



PERCORSI DIAGNOSTICO TERAPEUTICI REGIONALI DEI DISORDINI LINFOPROLIFERATIVI AGGIORNAMENTO ANNO 2017

A cura del Gruppo di Studio sui Linfomi:

Coordinatori: Lorella Orsucci, Umberto Vitolo

Partecipanti:

Mario Bazzan, Marilena Bellò, Carola Boccomini, Barbara Botto, Giovanni Cametti,
Silvia Campana, Daniele Caracciolo, Claudia Castellino, Federica Cavallo,
Annalisa Chiappella, Giorgio Ciravegna, Annarita Conconi, Marta Coscia, Pietro Custodi,
Alessandra Cuttica, Simone Ferrero, Andrea Riccardo Filippi, Roberto Freilone,
Gianluca Gaidano, Daniela Gottardi, Marco Ladetto, Mario Levis, Angela Lorenzi,
Monia Marchetti, Massimo Massaia, Giorgia Matta, Emanuela Messa, Luca Nassi,
Domenico Novero, Maria Pagliaro, Guido Parvis, Scalabrini Delia Rota,
Antonia Salatino, Flavia Salvi, Silvia Stefani, Candida Vitale, Manuela Zanni



Le riunioni si sono svolte nelle seguenti date:

- 3 marzo 2017
- 7 aprile 2017
- 19 maggio 2017
- 7 luglio 2017
- 29 settembre 2017

Gli argomenti degli incontri e del lavoro del gruppo sono stati:

- Monitoraggio delle tossicità tardive delle terapie ematologiche e preservazione della fertilità maschile e femminile
- Linfomi cerebrali primitivi: percorso diagnostico, valutazione neuroncologica, schemi di terapia ed indicazioni per il follow up
- Linfomi di Hodgkin: indagini radiologiche e conferme sul ruolo della radioterapia
- Tromboembolismo venoso e linfomi
- Revisione ed aggiornamento dei PDTA dei disordini linfoproliferativi regionali 2017

Nei paragrafi successivi vengono allegati gli elaborati derivati dal lavoro del gruppo.

MONITORAGGIO TOSSICITA' TARDIVE DELLE TERAPIE ONCO-EMATOLOGICHE

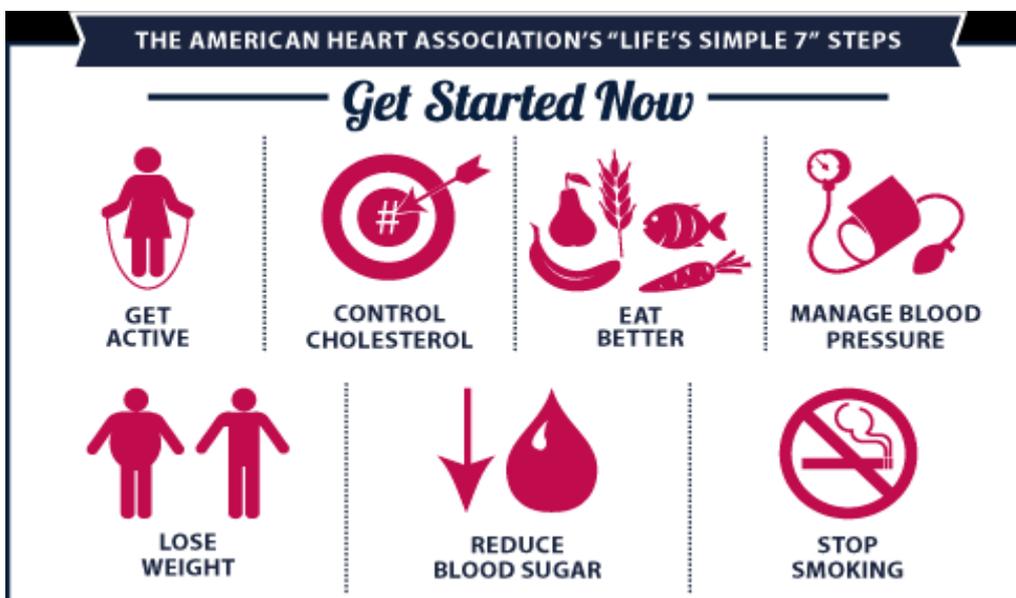
Dr. Enrico Brignardello

Razionale:

Nel corso degli ultimi 40 anni le percentuali di guarigione sono notevolmente aumentate ma il concetto di "guarigione" fa riferimento alla guarigione dal tumore primitivo, indipendentemente da ogni eventuale rischio o presenza di alterazioni patologiche riferibili a tossicità tardiva delle cure. Con il passare del tempo la mortalità dovuta a recidiva o progressione della malattia oncologica tende a ridursi, mentre quella legata agli effetti tardivi del trattamento continua ad aumentare. Le neoplasie secondarie e i decessi per malattia cardiovascolare sono le più comuni cause di morte dei lungo sopravvissuti a un cancro. Sia la chemioterapia che la radioterapia possono essere responsabili di tossicità tardive

E' pertanto indispensabile disporre di tutte le informazioni relative alle pregresse terapie ed effettuare una **valutazione clinica a cadenza annuale** completata da esami laboratoristici e strumentali indicati sulla base delle pregresse terapie, dell'età del paziente al momento del trattamento antitumorale (maggiore rischio di tossicità per i pazienti trattati in età evolutiva o avanzata) e del quadro clinico al momento della visita.

E' inoltre fondamentale **informare il paziente** dei rischi potenziali correlati alle pregresse terapie affinché acquisisca la necessaria **consapevolezza** volta a mantenere uno stile di vita sano e a correggere eventuali fattori di rischio modificabili.



I **late effects più frequenti e gravi** a cui fanno riferimento le presenti raccomandazioni riguardano:

- apparato cardiovascolare;
- sistema endocrino;
- apparato respiratorio;
- secondi tumori.

APPARATO CARDIOVASCOLARE

Il danno cardiaco nei pazienti trattati per neoplasia può essere diretto (da chemio/radioterapia) o indiretto.

Si rileva un aumento di scompenso cardiaco, miocardiopatia, cardiopatia ischemica e malattia del pericardio.

Cardiotossicità diretta

- le cause principali sono la RT mediastinica e la CHT con antracicline;
- rischio aumentato nella terapia di associazione (RT+CHT);
- dose cumulativa di antraciclina (>450 mg/mq);
- maggior rischio nel sesso femminile, trattamento in età pediatrica o avanzata;
- rischio presente anche per altri chemioterapici (alchilanti, bleomicina, vincristina) e associazioni;
- possono influire inoltre fattori genetici (trisomia 21, altri?);
- eventi intercorrenti (infezioni, gravidanza, ecc) possono rendere manifeste le cardiopatie subcliniche.

Coronaropatie anche gravi possono svilupparsi anche in assenza dei tradizionali fattori di rischio e possono essere del tutto asintomatiche fino al momento dell'evento acuto.

Per i pazienti “fuori terapia” da almeno 5 anni è raccomandato il follow-up con:

- **esame clinico a cadenza annuale;**
- **ECG ed Ecocardiogramma ogni 5 anni.**

Nei pazienti che presentano un rischio cardiovascolare elevato¹ può essere raccomandata una cadenza più ravvicinata degli esami strumentali (2-3 anni).

¹= terapia in età pediatrica o avanzata, dose cumulativa di antracicline >300 mg/mq, dose RT>30 Gy, trattamento RT associato a chemioterapia con antracicline, concomitante presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare.

Nei pazienti ad alto rischio per coronaropatia² valutare esecuzione di test ergometrico 5-10 anni dopo il completamento della radioterapia (se età>30 anni), poi a cadenza quinquennale.

²= RT>30 Gy, trattamento RT associato a chemioterapia con antracicline, concomitante presenza di fattori di rischio cardiovascolare classici.

I pazienti che mostrano alterazioni significative degli esami strumentali e quelli che nei controlli ecocardiografici seriati, pur in ambito di normalità, mostrano un progressivo deterioramento dei parametri funzionali, dovranno essere avviati a visita cardiologica.

Il follow-up cardiologico dovrà essere proseguito indefinitamente.

La frequenza degli esami clinici e strumentali deve essere intensificata in gravidanza.

Cardiotossicità indiretta

- la dislipidemia aumenta il rischio cardiovascolare: indicata correzione per ridurre il rischio;
- la dislipidemia può essere sostenuta/aggravata da alterazioni ormonali, secondarie al trattamento;
- nei pazienti sottoposti a RT mediastinica è indicato il **dosaggio lipidico (colesterolo tot/HDL, trigliceridi) a cadenza triennale**, se in trattamento con statine ogni 3 anni nelle femmine e annuale nei maschi;
- il rischio di diabete è relativamente modesto: indicato controllo ogni 3 anni della glicemia a digiuno.

Terapia

- dimostrata efficacia di **ACE-inibitori, sartani e alcuni beta-bloccanti** (carvedilolo, bisoprololo) per il trattamento del danno cardiaco da radio-chemioterapia;
- le linee guida suggeriscono un trattamento aggressivo della dislipidemia con elevati livelli di colesterolo LDL, raccomandando l'uso di **statine** con target analoghi ai pazienti diabetici (colest LDL target<100, se precedenti CV <70mg/dL);
- ruolo chiave dello **stile di vita**: se possibile correggere stili di vita inadeguati (fumo, vita sedentaria, dieta) e i fattori di rischio cardiovascolare modificabili (ipertensione obesità, diabete).

SISTEMA ENDOCRINO

- Tiroide

Rischio di **ipotiroidismo primitivo** e carcinoma differenziato (vedi sez. secondi tumori).

Il principale fattore di rischio è la RT sulla loggia tiroidea ed è direttamente correlato alla dose erogata, è più elevato nel sesso femminile e nei pazienti trattati in età avanzata. Può verificarsi anche dopo 20 anni dal trattamento RT.

E' indicato un monitoraggio mediante **TSH sierico** a 5 anni dalla fine del trattamento poi ogni 1-2 anni.

E' indicata la correzione dell'ipotiroidismo subclinico considerato il maggior rischio di Ca tiroideo.

- **Metabolismo lipidico e glicidico** (vedi raccomandazioni in apparato cardiovascolare).
- **GONADI: Testicolo**

Alchilanti e RT sono i più dannosi, soprattutto sui tubuli seminiferi (→ compromissione della spermatogenesi), mentre le cellule di Leydig sono più resistenti (→ effetto sulla produzione di testosterone, meno frequente il deficit androgenico). Nel testicolo esiste un pool di staminali in grado di automantenersi che garantisce la spermatogenesi ed è in grado di differenziarsi e ripopolare i tubuli seminiferi dopo un danno alle cellule germinali in fase di differenziazione; l'azoospermia si verifica quando il trattamento antitumorale distrugge completamente il pool di staminali. Azoospermie transitorie con recupero entro 6-12 mesi si verificano dopo trattamenti CHT o RT anche a basse dosi.

Per monitorare il **deficit spermatogenico** (nei pazienti a rischio) è consigliato il dosaggio di FSH e inibina B ed l'esame del liquido seminale, da ripetere ogni 18-24 mesi fino a 5 anni dal termine delle terapie (improbabile recupero più tardivo). Per monitorare il **deficit androgenico** (nei pazienti a rischio) è consigliata la determinazione dei livelli di testosterone totale e LH all'inizio del follow-up, poi su spunto clinico (vedi anche sezione sulla fertilità).

- **GONADI: Ovaio**

Alchilanti e RT sono i più dannosi, in questo caso sia su cellule steroidogenetiche che su ovociti (→ compromissione sia della secrezione ormonale che della fertilità); i trattamenti danneggiano i follicoli ovarici e ne accelerano il declino: il rischio di insufficienza ovarica acuta è perciò correlato con l'età della paziente al trattamento.

Nelle pazienti a rischio di **ipogonadismo primitivo** si consiglia la valutazione del calendario mestruale e determinazione di FSH, LH, 17betaestradiolo, AMH (in III giornata se la paziente mestrua).

Si raccomanda che le pazienti ipogonadiche a rischio di Ca mammario a cui viene prescritta terapia estrogenica sostitutiva aderiscano rigorosamente al programma di screening senologico. Nelle stesse pazienti prendere in considerazione metodi contraccettivi alternativi all'EP. (vedi anche sezione sulla fertilità).

APPARATO RESPIRATORIO

Principale fattore di rischio è la **RT toracica** -> flogosi -> fase fibrosante tardiva.

In genere è più significativa a fine trattamento, con successivo parziale recupero ma difficile restituito ad integrum.

Si evidenzia riduzione della capacità polmonare totale (TLC) e soprattutto della diffusione del monossido di carbonio (DLCO) correlata alla fibrosi interstiziale.

Il trattamento **CHT con bleomicina, ciclofosfamide, gemcitabina** **l'Ab monoclonale anti-CD30 Brentuximab e i nuovi check-point inhibitors quali il Nivolumab**, possono causare fibrosi/edema interstiziale, in genere almeno parzialmente reversibile al termine del trattamento. **Il fumo influenza negativamente la capacità di recupero funzionale.**

Per il follow-up si consiglia:

- **spirometria con TLC e DLCO** a 5 anni dalla fine del trattamento per i pazienti sottoposti a RT che abbia coinvolto il polmone e/o trattati con bleomicina, gemcitabina, ciclofosfamide;
- se la spirometria è normale va ripetuta solo su indicazione clinica;
- se risulta alterata va ripetuta ogni 1-2 anni: in caso di stabilità in due controlli successivi ripetere l'esame solo su indicazione clinica, se peggioramento inviare il paziente a valutazione pneumologica.

SECONDI TUMORI

Il rischio di seconde neoplasie non pare ridursi nei pazienti trattati in periodi recenti (1989-2000) rispetto ai pazienti trattati in precedenza; la consapevolezza del maggior rischio di sviluppare seconde neoplasie rimane fondamentale per un adeguato monitoraggio.

Leucemie/mielodisplasie secondarie

- incidenza da 0.8 al 6.3% a 20 anni con una **mediana di comparsa a 3-5 anni** e una riduzione del rischio dopo la prima decade dalla fine delle terapie;

- i fattori di rischio sono l'esposizione ad alchilanti, topoisomerasi II, RT, età più avanzata al trattamento, mobilitazione cellule staminali con etoposide, condizionamento con TBI.

Consigliato screening mediante **emocromo** con formula a cadenza annuale fino a 10 anni dalla fine del trattamento, da intensificare in caso di anomalie.

Carcinoma della tiroide

- **rappresentano circa il 10% dei secondi tumori** che possono colpire i *cancer survivors*;
- per lo più **carcinomi differenziati (DTC), ad istologia papillare**;
- l'**incidenza** di tali neoplasie appare molto **più elevata nei soggetti sottoposti a RT** che abbia coinvolto la regione tiroidea, con tassi di incidenza standardizzata che vanno fra 5,4 al 69,2, a seconda della dose di RT ricevuta e dalla tipologia degli studi presi in considerazione;
- la **latenza** fra la diagnosi di tumore e l'insorgenza del DTC, varia fra 4,2 e 38 anni circa. La maggior parte degli studi individua **un picco di incidenza fra i 10 e i 20 anni dalla diagnosi oncologica**;
- il rischio di carcinoma tiroideo aumenta con il diminuire dell'età alla radioterapia;
- il rischio aumenta in modo lineare fino alla **dose di 20-25 Gy**, poi si riduce (ed aumenta quello di ipotiroidismo).

Il follow-up va proseguito **a vita**: è consigliato l'esame clinico con palpazione della tiroide a cadenza annuale e il controllo ecografico ogni 3 anni, se negativo per patologia nodulare, o annuale o più ravvicinato se presenza di nodi.

Carcinoma mammario

La **radioterapia toracica rappresenta il principale fattore di rischio**, soprattutto se effettuata **in età compresa fra i 10 e 20 anni**.

Nelle pazienti trattate con RT toracica, dopo 25–30 anni l'incidenza cumulativa di carcinoma mammario varia fra il 12 e il 26%, rischio che è paragonabile a quello che presentano i soggetti portatori di mutazioni germinali a carico dei geni *BRCA1* o *BRCA2*. **La latenza mediana** fra diagnosi oncologica e secondo tumore mammario varia **fra 6.7 e 39 anni**.

Vi è una **relazione lineare fra dose** di radioterapia toracica ricevuta e **rischio di carcinoma mammario**, "**higher the dose, higher the risk**", con **rischio più elevato per i pazienti che hanno ricevuto dosi >20 Gy**). Studi recenti hanno tuttavia evidenziato rischi elevati anche per pazienti trattati con dosi inferiori. Le nuove evidenze indicano una **riduzione del rischio con riduzione del volume di tessuto mammario irradiato** (nuove tecniche RT).

E' necessario un **programma di monitoraggio personalizzato** per tutti i soggetti a rischio ed è fondamentale inoltre accrescere la **consapevolezza delle pazienti** ed istruirle all'autopalpazione e a rivolgersi al medico in caso di sospetto.

Devono essere avviate al protocollo di sorveglianza le pazienti che soddisfano entrambi i seguenti requisiti:

- 1) pregressa RT che abbia coinvolto la regione mammaria effettuata in età <30 anni;
- 2) intervallo di tempo ≥ 8 anni dal completamento della radioterapia.

E' raccomandata la **visita clinica annuale** per pazienti <25 anni, ogni 6-12 mesi dai 25 anni in poi.

Diagnostica per immagini

- nessuna per pazienti <25 anni asintomatiche;
- età >25 anni (se almeno 8 anni dal termine della RT) mammografia annuale + eco mammaria + RMN;
- quando possibile fino ai 35 anni preferire RMN mammaria per evitare ulteriori esposizioni a radiazioni;
- **per le donne sottoposte a RT che abbia coinvolto la regione mammaria ad età >30 anni non è previsto un protocollo di sorveglianza specifico. Queste pazienti devono essere comunque invitate a seguire attentamente i programmi di screening raccomandati per la popolazione generale.**

Per quanto riguarda la durata del protocollo di screening, le evidenze oggi disponibili dimostrano che l'aumento del rischio persiste almeno sino all'età di 50 anni; per età >50 anni, le evidenze sono meno consistenti, ma l'età a cui interrompere il monitoraggio rimane non definita nella maggioranza delle linee guida attualmente disponibili.

Tumori cutanei

Sono da considerare a rischio tutti i soggetti precedentemente esposti a radioterapia, relativamente alle sedi irradiate.

La maggior parte dei casi sono **basaliomi** (basso rischio), ma il loro riscontro correla con un aumentato rischio di sviluppare altri tumori.

Nei pazienti a rischio è consigliato **esame dermatologico annuale**.

Tumori polmonari

Aumento del rischio di circa 7 volte la popolazione generale, con prognosi peggiore.

A rischio i pazienti irradiati al torace (soprattutto > 30 Gy) e trattati con alchilanti (dose-dip).

Il fumo amplifica il rischio → promuovere cessazione del tabagismo.

Non vi sono metodiche di screening efficaci e quindi non è indicato uno specifico follow-up radiologico. Durante la visita non sottovalutare segni e sintomi che possano essere espressione di neoplasia polmonare.

Tumori gastroenterici

Numerosi studi indicano un aumento del rischio di neoplasie del tratto gastroenterico nei pazienti trattati per linfoma; i fattori associati sono la RT addominale, la procarbazine, dacarbazine e derivati del platino.

Per i tumori di **esofago, stomaco e pancreas** non vi sono metodiche di screening efficaci e non è indicato pertanto uno specifico follow-up. Durante la visita non sottovalutare segni e sintomi che possano essere espressione di neoplasia polmonare.

Per il **carcinoma del colon-retto** (aumento di 4.5 volte il rischio negli irradiati all'addome e la procarbazine sembra potenziare il rischio) è indicata **colonscopia ogni 5 anni**, iniziando 10 anni dopo il completamento della RT ma non prima dei 40 anni per i pazienti che hanno ricevuto RT>30 Gy in sede addominale (paraaortica, Splenica, epatica, e pelvica; per pazienti irradiati prima degli anni '90 considerare anche trattamenti a "campi estesi" come mantellina estesa, Y rovesciata, irradiazione linfonodale totale o subtotale).

Per i pazienti che hanno ricevuto dosi inferiori di RT è indicata aderenza alle procedure di screening del Ca colonretto consigliate per la popolazione generale (RSO 3 campioni annuale e rettoscopia ogni 5 anni, dai 50 anni).

Preservazione della fertilità femminile

Attualmente i PDTA recitano:

Le donne giovani affette da linfoma di Hodgkin verranno informate dei possibili rischi di sterilità dopo il trattamento chemioterapico e se lo richiedono verranno indirizzate ad un centro di Fisiopatologia della Riproduzione per una valutazione specialistica ed eventuale crioconservazione di ovociti o tessuto ovarico.

Relazione Dr.ssa Salvagno

Le pazienti che debbano intraprendere trattamenti a rischio di danneggiare la loro funzione riproduttiva dovrebbero ricevere un **COUNSELLING TEMPESTIVO** riguardo la preservazione della fertilità ed essere indirizzate a un PROGRAMMA DEDICATO.

Rischio di amenorrea permanente nelle donne trattate con chemioterapia (Linee Guida AIOM 2015):

- alto rischio >80%: trapianto di cellule staminali con condizionamento secondo CY/TBI o Bu/CY, Melphalan;
- basso rischio <20%: ABVD, CHOP, CVP, protocolli LAM e LAL;
- rischio molto basso o assente: Vincristina, MTX;
- rischio sconosciuto: Oxaliplatino.

Strategie di conservazione della fertilità

Crioconservazione di ovociti maturi mediante stimolazione ovarica, successivo pick up degli ovociti e crioconservazione degli stessi:

- massimizzare il numero degli ovociti raccolti e crioconservati è fondamentale per aumentare le possibilità di gravidanza futura;
- l'invio precoce delle pazienti agli specialisti della riproduzione consente normalmente di avere il tempo necessario per completare una stimolazione ovarica, prima dell'inizio della chemioterapia;
- dal 2000 ad oggi, 250 donne sono state sottoposte a crioconservazione di ovociti nell'ambito del progetto FERTISAVE attivo presso l'ospedale Sant'Anna con un numero medio di ovociti crioconservati di 9.9 ± 6.7 ;
- l'età della paziente è un fattore critico: sono necessari 12.1 ovociti vitrificati per ottenere un bambino nato nel gruppo di pazienti fra 30-36 anni, mentre sono necessari 29.6 ovociti vitrificati per ottenere un bambino nato nel gruppo di pazienti fra 37-39 anni;
- vantaggi:
 - tecnica validata;
 - minimamente invasiva;
 - nessun rischio di reintrodurre cellule tumorali.
- rischi:
 - rischio di sanguinamento ;
 - rischio trombo embolico;
 - ridotto rischio di iperstimolazione ovarica perché non si effettua transfer embrionario e si utilizzano protocolli con antagonisti in cui l'ovulazione è indotta con agonisti del GnRH.

Soppressione ovarica con analoghi del GnRH durante le terapie gonadotossiche

Differenti meta-analisi hanno dimostrato un effetto benefico della somministrazione di analoghi del GnRH nella prevenzione dell'insufficienza ovarica indotta da chemioterapia in termini di ripresa dei flussi mestruali e status ormonale. Al contrario l'effetto positivo sulla preservazione della fertilità non è stato chiaramente dimostrato. Per questo motivo le linee guida di ASCO ed ESMO non raccomandano questo trattamento per preservare la fertilità ma come strategia di preservazione della funzione ormonale ovarica.

Crioconservazione di Tessuto ovarico

- unica possibilità nelle pre-puberi;
- l'efficacia della crioconservazione di tessuto ovarico in termini di ripresa della funzione ovarica e ripristino della fertilità è stata provata, sebbene la tecnica sia tuttora sperimentale.

CONTATTI UTILI:

Centro di Fisiopatologia della Riproduzione e PMA Prof. Revelli Ospedale S. Anna Via Ventimiglia 3, 10126 Torino

Tel: Ambulatorio 011.3134411 (lunedì-venerdì, ore 10.30-15.00) - Laboratorio 011.3134228

Fax 011.3134120 E-mail: progettofertisave@yahoo.it Sito: www.progettofertisave.it .

Preservazione della fertilità maschile

Attualmente i PDTA recitano: I pazienti maschi giovani affetti da linfoma di Hodgkin verranno sottoposti a visita andrologica, dosaggi ormonali e crioconservazione del liquido seminale un centro di Endocrinologia e Criopreservazione del seme.

Relazione Dr. Di Bisceglie.

La radioterapia e la chemioterapia, singolarmente o in associazione, rappresentano i maggiori agenti lesivi sulla spermatogenesi. Nella casistica del centro, dal 2000 ad oggi, sono stati sottoposti a crioconservazione del seme 261 pazienti con neoplasia testicolare e 219 pazienti con linfoma.

I trattamenti oncologici sono in grado di alterare la spermatogenesi come dimostrato dalla riduzione dei livelli di FSH e inibina B e dalla riduzione della concentrazione spermatica dopo 6 e 12 mesi dal termine delle terapie.

Dopo 18 mesi dal termine delle terapie si osserva un miglioramento dei parametri seminali ed ormonali; tuttavia, a tutt'oggi, non risulta evidenziabile un indicatore attendibile di “previsione” circa l'evoluzione dei parametri seminali/ormonali dopo trattamento oncologico nei singoli pazienti. Effetto dei differenti agenti antitumorali sulla produzione di sperma nell'uomo (Linee Guida AIOM 2015):

Azoospermia prolungata: Radiazioni (2.5 Gy al testicolo)

Clorambucil (1.4 g/m²), Ciclofosfamide (19 g/m²), Procarbazina (4 g/m²), Melphalan (140 mg/m²), Cisplatino (500 mg/m²).

Azoospermia nell'età adulta dopo trattamento in età prepuberale:

BCNU (carmustina) (1 g/m²), CCNU (lomustina) (500 mg/m²).

Azoospermia probabile, in genere data da altri agenti altamente sterilizzanti associati:

Busulfano (600 mg/kg), Ifosfamide (42 g/m²), BCNU (300 mg/m²),
Mostarde azotate -Actinomicina D.

Tossicità additiva con i farmaci sopracitati nel determinare una azoospermia prolungata; se non combinati con i farmaci sopra, causano solo una riduzione temporanea della conta spermatica:

Doxorubicina (adriamicina) (770 mg/m²), Tiotepa (400 mg/m²),
Citosina arabinoside (1 g/m²), Vinblastina (50 g/m²), Vincristina (8 g/m²).

Riduzione temporanea nella conta spermatica alla dose usata negli schemi convenzionali, ma sono possibili effetti additivi: Amsacrina, bleomicina, dacarbazina, daunorubicina, epirubicina, etoposide, fludarabina, fluorouracile, 6- mercaptopurina, metotrexate, mitoxantrone, tioguanina.

La crioconservazione (CR) del seme rappresenta oggi una GOOD CLINICAL PRACTICE INELUDIBILE nei pazienti adulti.

A tutti i pazienti deve essere proposta una **consulenza andrologica per crioconservazione del seme**.

Prima della visita effettuare prelievi per: HBsAg, Ab Anti-HBc, Ab Anti-HCV, Ab Anti-HIV1-2, Ab Anti-CMV (IgG, IgM).

Durante la visita verranno eseguiti:

- anamnesi familiare e personale;
- esame obiettivo andrologico;
- esami ormonali: FSH, LH, testosterone (estradiolo), inibina B;



- spiegazione e compilazione consenso informato;
- raccolta e consegna del campione seminale;
- esame del liquido seminale;
- crioconservazione del seme.

NB. Se il volume e i parametri seminali sono sensibilmente compromessi, sarà opportuna più di una raccolta.

Gli spermatozoi possono restare immersi nell'azoto liquido per un tempo indefinito senza subire alcuna alterazione del patrimonio genetico (bambini perfettamente normali nati da semi crioconservati per oltre 10 anni). Con lo scongelamento è inevitabile che una quota di spermatozoi subisca dei danni, con riduzione della motilità/vitalità degli spermatozoi di circa il 50% (talvolta % di recupero estremamente ridotte) ma eventuali danni da congelamento/scongelamento degli spermatozoi non si traducono in un aumento di malformazioni fetali.

Follow up andrologico

E' consigliabile che i pazienti che sono stati valutati al "cryobanking" prima dell'inizio dei trattamenti oncologici vengano inviati al centro dopo 6-12-18-24-36 mesi dal termine degli stessi per effettuare un dosaggio dei livelli sierici di inibina B, FSH, LH, testosterone e determinazione dei parametri seminali.

CONTATTI UTILI:

Servizio di Crioconservazione del seme della S.C. Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo U. (Direttore Prof. E. Ghigo) - Ambulatorio di Endocrinologia e Criopreservazione del seme Dott. Di Bisceglie.

AO Città della Salute e della Scienza di Torino, Presidio Molinette; corso Bramante 88/90, 10126 Torino - Tel: 011 633.5532.

LINFOMI PRIMITIVI CEREBRALI: PERCORSO DIAGNOSTICO E MONITORAGGIO DELLE TERAPIE

Dr.ssa Roberta Rudà

U.O NeuroOncologia - Città della Salute e della Scienza e Università di Torino

Il linfoma primitivo cerebrale (PCNSL) è un tumore raro; rappresenta infatti il 3%-5% di tutti i tumori cerebrali e l'1%-2% di tutti i linfomi extranodali.

Può coinvolgere l'encefalo (sia gli emisferi sia, più raramente, la fossa posteriore), le meningi, l'occhio e, raramente il midollo spinale.

Nei soggetti immunocompetenti è un linfoma a grandi cellule B nel 95% dei casi; solo nel 2%-5% è un linfoma a cellule T.

Il PCNSL è tipicamente un tumore dell'anziano, con un picco di incidenza tra i 65 e i 75 anni. L'invecchiamento della popolazione ed una miglior capacità diagnostica (RM) ne giustificano l'aumento di incidenza riportato negli ultimi anni.

I sintomi d'esordio non sono patognomonici tuttavia, disturbi cognitivi e cambi di personalità rappresentano la sintomatologia più frequente, seguita da sintomi focali (disturbi del linguaggio, disturbi motori, etc).

Segni e sintomi meningei, soprattutto all'esordio di malattia sono rari (< 20%) come pure le crisi comiziali (10%-15%). Viceversa, il quadro di presentazione in neuroimmagine (RM) può essere in buona parte dei casi suggestivo: la presenza di lesioni encefaliche multiple, con intensa ed omogenea assunzione di mezzo di contrasto, l'assenza di necrosi, il modesto edema perilesionale e la prevalente localizzazione in sede periventricolare e sul corpo calloso rappresentano il quadro più tipico.

Talora la diagnosi neuroradiologica è più complessa, potendosi porre in diagnosi differenziale con gliomi (soprattutto gliomi multicentrici nell'anziano), meningiomi, metastasi, o nel paziente più giovane con lesioni steroido-sensibili come le malattie demielinizzanti e la neurosarcoidosi.

La neuroimmagine avanzata può essere d'aiuto, soprattutto la RM con spettroscopia e le sequenze in diffusione.

Anche la PET con FDG può dare utili informazioni, essendo il PCNSL fortemente captante il tracciante.

Il linfoma cerebrale primitivo è un tumore potenzialmente steroideo-responsivo: i corticosteroidi possono infatti causare una rapida ed importante riduzione della lesione nel 40%-50% dei casi, rendendo l'accertamento biotico o non più praticabile per la riduzione del "target" o non significativo nella definizione istopatologica.

Per tale ragione, nell'ipotesi clinico-radiologica di linfoma cerebrale, se il quadro clinico lo consente è fortemente sconsigliato l'uso di steroidi prima della biopsia (*Hoang-Xuan et al, EANO Guidelines, Lancet Oncol 2015*).

Nel PCNSL le cellule linfomatose possono coinvolgere l'occhio, in particolare a livello della retina, corioide e vitreo e tale coinvolgimento può essere omolaterale o bilaterale. L'occhio può essere sede iniziale di malattia nel 10% dei casi mentre nel 25% dei pazienti l'interessamento oculare avviene nel corso della malattia.

Alla diagnosi, l'esame del liquor risulta positivo per la presenza di cellule di linfoma nel 10%-30% dei pazienti. Alla luce di tali potenziali sedi di interessamento di malattia, la diagnosi di certezza può essere raggiunta tramite esame del liquor o vitrectomia o biopsia cerebrale.

Pertanto, il corretto work-up alla diagnosi di un paziente con sospetto PCNSL prevede: TC torace e addome (PET total body con FDG se TC negativa), rachicentesi con esame del liquor, visita oculistica con esame con lampada a fessura, RM midollo spinale (nei pazienti sintomatici), biopsia ossea, sierologia HIV.

Per un ottimale inquadramento clinico sarebbe auspicabile eseguire alla diagnosi (basale) e nel corso del follow-up dopo i trattamenti una adeguata batteria di tests neurocognitivi.

Il monitoraggio neuroradiologico con RM encefalo presenta aspetti peculiari: se infatti appare meno problematica la valutazione delle lesioni enhancing, risulta di difficile interpretazione la concomitante presenza di lesioni non enhancing visibili nelle sequenze FLAIR. Tale aspetto è oggetto di studi e l'impiego di nuove metodiche di neuroimmagine o di medicina nucleare si spera possa aggiungere informazioni utili al clinico.

LINFOMA DI HODGKIN

INQUADRAMENTO PROGNOSTICO

INTERNATIONAL PROGNOSTIC INDEX FOR HODGKIN LYMPHOMA(Hasenclever):

- Fattori di rischio: stadio IV, sesso maschile, Età ≥ 45 ; Hb < 10.5 g/dl, GB $\geq 15 \times 10^9/l$; Linfocitopenia ($< 0.8 \times 10^9/l$ or 6%); Albumina < 4 g/dl

Valutazione per gli stadi localizzati I e II se Favorevole o Sfavorevole (secondo GHSG):

- Bulky mediastinico
 - Malattia extranodale
 - VES > 50 senza sintomi B
 - VES > 30 con sintomi B
 - > 3 sedi linfonodali
- Interim PET total body dopo due cicli di chemioterapia obbligatoria per i pazienti con malattia avanzata (stadio IIB, III o IV).
 - Interim PET dopo 2 cicli ABVD da eseguite a giudizio del clinico nei pazienti con malattia localizzata sfavorevole. Nel caso di positività alla PET2 valutazione GIC per possibile shift a BEACOPPesc x 4 + RT

TERAPIA LINFOMA DI HODGKIN A PREDOMINANZA LINFOCITARIA

TERAPIA PRIMA LINEA

- Stadio IA – IIA non Bulky: RT involved site
- Stadio IB – IIB o IA – IIA Bulky, III, IV: Rituximab-CHOP (preferibilmente)/ R-ABVD

TERAPIA DI SECONDA LINEA

Se possibile: ripetere biopsia per escludere shift a Linfoma aggressivo.

- Recidiva asintomatica: Osservazione
- Pazienti sintomatici Giovani: Rituximab + Chemioterapia +/- ASCT
- Altri casi: R-Bendamustina, Rituximab monoterapia (off label)

TERAPIA LINFOMA DI HODGKIN CLASSICO

I LINEA

- Stadio I – II favorevoli (secondo GHSG): 2 cicli ABVD + RT involved-site 20 Gy
Possibile esecuzione di 3 ABVD e omissione della RT (se PET negativa al termine dei cicli ABVD) in casi selezionati con possibile dubbio di tossicità acuta a tardiva da RT (dopo discussione GIC)
- Stadio I – II sfavorevoli: 4 cicli ABVD + RT involved-site 30 Gy
Interim PET dopo 2 cicli a giudizio del curante:
 - Se PET2 + (DS 4-5) discussione GIC per eventuale shift a eBEACOPP
- Stadi IIB-III-IV: 6 cicli ABVD + RT involved-site 30 Gy su localizzazioni bulky iniziali
Interim PET dopo 2 cicli mandatoria:
 - Possibile de-escalation ad AVD nei casi PET2- nei pazienti con malattia avanzata (dopo discussione GIC)
 - Cambio di terapia nei casi PET2+ (DS 4-5) con malattia avanzata: IGEV/BEGEV + ASCT o eBEACOPP

I LINEA anziano

- FIT: trattamento analogo ai giovani
- Unfit: MBVD (off label), ABVD low dose, VEPEMB, C-MOPP

II LINEA GIOVANI (attivare ricerca donatore)

- Recidiva localizzata tardiva (>5 anni) se sede diversa dalla diagnosi: considerare ABVD (da valutare dose cumulativa antraciclina) ± RT
- Recidiva estesa e/o precoce: IGEV/BEGEV 4 cicli (controllo TC/PET dopo 2 cicli e al termine dei 4 cicli)
 - PET negativa: ASCT
 - PET positiva: Brentuximab (addendum)
se PET+ persistente: Bendamustina (648), anti PD1 (addendum) e/o RT
ASCT ± RT
Considerare trapianto allogenico
- Consolidamento BV post ASCT: addendum
- Recidiva post ASCT: Brentuximab ± allogenico
In caso di persistenza Anti PD1 (addendum) ± allogenico
Bendamustina (648) ± allogenico
- Recidiva post allogenico: Brentuximab (addendum), Bendamustina (648)
- Inserimento in studi clinici

II LINEA anziano

- FIT: Chemioterapia ad intensità ridotta, inserimento in studi clinici
Brentuximab (dopo 2 linee), Bendamustina (648 dopo 2 linee), anti PD1 (addendum)
- UNFIT: Bendamustina (648) Brentuximab (dopo 2 linee)

Addendum all'utilizzo del Brentuximab Vedotin:

Indicazioni approvate da scheda tecnica:

Pazienti adulti affetti da linfoma di Hodgkin recidivante o refrattario:

- Dopo ASCT
- Dopo almeno due linee precedenti quando ASCT non è considerata opzione terapeutica

Uso nel setting pre-ASCT:

Pazienti con malattia attiva dopo due linee di trattamento non in risposta: considerare l'uso di BV come possibile beneficio al fine di raggiungimento di RC pre-ASCT (discussione GIC).

- Position Paper SIE/SIES/GITMO (Zinzani et al Clin Lymphoma Myeloma Leukemia 2015) che sottolinea la presenza di sufficienti evidenze scientifiche per raccomandare l'utilizzo di BV nei pazienti con malattia refrattaria al salvataggio ma non candidabili ad ASCT per malattia ancora attiva
- Results of a multicenter phase II trial of Brentuximab Vedotin as second-line therapy before autologous transplantation in relapsed/refractory Hodgkin Lymphoma (Chen et al Biol Blood Marrow Transplant. 2015)

Uso nel setting post-ASCT come mantenimento

Pazienti considerati ad alto rischio di recidiva post-ASCT: in attesa di rimborsabilità prevista per i prossimi mesi sulla base dei risultati dello studio AETHERA

- Almeno 2 fattori di rischio alla recidiva (Recidiva precoce, RP/SD pre ASCT, malattia extra, sintomi B, ≥ 2 linee salvataggio)

Uso nel setting post-Allogeneico:

Utilizzo di BV post-allogeneico: vi sono evidenze non numerose di efficacia e di sicurezza senza rischio di incremento della GVHD, ma OFF label

Addendum all'utilizzo dei Checkpoint Inhibitors (anti PD1):

Attualmente unicamente approvazione EMA (prevista nei prossimi mesi rimborsabilità AIFA) per anti PD1 con la seguente indicazione:

In monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma di Hodgkin classico (cHL) recidivato o refrattario che abbiano fallito il trattamento con trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) e Brentuximab Vedotin (Nivolumab e Pembrolizumab), o che non siano eleggibili al trapianto e abbiano fallito il trattamento con BV (indicazione per solo Pembrolizumab).

LINFOMI NON-HODGKIN INDOLENTI NON FOLLICOLARI

INDICAZIONI ALL'AVVIO DI TERAPIA:

Malattia attiva criteri GELF:

- Più di tre sedi linfonodali - ciascuna di > 3 cm
- Masse bulky > 7 cm
- Sintomi B (febbre, calo ponderale, sudorazione notturna)
- Splenomegalia
- Interessamento d'organo
- Versamento pleurico o ascitico
- Citopenia (leucociti $< 1 \times 10^9/L$, Hb < 10 gr/dl o Pt $< 100 \times 10^9/L$)
- Leucemizzazione $> 5.0 \times 10^9/L$
- Anemia emolitica, neuropatia da CM IgM

MALATTIA DI WALDENSTROM

I LINEA

Nei pazienti asintomatici solo osservazione (WW)

- Se sintomi da iperviscosità e CM IgM > 5000 : Plasmaferesi pre-terapia per rischio FLARE
- Se sintomi da componente IgM (neuropatia da anti MAG o AEA): solo Rituximab
- Pazienti con basso tumor burden: RCD
- Pazienti sintomatici con malattia bulky: R-Benda,

II LINEA

- Recidiva < 2 anni: Ibrutinib, R-Benda, R-Bortezomib-Desametasone, BR (Bortezomib-Rituximab), Cladribina +/- Rituximab
- Recidiva > 2 anni: Ripetere terapia di I linea o Ibrutinib
- Giovani: valutare indicazione al trapianto autologo/allogenico e impiego di nuovi farmaci in protocollo

IBRUTINIB - INDICAZIONI SCHEDA TECNICA

Nella Macroglobulinemia di Waldenstrom:

in monoterapia nei pazienti che hanno ricevuto almeno una linea di trattamento o in prima linea di terapia nei casi in cui è controindicato un trattamento chemio-immunoterapico (non rimborsabilità del farmaco nella prima linea)

BORTEZOMIB – INDICAZIONI SCHEDA TECNICA

Utilizzo in monoterapia o in associazione a steroide e/o rituximab per i pazienti affetti da macroglobulinemia di Waldenstrom in seconda o successiva linea di trattamento (648).

LINFOMI NON HODGKIN INDOLENTI NON FOLLICOLARI

LINFOMA LINFOPLASMOCITOIDE SENZA CM, MARGINALE NODALE e MALT non gastrico

- I LINEA:
 - ✓ Pazienti asintomatici: Watch and Wait
 - ✓ Stadi localizzati: RT involved-site 24 Gy
 - ✓ Stadi avanzati: R-Bendamustina, R-FC, R-Chlorambucil, R-CVP
- II LINEA: R-Benda, R-Fludara, Rituximab, R-CVP, R-Chlorambucil
- > II LINEA: ASCT per pazienti giovani a cattiva prognosi

LINFOMA MARGINALE SPLENICO

- HCV POS: visita gastroenterologica per valutare terapia antivirale se il paziente non ha criteri di trattamento per il linfoma
- HCV NEG:
 - ✓ Paziente asintomatico: WW
 - ✓ Paziente sintomatico: splenectomia, R.-Bendamustina, R-Chlorambucil, R-CVP, R-Fludara, R-Cladribina, Rituximab in monoterapia (se controindicazione a CHT)

LINFOMA MALT GASTRICO

DIAGNOSI

- ✓ Esteso campionamento bioptico, criteri WHO
- ✓ Ricerca HP e traslocazione t(11;18)
- ✓ EGDS, ecoendoscopia, TAC collo, torace ed addome
- ✓ Biopsia osteomidollare

FOLLOW-UP

- ✓ EGDS + biopsie multiple a 2-3 mesi
- ✓ Breath test a 2 mesi

In caso di caso di :

- ✓ **HP+** terapia eradicante di 2 linea
EGDS + biopsie ogni 3-6 mesi per 1 anno dopo eradicazione
- ✓ **HP- linfoma in remissione**
EGDS + biopsie ogni 6 mesi per 1 anno
EGDS + biopsie ogni 12-18 mesi in seguito
- ✓ **HP- linfoma persistente**
EGDS + biopsie ogni 3-6 mesi per 1 anno

TERAPIA I LINEA

- Malattia localizzata HP POS: eradicazione (ricerca traslocazione (11; 18))
- Malattia localizzata HP NEG
 - ✓ Eradicazione HP e RT 25 Gy (1,8 Gy/die per 14 sedute)
 - ✓ Eradicazione HP e R-Chlorambucil, Rituximab in monoterapia (casi selezionati con controindicazioni a CHT)
- Malattia avanzata HP +/-
 - ✓ Eradicazione HP e WW, R-Chlorambucil, R-Bendamustina, Rituximab in monoterapia (casi selezionati con controindicazioni a CHT)

TERAPIA II LINEA

- Malattia localizzata HP + : terapia eradicante
- Malattia avanzata HP- : RT o terapia sistemica (R-Chlorambucil, R-Bendamustina)
- Malattia avanzata HP+/-: WW, R-Chlorambucil, R-Bendamustina, Rituximab in monoterapia (casi selezionati con controindicazioni a CHT)

LINFOMI NON-HODGKIN FOLLICOLARI

INQUADRAMENTO PROGNOSTICO

- **Valutazione secondo FOLLICULAR LYMPHOMA INTERNATIONAL PROGNOSTIC INDEX (FLIPI):**
 - Fattori di rischio: N° sedi nodali > 4, LDH > norma, Età ≥ 60 anni; Stadio III-IV; Hb < 12 g/dl
 - Gruppi di rischio:
 - Score 0-1 basso rischio: OS a 5 anni 90%
 - Score 2 rischio intermedio: OS a 5 anni 77%
 - Score ≥ 3 alto rischio: OS a 5 anni 52%
- **Valutazione secondo FLIPI2 INDEX:**
 - Fattori di rischio: età > 60 anni; Stadio III-IV; interessamento osteomidollare; Beta2 microglobulina aumentata; massimo diametro linfonodo maggiore > 6 cm
 - Gruppi di rischio:
 - Score 0 basso rischio: PFS a 5 anni 80%
 - Score 1-2 rischio intermedio: PFS a 5 anni 52%
 - Score 3-5 alto rischio: PFS a 5 anni 39%

LINFOMA FOLLICOLARE LOCALIZZATO (STADIO I-IIA LIMITATO)

- I LINEA: IFRT 24 Gy in 12 sedute
- II LINEA:
 - Recidiva localizzata: RT o chemio-immunoterapia sistemica
 - Recidiva sistemica con indicazione a trattamento: R-chemioterapia + Rituximab di mantenimento ogni 2 mesi per 2 anni
- Considerare il WW nei pazienti con ridotta aspettativa di vita per comorbidità o con controindicazioni alla terapia

LINFOMA FOLLICOLARE AVANZATO con LOW TUMOR BURDEN

- Watch and Wait
- Rituximab settimanale da solo per 8 dosi (off label, in casi selezionati previa discussione GIC)

LINFOMA FOLLICOLARE AVANZATO

CRITERI PER AVVIARE TERAPIA

- Sintomi B
- Alta massa tumorale (es > 3 linfonodi che misurino > 3 cm o un singolo linfonodo > 7 cm)
- Malattia extranodale (escluso coinvolgimento midollare)
- Citopenia dovuta al coinvolgimento midollare
- Coinvolgimento della milza (≥ 16 cm in TC)
- Leucemizzazione
- Versamento sieroso
- Coinvolgimento d'organo significativo o pericoloso per la vita
- Progressione rapida del linfoma
- Livelli di LDH consistentemente elevati

NECESSARIO ESEGUIRE NUOVA BIOPSIA IN CASO DI RECIDIVA O REFRATTARIETA' ALLA TERAPIA

LINFOMA FOLLICOLARE AVANZATO: TERAPIA PAZIENTI GIOVANI (<65 anni)

- I LINEA GIOVANI:
 - Preferenzialmente 6 RCHOP21+2R + R mantenimento q2m x 2 anni
 - 6 R-Benda+2R (gradi 1-2) + R mantenimento q2m x 2 anni
 - Rituximab settimanale x 8 dosi da solo + mantenimento q2m x 2anni se controindicazione alla chemioterapia
- II LINEA GIOVANI RECIDIVA LOCALIZZATA: considerare RT
- II LINEA GIOVANI RECIDIVA SISTEMICA:
 - **Recidiva sistemica <24 MESI con indicazione a trattamento:**
 - Discussione GIC ed inclusione in studi clinici
 - Se eleggibili ad ASCT: R-DHAP o R-ODHA o R-Benda o R-CHOP + FEAM + ASCT + R mant q3m x 2 anni
 - Se non eleggibili ad ASCT:
 - GA-Benda + mantenimento con GA mant q3m x 2 anni (vedi nota C)
 - **Recidiva sistemica >24 MESI con indicazione a trattamento:**
 - Autologo in casi selezionati
 - Considerare ritrattamento con schema di 1[^] linea se recidiva tardiva
 - R-Benda (se Benda naïve, altrimenti altro: regimi contenenti Fludara, CHOP) 4-6 cicli +/- Zevalin + R mantenimento q3m x 2 anni
 - Rituximab monoterapia se controindicazioni a chemioterapia
 - Inclusione in studi clinici
- III LINEA GIOVANI:
 - **Eleggibili ad AlloSCT:** CHT di re-induzione a seconda del trattamento precedente (evitare regimi cross-resistenti) o Idelalisib o GA-Benda (se R-refractory) (vedi note A e C) come bridge
 - **NON Eleggibili ad AlloSCT :**
 - GA-Benda (se R-refractory) + mantenimento con GA mant q3m x 2 anni (vedi note A e C)
 - Idelalisib
 - Zevalin
 - Se possibile inclusione in studi clinici

LINFOMA FOLLICOLARE AVANZATO: TERAPIA PAZIENTI ANZIANI (>65 anni)

• I LINEA ANZIANI:

➤ FIT:

- 6 R-Benda/R-CHOP + 2 R + R mantenimento q2m x 2 anni
- 4 R-BM + 4 R + R mantenimento q2m x 2 anni
- 8 R-CVP se controindicazioni a bendamustina + R mantenimento q2m x 2 anni

➤ UNFIT o FRAIL

- 8 R-CVP + R mantenimento q2m x 2 anni
- R-Chlorambucil + R mantenimento q2m x 2 anni
- Rituximab da solo per 8 dosi settimanali se CHT controindicata +/- R mantenimento q2m x 2 anni
- CT Orale

• II LINEA e OLTRE ANZIANI: considerare inclusione in studi clinici con nuove molecole

➤ FIT:

- GA-Benda (se R-refractory e >24 mesi da precedente trattamento con bendamustina) + mantenimento con GA mant q3m x 2 anni
- 4-6 R-Chemio +/- Zevalin + R mantenimento q3m x 2 anni
- Idelalisib (dalla III linea)

➤ UNFIT o FRAIL

- Zevalin
- R-Benda a dosi ridotte (o R-CVP) + R mantenimento q3m x 2 anni
- R-Chlorambucil o R da solo + R mantenimento q3m x 2 anni
- CT Orale/RT 4 Gy 2+2

(nota A) RITUXIMAB REFRACTORY:

recidiva in corso di trattamento o mantenimento con Rituximab o recidiva a <6 mesi da fine R-chemio

(nota B) IDELALISIB – INDICAZIONI DA SCHEDA TECNICA

pazienti adulti con linfoma follicolare refrattari a 2 precedenti linee di trattamento

(nota C) GAZYVARO – INDICAZIONI DA SCHEDA TECNICA

Gazyvaro in associazione a Bendamustina, seguito da Gazyvaro in mantenimento è indicato nel trattamento di pazienti con linfoma follicolare che non rispondono o che hanno avuto progressione di malattia durante o fino a 6 mesi dopo il trattamento con Rituximab o un regime contenente Rituximab

RACCOMANDAZIONI IN CORSO DI TERAPIA CON BENDAMUSTINA:

- Profilassi delle infezioni erpetiche con Acyclovir 400 mg x 2/die o Valacyclovir 500 mg/die fino a 6 mesi dopo la fine della terapia
- Profilassi della riattivazione HBV nei portatori occulti con Lamivudina 100 mg/die fino ad almeno 12 mesi dopo la fine della terapia o più a lungo secondo linee guida locali
- Profilassi del Pneumocisti J. con Bactrim 960 mg 3 cpr/sett fino ad almeno 6 mesi dopo la fine della terapia e il raggiungimento di >600 Linf/ml o CD4+ >200/ml. In caso di intolleranza al Bactrim considerare: Pentamidina aerosol 1/mese oppure Dapsone (nei paz non G6PD carenti) o Atovaquone
- Monitoraggio periodico della riattivazione del CMV

LINFOMI NON-HODGKIN AGGRESSIVI

LINFOMA A GRANDI CELLULE

INQUADRAMENTO PROGNOSTICO

International Prognostic Index (IPI) > 60 aa

Serum LDH > normal

Performance status 2-4

Stage III or IV

Extranodal involvement >1 site

Score 0-1 rischio basso	5ys OS 73%
Score 2 rischio basso/intermedio	5Ys OS 51%
Score 3 rischio intermedio/alto	5Ys OS 43%
Score 4-5 rischio alto	5Ys OS 26%

aaIPI < 60 aa:

- LDH > norma;
- Stadio III-IV;
- Performance Status ≥ 2

Score 0 basso rischio:

OS a 5 anni 83%

Score 1 rischio basso-intermedio:

OS a 5 anni 69%

Score 2 intermedio-alto rischio: OS
a 5 anni 46%

Score 3 alto rischio:

OS a 5 anni 32%

CNS-IPI

1 point for:

Age, y > 60

LDH > normal

ECOG Performance status >1

Ann Arbor stage III -IV

Extranodal disease >1

Kidney and/or adrenal gland involvement

Three distinct risk groups: low (L, 0-1 pt), intermediate (I, 2-3 pts), high (H, 4-5-6 pts).

PROFILASSI CNS

- Alla diagnosi eseguire puntura lombare diagnostica con chimico-fisico, citologico e citofluorimetria nei pazienti ad alto rischio CNS-IPI.
- Nei pazienti a CNS-IPI ≥ 4 (4-5-6, high-risk) soprattutto con profilo di cellula di origine ABC/non-GCB, nei pazienti con localizzazione testicolare, nei linfomi double-hit e nei linfomi mammari con localizzazione bilaterale, deve essere eseguita una profilassi del sistema nervoso centrale con 4 dosi di metotrexate +/- citarabina intrarachide durante il trattamento chemioterapico o con metotrexate sistemico (3-3.5 g/mq) al termine della chemioterapia:
 - < 65 anni, FIT, preferibilmente RCHOP x 6 cicli seguiti da 2 cicli di Mtx 3-3.5 g/mq in alternativa 4 PL medicate con Mtx +/- ARAC durante RCHOP
 - > 65 anni, FIT, 4 PL medicate con Mtx +/- ARAC durante RCHOP o RCHOP x 6 cicli seguiti da 2 cicli Mtx 1.5 g/mq

Terapia per CNS positivo

- Nei pazienti con CNS positivo (positività del liquor e/o localizzazione parenchimale in DLBCL sistemico alla diagnosi o alla recidiva):
 - Nei pazienti FIT: schema Marietta (vedi allegato) con MATRIX (Rituximab-Metotrexate-ARAC-Thiotepa) x 3 cicli, R-ICE x 3 cicli, chemioterapia ad alte dosi + ASCT +/- WBRT
 - Nei pazienti UNFIT: schemi chemioimmunoterapici contenenti metotrexate e/o ARAC

LINFOMA A GRANDI CELLULE B: TERAPIA GIOVANI < 65 anni

I LINEA (restaging dopo 4 cicli: se < PR: alte dosi + ASCT):

aa-IPI 0 (stadio I, stadio II con sedi includibili in unico campo RT), non bulky (<7.5 cm)

- R-CHOP-21 x 3-4 cicli + ISRT 30 Gy
- se la RT è controindicata, R-CHOP21 x 6

aa-IPI 1

- R-CHOP-21 x 6
- + RT 30 Gy su sede bulky (36 Gy se residuo PET+)

aa-IPI 2-3

- R-CHOP-21 x 6 + 2 R + eventuale RT
- RT non raccomandata se PET - (ad eccezione di testicolo, mammella, osso se monostotico o su lesioni bulky)
- ISRT 30 Gy su sedi extranodali (obbligatoria su testicolo, mammella, osso se monostotico o su lesioni bulky)
- ISRT 36 Gy su residui isolati PET+
- dopo 4 cicli R-CHOP21 eseguire TAC di restaging e, se <PR, considerare terapia ad alte dosi + autotrapianto
- inclusione in protocolli clinici

II LINEA (avviare ricerca donatore familiare/MUD):

→ **REFRATTARIO/RECIDIVA PRECOCE:**

- R-DHAP/DHAOx x 4 cicli + ASCT condizionato con FEAM o BEAM
- R-DHAP/DHAOx x 4 cicli + ASCT condizionato con Zevalin (off label) + FEAM o BEAM
- R-DHAP/DHAOx x 4 cicli + allotrapianto (in protocolli clinici)
- inclusione in protocolli clinici

→ **RECIDIVA TARDIVA (> 12 mesi):**

- R-DHAP/DHAOx x 4 cicli + ASCT condizionato con FEAM o BEAM
- Inclusione in protocolli clinici

III LINEA:

- Allotrapianto
- Lenalidomide (648)
- Pixantrone (in attesa di rimborsabilità)
- Inserimento in protocolli clinici

PIXANTRONE scheda tecnica

indicato in monoterapia per il trattamento dei pazienti adulti affetti da linfomi non Hodgkin a cellule B aggressivi, recidivati più volte o refrattari. Il beneficio del trattamento con pixantrone non è dimostrato quando è usato come chemioterapia in quinta linea o successiva, in pazienti refrattari all'ultima terapia.

LINFOMA A GRANDI CELLULE B: TERAPIA ANZIANI > 65 anni

I LINEA

FIT

IPI 0 (stadio I, stadio II con sedi includibili in unico campo RT), non bulky (<7.5 cm)

→ R-CHOP-21 x 3-4 cicli + ISRT 30 Gy

→ se la RT è controindicata, R-CHOP21 x 6

IPI 1

→ R-CHOP-21 x 6

→ + RT 30 Gy su sede bulky (36 Gy se residuo PET+)

IPI 2-5

→ R-CHOP-21 x 6 + 2 R + eventuale RT ISRT 30 Gy su sedi extranodali (es Scheletriche) ISRT 36 Gy su residui isolati PET+

→ inclusione in protocolli clinici

UNFIT

- Senza controindicazioni cardiache: R-miniCHOP al posto di RCHOP
- Con controindicazioni cardiache: R-COMP oppure R-miniCOMP al posto di RCHOP
- inclusione in protocolli clinici

FRAIL

- Sostituzione della doxorubicina con etoposide
- Terapia palliativa con citostatici per os
- inclusione in protocolli clinici

II LINEA

- R-chemioterapia (R-GEMOX, altro)
- R-miniDHAP/DHA0x x 4 cicli + ASCT condizionato con miniFEAM o miniBEAM tra 65-70 anni basandosi sulla fitness e comorbidità
- Chemioterapia per os
- Palliazione
- Lenalidomide (648)
- Inserimento in protocolli clinici

III LINEA

- Pixantrone (in attesa di rimborsabilità)
- palliazione

PIXANTRONE scheda tecnica

indicato in monoterapia per il trattamento dei pazienti adulti affetti da linfomi non Hodgkin a cellule B aggressivi, recidivati più volte o refrattari. Il beneficio del trattamento con pixantrone non è dimostrato quando è usato come chemioterapia in quinta linea o successiva, in pazienti refrattari all'ultima terapia.

DLBCL AGGRESSIVI MYC+, DOUBLE/TRIPLE HIT

FISH indicata solo nei pazienti candidati a terapia curativa.

I LINEA

Se FISH positiva solo per myc: trattamento come DLBCL classico

Se double/triple hit (FISH positiva per myc e per bcl2 +/- bcl6), trattare come linfoma di Burkitt:

→ < 65 anni o elegibili a terapia ad alte dosi:

- protocolli Burkitt-like +/- FEAM/BEAM + ASCT
- R-Magrath (R-CODOX-M + R-IVAC) + PL con tripace (Mtx/ARAC/Dex) +/- FEAM/BEAM + ASCT

→ > 65 anni o non elegibili a terapia ad alte dosi:

- R-Magrath al 75% della dose (FIT)
- R-DA-EPOCH a dosi piene o ridotte o R-EPOCH (FIT/UNFIT)
- R-CHOP-Metotrexate (UNFIT)
- regimi a intensità ridotta o palliazione (UNFIT o frail)

DLBCL GREY ZONE

I LINEA

→ R-DA-EPOCH + RT su massa bulky (FIT)

→ R-EPOCH o R-DA-EPOCH a dosi ridotte + RT su massa bulky o a dosi ridotte (UNFIT)

LINFOMA MANTELLARE

Valutazione secondo Modified MIPI Score per Linfomi Mantellari:

Points	Age, y	ECOG	LDH/ULN	WBC, 109/L
0	<50	0-1	<0.67	< 6.700
1	50-59	—	0.67-0.99	6.700-9.999
2	60-69	2-4	1.000 -1.49	1.000-14.999
3	≥70	—	≥1.5000	≥15000

- Score 0-3: basso rischio: OS: a 5 anni 60%
- Score 4-5: rischio intermedio: OS: mediana: 51 mesi
- Score 6-11: alto rischio: OS: mediana: 29 mesi

MCL LEUCEMICO NON NODALE “INDOLENTE” (Splenomegalia, non adenopatie, leucemizzazione) confermato istologicamente da SOX11 negativo

- W & W fino a progressione poi terapia convenzionale

MCL LOCALIZZATO (Stadio I-IIA limitato, non bulky)

- RT poi terapia convenzionale se progressione
- Breve chemioimmunoterapia + RT

I LINEA (profilassi IT per variante blastoide)

PZ elegibili ASCT < 65 anni:

- R-CHOP alternato a R-DHAP/R-OxaliDHAP x 6 cicli totali oppure R-DHAP x 4 cicli + FEAM e ASCT +/- Rituximab di mantenimento (off label, ma con forte evidenza clinica; Le Gouille, NEJM 2017)
- Inserimento in protocolli clinici

PZ non elegibili ASCT e/o > 65 anni:

➤ **FIT**

- R-BAC da preferire
- R-CHOP X 6 + Rituximab di mantenimento (off label approvato solo dopo R-CHOP)
- BR
- Inserimento in protocolli clinici

➤ **UNFIT**

- BR
- R-Chlorambucil
- Inserimento in protocolli clinici

➤ **FRAIL:**

- R-Chlorambucil
- palliazione

II LINEA

PZ < 65 ANNI ELEGIBILI AD ALLOTRAPIANTO :

- R-BAC
- IBRUTINIB
- Se donatore: ALLOTRAPIANTO (no donator: discussione singolo caso)
- Considerare II autologo se recidiva tardiva
- Inserimento in protocolli clinici

PZ ANZIANI O NON ELEGIBILI AD ALLOTRAPIANTO

- Ibrutinib
- Considerare trattamento chemioterapico con R-BAC o BR se paziente Benda naive
- Lenalidomide (648) se controindicazioni ad ibrutinib
- Inserimento in protocolli clinici

UNFIT

- Ibrutinib se non significative comorbidità e buona aspettativa di vita
- BR
- Lenalidomide (648) se controindicazioni ad ibrutinib

FRAIL

Palliazione con chemioterapia per os

III LINEA

- lenalidomide (648)
- temsirolimus
- bortezomib +/- R (648)
- Palliazione con chemioterapia per os
- Inserimento in protocolli clinici

LINFOMA A CELLULE T

➤ Valutazione secondo PIT Model per Linfomi Cellule T periferici:

- Fattori di rischio: Et  \geq 60 anni, LDH $>$ norma; Performance Status \geq 2; Interessamento midollare
- Gruppi di rischio:

	OS a 5 anni	OS a 10 anni
▪ Group 1 Score 0:	62 %	54,9 %
▪ Group 2 Score 1:	52,9%	38,8%
▪ Group 3 Score 2:	32,9%	18 %
▪ Group 4 Score \geq 3:	18,3%	12,6%

PTCL e Linfoma anaplastico ALK negativo

I LINEA

STADIO IA LOCALIZZATO

- Pazienti FIT (<65 anni o 65-70 anni): CHOEP X 6 + RT
- ANZIANI: CHOP X 6 + RT

STADI II-IV

GIOVANI < 65 aa:

- CHOEP14/21 X 6 + DHAP X 1 (con raccolta staminali) + FEAM/BEAM + ASCT
(Se < PR: terapia di salvataggio + allogenico)
- Inserimento in protocolli clinici

ANZIANI (> 65 anni) o non elegibili HDC:

- FIT:
 - CHOP21 X 6 (considerare CHOEP per pz 65-70 anni FIT)
 - Inserimento in protocolli clinici
- UNFIT (sec CGA):
 - Mini- CHOP21 X 6
 - COMP21 X 6

II LINEA

GIOVANI < 65 AA ELEGIBILI A TERAPIA AD ALTE DOSI

- Schemi tipo regimi contenenti gemcitabina o citarabina (DHAP, Hyper-c-Hydram, IVAC) + allotrapianto
- Inserimento in protocolli clinici
- In anaplastici ALK negativi: Brentuximab Vedotin +/- auto/allotrapianto

PAZIENTI NON ELEGIBILI A TERAPIA AD ALTE DOSI

- Bendamustina, gemcitabina sola o in combinazione
- In anaplastici ALK negativi: Brentuximab Vedotin
- Inserimento in protocolli clinici

Linfoma a grandi cellule anaplastico ALK positivi

I LINEA

GIOVANI < 65 aa elegibili ad alte dosi:

- CHOEP14/21 X 6 (Se < PR: terapia di salvataggio + autologo/allogenico)
- Inserimento in protocolli clinici

ANZIANI (> 65 anni) o non elegibili HDC:

- FIT:
 - CHOP21 X 6 (considerare CHOEP per pz 65-70 anni FIT)
 - Inserimento in protocolli clinici
- UNFIT (sec CGA):
 - Mini- CHOP21 X 6
 - COMP21 X 6

II LINEA

GIOVANI < 65 AA ELEGIBILI A TERAPIA AD ALTE DOSI

- Brentuximab Vedotin +/- auto/allotrapianto
- Inserimento in protocolli clinici

PAZIENTI NON ELEGIBILI A TERAPIA AD ALTE DOSI

- Brentuximab Vedotin
- Inserimento in protocolli clinici

Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type

I LINEA

(se < PR e donatore: avviare ad ALLOBMT)

➤ STADIO I-II+/- FATTORI DI RISCHIO:

- RT da sola (se malattia molto limitata o se non indicata chemioterapia)
- CHT + RT contemporanea: 50 Gy + 3 DeVIC o RT 52 Gy and cisplatino weekly x 4

➤ STADIO III o IV

- CHT + RT sequenziali: SMILE followed by RT 45-50 Gy o VIPD followed by RT 45-50 Gy

II LINEA

- ASPE-MET-DEX 3 cicli ogni 21 giorni o SMILE (2 cicli ogni 28 giorni) +/- RT 45-50 Gy + ALLOBMT

LINFOMA DI BURKITT

Diagnosi di LINFOMA DI BURKITT

La FISH sia su materiale a fresco sia su campione fissato permette l'individuazione del riarrangiamento IGH/MYC conseguente alla traslocazione t(8;14)(q24;q32) diagnostico per la malattia

- **BASSO RISCHIO (stage I-II, normal LDH, PS 0-1, extranodal involvement = 1)**
 - 3 cicli secondo lo schema A (R-CODOX-M)
- **ALTO RISCHIO (stage III-IV, elevated LDH, PS ≥ 2 , extranodal involvement ≥ 2)**
 - R-Magrath con 4 cicli A / B / A / B, dove:
 - A: R-CODOX-M
 - B: R-IVAC
 - GMALL
 - BFM

LINFOMI IN SOGGETTI HIV+ (Hodgkin e Non Hodgkin)

Valgono le stesse indicazioni date per la popolazione sieronegativa con le seguenti raccomandazioni:

- deve essere istituita il piu' presto possibile (o proseguita se in corso) una **terapia antiretrovirale** specifica per HIV (HAART)
- la terapia antiretrovirale dovrebbe contenere oltre al backbone (generalmente tenofovir o TAF ed emtricitabina) un inibitore delle integrasi per la minor interazione farmacologica
- nei **linfomi a grandi cellule B** viene consigliata in ogni caso una profilassi meningea con 4 intratecali con Metotrexate 15 mg +/- Ara-C + desametasone 4 mg da eseguirsi simultaneamente ai primi 4 cicli di chemioterapia
- nei **linfomi correlati a infezione da HHV-8** (primary effusion lymphoma o PEL) è consigliata concomitante terapia con valganciclovir
- nei **linfomi cerebrali primitivi in pazienti unfit** la radioterapia cranica + HAART possono consentire remissioni complete durature anche senza chemioterapia
- deve essere istituita **profilassi** anti PCP in ogni caso durante il trattamento e fino a CD4 > 200/mmc

LINFOMI EXTRANODALI

LINFOMI PRIMITIVI DEL MEDIASTINO PMBCL

I LINEA

- **Localizzazione solo toracica:**
 - ✓ R-CHOP-14 X 6 cicli/R-VACOPB x 12 settimane + RT 30 Gy
 - ✓ R-DAEPOCH senza RT (RT se residuo PET +)
 - ✓ inserimento in protocolli sperimentali
- **Con localizzazione extratoracica:**
 - ✓ R-DA-EPOCH senza RT (RT se residuo PET +) oppure R-CHOP14 x 4 + intensificazione con terapia ad alte dosi + ASCT

II LINEA

- ✓ R-DHAP x 4 + BEAM/FEAM + ASCT (elegibili ad alte dosi)
- ✓ Inserimento in protocolli clinici

LINFOMI PRIMITIVI DELL'OSSO PBoL

I LINEA

- ✓ R-CHOP-21 X 6 cicli + 2 R +/- RT 30-40 Gy
- ✓ profilassi SNC solo se coinvolgimento di aree adiacenti al CNS)

II LINEA

- ✓ R-DHAP x 4 + BEAM/FEAM + ASCT (eleggibili ad alte dosi)

LINFOMI PRIMITIVI DEL TESTICOLO PTL

I LINEA

- ✓ ORCHIECTOMIA DIAGNOSTICA
- ✓ R-CHOP-21 x 6 cicli + Mtx 1.5 g/mq x 2 cicli + PL triplice (Mtx/ARAC/Dex) x 4 durante RCHOP + RT sul testicolo controlaterale 25-30 Gy
- ✓ Inserimento in protocolli clinici

II LINEA

- ✓ R-DHAP x 4 + BEAM/FEAM + ASCT (eleggibili ad alte dosi)
- ✓ Inserimento in protocolli clinici

LINFOMI PRIMITIVI DELLA MAMMELLA PBL

I LINEA

- ✓ R-CHOP-21 X 6-8 cicli + RT ipsilaterale 30-36 Gy
- ✓ profilassi SNC mandatoria in alti rischi e/o localizzazione bilaterale

II LINEA

- ✓ R-DHAP x 4 + BEAM/FEAM + ASCT (eleggibili ad alte dosi)

LINFOMI PRIMITIVI DEL SNC PCNSL

Biopsia stereotassica

I LINEA

- ✓ **PAZIENTI FIT:**
- ✓ **< 70 anni** R-MATRIX (R-HDMTX+R-HDARAC+Thiotepa) x 4 cicli + consolidamento con ASCT o RT (25-30 Gy)
- ✓ **> 70 anni** Metotrexate ad alte dosi (basandosi su fitness e funzionalità renale 1.5-3 gr/mq) per 4 cicli

- ✓ **PAZIENTI UNFIT:** Metotrexate 1.5 g/mq ogni 15 gg +/- vincristina +/- procarbazine

- ✓ **PAZIENTI FRAIL:** WBRT o palliazione

- ✓ Inserimento in protocolli clinici

II LINEA

- ✓ R-ICE, R-CHEMIO + ASCT (eleggibili ad alte dosi)
- ✓ WBRT
- ✓ Palliazione (temozolamide, altro)
- ✓ Inserimento in protocolli clinici

LEUCEMIA LINFATICA CRONICA- LINFOMA LINFOCITICO

INTRODUZIONE

La leucemia linfatica cronica (LLC) è un disordine linfoproliferativo cronico che coinvolge i linfociti B coesprimenti CD5 e CD23 e che rientra tra le neoplasie a cellule B-mature della classificazione WHO (Muller-Hermelink HK, 2008). E' più frequente nei maschi che nelle femmine (1,5-2,0/1), ed ha un'incidenza nei paesi occidentali, riferita a 100.000 abitanti, compresa tra 2-6 casi/anno, mentre è rara in Giappone e nei paesi orientali, ove l'incidenza è <1 caso/100.000 abitanti (Redaelli A, 2004) PubMed(Figura Ia).

L'età media alla diagnosi è attorno ai 70 anni, e l'incidenza aumenta da 1 caso/anno/100.000 abitanti nella fascia 40-50 anni a 20 casi nella fascia 70-80 anni. Oltre il 40% delle LLC è diagnosticata ad un'età >75 anni, mentre meno del 10% è diagnosticata prima dei 50 anni (Brenner H, 2008)

DIAGNOSI

La LLC viene oggi diagnosticata nella maggior parte dei casi in occasione di esami del sangue routinari che dimostrano la presenza di $>5 \times 10^9/l$ linfociti clonali nel sangue periferico. Una minoranza dei casi mostra già alla diagnosi un quadro clinico conclamato con adenopatie e/o splenomegalia, segni di insufficienza midollare secondaria a infiltrazione della malattia, sintomi sistemici e, raramente, localizzazioni extranodali

Una volta esclusa una causa reattiva di linfocitosi (esami virologici, analisi morfologica su sangue periferico), si esegue una analisi citofluorimetrica che permette di porre una diagnosi di certezza in presenza di una espansione clonale di linfociti B CD19+, CD5+, CD23+, con CD22 e/o CD79b debolmente positivo e debole espressione delle immunoglobuline di superficie (sIg) associata a restrizione delle catene leggere (rapporto K/ >3 o <3) e negatività per FMC7. E' utile l'applicazione dello score immunofenotipico di Matutes che, attribuendo 1 punto a CD5+, CD23+, CD22/CD79b+ debole, sIg+ debole e FMC7-, identifica in presenza di uno score ≥ 3 oltre il 95% dei casi di LLC (Matutes E, 1994PubMed; Moreau EJ, 1997)PubMed, permettendone la distinzione rispetto alle altre malattie linfoproliferative (linfoma mantellare e linfoma della zona marginale).

Tra gli accertamenti da effettuare:

- Anamnesi ed esame obiettivo: palpare attentamente tutte le aree linfonodali superficiali, fegato e milza
- Emocromo con conta differenziale
- Esami ematochimici: LDH, Bilirubina, Immunoglobuline, test di Coombs diretto e indiretto
- Sierologie: HBV, HCV, CMV, HIV: da valutare prima di iniziare trattamento o trapianto allogenico per evitare la riattivazione.
- BOM: non è indicata alla diagnosi ma è consigliata per caratterizzare le eventuali citopenie, per eseguire analisi FISH o genetica molecolare in caso di clone linfocitario su sangue periferico non significativo, oppure prima di iniziare il trattamento nei pazienti giovani.
- Ecografia addome sup + inferiore ed Rx torace 2p
- TC in casi selezionati per spiegare la causa di eventuali sintomi riferiti dal paziente e prima di iniziare la terapia.

Stadiazione della LLC secondo Rai e Binet

Stage	Definition	Median survival
Binet system		
BinetA	Hb \geq 10.0 g/dl, platelets \geq 100 \times 10 ⁹ /l, <3 lymph node regions	>10 years
BinetB	Hb \geq 10.0 g/dl, platelets \geq 100 \times 10 ⁹ /l, \geq 3 lymph node regions	>8 years
BinetC	Hb <10.0 g/dl, platelets <100 \times 10 ⁹ /l	6.5 years
Rai system		
Low risk		
Rai 0	Lymphocytosis >15 \times 10 ⁹ /l	>10 years
Intermediate risk		
Rai I	Lymphocytosis and lymphadenopathy	
	Lymphocytosis and hepatomegaly and/or splenomegaly with/without	
Rai II	lymphadenopathy	>8 years
High risk		
Rai III	Lymphocytosis and Hb <11.0 g/dl with/without lymphadenopathy/organomegaly	
	Lymphocytosis and platelets <100 \times 10 ⁹ /l with/without	
Rai IV	lymphadenopathy/organomegaly	6.5 years
-		

TERAPIA DELLA LLC

La terapia della LLC viene definita nell'ambito di un articolato processo decisionale, che deve tener presente tutti i seguenti aspetti:

a) Inizio della terapia

Vi è attualmente unanime consenso sul concetto di non trattare i pazienti asintomatici, in stadio iniziale o intermedio che non presentano adenopatie massive, indipendentemente dalla presenza alla diagnosi di uno o più fattori di rischio biologico

In accordo quindi con l'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) (Hallek et al, 2008) le indicazioni all'avvio del trattamento sono le seguenti:

- evidenza di progressiva insufficienza midollare come manifestazione di anemia o piastrinopenia;
- splenomegalia massiva (6 cm sotto l'arcata costale alla visita), progressiva o sintomatica;
- linfadenopatia massiva (diametro almeno 10 cm), progressiva o sintomatica;
- progressiva linfocitosi con un incremento superiore al 50% in meno di 2 mesi o raddoppiamento linfocitario in un tempo inferiore ai 6 mesi; tale criterio potrà essere utilizzato a partire da una conta linfocitaria superiore a 30.000/ul e naturalmente escludendo fattori che possano contribuire alla linfocitosi (ad esempio infezioni o l'utilizzo di steroide);
- anemia o piastrinopenia autoimmuni scarsamente responsive a terapia steroidea o altra terapia standard;
- sintomi costituzionali correlati alla malattia, quali calo ponderale > 10% in un periodo di tempo < 6 mesi, significativa fatigue (ad esempio ECOG PS \geq 2, sintomatologia condizionante il normale svolgimento dell'attività quotidiana), febbre > 38°C per più di 2

settimane senza evidenza di infezioni, sudorazioni notturne per più di un mese senza evidenza di infezioni

b) Età e condizioni cliniche

Considerando che l'età media di presentazione della malattia riguarda principalmente una popolazione con età > 65 anni, è importante valutare le seguenti condizioni del paziente:

- 1) performance status, mediante l'Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG)
- 2) comorbidità: utilizzando come strumento standardizzato di valutazione il Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) (Parmelee PA, 1995)PubMed, si riesce a misurare il numero e l'entità di ogni singola comorbidità (da lieve a estremamente severo) dando un punteggio cumulativo; in caso di CIRS score > 6, il paziente presenta un quadro di fragilità e pertanto l'utilizzo di terapie più intensive tipo FCR dovrà essere valutato con attenzione (Extermann M, 1998PubMed; Hallek M, 2010PubMed).;
- 3) funzionalità renale: in presenza di clearance della creatinina < 70 ml/min si dovrà valutare con attenzione l'utilizzo di terapia intensiva tipo FCR

c) Caratteristiche biologiche

Gli accertamenti biologici da effettuare prima di avviare la terapia sono:

- i) FISH: per escludere del(17p). In assenza di delezione cercare mutazione di TP53 (almeno esoni 4-10, eventualmente 2-11).
- ii) Analisi mutazione dei geni delle catene pesanti delle immunoglobuline (IGHV) in pazienti giovani candidati alla terapia con FCR

TERAPIA DI 1° LINEA, 2° LINEA O LINEE SUCCESSIVE

Sono riassunte nello schema

VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA

La valutazione della risposta considera alcune variabili cliniche, laboratoristiche e strumentali: gli esami ematochimici con emocromo, la valutazione clinica delle adenopatie/epatosplenomegalia, la TC, la biopsia osteomidollare e l'aspirato midollare per l'analisi citofluorimetrica (Hallek, 2008).

Di seguito troviamo le definizioni di risposta:

A) Remissione completa (CR): tutti i criteri sottostanti sono richiesti per almeno 2 mesi dalla fine del trattamento

1. assenza di linfadenopatie (> 15 mm) all'esame obiettivo e alla TC
2. assenza di epatosplenomegalia all'esame obiettivo
3. formula leucocitaria normale con: PMN > 1500 /L; linfociti < 4000; piastrine > 100.000 /L; emoglobina > 11.0 g/dL
4. assenza di sintomi costitutivi
5. la biopsia osteomidollare devono essere normocellulare per età, presentare un infiltrato linfoproliferativo non nodulare inferiore al 30%. In caso di ipocellularità midollare, si potrà ripetere la biopsia dopo 4 settimane

B) Remissione parziale nodulare

Pazienti che soddisfano tutti i criteri per una remissione completa, ma che hanno infiltrato linfoproliferativo nodulare

C) Remissione completa con incompleto recupero midollare

Pazienti che soddisfano tutti i criteri per una remissione completa, ma che hanno una citopenia persistente

D) Remissione parziale (PR): i criteri sottostanti sono richiesti per almeno 2 mesi dalla fine del trattamento

1. riduzione del 50% della linfocitosi periferica rispetto al valore pretrattamento

e/o

2. riduzione del 50% delle linfadenopatie

o

3. riduzione del 50% delle dimensioni della milza e/o dell'epatomegalia in caso ingrandimento pretrattamento

Più almeno uno dei seguenti criteri:

- PMN > 1500 o aumento < del 50% rispetto al valore basale

- Piastrine > 100.000 o miglioramento almeno del 50% rispetto al valore basale

- Hb > 11 g/dL o aumento almeno del 50% vs basale indipendente da trasfusioni

E) Progressione di malattia (PD): almeno uno dei seguenti criteri:

1. aumento del 50% dei diametri di almeno 2 linfonodi o comparsa di nuovi

2. aumento del 50% della epato- o spleno-megalia se preesistente o comparsa di organomegalia in precedenza non rilevabile

3. aumento del 50% della linfocitosi purché superiore a 5000/mm³

4. trasformazione a linfoma aggressivo

5. peggioramento di una citopenia (flessione di Hb > 2 g/dl, riduzione conta PLT > 100.000/ul o > 50%, riduzione conta neutrofila > 1000/ul o > 50%), escludendo naturalmente una citopenia autoimmune.

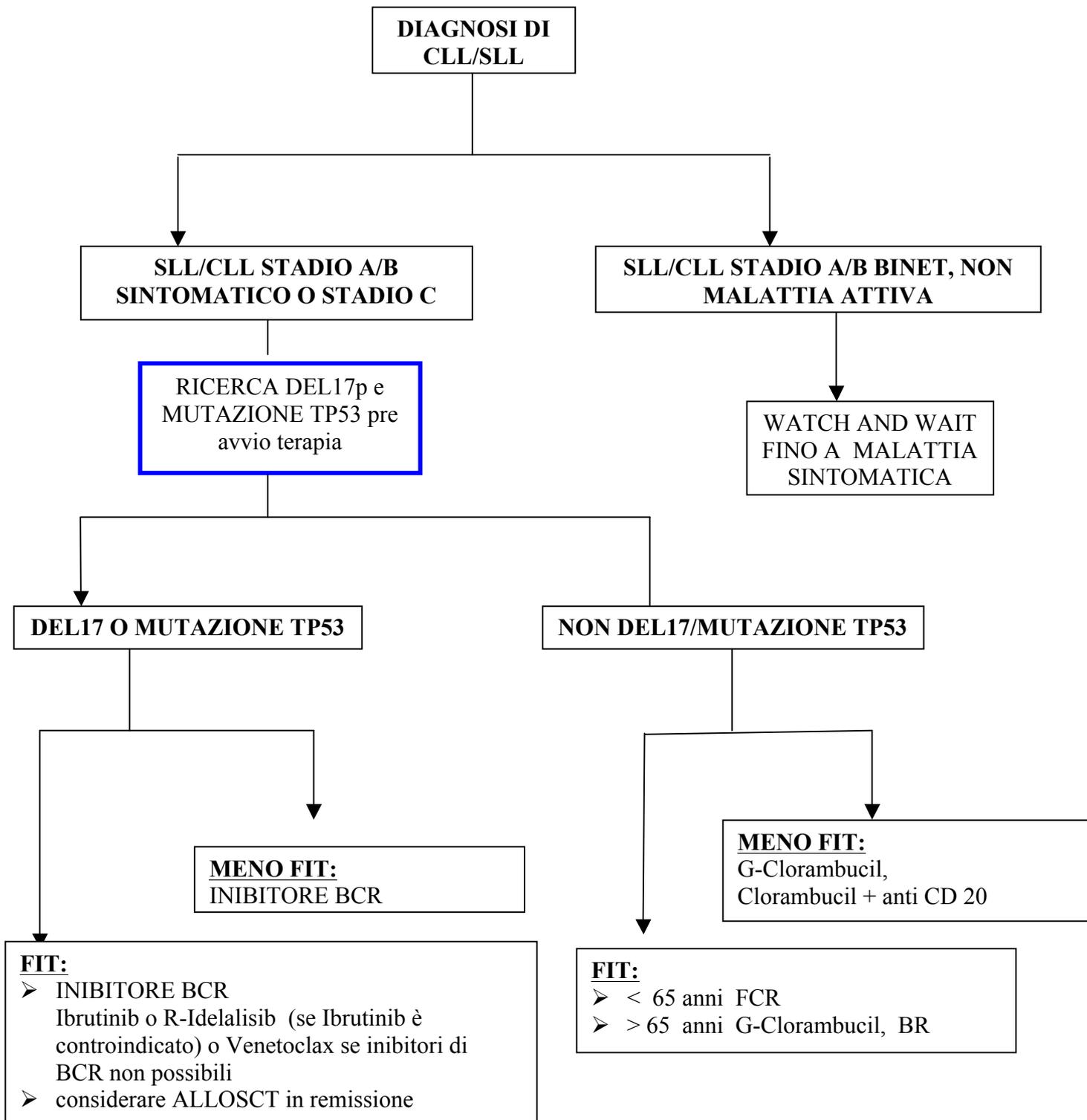
F) Malattia stabile: pazienti che non hanno i criteri per una CR, PR o PD

6. trasformazione a linfoma aggressivo

7. peggioramento di una citopenia (flessione di Hb > 2 g/dl, riduzione conta PLT > 100.000/ul o > 50%, riduzione conta neutrofila > 1000/ul o > 50%), escludendo naturalmente una citopenia autoimmune.

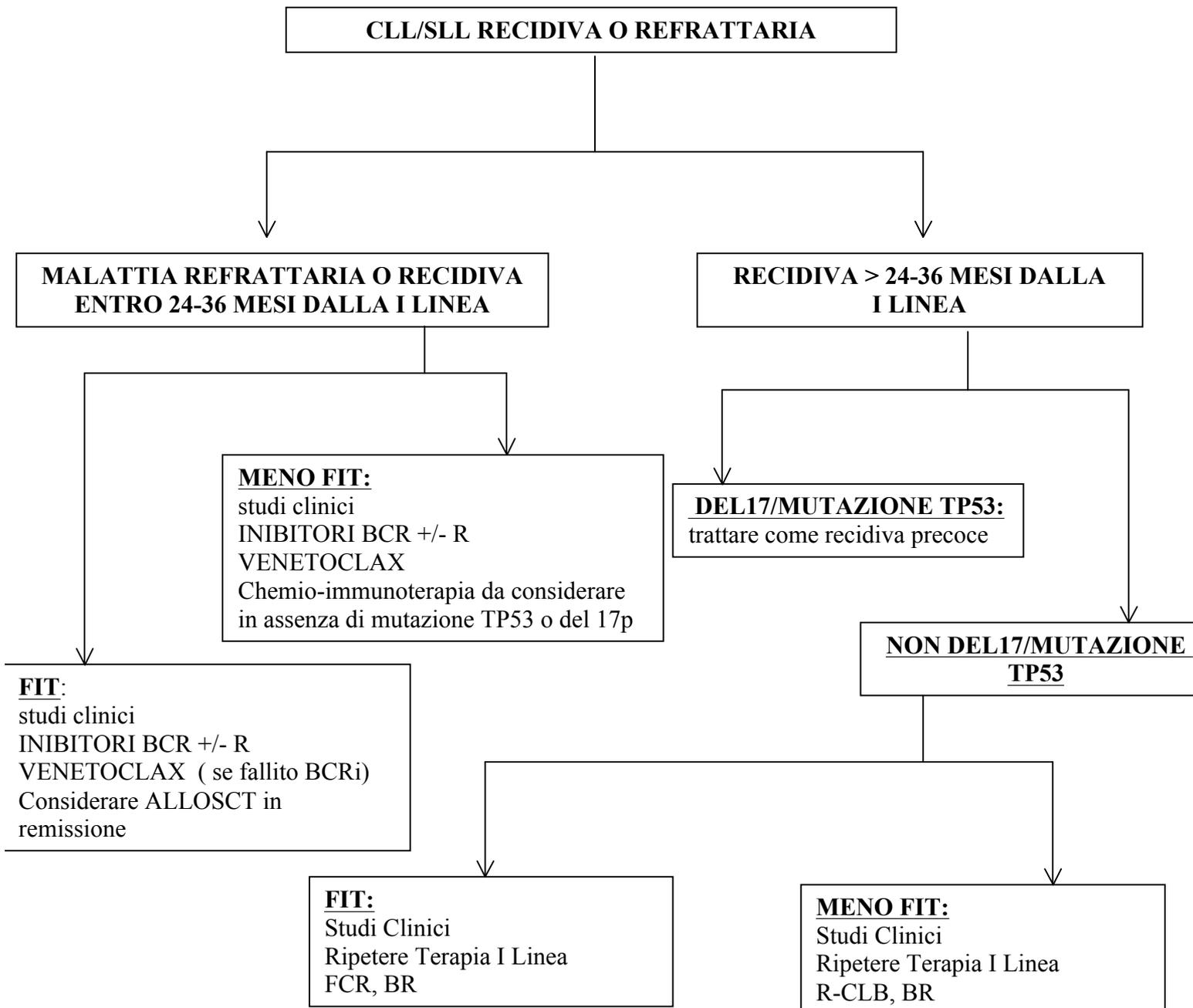
F) Malattia stabile: pazienti che non hanno i criteri per una CR, PR o PD

LEUCEMIA LINFATICA CRONICA- LINFOMA LINFOCITICO: I linea



*Clorambucile e Rituximab, Clorambucile e Obinotuzumab (Goede et al, N Engl J Med 2014), Clorambucile e Ofatumumab (Hillmen et al Blood 2013).

LEUCEMIA LINFATICA CRONICA- LINFOMA LINFOCITICO: II linea



VENETOCLAX – INDICAZIONI DA SCHEDA TECNICA

LLC:

con delezione del cromosoma 17p o mutazione del gene TP53 che non sono idonei a ricevere il trattamento con un inibitore della via del recettore delle cellule B o nei quali è fallita tale terapia,
senza la delezione del cromosoma 17p o mutazione del gene TP53 per i quali è fallita sia la chemioimmunoterapia sia la terapia con un inibitore della via recettore delle cellule B.

TRICOLEUCEMIA

CRITERI PER INIZIARE IL TRATTAMENTO

Presenza di sintomi sistemici, importante e progressiva splenomegalia, citopenia con emoglobina <10 g/dl e/o piastrine <100 .000 e/o neutrofili < 1000, infezioni severe e ricorrenti

