuovi schemi terapeutici. Pertanto la prognosi del LF è destinata a migliorare ulteriormente nei prossimi anni. Ad oggi un paziente con linfoma follicolare che richiede trattamento ha il 60 % di possibilità di essere in remissione a 5 anni ed il 90% di essere vivo. Queste probabilità sono ancora più elevate per i pazienti che non necessitano di iniziare subito un trattamento.

Molti sono i fattori che concorrono a definire l'andamento della malattia e la risposta alle terapie. I più importanti sono lo stadio della malattia, la presentazione con masse grandi definite bulky, la perdita di funzione del midollo (con conseguente anemia e piastrinopenia), i sintomi B e l'alterazione di alcuni esami di laboratorio. Per meglio identificare la prognosi dei pazienti e per meglio decidere quale terapia scegliere sono stati elaborati sistemi prognostici come il FLIPI e FLIPI 2 (Follicular Lymphoma International Prognostic Index). Il FLIPI offre informazioni sulla speranza di vita dei pazienti. Il FLIPI-2 offre informazioni anche sulla durata attesa di risposta alla prima linea di terapia. Questi sistemi stratificano i pazienti in 3 fasce di rischio.

I fattori utilizzati per la classificazione in fasce di rischio del FLIPI sono i seguenti

- Età uguale o maggiore 60 anni
- Stadio III-IV
- Emoglobina inferiore a 12
- Oltre 4 aree nodali interessate
- LDH aumentato

FLIPI-Score

Basso rischio: 0-1 fattori

Intermedio : 2 fattori

Alto : 3-5 fattori

I fattori utilizzati per la classificazione in fasce di rischio del FLIPI-2 sono i seguenti

- Età uguale o maggiore di 60 anni
- Emoglobina inferiore a 12 g/dl
- Interessamento osteomidollare da linfoma
- beta-2-microglobulina superiore alla norma
- Massimo diametro del linfonodo maggiore coinvolto maggiore di 6 cm

FLIPI2 - Score

Basso rischio: 0 fattori

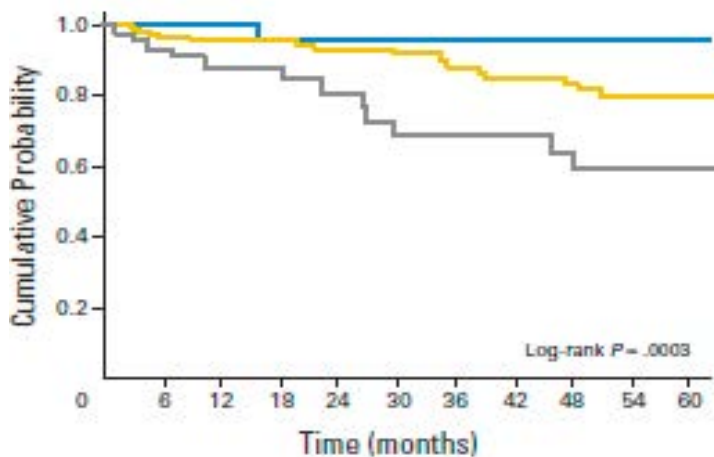
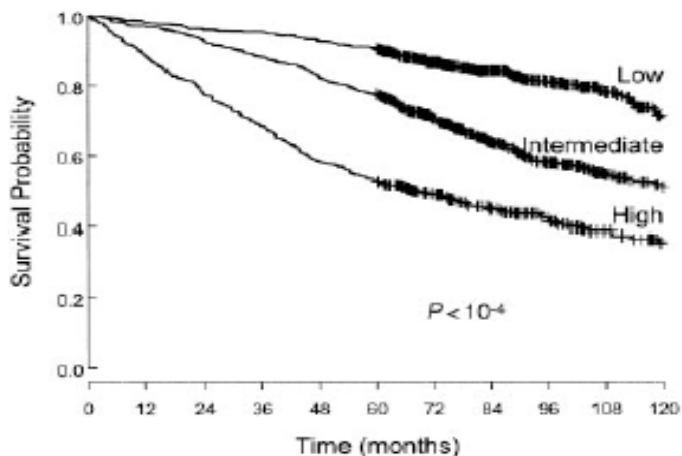
Rischio Intermedio: 1-2 fattori

Alto rischio: 3-5 fattori.

Nel FLIPI-2 La percentuale di sopravvivenza libera da linfoma a 5 anni è risultata pari all'80% per il basso rischio, al 52% per il

rischio intermedio e di circa il 40% per l'alto rischio. Nella pratica clinica entrambi gli scores vengono utilizzati per la stratificazione prognostica dei pazienti affetti da linfoma follicolare.

FLIPI e FLIPI2 Scores



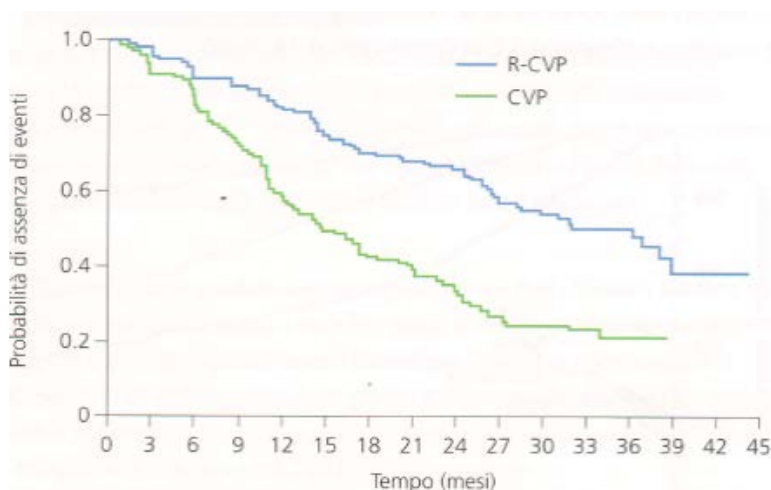
Rischio	Fattori	OS 5 aa FLIPI	OS 5 aa FLIPI2
Basso	0-1	90.6%	98%
Intermedio	2	77.8%	88%
Alto	3-5	52.5%	77%

Solal-Celigny P, Blood 104:1258, 2004.

Federico M et al. J Clin Oncol 27: 4555, 2009

TERAPIA

Il linfoma follicolare è una forma di linfoma indolente che progredisce lentamente. Talvolta i pazienti devono solo essere monitorati a meno che non vi siano specifiche indicazioni per il trattamento, ad esempio sintomi sistemici, scompenso di organi interessati dalla patologia o massa tumorale. Nei casi con decorso clinico indolente non vi sono evidenze che il trattamento precoce migliori l'esito, e il cosiddetto approccio di vigile attesa (watch and wait) è considerato ragionevole. Se vi è indicazione di trattamento, sarebbe preferibile che esso fosse il meno tossico possibile. L'aggiunta alla chemioterapia dell'anticorpo monoclonale anti CD20, che riconosce ed uccide in modo specifico le cellule che presentano una proteina sulla superficie denominata CD20 come nel Linfoma Follicolare, migliora i tassi di risposta e ha mostrato di raddoppiare il tempo alla progressione della malattia

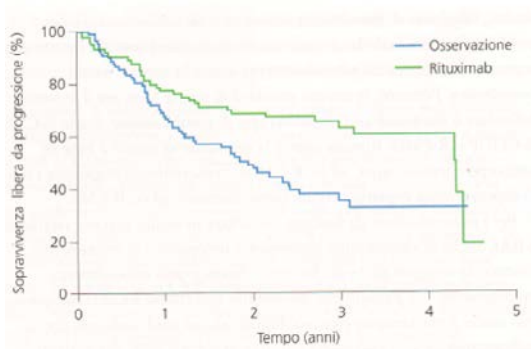


Inoltre, l'aggiunta di rituximab a numerosi regimi chemioterapici di combinazione non solo ha dimostrato di migliorare i tassi di risposta e la sopravvivenza libera da progressione ma anche la sopravvivenza complessiva. Pertanto, la terapia standard di prima linea per il linfoma follicolare è rituximab con chemioterapia di combinazione, quale R-CVP , R-CHOP o R-FMD o più recentemente R-Bendamustina.

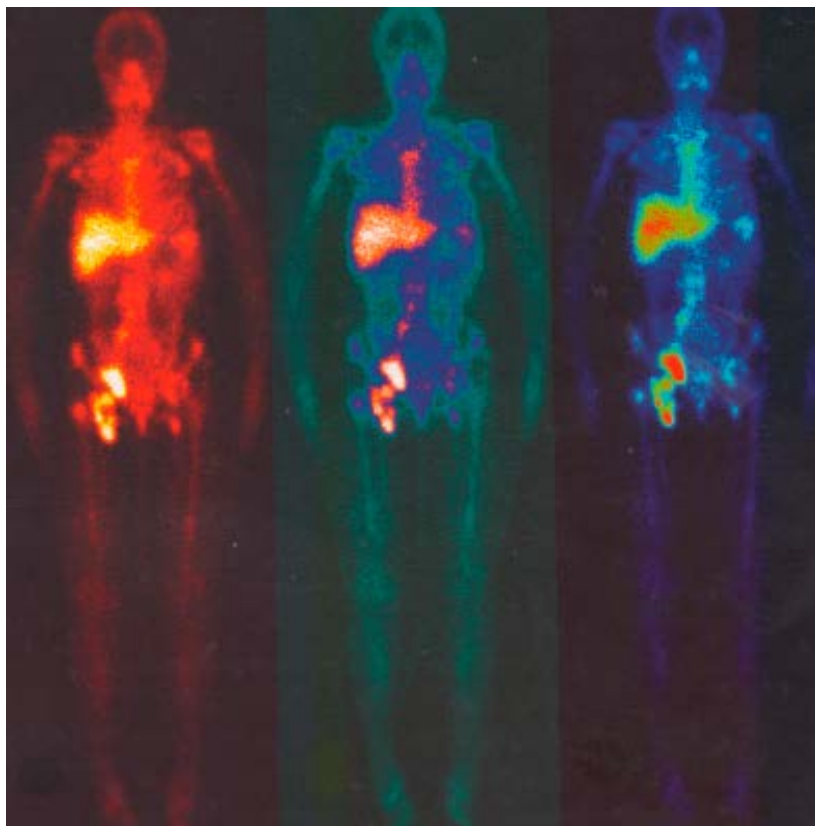
Per i pazienti affetti **da linfoma follicolare in stadio precoce** (stadio IA o IIA), anche la radioterapia rappresenta un'opzione di trattamento. Essendo la maggior parte dei linfomi a basso grado notevolmente radiosensibili, nei pazienti che presentano una malattia localizzata questo può essere il trattamento elettivo. Infatti, alcuni studi indicano che la radioterapia riduca le probabilità di coltivazione di cellule staminali in futuro, quindi è meglio evitarla nei pazienti giovani che potrebbero avere bisogno di terapia ad alta dose in un momento successivo.

I pazienti **in stadio avanzato** e che presentano progressione dopo la terapia di prima linea (R-CVP-R-Bendamustina-R-CHOP) o un periodo di solo osservazione , possono essere trattati di nuovo con lo stesso regime terapeutico purchè la durata della risposta iniziale sia favorevole. I pazienti **con malattia refrattaria alla terapia di prima linea** necessiteranno di trattamento di seconda linea . L'aggiunta di rituximab potrebbe anche in questa fase apportare benefici.

L'aggiunta di **terapia di mantenimento** con rituximab per i pazienti che hanno riportato una buona risposta parziale o completa al trattamento è attualmente oggetto di numerosi studi randomizzati. Uno degli studi più recenti ha mostrato il beneficio per i pazienti con recidiva trattati con CHOP con o senza aggiunta di rituximab che hanno proseguito la terapia di mantenimento con rituximab per 2 anni ad intervallo di 3 mesi.



Anche l'utilizzo **della Radioimmunoterapia (RIT)** con anticorpi monoclonali coniugati ad un isotopo radioattivo (*ibritumomab tiuxetan* – Zevalin®) consente una ulteriore risposta clinica in termini di remissione completa o parziale sia in pazienti in recidiva e refrattari o come consolidamento dopo una terapia di prima linea.



È possibile che presso alcuni Centri venga proposta l'adesione a studi clinici Sperimentali. Gli studi clinici sperimentali rappresentano delle opzioni terapeutiche particolarmente avanzate, che sono disponibili solo presso i Centri maggiormente specializzati.

Non bisogna spaventarsi di fronte alla proposta di uno studio sperimentale. Occorre valutare con il proprio medico i vantaggi e gli svantaggi dell'adesione e se la proposta appare convincente è giusto aderire con fiducia tenendo conto di questi elementi: a) gli studi clinici sperimentali hanno subito un rigoroso processo di valutazione da parte di studiosi indipendenti e da parte di un Comitato Etico e sono oggetto di continuo monitoraggio; b) gli studi clinici sperimentali offrono il massimo dell'innovazione. Gli studi sperimentali di oggi spesso diventano la terapia standard di domani; c) i pazienti inseriti negli studi sperimentali subiscono una valutazione più approfondita del loro caso (in particolare viene condotta una revisione centralizzata dell'istologia, delle TAC e delle PET da parte di un team indipendente di specialisti); d) aderendo ad uno studio sperimentale si contribuisce al progresso della Medicina. Non sarebbe possibile fornire le terapie di cui disponiamo oggi, se altri pazienti non avessero accettato di far parte di studi sperimentali in passato.

Terapia di seconda linea

Se il linfoma si presenta una seconda volta, le opzioni terapeutiche sono differenti.

Buoni risultati si sono ottenuti, nei pazienti giovani, con la chemioterapia ad alte dosi seguita dal trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche, con sopravvivenze superiori al 65%. Tal-

volta si può ricorrere anche ad un trapianto di cellule staminali da donatore compatibile familiare o non familiare. Trattasi però di una terapia molto impegnativa con un rischio di mortalità legata alla procedura tra il 10-20% nei primi 100 giorni, ma con possibilità di ottenere l'eradicazione reale della malattia.

Se il trapianto non è possibile per età o per malattie concomitanti, vi sono diverse opzioni terapeutiche, ma le più promettenti sono quelle basate sui nuovi farmaci biologici (lenalidomide, idelalisib, nuovi anticorpi monoclonali). Molti di questi farmaci non sono ancora approvati, ma in Italia esistono numerosi Centri ove possono essere utilizzati nell'ambito di programmi sperimentali

Gestione degli effetti indesiderati del trattamento

Occorre tenere presente che la maggior parte delle terapie per i linfomi può avere un effetto negativo sulla fertilità. Spesso il LF colpisce ad una età in cui non si desidera più avere figli, ma tutti i pazienti che non escludono del tutto l'ipotesi di generare prole devono affrontare con il loro medico questa problematica. Esistono varie soluzioni differenziate per sesso ed età.

Emesi:: Molti farmaci chemioterapici possono causare emesi, ma lo sviluppo di farmaci antiemetici molto efficaci, in particolare di 5- idrossitriptamina-3, ha ridotto considerevolmente questa complicanza.

La ciclofosfamide, un farmaco comunemente usato nel trattamento del linfoma, causa emesi ritardata e i farmaci antiemetici possono essere richiesti per 3 o 4 giorni, anziché per 1 o 2 giorni come avviene in genere.

Neuropatia. La neuropatia periferica è un problema specifico del gruppo degli alcalioidi della vinca (vincistrina e vinblastina). Anche altri farmaci, tra i quali quelli a base di platino, possono causare neuropatia. I nervi lunghi sono quelli maggiormente colpiti; pertanto, le punte delle dita delle mani e dei piedi sono le prime ad essere interessate. Può essere indispensabile ridurre la dose o interrompere il trattamento eliminando l'alcaloide della vinca nocivo.

Le **alterazioni dell'umore** sono un importante problema causato dalla chemioterapia basata su corticosteroidi. I pazienti con storia di depressione o altra malattia mentale sono particolarmente a rischio. Alcuni pazienti possono diventare psicotici e richiedere trattamento psichiatrico specialistico.

La **caduta dei capelli** si verifica con numerosi farmaci chemioterapici. Ciclofosfamide e antracicline (doxorubicina, daunorubicina) in genere causano quasi la completa alopecia. Di solito durante la somministrazione di chemioterapia per i linfomi non si consiglia di indossare un cappello raffreddato per abbassare la temperatura del cuoio capelluto e limitare il flusso del sangue ai follicoli a causa del modo in cui si pensa si diffondono i linfomi; la riduzione di apporto di sangue al cuoio capelluto potrebbe proteggere alcune cellule maligne che si diffondono dall'esposizione agli agenti chemioterapici somministrati.

Fertilità. L'impatto della chemioterapia sulla fertilità è importante e se ne deve discutere a fondo prima di iniziare il trattamento. Tutti gli uomini che assumono chemioterapia e hanno intenzione di procreare devono avere la possibilità di conservare gli spermatozoi. Nelle donne, preservare la fertilità è più

complicato e dipende dall'età, la natura della patologia di fondo e le proprietà dello specifico regime chemioterapico. Il metodo più comunemente usato per preservare la fertilità nelle donne è la crioconservazione degli ovuli fecondati. Tuttavia, questa tecnica richiede una stimolazione ormonale di 2 settimane e quindi è possibile solo nei casi in cui si possa ritardare l'inizio del trattamento. Inoltre, questa tecnica richiede il consenso del partner. Tra le altre tecniche allo studio vi sono la conservazione degli ovociti, la crioconservazione del tessuto ovarico e la terapia ormonale soppressiva.

Sia il tipo sia il dosaggio del regime terapeutico determinano l'impatto del trattamento sulla fertilità. Gli agenti alchilanti sono quelli che presentano i maggiori rischi di infertilità, soprattutto se somministrati quotidianamente. Singole dosi di farmaci alchilanti, tra i quali il melphalan ad alti dosaggi, non causano necessariamente infertilità. Il CHOP e ABVD sono raramente causa di sterilità sia negli uomini sia nelle donne, ma le donne diventano più sensibili con l'avvicinarsi della menopausa.

Follow-up o conclusioni

Una volta completata la terapia e prima del mantenimento occorre valutare la risposta ripetendo la TC la PET e, se positiva all'inizio, anche la biopsia ossea. I controlli successivi si basano su esami del sangue, visita accurata ed esami strumentali quali ecotomografia addominale ed RX torace. In alcuni Centri si effettua periodicamente la TC, ma alcuni non la raccoman-

dano. Nei pazienti inseriti in studi sperimentali le indagini di controllo possono essere differenti e talvolta più approfondite, Gli esami e le visite di controllo non servono solo a essere certi che la malattia non sia in ripresa ma anche ad prevenire le complicanze a lungo termine delle terapie (secondi tumori, malattie del cuore, eccetera) e per discutere in generale il benessere della persona (inclusi gli aspetti psicologici) . In ogni caso occorre cercare di seguire uno stile di vita sano (astensione dal fumo, esercizio fisico, limitato uso di sale e prevenzione di obesità e sovrappeso), ed effettuare tutte le indagini di prevenzione usuali per l'età del paziente es PAP-test). In alcuni Centri esiste un ambulatorio dedicato ai pazienti lungosopravvivenenti organizzato con modalità differenti da Centro a Centro, ma comunque orientato ad una presa in carico “globale” delle problematiche associate all'aver superato una esperienza medica complessa come quella di un linfoma e della conseguente terapia.



Sede legale ed operativa:
Via Saverio Vollaro, 5 - 89125 Reggio Calabria
Cod. Fiscale Associazione 92091880804

caterinastelitano27@gmail.com
www.linfovita.it - www.facebook.com

Cell. 334.6982198 - Cell. 340.8647494

Per contribuire:

BANCA PROSSIMA FILIALE DI MILANO
Piazza Paolo Ferrari 10
IBAN: IT36R0335901600100000133050

POSTE ITALIANE: C/C n° 1025286558
IBAN: IT22 E076 0116 3000 0102 5286 558

Comitato Direttivo Nazionale:
 Davide Petruzzelli - Milano
 Caterina Stelitano - Reggio Calabria
 Daniele Angiolelli - Pescara
 Francesco Angrilli - Pescara
 Christina Cox - Roma
 Paola Spaggiari - Reggio Emilia
 Paola Francesca Meduri - Reggio Calabria



Questo libretto è stato stampato su carte FSC certificate



LIBRETTO REALIZZATO CON IL CONTRIBUTO
DELLA PROVINCIA DI REGGIO CALABRIA



IL PROGETTO INFORMATIVO PAZIENTI CON LINFOMA È STATO REALIZZATO
GRAZIE A UN CONTRIBUTO DEL COMMUNITY AWARD EDIZIONE 2015
SUPPORTATO DA GILEAD SCIENCES

Community Award
PROGRAM

Opuscolo offerto dall'Associazione LINFOVITA