







Haematology Nurses and Healthcare Professionals (HNHCP)

Il linfoma negli adulti -Risorsa per gli operatori sanitari

Gentile Collega,

È con grande piacere che presentiamo questo lavoro dal titolo "Il linfoma negli adulti - Risorsa per gli operatori sanitari" a cura del gruppo HNHCP (Haematology Nurses and Healthcare Professionals).

Un team formato da infermieri specializzati in campo ematologico/oncologico, da ematologi e da rappresentanti dei pazienti, ha collaborato allo sviluppo di questo programma di formazione dedicato al linfoma.

Tale programma presenta temi rilevanti per l'approccio multidisciplinare di gruppo alla cura dei pazienti con linfoma e delle persone che li assistono. Gli infermieri, gli altri operatori sanitari affini e le organizzazioni di pazienti svolgono un ruolo importante in questo processo; il gruppo è entusiasta di condividere con voi le informazioni più attuali e le raccomandazioni aggiornate, per rispondere alle particolari necessità dei pazienti nella gestione a lungo termine della malattia.

Questo programma di formazione sul linfoma è stato reso possibile grazie a una borsa di studio di Celgene/Bristol Myers Squibb Company, Incyte, di Mundipharma Medical Company, di Janssen-Cilag AG, di Roche Pharma AG Switzerland e di Takeda Pharma AG.

A nome del gruppo di infermieri e operatori sanitari e del corpo docente che ha collaborato a questa iniziativa, ci auguriamo che questo programma di formazione sul linfoma sia per voi una risorsa preziosa nella cura dei pazienti con linfoma.

Cordiali saluti.

Erik Aerts

Presidente

Gruppo HNHCP (Haematology Nurses and Healthcare Professionals)

Il Gruppo HNHCP (Haematology Nurses and Healthcare Professionals) ringrazia sentitamente le persone seguenti per il lavoro di revisione e per il loro contributo a questo programma di formazione.

Corpo docente:

Erik Aerts (Zurigo, Svizzera)

Sarah Liptrott (Milano, Italia)

Mairéad Ni Chonghaile (Dublino, Irlanda)

Anna Sureda (Barcelona, Spagna)

Liz O'Connell (Dublino, Irlanda)

Carol Krcmar (Germania)

Lorna Warwick - Lymphoma Coalition

Rosmarie Pfau - Lymphoma Coalition e rappresentante dei pazienti

Il completamento tempestivo di questo programma di formazione sul linfoma non sarebbe stato possibile senza il supporto redazionale di Carol Krcmar (medical writer).

Il Gruppo HNHCP (Haematology Nurses and Healthcare Professionals) ringrazia sentitamente la persona seguente per il lavoro di revisione e per il suo contributo a questo programma di formazione:

Laura Croan (Belfast, Irlanda del Nord)

"Il linfoma negli adulti - Risorsa per gli operatori sanitari" è disponibile anche online nel sito: www.hemcare.org

Data di preparazione: 04.2021

Copyright@ 2021 HNHCP - Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group

Tutti i diritti riservati

Indice dei contenuti

Prefazione	3
Modulo I: Comprendere il linfoma negli adulti	7
Modulo II: II linfoma di Hodgkin negli adulti: Diagnosi - Stadiazione – Trattamento	21
Modulo III: Il linfoma non-Hodgkin negli adulti: Diagnosi - Stadiazione - Trattamento	33
Modulo IV: Gestione del paziente adulto con linfoma	47
Modulo V: Gestione dei linfomi in situazioni cliniche particolari	65
Glossario dei termini	79
Disavea	02



I fatti in breve

I linfomi sono caratterizzati dalla produzione e crescita incontrollata dei linfociti (cellule B o T), che spesso si spostano nei linfonodi, nella milza, nel midollo osseo, nel sangue e in altri organi.

Le funzioni principali del sistema linfatico sono:

- la produzione di cellule immunitarie (quali i linfociti, i monociti e le cellule che producono anticorpi chiamate plasmacellule);
- l'eliminazione del fluido interstiziale dai tessuti;
- l'assorbimento e il trasporto degli acidi grassi e dei grassi sotto forma di chilo dall'apparato digerente.

Nella regolazione della risposta immunitaria attiva, i vasi linfatici regolano l'accesso delle cellule immunitarie e la migrazione attraverso il sistema linfatico. Nella regolazione della risposta immunitaria passiva, il sistema linfatico modula la velocità con cui gli antigeni e le cellule vengono trasferiti ai linfonodi regionali, tramite la regolazione del flusso linfatico.

Una biopsia del linfonodo interessato o un campione del tumore sono i modi migliori per stabilire una diagnosi di linfoma definitiva.

La tomografia a emissione di positroni (positron emission tomography, PET) combinata con la tomografia computerizzata (TC) rappresenta il metodo d'elezione per stabilire la stadiazione e valutare la risposta nei linfomi.

- A. Definizione di linfoma
- B. Panoramica del sistema linfatico
 - 1. Funzione
 - 2. Componenti del sistema linfatico
 - I. Linfa
 - II. Linfonodi
 - III. Vasi linfatici
 - IV. Dotti collettori
 - V. Noduli linfatici
 - VI Midollo osseo
 - VII. Appendice
 - 3. Malattie del sistema linfatico
- C. Ruolo del sistema linfatico nell'immunità
- D. Panoramica dei tipi di linfoma
- E. Valutazione iniziale del linfoma
 - 1. Diagnosi
 - I. Analisi dei linfonodi
 - II. Esame del midollo osseo
 - III. Analisi di laboratorio
 - IV. Indagini radiologiche
 - 2. Valutazione del paziente
 - 3. Tecniche per la stadiazione del linfoma
 - I. Schema di stadiazione
 - II. Valutazione della massa tumorale
 - III. Valutazione del coinvolgimento degli organi
 - IV. Valutazione del coinvolgimento del midollo osseo
 - 4. Stratificazione del rischio
- F. Criteri di risposta utilizzati nel linfoma
- G. Counseling su fertilità e gravidanza

Riferimenti bibliografici

Definizione di linfoma

Il linfoma è il tipo più comune di neoplasia ematologica maligna. Le due categorie principali di linfoma sono il linfoma non-Hodgkin (LNH) e il linfoma di Hodgkin (LH), altrimenti detto malattia di Hodgkin. I linfomi sono caratterizzati da un'incontrollata produzione e crescita dei linfociti (cellule B o T). Questi linfociti cancerosi spesso si spostano nei linfonodi, nella milza, nel midollo osseo, nel sangue e in altri organi.

Poiché il tessuto linfatico è presente in molte parti del corpo, il linfoma può originare quasi ovunque. Può svilupparsi in un singolo linfonodo, in un gruppo di linfonodi o in altre parti del sistema linfatico quali la milza, il midollo osseo o altri siti extranodali.

Panoramica del sistema linfatico

Funzione

Il plasma, insieme ad alcuni leucociti, passa costantemente dai capillari allo spazio interstiziale. Gran parte del fluido, all'incirca 17 litri su un totale di 20 litri, insieme ai suoi componenti, viene incorporato dalle cellule tissutali o riassorbito dal sistema vascolare, in base all'equilibrio della pressione idrostatica ed oncotica. Una parte del fluido e determinate cellule e detriti cellulari, come i detriti causati dalla risposta immunitaria durante infezioni locali, tumori o infiammazioni, entrano nel sistema linfatico. Questo fluido è la linfa.

In modo simile al sistema vascolare, il sistema linfatico è formato da molti vasi dalle pareti sottili, che trasportano il fluido in tutto il corpo. I vasi linfatici più piccoli confluiscono in vasi più grandi, che infine si riversano nel sistema venoso centrale attraverso il dotto toracico o il dotto linfatico destro. Le valvole agevolano il flusso della linfa in un'unica direzione, verso il cuore. A differenza del sistema vascolare, in cui l'azione di pompaggio del cuore spinge il sangue nel corpo, nel sistema linfatico la linfa è spinta dalla pressione generata dalla contrazione dei muscoli.

Prima di entrare nel sistema venoso centrale, la linfa passa attraverso i linfonodi, che filtrano il materiale cellulare e le particelle estranee. Durante questo processo di filtraggio, i linfociti contenuti nei linfonodi rispondono agli antigeni. Questa risposta immunitaria comporta una proliferazione cellulare, che può risultare in un ingrossamento dei linfonodi. I microorganismi patogeni trasportati nel fluido

linfatico possono infettare direttamente i linfonodi, causando linfoadeniti. Le cellule cancerose possono essere presenti e proliferare nei linfonodi. Oltre a rimuovere il fluido interstiziale dai tessuti, il sistema linfatico ha anche la funzione di:

- assorbire e trasportare gli acidi grassi e i grassi sotto forma di chilo dall'apparato digerente;
- produrre cellule immunitarie (quali i linfociti, i monociti e le cellule che producono anticorpi chiamate plasmacellule).

La funzione linfatica è altamente variabile ed è modulata da numerosi fattori, tra i quali: infiammazione cronica, tumori e stimoli esterni come le radiazioni, età, obesità e disfunzioni metaboliche (Kataru 2019).

Componenti del sistema linfatico

I componenti del sistema linfatico sono la linfa, i linfonodi, i vasi linfatici, i dotti collettori, la milza, il timo, le tonsille e le adenoidi, il midollo osseo, le placche di Peyer e l'appendice.

Linfa

La linfa, chiamata anche fluido linfatico, è la raccolta del fluido in eccesso drenato dalle cellule e dai tessuti, più altre sostanze tra cui proteine, minerali, grassi, sostanze nutritive, cellule danneggiate, cellule cancerose e invasori esterni (ad es. batteri e virus). La linfa trasporta anche cellule che combattono le infezioni, ovvero i linfociti.

Linfonodi

I linfonodi, o nodi linfatici, sono a forma di fagiolo e si classificano in "superficiali" o "profondi". I linfonodi superficiali si trovano appena al di sotto della pelle e sono presenti in tutto il corpo. Vi sono raggruppamenti di linfonodi nel collo, nei cavi ascellari e nella zona inguinale. I linfonodi più piccoli (< 1 cm) possono essere palpabili in queste aree nelle persone sane. I linfonodi profondi sono quelli situati nella cavità addominale e toracica.

Nel corpo vi sono diverse centinaia di linfonodi, principalmente nel torace e nell'addome, e le concentrazioni più grandi si trovano nella regione ascellare e inguinale (Figura 1). I linfonodi monitorano e depurano la linfa mentre filtra attraverso di essi. I linfonodi filtrano anche le cellule danneggiate e quelle cancerose, producono e immagazzinano i linfociti e altre cellule del sistema immunitario che combattono e distruggono i batteri e altre sostanze nocive. Perciò, i linfonodi svolgono un ruolo essenziale nel sistema immunitario.

Vasi linfatici

Questi vasi sono costituiti dal reticolo di capillari e dall'ampia rete di tubicini presenti in tutto il corpo, che trasportano la linfa dai tessuti verso il cuore. Con un funzionamento molto simile alle vene, i vasi linfatici raccolgono e filtrano la linfa mentre fluisce verso i vasi più grandi, chiamati dotti collettori.

Dotti collettori

I vasi linfatici svuotano la linfa nei dotti linfatici destro e sinistro. Questi dotti si collegano alla vena succlavia, che restituisce la linfa al flusso sanguigno, aiutando così il corpo a mantenere normali il volume e la pressione del sangue. Questo meccanismo previene anche la comparsa di edemi periferici.

Noduli linfatici

Le tonsille e le adenoidi contengono molte cellule B e T che offrono una prima linea di difesa contro gli invasori esterni, intrappolando gli agenti patogeni presenti in cibo e aria non appena entrati nel corpo.

Le placche di Peyer sono piccole masse di tessuto linfatico e si trovano nelle membrane mucose che rivestono l'intestino tenue. Le cellule B e T situate nelle placche di Peyer controllano la presenza di patogeni nel contenuto del lume intestinale. Una volta individuato l'agente

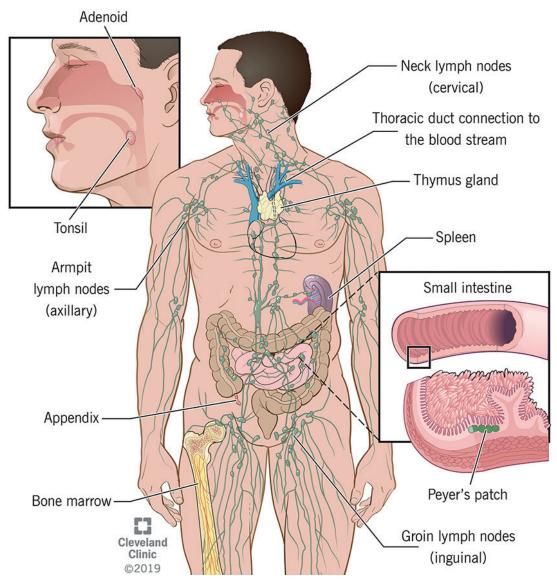


Figura 1. Il sistema linfatico. Il sistema linfatico è una rete di vasi e dotti linfatici che riportano la linfa al sistema circolatorio per la ricircolazione all'interno del corpo. Il sistema linfatico fa parte del sistema immunitario. Fonte: Cleveland Clinic 2019.

patogeno, le cellule B e T si diffondono e preparano l'organismo a combattere una possibile infezione.

La milza è l'organo linfatico di dimensioni più ampie, è collocato nel quadrante superiore sinistro dell'addome e ha un diametro di circa 10 cm. È costituita da tessuto linfatico (principalmente linfociti), detto "polpa bianca", e da seni venosi pieni di sangue e cellule linfatiche (linfociti e macrofagi), che prendono il nome di "polpa rossa". La polpa bianca si trova all'interno della polpa rossa che circonda le arteriole della milza. È formata da tessuto linfatico e contiene molte cellule B e T e macrofagi che combattono le infezioni. La polpa rossa, che costituisce la maggior parte della massa della milza, contiene tessuti reticolari le cui fibre filtrano i globuli rossi ematici consumati o danneggiati. I macrofagi contenuti nella polpa rossa digeriscono e riciclano l'emoglobina degli eritrociti catturati. La polpa rossa immagazzina inoltre molte piastrine, che vengono rilasciate in risposta a una perdita di sangue. La milza filtra e immagazzina il sangue, produce globuli bianchi ed è una componente fondamentale del sistema immunitario.

Il timo è un organo molle situato posteriormente allo sterno. È relativamente grande nei neonati e nei bambini, mentre dopo la pubertà assume dimensioni più ridotte, risultando relativamente piccolo negli adulti. Nel timo sono prodotte le cellule T, che maturano e vengono rilasciate in risposta alle infezioni. Quando una persona raggiunge la pubertà, il sistema immunitario è giunto a maturazione e il ruolo del timo diminuisce. Dopo la pubertà, il timo inattivo viene gradualmente sostituito da tessuto adiposo.

Midollo osseo

È il tessuto molle e spugnoso contenuto in alcune ossa, come quelle del bacino e dello sterno, che produce globuli bianchi, globuli rossi e piastrine.

Appendice

L'appendice contiene tessuto linfoide che distrugge i batteri prima che attraversino la parete intestinale durante il processo di assorbimento. L'appendice può anche avere la funzione di immagazzinare batteri benefici che servono a ripopolare l'intestino dopo che un'infezione si è risolta.

Malattie del sistema linfatico

Qualsiasi incapacità del sistema vascolare linfatico di assorbire il fluido, che fuoriesce dai capillari sanguigni nello spazio interstiziale, e di reimmettere tale fluido (linfa) nella circolazione sanguigna, può causare linfedema (Cueni 2008). Nei tumori solidi, le cellule cancerose sfruttano il sistema vascolare linfatico come via per diffondere le metastasi.

Le malattie del sistema linfatico si associano a uno o più dei fenomeni seguenti:

Disturbo	Conseguenza
Ostruzione	Può portare a un accumulo di fluido linfatico nei tessuti (linfedema) e spesso si verifica dopo interventi chirurgici, terapie radianti o infortuni
Infezione	Può causare un ingrossamento reattivo dei nodi linfatici (linfoadenopatia) o i linfonodi stessi possono venire infettati (linfoadenite) da organismi diffusi attraverso il sistema linfatico dal sito primario di infezione. Si ha un ingrossamento palpabile quando i linfonodi sono generalmente > 1 cm e interessano ≥ 1 linfonodo. La linfoadenopatia può essere localizzata (presente in 1 area del corpo) o generalizzata (presente in 2 aree del corpo). La linfoadenite è una linfoadenopatia associata a dolore e/o segni di infiammazione (ad es. arrossamento o dolorabilità).
Cancro	Alcuni tipi di cancro possono metastatizzare nei linfonodi locali o regionali. Una rara forma di cancro, il linfangiosarcoma, ha origine nel sistema linfatico.

Ruolo del sistema linfatico nell'immunità

L'immunità è la capacità di un organismo multicellulare di respingere e contrastare i microorganismi dannosi. La risposta aspecifica è la prima linea di difesa, mentre risposte altamente specifiche agiscono come seconda linea di difesa, adattata alla singola minaccia.

La convinzione tradizionale riguardo al ruolo del sistema linfatico nell'immunità era che si trattasse di un ruolo passivo nella regolazione delle risposte immunitarie, trasportando batteri, antigeni estranei, materiale particellare, esosomi e cellule immunitarie ai linfonodi regionali e alle strutture linfoidi (Kataru 2019). La regolazione delle risposte immunitarie avviene di fatto a molteplici livelli ed è di tipo sia attivo che passivo. La regolazione attiva della risposta immunitaria da parte del sistema linfatico include la modulazione dell'accesso delle cellule immunitarie e la migrazione attraverso il sistema linfatico stesso. La regolazione della risposta immunitaria passiva avviene quando il sistema immunitario modula la velocità alla quale gli antigeni e le cellule arrivano ai linfonodi regionali, attraverso la regolazione del tono e del pompaggio dei vasi (Randolph 2017). Studi recenti suggeriscono che le cellule endoteliali regolino le risposte immunitarie più direttamente, modulando l'ingresso delle cellule immunitarie nei capillari linfatici, presentando antigeni sulle proteine del complesso maggiore di istocompatibilità e modulando le cellule presentanti l'antigene (Kataru 2019).

Le cellule staminali linfoidi derivano dalle cellule staminali ematopoietiche multipotenti del midollo osseo. Le cellule staminali linfoidi producono linfociti T e linfociti B (Figura 2, Tabella 1).

Cells of the Immune System Stem Cell Lymphoid Stem Cell Myeloid Progenitor Frogenitor Natural Riller Cell Natural Riller Cell Th Cell Th Cell Th Cell Myeloid Progenitor Myeloid Progenitor Myeloid Progenitor Basophil Basophil Mast Cell Monocyte

Figura 2. Cellule del sistema immunitario. Tutte le cellule originano da una cellula staminale multipotente nel midollo osseo. Le cellule staminali linfoidi producono linfociti B e T e cellule natural killer (NK).

Tipo di cellula	Origine	Funzione
Cellule B	Maturano nel midollo osseo; coinvolte nella risposta immunitaria umorale, sono componenti essenziali del sistema immunitario adattativo	Diventano plasmacellule; le plasmacellule producono e secernono anticorpi dopo l'esposizione all'antigene, presentano gli antigeni alle cellule T
Cellule T	Maturano nel timo; coinvolte nell'immunità cellulo-mediata, sono componenti del sistema immunitario adattativo	Suddivise in cellule T helper e cellule T citotossiche; le cellule T helper rilasciano citochine per stimolare la difesa contro specifici antigeni; le cellule T citotossiche hanno recettori delle cellule T (T cell receptor, TCR) sulla superficie, che uccidono le cellule virali quando il recettore corrisponde all'antigene virale
Cellule natural killer (NK)	Si sviluppano nel midollo osseo; sono componenti del sistema immunitario adattativo	Forniscono una rapida risposta alle cellule infettate da virus e reagiscono alle cellule tumorali con una risposta immunitaria adattativa; causano la morte delle cellule mediante apoptosi. Sanno riconoscere le cellule stressate in assenza di anticorpi e MHC mantenendo al contempo la tolleranza per le cellule normali e sane

Panoramica dei tipi di linfoma

Il linfoma inizia con un'alterazione di un singolo linfocita. I linfociti alterati sono classificati come maligni poiché proliferano e vivono più a lungo rispetto ai linfociti normali. Le cellule del linfoma formano masse che possono essere presenti nei linfonodi o in altre parti del corpo. I linfomi rappresentano il tipo più comune di neoplasia ematologica maligna.

La classificazione dei linfomi dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) comprende più di 80 tipi di neoplasie linfoidi mature (linfomi a cellule B, a cellule T e linfomi di Hodgkin), che vanno dal tipo indolente o a crescita lenta al tipo altamente aggressivo (de Leval 2020) (Tabella 2). I linfomi possono interessare qualsiasi componente del sistema linfatico e sono tipicamente suddivisi in due categorie: Linfoma di Hodgkin (LH) e linfoma non Hodgkin (LNH).

infoma di Hodgkin (LH)	
	Spesso origina dai linfonodi, può diffondersi attraverso la trasmissione contigua da un linfonodo all'altro o ad altri organi; meno comune del linfoma LNH. Esistono due classificazioni principali del linfoma LH: classico e nodulare a predominanza linfocitaria.
infoma LH classico (cLH)*	Rappresenta circa il 93% dei casi; tra i sottotipi vi sono il cLH a sclerosi nodulare, il cLH a cellularità mista, il cLH ricco in linfociti e il cLH a deplezione linfocitaria.
.infoma di Hodgkin a oredominanza linfocitaria nodulare (NLPHL)	Un raro linfoma a cellule B mature che rappresenta circa il 5% dei casi di LH. Colpisce solitamente giovani maschi adulti. Interessa principalmente i linfonodi ed è più localizzato alla diagnosi. Può evolversi in linfoma diffuso a grandi cellule B.
infoma non Hodgkin (LNH)	Un gruppo di diversi tumori maligni strettamente imparentati, chiamati neoplasie linfoidi, con più di 50 diversi sottotipi. Esistono due grandi categorie di linfomi LNH: linfomi a cellule B e linfomi a cellule T.
.infoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL)*	Il tipo più comune di linfoma non Hodgkin (LNH). Di tipo aggressivo, colpisce i linfociti B; ne esistono diversi sottotipi, che si differenziano in base ad alcune caratteristiche.
infoma follicolare	All'incirca un linfoma su 5 diagnosticato negli Stati Uniti è un linfoma follicolare. Origina comunemente dai linfociti e si presenta con maggior frequenza negli adulti più anziani. La crescita è solitamente lenta; il trattamento di prima linea è spesso la vigile attesa.
infoma cutaneo a cellule B	Linfoma extranodale che origina dalla pelle senza evidenza di malattia al di fuori della cute. Rappresenta circa il 20-25% di tutti i linfomi cutanei primari. I linfomi cutanei primari a cellule B si hanno quando le cellule di linfoma originano dai linfociti B. Spesso indolente. Può ripresentarsi in nuovi luoghi sulla pelle, ma raramente in altri sistemi organici. Caratterizzato da aspetti clinici e istologici, comportamento clinico, prognosi e trattamento del tutto peculiari e diversi da quelli delle forme linfonodali di linfoma.
infoma a cellule T	Può svilupparsi nei tessuti linfoidi come i linfonodi e la milza, oppure al di fuori dei tessuti linfoidi (ad es. tratto gastrointestinale, fegato, cavità nasali, pelle).
infoma cutaneo a cellule T	Una delle forme più comuni di linfoma a cellule T; rappresenta circa il 75-80% di tutti i linfomi cutanei primari. Molto frequentemente interessa la pelle, ma può coinvolgere il sangue, i linfonodi e altri organi. Caratterizzato da aspetti clinici e istologici, comportamento clinico, prognosi e trattamento del tutto peculiari e diversi da quelli delle forme linfonodali di linfoma.
infoma a cellule T periferiche*	Un gruppo di rari linfomi a crescita rapida che originano dai linfociti T maturi.
infoma di Burkitt	Un raro tipo di linfoma LNH, aggressivo e più comune in persone con un sistema immunitario compromesso.
eucemia linfatica cronica	Un tipo indolente di linfoma LNH a cellule B, responsabile di circa il 18% dei casi di LNH. Si presenta prevalentemente nel sangue e nel midollo osseo, con occasionale interessamento dei linfonodi o della milza. La conta leucocitaria è elevata all'esordio in assenza di sintomi.
infoma a cellule mantellari	Una forma aggressiva e rara, spesso indolente alla presentazione. Più comunemente diagnosticato a uno stadio più avanzato, si presenta solitamente nel tratto gastrointestinale o nel midollo osseo, o li coinvolge.

Il linfoma non Hodgkin (LNH) è il settimo tumore maligno più comune in entrambi i sessi e rappresenta il 4% di tutti i casi di cancro negli Stati Uniti. In Europa, nel 2012 i linfomi rappresentavano quasi il 2,5% di tutte le morti per cancro (Lymphoma Coalition 2020) (Tabella 3). Il linfoma LNH è nettamente più frequente negli adulti e il rischio aumenta con l'età. Fatto interessante, il numero di persone con diagnosi di linfoma di Hodgkin (LH) è diminuito costantemente. Si vedano il Modulo 2 e il Modulo 3 per informazioni più specifiche sulle statistiche riguardanti rispettivamente i linfomi LH e LNH.

Tabella 3. Numero stimato di nuovi casi e di morti per linfoma in Europa nel 2018 (espressi in migliaia)						
				Mortalità		
				Casi, entrambi i sessi (% di tutti i cancri)		Casi, femmine (% di tutti i cancri)
Linfoma di Hodgkin	19.2 (0.5%)	10.5 (0.5%)	8.7 (0.5%)	4.3 (0.2%)	2.4 (0.2%)	1.9 (0.2%)
Linfoma non Hodgkin	115.1 (2.9%)	62.4 (3.0%)	52.7 (2.8%)	48.1 (2.5%)	26.3 (2.4%)	21.8 (2.6%)
Adattato da: Ferlay 2018						

Valutazione iniziale del linfoma

Diagnosi

La diagnosi di linfoma dipende dalla morfologia, dall'immunoistochimica e dalla citometria a flusso, che vanno valutate da un patologo esperto in ematologia e/o in malattie proliferative. Per classificare accuratamente il linfoma sono necessarie le analisi molecolari. L'uso di indici prognostici, profilatura molecolare e imaging più accurato hanno portato miglioramenti nella caratterizzazione della malattia e nella scelta del trattamento (Barrington 2014). [Informazioni più dettagliate sulla diagnosi di linfoma LH e LNH si trovano rispettivamente nei Moduli 2 e 3.]

Analisi dei linfonodi

Una biopsia di un linfonodo interessato o un campione del tumore sono i modi migliori per stabilire una diagnosi di linfoma definitiva. Le biopsie incisionali o escissionali sono preferibili rispetto all'agoaspirato, poiché forniscono tessuto sufficiente sia per le analisi molecolari sia per quelle genetiche e comportano un rischio inferiore di falsi negativi.

I campioni dei linfonodi coinvolti o del tessuto linfoide vanno esaminati da un medico patologo. I campioni vengono solitamente raccolti tramite biopsia o con la procedura dell'agoaspirato. Sul campione prelevato si effettuano solitamente analisi morfologiche, immunoistochimiche e citometria a flusso.

Esame del midollo osseo

Sebbene la biopsia e l'agoaspirato del midollo osseo della cresta iliaca siano stati a lungo considerati il gold standard per la valutazione dell'infiltrazione del linfoma nel midollo osseo, si possono verificare errori di prelievo per la presenza di disomogeneità nel midollo osseo. Si ricorre spesso a valutazioni morfologiche e immunofenotipizzazione sui campioni. Le cellule possono essere sottoposte ad analisi dei marcatori di superficie cellulare tramite citometria a flusso e ad analisi citogenetiche, ed entrambe le valutazioni possono fornire informazioni diagnostiche fondamentali.

Analisi di laboratorio

Esame emocromocitometrico completo (complete blood count, CBC) con differenziale: può essere usato per escludere altre malattie ematologiche (come la leucemia).

Analisi genetico-molecolare: fornisce una profilazione del tumore tramite l'analisi delle mutazioni genetiche del DNA delle cellule cancerose; determina se tutte le cellule appartengono a un unico clone. Le tecniche utilizzate nell'analisi molecolare includono quelle che individuano le proteine (immunofenotipizzazione), l'acido ribonucleico

messaggero (ibridazione in situ [per l'mRNA]), o le modifiche nell'acido desossiribonucleico ([DNA]; Southern blot, reazione a catena della polimerasi [polymerase chain reaction, PCR], ibridazione in situ fluorescente [fluorescent in situ hybridization, FISH] e sequenziamento genetico). Tali metodi sono utili per l'individuazione dei sottotipi e per le valutazioni prognostiche, e possono essere particolarmente importanti se si sospetta un coinvolgimento periferico.

Immunofenotipizzazione: può identificare le cellule coinvolte verificando la presenza o l'assenza di alcuni marcatori sulla membrana delle cellule o all'interno delle cellule. Questi marcatori comunemente utilizzati sono chiamati cluster di differenziazione (CD) e sono identificati da un numero. Compilando una lista dei CD presenti sulle cellule, è possibile classificare le stesse. Questo test si può eseguire con svariati metodi diversi, tra cui la citometria a flusso e l'immunoistochimica.

La genotipizzazione viene effettuata per individuare anomalie citogenetiche, traslocazioni cromosomiche e riarrangiamenti dei geni delle immunoglobuline o del recettore delle cellule T, tramite FISH, analisi di ibridazione Southern blot e PCR.

Pannello metabolico completo, comprendente:

- creatinina sierica: livelli elevati possono indicare malattia renale (sindrome nefrosica), che è associata al linfoma di Hodgkin;
- beta-2 microglobulina (in determinati pazienti);
- lattato deidrogenasi (lactate dehydrogenase, LDH) per aiutare a determinare la prognosi;
- acido urico;
- valutazione della funzione epatica e renale;
- epatite B: analisi spesso eseguita in pazienti che entreranno in terapia con rituximab, a causa degli effetti avversi associati a quel trattamento in caso di epatite B;
- epatite C e test dell'HIV (in determinati pazienti).

Se si sospetta un coinvolgimento del sistema nervoso centrale (SNC), si può eseguire un'analisi del liquido cerebrospinale.

Indagini radiologiche

I progressi nella diagnostica per immagini stanno avendo ripercussioni sul disegno degli studi clinici e sulla pratica clinica. L'uso crescente della TC, infatti, ha reso obsoleta la laparotomia ai fini della stadiazione. La PET combinata con la TC ha rimpiazzato la PET da sola quale metodo principale per stabilire la stadiazione e valutare la risposta nei linfomi (Cheson 2014).

Il fluorodeossiglucosio (FDG) è un tracciante utilizzato nella PET. Le lesioni maligne metabolicamente attive, come quelle di alcuni tipi di linfoma, assorbono FDG e sono chiamate "avide di FGD". La velocità di assorbimento di FDG è più alta nei linfomi indolenti rispetto a quelli aggressivi e di conseguenza l'uso di FDG non è indicato nei linfomi con bassa attività glicolitica. Il massimo valore di assorbimento standardizzato (maximum standardized uptake value, SUVmax), una misura della concentrazione di radioattività nei tessuti relativa alla quantità di radioattività iniettata per chilogrammo di peso corporeo, è generalmente più alta nei linfomi aggressivi rispetto ai linfomi LNH indolenti, sebbene esistano eccezioni e l'aggressività non vada stabilita in base al solo valore di SUVmax (El-Galaly 2018).

La PET-TC può essere usata per individuare il sito migliore per la biopsia. Le PET-TC basali sono necessarie per offrire accuratezza nelle successive valutazioni della risposta al trattamento.

La scala di Deauville a 5 punti (Tabella 4) è una scala il cui uso è internazionalmente raccomandato nella pratica clinica di routine e negli studi clinici che utilizzano PET-TC con FDG sia per la stadiazione iniziale, sia per la valutazione della risposta al trattamento nei linfomi LH e in alcuni tipi di linfomi LNH, incluso il linfoma diffuso a grandi cellule B. La scala (nota anche come "criteri di Deauville") assegna un punteggio al massimo assorbimento di FDG in un sito di malattia iniziale, se presente. L'assorbimento di FDG è valutato in relazione alle regioni di riferimento di mediastino e fegato normali. Ogni lesione avida di FDG (o precedentemente avida di FDG) viene valutata separatamente.

Tabella 4. Scala di Deauville a 5 punti					
Punteggio	Criteri di valutazione				
1	Nessun assorbimento				
2	Assorbimento ≤ rispetto al mediastino				
3	Assorbimento > rispetto al mediastino, ma ≤ rispetto al fegato				
4	Assorbimento moderatamente superiore a quello del fegato				
5	Assorbimento marcatamente superiore a quello del fegato e/o presenza di nuove lesioni				
Х	Improbabile che nuove aree di assorbimento siano correlate al linfoma.				

Un punteggio di 1 o 2 è considerato indicazione di risposta metabolica completa ad interim e a fine trattamento. L'assorbimento di FDG diminuisce durante la terapia nella malattia chemiosensibile; un residuo assorbimento superiore a quello del fegato normale si osserva spesso ad interim in pazienti che raggiungono una risposta metabolica completa alla fine del trattamento. Dati recenti suggeriscono che la maggior parte dei pazienti con assorbimento superiore a quello del mediastino, ma inferiore o equivalente a quello del fegato (punteggio pari a 3) hanno una buona prognosi alla fine del trattamento con terapia standard nei linfomi LH e DLBCL. Un punteggio di 4 o 5 ad interim suggerisce la presenza di malattia chemiosensibile, se l'assorbimento si è ridotto rispetto al basale, ed è considerato indicazione di risposta metabolica parziale. A fine trattamento, un residuo di malattia metabolica con un punteggio di 4 o 5 rappresenta un fallimento della terapia anche se l'assorbimento è inferiore rispetto al basale. Un punteggio di 4 o5 con intensità invariata o persino superiore rispetto al basale e/o a nuovi focolai rappresenta un fallimento della terapia nelle valutazioni ad interim e a fine trattamento.

Fonte: Barrington 2014; Cheson 2014

La scelta della tempistica per le scansioni basali pretrattamento deve basarsi sulla situazione clinica. Ove possibile, la stessa modalità di diagnostica per immagini dovrebbe essere utilizzata sia al basale sia alle visite successive. Per la stadiazione della maggior parte dei linfomi, la PET-TC con FDG, data la sua maggiore sensibilità, è preferibile rispetto alla TC da sola. La PET-TC è essenziale come misurazione al basale prima della terapia, per aumentare l'accuratezza delle successive valutazioni della risposta (Tabella 5).

Tabella 5. Criteri pe	Tabella 5. Criteri per il coinvolgimento del sito					
Sito del tessuto	Clinica	Avidità di FDG	Test	Risultato positivo		
Linfonodi	Palpabile	Istologie avide di FDG Malattia non avida	PET-TC TC	Aumentato assorbimento di FDG Inspiegato ingrossamento del linfonodo		
Milza	Palpabile	Istologie avide di FDG Malattia non avida	PET-TC TC	Assorbimento diffuso, massa solitaria, lesioni miliari, noduli > 13 cm di lunghezza verticale, massa, noduli		
Fegato	Palpabile	Istologie avide di FDG Malattia non avida	PET-TC TC	Assorbimento diffuso, massa Noduli		
SNC	Segni, sintomi		TC RM Esame del CSF	Lesione/i di massa Infiltrazione leptomeningea, lesioni di massa Citologia, citometria a flusso		
Altro (ad es. pelle, polmone, tratto GI, osso, midollo osseo)	In base al sito		PET-TC*, biopsa	Infiltrazione del linfoma		

CSF = liquido cerebrospinale (cerebrospinal fluid); FDG = fluorodeossiglucosio; PET = tomografia ad emissione di positroni; RM = risonanza magnetica; TC = tomografia computerizzata. *La PET-CT è adatta per determinare l'interessamento del midollo osseo e può essere considerata altamente indicativa del coinvolgimento di altri siti extralinfatici. Se necessario, si può verificare l'interessamento di tali siti mediante biopsia.

Adattato da Cheson et al 2014

La radiografia del torace non è più richiesta nella stadiazione del linfoma poiché è meno accurata rispetto alla TC. La TC fornisce infatti una migliore individuazione di una singola ampia massa linfonodale differenziandola rispetto a un insieme di nodi individuali. La TC con mezzo di contrasto fornisce una misurazione più accurata della dimensione dei linfonodi, spesso un requisito per l'accesso a uno studio clinico, una migliore distinzione tra intestino e linfoadenopatia, ed è in grado di identificare la compressione/trombosi dei vasi centrali/mediastinici. Oggigiorno la maggior parte delle apparecchiature per la PET sono scanner PET-TC integrati.

La risonanza magnetica (RM) aiuta a definire le lesioni intracraniche e scheletriche, che possono essere difficili da valutare con la PET-TC. La RM è la modalità da preferire in caso di sospetto linfoma del SNC (Barrington 2014).

Valutazione del paziente

La valutazione clinica deve comprendere le caratteristiche individuali del paziente (età e sesso) e un'anamnesi completa che includa la verifica di episodi di febbre superiore a 38 oC, brividi di freddo, abbondante sudorazione notturna, perdita ingiustificata di peso superiore al 10% della massa corporea nell'arco di 6 mesi e anamnesi di tumore. Sebbene la presenza di sintomi non influenzi necessariamente il trattamento, essi hanno un ruolo nella prognosi e la loro ricomparsa può essere indicativa di una recidiva della malattia [vedere il Modulo 2, Diagnosi della malattia di Hodgkin]. L'inspiegato ingrossamento dei linfonodi, così come un ingrossamento del fegato e della milza, sono evidenze di positività. La palpazione e la misurazione degli organi e dei linfonodi possono variare ed è quindi utile eseguire una scansione TC per ottenere misurazioni più accurate.

Tecniche per la stadiazione del linfoma

La stadiazione definisce la posizione e l'estensione del tumore, fornisce informazioni per stimare la prognosi, consente il confronto dei dati tra gli studi e offre un basale di riferimento che permette di confrontare la risposta al trattamento o la progressione della malattia (Cheson 2014). La stadiazione fa ora parte dei fattori degli indici prognostici, sempre più utilizzati per la stratificazione del rischio pre-trattamento e per la selezione della terapia.

Schema di stadiazione

La PET-TC migliora l'accuratezza della stadiazione, assicurando che un numero minore di pazienti venga sovra- o sotto-trattato, e fornisce un basale di riferimento per le successive valutazioni della risposta. Eseguire queste scansioni è particolarmente importante per la stadiazione prima dell'inizio della radioterapia.

Durante il processo di stadiazione, si valuta la posizione del linfoma (su uno o entrambi i lati del diaframma) e se il linfoma interessa i linfonodi e gli organi del sistema linfatico (siti linfatici) o aree al di fuori del sistema linfatico (siti extranodali o extralinfatici). I siti extranodali comprendono i polmoni, il fegato, il sangue, il midollo osseo, i reni, il cervello e il midollo spinale (Tabella 6, Figura 3)

Per il linfoma LH e i più comuni linfomi aggressivi LNH (ad es. il linfoma DLBCL e il linfoma a cellule T periferiche) la stadiazione della malattia non riguarda tanto la curabilità della malattia, ma piuttosto la scelta della cura, e i costanti miglioramenti della PET-TC porteranno probabilmente a una svolta verso terapie di prima linea più intensive (El-Galaly 2018).

Tabella 6. Sistema di stadiazione aggiornato per i linfomi primitivi linfonodali (revisione di Lugano del sistema di stadiazione di Ann Arborª)							
Stadio	Malattia nodale	Malattia extranodale					
Limitati I	Un singolo linfonodo o un gruppo di linfonodi contigui	Singole lesioni extranodali senza coinvolgimento linfonodale					
II	Due o più regioni linfonodali sullo stesso lato del diaframma	Stadio I o II con limitato coinvolgimento extranodale contiguo					
II bulky⁵	II come sopra con presentazione bulky	Non applicabile					
Avanzati							
III	Linfonodi su entrambi i lati del diaframma; linfonodi al di sopra del diaframma con coinvolgimento della milza	Non applicabile; lo stadio II nodale più coinvolgimento extranodale si classifica come malattia di stadio IV					
IV	Aggiuntivo coinvolgimento extralinfatico non contiguo	Non applicabile					

^a L'estensione della malattia per i linfomi avidi è determinata con PET-TC

I pazienti vengono generalmente trattati in base alla stadiazione della malattia come limitata (stadi I e II, non bulky) o avanzata (stadi III o IV), e la malattia bulky di stadio II viene considerata circoscritta o avanzata in base

all'istologia e a diversi fattori prognostici [vedere i Moduli 2 e 3 per informazioni più dettagliate sulla stadiazione dei linfomi rispettivamente LH e LNH].

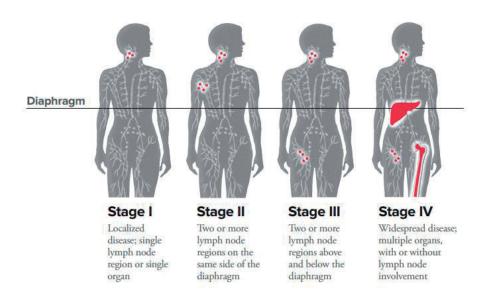


Figura 3. Schema di stadiazione per i linfomi. Lo stadio identifica la localizzazione della malattia e non riflette il grado di risposta al trattamento da parte del paziente. Fonte: Leukemia & Lymphoma Society 2020

^b Il trattamento della malattia bulky di stadio Il come limitata o avanzata può dipendere dall'istologia e da diversi fattori prognostici Fonte: Cheson 2014; Cheson 2016

Ruolo raccomandato della PET-TC ai fini della stadiazione

La PET-TC va usata per la stadiazione, ma non è raccomandata come indagine di routine nei linfomi con bassa avidità di FGD; la PET-TC può essere utilizzata per selezionare il sito migliore da cui ricavare una biopsia linfonodale.

Quando la TC con mezzo di contrasto viene usata in fase di stadiazione o ri-stadiazione, dovrebbe idealmente essere effettuata durante un'unica visita ed essere combinata con la PET-TC; i risultati basali determineranno se la TC con mezzo di contrasto o la PET-TC a basso dosaggio senza contrasto saranno sufficienti per la successiva diagnostica per immagini.

La massa rimane un fattore importante in alcuni linfomi; le misurazioni volumetriche della massa tumorale e del carico tumorale totale, inclusi i metodi che combinano l'attività metabolica e le dimensioni anatomiche o il volume, vanno presi in esame come potenziali indicatori prognostici (Barrington 2014).

Valutazione della massa tumorale

La massa viene solitamente stimata utilizzando la PET-TC. La caratterizzazione "bulky" è un fattore prognostico negativo e vi è scarso accordo sulla sua definizione, che è specifica per malattia, stadio e trattamento. Nel linfoma diffuso a grandi cellule B e nel linfoma LH, ad esempio, è definita bulky qualsiasi massa tumorale nodale o extranodale che abbia un diametro ≥ 7,5 cm.

Valutazione del coinvolgimento degli organi

La PET-TC è raccomandata per diagnosticare il coinvolgimento della milza, che può presentare splenomegalia omogenea, infiltrazione diffusa con lesioni miliari, lesioni nodulari focali o un'ampia massa isolata. La milza può essere di dimensioni normali e ciò nonostante contenere un linfoma. L'ingrossamento della milza può essere dovuto a cause non correlate al linfoma, come un aumento del volume ematico o l'uso di fattori di crescita ematopoietici. Secondo la classificazione di Lugano, si parla di splenomegalia se si ha un valore superiore a 13 cm di lunghezza verticale.

La valutazione della dimensione del fegato tramite esame obiettivo o TC non è una prassi affidabile per stabilire il coinvolgimento epatico del linfoma. Di conseguenza, per tale valutazione si raccomanda la PET-TC.

Valutazione del coinvolgimento del midollo osseo

Sebbene la biopsia del midollo osseo sia stata lo standard per la stadiazione del linfoma, l'elevata sensibilità della PET-TC per il coinvolgimento del midollo osseo la rende preferibile. L'infiltrazione del midollo osseo è rara nei primi stadi della malattia in assenza di evidenze suggerite dalla PET, e il coinvolgimento è raro anche negli stadi avanzati in assenza di sintomi correlati alla malattia o di altra evidenza di malattia in stadio avanzato. Se viene eseguita una PET-TC, la biopsia con ago aspirato del midollo osseo può non essere necessaria per la valutazione di routine del midollo osseo.

Stratificazione del rischio

L'Indice Prognostico Internazionale (IPI) è stato sviluppato come modello di previsione degli esiti, incluso il rischio di recidiva, in pazienti con linfoma, sulla base delle caratteristiche cliniche dei pazienti prima del trattamento. L'IPI è uno tra i vari sistemi di punteggio utilizzati per valutare il rischio nel linfoma [si vedano informazioni specifiche nei Moduli 2 e 3].

Criteri di risposta utilizzati nel linfoma

La PET-TC è generalmente superiore alla valutazione con TC per monitorare la terapia ed è raccomandata per la valutazione sia della risposta al trattamento precoce, sia alla fine del trattamento per stabilire lo status di remissione. Alla fine del trattamento, la PET può essere predittiva di remissione della malattia in alcuni tipi di linfoma (Barrington 2017).

L'FDG può essere assorbito nell'infiammazione indotta dal trattamento. Pertanto, per minimizzare l'assorbimento infiammatorio, la diagnostica per immagini va posticipata di almeno 3 settimane (preferibilmente da 6 a 8 settimane) dopo la fine del trattamento con chemioterapia, di 2 settimane dopo il trattamento con fattore stimolante le colonie granulocitarie (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) e di 3 mesi dopo la radioterapia (Barrington 2017).

Uno dei fattori più importanti che determinano la risposta alla terapia è correlato all'effetto del trattamento sulle dimensioni degli aggregati di tutte le lesioni target. I criteri di risposta per il linfoma secondo la classificazione di Lugano (Tabella 7) sono utilizzati comunemente e stimano il carico tumorale usando la somma dei prodotti dei diametri perpendicolari più lunghi, che viene calcolata moltiplicando i due maggiori diametri perpendicolari di ciascuna lesione target. Diversamente, i nuovi criteri RECIST 1.1 (Tabella 8) stimano il carico tumorale tramite la somma dei diametri delle lesioni target (diametro maggiore per le lesioni non linfonodali e diametro minore per le lesioni nodali).

Poiché molti nuovi agenti mirati possono alterare l'assorbimento di glucosio e/o il metabolismo, la normalizzazione delle scansioni FDG-PET da sole non è di per sé sufficiente a stabilire uno status di risposta completa (RC), salvo che non sia accompagnata da una significativa (> 30%) diminuzione della somma dei diametri. Inoltre, gli agenti immunomodulanti, come il lenalidomide, e le nuove immunoterapie come gli inibitori del punto di controllo immunitario, in aggiunta alle terapie cellulari con cellule T ingegnerizzate con recettore dell'antigene chimerico (chimeric antigen receptor engineered T cells, CAR-T), possono essere associate a una "pseudoprogressione" che può essere correlata al reclutamento

di cellule immunitarie verso il sito della malattia (Younes 2017). Ciò significa che, in seguito all'attivazione delle cellule T, la lesione tumorale può temporaneamente aumentare di dimensioni prima di restringersi: è opportuno non terminare le terapie prematuramente, ma piuttosto eseguire ulteriori scansioni per valutare la risposta al trattamento.

Counseling su fertilità e gravidanza

Poiché alcuni tipi di chemioterapia e di radioterapia addominale possono causare infertilità permanente, è opportuno che ai/alle pazienti in età riproduttiva, prima del trattamento, sia offerta consulenza riproduttiva con valutazione del ricorso a banche del seme, prelievo di ovociti o crioconservazione di tessuto ovarico (Eichenauer 2018).

Tabella 7. Cri	Tabella 7. Criteri per la valutazione della risposta							
Risposta basata su PET-TC								
	RC	RP	MS o nessuna risposta	PG				
Linfonodi e siti extralinfatici Punteggio PET-TC 1, 2 o 3^1 con o senza massa residuale alla 5PS o alla TC, i linfonodi target/ masse linfonodali devono regredire a \leq 1,5 cm di maggior diametro		Punteggio PET-TC di 4 o 5 alla 5PS con assorbimento ridotto rispetto al basale e massa/e residua/e di qualsiasi dimensione. Se intermedi, questi dati suggeriscono risposta di malattia. A fine trattamento, questi dati indicano malattia residua	Punteggio di 4 o 5 senza alcun significativo cambiamento nell'assorbimento di FDG (rispetto al basale) ad interim o a fine trattamento	Punteggio di 4 o 5 con aumento dell'intensità di assorbimento rispetto al basale e/o nuovi focolai avidi di FDG compatibili con il linfoma nelle valutazioni ad interim o a fine trattamento				
Coinvolgimento del midollo osseo	Nessuna evidenza di malattia avida di FDG nel midollo osseo	Assorbimento residuo superiore all'assorbimento del midollo sano ma inferiore rispetto al basale	Nessun cambiamento rispetto al basale	Focolai nuovi/ricorrenti avidi di FDG				
Nuove lesioni	Nessuna	Nessuna	Nessuna	Nuovi focolai avidi di FDG				

'Un punteggio di 3 in molti pazienti indica una prognosi favorevole con trattamento standard. 5PS = Scala di Deauville a 5 punti; FDG-PET = tomografia ad emissione di positroni con fluorodesossiglucosio; MS = malattia stabile; PG = progressione di malattia; RC = risposta completa; RP = risposta parziale; TC = tomografia computerizzata.

Fonte: Cheson 2014; Barrington 2017

Tabella 8. RECIL 2017: Cate	orie di risposta basate sulla valutazione	delle lesioni target

Variazione perce	ariazione percentuale nelle somme dei diametri delle lesioni target rispetto al nadir				
	RC	RP	RM¹	MS	PG
Cambiamento % rispetto al basale	Completa scomparsa di tutte le lesioni target e di tutti i linfonodi con asse longitudinale < 10 mm Diminuzione ≥ 30% nella somma dei diametri più lunghi delle lesioni target (RP) con normalizzazione della PET-FDG	Diminuzione ≥ 30% nella somma dei diametri più lunghi delle lesioni target, ma non RC	Diminuzione ≥ 10% nella somma dei diametri più lunghi delle lesioni target, ma non RP (< 30%)	Diminuzione < 10% o aumento ≤ 20% nella somma dei diametri più lunghi delle lesioni target	 Aumento > 20% nella somma dei diametri più lunghi delle lesioni target Per i piccoli linfonodi di dimensioni < 15 mm post-terapia, un aumento minimo assoluto di 5 mm, con diametro più lungo che misura più di 15 mm Comparsa di una nuova lesione
FDG-PET Normalizzazione della FDG-PET (punteggio di Deauville da 1 a 3)		Positiva (punteggio di Deauville da 4 a 5)	Qualsiasi	Qualsiasi	Qualsiasi
Coinvolgimento del midollo osseo	Not involved	Qualsiasi	Qualsiasi	Qualsiasi	Qualsiasi
Nuove lesioni	Nessuna	Nessuna	Nessuna	Nessuna	Sì o No

¹Categoria provvisoria. FDG-PET = tomografia a emissione di positroni con fluorodesossiglucosio; MS = malattia stabile; PG = progressione di malattia; RC = risposta completa; RM = risposta minore; RP = risposta parziale; TC = tomografia computerizzata. Fonte: Younes 2017

Riferimenti bibliografici

Barrington SF, Kluge R. FDG PET for therapy monitoring in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2017; 44(Suppl 1): 97-110

Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus oft he International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. J Clin Oncol 2014; 32:3048-3058

Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. Blood 2016; 128:2489-2496

Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano classification. J Clin Oncol 2014; 32:3059-3068

Cleveland Clinic, Lymphatic System. Available at: https://my.clevelandclinic.org/health/articles/21199-lymphatic-system#:~:text=Your%20lymphatic%20system%2C%20part%20of,fats%20and%20removing%20cellular%20waste. Accessed July 2020

Cueni LN, Detmar M. The lymphatic system in health and disease. Lymphat Res Biol 2008; 6:109-122

de Leval L, Jaffe E. Lymphoma classification. The Cancer Journal 2020; 26:176-185

Eichenaur DA, Aleman BMP, Andre M, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018; 29(Suppl 4):iv19-iv29

El-Galaly TC, Gormsen LC, Hutchings M. PET/CT for staging; past, present and future. Semin in Nuc Medicine 2017; 48:4-16

Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. European J Ca 2018; 103:356-387

Kataru RP, Baik JE, Park HJ, et al. Regulation of immune function by the lymphatic system inn lymphedema. Front Immunol 2019. Available at https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00470. Accessed August 2020

Leukemia & Lymphoma Society 2020. Available at: https://www.lls.org/. Accessed: August 2020

Lymphoma Coalition. Available at: https://www.lymphomacoalition.org/lymphoma-in-europe#:~:text=In%202012%2C%20there%20were%20 about,%2Dcell%20lymphomas%20(2%25). Accessed: August 2020

Noonan KA, Huff CA, Davis J, et al. Adoptive transfer of activated marrow-infiltrating lymphocytes induces measurable antitumor immunity in the bone marrow in multiple myeloma. Science Translational Medicine 2015; 7(288):288ra78

Randolph GJ, Ivanov S, Zinselmeyer BH, Scallan JP. The lymphatic system: integral roles in immunity. Annu Rev Immunol 2017; 35:31-52

Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016; 127:2375-2390

Warrington R, Watson W, Kim HL, Antonetti FR. An introduction to immunology and immunopathology. Alergy, Asthma and Clinical Immunology 2011; 7(Suppl. 1): S1

Willemze R, Cerroni L, Kempf W, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. Blood 2019; 133:1703-1714

Younes A, Hilden P, Coiffier B, et al. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). Annals of Oncology 2017; 28:1436-1447

I fatti in breve

- Mentre non sono stati chiaramente identificati i fattori di rischio per lo sviluppo di un linfoma di Hodgkin, le persone positive al test per il virus di Epstein-Barr (Epstein-Barr virus, EBV) sembrano essere esposte a un rischio più alto di sviluppare la malattia.
- L'elemento caratteristico del linfoma di Hodgkin è la presenza di cellule di Reed-Sternberg, che sono grandi linfociti anormali.
- La presenza di sintomi "B", che frequentemente compaiono nei pazienti con malattia di stadio avanzato, influenza la prognosi.
- Chemioterapia e radioterapia sono i capisaldi del trattamento e offrono eccellenti tassi di sopravvivenza, anche nei pazienti con malattia in fase avanzata.
- La terapia standard per la malattia sia in fase limitata che avanzata è quella con adriamicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina (ABVD), che offre un equilibrio accettabile tra efficacia e tossicità.
- Lo schema BEACOPP intensificato (escalated BEACOPP, escBEACOPP) con bleomicina, etoposide, adriamicina, ciclofosfamide, vincristina, procarbazina e prednisone, mostra vantaggi in termini di sopravvivenza rispetto all'ABVD.
- Il monitoraggio di eventuali complicanze secondarie è estremamente importante nei sopravvissuti al linfoma di Hodgkin; il rischio di morte per malattia cardiovascolare e tumori maligni secondari aumenta con il passare del tempo.
- I trattamenti guidati con PET offrono risultati sempre migliori, con una riduzione degli effetti collaterali associati al trattamento.

- A. Panoramica sul linfoma di Hodgkin (LH)
- B. Epidemiologia e patogenesi
- C. Classificazione
- D. Presentazione clinica e inquadramento iniziale
- E. Stadiazione e valutazione del rischio
- F. Trattamento
 - 1. Considerazioni sul trattamento del LH
 - 2. Trattamento di prima linea per malattia di stadio limitato, intermedio e avanzato
 - 3. Trattamento per malattia refrattaria/recidivante
- G. Valutazione della risposta al trattamento
- H. Follow-up, implicazioni a lungo termine e sopravvivenza
- I. Prospettive future sul trattamento del linfoma di Hodgkin Riferimenti bibliografici

Panoramica sul linfoma di Hodgkin (LH) negli adulti

Il linfoma di Hodgkin (LH), detto anche malattia di Hodgkin, morbo di Hodgkin o linfogranulomatosi, è un tumore maligno del sistema linfatico chiaramente definito. Il dottor Thomas Hodgkin lo identificò e lo descrisse per primo nel 1832. Il linfoma LH è definito dalla presenza di cellule tumorali di Hodgkin e di Reed-Sternberg (HRS). Tali cellule furono descritte per la prima volta nel 1898 da Carl Sternberg e successivamente da Dorothy Reed nel 1902. Molto probabilmente, le cellule HRS originano dalle cellule B del centro germinativo (Renner 2018).

Epidemiologia e patogenesi

Il linfoma LH è una malattia relativamente rara, con incidenza di 3-5 nuovi casi/100.000 abitanti e rappresenta circa il 10% delle nuove diagnosi di linfoma negli Stati Uniti (Shanbhag 2018). Secondo i dati del SEER (National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results Program), si stima che nel 2020 negli Stati Uniti si registreranno 8.480 nuovi casi di LH, che rappresenterebbero lo 0,5% di tutti i nuovi casi di cancro (SEER, 2020). L'incidenza stimata di LH in Europa nel 2018 era del 2,7%, con un tasso di mortalità dello 0,5% (per tutte le età) (ECIS 2020). Inoltre, a livello mondiale la stima di nuovi casi di LH nel 2018 era pari a 79.790 (0,4% di tutti i cancri) con 26.167 morti stimate (0,3% di tutte le morti per cancro) (Bray 2018).

I pazienti con diagnosi di LH sono prevalentemente maschi, con età mediana alla diagnosi di 39 anni e frequenza maggiore nella fascia di età tra i 20 e i 34 anni, che comprende quasi un terzo dei pazienti di nuova diagnosi (Shanbhag 2018). La seconda maggiore incidenza di LH correlata all'età si ha negli adulti di età > 55 anni (Ansell 2018).

L'eziologia del linfoma LH non è ben compresa e non vi sono fattori di rischio per la malattia chiaramente identificati. Nella patogenesi potrebbero essere coinvolti gli agenti infettivi, e in particolare il virus di Epstein-Barr (EBV). Le cifre non coincidono esattamente, ma la maggior parte dei dati mostrano che fino al 30% dei casi di LH classico (cLH) potrebbe essere positivo alle proteine dell'EBV. Analogamente, vi è un rischio maggiore di sviluppare un cLH dopo un'infezione da EBV, anche se non si conosce l'esatto meccanismo con cui l'EBV può portare a sviluppare un LH. Altri fattori associati allo sviluppo del LH sono l'immunosoppressione, come accade con il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), in associazione con una terapia antiretrovirale altamente attiva (highly active antiretroviral therapy, HAART) o dopo un trapianto di organo solido, e la predisposizione genetica (cioè un familiare con LH).

Classificazione

Vi sono due distinte tipologie di malattia nel LH, in base alla morfologia e all'immunoistochimica: i LH classici (cLH) e i rari LH a predominanza linfocitaria nodulare. Oltre il 90% dei casi sono di cLH, che si comporta come un tumore aggressivo, mentre il LH a predominanza linfocitaria il più delle volte ha una biologia indolente (Shanbhag 2018). Il presente capitolo si concentra sul cLH.

Nel cLH le cellule neoplastiche sono cellule di Reed-Sternberg. Queste cellule costituiscono soltanto l'1-2% del totale della massa cellulare del tumore. Il rimanente è composto da una varietà di cellule infiammatorie reattive miste, che comprendono linfociti, plasmacellule, neutrofili, eosinofili e istiociti. Le cellule di Reed-Sternberg sono grandi linfociti anormali che possono contenere più di un nucleo (Figura 1).

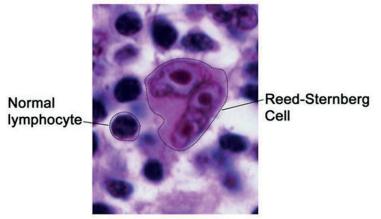


Figura 1. Immagine di un linfocita normale e di una cellula di Reed-Sternberg. Immagine gentilmente fornita dal National Cancer Institute..

Le cellule di Hodgkin e di Reed-Sternberg risultano costantemente positive per i marcatori CD30 e CD15 e occasionalmente positive per il CD20 e negative per il CD45. Il CD30 è un marcatore dell'attivazione dei linfociti che è espressa da cellule linfoidi maligne e reattive; fu originariamente identificato come antigene sulla superficie cellulare delle cellule di Reed-Sternberg. Il CD15 è un marcatore di giovani granulociti, monociti e cellule T attivate che non sono normalmente espressi dalle cellule di origine B.

Il linfoma LH classico ha quattro sottotipi istologici, ciascuno con le proprie peculiarità cliniche (**Tabella 1**).

Tabella 1. Sottotipi di linfoma di Hodgkin classico

cLH a sclerosi nodulare: il sottotipo più comune, che rappresenta oltre il 90% dei casi di cLH e tende a colpire i giovani adulti; compare solitamente come malattia localizzata che interessa la regione cervicale, sovraclaveare e mediastinica; prognosi complessivamente migliore rispetto ad altri sottotipi di cLH.

cLH a cellularità mista: rappresenta il 20-30% dei cLH; più frequente in pazienti con infezione da HIV; si associa solitamente ad uno stadio di malattia più avanzato e a una prognosi peggiore.

cLH a deplezione linfocitaria: bassa incidenza (< 1% dei casi); si presenta principalmente in pazienti più anziani e in pazienti con sindrome da immunodeficienza acquisita; malattia sintomatica estesa senza linfoadenopatia periferica comune all'esordio; decorso di malattia aggressivo in confronto ad altri sottotipi di cLH; prognosi sfavorevole.

cLH ricco in linfociti: rappresenta circa il 5% di tutti i cLH; simile al linfoma LH a predominanza linfocitaria nodulare sebbene le cellule di Reed-Sternberg abbiano un immunofenotipo compatibile con il cLH; i pazienti tendono a presentare adenopatia periferica senza coinvolgimento mediastinico bulky, solitamente presente in fase iniziale di malattia; prognosi favorevole.

Presentazione clinica e inquadramento iniziale

Vi sono svariate proliferazioni linfoidi benigne e maligne che possono mostrare caratteristiche istologiche simili al linfoma LH, enfatizzando quindi l'importanza di un'anamnesi clinica completa e di un'adeguata biopsia escissionale al fine di una diagnosi appropriata (Wang 2019). Per confermare la diagnosi è necessario identificare, tramite biopsia del linfonodo, la cellula maligna di Reed-Sternberg, che origina da una cellula B del centro follicolare, all'interno dell'ambiente cellulare appropriato dei normali linfociti reattivi, eosinofili e istiociti.

La maggior parte dei pazienti con cLH presenta una linfoadenopatia sovradiaframmatica, solitamente indolore (Tabella 2). La gran parte dei pazienti presenta un coinvolgimento linfonodale cervicale, mediastinico anteriore, sovraclaveare e ascellare, con le aree inguinali meno frequentemente coinvolte (vedere il Modulo 1).

Le masse mediastiniche possono crescere notevolmente prima di essere diagnosticate. Sebbene i gruppi di linfonodi contigui siano molto frequentemente coinvolti, il linfoma LH può anche colpire tessuti extranodali tramite invasione diretta o diffusione ematogena. I siti extranodali più comuni sono la milza, i polmoni, il fegato e il midollo osseo.

All'incirca un terzo dei pazienti presenta sintomi "B", frequenti nella malattia di stadio avanzato o nella malattia bulky, che essendo prognostici sono inclusi nei sistemi di stadiazione.

Sintomi "B":

- febbre, brividi di freddo;
- abbondante sudorazione notturna;
- perdita di peso > 10% del peso corporeo;
- fatigue, prurito e dolore indotto dall'alcool

(Ansell 2018; Eichenauer 2018; Cheson 2014)

ter diagnostico nel linfoma di Hodgkin			
Anamnesi ed esame obiettivo	Diagnosi	Esami radiologici/di imaging	Indagini pre-trattamento
Presenza di sintomi "B", fatigue, prurito, dolore indotto dall'alcool. Misurazione dei gruppi linfonodali, dimensioni di fegato e milza sotto l'arcata costale nella linea medioclavicolare.	Biopsia del linfonodo (o biopsia di altro organo con sospetto coinvolgimento).	PET-TC con FDG di tutto il corpo. TC di torace, collo, addome. Radiografia del torace.	Esame emocromocitometrico completo; VES; esami ematochimici; screening per HBV, HCV e HIV. ECG. Ecocardiografia. Test di funzionalità polmonare. Counseling riproduttivo. Test di gravidanza sierologico.

ECG = elettrocardiogramma; FDG = fluorodeossiglucosio; HBV = virus dell'epatite B (hepatitis B virus); HCV = virus dell'epatite C (hepatitis C virus); HIV = virus dell'immunodeficienza umana (human immunodeficiency virus); PET = tomografia a emissione di positroni; TC = tomografia computerizzata; VES = velocità di eritrosedimentazione.

Adattato da: Eichenauer 2018

La massa mediastinica, un fattore prognostico sfavorevole nei pazienti con LH in fase iniziale, viene comunemente misurata tramite la MMR (Mediastinal Mass Ratio), ovvero il rapporto tra la massima larghezza della massa e il massimo diametro intratoracico: la presenza di qualunque massa con MMR > 0,33 definisce la malattia come bulky. Un'altra definizione per bulk è: qualsiasi linfonodo singolo o massa linfonodale di diametro ≥ 10 cm (Cheson 2014). Nella pratica medica sono usate anche altre definizioni.

Stadiazione e valutazione del rischio

Il sistema di stadiazione di Ann Arbor può essere utilizzato per valutare l'estensione della distribuzione anatomica della malattia, ma implica l'uso di procedure antiquate, come la biopsia del fegato, la laparotomia e la biopsia del midollo osseo mediante trefina, per la stadiazione iniziale. La stadiazione e la valutazione della risposta secondo i criteri di Lugano, che si basano sul sistema di Ann Arbor, è piuttosto nuova e non ancora universalmente accettata. Lo stadio della malattia è solo uno dei fattori degli indici prognostici, sempre più utilizzati per la stratificazione del rischio pre-trattamento e per la selezione della terapia (Shanbhag 2018). Il sistema di stadiazione per i pazienti con LH si basa sui fattori seguenti:

 se i linfonodi coinvolti si trovano su uno o entrambi i lati del diaframma

- il numero di siti coinvolti
- se i siti coinvolti sono bulky
- se c'è coinvolgimento extranodale contiguo o malattia extranodale diffusa
- se vi è presenza di sintomi sistemici tipici (sintomi B) (Ansell 2018).

Come nella maggior parte dei linfomi, la tomografia a emissione di positroni (positron emission tomography, PET) con fluorodesossiglucosio (FDG) associata a tomografia computerizzata (TC) dell'intero corpo, grazie a sensibilità e specificità molto elevate, rappresenta il metodo d'elezione per la stadiazione del cLH (vedere il Modulo 1). La PET può evidenziare una malattia extranodale con maggiore sensibilità rispetto alla TC da sola, sia nel midollo osseo che in altri organi (El-Galaly 2018). Questa metodologia ha inoltre un'influenza costante sulla stadiazione, con sovrastadiazione in circa il 15-25% dei pazienti e sottostadiazione soltanto in una piccola minoranza di pazienti. La tendenza ad assegnare uno stadio superiore è importante, poiché il linfoma LH è una patologia in cui le fasi iniziali ed avanzate vengono trattate in modo molto diverso. La scala di Deauville a 5 punti è utilizzata per interpretare i risultati della PET ai fini della stadiazione (vedere Modulo 1).

Il trattamento è basato sull'assegnazione dei pazienti a uno stadio della malattia limitato/iniziale, intermedio o avanzato (stadio III o IV) (Tabella 3).

Tabella 3. Definizione di stadio limitato, intermedio e avanzato del linfoma di Hodgkin secondo i sistemi EORTC/ LYSA e GHSG

	Stadio secondo EORTC/LYSA	Stadio secondo GHSG
Gruppo di trattamento		
Stadio limitato/iniziale	Da I a II senza fattori di rischio (sovradiaframmatico)	Da I a II senza fattori di rischio
Stadio intermedio	Da I a II con ≥ 1 fattori di rischio (sovradiaframmatico)	I, II"A" con ≥ 1 fattori di rischio II"B" con fattori di rischio C e/o D, ma non A/B
Stadio avanzato	Da III a IV	II"B" con fattori di rischio A e/o B Da III a IV
Fattori di rischio¹	A: ampia massa mediastinica² B: età ≥ 50 anni C: VES elevata³ D: ≥ 4 aree linfonodali⁴	A: ampia massa mediastinica² B: malattia extranodale C: VES elevata³ D: ≥ 3 aree linfonodali⁴

¹ I fattori di rischio vengono definiti in modo diverso dalle varie organizzazioni professionali e gruppi di studio.

Suffisso "A" = nessun sintomo B rilevabile; suffisso "B" = presenza di sintomi B.

EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; GHSG = German Hodgkin Study Group; LH = linfoma di Hodgkin; LYSA = Lymphoma Study Association; VES = velocità di eritrosedimentazione.

Fonte: Eichenauer 2018

² Ampia massa mediastinica: rapporto mediastino/torace ≥ 0,35 (EORTC/LYSA); massa mediastinica più grande di un terzo della massima ampiezza toracica (GHSG).

 $^{^{3}}$ VES elevata: ≥ 50 mm/h in assenza di sintomi B, o ≥ 30 mm/h in presenza di sintomi B (sintomi B: febbre, sudorazione notturna, perdita di peso inquistificata > 10% nell'arco di 6 mesi).

⁴ Åree linfonodali: coinvolgimento di ≥ 4 su 5 aree nodali sovradiaframmatiche (EORTC/LYSA); coinvolgimento di ≥ 3 su 11 aree nodali su entrambi i lati del diaframma (GHSG).

La prognosi dei pazienti è largamente basata sullo stadio della malattia e su vari fattori prognostici, che possono essere definiti diversamente dai differenti maggiori gruppi di studio (ad es. il German Hodgkin Study Group e la European Organization for Research and Treatment of Cancer [EORTC]).

In pazienti con LH avanzato, la massa tumorale e altre variabili prognostiche tradizionali si sono rivelate essere meno predittive sull'esito. Per questi pazienti, nell'ambito degli studi clinici, è stato sviluppato e valutato il punteggio prognostico internazionale IPS (International Prognostic Score) (Hasenclever 1998) (Tabella 4). Secondo i risultati degli studi clinici, i pazienti con cinque o più fattori sono risultati avere una libertà da progressione del 42%, mentre i pazienti con nessun fattore prognostico negativo avevano una probabilità dell'84% di essere liberi da progressione a distanza di 5 anni (Hasenclever 1998).

Tabella 4. Punteggio pro	gnostico internazionale (IPS)
per il	
LH avanzato	

	LH avanzato		
Fattori di rischio		Categorizzazione basata sul numero di fattori di rischio ¹	
	Età ≥ 45 anni Malattia di stadio IV Sesso maschile Leucocitosi: WBC > 15.000 g/l Linfopenia: conta linfocitaria < 0,6 g/l o < 8% di WBC Albumina sierica < 4 g/l Emoglobina < 10.5 g/l	Rischio basso: Rischio intermedio: Rischio alto:	IPS 0-1 IPS 2-3 IPS 4-7

¹ Viene assegnato un punto per ogni fattore di rischio presente. Fonte: Hasenclever 1998

Trattamento

Considerazioni sul trattamento del LH

Il trattamento del LH ha una storia di successo, con un tasso di sopravvivenza a 1 anno di circa il 92% e un tasso di sopravvivenza stimato a 5 anni dell'86%. Anche nei pazienti con LH in stadio avanzato, gli esiti con gli approcci terapeutici attuali sono molto buoni. Chemioterapia e radioterapia sono i capisaldi del trattamento del cLH. La terapia standard per la malattia sia in fase iniziale che avanzata è quella con adriamicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina (ABVD), che offre un equilibrio accettabile tra efficacia e tossicità (Tabella 5). Risultati inferiori, tuttavia, sono ancora prevalenti in due sottogruppi di pazienti trattati con terapia standard, ovvero i soggetti di età superiore a 60 anni e la popolazione adolescente e dei giovani adulti (Spinner 2018). La sopravvivenza a 5 anni per i pazienti adulti con diagnosi di cLH è dell'87,4% (dati 2010-2016, SEER 2020).

Grazie all'uso delle strategie di trattamento moderne, l'80-90% dei pazienti con LH ottiene una remissione permanente e può essere considerato guarito. Sebbene il rischio di recidiva nel cLH diminuisca dopo 2 anni, fino al 30% di pazienti con cLH in stadio avanzato e il 5-10% se in stadio limitato, vanno incontro a recidiva (Hapgood 2016).

È oggetto di dibattito se la radioterapia sia necessaria in tutti i pazienti, specialmente in quelli con LH in stadio iniziale, a causa degli effetti tossici tardivi associati alla radioterapia. L'approccio terapeutico PET-guidato adattato alla risposta, che spesso porta a una de-escalation del trattamento, può aiutare a fare un passo in avanti verso la massimizzazione della cura, minimizzando al contempo gli effetti tossici della terapia.

I fattori predominanti che determinano la scelta iniziale della terapia sono:

- stadio anatomico della malattia (limitata o avanzata),
- presenza di caratteristiche prognostiche negative,
- presenza di sintomi sistemici,
- presenza di malattia bulky (Ansell 2018).

Generalmente, il trattamento iniziale combina cicli abbreviati di chemioterapia combinata seguiti da radioterapia della regione coinvolta (involved-field), per pazienti con malattia di stadio iniziale e cicli più lunghi di chemioterapia senza terapia radiante per i pazienti con malattia di stadio avanzato (Ansell 2018).

Mentre i vari centri possono adottare differenti approcci standard al trattamento, il regime ABVD (**Tabella 5**) è comunemente usato per trattare inizialmente la malattia con prognosi favorevole.

Tabella 5. Il regime ABVD nel linfoma di Hodgkin

	Dose	Giorni	
Doxorubicina	25 mg/m² iv	1 + 15	
Bleomycina	10 mg/m² iv	1 + 15	
Vinblastina	6 mg/m² iv	1 + 15	
Dacarbazina	375 mg/m² iv	1 + 15	

Ripetizione del ciclo: giorno 29

 $\overrightarrow{ABVD} = doxorubicina$, bleomicina, vinblastina e dacarbazina; EV = per via endovenosa

Un'alternativa al regime di prima linea è lo schema BEACOPP intensificato (escBEACOPP) con bleomicina, etoposide, adriamicina, ciclofosfamide, vincristina, procarbazina e prednisone, che ha mostrato vantaggi in termini di sopravvivenza libera da progressione (progression free survival, PFS) rispetto all'ABVD (Tabella 6). Tuttavia, a causa del rapporto sfavorevole tra rischi e benefici di questo regime, quali un aumentato rischio di grave tossicità acuta e di tumori maligni secondari, non è

Tabella 6. Il regime escBEACOPP nel linfoma di Hodgkin

	Dose	Giorni
Bleomicina	10 mg/m² iv	8
Etoposide	200 mg/m² iv	1 to 3
Doxorubicina	35 mg/m² iv	1
Ciclofosfamide	1250 mg/m² iv	1
Vincristina	1.4 mg/m² iv¹	8
Procarbazina	100 mg po	da 1 a 7
Prednisone	40 mg po	da 1 a 14
G-CSF	SC	dal giorno 8

¹ La massima dose assoluta è di 2 mg di vincristina. Ripetizione del ciclo: giorno 22

escBEACOPP = bleomicina, etoposide, doxorubicina, ciclofosfamide, vincristina, procarbazina e prednisone in dose intensificata; EV = per via endovenosa; G-CSF = fattore stimolante le colonie granulocitarie (Granulocyte Colony-Stimulating Factor);

PO = per via orale; SC = per via sottocutanea.

un regime universalmente adottato. Come per qualunque decisione su un trattamento oncologico, vantaggi e svantaggi di ciascun regime devono essere valutati soppesando rischi e benefici per ogni singolo paziente.

Trattamento di prima linea per malattia di stadio limitato, intermedio e avanzato

Malattia limitata/iniziale

Gli stadi I e II sono considerati malattia limitata. Il trattamento di tipo combinato consistente in un breve ciclo di chemioterapia seguito da radioterapia ha mostrato un maggiore controllo del tumore se confrontato con la radioterapia in monoterapia (Figura 2) (Eichenauer 2018). È oggetto di dibattito se la radioterapia possa essere omessa in determinati pazienti con risposta metabolica completa alla PET ad interim, sebbene i dati disponibili dimostrino sistematicamente un vantaggio in termini di PSF per i pazienti trattati con la modalità combinata, nonostante una PET intermedia negativa. I risultati di una revisione sistematica Cochrane hanno concluso che la chemioterapia più radioterapia produce una PFS superiore rispetto alla chemioterapia da sola, sebbene l'aggiunta della radioterapia alla chemioterapia risulti in una differenza minima o inesistente in termini di OS (overall survival, sopravvivenza globale) (Blank 2017). Nella sperimentazione clinica RAPID, i pazienti con LH di stadio iniziale non-bulky con risultati negativi alla PET dopo 3 cicli di ABVD, hanno mostrato una prognosi molto buona sia con, sia senza la radioterapia di consolidamento (Radford 2015). Attualmente non vi è consenso sull'individuazione di un gruppo di pazienti che possa essere trattato in sicurezza con la chemioterapia da sola.

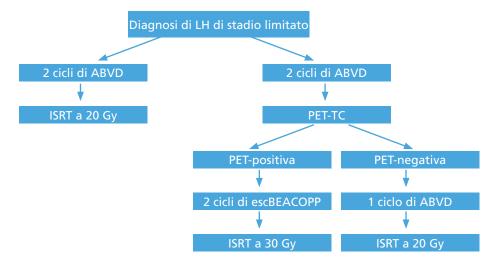


Figura 2. Algoritmo terapeutico per linfomi LH di nuova diagnosi, di stadio limitato in pazienti di età ≤ 60 anni La figura schematizza un approccio non guidato da PET ad interim, basato su uno studio del German Hodgkin Study Group (a sinistra) e un approccio PET-guidato basato su uno studio EORTC (a destra). ABVD = doxorubicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina; escBEACOPP = bleomicina, etoposide, doxorubicina, ciclofosfamide, vincristina, procarbazina e prednisone in dose intensificata; ISRT = radioterapia nel sito coinvolto (involved-site radiotherapy). Adattato da: Eichenauer 2018

Malattia di stadio intermedio

La malattia di stadio intermedio indica un LH di stadio iniziale con fattori di rischio quali la presenza o assenza di malattia bulky e la presenza o assenza di sintomi B. Essa viene normalmente trattata con approcci che prevedono modalità combinate (**Figura 3**). Un trattamento precoce intensificato sembra migliorare la prognosi dei pazienti con una PET positiva ad interim (punteggio di Deauville \geq 3).

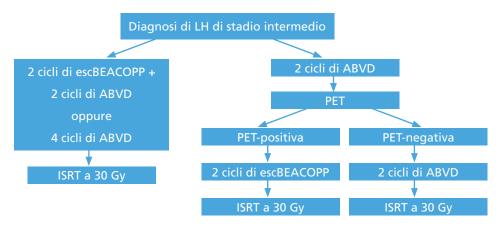


Figura 3. Algoritmo terapeutico per linfomi LH di nuova diagnosi, di stadio intermedio in pazienti di età ≤ 60 anni La figura schematizza un approccio non guidato da PET ad interim, basato su uno studio del German Hodgkin Study Group (a sinistra) e un approccio PET-guidato basato su uno studio EORTC (a destra). ABVD = doxorubicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina; escBEACOPP = bleomicina, etoposide, doxorubicina, ciclofosfamide, vincristina, procarbazina e prednisone in dose intensificata; ISRT = radioterapia nel sito coinvolto. Adattato da: Eichenauer 2018

Malattia di stadio avanzato

Generalmente gli stadi III e IV del linfoma LH sono considerati malattia avanzata, sebbene anche pazienti con stadio IIB (stadio II con sintomi B) siano stati inclusi in due studi clinici europei sul trattamento dei LH avanzati (Engert 2017; Johnson 2016a). Secondo una pubblicazione recente (Advani 2019), esistono 2 strategie per la terapia iniziale del LH di stadio avanzato: iniziare con ABVD e poi incrementare o ridurre progressivamente (escalate/ de-escalate) il trattamento in base ai risultati della PET ad interim, oppure iniziare con BEACOPP intensificata, eseguire una PET ad interim e quindi decidere la fase successiva del trattamento (Figura 4). Il regime con ABVD, descritto per la prima volta 40 anni fa, offre percentuali di

guarigione del 70-80%, simili a quelle osservate con regimi multifarmaco più complessi (Johnson 2016a). Il ricorso alla valutazione PET-TC per guidare il trattamento (descritto di seguito) ha consentito un adattamento dell'intensità del trattamento stesso. Ad esempio, nello studio GSHG (Figura 4), la negatività della PET-TC ad interim ha permesso una riduzione a quattro cicli di escBEACOPP senza comprometterne l'efficacia, ma con una riduzione degli effetti collaterali associati al trattamento (Borchmann 2017). Nello studio RATHL (Figura 4), la bleomicina è stata esclusa a seguito della negatività della PET-TC ad interim dopo due cicli di ABVD, portando a una minore incidenza di tossicità polmonare ma non a un'efficacia significativamente più bassa (Johnson 2016a).

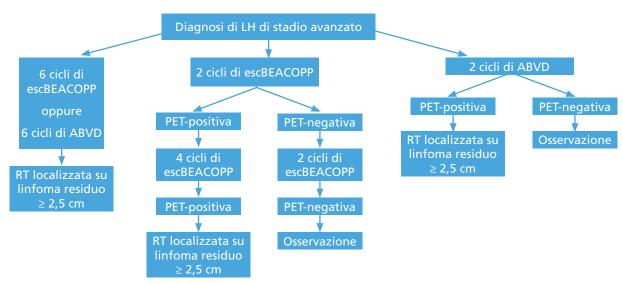


Figura 4. Algoritmo terapeutico per linfomi LH di nuova diagnosi, di stadio avanzato in pazienti di età ≤ 60 anni La figura schematizza un approccio non guidato da PET ad interim (a sinistra) e due approcci PET-guidati basati sullo studio HD18 del GHSG (al centro) (Borchmann 2017) e lo studio RATHL (a destra) (Johnson 2016a). ABVD = doxorubicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina; AVD = doxorubicina, vinblastina e dacarbazina; escBEACOPP = bleomicina, etoposide, doxorubicina, ciclofosfamide, vincristina, procarbazina e prednisone in dose intensificata; TC = tomografia computerizzata; GHSG = German Hodgkin Study Group; LH = linfoma di Hodgkin; PET = tomografia a emissione di positroni; RT = radioterapia. Adattato da: Eichenauer 2018

I seguenti sono esempi di schemi di trattamento personalizzati basati su strategie di trattamento adattate in base alla PET ad interim:

- in tre studi clinici, un trattamento iniziato con 2 cicli di ABVD, poi PET ad interim, seguita dal passaggio a BEACOPP intensificata per pazienti con malattia positiva alla PET, è risultato in tassi di PFS compresi tra il 75% e l'87%, con OS ben al di sopra del 90%. I pazienti con malattia positiva alla PET ad interim avevano tassi di PFS compresi tra il 60% e il 65% (Press 2016; Johnson 2016b; Gallamini 2018);

- in alternativa, inizio di trattamento con BEACOPP; i pazienti con PET ad interim negativa passano ad ABVD e quelli con risultati positivi rimangono in terapia BEACOPP intensificata. Anche questo regime ha ottenuto risultati molto buoni, sebbene nei pazienti con PET positiva dopo 4 cicli di escBEACOPP i risultati siano stati scarsi (Casanovas 2019).

Un altro approccio terapeutico per la malattia avanzata è il trattamento di prima linea con brentuximab vedotin (BV) in combinazione con AVD. Con la terapia BV-AVD è raccomandata la profilassi primaria con supporto dei fattori della crescita (G-CSF).

Gli inibitori dei checkpoint, nivolumab e pembrolizumab, sono oggetto di studio per l'uso in prima linea nei pazienti con nuova diagnosi di cLH avanzato (Ramchandren 2019). Le strategie di combinazione degli inibitori dei checkpoint con la chemioterapia convenzionale si sono dimostrate efficaci nel cLH recidivante/refrattario. Rimangono molti quesiti irrisolti sugli inibitori dei checkpoint, come definire la modalità migliore per la valutazione della risposta, confermare una strategia di modifica della terapia basata sulla risposta, convalidare endpoint di risposta specifici per le terapie immunologiche e identificare biomarcatori predittivi di risposta (Khurana 2020).

Trattamento per malattia refrattaria/ recidivante

Trapianto di cellule staminali

Gran parte dei pazienti con cLH quarisce con una terapia di prima linea, ma una percentuale significativa di pazienti (specialmente quelli con malattia avanzata) va incontro a recidiva o a malattia refrattaria primaria, nonostante i progressi nella combinazione di chemio e radioterapia e all'incremento delle dosi del trattamento in base al rischio (Shanbhag 2018). Il trapianto di cellule staminali è lo standard di cura per i pazienti con LH recidivante chemiosensibile alla terapia di salvataggio: trapianto di cellule autologhe (autologous stem cell transplantation, ASCT) nei pazienti senza un precedente autotrapianto e trapianto allogenico (allogeneic stem cell transplantation, allo-SCT) nei pazienti con un precedente autotrapianto fallito (Duarte 2019). Il trapianto offre miglioramenti significativi negli esiti, se confrontato con la chemioterapia da sola, e può portare a guarigione circa la metà dei pazienti con malattia recidivante o refrattaria (Majhail 2006).

I regimi di trattamento di salvataggio come desametasone, citarabina ad alte dosi e cisplatino (DHAP), ifosfamide, gemcitabina e vinorelbina (IGEV) o ifosfamide, carboplatino e etoposide (ICE) vengono somministrati per ridurre il carico tumorale e mobilizzare le cellule staminali prima dell'ASCT (Eichenauer 2018). L'ottenimento di una PET negativa è l'obiettivo della terapia di salvataggio come risposta metabolica completa prima della chemioterapia ad alte dosi, e l'ASCT è stato associato ad un miglioramento dell'esito clinico. In alcuni pazienti la radioterapia può essere utile prima dell'ASCT.

La recidiva dopo ASCT avviene generalmente in fase precoce (71% di eventi entro 1 anno dal trapianto, 90% entro 2 anni [Moskowitz 2015]). I pazienti con progressione della malattia dopo ASCT hanno esiti clinici uniformemente scarsi e opzioni di trattamento limitate. Tra le opzioni di chemioterapia vi sono vinorelbina e gemcitabina per i pazienti già pesantemente trattati; la durata della risposta, tuttavia, è purtroppo breve (Ansell 2018). Nivolumab, un anticorpo monoclonale umano inibitore di PD-1, ha dimostrato attività nei pazienti con LH recidivante o refrattario PD-1 positivo, dopo ASCT. Un'altra opzione di trattamento è rappresentata da brentuximab vedotin. Questo trattamento è stato studiato come terapia di seconda linea per il LH recidivante/ refrattario, sia in ordine sequenziale sia in combinazione con altri regimi, anche prima dell'ASCT (NCCN 2020).

Il trapianto allogenico con condizionamento mieloablativo è stato associato a tassi di recidiva inferiori nei pazienti con malattia recidivante o refrattaria (NCCN 2020) e può controllare la ricomparsa della malattia a lungo termine grazie all'effetto trapianto-versus-linfoma. Una metaanalisi ha riportato un tasso di sopravvivenza libera da malattia a tre anni del 31% e una sopravvivenza globale a 3 anni del 50% (Rashidi 2016). La mortalità correlata al trapianto è più bassa quando il regime di condizionamento è meno intenso, e si sono avuti risultati eccellenti con il trapianto allogenico non mieloablativo usando ciclofosfamide post-trapianto (Eichenauer 2018). L'agente anti-PD1 nivolumab può indurre un rapido e grave esordio di malattia da trapianto contro l'ospite (graft versus host disease, GvHD) resistente al trattamento, se somministrato dopo il trapianto allogenico come trattamento per la malattia recidivante (Herbaux 2017; Haverkos 2017). E mentre l'ipilimumab può essere somministrato prima dell'allo-SCT, gli inibitori di PD-1 possono aumentare il rischio di GvHD acuta post-trapianto (Merryman 2017).

Immunoterapia

Un'altra nuova terapia per i pazienti con recidive multiple è possibile con gli agenti anti-PD1 nivolumab e pembrolizumab, che sono stati approvati per il trattamento in questo gruppo di pazienti. Gli inibitori dei checkpoint non sono associati alle tossicità della terapia

citotossica tradizionale, ma comportano un rischio di effetti collaterali autoimmuni correlati a una risposta iperattiva delle cellule T.

Le terapie palliative con chemioterapia a base di gemcitabina e/o con radioterapia regionale possono offrire una qualità di vita soddisfacente e una sopravvivenza prolungata ai pazienti con recidive multiple per i quali non vi sono altre opzioni terapeutiche.

Valutazione della risposta al trattamento

La PET-TC è ampiamente usata non solo nella stadiazione, ma anche nella valutazione della risposta alla fine della terapia (vedere il Modulo 1). Svariati studi hanno mostrato che una RC alla PET ad interim dopo 2-4 cicli di ABVD è predittiva di un esito favorevole, indipendentemente dal gruppo di rischio assegnato dal punteggio prognostico internazionale (IPS). Per contro, una FDG-PET ad interim positiva dopo 2 cicli di trattamento può portare all'intensificazione della terapia, e una PET positiva a fine trattamento può portare all'aggiunta di una radioterapia di consolidamento mirata ai siti positivi. Una PET positiva in qualunque momento può indicare la necessità di ripetere la biopsia per confermare o escludere che si tratti di malattia persistente (Ansell 2018).

La valutazione della risposta al trattamento basata sulla scala di Deauville a 5 punti [vedere il Modulo 1] ha valore prognostico ed è un aspetto importante delle strategie di trattamento individualizzate in base al rischio per il LH in fase iniziale (Barrington 2020).

Follow-up, implicazioni a lungo termine e sopravvivenza

Il monitoraggio di eventuali complicanze secondarie è di grande importanza nei sopravvissuti al cLH. Mentre il rischio di recidiva diminuisce con il tempo, il rischio di morte per malattia cardiovascolare e per tumori maligni secondari aumenta. I regimi di trattamento più nuovi, con dosi di radiazione e dimensioni del campo particolarmente ridotte, possono abbassare il rischio di complicanze secondarie: analisi retrospettive indicano che sia la dose che la dimensione del campo nella radioterapia, così come l'intensità della chemioterapia (in particolare gli agenti alchilanti ed etoposide) sono correlati all'aumento dell'incidenza dei tumori maligni secondari (Swerdlow 2011). Nonostante il trattamento meno tossico, i pazienti con cLH hanno un aumento permanente del rischio di morte rispetto alla popolazione generale (Hapgood 2016). La Società Europea di Oncologia Medica (ESMO, European Society for Medical Oncology) raccomanda le pratiche seguenti per il follow-up dei pazienti:

- effettuare regolarmente il follow-up per intercettare recidive di malattia ed effetti tardivi correlati alla terapia;
- eseguire anamnesi, esame obiettivo ed analisi di laboratorio ogni 3 mesi per il primo semestre, ogni 6 mesi fino al quarto anno e una volta all'anno a seguire;
- valutare la funzionalità tiroidea annualmente in caso radioterapia somministrata nella zona del collo;
- monitorare i livelli di testosterone e di estrogeni, soprattutto nei pazienti più giovani che hanno ricevuto chemioterapia intensiva;
- effettuare regolarmente lo screening oncologico dopo il trattamento, essendovi un maggiore rischio di sviluppare tumori maligni secondari solidi ed ematologici;
- per pazienti donne di età ≤ 40 anni al momento dell'irradiazione del torace o delle ascelle, effettuare annualmente una mammografia a partire da 8-10 anni dopo la radioterapia; per le donne la cui età era ≤ 30 anni, eseguire una RM mammaria in aggiunta alla mammografia (Eichenauer 2018).

Gli effetti a lungo termine del trattamento e le raccomandazioni di follow-up nei pazienti con linfoma saranno discussi dettagliatamente nel Modulo 4.

Prospettive future sul trattamento del linfoma di Hodgkin

L'uso della PET come strumento per valutare la risposta alla terapia continuerà a essere oggetto di studio e di ulteriore sviluppo. In tale contesto, ci si concentra su due guesiti: se le modifiche della terapia basate sui risultati della PET ad interim consentano di selezionare i pazienti per l'escalation o la de-escalation del trattamento, e se queste modifiche portino a esiti migliori (Advani 2019). Nuovi approcci immunoterapici per il trattamento del cLH in fase di studio includono gli anticorpi monoclonali anti-CD30, la radioimmunoterapia basata su anticorpi, l'immunoterapia basata su anticorpi (come brentuximab vedotin) e gli anticorpi anti PD-1 in combinazione con altre terapie consolidate o recenti (Renner 2018). Analogamente, le nuove terapie cellulari, come la riprogrammazione delle cellule T (autologhe) con CAR rivolto all'antigene CD30, sono approcci promettenti, così come la combinazione di cellule CAR T anti-CD30 e di anticorpi anti PD-1 (Renner 2018).

Riferimenti bibliografici

Advani RH. Updates in treatment strategies for Hodgkin Lymphoma. J Natl Compr Canc Netw 2019; 17:1411-1413

Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Amer J Hematol 2018; 93:704-715

Barrington SF, Phillips EH, Counsell N, et al. Positron emission tomography score has greater prognostic significance than pretreatment risk stratification in early-stage Hodgkin lymphoma in the UK RAPID study. J Clin Oncol 2020; 37:1732-1741

Barrington SF, Kirkwood AA, Franceschetto A et al. PET-CT for staging and early response: results from the Response-Adapted Therapy in Advanced Hodgkin Lymphoma study. Blood 2016; 127:1531-1538

Blank O, von Tresckow B, Monsef I, Specht L, Engert A, Skoetz N. Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for adults with early stage Hodgkin lymphoma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, DOI:10.1002/14651858.CD007110.pub3

Borchmann P, Goergen H, Kobe C et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. Lancet 2017; 390:2790-2802

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2018; 68:394-424

Casanovas RO, Bouabdallah R, Brice P, et al. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomized, multicenter, non-inferiority, phase 3 study. Lancet Oncol 2019; 20:202-215

Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano Classification. J Clin Oncol 2014; 32:3059-3067

Duarte RF, Labopin M, Bader P, et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. Bone Marrow Transpl 2019; 54:1525-1552

Eichenauer DA, Aleman BMP, Andre M, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018; 29(Suppl 4):iv19-iv29

El Galaly TC, Gormsen LC, Hutchings M. PET/CT for staging; past, present and future. Sem Nuc Med 2017; 48:4-16

Engert A, Goergen H, Markova J et al. Reduced-intensity chemotherapy in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma. Hemasphere 2017; 1:e5

Engert A, Plutschow A, Eich HT et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl JMed 2010; 363: 640–652

European Cancer Information System (ECIS). Accessed at https://ecis.jrc.ec.europa.eu/index.php, June 2020

Gallamini A, Tarella C, Viviani S, et al. Early chemotherapy intensification with escalated BEACOPP in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma with a positive interim positron emission tomography/computed tomography scan after two ABVD cycles: long-term results of the GITIL/FIL HD 0607 trial. J Clin Oncol 2018; 36:454-462

Hapgood G, Zheng Y, Sehn LH, et al. Evaluation of the risk of relapse in classical Hodgkin lymphoma at event-free survival time points and survival comparison with the general population in British Columbia. J Clin Oncol 2016; 34:2493-2500

Hasenclever D, Diehl V, Armitage J, Assouline D, Björkholm M, Brusamolino E et al. A Prognostic Score for Advanced Hodgkin's disease. NEJM 1998 Nov 19; 339(21): 1506-14.

Haverkos BM, Abbott D, Hamadani M, et al. PD-1 blockade for relapsed lymphoma post-allogeneic hematopoietic cell transplant: high response rate but frequent GVHD. Blood 2017; 130:221-228

Herbaux C, Gauthier J, Brice P, et al. Efficacy and tolerability of nivolumab after allogeneic transplantation for relapsed Hodgkin lymphoma. Blood 2017; 129:2471-2478

Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2016a; 374:2419-2429

Johnson P, Trotman J, Federico M. Interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2016b; 375:999-1000

Khurana A, Armand P, Ansell SM. Checkpoint inhibition therapy as possible frontline therapy for Hodgkin lymphoma. Leukemia & Lymphoma 2020; https://doi.org/10.1080/10428194.2019.1709832

Majhail NS, Weisdorf DJ, Defor TE, et al. Long-term results of autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant 2006;12:1065-1072

Merryman RW, Kim HT, Zinzani PL, et al. Safety and efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplant after PD-1 blockade in relapsed/refractory lymphoma. Blood 2017;129:1380-1388

National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER). Downloaded from: https://seer.cancer.gov/, Accessed June 2020

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hodgkin Lymphoma. Version 2.2020. Downloaded from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Accessed June 2020.

Press OW, Li H, Schoeder H, et al. US Intergroup trial of response-adapted therapy for stage III to IV Hodgkin lymphoma using early interim fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging: Southwest Oncology Group SO816. J Clin Oncol 2016; 34:2020:2027

Radford J, Illidge T, Counsell N, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2015; 372:1598-1607

Ramchandren R, Domingo-Domenech E, Rueda A, et al. Nivolumab for newly diagnosed advanced-stage classic Hodgkin lymphoma: safety and efficacy in the phase II CheckMate 205 study. J Clin Oncol 2019; 37:1997-2007

Rashidi A, Ebadi M, Cashen AF. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. Bone Marrow Transplant 2016; 51:521-528

Renner C, Stenner F. Cancer immunotherapy and the immune response in Hodgkin Lymphoma. Frontiers in Oncology 2018; 8:193. doi: 10.3389/fonc.2018.00193

Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: a review and update on recent progress. CA Cancer J Clin 2018; 68:116-132

Spinner MA, Advani RH. Risk-adapted therapy for advanced-stage Hodgkin lymphoma. Hematol Am Soc Hematol Educ Prog 2018; 30;200-206

Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, et al. Second cancer risk after chemotherapy for Hodgkin's lymphoma: a collaborative British cohort study. J Clin Oncol 2011; 29:4096-4104

Wang H-W, Balakrishna JP, Pittaluga S, Jaffe ES. Diagnosis of Hodgkin lymphoma in the modern era. Br J Haemat 2019; 184:45-59

I fatti in breve

- I linfomi non Hodgkin (LNH) variano da indolenti a molto aggressivi, possono essere presenti in quasi qualunque parte del corpo, tendono ad essere imprevedibili in termini di diffusione nell'organismo e sono più comuni negli adulti più anziani.
- I due principali sottotipi di LNH, in base alla linea cellulare da cui si sviluppano, sono i linfomi a cellule B e i linfomi a cellule T.
- Il linfoma diffuso a grandi cellule B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) rappresenta circa un terzo di tutti i linfomi, è aggressivo e comprende numerosi sottotipi. I linfomi a cellule T sono relativamente rari.
- I pazienti possono essere asintomatici alla presentazione e i linfonodi ingrossati possono essere rilevati in modo accidentale; la presenza di febbre, sudorazione notturna e perdita di peso può essere o non essere prognostica di esiti a lungo termine.
- La vigile attesa è lo standard di cura della fase iniziale per i pazienti con LNH di tipo indolente.
- La terapia standard per il DLBCL non trattato è uno schema a 21 giorni di rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone (R-CHOP).
- La terapia usuale per il linfoma nodale aggressivo a cellule T periferico consiste in ciclofosfamide, idrossidaunorubicina, vincristina e prednisone (CHOP), sebbene usando CHOP più etoposide (CHOEP) siano stati ottenuti risultati positivi.

- A. Panoramica sul linfoma non Hodgkin (LNH)
- B. Epidemiologia e patogenesi
 - 1. Linfomi a cellule B: linfoma diffuso a grandi cellule B
 - 2. Linfomi a cellule T: linfoma a cellule T periferiche
- C. Classificazione dei linfomi non Hodgkin
- D. Valutazione iniziale del linfoma non Hodgkin
 - 1. Diagnosi ed esami preliminari
 - 2. Manifestazioni cliniche
 - 3. Massa tumorale (bulk)
- E. Stadiazione e valutazione del rischio
- F. Trattamento
 - 1. Considerazioni sul trattamento nel linfoma non Hodgkin
 - 2. Trattamento del linfoma a cellule B non Hodgkin
 - i. Trattamento di prima linea
 - ii. Trattamento per malattia refrattaria/recidivante
 - 3. Trattamento del linfoma a cellule T non Hodgkin
 - i. Trattamento di prima linea
 - ii. Trattamento per malattia refrattaria/recidivante
- G. Valutazione della risposta al trattamento
- H. Follow-up, implicazioni a lungo termine e sopravvivenza
- I. Prospettive future sul trattamento del linfoma non Hodgkin

Riferimenti bibliografici

Appendice 1

Panoramica sul linfoma non Hodgkin (LNH)

Il linfoma non Hodgkin comprende un'ampia e variegata gamma di tumori maligni del sistema immunitario che variano dal più indolente al più aggressivo, per i quali la disponibilità di risorse cliniche rappresenta un fattore decisivo per assicurare una diagnosi accurata (Miranda-Filho 2019). Il LNH può essere presente quasi in qualunque parte del corpo, inclusi fegato, midollo osseo e milza. Se confrontato con il linfoma di Hodgkin, il LNH è meno prevedibile in termini di diffusione nel corpo, è raramente localizzato al momento della diagnosi, coinvolge frequentemente i siti extranodali e ha una prognosi peggiore (Rademaker 2007).

Epidemiologia e patogenesi

L'incidenza stimata di tutti i tipi di LNH in Europa nel 2018 era del 18,5%, con un tasso di mortalità del 7,4% (per tutte le età) (ECIS 2020). Secondo i dati del SEER (National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results Program), si stima che nel 2020 negli Stati Uniti si registreranno 77.240 nuovi casi di LNH, che rappresenterebbero il 4,3% di tutti i nuovi casi di cancro (SEER, 2020). A livello mondiale la stima di nuovi casi di LNH nel 2018 era pari a 509.393 (2,8% di tutti i tumori maligni) con 248.724 morti stimate (2,6% di tutte le morti per cancro) (Bray 2018).

Mentre il LNH può presentarsi a qualunque età, un'ampia percentuale di diagnosi di LNH avviene in età più avanzata, con un picco di incidenza a 75 anni e oltre (Cancer Research UK 2020; Miranda-Filho 2019). La relativa frequenza di specifici sottotipi di LNH varia geograficamente.

I due principali sottotipi di LNH, in base alla linea cellulare da cui si sviluppano, sono i linfomi a cellule B e i linfomi a cellule T. I LNH derivano da cellule B in circa l'85-90% dei casi, mentre nei restanti casi derivano da cellule T o da cellule natural killer (NK). Il grado di maturità della cellula B o T determina inoltre il tipo di linfoma che si sviluppa. Alcuni tipi comuni di linfoma a cellule B sono i seguenti:

- linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) (vedere in basso per una descrizione dettagliata),
- linfoma di Burkitt,
- leucemia linfocitica cronica,
- linfoma follicolare,
- linfoma a cellule mantellari.

Fra i linfomi a cellule T vi sono:

- linfoma a cellule T periferiche (PTCL) (vedere in basso per una descrizione dettagliata),
- linfoma anaplastico sistemico a grandi cellule,

- linfoma angioimmunoblastico,
- linfoma/leucemia linfoblastico/a dei precursori T.

I progressi nel sequenziamento di nuova generazione e nelle tecniche di analisi dei profili di espressione genica stanno contribuendo all'attuale comprensione della patogenesi dei LNH. Analogamente ad altri tipi di cancro, le lesioni genetiche coinvolte nel LNH comprendono l'attivazione di proto-oncogeni e l'alterazione dei geni oncosoppressori. Il genoma delle cellule di linfoma è relativamente stabile. Le traslocazioni cromosomiche rappresentano il principale meccanismo di attivazione del proto-oncogene. Queste traslocazioni sono caratterizzate dalla ricorrenza in una specifica categoria clinicopatologica di LNH e sono rappresentate per clonazione in ciascun tumore. Il risultato tipico della traslocazione è l'espressione deregolata di un proto-oncogene (Evans 2003).

I fattori che potrebbero influenzare il rischio di sviluppare un LNH sono stati ampiamente studiati. Tali fattori includono: disturbi immunitari, farmaci, infezioni, stile di vita, fattori genetici, etnia, anamnesi familiare e fattori occupazionali (Armitage 2017). È stato riscontrato che l'obesità è un fattore di rischio per il DLBCL (Castillo 2014). Alcuni sottotipi di linfomi LNH (ad es. il linfoma di Burkitt, il tipo MALT [tessuto linfoide associato alla mucosa] e il linfoma splenico della zona marginale) sono associati alle infezioni, tra cui quelle da virus di Epstein-Barr, da Helicobacter pylori e da epatite C. Il LNH è più comune nei pazienti che sono immunosoppressi, come i soggetti con HIV/AIDS o coloro che hanno ricevuto un trapianto di organo.

Linfoma diffuso a grandi cellule B

Indicativamente il 12,5% delle neoplasie ematologiche maligne sono linfomi diffusi a grandi cellule B (DLBCL), che rappresentano il 30-35% di tutti i linfomi (SEER 2020). Il DLBCL è aggressivo e cresce rapidamente nei linfonodi e spesso nella milza, nel fegato, nel midollo osseo o in altri organi, con una sopravvivenza relativa stimata a 5 anni del 63,8% (2010-2016) e un'incidenza di 5,6 nuovi casi all'anno ogni 100.000 abitanti (SEER 2020).

Il DLBCL comprende numerosi sottotipi e alcuni di essi sono caratterizzati da istologie ad alto rischio, come i linfomi a cellule B di alto grado non altrimenti specificati (NAS) e i linfomi a cellule B di alto grado con riarrangiamenti MYC e BCL2 e/o BCL6, noti come linfomi a doppio o triplo colpo (rispettivamente, DHL [double hit lymphoma] e THL [triple hit lymphoma]). Il linfoma a cellule B primitivo del mediastino e il linfoma follicolare trasformato sono sottotipi meno frequenti, ma importanti.

Tra i fattori di rischio di sviluppare un DLBCL vi sono l'anamnesi familiare di linfoma, le malattie autoimmuni, l'HIV, la sieropositività al virus dell'epatite C, un elevato indice di massa corporea in età giovanile e alcune esposizioni professionali (Morton 2014).

Linfoma a cellule T periferiche

I linfomi a cellule T periferiche (peripheral T-cell lymphoma, PTCL) sono un gruppo eterogeneo di tumori derivati dalla trasformazione neoplastica dei linfociti T maturi (ovvero post-timici) o delle cellule natural killer (NK) mature. I linfomi PTCL sono rari e rappresentano circa il 10-15% di tutti i linfomi LNH (d'Amore 2015). Le caratteristiche cliniche, epidemiologiche, morfologiche, immunofenotipiche, citogenetiche e molecolari dei PTCL sono altamente variabili (Pizzi 2018); il sottotipo prevalente è il linfoma a cellule T periferiche non altrimenti specificato, che rappresenta circa il 30% di tutti i casi di linfoma periferico a cellule T. I PTCL sono la forma meno compresa di linfoma LNH.

Sembra esservi una maggiore prevalenza di PTCL nelle popolazioni asiatiche, probabilmente dovuta alla presenza endemica del virus di Epstein-Barr (EBV). La proporzione maschi/femmine è di 2:1 e l'età mediana alla diagnosi è di 60-70 anni, sebbene i modelli sia di sesso che di età varino a seconda dei diversi sottotipi di PTCL. Le traslocazioni ricorrenti, le mutazioni somatiche, le interazioni tumoreospite, le infezioni virali, la disregolazione delle vie di segnalazione, i modelli di regolazione epigenetica e/o il metabolismo sono alcuni dei fattori che possono essere coinvolti nella patogenesi del linfoma a cellule T periferiche.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) individua tre sottocategorie per il PTCL, nodale (circa il 60% dei casi), extranodale (circa il 40% dei casi) e leucemico e due sottotipi, aggressivo e indolente.

Classificazione dei linfomi non Hodgkin

Lo schema di classificazione per il LNH è complesso e in costante evoluzione. L'OMS ha elaborato uno schema di classificazione del linfoma che include informazioni sulle evidenze cliniche, la morfologia, l'immunofenotipizzazione e la genetica molecolare (Swerdlow 2016). Questa classificazione identifica attualmente 65 sottotipi di LNH (vedere l'Appendice 1).

Il linfoma LNH è ulteriormente classificato secondo l'aggressività della malattia. La classificazione del LNH come "di grado basso" (indolente) o "di grado alto" (aggressivo) è utile per determinare il probabile corso naturale e la gestione della malattia (Al-Naeeb 2018).

I tipi indolenti di LNH hanno una prognosi relativamente buona, sebbene siano solitamente incurabili negli stadi clinici avanzati. La maggior parte dei pazienti con malattia asintomatica e indolente viene gestita con un approccio di vigile attesa ("aspetta e osserva") ed è possibile che non richieda mai un trattamento (Ardeshna 2003). Il LNH indolente di stadio iniziale (stadio I o II) può infine essere efficacemente trattato con la sola radioterapia. Le forme di linfoma di grado basso o indolenti possono, nel tempo, evolversi nel tipo di grado alto. Gran parte dei tipi indolenti sono nodulari (o follicolari) nella morfologia. In aggiunta al linfoma follicolare, vi sono altri tipi di LNH di grado basso, tra i quali:

- linfoma a cellule mantellari,
- linfoma della zona marginale,
- leucemia linfocitica cronica/a piccoli linfociti,
- linfoma linfoplasmocitico,
- linfoma cutaneo.

Il LNH aggressivo o di grado alto tende a crescere più velocemente rispetto a quello di grado basso. Un numero significativo di pazienti con un tipo aggressivo di LNH può essere curato con regimi intensivi di chemioterapia combinata, che portano alla guarigione circa il 50% dei pazienti. La grande maggioranza delle recidive si verifica nei primi 2 anni dopo la terapia. Il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) è il tipo di LNH aggressivo che si verifica più frequentemente. Altri tipi includono il linfoma di Burkitt e il linfoma periferico a cellule T.

La classificazione dei linfomi a cellule T utilizza uno schema di riferimento basato sulla distinzione tra linfociti del sistema immunitario innato, che non sono antigene-specifici e linfociti del sistema immunitario adattivo, che sono antigene-specifici (Armitage 2017). Caratteristiche cliniche relativamente specifiche, aspetti morfologici, immunofenotipi e alterazioni genetiche ricorrenti spesso contraddistinguono molte delle distinte tipologie di linfoma a cellule T.

Fare riferimento al Modulo 1 per maggiori informazioni sugli schemi di classificazione comunemente usati per i linfomi.

Valutazione iniziale del linfoma non Hodgkin

Diagnosi

La diagnosi di LNH va condotta in un laboratorio di ematologia patologica di riferimento, con esperienza nell'interpretazione morfologica e capacità di eseguire l'intera gamma di esami fenotipici e molecolari richiesti. Non esistono esami del sangue specifici per la diagnosi di LNH e i risultati delle analisi ematologiche di routine potrebbero risultare normali. Per la diagnosi definitiva è necessaria una biopsia escissionale del linfonodo. Nell'iter diagnostico vanno incluse analisi di laboratorio quali l'esame emocromocitometrico completo con la

conta differenziale, il pannello metabolico completo e la misurazione dei livelli sierici di lattato deidrogenasi (NCCN 2020). Il test del virus dell'epatite B è raccomandato prima dell'inizio del trattamento per i pazienti che riceveranno terapie a base di anticorpi monoclonali (monoclonal antibody, mAb) anti-CD20; le misurazioni di acido urico, beta 2 microglobulina sierica e test per l'epatite C possono essere utili (NCCN 2020) (Tabella 1).

Le caratteristiche genetiche individuate dalle analisi citogenetiche o con l'ibridazione fluorescente in situ (fluorescence in situ hybridization, FISH) sono diventate importanti per definire gli specifici sottotipi di LNH. Per stabilire una diagnosi specifica, può essere necessaria l'individuazione di virus, in particolare il virus di Epstein-Barr, l'HHV-8 (human herpesvirus 8, herpesvirus umano 8, che è associato a tutte le forme di sarcoma di Kaposi) e l'HTLV1 (human T-cell leukemia virus type 1, virus T linfotropo umano di tipo 1) (NCCN 2020a).

L'immunoistochimica (IIC) è necessaria per la differenziazione dei vari sottotipi di LNH ai fini della diagnosi.

Nei linfomi a cellule B va determinata l'espressione di CD10 con citometria a flusso o immunochimica, poiché si tratta di un fattore decisivo per la distinzione tra diversi tipi comuni di questo linfoma. L'espressione di CD30 deve essere presa in considerazione nei linfomi a grandi cellule B.

Le scoperte che hanno migliorato la comprensione delle disfunzioni genetiche nei linfomi a grandi cellule hanno progressivamente affinato le diagnosi di DLBCL in categorie più precise. Sono stati fatti progressi nell'identificazione dei sottotipi di DLBCL in base alla cellula di origine o alle caratteristiche molecolari e immunofenotipiche. La crescente comprensione della complessa patogenesi dei sottotipi di DLBCL ha portato a cercare di individuare terapie mirate, con successo variabile; vi sono dati limitati sull'uso dei sottotipi ai fini della differenziazione della terapia (Liu 2019).

Nei linfomi a cellule T le informazioni sui geni dei recettori delle cellule T e sulla cellula di origine giocano un ruolo importante sia nella biologia del tumore, sia nel comportamento clinico, sottolineando così la rilevanza clinica di queste informazioni alla luce del numero crescente di opzioni terapeutiche mirate (d'Amore 2015).

Fare riferimento al Modulo 1 per maggiori informazioni sulle procedure diagnostiche comunemente usate per i linfomi.

Test e procedure utili: analisi molecolare per individuare il recettore antigenico del clonale²; test per l'HIV e l'epatite C; TC del collo e della testa; test per l'EBV²;	inclusa la lattato deidrogenasi (lactate
ecocardiogramma (se è indicata chemioterapia con antracicli biopsia del midollo osseo (in alcuni casi); puntura lombare (se si sospetta malattia del SNC).	

Manifestazioni cliniche

Il LNH può interessare qualunque organo del corpo, con una moltitudine di presentazioni e con sintomi che possono mimare quelli di una varietà di altre patologie (Armitage 2017). La linfoadenopatia, in cui un singolo o diversi linfonodi possono risultare ingrossati, o la splenomegalia sono generalmente riscontrate alla presentazione iniziale. L'ingrossamento si sviluppa nel corso di mesi o anni nel linfoma di grado basso, ma a velocità molto maggiore in quello di grado alto. Quasi un terzo dei pazienti ha una malattia extranodale che può coinvolgere quasi qualunque organo o tessuto.

Nel LNH, i linfonodi coinvolti possono essere:

- contigui, ovvero i linfonodi colpiti sono adiacenti uno all'altro;
- non contigui, quando i linfonodi colpiti non sono adiacenti uno all'altro ma si trovano dallo stesso lato del diaframma.

La presenza di sintomi B (febbre, sudorazione notturna, perdita di peso) quali segni di malattia diffusa possono, ma non necessariamente, attribuire al LNH una prognosi sfavorevole. I pazienti possono essere asintomatici alla presentazione e in alcuni casi i linfonodi ingrossati possono essere rilevati in modo accidentale. Un tumore extranodale solido e singolo può mimare altre forme di cancro.

Massa tumorale (bulk)

A differenza delle dimensioni definite dei nodi per stabilire la massa tumorale nel linfoma di Hodgkin, vi è una mancanza di conformità nella dimensione dei nodi per stabilire la massa tumorale nel LNH. Nel DLBCL, un nodo di dimensioni da 6 a 10 cm è comunemente indicato come "massa" o bulk.

Stadiazione e valutazione del rischio

Come vale generalmente per tutti i linfomi, la PET-TC con FDG è la tecnica di imaging che si predilige per la stadiazione del LNH, grazie alla sua più elevata sensibilità rispetto alla TC da sola. Nel DLBCL, la PET comporta una sovrastadiazione in circa il 15% dei pazienti (El-Galaly 2018).

La scelta della tempistica per le scansioni basali pretrattamento deve basarsi sulla situazione clinica. Per i linfomi aggressivi, come il DLBCL, sarebbero appropriate scansioni entro 4 settimane.

Il sistema di stadiazione di Ann Arbor (**Tabella 2**) è il sistema più comunemente usato per classificare la maggior parte dei sottotipi di LNH. Tale sistema si basa sulla posizione in cui si trova il tumore nel corpo. Fare riferimento al Modulo 1 per informazioni generali sugli schemi di stadiazione utilizzati per i linfomi.

Sistema di stad	Sistema di stadiazione di Ann Arbor	
Stadio I	Coinvolgimento di un singolo linfonodo o regione linfonodale, oppure coinvolgimento di un organo o sito diverso da un linfonodo (extralinfonodale) ma senza diffusione ad altri organi o linfonodi.	
Stadio II	Coinvolgimento di due o più regioni linfonodali dallo stesso lato del diaframma.	
Stadio IIE	Coinvolgimento localizzato di un singolo organo o sito extralinfatico e di una o più regioni linfatiche dallo stesso lato del diaframma.	
Stadio III	Coinvolgimento di regioni linfonodali su entrambi i lati del diaframma, con o senza parziale estensione a organo o sito extranodale al di sopra o al di sotto del diaframma.	
Stadio IV	Malattia diffusa, con diffuso coinvolgimento di una o più sedi extranodali, come il midollo osseo.	
Fonte: Tilly 2015		

La presenza o l'assenza di sintomi correlati alla malattia quali febbre, perdita di peso inspiegata o abbondante sudorazione notturna, non sembra essere correlata all'esito in alcuno dei punteggi prognostici comunemente usati nel LNH. La prognosi di DLBCL si basa su fattori clinici, molecolari e genetici, oltre alla risposta alla terapia di induzione (Jain 2019).

La valutazione del rischio del LNH spesso si basa su punteggi prognostici ricavati dalle semplici informazioni cliniche. Per il linfoma LNH sono stati sviluppati diversi sistemi per prevedere la prognosi e formulare raccomandazioni di trattamento. Il più importante esempio di punteggio clinico prognostico è l'Indice Prognostico Internazionale (IPI), che fu sviluppato per i linfomi aggressivi a cellule B e a cellule T, ma ha capacità predittiva praticamente in tutti i sottotipi di LNH (Armitage 2017). L'indice IPI è basato su cinque fattori di rischio distinti (Tabella 3). Sono stati sviluppati indici prognostici specifici per il linfoma follicolare (FLIPI) e per il linfoma a cellule mantellari (MIPI).

Fattori di rischio (tutti i pazienti)	Età > 60 anni
(1 punto per ogni fattore presente)	LDH sierica maggiore del limite normale superiore Stadio 3 o 4 Performance status ECOG da 2 a 4 Coinvolgimento di due o più siti extranodali
Categorie di rischio	Basso (0 o 1 punto) Basso-intermedio (2 punti) Intermedio-alto (3 punti) Alto (4-5 punti)
Fattori di rischio (pazienti di età ≤ 60 anni) (1 punto per ogni fattore presente)	LDH sierica maggiore del limite normale superiore Stadio 3 o 4 Performance status ECOG da 2 a 4
Categorie di rischio	Basso (0 punti) Basso-intermedio (1 punto) Intermedio-alto (2 punti) Alto (3 punti)

Il coinvolgimento extranodale e lo stadio della malattia sono componenti essenziali del sistema di punteggio IPI, enfatizzando così l'importanza dell'uso di tecniche di imaging come la PET-TC. Mentre sono disponibili diversi strumenti per determinare la prognosi nel LNH, l'indice IPI è quello più comunemente raccomandato nelle linee guida per la pratica professionale, come quelle sviluppate dall'NCCN (National Comprehensive Cancer Network) o dall'ESMO (European Society for Medical Oncology).

Trattamento

Considerazioni sul trattamento nel linfoma non Hodgkin

Generalmente, la vigile attesa (talvolta chiamata "sorveglianza attiva") è lo standard di cura della fase iniziale per i pazienti con LNH di tipo indolente (ad es. linfoma follicolare e linfoma linfoplasmocitico) (Tabella 4). Nei pazienti che presentano una recidiva, si può effettuare una biopsia per identificare l'istologia del linfoma. Il passaggio a un'istologia più aggressiva spesso richiede un cambiamento nel piano e nel tipo di terapia.

Tipo	Presentazione	Trattamento iniziale	Trattamento di malattia progressiva/recidiva
Linfoma follicolare	Esteso interessamento linfonodale, coinvolgimento splenico o del midollo osseo; riarrangiamento del gene BCL2	Stadi 1 e 2: vigile attesa, radioterapia, rituximab Stadi 2 (linfonodi ingrossati) e 3: vigile attesa; radioterapia dei linfonodi interessati. Malattia sintomatica: rituximab o obinutuzumab + chemioterapia; terapia mirata; lenalidomide; immunoterapia	Vigile attesa se malattia sintomatica in fase avanzata; ripetere rituximab + chemioterapia; bendamustina + obinutuzumab; radio- immunoterapia; si può considerare un trapianto autologo/allogenico
Linfoma linfoplasmocitico/ macroglobulinemia di Waldenström	Coinvolgimento linfonodale/ splenico/del midollo osseo; possibile sindrome da iperviscosità	Monitoraggio; (possibile) plasmaferesi; rituximab ± ibrutinib; analoghi nucleosidici; R-CHOP	Trapianto di cellule staminali ematopoietiche autologhe/ allogeniche in casi selezionati
Linfoma della zona marginale MALT gastrico (detto anche extranodale)	Frequente storia di malattia autoimmune; lesioni nello stomaco	Antibiotici per il sottostante Helicobacter pylori; vigile attesa	Radioterapia; clorambucile, bendamustina, rituximab, lenalidomide
Linfoma splenico della zona marginale	Splenomegalia, coinvolgimento del sangue periferico/ del midollo osseo	Vigile attesa; splenectomia; rituximab ± analoghi delle purine o agenti alchilanti	Ibrutinib; lenalidomide
Nodale	Linfadenopatia diffusa con/senza coinvolgimento del sangue o del midollo osseo; sintomi B	Vigile attesa; radioterapia; rituximab + bendamustina; rituximab + ciclofosfamide + vincristina + prednisone (R-CVP)	
Cutaneo a cellule T	Sviluppo primario nella pelle, può diventare sistemico; ampio spettro di sottotipi	Terapie topiche con luce ultravioletta/ fasci di elettroni; terapia radiante per malattia localizzata; vigile attesa; chemioterapia combinata a base di doxorubicina per malattia diffusa	Romidepsin; vorinostat; mogamulizumab; brentuximab vedotin

MALT = tessuto linfoide associato alla mucosa gastrica; R-CHOP = rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina cloridrato (idrossidaunorubicina), vincristina solfato (Oncovin) e prednisone.

Fonti: Leukemia & Lymphoma Society 2020; McNamara 2020; Zucca 2020

La sopravvivenza a 5 anni per i pazienti adulti con diagnosi di LNH è del 72,7% (dati 2010-2016, SEER 2020), sebbene esista ampia variabilità a seconda del sottotipo di malattia. Le strategie di trattamento vanno adattate in base a fattori come il sottotipo, il punteggio IPI e le comorbilità. L'inclusione in uno studio clinico, laddove possibile, va preso seriamente in considerazione.

Trattamento del linfoma diffuso a grandi cellule B

Trattamento di prima linea

A causa della natura aggressiva del linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) e della tipica presentazione dei pazienti con linfoadenopatia a diffusione rapida e sintomi sistemici è necessario il trattamento immediato (Liu 2019). La terapia standard per il DLBCL non trattato rimane uno schema a 21 giorni di rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone (R-CHOP) (NCCN 2020a), con una remissione a lungo termine che riguarda fino a due terzi dei pazienti, come riportato da studi clinici (Ayers 2020). La terapia R-CHOP può essere seguita da radioterapia del sito coinvolto, nei pazienti con o senza malattia non-bulky (NCCN 2020a). L'intensità della dose del regime R-CHOP può variare per adattarsi all'età del paziente, al suo stato di salute generale e allo stadio della malattia. Sempre più evidenze indicano che il DLBCL comprende molti sottotipi che non si riescono a trattare in modo ottimale con un singolo approccio.

La terapia ad alte dosi e il trapianto autologo di cellule staminali, come terapia di consolidamento per pazienti in prima remissione completa dopo la terapia di induzione, non comporta alcun apparente vantaggio rispetto alla R-CHOP e perciò non viene raccomandata di routine.

I pazienti con caratteristiche ad alto rischio, come anomalie citogenetiche o malattia bulky, o quelli con diagnosi di linfoma a cellule B di grado alto, possono ottenere risultati scarsi se trattati con una terapia di prima linea R-CHOP standard. Un trattamento di prima linea alternativo per questi pazienti è rappresentato dall'immunochemioterapia intensiva con dosi adattate di etoposide, prednisone, vincristina, ciclofosfamide, doxorubicina e rituximab (DA-EPOCH-R); rituximab più ciclofosfamide iperfrazionata, vincristina, doxorubicina e desametasone alternati con metotrexato e citarabina (R-HyperCVAD); oppure rituximab, ciclofosfamide, vincristina, doxorubicina e metotrexato ad alta dose alternati con ifosfamide, etoposide e citarabina (R-CODOX/ M-IVAC), sia in ambito sperimentale che nello standard di cura (Avers 2020). Uno studio clinico recente, tuttavia, non ha riscontrato alcun miglioramento nella sopravvivenza con DA-EPOCH-R rispetto a R-CHOP, con un'incidenza significativamente maggiore di eventi avversi di grado ≥ 3 nel gruppo trattato con DA-EPOCH-R (Bartlett 2019).

I pazienti con un indice di rischio IPI intermedio-alto o alto, specialmente quelli con più di un sito extranodale o un'elevata lattato deidrogenasi (LDH) e un'età > 60 anni, sono esposti a un rischio più alto di recidiva del sistema nervoso centrale (SNC). Il coinvolgimento del SNC tende ad avvenire precocemente, durante la chemioterapia o appena dopo il suo completamento (McKay 2020). Il metodo ottimale per somministrare un trattamento di profilassi con alte dosi di metotrexato, intratecale o endovenoso, è diventato oggetto di discussione con l'avvento della terapia con rituximab, e non vi sono prove evidenti che il trattamento di profilassi prevenga il rischio di recidiva del SNC. In caso di indicazione di profilassi per il SNC, si raccomandano alte dosi di metotrexato per via endovenosa, somministrato il prima possibile come parte della terapia di prima linea (McKay 2020).

Trattamento per malattia refrattaria/recidivante

Nel momento della progressione o della recidiva della malattia, il trattamento standard per i pazienti idonei al trapianto rimane la chemioterapia di salvataggio seguita da consolidamento con trapianto di cellule staminali autologhe (Liu 2019) come trattamento a scopo curativo nei pazienti con malattia chemio-sensibile (Ayers 2020). In pazienti di età < 65-70 anni con un buon performance status e nessuna maggiore disfunzione d'organo, l'ESMO raccomanda rituximab e chemioterapia seguiti da chemioterapia ad alte dosi e trapianto autologo (Tilly 2015). La potenziale tossicità dei regimi di trattamento va presa in considerazione. I pazienti non adatti alla terapia

ad alte dosi possono essere trattati con lo stesso o altro regime, quale il R-GEMOX (rituximab, gemcitabina e oxaliplatino).

La terapia con cellule T esprimenti un recettore chimerico per antigene (chimeric antigen receptor T-cell therapy, CAR-T) gioca un ruolo sempre più importante e in costante evoluzione nel trattamento dei pazienti con malattia refrattaria/recidivante (Liu 2019). Axicabtagene ciloleucel e tisagenlecleucel sono terapie approvate dall'FDA per il trattamento di pazienti adulti con DLBCL recidivante/ refrattario, linfomi a cellule B di grado alto e nei casi di trasformazione istologica del linfoma follicolare in DLBCL in pazienti che non hanno risposto a due o più precedenti regimi di terapia sistemica (Zelenetz 2019). Questi agenti CAR-T vanno dispensati e somministrati all'interno di strutture sanitarie che offrano servizi di supporto adeguati. La ricerca in questo ambito terapeutico, così come di altre novità terapeutiche, è attualmente in corso.

Trattamento del linfoma nodale a cellule T periferico

Trattamento di prima linea

Il numero prolifico di sottogruppi del linfoma a cellule T periferiche rende difficile la conduzione degli studi clinici e si traduce nel fatto che le linee guida di trattamento sono spesso basate sull'opinione di esperti (Armitage 2017). Il regime CHOP (ciclofosfamide, idroidrossidaunorubicina, vincristina [Oncovin] e prednisone), o sue varianti, è il più comunemente utilizzato nel linfoma nodale a cellule T periferiche aggressivo (d'Amore 2015). In uno studio europeo più datato, CHOP + etoposide (CHOEP) ha fornito tassi di risposta completa più alti rispetto a CHOP (rispettivamente 88% vs 79%) in pazienti di età ≤ 60 anni (Pfreundschuh 2004). Questo regime, seguito da trapianto di cellule staminali autologhe in pazienti chemio-sensibili e idonei a trapianto, fornisce una buona sopravvivenza globale e libera da malattia al di fuori di trial clinici (d'Amore 2015).

Diversi sottotipi di linfoma a cellule T periferiche esprimono CD30. È stato dimostrato un miglioramento significativo della sopravvivenza libera da malattia e della sopravvivenza globale (overall survival, OS) con un trattamento iniziale con brentuximab vedotin, ciclofosfamide, doxorubicina e prednisone (A+CHP) rispetto alla terapia standard (CHOP) in pazienti con linfoma a cellule T periferiche positivo a CD30 (Horwitz 2019). I risultati di questo studio clinico supportano il potenziale di questo nuovo regime A+CHP a diventare una nuova terapia standard per questi pazienti.

Trattamento per malattia refrattaria/recidivante

Sfortunatamente, la durata della risposta al trattamento è spesso breve e le recidive sono frequenti, in questa popolazione. Brentuximab vedotin (BV) è l'unico trattamento di salvataggio approvato a livello

internazionale e non esiste uno standard di cura per il linfoma nodale a cellule T periferiche recidivante/ refrattario (d'Amore 2015). Altre opzioni di trattamento includono chemioterapie combinate quali la DHAP (desametasone, citarabina ad alta dose e cisplatino) o la ICE (ifosfamide, etoposide e carboplatino) nei pazienti chemio-sensibili, seguite da trapianto allogenico di cellule staminali nei pazienti idonei e in buone condizioni di salute (fit), oppure il trapianto allogenico con condizionamento mieloablativo o condizionamento a intensità ridotta (NCCN 2020b). Un riepilogo dei risultati delle ricerche ha indicato che la durata dei benefici, usando la terapia ad alte dosi seguita da trapianto autologo, era inferiore a quella raggiunta con il trapianto allogenico nei pazienti con malattia refrattaria/recidivante (NCCN 2020b).

Radioterapia

I linfomi a cellule T periferiche tendono a essere in qualche misura meno radiosensibili rispetto ai linfomi aggressivi a cellule B. Di conseguenza, se si programma una radioterapia, possono essere necessarie dosi di radiazioni più alte. La radioterapia palliativa può essere usata per trattare localmente la malattia sintomatica.

Valutazione della risposta al trattamento

Nella maggior parte dei centri viene eseguita una PET-TC a fine trattamento per valutare l'efficacia del trattamento e la remissione completa e stimare la sopravvivenza libera da malattia. I risultati delle scansioni vengono valutati usando il punteggio di Deauville a 5 punti [vedere il Modulo 1]. Dopo 1-3 cicli di chemioterapia viene eseguita una ristadiazione. Questi ripetuti esami di stadiazione supportano le decisioni terapeutiche sulla tipologia, tempistica e quantità appropriata della terapia successiva.

Follow-up, implicazioni a lungo termine e sopravvivenza

Non esistono prove definitive che l'imaging di sorveglianza possa aumentare la sopravvivenza nel linfoma LNH (Armitage 2017). Il follow-up deve concentrarsi sugli aspetti relativi alla sopravvivenza. La radioterapia pelvica e grandi dosi cumulative di ciclofosfamide sono state associate a un alto rischio di sterilità permanente. Per un periodo che può durare fino a 30 anni dopo la diagnosi, i pazienti sono esposti a un rischio significativamente elevato di sviluppare nuovi tumori maligni primari, specialmente quelli che riquardano alcuni siti:

- polmone,
- cervello,
- rene,
- vescica,
- melanoma,
- linfoma di Hodgkin,
- leucemia acuta non linfocitica.

Informazioni dettagliate sul follow-up e sulle valutazioni delle complicanze a lungo termine e degli interventi di cura a esse associati è discusso nel Modulo 4.

Prospettive future sul trattamento del linfoma non Hodgkin

La tecnologia e la conoscenza stanno costantemente progredendo per contribuire alla comprensione della peculiare patogenesi di ciascun sottotipo di LNH. I progressi nel campo della bioinformatica e delle tecniche di modificazione genica nella medicina traslazionale porteranno in futuro a significativi progressi nell'identificazione delle mutazioni, che possono tradursi in bersagli terapeutici (Liu 2019). La terapia mirata farà la differenza negli esiti, specialmente nei pazienti con malattia refrattaria o recidiva.

Riferimenti bibliografici

Ardeshna KM, Smith P, Norton A, etal. British National Lymphoma Investigation. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. Lancet 2003; 362:516-22

Al-Naeeb AB, Ajithkumar T, Behan S, Hodson DJ. Non-Hodgkin lymphoma. BMJ 2018; 362:k3204 doi: 10.1136/bmj.k3204

Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. Lancet 2017; 390:298-310

Ayers EC, Li S, Medeiros LJ, et al. Outcomes in patients with aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma after intensive frontline treatment failure. Cancer 2020; 126:293-303

Bartlett NL, Wilson WH, Jung SH, et al. Dose-adjusted EPOCH-R compared with R-CHOP as frontline therapy for diffuse large b-cell lymphoma: clinical outcomes of the phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. J Clin Oncol 2019; 37:1790-1799

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2018; 68:394-424

Cancer Research UK. Available at: https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/non-hodgkin-lymphoma/incidence?_ga=2.243216258.1488539145.1595238355-525043077.1595238355. Accessed July 2020

Castillo JJ, Ingham RR, Reagan JL, et al. Obesity is associated with increase relative risk of diffuse large B-cell lymphoma: a meta-analysis of observational studies. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2014; 14:122-130

d'Amore F, Gaulard P, Trümper L, et al. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2015; 26(Suppl 5): v108-v115

El-Galaly TC, Gormsen LC, Hutchings M. PET/CT for staging; past, present and future. Semin in Nuc Medicine 2017; 48:4-16

European Cancer Information System (ECIS) 2020. Accessed at https://ecis.jrc.ec.europa.eu/index.php, June 2020

Evans LS, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. Lancet 2003; 362:139-146

Horwitz S, O'Connor OA, Pro B et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomized, phase 3 trial. Lancet 2019; 393:229-240

Jain T, Bar M, Kansagra AJ, et al. Use of chimeric antigen receptor T cell therapy in clinical practice for relapsed/refractory aggressive B cell non-Hodgkin lymphoma: an expert panel opinion from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. Biol Blood Marrow Transplant 2019; 25:2305-2321

Leukemia & Lymphoma Society. Accessed at: https://www. lls.org/lymphoma/non-hodgkin-lymphoma/treatment/treatment-for-indolent-nhl-subtypes, June 2020

Liu Y, Barta SK. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification and treatment. Am J Hematolog 2019; 94:604-616

McKay P, Wilson MR, Chaganti S, et al. The prevention of central nervous system relapse in diffuse large B-cell lymphoma: a British Society for Haematology good practice paper. Br J Haem 2020; 190:708-714

McNamara C, Montoto S, Eyre TA et al. The investigation and management of follicular lymphoma. Br J Haem 2020; doi: 10.1111/bjh.16872

Miranda-Filho A, Pineros M, Znaor A, et al. Global patterns and trends in the incidence of non-Hodgkin lymphoma. Cancer Causes Control 2019; 30:489-499

Morton LM, Slager SL, Cerhan JR et al. Etiologic heterogeneity among non-Hodgkin lymphoma subtypes: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. J Natl Cancer Inst Monogr 2014: 130–144

National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER). Downloaded from: https://seer.cancer.gov/, Accessed June 2020

National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2020a) Clinical Practice Guidelines on B-Cell Lymphomas. Version 1.2020. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default_nojava.aspx. Accessed June 2020

National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2020b) Clinical Practice Guidelines on T-Cell Lymphomas. Version 1.2020. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default_nojava.aspx. Accessed June 2020

Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without eoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphyomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. Blood 2004; 104:626-633

Pizzi M, Margolskee E, Inghirami G. Pathogenesis of peripheral T cell lymphoma. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease 2018; 13:293-320

Rademaker J. Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. Radiol Clin 2007; 45:69-83

Swerdlow SH, Campo E, Pileri AS, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016; 127:2375-2390

Tilly H, da Silva G, Vitolo U, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015; 26(Suppl 5):v116-v125

Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS, et al. B-cell lymphomas, version 3.2019. J Natl Compr Canc Netw 2019; 17:650-661

Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced International Prognostic Indiex (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. Blood 2014; 123:837-842

Zucca E. Arcaini L, Buske C, et al. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2020; 31:17-29

Appendice 1: Classificazione dei sottotipi di linfoma non Hodgkin¹

Tumori a cellule B mature:

- leucemia linfocitica cronica e linfoma a piccoli linfociti;
- linfocitosi monoclonale a cellule B;
- leucemia prolinfocitica a cellule B;
- linfoma splenico della zona marginale;
- leucemia a cellule capellute;
- linfoma/leucemia splenico/a inclassificabile a cellule B²;
- linfoma splenico diffuso della polpa rossa a piccole cellule B²;
- variante della leucemia a cellule capellute;
- linfoma linfoplasmocitico;
- linfoma della zona marginale extranodale del tessuto linfoide associato alla mucosa;
- linfoma della zona marginale nodale;
- linfoma della zona marginale nodale pediatrico²;
- linfoma follicolare;
- neoplasia follicolare in situ:
- linfoma follicolare di tipo pediatrico;
- linfoma a grandi cellule B con riarrangiamento di IRF4²;
- linfoma primitivo cutaneo centro follicolare;
- linfoma a cellule mantellari;
- neoplasia mantellare in situ;
- linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL), NAS;
- linfoma a grandi cellule B ricco in cellule T/istiociti;
- DLBCL primitivo del sistema nervoso centrale;
- DLBCL primitivo cutaneo "leg-type";
- DLBCL EBV-positivo, NAS;
- ulcera mucocutanea EBV-positiva²;
- DLBCL associato a infiammazione cronica;
- granulomatosi linfomatoide:
- linfoma a grandi cellule B primitivo del mediastino (timico);
- linfoma a grandi cellule B intravascolare;
- linfoma a grandi cellule B ALK-positivo;
- linfoma linfoplasmocitico;
- linfoma a effusione primaria;
- DLBCL positivo all'herpesvirus umano 8, NAS²;
- linfoma di Burkitt:
- linfoma "tipo Burkitt" con aberrazioni 11q²;
- linfoma a cellule B di grado alto con riarrangiamenti di BCL2 e MYC o di BCL6 e MYC²;
- linfoma a cellule B di grado alto, NAS²;
- linfoma a cellule B non classificabile, con caratteristiche intermedie tra il DLBCL e il linfoma di Hodgkin classico.

¹Neoplasie plasmacellulari, linfomi di Hodgkin, disordini linfoproliferativi post-trapianto e tumori delle cellule istiocitiche e presentanti l'antigene non sono inclusi in questa lista. ² Entità provvisorie.

DLBCL = linfoma diffuso a grandi cellule B; EBV = virus di Epstein Barr; NAS = non altrimenti specificato; SNC = sistema nervoso centrale Adattato da: Armitage 2017

Tumori delle cellule T mature e delle cellule natural killer (NK):

- leucemia prolinfocitica a cellule T;
- leucemia linfocitica granulare a grandi cellule T;
- disordine linfoproliferativo cronico delle cellule NK²;
- leucemia aggressiva a cellule NK²;
- malattie linfoproliferative a cellule T dell'infanzia positive all'EBV;
- leucemia/linfoma a cellule T dell'adulto;
- linfoma extranodale a cellule T/NK, tipo nasale;
- linfoma a cellule T associato a enteropatia;
- linfoma intestinale a cellule T monomorfo epiteliotropo;
- disordine linfoproliferativo a cellule T indolente del tratto gastrointestinale²;
- linfoma epatosplenico a cellule T;
- linfoma a cellule T sottocutaneo simil-panniculitico;
- micosi fungoide;
- sindrome di Sézary;
- disordini linfoproliferativi primitivi cutanei delle cellule T CD30-positive;
- papulosi linfomatoide;
- linfoma primitivo cutaneo anaplastico a grandi cellule;
- linfoma cutaneo primitivo aggressivo epidermotropo a cellule T CD8-positive²;
- linfoma cutaneo primitivo acrale a cellule T CD8-positive²;
- disordine linfoproliferativo primitivo cutaneo delle cellule T CD4-positive piccole o medie²;
- linfoma a cellule T periferiche, NAS;
- linfoma angioimmunoblastico a cellule T;
- linfoma follicolare a cellule T²
- linfoma anaplastico a grandi cellule, ALK-positivo;
- linfoma anaplastico a grandi cellule, ALK-negativo;
- linfoma anaplastico a grandi cellule associato a protesi mammaria².

¹Neoplasie plasmacellulari, linfomi di Hodgkin, disordini linfoproliferativi post-trapianto e tumori delle cellule istiocitiche e presentanti l'antigene non sono inclusi in questa lista. ² Entità provvisorie.

DLBCL = linfoma diffuso a grandi cellule B; EBV = virus di Epstein Barr; NAS = non altrimenti specificato; SNC = sistema nervoso centrale Adattato da: Armitage 2017

I fatti in breve

- La bleomicina va usata con cautela nei pazienti con compromissione della funzionalità polmonare a causa dell'elevato rischio di tossicità polmonare grave e potenzialmente letale.
- La sindrome da rilascio di citochine può verificarsi con alcuni tipi di immunoterapia quali gli anticorpi monoclonali bispecifici e le cellule CAR-T.
- Nonostante i progressi nel dosaggio e nella somministrazione della terapia radiante, si riscontrano comunemente effetti collaterali come dermatite da radiazione, nausea e vomito, a seconda dell'area del corpo trattata.
- Poiché il trattamento prevede un iter di lunga durata, i pazienti devono essere informati della necessità di sottoporsi a regolari check-up medici.
- L'incidenza di tumori maligni secondari aumenta con il passare del tempo dopo il trattamento, determinando la necessità di un rigoroso follow-up e dell'educazione del paziente riguardo a questo rischio.
- La malattia cardiovascolare conseguente al trattamento del linfoma è la principale causa di morte non correlata al cancro nei sopravvissuti al linfoma.

- A. Gestione degli effetti collaterali del linfoma e del trattamento per il linfoma
 - 1. Effetti collaterali del trattamento sistemico
 - 2. Problemi comunemente riscontrati prima, durante e immediatamente dopo il trattamento
 - 3. Effetti collaterali della terapia radiante
- B. Gestione del paziente sottoposto a trapianto di cellule staminali ematopoietiche
- C. Supporto e facilitazione del processo decisionale condiviso
 - 1. Componenti
 - 2. Il paziente e l'operatore sanitario nel processo decisionale condiviso
 - 3. Strategie di attuazione
- D. Sopravvivenza al cancro
 - 1. Qualità della vita correlata alla salute
 - i. Capacità cognitive
 - ii. Sfera emotiva
 - iii. Sessualità
 - iv. Strategie di coping
 - 2. Fertilità e pianificazione familiare
- E. Cure di follow-up
 - 1. Periodo post-trattamento
 - 2. Follow-up a più lungo termine

Riferimenti bibliografici

Gestione degli effetti collaterali del trattamento per il linfoma

Effetti collaterali del trattamento sistemico

Per quanto riguarda tutti i farmaci e gli agenti chemioterapici somministrati, sia i pazienti che i loro caregiver vanno opportunamente informati su:

- il meccanismo d'azione:
- la via di somministrazione e la durata della stessa;
- i possibili e i previsti effetti collaterali;
- le pratiche di auto-cura.

Gli effetti collaterali dei farmaci sistemici comunemente usati nel trattamento dei linfomi e le relative misure per i pazienti e il personale infermieristico al fine di prevenire o gestire tali effetti, sono presentati nelle **Tabelle 1** e **2**. Vi sono alcuni agenti che, presentando modalità di azione o effetti collaterali potenzialmente letali, richiedono un monitoraggio speciale. Essi sono illustrati qui di seguito.

La bleomicina va usata con cautela nei pazienti con funzionalità polmonare o renale compromessa, in quelli che ricevono concomitanti radiazioni al torace, concomitante trattamento con cisplatino, ciclofosfamide, metotrexato o doxorubicina, quelli di età > 40 anni e in caso di uso di fattore stimolante le colonie granulocitarie (granulocytecolony stimulating factor, G-CSF) durante il trattamento (NCCN 2020; Andersen 2019). Questi fattori di rischio possono predisporre il paziente a tossicità polmonare da bleomicina, che può essere grave e potenzialmente letale.

La co-somministrazione di brentuximab vedotin e di bleomicina può far aumentare il rischio di tossicità polmonare; la bleomicina va interrotta prima di iniziare il trattamento con brentuximab vedotin (Seattle Genetics 2012). La neuropatia periferica è solitamente sensoriale in natura, ma sono stati osservati casi di neuropatia motoria. La neuropatia periferica è dose-cumulativa e si ha solitamente dopo diversi mesi di terapia. I sintomi di solito diminuiscono in circa 7 settimane, ma alcuni pazienti possono avere sintomi residuali, che comprendono ipoestesia, iperestesia, parestesia, sensazione di disagio o di bruciore, dolore neuropatico o debolezza. Questi sintomi possono richiedere modifiche della dose o l'interruzione del trattamento. Possono verificarsi gravi reazioni correlate all'infusione, che si presentano come respiro sibilante, difficoltà respiratorie, orticaria, prurito e gonfiore. Se si verifica una reazione, l'infusione va interrotta immediatamente e definitivamente e va predisposta una gestione medica appropriata (Seattle Genetics 2012). I pazienti con un tumore a rapida proliferazione o a carico tumorale alto possono essere esposti a un maggiore rischio di sviluppare una sindrome da lisi tumorale dopo la somministrazione di brentuximab vedotin.

Il metotrexato deve essere somministrato con cautela nei pazienti più anziani, a causa del maggiore rischio di tossicità dovuto alla ridotta funzionalità epatica e renale, così come a minori riserve di acido folico. Si consigliano anche una riduzione della dose e un adeguato monitoraggio per eventuali segni precoci di tossicità (Mayne Pharma 2003). Il leucovorin (l'acido folinico) è necessario in alcuni regimi di metotrexato (solitamente con dosi di metotrexato > 500 mg/m²) per "salvare" selettivamente le cellule normali dagli effetti avversi del metotrexato causati dall'inibizione della produzione di folati ridotti.

L'encefalopatia indotta da ifosfamide può insorgere da 1 a 4 giorni dopo la somministrazione e può durare da 1 a 30 giorni. La maggior parte dei casi è reversibile. I sintomi non specifici comprendono sintomi extrapiramidali, incontinenza fecale/urinaria, convulsioni, sonnolenza, confusione, amnesia, psicosi depressiva, allucinazioni e altri disturbi psichiatrici. La gravità dei sintomi può variare da una leggera sonnolenza o agitazione ad allucinazioni, fino al coma profondo. L'encefalopatia può essere dosedipendente; il rischio aumenta con tempi di infusione più brevi. Per ridurre l'incidenza e la gravità della tossicità alla vescica è importante assicurare adeguata idratazione con attenzione all'equilibrio dei fluidi e se necessario, somministrare il mesna, un agente uroprotettivo. L'urina va esaminata per verificare la presenza di eritrociti, che possono precedere una cistite emorragica.

Sebbene sia ancora in fase sperimentale per alcuni cancri, la terapia a base di cellule T esprimenti un recettore chimerico per antigene (chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T), che causa l'alterazione delle cellule T del paziente in modo che possano uccidere le cellule cancerose, offre risultati promettenti nel trattamento dei linfomi ed è stata approvata per il trattamento del DLBCL. Esclusivamente legata al trattamento CAR-T è l'incidenza della sindrome da rilascio di citochine, un grave evento avverso immunocorrelato, che può essere potenzialmente letale se non precocemente identificato e trattato (vedere di seguito per la gestione). Un'altra complicanza importante della terapia CAR-T è la sindrome da neurotossicità associata alle cellule dell'effettore immunitario (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS). Tale sindrome presenta un continuum di sintomi che vanno dal leggero tremore all'edema cerebrale e in una minoranza di casi, alla morte. Per garantire la sicurezza del paziente, è imperativo che la terapia CAR-T venga somministrata in un contesto con personale sanitario competente sulla somministrazione e sugli effetti collaterali della terapia e capace di fornire cure di alta qualità.

Farmaco/Classe/Via	Possibili effetti collaterali	Gestione infermieristica
Bendamustina Agente alchilante EV	Reazioni correlate all'infusione; mielosoppressione; sintomi GI (anoressia, costipazione, diarrea, nausea/vomito, stomatite); fatigue; reazioni nel sito dell'iniezione; reazioni cutanee (rash)	Possibile premedicazione per reazioni da infusione; valutare reazioni da infusione (febbre, brividi, prurito, rash) durante o appena dopo l'infusione; educare sul maggiore rischio di infezione ed emorragia, sui segni/ sintomi di infezione ed emorragia, sulle misure preventive e su quando contattare un operatore sanitario
Bleomicina Antibiotico antitumorale EV	(Vedere sopra); rash, polmonite; reazioni febbrili; reazioni correlate all'infusione	Premedicazione con idrocortisone o antipiretici o antistaminici per prevenire reazioni febbrili; educare il paziente sui segni/sintomi della fibrosi polmonare (tosse secca e improduttiva o dispnea da sforzo)
Brentuximab vedotin Coniugato farmaco-anticorpo EV	(Vedere sopra). Neuropatia periferica; reazioni correlate all'infusione; anemia, neutropenia, trombocitopenia	Possibile premedicazione per reazioni da infusione (brividi, nausea, dispnea, prurito, piressia, tosse); educare sul maggiore rischio di infezione ed emorragia, sui segni/sintomi di infezione ed emorragia, sulle misure preventive e su quando contattare un operatore sanitario
Corticosteroidi (desametasone, prednisone) Orale	Fatigue, assottigliamento della pelle, insufficienza surrenalica, iperglicemia, aumentato rischio di infezione, leucocitosi, demineralizzazione ossea, osteoporosi, sbalzi d'umore, cambiamenti di personalità, aumento di peso, diminuzione della libido	monitorare eventuale iperglicemia/ipoglicemia; educare il paziente sugli effetti collaterali, incluso il maggiore rischio di infezione, sui segni/sintomi di infezione, sulle misure preventive e su quando contattare un operatore sanitario; raccomandare di non interrompere improvvisamente l'assunzione di corticosteroidi
Ciclofosfamide Agente alchilante Orale	Disfunzione cardiaca (dose-correlata); nausea/ vomito; mielosoppressione; cistite emorragica; iperuricemia; infertilità; tumori maligni secondari	Fornire profilassi con antiemetici; monitorare le alterazioni transitorie dell'ECG, la dispnea, la tachipnea, la ritenzione di liquidi; incoraggiare l'assunzione di liquidi; educare il paziente sul maggiore rischio di infezione, sui segni/sintomi di infezione e sulle misure preventive; monitorare i segni/sintomi di TLS; monitorare a lungo termine per possibile comparsa di tumori maligni secondari; indirizzare a uno specialista della fertilità
Citarabina (nota anche come citosina arabinoside [Ara-C]) Antimetabolita EV	Mielosoppressione; rash cutaneo; sintomi GI; neurotossicità; sepsi, infezioni con dosi alte; nausea, vomito, sindrome da citarabina (sintomi simil-influenzali); TLS	Monitorare possibili reazioni allergiche, convulsioni, perdita di conoscenza; fornire antiemetici al bisogno; educare sul maggiore rischio di infezione ed emorragia, sui segni/sintomi di infezione ed emorragia, sulle misure preventive e su quando contattare un operatore sanitario
Dacarbazina Agente alchilante EV	Leucopenia, trombocitopenia; nausea/ vomito/anoressia; epatotossicità; vampate al volto, sensazioni di formicolio	Somministrazione profilattica di antiemetici; educare il paziente sugli effetti collaterali, incluso il maggiore rischio di infezione, sui segni/sintomi di infezione, sui segni/sintomi di emorragia, sulle misure preventive e su quando contattare un operatore sanitario; monitorare la funzione epatica durante la terapia; alcuni pazienti possono richiedere maggiore diluizione

Tabella 1. Effetti collater infermieristica	Tabella 1. Effetti collaterali degli agenti comunemente usati nel trattamento dei linfomi e loro gestione infermieristica		
Farmaco/Classe/Via	Possibili effetti collaterali	Gestione infermieristica	
Doxorubicina (idrossidaunorubicina) Antraciclina EV	Nausea, vomito; fatigue; alopecia; stomatite; sensibilità alla luce solare; occhi che lacrimano, perdita di fertilità	Somministrazione di interventi farmacologici per la profilassi di nausea/vomito (benzodiazepine), per nausea/vomito acuti (antagonisti del recettore 5-HT3, desametasone, aprepitant, benzodiazepine); tenere cubetti di ghiaccio all'interno delle guance o succhiare ghiaccioli o acqua ghiacciata durante la somministrazione; valutare la condizione cardiaca prima del trattamento; educare sul maggiore rischio di infezione e di emorragia, sui segni/sintomi di infezione ed emorragia, sulle misure preventive e su quando contattare un operatore sanitario; indirizzare a uno specialista della fertilità	
Etoposide Alcaloide vegetale Orale	Neutropenia, trombocitopenia; alopecia; nausea/vomito, stomatite, diarrea; ipotensione; recall da radiazioni	Fornire antiemetici al bisogno; educare il paziente sugli effetti collaterali, incluso il maggiore rischio di infezione, sui segni/sintomi di infezione, sui segni/ sintomi di emorragia, sulle misure preventive e su quando contattare un operatore sanitario	
Everolimus Inibitore di mTORC1 Orale	Immunosoppressione; elevato potenziale di interazione con altri farmaci; diarrea, stomatite; fatigue; reazioni di ipersensibilità	Educare il paziente sul maggiore rischio di infezione, sui segni/sintomi di infezione, sulle misure preventive e su quando contattare un operatore sanitario; riesaminare l'uso di farmaci concomitanti; incoraggiare l'uso di corticosteroidi topici, sistemici o intralesionali per la stomatite	
G-CSF/filgrastim Citochina SC	Dolore articolare, dolore osseo; elevata conta leucocitaria; piressia, fosfatasi alcalina sierica elevata; cefalea	Valutare e trattare il dolore e il disagio	
Ifosfamide Agente alchilante EV	(Vedere sopra); leucopenia, trombocitopenia; nausea/ vomito; cistite emorragica, ematuria; encefalopatia	Controindicato in presenza di grave leucopenia, trombocitopenia, grave compromissione della funzionalità renale e/o epatica, infezioni attive, arteriosclerosi cerebrale avanzata; valutare eventuali sintomi di encefalopatia; somministrare antiemetici; informare sui segni/sintomi dell'ematuria e sui benefici di un'adeguata idratazione; educare sul maggiore rischio di infezione ed emorragia, sui segni/sintomi di infezione ed emorragia, sulle misure preventive e su quando contattare un operatore sanitario	
Lenalidomide Immunomodulatore	Diarrea, costipazione, nausea; anemia, fatigue; neutropenia, trombocitopenia; edema periferico; insonnia; crampi muscolari, spasmi, mal di schiena; piressia; infezione delle alte vie respiratorie; rash cutaneo; dispnea; capogiri; tremore; evento tromboembolico se in associazione con steroidi	Monitorare i valori del CBC; educare sul maggiore rischio di infezione ed emorragia, sui segni/sintomi di infezione ed emorragia, sulle misure preventive e su quando contattare un operatore sanitario; monitorare la condizione GI; profilassi antitromboembolica; valutare eventuali cambiamenti a livello cutaneo	
Metotrexato Antimetabolita EV, IM, IT, Orale	Neutropenia, trombocitopenia; stomatite; vomito; epatotossicità; azotemia (più comune con alte dosi), iperuricemia; neurotossicità, tossicità polmonare; disfunzione renale	Una modulazione della dose può essere necessaria in pazienti con epatotossicità o mielosoppressione o nei pazienti anziani; monitorare eventuali segni/ sintomi di infezione ed emorragia; monitorare la funzionalità renale; educare il paziente sugli effetti collaterali, incluso il maggiore rischio di infezione, sui segni/sintomi di infezione, sulle misure preventive e su quando contattare un operatore sanitario	

Farmaco/Classe/Via	Possibili effetti collaterali	Gestione infermieristica
Procarbazina Agente alchilante Orale	Mielosoppressione; nausea/vomito; perdita di fertilità; tumori maligni secondari	Educare il paziente sugli effetti collaterali, incluso il maggiore rischio di infezione, sui segni/sintomi di infezione e di emorragia, sulle misure preventive e su quando contattare un operatore sanitario; monitorare a lungo termine la comparsa di eventuali tumori maligni secondari (cancro del polmone, LMA)
Rituximab (Anti CD20) Anticorpo monoclonale EV	Febbre, brividi; debolezza; nausea; mal di testa; tosse; sintomi da raffreddamento	A causa del rischio di riattivazione virale, i pazienti vanno sottoposti a screening per l'epatite B prima della somministrazione; risposta attenuata ai vaccini fino a 6 mesi; gli indicatori di risposta positivi includono: sesso femminile, età < 40 anni, periodo più breve tra la diagnosi e la somministrazione di rituximab; può causare temporaneo abbassamento della PA; avvisare il paziente di contattare un operatore sanitario in caso di aggravamento di qualunque effetto collaterale
Vinblastina Inibitore mitotico Alcaloide della Vinca EV	Leucopenia (dose-correlata); neurotossicità (centrale e periferica), rischio maggiore con somministrazione di dosi più alte/prolungate; costipazione; TLS; dispnea acuta; ototossicità; rischio di tumori maligni secondari	Avviare le procedure raccomandate per prevenire l'extravasazione del farmaco; educare il paziente sui segni/sintomi di extravasazione del farmaco; istruire sulle misure per prevenire le scottature solari; educare sulle misure per prevenire e riconoscere le infezioni; educare il paziente sugli effetti collaterali, inclusi i segni/sintomi di neuropatia periferica e su quando contattare un operatore sanitario; somministrare lassativi/emollienti delle feci come profilassi per prevenire la costipazione
Vincristina Alcaloide vegetale EV	Effetto vescicante; alopecia; costipazione; neuropatia periferica/centrale; iperuricemia dovuta alla lisi cellulare	Avviare le procedure raccomandate per prevenire l'extravasazione del farmaco; educare il paziente sui segni/sintomi di extravasazione del farmaco; educare il paziente sugli effetti collaterali, inclusi i segni/sintomi di neuropatia periferica, e su quando contattare un operatore sanitario. Somministrare lassativi/emollienti delle feci come profilassi per prevenire la costipazione

GI = gastrointestinale; IM = intramuscolare; IT = intratecale; LMA = leucemia mieloblastica acuta; PA = pressione arteriosa;

SC = sottocutaneo; TLS = sindrome da lisi tumorale (tumor lysis syndrome)

Fonti: NCCN 2019; http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual/drug-index

Farmaco/Classe/Via	Possibili effetti collaterali	Gestione infermieristica
CAR-T	Sindrome da rilascio di citochine (da lieve a grave); tossicità neurologica; TLS; aplasia delle cellule B	Va somministrata da personale esperto; monitorare temperatura e segni vitali; somministrare acetaminofene, sedativi, antiemetici al bisogno; monitorare i valori di laboratorio; valutare eventuali sintomi neurologici; fornire allopurinolo e idratazione; educare il paziente sugli effetti collaterali, incluso il maggiore rischio di infezione, sui segni/sintomi di infezione, sulle misure preventive e su quando contattare un operatore sanitario
Gemcitabina Antimetabolita EV	Anemia, neutropenia, trombocitopenia; sindrome emolitico uremica (infrequente, ma può portare a insufficienza renale); enzimi epatici elevati (transitorio/reversibile); sintomi simil-influenzali; tossicità polmonare grave; rash cutaneo (lieve/moderato)	Monitorare la funzionalità renale ed epatica; fornire acetaminofene per alleviare i sintomi simil-influenzali; educare il paziente sugli effetti collaterali, incluso il maggiore rischio di infezione, sui segni/sintomi di infezione e di emorragia, sulle misure preventive e su quando contattare un operatore sanitario
Ibrutinib Terapia molecolare mirata Orale	Attenzione: episodi emorragici, fibrillazione/ flutter atriale, prolungamento dell'intervallo PR, iperuricemia, TLS, possibile riattivazione dell'epatite B; anemia, neutropenia, trombocitopenia; diarrea; infezioni; linfocitosi; iperuricemia; dolore muscolare e osseo	Monitorare il paziente ed educarlo sui segni/sintomi degli effetti collaterali seri e su quando contattare un operatore sanitario; educare il paziente sugli effetti collaterali, incluso il maggiore rischio di infezione, sui segni/sintomi di infezione e di emorragia, sulle misure preventive e su quando contattare un operatore sanitario; informare sulla necessità di un'adeguata idratazione se la diarrea persiste o diventa grave
Nivolumab Immunoterapia (inibitore del checkpoint) EV	Eventi avversi immunomediati (funzionalità endocrina anormale, diarrea/colite, innalzamento degli enzimi epatici, nefrite, polmonite, rash)	Monitorare ed educare sugli eventi immunocorrelati, che possono verificarsi in qualunque momento e vanno identificati, riferiti e trattati precocemente
Obinutuzumab Anticorpo monoclonale EV	Reazioni correlate all'infusione; iperuricemia, TLS; neutropenia, trombocitopenia; riattivazione dell'epatite B; infezione; innalzamento degli enzimi epatici; iperuricemia	Premedicazione raccomandata per tutte le infusioni; avviare il protocollo istituzionale per la gestione delle reazioni correlate all'infusione; iniziare gli interventi appropriati per la TLS; monitorare i valori di laboratorio; educare il paziente sugli effetti collaterali, incluso il maggiore rischio di infezione, sui segni/sintomi di infezione e di emorragia, sulle misure preventive e su quando contattare un operatore sanitario
Oxaliplatino Agente alchilante EV	Effetto vescicante; neuropatia sensoriale periferica (cumulativa, dose-correlata, reversibile); nausea/vomito; febbre; leucopenia, trombocitopenia; rischio di tumori maligni secondari	Avviare le procedure raccomandate per prevenire l'extravasazione del farmaco; educare il paziente sui segni/sintomi di extravasazione del farmaco; somministrare acetaminofene per la febbre correlata all'infusione; educare il paziente sugli effetti collaterali, incluso il maggiore rischio di infezione ed emorragia, sui segni/sintomi di emorragia/infezione, sulle misure di prevenzione e su quando contattare un operatore sanitario
Pembrolizumab Immunoterapia (inibitore del checkpoint) EV	Efficacia influenzata dall'uso di corticosteroidi sistemici o di immunosoppressori; reazioni correlate all'infusione; eventi avversi immunomediati (funzionalità endocrina anormale, diarrea/colite, innalzamento degli enzimi epatici, nefrite, polmonite, rash)	Premedicazione raccomandata per tutte le infusioni; avviare le procedure raccomandate per prevenire l'extravasazione; avviare il protocollo istituzionale per la gestione delle reazioni correlate all'infusione; monitorare ed educare sugli eventi immunocorrelati, che possono verificarsi in qualunque momento e vanno identificati, riferiti e trattati precocemente

Sindrome da lisi tumorale (TLS)

La sindrome da lisi tumorale è una complicanza potenzialmente grave del trattamento oncologico ed è caratterizzata da anomalie metaboliche ed elettrolitiche causate dalla disgregazione delle cellule maligne da parte degli agenti terapici e risultante in un rapido rilascio di contenuto intracellulare nel sangue periferico. Se non trattata, la progressione della TLS può causare insufficienza renale acuta, aritmie cardiache, convulsioni, perdita di controllo muscolare e morte (NCCN 2020b).

I sintomi della TLS sono generalmente aspecifici e possono includere:

- nausea con o senza vomito;
- mancanza di appetito e fatigue;
- urine scure, ridotta produzione di urina o dolore al fianco;
- intorpidimento, convulsioni o allucinazioni;
- crampi muscolari e spasmi;
- palpitazioni cardiache.

Manifestazioni della TLS cliniche e di laboratorio:

- iperuricemia (acido urico > 8 mg/dl);
- iperfosfatemia (fosforo > 4,5 mg/dl);
- iperkaliemia (potassio > 6 mmol/l);
- ipocalcemia (calcio corretto < 7 mg/dl, calcio ionizzato < 1,1);
- marcato innalzamento della lattato deidrogenasi (LDH);
- lesione renale acuta;
- aritmie cardiache;
- convulsioni/irritabilità neuromuscolare (Emadi 2018).

Misure preventive per la TLS:

l'approccio migliore è la prevenzione della TLS nei pazienti che sono a rischio. La profilassi standard prevede idratazione con aumento della diuresi e somministrazione di allopurinolo o rasburicase (NCCN 2019). Misure terapeutiche per la TLS:

- fluidi per via endovenosa;
- allopurinolo o rasburicase;
- gestione dell'iperuricemia;
- monitoraggio frequente degli elettroliti e correzione aggressiva.

Sindrome da rilascio di citochine

La sindrome da rilascio di citochine (cytokine release syndrome, CRS) può verificarsi dopo il trattamento con alcuni tipi di immunoterapia, quali gli anticorpi monoclonali e le cellule CAR-T. È causata da un importante e rapido rilascio di citochine nel flusso sanguigno da parte delle cellule colpite dall'immunoterapia.

Manifestazioni cliniche della CRS:

- febbre, brividi, fatigue, anoressia, mialgia, artralgia;
- mal di testa, stato mentale alterato, delirio, afasia, allucinazioni, tremore, disturbi della deambulazione, convulsioni;
- rash cutaneo;
- nausea, vomito, diarrea;
- tachipnea, ipossiemia, sindrome da distress respiratorio acuto;
- tachicardia, ipotensione, ipertensione sistolica, cardiomiopatia;
- azotemia, creatinina elevata;
- transaminite, iperbilirubinemia (Emadi 2018).

Indicazioni per la gestione della CRS

- Grado 1 (sintomi non pericolosi per la vita) e Grado 2 (sintomi che richiedono un intervento moderato) in assenza di comorbilità: terapia di supporto, incluso il trattamento della neutropenia febbrile; monitoraggio dell'equilibrio dei fluidi; somministrazione di farmaci antipiretici; stretto monitoraggio della funzionalità cardiaca, renale ed epatica.
- Grado 2 (con comorbilità e nei pazienti più anziani), Grado 3 (sintomi che richiedono un trattamento aggressivo), Grado 4 (presenza di sintomi potenzialmente letali): terapia di supporto aggressiva, più tocilizumab con o senza corticosteroidi (Emadi 2018).

Neurotossicità

La neurotossicità è una complicanza importante e comune delle terapie CAR-T ed è strettamente associata alla CRS. Segni e/o sintomi neurologici acuti si presentano in una significativa percentuale di pazienti trattati per tumori maligni delle cellule B. Le manifestazioni cliniche includono mal di testa, confusione, delirio, disturbi del linguaggio, convulsioni e raramente, edema cerebrale acuto. I corticosteroidi, le terapie mirate contro l'interleuchina-6 e le terapie di supporto sono frequentemente utilizzate per gestire i pazienti con neurotossicità, sebbene manchino prove di alta qualità sulla loro efficacia (Gust 2018).

Problemi comunemente riscontrati prima, durante e immediatamente dopo il trattamento

Fatigue

La maggior parte dei pazienti oncologici manifesta fatique, che può essere una delle cause principali della ridotta funzionalità fisica e del peggioramento della qualità di vita (Snowden 2011). La fatigue correlata al cancro è una sensazione soggettiva, frustrante e persistente di affaticamento fisico, emotivo e/o cognitivo o di sfinimento legato al cancro o al trattamento oncologico, che non è proporzionale alle attività svolte e che interferisce con la normale operatività (NCCN 2020c). In confronto all'affaticamento negli individui sani, la fatigue cancro-correlata è meno facilmente alleviata dal riposo, crea più disagio e presenta profili di andamento giornalieri diversi (Glaus 1996). Può essere imprevedibile e intensa e può manifestarsi come un opprimente senso di stanchezza o di mancanza di energia. La fatigue può essere cumulativa, con un aumento in presenza di altri sintomi fisici, disturbi dell'umore e modifiche delle attività abituali (Johnston 2001). Una revisione della letteratura teorica e delle ricerche sulla fatigue cancro-correlata identifica tre principali attività che possono ridurre l'effetto della fatigue: la gestione efficace dei sintomi associati, il miglioramento dell'equilibrio tra attività e riposo, e la gestione dello stress emotivo (Ream 1999).

	Tabella 3. Cause e gestione dei problemi comunemente riscontrati dai pazienti con linfoma prima, durante e immediatamente dopo il trattamentoª		
Problema	Causa	Gestione da parte degli operatori sanitari	
Alopecia (perdita dei capelli)	Agenti alchilanti, antracicline e radioterapia; la gravità dipende dal tipo e dalla dose dell'agente e dalla sensibilità individuale.	Informare sulla causa/durata dell'alopecia; fornire supporto psicosociale; consigliare sull'uso di parrucche/copricapi.	
Sintomi "B" o infiammatori (febbre, abbondante sudorazione notturna, perdita di > 10% del peso corporeo)	Possono essere correlati alla produzione di citochine.	Somministrazione di antipiretici; idratazione adeguata; i sintomi spesso diminuiscono dopo l'avvio della terapia.	
Emorragie	Trombocitopenia indotta dalla chemioterapia; il rischio aumenta con il decrescere della conta piastrinica; rischio di emorragie spontanee con conta piastrinica < 20.000/mm ³ .	Raccogliere la storia delle emorragie del paziente; avviare la prevenzione delle emorragie; monitorare i valori del CBC e della conta differenziale e piastrinica; esaminare le membrane mucose, le sclere e la pelle; eseguire valutazione neurologica per i sintomi di emorragia cerebrale.	
Salute ossea	La terapia sistemica contenente steroidi può aumentare il rischio di fratture e di perdita di massa ossea indotta dal trattamento.	Valutare i livelli di vitamina D e della densità minerale ossea post-trattamento; assicurare adeguata assunzione di calcio; terapia ormonale sostitutiva; somministrare bifosfonati o denosumab.	
Diarrea	Può essere correlata alla chemioterapia e/o alla terapia radiante della zona addominale.	Valutare se i livelli degli elettroliti sono gravemente alterati; somministrare farmaci antidiarroici in assenza di infezione GI; mantenere/aumentare l'assunzione di liquidi; fornire sostituzione elettrolitica; ottenere campioni di feci per la ricerca di patogeni enterici; integrazione nutrizionale orale se indicato.	
Fatigue	Cause multifattoriali incluse cause trattabili (anemia), psicologiche (depressione, minori capacità di coping) e cause correlate alla malattia e al trattamento.	Fornire informazioni sulle cause; usare scale/strumenti per la valutazione della fatigue per registrare dati sistematici e completi sull'esperienza della fatigue del paziente; somministrare agenti stimolanti l'eritropoiesi o trasfusioni di globuli rossi per correggere l'anemia; prendere in considerazione antidepressivi per depressione/ansia; lavorare con il paziente per individuare strategie di conservazione dell'energia; incoraggiare un livello di attività ottimale.	
Infezione	Neutropenia e immunosoppressione indotte dalla chemioterapia; rischio variabile a seconda del tipo e della dose della chemioterapia.	Misure preventive (lavare le mani, evitare la vicinanza di persone con infezioni; igiene orale e cura della pelle, colture per lo screening di sorveglianza) fondamentali per ridurre rischio e gravità; valutazioni regolari e precoce riconoscimento di segni e sintomi; avvio tempestivo del trattamento (copertura antibiotica ad ampio spettro).	
Perdita di appetito/ perdita di peso	Si verifica comunemente e può non avere spiegazione; alterazione della percezione del gusto correlata alla chemioterapia.	Stimolare l'assunzione di cibo, aumentare il peso corporeo, diminuire il consumo di energia, migliorare l'assorbimento dei nutrienti; indirizzare al dietista; integrazione nutrizionale orale; derivati cannabinoidi.	
Nausea/vomito	La gravità varia a seconda del potenziale emetogeno degli agenti antineoplastici e delle caratteristiche individuali del paziente; insorgenza immediata o ritardata	Può essere auto-limitante; offrire antiemetici; evitare stimoli nocivi; se grave può richiedere fluidi per via endovenosa o supporto nutrizionale	

Problema	Causa	Gestione da parte degli operatori sanitari
Ulcerazioni orali (mucositi/stomatiti)	Danno all'epitelio mucosale causato principalmente dalla chemioterapia; può portare a difficoltà di deglutizione, perdita di peso, anoressia, disidratazione, infezione.	Cura orale 5-6 volte al giorno; somministrazione di analgesici locali/sistemici; modifiche dietetiche (cibi umidi/morbidi; evitare cibi acidi, piccanti, salati).
Neuropatia periferica	Associata a vinblastina, vincristina e brentuximab vedotin.	Attualmente nessun farmaco efficace per ridurre i sintomi neuropatici; può influenzare la QdV per gli effetti fisici, psicologici e sociali del dolore non alleviato.
Leucoencefalopatia multifocale progressiva	Rara ma potenzialmente fatale infezione del SNC causata dalla riattivazione del poliomavirus JC; compare con l'immunosoppressione grave; può verificarsi nel LNH con rituximab + chemioterapia o brentuximab vedotin.	Nessun trattamento efficace; i pazienti a rischio devono essere attentamente monitorati per l'eventuale sviluppo di sintomi neurologici (confusione, debolezza motoria o scarsa coordinazione motoria, perdita dell'equilibrio, alterazioni della vista e/o della parola).
Prurito	È comune nel LH, con sintomi di prurito/ bruciore localizzati, mentre nel LNH i sintomi sono più generalizzati; può verificarsi a causa del linfoma o del trattamento.	Spesso diminuisce con l'inizio del trattamento; preparazioni topiche (creme/lozioni emollienti) applicate 2-3 volte al giorno; corticosteroidi topici; somministrazione sistemica di antistaminici, inibitori della serotonina, antibiotici (se presente infezione); impacchi freddi; ridurre al minimo o eliminare i fattori scatenanti.
Disfunzione polmonare	Regimi di chemioterapia contenente bleomicina Fattori di rischio: età più avanzata, dose cumulativa, irradiazione dei polmoni, anamnesi di malattia polmonare.	Monitorare i segni e sintomi del distress respiratorio.
Riattivazione del virus dell'epatite B	Può verificarsi in seguito a trattamento oncologico, specialmente con l'uso di agenti immunosoppressivi.	Sottoporre al test i pazienti che riceveranno anticorpi monoclonali anti CD20 (ad es. rituximab); profilassi antivirale o terapia preventiva.

^a I problemi presentati in questa tabella possono essere relativi al linfoma, agli effetti collaterali del trattamento e/o agli effetti collaterali/complicanze del trapianto di cellule ematopoietiche (HCT)

EV = endovenoso; GI = gastrointestinale; LH = linfoma di Hodgkin; LNH = linfoma non

Hodgkin; QdV = qualità della vita; SNC = sistema nervoso centrale.

Fonti: Derbyshire 2013; EONS 2012; Johnson 2016; NCCN 2020b; NCCN 2020c; Tariman 2008; www.lymphomas.org.uk

Effetti collaterali della terapia radiante

Il tipo e la gravità degli effetti collaterali conseguenti alla terapia radiante dipendono generalmente dall'area del corpo che viene trattata e dalla dose somministrata (Tabella 4) (Poirier 2013). I grandi progressi fatti nelle tecniche di radioterapia l'hanno resa più precisa, permettendo di ridurre sia la gravità che la durata degli effetti collaterali. Le reazioni spesso iniziano durante la seconda o la terza settimana di trattamento e possono durare per diverse settimane dopo l'ultimo trattamento.

Effetti collaterali della terapia radiante in settori specifici	
Settore di radiazione	Possibili effetti collaterali
Pelle	Arrossamento, irritazione, gonfiore, formazione di vesciche, depigmentazione Secchezza, prurito, desquamazione
Testa e collo	Mucosite orale, xerostomia Difficoltà di deglutizione, carenze nutrizionali
Area mediastinica	Esofagite, Nausea, perdita di appetito, Deglutizione dolorosa, Polmonite
Bacino Zona addominale	Nausea, vomito, Cistite da radiazione, Diarrea
Qualunque settore	Fatigue
Adattato da: Poirier 2007	

La gestione della maggior parte degli effetti collaterali relativi alla terapia radiante è simile a quella per il trattamento del linfoma sistemico, come descritto nelle **Tabelle 2** e **3**. Le reazioni cutanee alle radiazioni o le dermatiti da radiazione si verificano in quasi tutti i pazienti. La maggior parte dei centri radioterapici è dotata di propri protocolli per la gestione delle aree cutanee irradiate. Alcune raccomandazioni generali per la gestione dei problemi cutanei sono le seguenti:

- effettuare una valutazione routinaria della pelle al basale prima di iniziare il trattamento e almeno una volta a settimana;
- continuare le usuali pratiche di igiene personale durante il trattamento. Detergere l'area interessata con sapone neutro o detergente a pH neutro e acqua e asciugarla tamponando con un asciugamano morbido;
- si possono utilizzare creme o lozioni idratanti, purché la pelle sia intatta;

- proteggere l'area irradiata dal caldo e dal freddo estremi;
- indossare un abbigliamento con vestibilità morbida;
- applicare una protezione solare con SPF 30 (Poirier 2007).

Gestione del paziente sottoposto a trapianto di cellule staminali ematopoietiche

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (hematopoietic stem cell transplant, HCT) è un'opzione di trattamento intensiva per il linfoma, specialmente per i pazienti con malattia aggressiva o malattia recidivante/ ricorrente. La maggior parte dei pazienti sottoposti a HCT ha una risposta al trattamento duratura e buone probabilità di maggiore sopravvivenza. L'HCT richiede chemioterapia con o senza irradiazione dell'intero corpo come parte del condizionamento pre-trapianto e l'uso di immunosoppressori, che contribuiscono tutti ad aumentare il rischio di infezioni. Vi sono due tipi di HCT: trapianto allogenico e trapianto autologo. Nei linfomi, il trapianto autologo è generalmente un'opzione di trattamento più comune rispetto al trapianto allogenico [vedere il Modulo 2 e il Modulo 3 per una spiegazione dettagliata delle raccomandazioni di trattamento].

In aggiunta alle complicanze cliniche del HCT, i pazienti vanno incontro a stressanti sintomi fisici e psicologici come debolezza, fatigue grave, disturbi del sonno, ansia, mancanza di appetito, problemi intestinali e dolore (Cohen 2012; Bevans 2008). I pazienti sottoposti a HCT hanno riferito un rapido deterioramento della QdV e un sostanziale peggioramento della depressione durante l'ospedalizzazione, fenomeni correlati ad ansia e depressione al basale (El-Jawahri 2014). I pazienti possono sentirsi contrariati e spaventati, in caso di fallimento del trapianto, ed esprimere sentimenti di rabbia, tradimento, dolore, depressione e disperazione (Hutt 2018).

Problemi a lungo termine relativi alla salute

Mentre il HCT allogenico può guarire il linfoma sottostante, vi è un alto rischio di complicanze tardive che possono causare deficit funzionali e incidere negativamente sulla QdV. Di conseguenza, le pratiche di screening e di prevenzione per i sopravvissuti a lungo termine dopo HCT sono fortemente raccomandate (vedere Majhail 2012). I piani di cura e gli sforzi educativi devono essere diretti ai bisogni dei singoli pazienti per aiutare loro e le persone che li assistono ad affrontare e gestire meglio gli effetti tardivi del HCT (Valenta 2017).

Supporto e facilitazione del processo decisionale condiviso

Componenti

Il processo decisionale condiviso implica che paziente e medico discutano insieme delle opzioni di gestione e prendano decisioni di comune accordo (Thistlethwaite 2006) basate sulla miglior evidenza disponibile (Härter 2004). Il processo decisionale condiviso è incentrato sulle preferenze e sulle scelte del paziente. Secondo Fraenkel (2007), il processo decisionale condiviso deve includere:

- un adeguato livello di conoscenza della malattia in questione da parte del paziente;
- l'esplicito incoraggiamento alla partecipazione del paziente da parte del medico;
- il riconoscimento delle responsabilità e dei diritti del paziente nel processo decisionale attivo;
- la consapevolezza delle opzioni e delle implicazioni della scelta fatta;
- tempo sufficiente per poter prendere una decisione collettivamente

Il paziente e l'operatore sanitario nel processo decisionale condiviso

Sebbene vi siano scarse prove, è presumibile che un processo decisionale condiviso porti a migliori risultati sanitari poiché i pazienti offrono maggiori informazioni utili, consentendo agli operatori di individuare opzioni cliniche più efficaci. I pazienti possono essere più motivati a seguire le raccomandazioni se hanno avuto un ruolo attivo nelle scelte adottate (Clark 2009). I pazienti possono preferire diversi livelli di partecipazione al processo decisionale sul trattamento oncologico, in relazione a caratteristiche personali come l'età, il sesso, la razza/etnia, il tipo di cancro e i valori e le credenze individuali (Kane 2014). I partner e i caregiver possono aiutare il paziente nella gestione delle informazioni che riceve e il loro coinvolgimento nel processo decisionale può incoraggiare discussioni più frequenti sulle opzioni di trattamento.

Sono state segnalate differenze nel grado di disponibilità degli operatori sanitari a partecipare ai processi di decisione condivisi con i loro pazienti. Un piccolo studio condotto in Germania ha riscontrato una grande varietà negli atteggiamenti e nelle esperienze degli operatori sanitari di oncologia riguardo ai processi decisionali condivisi (Frerichs 2016). Le differenze riguardavano in particolar modo il loro atteggiamento nei confronti del grado di coinvolgimento dei pazienti nel processo decisionale, nonché le loro supposizioni sulle situazioni in cui la condivisione del processo decisionale dovrebbe avere

luogo. In un altro studio, i medici sentivano che un processo decisionale condiviso avrebbe probabilmente portato i pazienti a prendere la decisione sbagliata; in particolare, i pazienti desideravano trattamenti che avrebbero offerto loro la maggiore probabilità di sopravvivenza (Shepherd 2011). Le cure oncologiche spesso si estendono per un lungo periodo di tempo e comprendono molteplici tipi di trattamento, coinvolgendo vari specialisti. I pazienti possono non essere consapevoli dell'influenza che un trattamento può avere sull'altro o della necessità di riconsiderare le decisioni durante il percorso delle cure oncologiche. Alla luce di queste e di altre variabili confondenti che caratterizzano le cure oncologiche, da una revisione della letteratura sul processo decisionale condiviso è emerso che, mentre i pazienti sembrano essere a favore di tale pratica, i medici sono relativamente meno entusiasti e meno propensi ad adottarla come strategia di consultazione (Clark 2009).

Strategie per l'implementazione del processo decisionale condiviso

Un approccio incentrato sul paziente nel processo decisionale condiviso riguardante le cure oncologiche è necessario a causa sia della complessità della cura, sia delle serie implicazioni che le scelte di trattamento del paziente hanno sugli esiti medici e sulla qualità di vita. Va inoltre ricordato che le prove a supporto di molte decisioni nel trattamento del cancro sono limitate o incomplete (Kane 2014). Il personale infermieristico ha un ruolo chiave nell'offrire al paziente consigli e consulenza nel contesto della pratica in cui il processo decisionale condiviso è un'aspettativa crescente (Clark 2009); il loro ruolo è sempre più ampio nel corso di trattamenti prolungati e nella gestione delle malattie a lungo termine, incluse le cure oncologiche. In tale ruolo, essi sono nella posizione adatta per coinvolgere i pazienti nel processo decisionale e assisterli nelle scelte cliniche.

Il processo decisionale condiviso va attentamente preso in considerazione. I pazienti e i caregiver necessitano di informazioni sulla decisione che si sta per prendere e la loro comprensione di tali informazioni deve essere verificata nel corso del processo. Le fasi del processo di decisione condivisa comprendono:

- riconoscere che una decisione può o deve essere presa e invitare il paziente (e il caregiver) a partecipare al processo;
- individuare le possibili linee di azione e le opzioni disponibili;
- esaminare ed elencare i benefici, i rischi e le altre caratteristiche di ciascuna opzione di trattamento fornendo un'informazione equilibrata basata sulla migliore evidenza medica;

- confrontare le opzioni e identificare la scelta "migliore" in base agli obiettivi e alle preoccupazioni del paziente;
- facilitare la riflessione e il processo decisionale facendo sapere al paziente che ha il tempo per riflettere sulle opzioni di trattamento;
- procedere all'autorizzazione della scelta finale;
- implementare la scelta (Kane 2014; Wexler 2012; Whitney 2008).

Sopravvivenza al cancro

La sopravvivenza al cancro inizia nel momento della diagnosi iniziale e comprende l'intera esperienza di vivere con, durante e dopo una diagnosi di cancro. Sebbene siano stati fatti progressi enormi nella terapia multimodale per i linfomi, i sopravvissuti rimangono esposti al rischio di complicanze che possono persistere o svilupparsi anni dopo il completamento della terapia; la conquista di una qualità di vita (QdV) a lungo termine resta per questi pazienti una sfida aperta. Un sondaggio su oltre 900 sopravvissuti al linfoma ha rivelato che, sebbene tale popolazione avesse ottenuto esiti medici eccellenti, riferiva un pesante fardello risultante dagli effetti del trattamento tardivi o a lungo termine, specialmente neuropatia periferica e fatique (Frick 2018).

Poiché il trattamento del linfoma prevede un iter di lunga durata, è importante che i pazienti capiscano e rispettino la necessità di sottoporsi a regolari check-up ed esami medici. Per agire come partecipanti attivi alle cure di follow-up, i pazienti devono sentirsi a proprio agio nell'esprimere preoccupazioni riguardanti la propria condizione di salute presente e futura. Compilare una lista di domande e/o un diario della salute personale può aiutare a ricordare i punti da discutere durante le successive visite di follow-up. La possibilità che il paziente si faccia accompagnare agli appuntamenti medici da un familiare o da un amico è spesso un vantaggio, poiché in molti casi "quattro orecchie" sono meglio di due.

L'auto-gestione (prendere decisioni che implicano esercitare controllo sulla propria salute e il proprio benessere) comporta assumere un ruolo attivo nel gestire la dieta, l'attività fisica e il benessere emotivo. Incoraggiare e offrire supporto ai sopravvissuti di cancro affinché acquisiscano e/o riconquistino la capacità di porsi degli obiettivi per loro significativi può aumentare la fiducia in loro stessi e può aiutarli ad affrontare gli effetti tardivi del linfoma o del suo trattamento, migliorando potenzialmente la loro qualità di vita.

Qualità della vita correlata alla salute

La qualità della vita salute-correlata (QdV-SC) viene comunemente definita come una misura multimensionale di come la malattia e il trattamento influiscano sulla percezione del paziente della propria funzione e benessere complessivi (Cella 1995). In una revisione sistematica della QdV-SC condotta da Roper et al (2009), gli ambiti fisici, psicologici, sociali/funzionali e spirituali della QdV-SC possono risultare compromessi per mesi o anche per anni dopo la conclusione del trattamento. In questa analisi, la fatigue era il problema più comune nella sfera fisica della QdV-SC, con diversi fattori che possono contribuire a questo risultato. La fatigue complessiva, ad esempio, era significativamente maggiore tra i sopravvissuti di 60 anni o più, in confronto ai sopravvissuti più giovani, e i pazienti con un livello di scolarizzazione più basso hanno riferito una fatigue maggiore rispetto a quelli con un livello di istruzione più elevato (Roper 2009). Gli uomini provano livelli di fatigue più alti rispetto alle donne (Norum 1996) e i livelli di energia migliorano più tardi nei pazienti con diagnosi di malattia più avanzata e che ricevono una terapia combinata, rispetto a quelli con malattia iniziale e in monoterapia (Fobair 1986).

In uno studio su pazienti con LNH, i soggetti che eseguivano 150 minuti o più di attività fisica da moderata a vigorosa a settimana hanno riferito una QdV migliore rispetto a quelli che erano sedentari (Bellizzi 2009). Questi autori osservano inoltre che almeno un po' di attività fisica, specialmente nei pazienti che sono a rischio di QdV scarsa come risultato del trattamento, offre un beneficio significativo nella QdV correlata alla salute (Bellizzi 2009).

Gli effetti a lungo termine del trattamento curativo sulla QdV-SC possono essere problematici specialmente per i sopravvissuti di linfoma più giovani, a causa degli effetti di più lunga durata di radioterapia e chemioterapia, specialmente con uso di agenti alchilanti, che aumentano il rischio di tumori maligni secondari e di malattie cardiache (Roper 2009).

Questa analisi ha anche identificato altre alterazioni nella QdV-SC, incluso un minore interesse nell'attività sessuale e perdita della soddisfazione, deficit cognitivi, depressione e ansia sia durante il trattamento che per molti anni dopo il suo completamento (Roper 2009).

Capacità cognitive

I sopravvissuti di cancro spesso usano il termine "confusione da chemio" per descrivere la difficoltà a pensare chiaramente prima, durante e dopo il trattamento oncologico. Gli operatori sanitari, per riferirsi a tale condizione, usano termini come deficit cognitivo correlato al trattamento oncologico, disturbo cognitivo correlato al

cancro o deterioramento cognitivo post-chemioterapia. Le modifiche nelle capacità cognitive possono anche essere dovute alla terapia ormonale, alla radioterapia e alla chirurgia.

Gli effetti della confusione da chemio sono di gravità variabile e possono manifestarsi come difficoltà di concentrazione, di multitasking, di comprensione o di memoria. Per la maggior parte dei pazienti, si tratta di alterazioni a breve termine. Altri pazienti, tuttavia, possono presentare alterazioni mentali differite o a lungo termine.

L'attività fisica, la meditazione, l'uso di un diario giornaliero dettagliato, scrivere dei promemoria ed esercitare la mente con cruciverba o altre attività mentalmente stimolanti, possono aiutare ad affinare le abilità mentali e a gestire la confusione da chemio.

Sfera emotiva

Esiste un'ampia gamma di emozioni, sia negative che positive, che interessano i sopravvissuti di cancro. Alcune di queste sono il sollievo, il senso di gratitudine per essere vivi, la paura che la malattia si ripresenti, la rabbia, il senso di colpa, la depressione, l'ansia e l'isolamento (ASCO 2017). I pazienti vanno incoraggiati a riconoscere questi sentimenti e a parlarne con un membro del personale infermieristico, a un assistente sociale o a un membro dell'équipe sanitaria. L'incapacità di affrontare queste emozioni potrebbe iniziare a influenzare negativamente le attività quotidiane o le relazioni.

Sessualità

Possono verificarsi cambiamenti nella funzionalità sessuale o nel desiderio sessuale come conseguenza del cancro e del trattamento oncologico. I cambiamenti fisici non correlati alla funzione sessuale possono influenzare i sentimenti sulla propria immagine o sulla funzionalità corporea. Un colloquio aperto e onesto su questi sentimenti con il partner o con un counselor, può aiutare il paziente a prenderne atto e ad adattarsi ai cambiamenti che riguardano la vita sessuale e l'intimità.

Strategie per affrontare i cambiamenti nella QdV-SC:

- parlare con l'équipe sanitaria;
- riconoscere le emozioni;
- mantenere abitudini sane, come consumare pasti nutrienti, fare regolare attività fisica, dormire a sufficienza;
- gestire e ridurre lo stress;

- rivedere le vecchie abitudini e le priorità;
- cercare supporto spirituale;
- tenere un diario o un blog;
- esplorare nuovi modi di per migliorare il benessere emotivo.

Fertilità e pianificazione familiare

Alcune combinazioni chemioterapiche (ad es. BEACOPP per il LH) possono causare infertilità immediata e permanente sia negli uomini che nelle donne (NCCN 2020a). La chemioterapia con agenti alchilanti è anch'essa associata all'infertilità, sebbene i rischi per la fertilità vadano considerati per qualunque agente chemioterapico (Corbitt 2018). Al momento della diagnosi va condotta una discussione sugli effetti noti e possibili del trattamento sulla fertilità.

Gli argomenti da considerare per la discussione con le pazienti di sesso femminile includono:

- fornire informazioni sulle opzioni e indirizzare precocemente a uno specialista della fertilità. I tempi per la decisione possono essere stretti poiché il trattamento per il linfoma può iniziare precocemente;
- idealmente, gli ovuli vanno prelevati prima dell'inizio del trattamento. Il costo per la conservazione degli ovuli e/o degli embrioni è spesso proibitivo; potrebbe essere opportuno indirizzare la paziente a un programma di assistenza no-profit;
- la necessità di prendere decisioni sulla futura pianificazione familiare può avere effetti negativi sulla QdV; la paziente può avere bisogno di elaborare la perdita della possibilità di pianificare una maternità in modo naturale (Corbitt 2018).
- Gli argomenti da considerare per la discussione con i pazienti di sesso maschile includono:
- parlare delle opzioni per la crioconservazione dello sperma; valutare il ricorso a un donatore di seme se la crioconservazione non è possibile;
- discutere con il paziente e/o la sua famiglia sulle implicazioni finanziarie del ricorso alla banca del seme:
- lo stress della diagnosi e delle decisioni urgenti sulle questioni della fertilità possono causare un carico eccessivo e compromettere i tentativi di raccolta dello sperma;
- valutare i rischi per la fertilità di qualsiasi agente chemioterapico che sarà utilizzato (Corbitt 2018).

Cure di follow-up

Follow-up post trattamento

Il calendario per il follow-up, dopo che è stato completato il trattamento per i tipi aggressivi di linfoma, va personalizzato in base all'età del paziente, allo stadio della malattia e alla modalità iniziale di trattamento (NCCN 2020a). È raccomandato il follow-up con un oncologo in coordinamento con il medico curante, specialmente durante i primi 5 anni dopo il trattamento, per individuare eventuali recidive. Gli esami fisici vengono generalmente eseguiti più di frequente nel periodo immediatamente successivo alla fine del trattamento e poi distanziati maggiormente negli anni a seguire. Ad esempio, l'anamnesi, l'esame obiettivo e i test di laboratorio, comprensivi di esame emocromocitometrico completo, VES ed esami ematochimici, vanno eseguiti ogni 3 mesi per il primo semestre, ogni 6 mesi fino al quarto anno e una volta all'anno a seguire (Eichenauer 2018).

Il controllo dell'ormone tireostimolante (thyroid stimulating hormone, TSH) va eseguito almeno una volta l'anno se è stata somministrata terapia radiante nell'area del collo.

Vengono spesso eseguiti test minimi di diagnostica per immagini (scansioni TC) del collo, del torace, dell'addome e del bacino a 6, 12 e 24 mesi dopo il completamento del trattamento. Non vi è alcuna prova definitiva che l'esecuzione di PET di routine nei pazienti con remissione completa offra dei vantaggi (NCCN 2020a; Eichenauer 2018; Tilly 2015).

Follow-up a più lungo termine

Sebbene non vi sia un calendario per le cure standard da seguire dopo il trattamento con intento curativo, è importante monitorare il paziente per eventuali recidive durante i primi 5 anni dopo il trattamento. Il follow-up continuativo a lungo termine è necessario anche per individuare gli effetti tardivi della terapia quali i tumori maligni secondari, le malattie cardiovascolari, l'ipotiroidismo e i problemi di fertilità. L'incidenza di questi effetti tardivi aumenta con il follow-up a più lungo termine, anche se il rischio può essere minore con gli attuali regimi di trattamento in confronto a quelli usati in passato.

Tumori maligni secondari

Lo screening per il cancro va effettuato regolarmente, visto il rischio persistentemente maggiore di sviluppare tumori maligni secondari solidi ed ematologici dopo il trattamento. Il follow-up a più lungo termine è importante poiché i tumori maligni secondari e specialmente i tumori solidi, possono svilupparsi anche più di 10 anni dopo la conclusione del trattamento (NCCN 2020a). Sembra esserci un'associazione tra il tipo di trattamento del linfoma e il rischio di tumori maligni secondari. Dati retrospettivi indicano che sia la dimensione del campo della radioterapia, così come la dose e intensità della chemioterapia e in particolare gli agenti alchilanti e l'etoposide, sono correlati all'aumento dell'incidenza dei tumori maligni secondari (Swerdlow 2011). È risultato che un'anamnesi familiare di cancro del colon-retto, del polmone o della mammella fa aumentare il rischio di cancri secondari in confronto ai sopravvissuti senza tale storia familiare (Sud 2017).

Le neoplasie ematologiche e i tumori solidi costituiscono insieme la maggiore causa di mortalità nei sopravvissuti di LH a lungo termine e questi sopravvissuti hanno un rischio 13 volte maggiore di sviluppare un nuovo LNH primario (Shanbhag 2018). Il rischio di carcinoma mammario femminile secondario alla radioterapia è particolarmente elevato in coloro che hanno ricevuto le radiazioni a un'età inferiore ai 30 anni e l'incidenza permane per decenni dopo il completamento della radioterapia (Shanbhag 2018).

Il NCCN (NCCN 2020a) raccomanda di effettuare test di sorveglianza di routine per il cancro della cervice, del colon-retto, dell'endometrio, del polmone e della prostata. Un esame dermatologico annuale può essere particolarmente importante nella popolazione con LH, dato il noto maggiore rischio di contrarre un cancro della pelle dopo la radioterapia (Ng 2014).

Le pazienti donne che erano di età \leq 40 anni al momento dell'irradiazione del torace o delle ascelle, devono sottoporsi a mammografia una volta all'anno a partire da 8-10 anni dopo la radioterapia. Quelle che erano di età \leq 30 anni devono eseguire una RM mammaria in aggiunta alla mammografia (Eichenauer 2018). Queste pazienti vanno incoraggiate a eseguire mensilmente un autoesame del seno.

Malattia cardiovascolare

La malattia cardiovascolare conseguente al trattamento oncologico è la principale causa di morte non correlata al cancro nei sopravvissuti al linfoma di Hodgkin (Gupta 2015). La somministrazione sia di irradiazione mediastinica che di antracicline fa aumentare il rischio di sviluppare malattia cardiaca, che può essere asintomatica. Nei pazienti sintomatici, le manifestazioni cliniche della malattia cardiovascolare, specialmente correlata alla

somministrazione di antracicline, sono le aritmie o la cardiomiopatia, che possono portare ad insufficienza cardiaca congestizia. La cardiotossicità secondaria alla radioterapia può insorgere più di 5-10 anni dopo la conclusione del trattamento, sebbene i sintomi possano essere evidenti in qualunque momento (NCCCN 2020a).

L'ipercolesterolemia e l'ipertensione sono due fattori che contribuiscono all'innalzamento del rischio di malattia cardiovascolare. La raccomandazione è quindi di eseguire un profilo lipidico due volte all'anno, per misurare i livelli di colesterolo totale, di trigliceridi e di colesterolo HDL e LDL e monitorare regolarmente la pressione arteriosa, gestendo in modo aggressivo qualunque fattore di rischio cardiovascolare. Il NCCN (2020a) raccomanda l'esecuzione di un'ecocardiografia da sforzo e/o di un'ecografia carotidea a intervalli di 10 anni dopo la conclusione del trattamento. Vanno inoltre incoraggiate misure aggressive per ridurre i rischi cardiovascolari, incluso l'invito ad adottare una dieta bilanciata, a svolgere attività fisica regolarmente e ad abbandonare l'abitudine al fumo (Lin 2019).

Tossicità polmonare

Le tossicità polmonari possono insorgere in forma acuta o subacuta durante il trattamento (polmoniti indotte da radiazioni o da bleomicina) e possono portare a insufficienza respiratoria cronica. L'irradiazione dell'area mediastinica con dosi superiori a 20 Gy aumenta drasticamente il rischio di un declino della funzionalità polmonare nel tempo (Armenian 2015). La tossicità polmonare da bleomicina (bleomycin-induced pulmonary toxicity, BPT) è ben documentata nei pazienti con LH trattati con regimi di chemioterapia contenente tale sostanza. I fattori di rischio includono l'età più elevata, la dose cumulativa di bleomicina, l'irradiazione dei polmoni e un'anamnesi di malattia polmonare. La BPT ha un effetto sulla sopravvivenza globale di 5 anni, specialmente nei pazienti con età pari o superiore a 40 anni. L'uso di fattori di crescita con la chemioterapia può aumentare l'incidenza della BPT (Andersen 2019).

Ipotiroidismo

Una funzionalità tiroidea alterata viene riscontrata in circa il 50% dei sopravvissuti a lungo termine che hanno ricevuto irradiazione del collo o del mediastino superiore, con il 90% dei pazienti interessati da ipotiroidismo (Ha 2014). La disfunzione tiroidea può insorgere fino a 26 anni dopo il trattamento. Due sono i fattori predittivi del rischio di ipotiroidismo: la dose di radiazioni e la percentuale di ghiandola tiroidea esposta. I segni e i sintomi dell'ipotiroidismo comprendono:

fatigue, aumento di peso, intolleranza al freddo, debolezza, disfunzione cardiaca, difficoltà cognitive, depressione.

Le misure che vanno prese per monitorare l'ipotiroidismo sono il controllo annuale dell'ormone tireostimolante e la tiroxina libera, insieme a un accurato esame obiettivo e a un'attenta analisi dello stato di salute del paziente.

Riferimenti bibliografici

Andersen MD, Kamper P, d'Amore A, et al. The incidence Andersen MD, Kamper P, d'Amore A, et al. The incidence of bleomycin induced lung toxicity is increased in Hodgkin lymphoma patients over 45 years exposed to granulocytecolony stimulating growth factor. Leuk Lymphoma 2019; 60:927–933

Armenian SH, et al. Long-term pulmonary function in survivors of childhood cancer. J Clin Oncol 2015; 33:1592-600

American Society of Clinical Oncology (ASCO). Cancer Survivorship. 2017. Available at: https://www.cancer.net/sites/cancer_net/files/cancer_survivorship.pdf. Accessed September 2020

BC Cancer. Available at: http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual/drug-index. Accessed September 2020

Bellizzi KM, Rowland JH, Arora NK, et al. Physical activity and quality of life in adult survivors of non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2009; 27:960-966

Bevans MF, Mitchell SA, Marden S. The symptom experience in the first 100 days following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Supportive Care in Cancer 2008; 16:1243-1254

Cancer Network. Managing CAR T-cell therapy in patients with hematologic malignancies. Available at: https://www.cancernetwork.com/view/managing-car-t-cell-therapy-patients-hematologic-malignancies. Accessed September 2020

Cella DF. Measuring quality of life in palliative care. Semin Oncol 1995; 22(2Suppl 3):73-81

Clark NM, Nelson BW, Valerio MA, et al. Consideration of shared decision making in nursing: a review of clinicians' perceptions and interventions. Open Nurs J 2009; 3:65-75

Cohen MZ, Rozmus CL, Mendoza TR, et al. Symptoms and quality of life in diverse patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. J Pain Symptom Manag 2012; 44:168-180

Corbitt N, Kendall T. Psychosexual aspects of management of acute leukemia. In: Emadi A and Karp JE (Eds). Acute Leukemia: an illustrated guide to diagnosis and treatment. Springer Publishing Company; New York: 2018; pages 273-278

Derbyshire L, Thain CW. Managing chemotherapy induced anemia with darbepoetin alfa and other erythropoiesis stimulating agents: a nurse's perspective. Nurs: Res Rev 2013; 3:155-162

Eichenauer DA, Aleman BMP, Andre M, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelins for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018; 29(Suppl 4): iv19-iv29

El-Jawahri AR, Traeger LN, Kuzmuk K, et al. Quality of life and mood of patients and family caregivers during hospitalization for hematopoietic stem cell transplantation. Cancer 2014; 121:951–959

Emadi A, Karp JE. Therapy: Tumor Lysis and Cytokine Release Syndromes. In: Emadi A and Karp JE (Eds.): Acute Leukemia: an illustrated guide to diagnosis and treatment. Springer Publishing Company; New York: 2018; pages 116-119

European Oncology Nursing Society (EONS). Peripheral Neuropathy: Improving symptom management in cancer care through evidence based practice. 2012. Available at: http://www.cancernurse.eu/documents/EONSPEPPeripheralNeuropathyEnglish.pdf. Accessed: November 2019

Fobair P, Hoppe RT, Bloom J, et al. Psychosocial problems among survivors of Hodgkin's disease. J Clin Oncol 1986; 4:805-814

Fraenkel L, McGraw S. What are the essential elements to enable patient participation in medical decision-making? J Gen Intern Med 2007; 22:614-619

Frerichs W, Hahlweg P, Müller E, et al. Shared decision-making in oncology—a qualitative analysis of healthcare providers' views on current practice. PLoS One 2016; 11:e0149789. doi:10.1371/journal.pone.0149789

Frick MA, Vachani CC, Hampshire MK, et al. Patient-reported survivorship care practices and late effects after treatment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. JCO Clin Ca Infor 2018; DOI:10.1200/CCI.18.00015

Glaus A, Crow R, Hammond S. A qualitative study to explore the concept of fatigue/tiredness in cancer patients and in healthy individuals. European Journal of Cancer Care 1996 5:8-23

Gupta D, et al. Radiation-induced coronary artery disease: a second survivorship challenge? Future Oncol 2015;11(14):2017-20

Gust J, Taraseviciute A, Turtle CJ. Neurotoxicity associated with CD19-targeted CAR-T cell therapies. CNS Drugs 2018; 32:1091-1101

Ha CS, et al. ACR appropriateness criteria follow-up of Hodgkin lymphoma. J Am Coll Radiol 2014; 11:1026-33.e3

Härter M, Müller H, Dirmaier J, et al. Patient participation and shared decision making in Germany – history, agents and current transfer to practice. Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes 2011; 105:263-270

Hutt D. Engraftment, Graft Failure, and Rejection. In: Kenyon M., Babic A. (Eds) The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses. Springer, Cham, 2018. https://doi.org/10.1007/978-3-319-50026-3_13

Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2016; 374:2419-2429

Johnston MP, Coward DD. Cancer-related fatigue: nursing assessment and management: Increasing awareness of the effect of cancer-related fatigue. Am J Nrsg 2001; 101:19-22

Kane H, Halpern MT, Squiers L, et al. Implementing and evaluating shared decision making in oncology practice. CA Cancer J Clin 2014; 64:377-388

Lin X, Corcoran S. Caring for survivors of Hodgkin lymphoma: an evidence-based review of common late effects of LH treatment. Am J Nurs 2019; 119:32-41

Lymphoma Action. Available at: https://lymphoma-action.org.uk/ask-expert-what-can-i-do-help-my-cancer-related-fatigue. Accessed September 2020

Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2012; 47:337-341

Mayne Pharma. Apo-methotrexate tablet product monograph. Montreal, Quebec; 2003

National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2020a) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hodgkin Lymphoma. Version 2.2020. Downloaded from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Accessed September 2020.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2020b) Clinical Practice Guidelines on B-Cell Lymphomas. Version 1.2020. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default_nojava.aspx. Accessed September 2020

National Comprehensive Cancer Network Guidelines (NCCN 2020c). Cancer-related Fatigue. Version 2.2020. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/fatigue.pdf. Accessed November 2020

National Comprehensive Cancer Network Guidelines (NCCN 2019). Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Accessed November 2019

Ng AK. Current survivorship recommendations for patients with Hodgkin lymphoma: focus on late effects. Blood 2014; 124:3373-3379

Norum J, Wist EA. Quality of life in survivors of Hodgkin's disease. Qual Life Res 1996; 5:367-374

ONS Voice. Nursing considerations for adverse events from CAT T-cell therapy. Available at https://voice.ons.org/news-and-views/nursing-considerations-for-adverse-events-from-car-t-cell-therapy. Accessed September 2020

Poirier P. Factors affecting performance of usual activities during radiation therapy. Oncol Nurs Forum 2007; 34:827-834

Ream E, Richardson A. From theory to practice: designing interventions to reduce fatigue in patients with cancer. Oncol Nurs Forum 1999; 26:1295-303

Roper K, McDermott K, Cooley ME, et al. Health-related quality of life in adults with Hodgkin's disease: the state of the science. Ca Nrsg 2009; 32:E1-E17

Seattle Genetics Inc. ADCETRIS® full prescribing information. Bothell, Washington; January 2012

Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: a review and update on recent progress. CA Cancer J Clin 2018; 68:116-132

Shepherd HL, Butow PN, Tattersall MH. Factors which motivate cancer doctors to involve their patients in reaching treatment decisions. Patient Educ Couns. 2011; 84:229-235.

Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, et al. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. British Journal of Haematology 2011; 154:76-103

Sud A, Thomsen H, Sundquist K, Houlston RS, Hemminki K. Risk of second cancer in Hodgkin lymphoma survivors and influence of family history. J Clin Oncol 2017; 35:1584-1591

Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, et al. Second cancer risk after chemotherapy for Hodgkin's lymphoma: A collaborative British cohort study. J Clin Oncol 2011; 29:4096-4104

Tariman JD, Love G, McCullagh E, Sandifer S. Peripheral neuropathy associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. Clin J Oncol Nurs 2008; 12: 29-36

Thistlethwaite J, Evans R, Tie RN, et al. Shared decision-making and decision aids – a literature review. Aust Fam Physician 2006; 35:537-540

Tilly H, da Silva G, Vitolo U, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015; 26(Suppl 5):v116-v125

Valenta S, De Geest S, Fierz K, et al. Perception of late effects among long-term survivors after haematopoietic stem cell transplantation: Descriptive analysis and validation of the Brief Illness Perception Questionnaire. A sub-study of the PROVIVO study. European Journal of Oncology Nursing 2017; 27:17-27

Wexler R. Six Steps of Shared Decision Making (SDM) for Health Care Providers. Informed Medication Decisions Foundation. Available at: informedmedicaldecisions.org/ wp-content/uploads/2012/02/Six_Steps_SDM_Language. pdf. Accessed September 2020

Whitney SM, Holmes-Rovner M, Grody H et al. Beyond shared decision-making: an expanded typology of medical decisions. Med Decis Making 2008; 28:699-705

I fatti in breve

- La decisione di somministrare o meno una terapia durante la gravidanza è altamente individualizzata e si basa sullo scenario clinico e sui desideri della paziente.
- La somministrazione della chemioterapia durante il primo trimestre di gravidanza è controindicata a causa degli effetti avversi sul feto. La chemioterapia durante il secondo trimestre è probabilmente sicura; rimandare il trattamento al periodo dopo il parto è l'opzione più sicura per madre e figlio, se la situazione lo consente.
- Mentre ci si attende un aumento costante del numero di casi di linfoma nelle persone più anziane, la presenza di comorbilità, malnutrizione e/o compromissione degli stati funzionali influenza la prognosi e le considerazioni sul trattamento, così come il raggiungimento della remissione completa.
- Alla luce delle cardiotossicità associate alla doxorubicina, questo agente va sostituito con farmaci quali gemcitabina, etoposide o una formulazione liposomiale di doxorubicina nei pazienti vulnerabili anziani con comorbilità.
- I regimi più nuovi di terapia antiretrovirale a tre farmaci hanno migliorato la sopravvivenza globale (overall survival, OS) da < 20% a > 80% nei pazienti con linfoma associato all'HIV.
- Il decorso clinico del linfoma associato all'HIV è più aggressivo e la malattia è sia più estesa sia meno sensibile alla chemioterapia rispetto al linfoma in altri pazienti; l'immunodeficienza e la citopenia sono esacerbate dalla somministrazione della chemioterapia e il trattamento aumenta il rischio di infezioni opportunistiche.
- Gli agenti immunosoppressivi utilizzati dopo un trapianto di organo solido o di cellule staminali diminuiscono la quantità e la qualità delle cellule T, rendendole incapaci di produrre citochine essenziali per la distruzione immuno-mediata. Questa alterazione della funzione delle cellule T aumenta il rischio di sviluppare disordini linfoproliferativi post-trapianto (post-transplant lymphoproliferative disorders, PTLD).
- Il trattamento dei PTLD, che può comportare una riduzione delle dosi degli agenti immunosoppressivi e la somministrazione di chemioimmunoterapia, va iniziato appena possibile, dato il rischio di rapida crescita del tumore e di insufficienza multiorgano.

- A. Gestione del linfoma durante la gravidanza
 - a. Considerazioni
 - b. Presentazione clinica del linfoma in gravidanza
 - c. Diagnosi e stadiazione del linfoma in gravidanza
 - d. Considerazioni sul trattamento in gravidanza
 - e. Approcci di trattamento nelle pazienti in gravidanza con linfoma di Hodgkin
 - i. Nuove diagnosi
 - ii. Ricomparsa durante la gravidanza
 - f. Approcci di trattamento nelle pazienti in gravidanza con linfoma non Hodgkin
 - g. Prospettive future
- B. Pazienti anziani con linfoma
 - a. Considerazioni
 - b. Valutazione del paziente
 - i. Valutazione dello stato generale di salute
 - ii. Valutazione della fragilità
 - iii. Valutazione della qualità di vita
 - c. Pazienti anziani con linfoma di Hodgkin
 - i. Approcci di trattamento in pazienti con linfoma di Hodgkin
 - ii. Gestione degli effetti collaterali della malattia e correlati al trattamento
 - d. Pazienti anziani con linfoma non Hodgkin
 - i. Esami preliminari diagnostici e di stadiazione nei pazienti anziani con linfoma diffuso a grandi cellule B
 - ii. Esami preliminari diagnostici e di stadiazione nei pazienti anziani con linfoma a cellule T periferiche
 - iii. Approcci di trattamento nei pazienti anziani con linfoma non Hodgkin
 - 1. Linfoma diffuso a grandi cellule B
 - 2. Linfoma a cellule T periferiche
 - e. Gestione degli effetti collaterali della malattia e correlati al trattamento
- C. Il linfoma nei pazienti con virus dell'immunodeficienza umana acquisita (HIV)
 - a. Considerazioni
 - b. Approcci di trattamento nei pazienti con linfoma associato all'HIV
- D. Disordini linfoproliferativi post-trapianto (PTLD)
 - a. Considerazioni
 - b. Diagnosi e presentazione clinica
 - c. Considerazioni sul trattamento nei PTLD

Riferimenti bibliografici

Gestione del linfoma durante la gravidanza

Considerazioni

Il cancro diagnosticato durante la gravidanza pone delle sfide all'équipe medica e alla paziente. I tumori maligni ematologici sono il secondo tipo di cancro più comune diagnosticato durante la gravidanza, dopo il cancro al seno (Moshe 2017; Van Calsteren 2010). Il linfoma di Hodgkin (LH) e il linfoma non Hodgkin (LNH) rappresentano rispettivamente circa il 6% e il 5% delle diagnosi di cancro durante la gravidanza (Amant 2015). In gravidanza il LH è molto più comune del LNH (Bachanova 2013).

La sfida nel trattamento del linfoma durante la gravidanza consiste nel trovare un equilibrio tra la somministrazione di una terapia efficace per la madre e il contenimento della potenziale tossicità per il feto (Pinnix 2017).

Per la paziente incinta e la sua famiglia, una diagnosi di linfoma solleva particolari dilemmi emotivi ed etici (Moshe 2017). Gli effetti a breve o a lungo termine del trattamento possono avere conseguenze sullo sviluppo fetale e sulla fertilità futura. Di conseguenza, la gestione della donna incinta con linfoma va condotta sotto la guida di un team multidisciplinare che includa uno specialista in medicina fetale e ostetricia e professionisti sanitari competenti nel fornire supporto psicosociale.

Presentazione clinica del linfoma in gravidanza

Le donne incinte con linfoma aggressivo possono presentare una malattia di stadio avanzato, a causa del ritardo nella diagnosi dovuta alle similarità tra i sintomi clinici del linfoma e della gravidanza. Inoltre, la gravidanza stessa può oscurare i sintomi e le evidenze cliniche del linfoma.

Diagnosi e stadiazione del linfoma in gravidanza

Come per gli altri pazienti, è necessario l'esame patologico del/i campione/i bioptico/i linfonodale/i per poter formulare una diagnosi di LH o di LNH (Pinnix 2017). Sia la biopsia linfonodale con ago e quella escissionale, sia la biopsia del midollo osseo sono praticabili e considerate sicure in tutti gli stadi gestazionali (Weisz 2004; Andtbacka 2013). I valori di laboratorio per la velocità di eritrosedimentazione (VES) o la lattato deidrogenasi (lactate dehydrogenase, LDH) possono essere elevate per cause gestazionali e non necessariamente per fattori legati alla malattia. I risultati di alcune analisi sierologiche vanno interpretati con cautela, poiché un innalzamento dei marcatori può dipendere dalla gestazione e non necessariamente da fattori legati alla malattia.

Per quanto riguarda le tecniche di diagnostica per immagini, il principio guida è di limitare la stadiazione radiologica al minimo indispensabile per identificare una malattia che minaccia seriamente il benessere immediato della madre o del bambino (Bachanova 2016). La tomografia computerizzata (TC) e la tomografia a emissione di positroni (positron emission tomography, PET) devono essere evitate, specialmente durante le prime fasi della gestazione, oppure va effettuata una riduzione della dose relativa all'area addomino-pelvica e usata una schermatura addominale per limitare l'esposizione del feto alle radiazioni (Austin 2011). Il pericolo maggiore da radiazioni per il feto si ha nel primo trimestre della gravidanza e con esposizioni superiori a 100 mGy (McCollough 2007). L'ecografia addominale può essere utile per identificare l'estensione e la dimensione del coinvolgimento dei linfonodi retroperitoneali. Se sono necessarie immagini più dettagliate, si può utilizzare la risonanza magnetica (RM) senza l'uso di gadolinio (Bachanova 2016). Qualunque indagine diagnostica con tecniche di imaging deve essere somministrata a dosi minori di 5 cGy al feto; ciascun caso va esaminato individualmente considerando l'esposizione del feto alla radiazione e i rischi stimati ad essa associati (Pinnix 2017).

Considerazioni sul trattamento in gravidanza

Le considerazioni principali che guidano le scelte di trattamento in questa popolazione sono:

- l'età gestazionale del feto al momento della diagnosi;
- lo stadio e l'aggressività della malattia;
- la presenza di sintomi potenzialmente letali (Pinnix 2017).

Con una chemioterapia adeguata e appropriata, i tassi di sopravvivenza delle pazienti incinte con LNH sono simili a quelli del gruppo di controllo non in gravidanza (Pinnix 2017).

L'uso della chemioterapia durante il primo trimestre della gravidanza è considerato pericoloso per il feto; una terapia sistemica somministrata dopo il primo trimestre (se ritardare il trattamento, non compromette gli esiti materni) è probabilmente sicuro e determina esiti materni e fetali accettabili (Pinnix 2016). Nelle pazienti a basso rischio, come quelle con LH di stadio I, II e persino III, e LNH di grado basso, la terapia può essere rimandata fino alla fine del primo trimestre o anche oltre, alle ultime fasi della gravidanza, se la paziente viene strettamente monitorata. Rimandare il trattamento fino a dopo il parto è spesso possibile nelle donne con diagnosi di linfoma formulata durante il terzo trimestre.

La decisione di somministrare o meno la terapia durante la gravidanza è altamente individualizzata e si basa sullo scenario clinico e sui desideri della paziente (Kritharis 2016). Gli obiettivi del trattamento del linfoma durante la gravidanza si concentrano sugli esiti materni, del feto e ostetrici.

Esiti materni: sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da progressione.

Esiti fetali: morte fetale, ricovero in terapia intensiva neonatale, malformazioni e bassa età gestazionale.

Esiti ostetrici: parto pretermine (prima di 37 settimane di gestazione), parto spontaneo pretermine, emorragia post partum, preeclampsia, diabete gestazionale, endometrite e modalità di parto (Kritharis 2016).

Vi sono altre questioni da considerare nel trattamento della donna in gravidanza con linfoma. Innanzitutto, mancano dati farmacocinetici adeguati sugli effetti della chemioterapia in gravidanza. I cambiamenti fisiologici durante la gravidanza possono influire sulla distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione degli agenti chemioterapici somministrati. Infine, poiché la biodistribuzione degli agenti chemioterapici può essere alterata dalla gravidanza, può essere necessario somministrare dosaggi chemioterapeutici più alti per raggiungere livelli ematici ottimali (Moshe 2017).

Non vi sono solide motivazioni per somministrare la terapia radiante come monoterapia durante la gravidanza e, vista l'incertezza riguardante gli effetti a lungo termine delle radiazioni sul feto, vi è un generale consenso sul fatto che la terapia radiante in gravidanza vada evitata (Moshe 2017; Pinnix 2016).

Approcci di trattamento nelle pazienti in gravidanza con linfoma di Hodgkin (LH)

Nuove diagnosi

Il LH è di solito inizialmente diagnosticato allo stesso stadio di malattia che nelle controparti non incinte e gli esiti nelle donne con diagnosi formulata in gravidanza non sembrano essere peggiori rispetto a quelli in donne di pari età (Pinnix 2017).

Sebbene l'ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina) sia il trattamento standard per il LH, a causa del rischio di teratogenicità durante il primo trimestre, la chemioterapia e specialmente la chemioterapia combinata, deve essere evitata (Moshe 2017). Nel primo trimestre di gravidanza la strategia maggiormente raccomandata è di rimandare la chemioterapia combinata con ABVD al secondo trimestre di gravidanza. Le strategie per gestire in sicurezza queste donne fino al secondo trimestre prevedono:

- la somministrazione di steroidi
- vinblastina in monoterapia (Odelia 2017; Bachanova 2013).

Le donne con LH in stadio avanzato diagnosticato in fase iniziale di gravidanza, le cui condizioni richiedano un intervento immediato con cure intensive, devono iniziare la chemioterapia immediatamente ed è fortemente raccomandato che interrompano la gravidanza. Le donne con LH iniziale diagnosticato nel primo trimestre possono essere seguite attentamente per individuare i segni di progressione della malattia e iniziare la chemioterapia nel secondo trimestre.

Le donne con LH diagnosticato nel secondo o terzo trimestre possono essere trattate con ABVD, che è considerato relativamente sicuro in questa popolazione (Azim 2010). Il trattamento con escBEACOPP (dosi intensificate di bleomicina, etoposide, doxorubicina cloridrato [adriamicina], ciclofosfamide, vincristina [Oncovin], procarbazina e prednisone) è considerato troppo tossico per il feto e pertanto, non è raccomandato in gravidanza.

Data l'efficacia della terapia sistemica, la radioterapia e specialmente la monoterapia con radiazioni, non è raccomandata durante la gravidanza. In caso di effetti avversi della malattia, come la sindrome della vena cava superiore o la compressione del midollo spinale, le radiazioni possono essere prese in considerazione con estrema cautela e utilizzando una schermatura per ridurre l'esposizione del feto (Pinnix 2017).

Ricomparsa durante la gravidanza

Nelle donne trattate per linfoma mentre non sono incinte, sembra non esservi maggiore rischio di recidiva associata alla gravidanza dopo il completamento del trattamento (Weibull 2016) e sono pochissimi i casi riportati di donne che vanno incontro a recidiva durante la gravidanza.

Il trattamento standard nelle pazienti non in gravidanza con recidiva della malattia è la chemioterapia a base di platino, seguita da terapia ad alte dosi con trapianto di cellule staminali autologhe. Tuttavia, i dati sulla sicurezza di questi protocolli in gravidanza sono limitati. Per questa ragione, un'opzione per le donne precedentemente trattate per linfoma e che presentano una recidiva in gravidanza è il ritrattamento con ABVD (Moshe 2017). A causa del rischio generalmente più alto di recidive entro i primi 2 o 3 anni dopo la diagnosi, è consigliabile che le donne, se possibile, attendano almeno 2 anni dopo la conclusione della terapia, prima di iniziare una gravidanza (Pinnix 2017).

Approcci di trattamento nelle pazienti in gravidanza con linfoma non Hodgkin (LNH)

Poiché i linfomi non Hodgkin, come il linfoma diffuso a grandi cellule B (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), solitamente insorgono più tardi nella vita, essi raramente si presentano durante una gravidanza e interessano 0,2-0,7 gravidanze ogni 100.000 (NTP 2013). La chemioterapia durante la gravidanza è spesso necessaria nelle donne con DLBCL diagnosticato precocemente, a uno stadio avanzato o di sottotipo aggressivo (Hersey 2020).

Nelle donne incinte con LNH si ricorre spesso alla chemioterapia combinata, utilizzando i regimi standard più comuni per lo specifico sottotipo e stadio del linfoma (Evens 2013). Questi includono le terapie CHOP (ciclofciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone), R-CHOP (rituximab, ciclofciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone) e EPOCH (etoposide, vincristina, doxorubicina, ciclofciclofosfamide e prednisone) somministrate durante il secondo e il terzo trimestre e associate a complicanze materne o danno fetale minimi (Evens 2013). Inoltre, le pazienti con scenari clinici di rischio basso (ad es. LNH indolente, carico tumorale basso, e/o diagnosi in fase di gestazione avanzata) possono rimandare in sicurezza la terapia a dopo il parto (Evens 2013).

Prospettive future

I normali cambiamenti fisiologici che avvengono durante la gravidanza possono influenzare la farmacocinetica e la farmacodinamica degli agenti chemioterapici. Esiste quindi la necessità di studi di farmacocinetica nelle donne in gravidanza che ricevono una chemioterapia. Il sequenziamento del genoma del DNA fetale libero da cellule presente nel plasma materno può essere utile per la diagnosi di cancro nelle pazienti incinte asintomatiche. Questa tecnica potrebbe anche avere implicazioni nell'individuazione precoce dei tumori nelle donne che stanno considerando una gravidanza post-terapia.

Pazienti anziani con linfoma

Considerazioni

Si prevede che il numero di pazienti in età avanzata con tumori maligni ematologici continui ad aumentare, poiché queste patologie sono malattie tipiche degli anziani, con un'età mediana alla diagnosi iniziale > 70 anni per i più comuni sottotipi di linfoma, come il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL). Considerando il lato positivo, il numero di opzioni di trattamento è significativamente aumentato negli ultimi anni, spaziando dalla migliore terapia di supporto al trapianto di cellule staminali ematopoietiche (Buske 2018).

Come prevedibile, la presenza di comorbilità, malnutrizione e/o compromissione degli stati funzionali influenza la prognosi e le considerazioni sul trattamento, così come la possibilità di raggiungere una remissione completa (RC).

Il trattamento deve avere scopo curativo per tutti gli stadi di malattia, prestando attenzione alle tossicità gravi correlate a esso, inclusa la sua mortalità, specialmente nei pazienti fragili. Ad oggi, tuttavia, gli algoritmi di trattamento basati sull'evidenza e le raccomandazioni per i pazienti anziani con linfoma sono rari, anche a causa della scarsità di inclusione dei pazienti anziani negli studi clinici. Il trattamento del paziente anziano con linfoma, perciò, deve basarsi su rischio e prognosi individuali, con algoritmi di trattamento personalizzati e basati sull'integrazione dei modelli idonei all'età, che includano l'aspettativa di vita adattata all'età e la valutazione della condizione del paziente tramite esame geriatrico (Wildiers 2013).

Valutazione del paziente

Valutazione dello stato generale di salute

Secondo le raccomandazioni della European Society for Medical Oncology (ESMO) sul linfoma negli anziani (Buske 2018), la valutazione delle condizioni generali del paziente anziano deve includere:

- il tipo di linfoma, in quanto definisce il potenziale scopo del trattamento;
- il trattamento, in quanto definisce il rischio di tossicità;
- il paziente, in quanto le caratteristiche individuali contribuiscono anch'esse alla tossicità e all'aspettativa di vita (Buske 2018).

Inoltre, queste linee guida raccomandano l'uso di strumenti di valutazione geriatrica per individuare le riduzioni di funzionalità, non rilevate con gli esami di routine, e fornire una previsione della tossicità grave correlata al trattamento e della sopravvivenza globale (OS). Esempi di strumenti di valutazione geriatrica sono il questionario G8 cioè, un semplice strumento di screening, che include sette elementi di valutazione rapida sulla nutrizione, età e scala geriatrica cumulativa di valutazione delle comorbilità (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics, CIRS-G), utile appunto per quantificare le comorbilità stesse. Una definizione precisa dello stato generale di salute basato sui punteggi dei test geriatrici e/o sulle comorbilità rimane difficile da ottenere, a causa delle caratteristiche individuali del paziente e delle tossicità correlate al trattamento (Tabella 1). Prima di iniziare il trattamento deve essere eseguita una valutazione dell'anamnesi pregressa e condotto un esame clinico approfondito, con attenzione specifica alle comorbilità e a qualunque preesistente disfunzione d'organo. Un team multidisciplinare comprendente un oncologo, gli specialisti del caso e i servizi di supporto, può affrontare al meglio le sfide poste dalla gestione dei pazienti anziani.

Tabella 1. Criteri ESMO per la definizione dello stato generale di salute nei pazienti anziani	
Paziente in buone condizioni fisiche (fit)	L'applicazione del trattamento standard, inclusi gli approcci a dosi più alte, non è associata a un aumento del rischio di EA correlati o non correlati al trattamento, in confronto ad un paziente fit giovane.
Paziente vulnerabile	Ad alto rischio di EA correlati o non correlati al trattamento, quando viene somministrato la terapia standard. I pazienti vulnerabili presentano un continuum, a partire da quelli che sono al limite iniziale della condizione di non tollerabilità del trattamento standard a quelli che sono vicini a poter essere considerati malati terminali.
Paziente malato terminale Ha un'aspettativa di vita breve (circa 3 mesi, a causa del linfoma o delle comorbilità) e pertanto non può tra beneficio da alcun trattamento contro il linfoma, ma soltanto dalle migliori terapie di supporto.	
EA = evento avverso; ESMO = European Society for Medical Oncology Fonte: Buske 2018	

Valutazione della fragilità

La valutazione della fragilità è utile ai fini della previsione degli esiti. Qualunque metodo o strumento utilizzato per valutare la fragilità deve misurare diversi ambiti di tale fragilità, incluse le comorbilità, la salute psicologica, l'attuale qualità di vita, il carico di medicinali, la salute fisica, la funzione cognitiva e il supporto sociale (Böll 2019).

Valutazione della qualità di vita

In aggiunta alle decisioni che riguardano l'efficacia del trattamento a fronte della tossicità, nei pazienti anziani va considerato l'equilibrio tra quantità e qualità di vita. Sono stati testati diversi strumenti, che vengono ampiamente usati a questo scopo, inclusi il MOS-SF36, il QLQ-C30 di EORTC (validato in molteplici lingue) e il QLQ-ELD14 (sviluppato per l'uso nei pazienti anziani).

Pazienti anziani con linfoma di Hodgkin (LH)

Si sono avuti esiti clinici accettabili nei pazienti di età tra i 60 e i 70 anni con LH di stadio iniziale, ma scarsi nei pazienti con malattia di stadio avanzato (Bachanova 2016). Gli esiti nei pazienti con più di 70 anni sono particolarmente scarsi, indipendentemente dallo stadio della malattia. Questo è in parte dovuto alle comorbilità, che possono precludere l'uso di trattamenti alle dosi ottimali e/o di agenti chemioterapici con dimostrata efficacia, come la bleomicina o le antracicline.

La scelta della modalità e intensità del trattamento si basa sulla stadiazione iniziale, solitamente effettuata con PET-TC e classificazione in gruppi di rischio (Eichenauer 2018).

Approcci di trattamento in pazienti con linfoma di Hodgkin

Circa un terzo di tutti i pazienti con una prima diagnosi di LH ha un'età superiore a 60 anni (Björkholm 2018). I tassi di sopravvivenza nei pazienti anziani, quelli di età ≥ 60 anni, sono storicamente più bassi di quelli nei pazienti più giovani. Fatto interessante, la biologia della malattia nei pazienti con LH anziani appare differente da quella nei pazienti più giovani, inclusa una maggiore incidenza di istologia a cellularità mista e di malattia correlata all'EBV,

con i pazienti più anziani che spesso presentano una malattia di stadio avanzato.

Negli stadi iniziali e favorevoli (stadi I-II), due cicli di ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina) seguiti da radioterapia della regione coinvolta (involved-field) a 20 Gy, costituisce lo standard di cura accettato a livello internazionale (Engert 2010; Sasse 2017). Questo regime, sebbene sia usato nei pazienti anziani, è associato a tassi elevati di deviazione dal protocollo, a intensità di dose più bassa e a maggiori tossicità gravi, che risultano in una maggiore mortalità associata alla malattia in confronto ai pazienti più giovani (Böll 2013). Dati retrospettivi indicano, tuttavia, una maggiore sopravvivenza con il trattamento combinato rispetto alla monoterapia (Goyal 2016).

Alcuni dei trattamenti alternativi raccomandati dal NCCN (2020a) per questa popolazione sono:

- CHOP (ciclofciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone), 4 cicli + radioterapia involved-field (campo coinvolto) a 30 Gy;
- VEPEMB (vinblastina, ciclofciclofosfamide, prednisolone, procarbazina, etoposide, mitoxantrone e bleomicina) ± radioterapia involved-field a 30 Gy.

Nel LH di stadio iniziale a prognosi sfavorevole, quattro cicli di chemioterapia ABVD seguiti da radioterapia localizzata sono ampiamente riconosciuti come lo standard di cura nei pazienti anziani (Böll 2018).

Per il LH avanzato, 2 cicli di ABVD seguiti da regimi di chemioterapia senza bleomicina (AVD), per ridurre il rischio di tossicità polmonare indotta da essa, rappresentano un'opzione di trattamento per questa popolazione (Böll 2018, Eichenauer 2018).

Altri regimi di trattamento raccomandati dal NCCN (2020a) per la malattia di stadio I-II sfavorevole o di stadio III-IV sono:

- brentuximab vedotin seguito da AVD;
- brentuximab vedotin + dacarbazina (DTIC);
- CHOP (6 cicli) radioterapia involved-field con dose di ± 30 Gy;

- PVAG (prednisone, vinblastina, doxorubicina e gemcitabina) radioterapia involved-field con dose di ± 30 Gy;
- VEPEMB (vinblastina, ciclofciclofosfamide, procarbazina, prednisolone, etoposide, mitoxantrone e bleomicina) (6 cicli) radioterapia involved-field con dose di ± 30 Gy.

Gli esiti nei pazienti anziani con recidiva o con malattia refrattaria sono uniformemente scarsi. Non esistono raccomandazioni di trattamento ampiamente accettate ed è necessario un trattamento personalizzato.

Per i pazienti classificati come fragili, le opzioni di trattamento disponibili sono poche. In questa popolazione, i nuovi agenti non chemioterapici, come il brentuximab vedotin, eventualmente combinato con la dacarbazina, possono offrire benefici senza aumentare il rischio di tossicità correlato alla terapia (Böll 2019).

Gestione degli effetti collaterali della malattia e correlati al trattamento

La tossicità polmonare e specificatamente la tossicità polmonare indotta da bleomicina, è una comune tossicità da trattamento conseguente all'ABVD nei pazienti anziani. Il rischio maggiore di tossicità grave è più probabile nei pazienti anziani con LH che ricevono più di due cicli di bleomicina (Böll 2019; Böll 2016).

Pazienti anziani con linfoma non Hodgkin (LNH)

Esami preliminari diagnostici e di stadiazione nei pazienti anziani con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL)

Mentre il DLBCL è una malattia curabile, il trattamento dei pazienti anziani con DLBCL è insoddisfacente e si osservano percentuali di sopravvivenza globale decrescenti con il crescere dell'età, a causa della presenza di fattori comunemente associati all'età. Questa situazione fisiologica rende difficile la somministrazione di regimi a dosi elevate.

L'iter diagnostico per i pazienti anziani con DLBCL che sono idonei per il trattamento curativo deve seguire le linee guida diagnostiche standard usate nei pazienti più giovani. Gli esami diagnostici includono:

- analisi morfologiche e immunofenotipiche;
- un set minimo di marcatori immunoistochimici;
- il test per il virus di Epstein-Barr (Epstein-Barr virus, EBV) per confermare la possibilità che il DLBCL sia positivo all'EBV;
- esami ematologici e biochimici di routine, inclusa la LDH;

- screening sierologico per l'epatite B e C e per l'HIV;
- stadiazione mediante scansioni PET-TC; imaging con RM se si sospetta un coinvolgimento del sistema nervoso centrale;
- elettrocardiogramma basale ed esame della frazione di eiezione ventricolare sinistra (left ventricular ejection fraction, LVEF) in caso di possibile terapia con antracicline;
- definizione del punteggio di rischio adeguato all'età (Buske 2018).

Esami preliminari diagnostici e di stadiazione nei pazienti anziani con linfoma a cellule T periferiche

L'età mediana dei pazienti che presentano un linfoma a cellule T periferiche è di oltre 60 anni (Buske 2018). Mentre i pazienti più giovani generalmente ricevono un trattamento intensivo più il trapianto, nei pazienti anziani fit lo scopo del trattamento è indurre una risposta completa con la terapia di induzione. Per i pazienti vulnerabili, lo scopo del trattamento è controllare la malattia per mezzo di regimi di trattamento adattati in base ai deficit di organi vitali e alle comorbilità esistenti. Le misure palliative possono essere le più appropriate per offrire una qualità di vita accettabile ai pazienti anziani con malattia terminale.

Procedure diagnostiche:

- biopsia escissionale per confermare l'istologia;
- indagini per la stadiazione, ovvero imaging con TC e PET-TC (più appropriata per gli anziani fit quando si sta valutando un trattamento curativo);
- elettrocardiogramma basale ed esame della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) in caso di possibile terapia con antracicline;

Approcci di trattamento nei pazienti anziani con linfoma non Hodgkin

Linfoma diffuso a grandi cellule B

Ai pazienti fit di età < 80 anni con malattia de novo va somministrata R-CHOP a dose piena come nel trattamento di prima linea: lo scopo del trattamento in questa popolazione deve essere curativo (Buske 2018). Ai pazienti fit di età > 80 anni senza comorbilità va somministrata R-CHOP a dose attenuata. È raccomandato che tutti i pazienti di età superiore a 65 anni ricevano una profilassi con un fattore stimolante le colonie granulocitarie (granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF) poiché l'incidenza più alta di mortalità correlata al trattamento si verifica entro i primi due cicli di trattamento (Böll 2018).

Nei pazienti anziani vulnerabili con comorbilità, specialmente di tipo cardiaco, la doxorubicina va sostituita

con una sua formulazione liposomiale o con farmaci quali gemcitabina, etoposide. Nei casi in cui è evidente un alto carico tumorale, si raccomanda un pre-trattamento con steroidi per ottimizzare il performance status e diminuire il rischio di sindrome da lisi tumorale (tumor lysis syndrome, TLS). La radioterapia mirata ai siti bulky della malattia può essere utile.

Nella malattia recidivante e nei pazienti che sono in buone condizioni generali e hanno un'età < 70 anni, va considerato il trapianto di cellule staminali ematopoietiche combinato con un trattamento di salvataggio appropriato, usando:

- rituximab, desametasone, citarabina ad alta dose e cisplatino (R-DHAP),
- rituximab, etoposide, metilprednisolone, citarabina e cisplatino (R-ESHAP),
- rituximab, gemcitabina, desametasone e cisplatino (R-GDP)
- rituximab, ifosfamide, carboplatino ed etoposide (R-ICE) (Buske 2018).

Per i pazienti con recidiva e non idonei al trapianto, può essere appropriato ricorrere a dosi attenuate di R-DHAP, R-ESHAP o R-ICE, oppure regimi meno intensi, quali rituximab + gemcitabina + oxaliplatino (R-GemOx). Si possono anche prendere in considerazione chemioterapie con agente singolo, come la bendamustina o il pixantrone.

Linfoma a cellule T periferiche

Il regime CHOP è considerato il trattamento di prima linea di elezione per i pazienti anziani con linfoma a cellule T, anche se la remissione può non essere duratura (Buske 2018). Il supporto con fattori della crescita può consentire dosi più alte di chemioterapia. La chemioterapia attenuata seguita da radioterapia localizzata può essere il trattamento adatto per i pazienti che presentano la malattia di stadio iniziale. L'arruolamento negli studi clinici aiuta a fornire ai pazienti le migliori possibilità di ricevere un trattamento all'avanguardia.

A differenza del linfoma a cellule B, il linfoma a cellule T periferiche è caratterizzato da una maggiore incidenza di recidive precoci e di malattia refrattaria. La malattia recidivante/refrattaria rappresenta una prognosi molto sfavorevole nei pazienti anziani e i trattamenti che ne conseguono sono dettati dalle condizioni generali del paziente, che lo rendono idoneo o meno a ricevere un

regime di salvataggio con gemcitabina o agenti contenenti platino. Gli agenti più nuovi, come il brentuximab vedotin in monoterapia, possono essere un'opzione per i pazienti con linfoma a cellule T CD30-positivo e la partecipazione a uno studio clinico può offrire ulteriori alternative. Il trapianto è raramente un'opzione praticabile in questa popolazione.

Il linfoma nei pazienti con virus dell'immunodeficienza umana acquisita (human immunodeficiency virus, HIV)

Considerazioni

Nei pazienti con disregolazione immunitaria indotta dall'HIV, risulta compromesso il controllo immunologico di alcuni oncovirus, quali l'herpesvirus associato al sarcoma di Kaposi (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, KSHV), il virus di Epstein-Barr (EBV), il papilloma virus umano (human papilloma virus, HPV) ad alto rischio, il virus dell'epatite B (hepatitis B virus, HBV), il virus dell'epatite C (hepatitis C virus, HCV) e il poliomavirus delle cellule di Merkel, così come sono compromesse le cellule infettate dal virus e questo permette lo sviluppo del cancro (Yarchoan 2018). Con linfoma che definisce l'AIDS ci si riferisce generalmente al LNH aggressivo a cellule B che insorge nei pazienti affetti da infezione da HIV.

La presenza dell'HIV aumenta anche il rischio di sviluppare un LH classico, che non è una malattia che definisce l'AIDS. Nel LH associato all'HIV, il tipo istologico a cellularità mista è il più comune, le cellule di Reed-Sternberg sono generalmente infettate dall'EBV e il microambiente tumorale ha caratteristiche uniche. Il LH associato all'HIV compare solitamente in età più avanzata e i pazienti presentano spesso sintomi B, coinvolgimento d'organo e presentazioni inusuali, come la malattia esclusivamente ossea (Tabella 2) (Yarchoan 2018). Esso si presenta in modalità aggressiva, spesso con coinvolgimento extranodale o del midollo osseo.

Sebbene l'incidenza del LH sia 10 volte maggiore nei pazienti con HIV rispetto alla popolazione generale, è noto che un migliore trattamento del virus avrebbe come conseguenza la diminuzione dell'incidenza stessa (Bachanova 2016, Shanbhag 2018).

Tabella 2. Esempi di disordini linfoproliferativi altamente associati all'infezione da HIV			
Tipo di linfoma	Principali risultati diagnostici immunoistochimici e molecolari	Caratteristiche specifiche dei pazienti con HIV	
Linfoma di Hodgkin classico	Spesso EBV-positivo, cellule di Reed-Sternberg	Malattia extranodale spesso presente nei pazienti con HIV, inclusi casi di malattia esclusivamente ossea; età mediana più alta rispetto a quella del LH nella popolazione generale	
Linfoma diffuso a grandi cellule B	CD20-positivo, può presentare traslocazione di c-Myc	Il linfoma più comune nei pazienti con HIV; può presentare coinvolgimento del SNC	
EBV = virus di Epstein-Barr (Epstein-Barr virus); LH = linfoma di Hodgkin; SNC = sistema nervoso centrale. Adattato da: Yarchoan 2018			

La stadiazione del linfoma associato all'HIV deve includere la valutazione del coinvolgimento del SNC. L'analisi

citologica del fluido cerebrospinale (cerebrospinal fluid, CSF) può essere associata a un elevato tasso di risultati falsi negativi; di conseguenza, l'analisi del CSF con citometria a flusso è utile nella valutazione del coinvolgimento leptomeningeo.

La sopravvivenza globale per i pazienti con linfoma associato all'HIV è passata da < 20%, prima dei regimi di terapia antiretrovirale a tre farmaci, a > 80% al momento attuale. Esiti di sopravvivenza simili a quelli della popolazione generale sono stati riscontrati nei pazienti con linfoma associato all'HIV quando tali pazienti sono trattati con regimi a dose piena appropriati per il particolare tipo istologico di linfoma. Il trapianto di cellule ematopoietiche è praticabile nei pazienti con HIV, con esiti di sopravvivenza simili a quelli riscontrati nella popolazione generale (Alvarnas 2016).

Poiché i tumori associati all'HIV sono causati per la maggior parte da virus oncogeni o da altri agenti esogeni, essi sono potenzialmente prevenibili. La diagnosi precoce e il trattamento dell'HIV con terapia antiretrovirale a tre farmaci gioca un ruolo essenziale nel minimizzare il rischio di sviluppare tumori maligni associati all'HIV.

La presentazione clinica del linfoma associato all'AIDS è molto diversa da quella osservabile nei pazienti con linfoma non infetti da HIV. Gli individui infetti da HIV con linfoma aggressivo presentano solitamente una malattia di stadio avanzato, che spesso è extranodale. Alcuni siti extranodali comuni sono:

- midollo osseo,
- fegato,
- meningi,
- tratto gastrointestinale.

Siti di malattia insoliti sono:

- ano.
- cuore,
- dotto biliare,
- gengiva,
- muscoli.

Approcci di trattamento nei pazienti con linfoma associato all'HIV

Nei pazienti con linfoma associato all'HIV, il decorso clinico è più aggressivo e la malattia è sia più estesa, sia meno sensibile alla chemioterapia rispetto al linfoma in altri pazienti. L'immunodeficienza e la citopenia, comuni al momento della presentazione iniziale, sono esacerbate dalla somministrazione della chemioterapia. Il trattamento del linfoma aumenta il rischio di infezioni opportunistiche, che compromettono ulteriormente la somministrazione di un trattamento adeguato.

Trattare i pazienti con linfoma associato all'AIDS è difficoltoso, data la necessità di integrare una terapia appropriata per lo stadio e il tipo istologico della malattia con le limitazioni imposte dall'infezione da HIV. In aggiunta al trattamento oncologico, una strategia terapeutica ottimale include le seguenti componenti:

- terapia antiretrovirale altamente attiva,
- profilassi per le infezioni opportunistiche,
- rapido riconoscimento e trattamento delle infezioni.

La gestione dei pazienti con HIV e linfoma è impegnativa per molti motivi (Figura 1). I pazienti positivi all'HIV e con sottostante immunodeficienza hanno scarse riserve midollari, il che compromette l'utilizzo di farmaci all'intensità di dose ottimale. Il rischio di infezione può anche portare a una diminuzione nella dose dei farmaci. Infine, la chemioterapia stessa compromette il sistema immunitario e aumenta la probabilità di infezioni opportunistiche.

Problematiche

- sottostante sindrome da HIV
- funzione immunitaria compromessa
- interazioni farmacologiche multiple
- età avanzata del paziente alla diagnosi

Adattato da: Bachanova 2016

Figura 1. Problematiche nel trattamento dei pazienti con linfoma associato all'HIV

Castillo e colleghi (2015) hanno utilizzato ABVD più una terapia antiretrovirale combinata per trattare i pazienti con LH classico di stadio avanzato associato all'HIV e hanno ottenuto tassi di sopravvivenza libera da progressione a 5 anni e di sopravvivenza globale rispettivamente del 69% e del 78%. Percentuali molto buone di remissione completa e di sopravvivenza libera da progressione a 2 anni sono state riportate con BEACOPP (bleomicina, etoposide, doxorubicina, ciclofciclofosfamide, vincristina, procarbazina e prednisone) combinata con radiazione involved-field nei pazienti con LH associato all'HIV (Hentrich 2012). In questi pazienti, le infezioni opportunistiche sono il più delle volte la causa di mortalità (Berenguer 2008; Tanaka 2007). Mentre la prognosi per questa popolazione è migliorata, i tassi di guarigione rimangono più bassi di quelli raggiunti dai pazienti senza infezione da HIV (Bachanova 2016).

Nei pazienti con HIV e DLBCL, sia i regimi R-CHOP (rituximab più ciclofciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone) che EPOCH a dosi adattate (etoposide, prednisone, vincristina e doxorubicina) con ritixumab (R-EPOCH), sono stati utilizzati per ottenere una remissione efficace (Hunter 2017).

La gestione complessiva dei pazienti con HIV e linfoma richiede la collaborazione tra diversi membri di un team multidisciplinare. Si raccomanda che l'équipe terapeutica comprenda specialisti in ematologia/oncologia, in HIV e specialisti dei singoli organi, inclusi professionisti sanitari nei settori delle malattie infettive, gastroenterologia ed epatologia, neurologia e psichiatria/gestione delle dipendenze (Bachanova 2016).

Disordini linfoproliferativi posttrapianto (PTLD)

Considerazioni

I disordini linfoproliferativi post-trapianto (PTLD) sono un gruppo eterogeneo di linfomi che costituiscono una delle complicanze più serie del trapianto di organo solido o del trapianto allogenico di cellule ematopoietiche e sono in gran parte dovuti al virus di Epstein-Barr (EBV) (DeStefano 2018). I PTLD dopo un trapianto di organo solido hanno spesso origine nel ricevente, mentre i PTLD dopo trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (allogeneic hematopoietic stem cell transplant, HSCT) sono solitamente di origine del donatore (NCCN 2020b).

L'insuccesso del sistema immunitario nell'attivare una risposta immunitaria citotossica contro i PTLD è multifattoriale e comprende meccanismi iatrogeni e fisiologici (DeStefano 2018). Gli agenti immunosoppressivi diminuiscono la quantità e la qualità delle cellule T, rendendole incapaci di produrre citochine essenziali per la distruzione immuno-mediata.

L'incidenza di PTLD associati sia a organo solido che a HSCT (trapianto di cellule staminali ematopoietiche) varia da circa lo 0,1% al 20% e aumenta in rapporto al numero di fattori di rischio presenti (Tabella 3). I PTLD dopo trapianto di organo solido variano anche in base al tipo di organo trapiantato, mentre quelli dopo HCT allogenico variano in base al grado di corrispondenza dell'antigene leucocitario umano (human leucocyte antigen, HLA) e della necessità di un protocollo di deplezione delle cellule T prima del trapianto. La presenza di disordini linfoproliferativi indolenti pre-trapianto non sembra aumentare il rischio di PTLD (Strati 2016).

Tabella 3. Fattori di rischio per lo sviluppo di PTLD			
Dopo trapianto di organo solido	Dopo trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT)		
Non corrispondenza sierologica per l'EBV (ricevente negativo, donatore positivo). Tipo di organo trapiantato (massimo rischio per trapianti multiorgano, di intestino, di polmone, di cuore/polmone). Intensità dell'immunosoppressione indotta/tipo di immunosoppressione. Uso di GAT o mAb anti-CD3, inibizione della calcineurina con tacrolimus come terapia immunosoppressiva primaria. Uso di azatioprina e di nuovi agenti (belatacept). CMV attivo.	Allotrapianti estranei o con HLA non corrispondente. Uso di GAT o anticorpi monoclonali anti-CD3 per prevenire o trattare la GvHD. Deplezione delle cellule T dell'allotrapianto. Condizionamento di intensità ridotta. Secondo trapianto.		

CMV = citomegalovirus, EBV = virus di Epstein-Barr; GAT = globulina antitimocitaria; GVHD = malattia da trapianto contro l'ospite (graft versus host disease); mAb = anticorpi monoclonali (monoclonal antibodies). Fonte: NCCN 2020b; DeStefano 2018

Diagnosi e presentazione clinica

La presentazione clinica dei PTLD è caratterizzata da un'alta incidenza di malattia extranodale, che può coinvolgere il tratto gastrointestinale, l'allotrapianto solido e il sistema nervoso centrale. L'esame istopatologico e un'adeguata immunofenotipizzazione sono essenziali per porre la diagnosi.

L'iter diagnostico deve includere: esame obiettivo, valutazione del performance status, valutazioni di laboratorio (CBC, pannello metabolico, misurazione dei livelli sierici di LDH), eventuale valutazione del midollo osseo, informazioni sul trattamento immunosoppressivo ricevuto e sul decorso del trapianto. Gli esami di imaging raccomandati sono la TC del torace/addome/bacino e/o la scansione PET/TC dell'intero corpo. Deve essere valutata la condizione cardiaca e vanno eseguiti i test per il virus dell'epatite B (HBV) e per l'EBV. La diagnosi differenziale di PTLD comporta l'esclusione di infezione acuta, malattia da trapianto contro l'ospite, rigetto del trapianto o recidiva della malattia (DeStefano 2018).

Considerazioni sul trattamento nei PTLD

Il trattamento dipenderà dal sottotipo istologico della malattia (sono stati individuati 6 sottotipi) e deve essere individualizzato (NCCN 2020b). I PTLD sono relativamente rari, perciò è disponibile scarsa evidenza clinica sul trattamento ottimale e di conseguenza è fortemente raccomandata la partecipazione a uno studio clinico. Lo scopo del trattamento è quello di stimolare il meccanismo dell'uccisione diretta o immunomediata dei linfociti trasformati (DeStefano 2018). Il trattamento deve iniziare appena possibile, dato il rischio di rapida crescita del tumore e di insufficienza multiorgano. È vivamente consigliato il coinvolgimento di un team multidisciplinare nella scelta e nell'implementazione del trattamento.

Il trattamento standard dei PTLD correlati a trapianto di organo solido e dei PTLD correlati a HSCT è illustrato nella **Figura 2**. La riduzione dell'immunosoppressione spesso non è praticabile con i PTLD correlati a HSCT, a causa del rischio di malattia da trapianto contro l'ospite e di rigetto del trapianto.

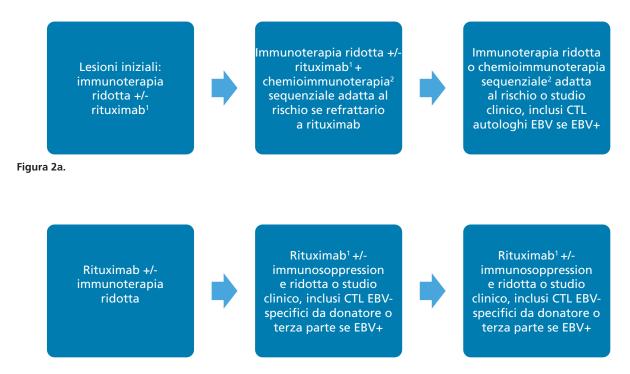


Figura 2b.

Figura 2.Raccomandazioni di trattamento dei PTLD correlati a trapianto di organo solido (a) e dei PTLD correlati a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (b) 'Il rituximab va usato solo per PTLD CD20-positivi; ² R-CHOP. La partecipazione a una sperimentazione clinica è raccomandata per tutti i pazienti con PTLD. CTL = linfociti T citotossici (cytotoxic T-lymphocytes); EBV = virus di Epstein-Barr; EBV+ = positività al virus di Epstein-Barr. Adattato da: DeStefano 2018

Il ritrapianto dopo una diagnosi e trattamento di PTLD è possibile in determinati pazienti con PTLD dopo trapianto di organo solido. Si raccomanda un'attesa di almeno un anno dal trattamento dei PTLD al ritrapianto.

La terapia di supporto per questa popolazione include misure di profilassi per prevenire la sindrome da lisi tumorale, profilassi per le infezioni e supporto con fattori di crescita mieloidi per i pazienti che ricevono chemioterapia (DeStefano 2018).

Riferimenti bibliografici

Alvarnas JC, Le Rademacher J, Want Y, et al. Autologous hematopoietic cell transplantation for HIV-related lymphoma: results of the BMT CTN 0803/AMC 071 trial. Blood 2016; 128:1050-1058

Amant F, Vandenbroucke T, Verheecke M, et al. Pediatric outcome after maternal cancer diagnosed during pregnancy. N Engl J Med 2015; 373:1824-1834

Andtbacka RH, Donaldson MR, Bowles TL, et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma in pregnant women. Ann Surg Oncol. 2013; 20:689-696

Austin LM, Frush DP. Compendium of national guidelines for imaging the pregnant patient. Am J Roentgenol 2011; 197:W737-W746

Azim HA Jr, Pavlidis N, Peccatori FA. Treatment of the pregnant mother with cancer: a systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part II: Hematological tumors. Cancer Treat Rev 2010; 36:110-121

Bachanova V, Connors JM. Hodgkin lymphoma in the elderly pregnant and HIV-infected. Semin Hematol 2016; 53:203-208

Bachanova V, Connors JM. Hodgkin lymphoma in pregnancy. Curr Hematol Malig Rep 2013; 8:211-217

Berenguer J, Miralles P, Ribera JM, et al. Characteristics and outcome of AIDS-related Hodgkin lymphoma before and after the introduction of highly active antiretroviral therapy. J Acquir Immune Defic Syndr 2008; 47:422–428

Björkholm M, Weibull CE, Eloranta S, et al. Greater attention should be paid to developing therapies for elderly patients with Hodgkin lymphoma – a population-based study from Sweden. Eur J Haemat 2018; 101:106-114

Böll B, Görgen H. The treatment of older Hodgkin lymphoma patients. Br J Haem 2019; 184:82-92

Böll B, Görgen H, Behringer K, et al. Bleomycin in older early-stage favorable Hodgkin lymphoma patients: analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD10 and HD13 trials. Blood 2016; 127:2189-2192

Böll B, Görgen H, Fuchs M, et al. ABVD in older patients with early-stage Hodgkin lymphoma treated within the German Hodgkin Study Group HD10 and HD11 trials. J Clin Oncol 2013; 1522-1529

Buske C, Hutchings M, Ladetto M, et al. ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for the clinical management of the elderly patient with malignant lymphoma. Annals of Oncol 2018; 29:544-562

Castillo JJ, Bower M, Bruhlmann J, et al. Prognostic factors for advanced-stage human immunodeficiency virus-associated classical Hodgkin lymphoma treated with doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus combined antiretroviral therapy: a multi-institutional retrospective study. Cancer. 2015; 121:423–31

Eichenaur DA, Aleman BMP, Andre M, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelins for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018; 29(Suppl 4):iv19-iv29

Engert A, Plütschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2010; 363:640-652

Evens AM, Advani R, Press OW, et al. Lymphoma occurring during pregnancy: antenatal therapy, complications and maternal survival in a multicenter analysis. J Clin Oncol 2013; 31:4132-4139

Goyal G, Kanmanthareddy A, Go RS, et al. Treatment trends and outcomes in early-stage Hodgkin lymphoma in elderly: A national Cancer Data Base analysis. J Clin Onc 2016; 34:7536

Hentrich M, Berger M, Wyen C, et al. Stage-adapted treatment of HIV-associated Hodgkin lymphoma: results of a prospective multicenter study. J Clin Oncol. 2012; 30:4117-23

Hersey AE, Giglio P, Kurt H, et al. Diffuse large B-cell lymphoma during third-trimester pregnancy and lactation. Obstet Gynecol 2020; 135:383-386

Hunter NB, Vogt S, Ambinder RF. Treatment of HIV-associated lymphomas: the latest approaches for optimizing outcomes. Available at: https://www.cancernetwork.com/view/treatment-hiv-associated-lymphomas-latest-approaches-optimizing-outcomes. Accessed August 2020

Kritharis, A, Walsh WP, Evens AM. Managing Lymphoma during Pregnancy, Chapter 14. In: Managing Cancer during Pregnancy. Ed. HA Azim Jr. Springer International Publishing Switzerland 2016

Lancet Haematology 2019; 6:e551-e561

McCollough CH, Schueler BA, Atwell TD, et al. Radiation exposure and pregnancy: when should we be concerned? Radiographics 2007; 27:909-917

Moshe Y, Bentur OS, Lishner M, Avivi I. The management of Hodgkin lymphomas in pregnancies. Eur J Haematol 2017; 99:385-391

National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2020a) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hodgkin Lymphoma. Version 2.2020. Downloaded from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Accessed September 2020.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2020b) Clinical Practice Guidelines on B-Cell Lymphomas. Version 1.2020. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default_nojava.aspx. Accessed September 2020

National Toxicology Program. NTP monograph: developmental effects and pregnancy outcomes associated with cancer chemotherapy use during pregnancy. NTP Monogr 2013: i–214

Odelia A, Erel J, Chava P, et al. Continuing dilemmas in the management of lymphoma during pregnancy: review of a 10-point case based questionnaire. Int J Clin Oncol. 2017; 22:190-199

Pinnix CC, Andraos TY, Milgrom S, Fanale MA. The management of lymphoma in the setting of pregnancy. Curr Hematol Malig Rep 2017; 12:251-256

Pinnix CC, Osborne EM, Chihara D, et al. Maternal and fetal outcomes after therapy for Hodgkin or non-Hodgkin lymphoma diagnosed during pregnancy. JAMA Oncol 2016; 2:1065-1069

Sasse S, Bröckelmann PJ, Goergen H, et al. Long-term follow-up of contemporary treatment in early-stage Hodgkin lymphoma: updated analyses of the German Hodgkin Study Group HD7, HD8, HD10, and HD11 trials. J Clin Oncol 2017; 35:1999-2007

Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: a review and update on recent progress. CA Cancer J Clin 2018; 68:116-132

Strati P, Gharaibeh KA, Leung N, et al. Solid organ transplant in individuals with monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukaemia. Br Journal Haemat 2016; 174:162-165 DeStefano CB, Desai SH, Shenoy AG, et al. Management of post-transplant lymphoproliferative disorders. Br Soc Haemat 2018; 182:330-343

Tanaka PY, Pessoa VP Jr, Pracchia LF, Buccheri V, Chamone DA, Calore EE. Hodgkin lymphoma among patients infected with HIV in post-HAART era. Clin Lymphoma Myeloma. 2007; 7:364–368

Van Calsteren K, Heyns L, Smet F, et al. Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. J Clin Oncol 2010; 28:683-689

Weibull CE, Eloranta S, Smedby KE, et al. Pregnancy and the risk of relapse in patients diagnosed with Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol 2016; 34:337-344

Weisz B, Meirow D, Schiff E, Lishner M. Impact and treatment of cancer during pregnancy. Expert Rev Anticancer Ther 2004; 4:889-902

Wildiers H, Mauer M, Pallis A, et al. End points and trial design in geriatric oncology research: a joint European organisation for research and treatment of cancer–Alliance for Clinical Trials in Oncology–International Society Of Geriatric Oncology position article. J Clin Oncol 2013; 31: 3711–3718

Yarchoan R, Uldrick TS. HIV-associated cancers and related diseases. N Engl J Med 2018; 378:1029-1041

Glossario dei termini*

Termine	Definizione Definizione
Agente stimolante l'eritropoiesi	Farmaco che stimola il midollo osseo a produrre globuli rossi (eritrociti).
Alopecia	L'assenza o la perdita di capelli o peli in aree del corpo dove sono solitamente presenti. L'alopecia può essere un effetto collaterale della chemioterapia e della radioterapia.
Anemia	Condizione patologica in cui i livelli di emoglobina, e solitamente il numero di globuli rossi (eritrociti), sono inferiori ai valori normali.
Anticorpo monoclonale	Tipo di proteina creata in laboratorio, che ha la capacità di legarsi a certe sostanze nel corpo; sviluppata per legarsi a una sola sostanza.
Antigene chimerico (cellule CAR-T)	Questa terapia si basa sulla manipolazione genetica delle cellule T del paziente per generare una risposta contro l'antigene della superficie della cellula leucemica, solitamente l'antigene CD19.
Antigene leucocitario umano (human leucocyte antigen, HLA)	Un complesso di geni che codifica per le proteine del complesso maggiore di istocompatibilità (major histocompatibility complex, MHC) negli esseri umani. Queste proteine della superficie cellulare sono responsabili della regolazione del sistema immunitario.
Azotemia	Livelli ematici di urea, o di altri composti contenenti azoto, superiori alla norma. Si valuta tramite i valori sierici di azoto ureico ematico (blood urea nitrogen, BUN).
Caratterizzazione genomica / Profilazione genetica	Metodo di laboratorio usato per la valutazione dei geni e del modo in cui essi interagiscono tra loro e con l'ambiente. Può essere utile per identificare la predisposizione genetica allo sviluppo di alcune malattie, oppure la risposta a un trattamento.
Cariotipo	Analisi dei cromosomi delle cellule leucemiche.
Cellula linfoide	Qualsiasi cellula responsabile della produzione dell'immunità mediata da cellule o da anticorpi e comprendente i linfociti, i linfoblasti e le plasmacellule.
Cellule natural killer	Linfociti capaci di legarsi a certe cellule tumorali o infettate da virus, senza la stimolazione degli antigeni, distruggendole tramite l'inserimento di granuli contenenti perforina.
Cellule neoplastiche	Cellule cancerose/maligne.
Cellule progenitrici	Cellule biologiche che, come le cellule staminali, hanno la tendenza a differenziarsi in specifici tipi di cellule, ma sono già più specifiche rispetto alle cellule staminali e sono spinte a differenziarsi nelle loro cellule "bersaglio".
Cellule staminali ematopoietiche	Le cellule staminali che danno origine ad altre cellule ematiche, in un processo chiamato ematopoiesi.
Cistite da radiazione	Infiammazione del rivestimento della vescica, causata dalla radioterapia del bacino, vescica inclusa. I sintomi possono scomparire dopo l'interruzione della terapia.
Citochimica	La biochimica delle cellule, specialmente quella delle macromolecole responsabili della struttura e della funzione delle cellule; descrive anche un processo di identificazione del contenuto biochimico delle cellule.
Citogenetica	Lo studio della struttura e della funzione dei cromosomi.
Citometria a flusso	Tecnica di laboratorio usata per individuare, identificare e contare specifiche cellule in base alle caratteristiche fisiche e/o a marcatori chiamati antigeni, presenti sulla superficie cellulare o all'interno delle cellule, che sono unici per quel tipo di cellula.
Citomorfologia	La morfologia (forma) delle cellule.
Coagulazione intravascolare disseminata (CID)	Condizione in cui si formano piccoli coaguli di sangue nel flusso sanguigno, che ostruiscono i piccoli vasi. L'aumentata coagulazione fa diminuire le piastrine e i fattori della coagulazione necessari per controllare le emorragie; porta a eccessivo sanguinamento.

Termine	Definizione
Dermatite da radiazione	Malattia della pelle che spesso compare come effetto collaterale della radioterapia. Rende la pelle dolente, arrossata, pruriginosa e con formazione di vesciche.
Esosomi	Vescicole extracellulari che sono rilasciate dalle cellule dopo la fusione di un compartimento endocitico intermedio, il corpo multivescicolare, con la membrana plasmatica. Questo libera vescicole intraluminali nell'ambiente extracellulare e le vescicole così rilasciate sono gli esosomi. Gli esosomi che derivano dalle cellule cancerose possono essere potenti mediatori che promuovono la sopravvivenza delle cellule tumorali e le metastasi.
Extravasazione di composti vescicanti	La fuoriuscita di determinati farmaci detti vescicanti che passano da una vena al tessuto circostante, causando la formazione di vesciche e altri danni al tessuto, anche gravi, che possono portare alla necrosi del tessuto stesso.
Fatigue	Estrema stanchezza nonostante una sufficiente quantità di sonno; interferisce con l'abilità di svolgere le attività quotidiane.
Fattore stimolante le colonie granulocitarie (granulocyte colony- stimulating factor, G-CSF)	Glicoproteine che promuovono la produzione di globuli bianchi (principalmente granulociti come i neutrofili) in risposta a un'infezione; stimola le cellule staminali del midollo osseo a produrre più globuli bianchi di un particolare tipo.
Fenotipo	L'insieme di caratteristiche osservabili di un individuo risultanti dall'interazione del suo genotipo con l'ambiente.
Gene oncosoppressore	Gene che caratterizza le proteine che sono in grado di sopprimere le cellule tumorali e aiutare a controllare la crescita cellulare. Le mutazioni (modifiche del DNA) nei geni oncosoppressori possono portare a sviluppare un cancro. Chiamato anche "antigene".
Genoma/Genomica	Studio della sequenza completa del DNA.
Ibridazione fluorescente in situ (fluorescent in situ hybridization, FISH)	Test che utilizza traccianti fluorescenti che si legano a specifici geni o parti di cromosomi particolari. La FISH identifica la maggior parte delle mutazioni cromosomiche (come le traslocazioni) che sono visibili al microscopio nei test citogenetici standard, così come alcune alterazioni che sono troppo piccole per essere rilevate dai normali test citogenetici. Può essere usata sul sangue periferico o sul midollo osseo oppure sui tessuti, come i campioni prelevati dai linfonodi.
Immunofenotipizzazione	La classificazione delle cellule cancerose secondo le sostanze (antigeni) presenti sulla superficie. Le cellule leucemiche possono avere diversi antigeni a seconda del tipo di cellula in cui la leucemia ha avuto origine e del grado di maturità della cellula.
Immunoistochimica	Metodo di laboratorio che usa gli anticorpi per verificare la presenza di alcuni antigeni in un campione di tessuto. Gli anticorpi sono solitamente legati a un enzima o a un colorante fluorescente. Dopo che gli anticorpi si sono legati all'antigene, l'enzima o il colorante si attiva e l'antigene può essere visto al microscopio. Si usa per diagnosticare o differenziare diversi tipi di cancro.
Immunosoppressione	Soppressione del sistema immunitario e dell'abilità di combattere le infezioni e altre malattie.
Lesioni miliari	Innumerevoli piccoli noduli polmonari, grandi 1-4 mm, sparsi nei polmoni.
Leucocita	Cellula del sangue prodotta nel midollo osseo e presente nel sangue periferico e nel tessuto linfoide. Ne esistono diversi tipi, quali i granulociti, i monociti e i linfociti.
Leucocitosi	Aumento del numero di globuli bianchi nel sangue, specialmente nel corso di un'infezione.
Leucopenia	Diminuzione del numero di leucociti, che sono la principale difesa del corpo contro le infezioni.

80 Il linfoma negli adulti

Termine	Definizione
Linfedema	Condizione in cui si forma un accumulo di liquido linfatico nei tessuti, che causa gonfiore. Può verificarsi in un braccio o in una gamba dove i vasi linfatici sono ostruiti o danneggiati o sono stati rimossi chirurgicamente.
Linfoblasto	Linfocita vergine modificato, con morfologia cellulare alterata. Si riferisce alle cellule immature, che tipicamente si differenziano per formare linfociti maturi. Nella leucemia linfoblastica acuta (LLA), questo termine si riferisce alle cellule leucemiche maligne, precorritrici dei linfociti che si moltiplicano in modo incontrollabile.
Macrofago	Tipo di globulo bianco che circonda e uccide i microorganismi, rimuove le cellule morte e stimola l'azione di altre cellule del sistema immunitario.
Malattia che definisce l'AIDS	Alcune malattie gravi e potenzialmente pericolose per la vita che insorgono nelle persone positive all'HIV sono definite "malattie che definiscono l'AIDS". Quando una persona contrae una di queste malattie, riceve una diagnosi di infezione da HIV in stadio avanzato, nota come AIDS.
Malattia residua	Qualità delle cellule maligne che permangono dopo la somministrazione di un trattamento. Per determinarla si possono usare svariate tecniche di laboratorio specifiche.
Malattia residua minima/misurabile (minimal residual disease, MRD)	La malattia che rimane dopo la somministrazione del trattamento.
Mieloblasto	Cellula staminale unipotente che si differenzia nelle cellule effettrici della serie dei granulociti; si trova nel midollo osseo.
Mielosoppressione	Condizione in cui l'attività del midollo osseo è ridotta, causando una diminuzione di eritrociti, piastrine e neutrofili.
Mucosite/stomatite	Complicanza di alcune chemio o radioterapie, in cui si ha un'infiammazione del rivestimento dell'apparato digerente. Appare spesso come un'infiammazione o irritazione delle mucose della bocca.
Nadir	Il punto più basso. Si può riferire, ad esempio, al valore di ematocrito più basso dopo la chemioterapia o alla più bassa concentrazione di un farmaco nel corpo.
Neutropenia	Diminuzione del numero di granulociti, i globuli bianchi che forniscono la difesa primaria contro le infezioni.
Oncogene	Forma mutata (cambiata) di un gene coinvolto nella normale crescita cellulare. Gli oncogeni possono causare la crescita di cellule cancerose. Le mutazioni dei geni che diventano oncogeni possono essere ereditate o causate dall'esposizione a sostanze cancerogene presenti nell'ambiente.
Pancitopenia	Riduzione del numero di eritrociti, piastrine e granulociti.
Proto-oncogene	Forma mutata (cambiata) di un gene coinvolto nella normale crescita cellulare. Le mutazioni in un proto- oncogene possono farlo diventare un oncogeno, che può causare la crescita di cellule cancerose.
Qualità della vita (QdV)	Percezione di un individuo della propria posizione nella vita, nel contesto della cultura e dei sistemi di valori in cui vive e in relazione ai suoi obiettivi, aspettative, standard di riferimento e preoccupazioni.

Termine	Definizione
Reazione a catena della polimerasi (polymerase chain reaction, PCR)	Tecnica di laboratorio usata per ottenere molteplici copie di un segmento di DNA; molto precisa, può essere utilizzata per amplificare o copiare uno specifico DNA target a partire da un insieme di molecole di DNA.
Risposta completa (RC)	La scomparsa di tutti i segni di cancro in risposta al trattamento. Questo non sempre significa che il cancro sia guarito. È chiamata anche "remissione completa".
Risposta metabolica completa	Esito ottenuto con diagnostica per immagini PET-TC con FDG che dimostra la scomparsa dell'attività metabolica tumorale nelle lesioni target e non target, evidenziata dall'abbassamento del valore di assorbimento standardizzato allo stesso livello del tessuto normale circostante.
Sindrome da lisi tumorale (tumor lysis syndrome, TLS)	Complicanza che si verifica quando un gran numero di cellule cancerose muoiono in un breve lasso di tempo, rilasciando il loro contenuto nel sangue.
Siti extramidollari	Posizionati o verificatisi al di fuori del midollo spinale o del midollo allungato.
Sopravvivenza globale (overall survival, OS)	La durata del periodo di tempo in cui il paziente rimane in vita dal momento della diagnosi o dall'inizio della terapia per una certa malattia; usato nelle sperimentazioni cliniche per misurare l'efficacia di un trattamento.
Sopravvivenza libera da malattia	Concetto usato per descrivere il periodo dopo un trattamento riuscito, durante il quale non vi sono segni e sintomi della malattia.
Sopravvivenza libera da progressione (progression-free survival, PFS)	Periodo di tempo durante e dopo un trattamento oncologico in cui il paziente convive con la malattia, che però non progredisce. Si usa nelle sperimentazioni cliniche per valutare l'efficacia di un nuovo trattamento.
Terapia con immunoconiugati	Trattamento che utilizza una sostanza immunitaria, come un anticorpo monoclonale, che è chimicamente legata a una sostanza in grado di uccidere le cellule, come una tossina, un radioisotopo o un farmaco. La sostanza immunitaria prende di mira alcuni tipi di cellule, e la sostanza a essa legata uccide le cellule bersaglio senza danneggiare le altre cellule.
Terapia immunosoppressiva	Intenzionale soppressione del sistema immunitario tramite farmaci o radiazioni, spesso in preparazione al trapianto di cellule staminali ematopoietiche.
Terapia mieloablativa	Chemioterapia ad alte dosi (il più delle volte) che uccide le cellule del midollo osseo, incluse le cellule cancerose. Abbassa il numero delle cellule normali che formano il sangue nel midollo osseo e può causare effetti collaterali seri.
Trapianto allogenico di cellule ematopoietiche	Procedura in cui le cellule staminali di un donatore geneticamente compatibile, ma non identico, vengono trasfuse nel ricevente.
Trapianto di cellule staminali autologhe	Procedura in cui le cellule staminali vengono prelevate, conservate e successivamente infuse nella stessa persona.
Trombocitopenia	Condizione caratterizzata da una quantità di piastrine nel sangue inferiore alla norma; può causare la facile comparsa di ematomi e di sanguinamenti dalle ferite o di emorragie delle membrane mucose.
Xerostomia	Secchezza delle fauci (bocca secca) per insufficiente produzione di saliva. Può essere causata da alcuni tipi di chemioterapia e radioterapia alla testa o al collo.

^{*}I termini elencati in questo glossario non riguardano necessariamente i linfomi. Alcuni termini si riferiscono a concetti generali riguardanti la diagnosi, il trattamento e la gestione dei tumori e di altre malattie o condizioni.

82 Il linfoma negli adult

Risorse

Risorse online per operatori sanitari

American Society of Clinical Oncology (ASCO) Cancer Survivorship Compendium

asco.org/survivorship

Strumenti pratici e risorse per gli operatori sanitari in oncologia, utili a migliorare il servizio ai pazienti che hanno completato trattamenti curativi o che sono passati a terapia di mantenimento o profilassi. Gli argomenti trattati comprendono il counseling sulla fertilità, la gestione degli effetti psicosociali del cancro e le preoccupazioni finanziarie, oltre a indicazioni su dieta e attività fisica.

BC Cancer

www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-Risorse/cancer-drug-manual/drug-index#g-content

Cancer Research UK www.cancerresearchuk.org/

Informazioni concise e aggiornate sull'uso dei farmaci in oncologia. Fornisce anche informazioni sui farmaci destinate ai pazienti.

Fornisce informazioni sui sintomi, i fattori di rischio, l'incidenza statistica, il trattamento e le sperimentazioni per il linfoma non-Hodgkin.

Risorse online per i pazienti, le famiglie e gli operatori sanitari

American Cancer Society (ACS) www.cancer.org

American Society of Clinical Oncology (ASCO) Cancer Survivorship Compendium

www.cancer.net/survivorship

Centers for Disease Control and Prevention Cancer Survivors: www.cdc.gov/cancer/survivors/index.htm

Facebook

Journey Forward https://www.journeyforward.org/category/cancer/

Livestrong https://www.livestrong.org/

Lymphoma Coalition www.lymphomacoalition.org/

Lymphoma Association www.lymphomas.org.uk/

Lymphoma Action www.lymphoma-action.org.uk/

Lymphoma Information Network www.lymphomainfo.net/

Lymphoma Research Foundation www.lymphoma.org/

Fonte esauriente di informazioni per i pazienti oncologici e i caregiver.

Informazioni su cosa aspettarsi dopo la fine di un trattamento, su come gestire gli effetti tardivi del trattamento, affrontare la vita dopo il cancro e occuparsi di una recidiva.

Informazioni su una serie di argomenti per pazienti e sopravvissuti, caregiver oncologici e operatori sanitari.

Esistono diversi gruppi utili per i pazienti, ad esempio "Living with follicular lymphoma".

Informazioni per i sopravvissuti di cancro sulla vita dopo il trattamento oncologico, sulla cura di sé dopo il cancro e sulla gestione dei sintomi del cancro e del trattamento.

Una varietà di strumenti e di risorse per aiutare ad affrontare una diagnosi di cancro.

Una rete internazionale di gruppi di pazienti con linfoma; fornisce una banca dati completa con i riferimenti ai gruppi di supporto locali.

Associazione specializzata nel fornire informazioni e supporto a chiunque sia coinvolto nella lotta al linfoma (ad es. pazienti, familiari, caregiver, amici). I servizi di questo sito interattivo includono un servizio di assistenza telefonica, un'ampia gamma di articoli per pazienti consultabili gratuitamente, informazioni sui gruppi di supporto locali e su risorse educative.

Mette a disposizione letteratura informativa e supporto ai pazienti con linfoma e offre un programma di "tutoring tra pari" che abbina un paziente appena diagnosticato a un paziente che ha già affrontato un percorso simile (sito per il Regno Unito).

Offre esaurienti informazioni per i pazienti sul linfoma e sul suo trattamento.

Offre un'ampia gamma di programmi educativi e pubblicazioni gratuite per persone con linfoma, incluse guide e schede informative specifiche per il tipo di malattia e schede informative sui trattamenti specifici.

Risorse 83

Risorse				
Risorse online per i pazienti, le famiglie e gli operatori sanitari				
Leukemia & Lymphoma Society www.lls.org	Offre materiale educativo consultabile su internet e programmi di formazione online.			
National Cancer Institute (NCI) Office of Cancer Survivorship https://cancercontrol.cancer.gov/ocs	Ampia fonte di informazioni sull'argomento della sopravvivenza al cancro, sia per i sopravvissuti che per i caregiver, gli operatori sanitari, i ricercatori e i rappresentanti dei pazienti.			
National Comprehensive Cancer Network https://www.nccn.org/	Fonte esauriente di linee guida pratiche per gli operatori sanitari. Le linee guida per i pazienti sono pensate per aiutare i pazienti con cancro a parlare con i propri medici delle migliori opzioni di trattamento per la malattia.			
Country-specific Risorse				
Macmillan Cancer Support www.macmillan.org.uk	Offre supporto medico, psicologico e finanziario ai pazienti con diagnosi di cancro (sito per il Regno Unito)			
Ho/noho (organizzazione svizzera) www.lymphome.ch	Organizzazione svizzera che si prefigge di aumentare la consapevolezza sul linfoma e fornire informazioni e supporto ai pazienti e alle loro famiglie.			
French Lymphome Espoir www.francelymphomeespoir.fr/	Associazione francese di pazienti con linfoma, che ha lo scopo di assistere e informare sulla malattia e sul trattamento.			
Deutsche Leukämie & Lymphom Hilfe e.V www.leukaemie-hilfe.de/startseite.html	Organizzazione tedesca che si occupa di fornire supporto ed educazione ai pazienti con leucemia o linfoma.			
Patiëntenvereniging voor Lymfomen www.lymfklierkanker.be/nl/	Organizzazione in lingua olandese, che offre supporto ai pazienti e alle famiglie fornendo informazioni sul linfoma e sul suo trattamento. L'organizzazione offre sessioni informative, simposi e incontri per i pazienti e lavora in collaborazione con ematologi di diversi ospedali universitari del Belgio.			

L'elenco delle risorse non è esaustivo; è una selezione di quanto disponibile.

84 Risorse

Note

••
 ••





Il presente opuscolo è stato sponsorizzato da Celgene / Bristol Myers Squibb Company, Incyte, Mundipharma Medical Company, Janssen-Cilag AG, Roche Pharma AG Switzerland e Takeda Pharma AG.











Data di preparazione: 04.2021.

Copyright® 2021, The Haematology Nurses & Healthcare Professionals Group

Tutti i diritti riservati