

	MODULO INFORMATIVO	ALL07_IOematT001_SIC	Pag 1 di 12
	<b>LINFOMA NON HODGKIN</b>	Verifica Dr E Berselli - RAQ	Rev 00
		Approvazione Dr G Visani	Del  01.07.2022

Il presente modulo Le viene presentato – ai sensi di Legge – allo scopo di informarLa sui benefici, sui rischi, sulle modalità di esecuzione e sulle alternative relativi alla procedura alla quale verrà sottoposto. La preghiamo di leggere il modulo con attenzione e di porre al sanitario qualunque domanda, ove Lei necessitasse di ulteriori chiarimenti.

Il **linfoma non Hodgkin** è una neoplasia del sistema linfatico, che è un componente del sistema immunitario dell'organismo.

Il sistema linfatico è costituito dalla linfa, dai vasi linfatici, dai linfonodi, dalla milza, dal timo, dalle tonsille, dal midollo osseo.

Essendo il tessuto linfatico presente in molte parti dell'organismo, il linfoma non Hodgkin può insorgere quasi ovunque, e diffondersi praticamente a tutti gli organi o tessuti.

Istologicamente esistono numerose varietà di linfoma non Hodgkin definite dalle classificazioni REAL e WHO. Sono raggruppati in due gruppi principali indolenti a basso grado di malignità ed aggressivi ad alto grado di malignità a rapida crescita. In base al tipo di linfocita che viene colpito si distinguono inoltre in linfomi che derivano dai linfociti B e quelli più rari di derivazione dai linfociti T. Fanno parte dei linfomi aggressivi i seguenti tipi istologici: linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL), linfoma mantellare, linfoma di Burkitt, linfoma a grandi cellule del mediastino. Tra le forme indolenti riconosciamo: linfomi follicolari grado I, II, IIIA e IIIB (quest'ultimo considerato tendenzialmente tra gli aggressivi viene curato come questi con gli stessi schemi) e linfomi non follicolari che sono: linfomi marginali (tra cui marginale splenico, marginale extranodale Malt, marginale primitivamente nodale), linfoma linfocitico, linfoma linfoplasmocitico / macroglobulinemia di waldestrom. Alcuni linfomi indolenti sono correlati ad infezioni croniche da helicobacter pylori, epatite C, clamidia psittaci ecc. In base alle modalità di presentazione dei linfomi indolenti, la malattia può richiedere solo osservazione, o terapia immediata o terapia antivirale se correlato a infezioni croniche da patogeno come su detto.

I linfomi T sono più rari e sono: linfomi T periferici, linfomi cutanei, linfoma anaplastico a grandi cellule, linfoma linfoblastico. Nel 15-20% dei casi il linfoma può coinvolgere sedi estralinfonodali come tratto gastroenterico, genitourinario, sistema nervoso centrale, mammella, ghiandole lacrimali, tiroide, cute. La diagnosi si basa sulla biopsia del linfonodo o tessuto coinvolto e biopsia ossea.

Il linfoma non Hodgkin si classifica nei seguenti stadi:

#### **Stadio I**

- stadio I: la malattia è presente in un unico linfonodo;
- stadio IE: la malattia è presente in un'area o organo esterni al distretto linfonodale.

	MODULO INFORMATIVO	ALL07_IOematT001_SIC	Pag 2 di 12
	<b>LINFOMA NON HODGKIN</b>	Verifica Dr E Berselli - RAQ	Rev 00
		Approvazione Dr G Visani	Del  01.07.2022

### Stadio II

- stadio II: la malattia ha invaso 2 o più linfonodi dallo stesso lato del diaframma
- stadio II E: la malattia ha invaso un'area o organo adiacente ai linfonodi; anche altri distretti linfonodali che si trovano dallo stesso lato del diaframma potrebbero risultare compromessi.

### Stadio III

- stadio III: la malattia ha invaso i distretti linfonodali da entrambi i lati del diaframma;
- stadio III E: la malattia ha invaso i distretti linfonodali da entrambi i lati del diaframma e anche un'area o organo adiacente ai linfonodi;
- stadio III S: la malattia ha invaso i distretti linfonodali da entrambi i lati del diaframma e la milza;
- stadio III S+E: la malattia ha invaso i distretti linfonodali da entrambi i lati del diaframma, nonché un'area o organo adiacente ai linfonodi e la milza.

### Stadio IV

- la malattia si è diffusa in uno o più organi esterni al sistema linfatico e potrebbe aver compromesso i linfonodi adiacenti, oppure
- si è diffusa solo a un organo esterno al sistema linfatico, ma risultano compromessi i linfonodi non adiacenti.

### Linfoma non Hodgkin recidivante

Si definisce recidivante il linfoma non Hodgkin che si ripresenta dopo il trattamento. La recidiva può svilupparsi nel sistema linfatico o in altri organi. Il linfoma indolente può ripresentarsi in forma aggressiva e viceversa ed è la forma che tendenzialmente può recidivare in quanto trattasi di una malattia cronica.

I linfomi aggressivi attualmente hanno un 50% di possibilità di recidivare e passare a trattamenti di salvataggio di seconda linea.

## TRATTAMENTO

Esistono diversi tipi di trattamento per i pazienti portatori di linfoma non Hodgkin.

### Nessun trattamento, ma rigorosa sorveglianza

L'attuazione del trattamento fino alla comparsa della sintomatologia o fino a quando il quadro sintomatologico presente cambierà si adotta per i linfomi indolenti.

	MODULO INFORMATIVO	ALL07_IOematT001_SIC	Pag 3 di 12
	<b>LINFOMA NON HODGKIN</b>	Verifica Dr E Berselli - RAQ	Rev 00
		Approvazione Dr G Visani	Del 01.07.2022

### Radioterapia

La radioterapia consiste nell'applicazione di raggi x o altri tipi di radiazioni ad alta frequenza per distruggere le cellule neoplastiche. La modalità di attuazione della radioterapia dipende dal tipo e dallo stadio della malattia si può attuare negli stadi iniziali di linfomi indolenti o cutanei alla diagnosi e come consolidamento dopo immunochemioterapia nelle sedi di maggior diametro di estensione linfonodale dopo trattamento sistemico sia negli indolenti che aggressivi nonché negli stadi iniziali dei linfomi aggressivi sempre dopo un trattamento sistemico immunochemioterapico.

### Chemioterapia

La chemioterapia è la modalità terapeutica che arresta la crescita delle cellule neoplastiche (distruggendole o fermandone la riproduzione) attraverso la somministrazione di farmaci, che possono essere assunti per bocca oppure iniettati per via endovenosa o intramuscolare. La chemioterapia ha azione sistemica, perché il farmaco entra nella circolazione sanguigna, si diffonde nell'organismo e può raggiungere e distruggere le cellule neoplastiche. Per trattare alcuni tipi di linfoma non Hodgkin che si diffondono all'encefalo è possibile utilizzare la profilassi CNS (chemioterapia somministrata per distruggere le cellule neoplastiche presenti nel cervello o nel midollo spinale).

La modalità di attuazione della chemioterapia dipende dal tipo e dallo stadio della malattia.

I farmaci più comunemente usati sono antracicline, alchilanti, analoghi delle purine, steroidi in vari schemi e associazioni polichemioterapiche, a seconda del tipo di linfoma.

### *Quali sono i rischi e le complicanze del trattamento?*

Tra gli effetti collaterali della terapia si annoverano:

- tossicità d'organo, di cui le principali sono

- gastroenterica: nausea, vomito, alterazioni dell'alvo;
- cute e mucose: alopecia, alterazioni ungueali, lesioni delle mucose orali e genitali;
- midollare: anemia, piastrinopenia, leucopenia, neutropenia;
- neurologica: parestesie, stipsi, ipostenia degli arti;
- apparato genitale: alterazioni della sfera riproduttiva fino all'infertilità;

- complicanze infettive

- complicanze emorragiche

	MODULO INFORMATIVO	ALL07_IOematT001_SIC	Pag 4 di 12
	<b>LINFOMA NON HODGKIN</b>	Verifica Dr E Berselli - RAQ	Rev 00
		Approvazione Dr G Visani	Del 01.07.2022

### La terapia a bersaglio molecolare

Le terapie a bersaglio molecolare (dette anche terapie mirate, target therapy o targeted therapy) in ambito oncologico agiscono con il fine di bloccare e/o inibire i processi intracellulari da cui dipendono la crescita e lo sviluppo del tumore. In particolare, possono essere in grado di: diminuire la proliferazione delle cellule cancerose, ovvero la loro incontrollata capacità di crescere e dividersi; ostacolare l'angiogenesi, ossia lo sviluppo di nuovi vasi sanguigni indispensabili a nutrire il tumore; promuovere l'apoptosi delle cellule tumorali, ovvero la loro morte programmata; stimolare il sistema immunitario, cioè le difese dell'organismo, a identificare e distruggere le cellule tumorali; liberare sostanze tossiche che agiscono direttamente sulle cellule cancerose.

La terapia a bersaglio molecolare è una terapia che viene utilizzata sempre più di frequente nella cura dei linfomi e che non utilizza chemioterapici, ma farmaci biologici, così definiti perché "mimano" sostanze presenti nell'organismo, ma sono in realtà prodotti in laboratorio: è una terapia "mirata" perché diretta contro un "bersaglio" specifico e presente soltanto nelle cellule tumorali, e/o in misura minore nelle cellule sane. Nella maggioranza dei casi, il bersaglio è una proteina presente sulla superficie o all'interno della cellula tumorale: in entrambi i casi queste proteine appartengono a vie di attivazione cellulari che sono indispensabili per la crescita delle cellule tumorali: il farmaco target si lega al suo bersaglio e ne impedisce la funzione bloccando così la crescita delle cellule tumorali.

Si possono distinguere due gruppi di farmaci target:

**Gli anticorpi monoclonali**, che legano una proteina espressa (presente) sulla superficie della cellula (disponibili in formulazioni per infusione endovenosa, ma in alcuni casi vi sono anche formulazioni sottocutanee) l'uso di anticorpi monoclonali sintetici che riconoscono molecole specifiche legate alla superficie delle cellule neoplastiche. Legandosi a tali sostanze, gli anticorpi monoclonali distruggono le cellule neoplastiche o ne bloccano la crescita. Gli anticorpi monoclonali vengono somministrati per infusione endovenosa o sotto cutanea.

**Piccole molecole, ad attività inibitoria**, che sono in grado di entrare all'interno delle cellule e agire sulle vie di attivazione intracellulare (disponibili sotto forma di compresse o capsule). L'azione specifica dei farmaci biologici contro le cellule tumorali permette di ridurre gli effetti indesiderati rispetto a quanto succede con la chemioterapia, e questo si traduce in un miglioramento della qualità della vita dei pazienti. Le terapie mirate non presentano gli effetti collaterali tipici della chemioterapia tradizionale, tuttavia possono causare alcuni sintomi.

### *Effetti collaterali delle terapie a bersaglio molecolare*

Sintomi più frequenti: nausea; diarrea; affaticamento; disturbi alla pelle, tossicità ematologica. Sintomi meno frequenti: reazioni allergiche; sindromi simili a quelle influenzali; ipertensione arteriosa e disturbi cardiaci che si attenuano una volta terminata la terapia; aumento della glicemia; disturbi alla tiroide; polmoniti non infettive; alterata sensibilità o

	MODULO INFORMATIVO	ALL07_IOematT001_SIC	Pag 5 di 12
	<b>LINFOMA NON HODGKIN</b>	Verifica Dr E Berselli - RAQ	Rev 00
		Approvazione Dr G Visani	Del 01.07.2022

formicolii alle dita che scompaiono spontaneamente entro pochi mesi dalla fine del trattamento; rischio di infezioni. Tali disturbi di solito scompaiono rapidamente alla interruzione del trattamento.

### **Gli inibitori dei check-point immunologici**

I check-point immunologici sono molecole poste sulla membrana delle cellule che inviano segnali inibitori che riducono l'attività del sistema immunitario quando ad esempio i microorganismi che hanno causato un'infezione sono stati eliminati e l'azione distruttiva del sistema immunitario non è più necessaria. Gli inibitori di questi check-point sono in grado di promuovere quindi un'attività inversa, cioè attivare il sistema immunitario.

### **Immunochemioterapia**

L'immuno-chemioterapia consiste nell'associazione tra anticorpo monoclonale e chemioterapia utilizzata in molti schemi polichemioterapici.

### **Le terapie cellulari con CAR T cell**

Le terapie cellulari rientrano tra le cosiddette terapie avanzate, in grado di offrire nuove opportunità di trattamento. Nello specifico, queste terapie prevedono di prelevare dal paziente una certa quantità di linfociti, che sono i globuli bianchi che fanno parte del sistema immunitario e che agiscono contro le malattie. I linfociti vengono poi manipolati geneticamente in laboratorio e trasformati in linfociti "killer" delle cellule tumorali attraverso l'espressione di una nuova proteina/recettore sulla superficie del linfocita in grado di riconoscere un bersaglio presente sulla cellula tumorale, tale proteina viene definita CAR (= recettore per l'antigene chimerico). Questi linfociti "killer" vengono reinfusi nel paziente e agiscono in maniera molto potente contro le cellule tumorali. In questo modo si realizza una terapia personalizzata per ogni paziente, in quanto costruita a partire da cellule del paziente stesso. La prima terapia cellulare approvata in Italia dall'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) nell'agosto 2019 è quella con cellule CAR-T, indicata per pazienti fino a 25 anni di età con un tipo di leucemia molto grave e per pazienti adulti con linfoma non-Hodgkin diffuso a grandi cellule B (DLBCL), resistenti alle altre terapie o nei quali la malattia sia ricomparsa dopo aver eseguito almeno due linee di terapie standard compreso il trapianto di cellule staminali autologhe. Tale terapia ha bisogno di un'organizzazione complessa e pertanto può essere prescritta ed eseguita solo presso i Centri specialistici selezionati dalle Regioni.

### **Il trapianto di cellule staminali**

Il trapianto di cellule staminali emopoietiche (CSE) è una procedura molto utilizzata nella terapia dei linfomi, soprattutto in caso di pazienti che non rispondono alla terapia di prima linea (cioè la prima terapia che viene loro somministrata),

 Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord	MODULO INFORMATIVO	ALL07_IOematT001_SIC	Pag 6 di 12
	<b>LINFOMA NON HODGKIN</b>	Verifica Dr E Berselli - RAQ	Rev 00
		Approvazione Dr G Visani	Del 01.07.2022

detti pazienti refrattari, o in caso di recidiva (o ricaduta) della malattia. Il trapianto rappresenta la prima procedura terapeutica in cui sono state impiegate cellule staminali emopoietiche (CSE) e resta ancora un trattamento consolidato per diverse emopatie inclusi i linfomi. Con il termine trapianto si fa riferimento ad una procedura di re-infusione di cellule staminali emopoietiche per uso autologo o allogenico, le cellule staminali infuse si sostituiscono a quelle del paziente che devono essere totalmente eliminate da regimi di chemioterapia a dosi massicce (chemioterapia ad alte dosi) che vengono eseguiti sempre prima del trapianto. Si parla di trapianto autologo (autotrapianto) quando le CSE vengono prelevate dallo stesso paziente e di trapianto allogenico (allogotrapianto) quando le CSE sono prelevate da un donatore sano che è una persona diversa dal paziente ricevente (fratello o sorella o un non consanguineo geneticamente compatibile). I due tipi di procedura, sebbene condividano il termine “trapianto”, rappresentano due modalità di trattamento anti-tumorale totalmente diverse sia per meccanismo d’azione contro il tumore sia per indicazioni terapeutiche. Nel caso dei linfomi, quello che si usa con frequenza maggiore è il trapianto autologo; il trapianto allogenico viene invece riservato a situazioni particolari ed essenzialmente dopo fallimento del trapianto autologo. Il trapianto autologo nei linfomi viene utilizzato nei casi di recidiva o di malattia refrattaria alla prima linea ed è tanto più efficace quanto più la malattia si dimostri ancora chemiosensibile (cioè sensibile alla chemioterapia). Non tutti i pazienti sono eleggibili (cioè possono essere sottoposti) al trapianto: tale procedura infatti non viene indicata per i pazienti con età > 70 anni per la sua elevata tossicità. Come già accennato, la procedura di trapianto autologo nei linfomi viene considerata in un programma terapeutico per lo più di seconda linea e viene eseguita quando il paziente, sottoposto ad un trattamento di salvataggio (2-3 cicli), ottiene una malattia in remissione. La chemioterapia di salvataggio è costituita da schemi di terapia che utilizzano farmaci diversi da quelli di prima linea, sono generalmente schemi più intensivi e possono determinare maggiore tossicità. L’obiettivo della chemioterapia di salvataggio è duplice:

1) ottenere una remissione completa di malattia; 2) favorire la raccolta di cellule staminali emopoietiche periferiche, che verranno successivamente utilizzate per il trapianto. La procedura di raccolta delle CSE viene definita leucaferesi (o aferesi): dopo la somministrazione della chemioterapia di salvataggio, il paziente viene sottoposto a stimolazione con i fattori di crescita granulocitari (G-CSF) per via sottocutanea che stimolano la produzione di nuove CSE nel midollo e il loro passaggio nel sangue periferico (mobilizzazione). Durante la stimolazione si possono avvertire talvolta dolori ossei o febricola, effetti normali che è però necessario segnalare al medico. La procedura di aferesi può essere fatta in regime di day hospital e consiste in un prelievo effettuato dalle vene del braccio, se gli accessi venosi delle braccia sono idonei, altrimenti viene usato un catetere venoso centrale o CVC (vedi sezione “I cateteri per infusione endovenosa”). Il CVC viene posizionato nella vena succlavia o femorale, in corrispondenza dell’inguine, e viene lasciato in posizione solo per il tempo necessario a completare l’aferesi (2-3 giorni). Una volta eseguita la raccolta, il sangue viene centrifugato in un’apparecchiatura in grado di separare e raccogliere le sole cellule staminali che verranno quindi congelate e conservate

	MODULO INFORMATIVO	ALL07_IOematT001_SIC	Pag 7 di 12
	<b>LINFOMA NON HODGKIN</b>	Verifica Dr E Berselli - RAQ	Rev 00
		Approvazione Dr G Visani	Del 01.07.2022

a una temperatura di circa  $-200^{\circ}\text{C}$  (criopreservazione). L'indicazione al trapianto autologo, ossia alla reinfusione delle CSE raccolte, viene stabilita dal medico al momento della rivalutazione della malattia dopo i cicli di chemioterapia, se si è ottenuta una buona risposta parziale o una risposta completa. Per eseguire il trapianto autologo è necessario un ricovero di circa 20-30 giorni durante i quali il paziente verrà sottoposto ad un altro ciclo di chemioterapia ad alte dosi per eliminare totalmente le ultime cellule tumorali che siano eventualmente rimaste. Questa parte della procedura viene definita "condizionamento" e prevede la somministrazione dei farmaci per alcuni giorni consecutivi dopo i quali si attende un giorno e poi si procede alla reinfusione delle CSE. La reinfusione avviene per via endovenosa allo stesso modo di una semplice trasfusione. Alla reinfusione delle cellule staminali segue un periodo di tempo variabile (10-15 giorni), necessario perché le CSE tornino nella loro sede naturale, proliferino e ricostituiscano il midollo normale. Durante questa fase i valori ematologici sono estremamente bassi e il midollo si definisce in aplasia, le difese immunitarie sono ridotte e sono spesso necessarie trasfusioni di globuli rossi o di piastrine. Il ricovero richiesto durante il trapianto avviene in ambiente protetto, con eventuale isolamento in camere protette per prevenire l'insorgere di infezioni. In caso di mancata mobilitazione delle CSE dopo stimolazione con G-CSF, si utilizzano vie alternative per ottenere le cellule staminali e procedere al trapianto. Il Plerixafor è un nuovo farmaco che viene in aiuto ai cattivi mobilizzatori (poor mobilizer), così vengono definiti i pazienti che non riescono a raccogliere le CSE: il farmaco viene somministrato dopo stimolazione con G-CSF e aiuta la mobilitazione delle CSE "staccandole" dal midollo e favorendone il passaggio nel sangue periferico. In alternativa alla raccolta delle CSE del sangue periferico ci può essere la raccolta di cellule staminali del midollo osseo (espianto di midollo), che si realizza con modalità simili a quelle descritte in precedenza ma con la differenza che le cellule vengono prelevate direttamente dal sangue midollare (la parte liquida del midollo osseo rosso) tramite aspirato midollare, un prelievo eseguito con un ago particolare in corrispondenza della parte posteriore dell'osso del bacino. Anche in questo caso le CSE vengono congelate e conservate fino al momento della reinfusione al paziente (trapianto di midollo). L'espianto di midollo è una pratica che però viene utilizzata più spesso nel trapianto allogenico che in quello autologo.

In caso di trapianto allogenico la fonte delle nuove CSE da trapiantare è un donatore esterno, che può essere un familiare compatibile per la donazione o laddove non ci sia, un donatore esterno individuato attraverso una ricerca nel Registro dei donatori oppure un familiare compatibile per il 50%. A questo scopo è possibile per il medico del centro trapianti consultare, attraverso dispositivi informatici messi a disposizione dall'IBMDR (Italian Bone Marrow Donor Registry – Registro nazionale Italiano Donatori di Midollo Osseo), l'archivio mondiale dei potenziali donatori (wmnda.info) per individuare soggetti da cui raccogliere le CSE con caratteristiche genetiche simili a quelle del paziente che necessita del trapianto. Si stima che solo 1 persona su 100.000 possa essere compatibile con il paziente ai fini del trapianto allogenico delle CSE, per questo motivo è importante sensibilizzare le persone, in particolare i giovani, in

	MODULO INFORMATIVO	ALL07_IOematT001_SIC	Pag 8 di 12
	<b>LINFOMA NON HODGKIN</b>	Verifica Dr E Berselli - RAQ	Rev 00
		Approvazione Dr G Visani	Del 01.07.2022

merito all'importanza di diventare donatori di CSE registrandosi. Per maggiori informazioni si può consultare il sito del IBMDR [ibmdr.galliera.it](http://ibmdr.galliera.it).

Nei linfomi il trapianto allogenico viene indicato come terza linea di terapia o successive, generalmente quando vi è stato anche il fallimento del trapianto autologo, e non può essere indicato per tutti i pazienti.

I pazienti idonei a ricevere un allotrapianto sono generalmente giovani e senza comorbidità di grado severo, perché tale procedura è gravata da un'elevata tossicità sia ematologica che extra ematologica.

### **Chemioterapia in dosi elevate con trapianto di cellule staminali (condizionamento )**

Questo trattamento consiste nella somministrazione di dosi molto elevate di chemioterapia e nella reintegrazione delle cellule ematiche distrutte dai farmaci antitumorali. Le cellule staminali (cellule ematiche immature) vengono prelevate dal midollo osseo o dal sangue del paziente o di un donatore e vengono congelate. Al termine della terapia, le cellule staminali vengono scongelate e restituite nel paziente attraverso un'infusione. In breve tempo, queste cellule staminali crescono e vanno a reintegrare le cellule ematiche dell'organismo.

## **TRATTAMENTO IN BASE ALLO STADIO**

### ***Linfoma non Hodgkin di stadio I indolente***

- radioterapia con irradiazione delle aree compromesse dalle cellule neoplastiche;
- immunoterapia e/o immunochemioterapia con radioterapia;
- nessun trattamento con rigorosa sorveglianza se il paziente non può essere sottoposto a radioterapia;

### ***Linfoma non Hodgkin di stadio I aggressivo***

Il trattamento in questo caso consisterà di solito in una immuno-chemioterapia di combinazione, ossia basata sull'associazione di più farmaci, e anticorpi monoclonali insieme ad una radioterapia. Sarà possibile intervenire anche con la sola immuno-chemioterapia.

### ***Linfoma non Hodgkin di stadio II/III/IV indolente***

- nessun trattamento con rigorosa sorveglianza se non si riscontrano sintomi;
- immuno-chemioterapia con o senza steroidi (farmaci usati per ridurre il gonfiore e l'infiammazione);
- terapia con anticorpi monoclonali con o senza chemioterapia;
- radioterapia con irradiazione delle aree compromesse dalle cellule neoplastiche e dei linfonodi adiacenti, per i pazienti affetti da linfoma al III stadio o IV stadio sulle sedi maggiormente compromesse sedi bulky > 7 cm di diametro successivamente alla immunochemioterapia .

	MODULO INFORMATIVO	ALL07_IOematT001_SIC	Pag 9 di 12
	<b>LINFOMA NON HODGKIN</b>	Verifica Dr E Berselli - RAQ	Rev 00
		Approvazione Dr G Visani	Del 01.07.2022

### *Linfoma non Hodgkin di stadio II/III/IV aggressivo*

- immuno-chemioterapia di combinazione;
- immuno-chemioterapia di combinazione più radioterapia sulle sedi compromesse in I e II stadio o sulle sedi bulky in III e IV stadio
- immuno-chemioterapia di combinazione con profilassi con rachicentesi medicate per proteggere il sistema nervoso centrale e prevenire la diffusione della malattia all'encefalo.

### *Linfoma linfoblastico*

- immuno-chemioterapia di combinazione ad alte dosi (regime di ricovero ordinario) con profilassi per proteggere il sistema nervoso centrale e prevenire la diffusione della malattia all'encefalo.

### *Linfoma di Burkitt*

- immuno-chemioterapia di combinazione ad alte dosi in regime di ricovero con profilassi per proteggere il sistema nervoso centrale e prevenire la diffusione della malattia al cervello.

## **LINFOMA NON HODGKIN RECIDIVANTE**

### *Linfoma non Hodgkin indolente*

- immunochemioterapia chemioterapia con un solo preparato o di combinazione;
- terapie a bersaglio molecolare
- radioterapia;
- radioterapia e/o chemioterapia a scopo palliativo, ossia mirante ad alleviare i sintomi e a migliorare la qualità della vita;
- terapia con anticorpi monoclonali.
- Nei pazienti giovani fino a intensificazione e reinfusione di cellule staminali
- Car-t

### *Linfoma non Hodgkin aggressivo*

- Immunochemioterapia di seconda linea
- trapianto di cellule staminali;
- car-t

Il trattamento del linfoma aggressivo che si ripresenta in forma indolente consisterà in:

	MODULO INFORMATIVO	ALL07_IOematT001_SIC	Pag 10 di 12
	<b>LINFOMA NON HODGKIN</b>	Verifica Dr E Berselli - RAQ	Rev 00
		Approvazione Dr G Visani	Del 01.07.2022

- immuno-chemioterapia;
- terapia palliativa allo scopo di alleviare i sintomi e di migliorare la qualità della vita.

### *Esistono alternative al trattamento?*

Esse dipendono dal tipo di linfoma, dallo stadio, dall'età e dalle condizioni del paziente. Per i linfomi indolenti in stadio II, III, IV in assenza di sintomi può non essere richiesto il trattamento ma solo una rigorosa sorveglianza (vedi testo sopra).

### **PRESERVARE LA FERTILITÀ FEMMINILE IN VISTA DELLA TERAPIA**

Le strategie attualmente in uso per preservare la fertilità femminile in vista di un trattamento chemioterapico sono:

- Protezione ovarica mediante farmaci analoghi all'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH): questa strategia riporta le donne fertili a uno stato ovarico simile a quello precedente la pubertà. Per diverse patologie si usano gli analoghi o gli agonisti del GnRH che hanno l'effetto di mettere completamente a riposo l'ovaio, sopprimendo l'ovulazione e tutti gli eventi che ne conseguono.
- Congelamento degli ovociti: rappresenta un'importante strategia di preservazione della fertilità e può essere proposta a tutte le pazienti che hanno la possibilità di rinviare il trattamento chemioterapico di 2-3 settimane e che hanno una riserva ovarica adeguata. È una tecnica validata e poco invasiva che prevede la stimolazione ovarica prima del prelievo degli ovociti. Non può essere utilizzato in età prepuberale.
- Congelamento del tessuto ovarico: attraverso un piccolo intervento in laparoscopia vengono rimossi frammenti di corticale ovarica e criocongelati. Questo intervento è effettuato prima dell'esposizione agli agenti gonadotossici. Dopo la remissione della malattia si effettua l'autotrapianto della corticale ovarica per ripristinare la capacità riproduttiva. Può essere anche utilizzato in età prepuberale con tecnica chirurgica.
- Trasposizione ovarica: questa strategia può essere utilizzata nel caso in cui i trattamenti di radioterapia vadano ad interessare la zona delle ovaie e consiste nello "spostamento" momentaneo delle ovaie in altra posizione. Il successo di questa tecnica è piuttosto elevato.

### **PRESERVARE LA FERTILITÀ MASCHILE IN VISTA DELLA TERAPIA**

La percentuale di pazienti azoospermici (sterili) dopo 6 mesi dal termine di trattamenti oncologici è di circa il 15- 16%. Le strategie attualmente in uso per preservare la fertilità maschile in vista di un trattamento chemioterapico sono:

- Criopreservazione del seme: tecnica dalla provata efficacia e semplicità. Consiste nella conservazione del seme in azoto liquido a -196° C. Gli spermatozoi possono restare immersi nell'azoto liquido per un tempo indefinito senza subire

	MODULO INFORMATIVO	ALL07_IOematT001_SIC	Pag 11 di 12
	<b>LINFOMA NON HODGKIN</b>	Verifica Dr E Berselli - RAQ	Rev 00
		Approvazione Dr G Visani	Del 01.07.2022

alcuna alterazione del patrimonio genetico. Una volta scongelati possono essere utilizzati grazie alle tecniche di fecondazione assistita. Questa tecnica non è utilizzabile in caso di tumore nei bambini e in caso di malattia molto avanzata.

- Criopreservazione di tessuto testicolare: è possibile nei bambini e nei pazienti con scarsa conta spermatica.

Tale tecnica è però ancora sperimentale.

- Utilizzo di analoghi o antagonisti ormonali: di facile utilizzo ma dall'incerta efficacia clinica (non sono ancora stati effettuati studi controllati).

### **LE PRINCIPALI VIE PER INFUSIONE ENDOVENOSA SONO:**

1) l'ago-cannula: è un tubicino molto sottile che viene inserito in una vena periferica del braccio o dell'avambraccio. Viene generalmente usata per terapie a breve termine. Una volta in sede, la cannula è fissata al braccio con un cerotto e collegata ai flaconi (flebo) che contengono i farmaci per la premedicazione, per l'idratazione e i chemioterapici veri e propri. La somministrazione avviene per infusione lenta, goccia a goccia. In caso di somministrazioni prolungate e ripetute di chemioterapia con questa modalità, le vene periferiche vengono danneggiate dai chemioterapici, che sono molto irritanti, con grosso fastidio da parte del paziente. Per evitare al malato il disagio di ripetute e fastidiose punture in una vena nel braccio, in molti casi la terapia viene somministrata attraverso sistemi che vengono inseriti in vene centrali.

2) Il catetere venoso centrale (CVC): è un tubicino lungo, flessibile e vuoto all'interno, che viene inserito dal medico sottocute all'altezza del torace, in una vena profonda che conduce direttamente al cuore (vena cava superiore). Esistono diversi tipi di CVC tra i quali il medico sceglierà il tipo più adatto per ogni singola situazione. Il CVC è applicato in anestesia (totale o locale) e una volta inserito viene fissato al torace con un cerotto o con punti di sutura, per evitare che fuoriesca dalla vena. Può essere applicato con un bendaggio di plastica trasparente e causa pochissime limitazioni alla vita quotidiana. Il CVC resta normalmente in sede fino al termine delle terapie, talvolta per mesi. Da quando è inserito fino alla sua rimozione, il CVC richiede una gestione attenta da parte del personale sanitario, ma anche dello stesso malato al quale vengono date tutte le indicazioni in proposito: è necessaria infatti un'attenta igiene delle mani per evitare i rischi di infezione. Il paziente può fare il bagno o la doccia facendo attenzione che l'acqua non penetri nella cute attraverso il punto di inserzione del tubicino. Quando, al termine del programma terapeutico, il CVC non è più necessario, esso viene 24 rimosso, in un ambulatorio dell'ospedale, in modo semplice e indolore.

In caso di qualsiasi problema causato dal CVC è opportuno rivolgersi al medico o al personale sanitario.

3) Il catetere venoso centrale a inserimento periferico (PICC): è un catetere venoso centrale inserito tramite una vena periferica con l'aiuto di un'ecoguida (ecografia). Il tubicino viene inserito partendo da una vena del braccio (la vena basilica), sopra il gomito per non interferire con i movimenti, e quindi viene introdotto in profondità fino a raggiungere la

	MODULO INFORMATIVO	ALL07_IOematT001_SIC	Pag 12 di 12
	<b>LINFOMA NON HODGKIN</b>	Verifica Dr E Berselli - RAQ	Rev 00
		Approvazione Dr G Visani	Del 01.07.2022

vena cava superiore. Il procedimento viene eseguito in ambiente sterile e in anestesia locale. Una volta introdotto, il PICC viene fissato con cerotti. È un sistema venoso a lungo termine e può rimanere in sede fino ad un massimo di 6 mesi. Attraverso il PICC è possibile non solo iniettare i chemioterapici, ma anche effettuare prelievi di sangue per gli esami di laboratorio. Anche in questo caso le limitazioni sono pochissime, è possibile fare bagno o doccia (valgono le stesse considerazioni fatte per il CVC) ed è necessaria una certa attenzione all'igiene. Il PICC rispetto al CVC richiede una minima "manutenzione", riduce il rischio di infezioni, riduce il rischio di trombosi venosa centrale, il suo utilizzo è consentito sia in ambito ospedaliero che domiciliare, consente libertà di movimento. È pertanto il dispositivo che viene utilizzato più di frequente e fortemente consigliato per i pazienti che fanno cicli di chemioterapia a breve e medio termine.

4) Il port-a-cath (o port): è un dispositivo di accesso vascolare centrale totalmente impiantabile, costituito da un serbatoio collegato a un catetere. Il tubicino viene posizionato nel collo, mediante guida ecografica, all'interno di una vena di grosso calibro (vena centrale), di solito la giugulare interna o la succlavia. Il tubicino è connesso ad un serbatoio di circa 2 cm di diametro che costituisce la camera di iniezione, che viene inserita in una tasca sottocutanea ricavata chirurgicamente nella regione del petto, poco al di sotto della clavicola, ed appare come un'escrescenza sottocutanea, identificabile al tatto ma generalmente poco visibile. Il serbatoio viene punto dall'esterno per somministrare i farmaci o per prelevare campioni di sangue. Il port viene posizionato con un piccolo intervento chirurgico che si esegue in anestesia locale: l'impianto di tale dispositivo consente di garantire un accesso venoso stabile e duraturo (il port può rimanere in sede fino a 10 anni); la rimozione avviene in ambulatorio al termine delle terapie, in anestesia locale. Il port non altera significativamente la qualità di vita; saranno necessari solo alcuni piccoli accorgimenti generali (evitare borse a tracolla o zaini pesanti sul dispositivo). È possibile indossare le cinture di sicurezza in auto, praticare attività fisica moderata, nuoto ed immersioni. È compatibile con tutti gli esami radiologici inclusa la TAC e la Risonanza Magnetica, ed è impiegabile per la somministrazione di Mezzi di Contrasto.

La membrana in silicone che sigilla la camera di iniezione è garantita per 3000 accessi (con l'apposito ago).

Ogni 6 settimane è previsto il lavaggio del dispositivo, che viene effettuato da personale ospedaliero esperto e che garantisce che il port non si ostruisca.