

Linfoma follicolare

Cos'è il
linfoma follicolare?

Siamo qui
per spiegartelo.

www.anticancerfund.org

www.esmo.org

LINFOMA FOLLICOLARE: UNA GUIDA PER IL PAZIENTE

INFORMAZIONI PER IL PAZIENTE BASATE SULLE LINEE GUIDA PER LA PRATICA CLINICA ESMO

La presente guida è stata preparata dall'Anticancer Fund come servizio per il paziente, per aiutare lui/lei e i suoi familiari a comprendere meglio la natura del linfoma follicolare e a riconoscere le migliori scelte terapeutiche a disposizione in base al sottotipo di linfoma follicolare da cui è affetto/a. Raccomandiamo ai pazienti di chiedere ai loro medici quali sono gli esami o i tipi di trattamento necessari per la tipologia e lo stadio della loro malattia. Le informazioni mediche riportate in questo documento si basano sulle linee guida per la pratica clinica della European Society for Medical Oncology (ESMO) per il trattamento del linfoma follicolare di nuova diagnosi e recidivato o resistente. La presente guida per il paziente è stata sviluppata in collaborazione con l'ESMO ed è distribuita con il permesso dell'ESMO. La guida è stata scritta da un clinico e rivista da due oncologi dell'ESMO, uno dei quali è l'autore principale delle linee guida per la pratica clinica destinate ai medici professionisti, e da due infermieri oncologici della European Oncology Nursing Society (EONS). I testi della presente guida sono stati rivisti anche dai rappresentanti dei pazienti dell'ESMO Cancer Patient Working Group.

Ulteriori informazioni sull'Anticancer Fund sono disponibili all'indirizzo www.anticancerfund.org

Ulteriori informazioni sulla European Society for Medical Oncology sono disponibili all'indirizzo www.esmo.org

La definizione dei termini contrassegnati con l'asterisco è fornita alla fine del documento.

Sommario

Scheda informativa sul linfoma follicolare	3
Definizione di linfoma follicolare	5
Il linfoma follicolare è frequente?	6
Quali sono le cause del linfoma follicolare?	7
Come viene diagnosticato il linfoma follicolare?	9
Cosa è importante sapere ai fini della scelta del trattamento ottimale?	11
Quali sono le opzioni di trattamento?	14
Quali sono i possibili effetti indesiderati del trattamento?	19
Cosa succede dopo la conclusione del trattamento?	23
Definizione dei termini tecnici	25

I testi della presente guida sono stati scritti dal Dott. Holbrook E.K. Kohrt e dalla Dott.ssa Ana Ugarte (Anticancer Fund) e sono stati rivisti dal Dott. Gauthier Bouche (Anticancer Fund), dalla Dott.ssa Svetlana Jezdic (ESMO), dal Prof. Martin Dreyling (ESMO), da Anita Margulies BSN RN (EONS), Matthew Fowler RN Dip HE, BNurs, PG Cert (Advanced Cancer Nursing Practice) (EONS), Anita Waldman (ESMO Cancer Patient Working Group), Guy Bouguet (France Lymphome Espoir) e dal Prof. Marco Ladetto (ESMO).

I testi sono stati tradotti in italiano da un traduttore professionista e validati dal Dott. Alberto Mussetti.

SCHEDA INFORMATIVA SUL LINFOMA FOLLICOLARE

Definizione di linfoma follicolare

- Il linfoma follicolare è un tumore maligno che si sviluppa nei globuli bianchi, nel sistema linfatico e nel midollo osseo.
- Il linfoma follicolare è un sottotipo di linfoma non-Hodgkin (*non-Hodgkin lymphoma*, NHL). Le cellule dei tessuti linfoide del sistema linfatico si moltiplicano in maniera incontrollata sino a formare tumori.

Diagnosi

- Sintomi comuni del linfoma follicolare sono ingrossamento non dolente dei linfonodi, febbre ad origine sconosciuta, eccessiva sudorazione notturna, affaticamento, infezioni e sanguinamento. A volte il linfoma follicolare viene diagnosticato in pazienti asintomatici in seguito allo svolgimento di indagini diagnostiche per immagini o di esami di laboratorio.
- Il numero di globuli rossi, di globuli bianchi e di piastrine può risultare inferiore ai valori normali ed è possibile osservare un aumento delle dimensioni dei globuli bianchi.
- La diagnosi può essere confermata solo dalla biopsia* (prelievo di un pezzo di tessuto da analizzare in laboratorio) di un linfonodo*.

Trattamento in base all'estensione della malattia (classificazione in stadi)

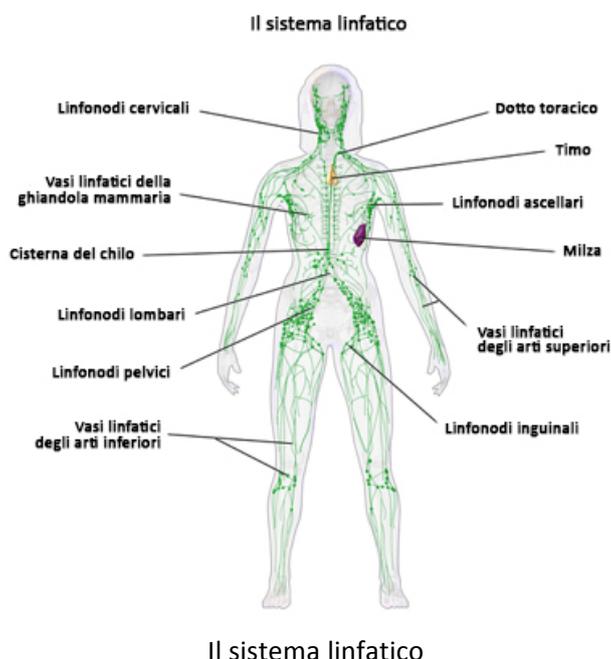
- I linfomi follicolari in stadio I e II interessano rispettivamente uno e due gruppi di linfonodi e sono situati dalla stessa parte del diaframma*.
 - Quando le lesioni hanno un diametro inferiore a 7,5 cm, la radioterapia è in genere curativa.
 - Invece di somministrare un trattamento attivo, è possibile monitorare strettamente le condizioni del paziente mediante “vigile attesa”.
 - In tutti gli altri casi, prima della radioterapia* è raccomandato il trattamento con la chemioterapia* e con rituximab*.
- I linfomi follicolari in stadio III colpiscono gruppi di linfonodi sia sopra sia sotto il diaframma* o si estendono a un organo vicino. I linfomi follicolari in stadio IV sono diffusi al midollo osseo o ad altri organi diversi da linfonodi o milza. A questi stadi viene somministrato un trattamento di “induzione” con l'intento di ridurre le dimensioni del tumore(i), seguito da un trattamento di “consolidamento” per aumentare le possibilità di cura.
 - Il trattamento di induzione è costituito dalla chemioterapia intensiva in associazione a rituximab*. In alcuni casi, il trattamento di induzione può essere più o meno intensivo a seconda delle caratteristiche della malattia.
 - Il trattamento di consolidamento viene iniziato dopo il completamento del trattamento di induzione e consiste nella somministrazione di rituximab* per un periodo di 2 anni.
- La recidiva di linfoma è una riattivazione della malattia dopo l'iniziale scomparsa o controllo del/i tumore/i. A seconda del periodo che intercorre tra il completamento del trattamento e la comparsa della recidiva e del tipo di terapia precedentemente somministrato, sono disponibili diverse opzioni efficaci ivi comprese la chemioterapia, rituximab, la radioimmunoterapia* e il trapianto di cellule staminali.

Follow-up

- Le visite di controllo vengono programmate a intervalli regolari allo scopo di identificare il prima possibile un'eventuale ricomparsa della malattia in una forma aggressiva o un tumore di nuova insorgenza. Queste visite sono più frequenti nei primi anni.
- Nel corso di questo periodo, al fine di rilevare eventuali anomalie vengono effettuati degli esami del sangue.
- I medici continueranno a monitorare e, se necessario, a trattare i possibili effetti indesiderati delle terapie somministrate.

DEFINIZIONE DI LINFOMA FOLLICOLARE

Il linfoma follicolare è un tumore maligno che si sviluppa nei globuli bianchi, nel sistema linfatico e nel midollo osseo. Il linfoma follicolare è un sottotipo ben definito di linfoma non-Hodgkin (NHL)*, una forma di cancro in cui le cellule dei tessuti linfoidei che compongono il sistema linfatico si moltiplicano in maniera incontrollata sino a dar luogo alla formazione di tumori. Il sistema linfatico è costituito dai vasi linfatici, che decorrono lungo le vene e le arterie*, e dalle ghiandole linfatiche o linfonodi, situati lungo i vasi linfatici. Il tessuto linfoide è costituito da diversi tipi di cellule che aiutano il corpo a combattere le infezioni. La maggior parte delle cellule che formano il tessuto linfoide è costituita dai linfociti (un tipo di globuli bianchi), che possono essere classificati in due tipi principali: linfociti B e linfociti T. Da ciascun tipo di linfocito possono originare differenti forme di linfoma, anche se il linfoma follicolare deriva nella maggior parte dei casi dai linfociti B. Le cellule maligne di linfoma crescono in grappoli sino a formare noduli. Alcuni organi, che fanno parte anch'essi del sistema linfatico insieme alla milza, al timo, alle tonsille e alle adenoidi, sono parzialmente costituiti da tessuto linfoide. Il sistema linfatico filtra il sangue e la linfa (il liquido che circola all'interno dei vasi linfatici), drena i liquidi dai tessuti riportandoli nel circolo sanguigno e combatte le infezioni. Dal momento che il tessuto linfoide è presente in tutto il corpo, il linfoma follicolare può svilupparsi quasi in ogni distretto corporeo. Il midollo osseo può essere invaso da linfociti* che non funzionano correttamente. Poiché il midollo osseo produce anche le piastrine (che hanno un ruolo essenziale nell'arrestare i sanguinamenti) e i globuli rossi (che trasportano ossigeno a tutte le cellule del corpo), un accumulo eccessivo di linfociti impedisce la normale produzione di globuli rossi e di piastrine. In genere, il linfoma follicolare è un tumore a crescita lenta.



Attribuzione dell'immagine: Bruce Blaus (Creative Commons)

IL LINFOMA FOLLICOLARE È FREQUENTE?

Rispetto al cancro della mammella nella donna o al cancro della prostata nell'uomo, i NHL* non sono frequenti, ma in Europa si collocano al sesto posto per incidenza tra tutti i tumori. I NHL costituiscono il 3% circa di tutti i casi di cancro, con i linfomi follicolari che rappresentano il 25% circa di tutti i NHL*. In Europa occidentale, il linfoma follicolare è il secondo sottotipo più frequente di linfoma.

Il numero di pazienti a cui viene diagnosticato ogni anno un linfoma follicolare è aumentato da 2-3 casi per 100.000 abitanti negli anni cinquanta del secolo scorso a 5-7 casi per 100.000 abitanti nell'era attuale.

In generale, il rischio di sviluppare un NHL* aumenta con l'avanzare dell'età. Il numero di casi di malattia è 5-7 volte più alto nei pazienti di età superiore a 65 anni.

QUALI SONO LE CAUSE DEL LINFOMA FOLLICOLARE?

Ad oggi, le cause del linfoma follicolare non sono state ancora definite. Sono stati identificati alcuni fattori di rischio. I fattori di rischio aumentano la probabilità di insorgenza di un tumore, ma non sono una condizione né necessaria né sufficiente a causarlo. I fattori di rischio non rappresentano di per sé una causa.

Alcune persone che presentano questi fattori di rischio non svilupperanno mai un linfoma follicolare, mentre altre persone che non presentano nessuno di questi fattori di rischio potrebbero comunque svilupparlo.

Lo stile di vita, i fattori ambientali e precedenti condizioni mediche sono stati correlati allo sviluppo del linfoma follicolare, ma il loro ruolo nell'insorgenza della malattia non è ancora chiaro.

- **Fattori correlati allo stile di vita:**

- *La dieta:* l'insorgenza del linfoma follicolare è stata associata al consumo di carne e latte e all'assunzione di nitrati* e nitriti* frequentemente presenti nella dieta, per esempio nei salumi, nei conservanti per alimenti e in alcuni tipi di frutta. Per contro, è stato suggerito che il consumo di alcuni alimenti, ivi compresi quelli contenenti gli acidi grassi polinsaturi* e la vitamina D, la frutta e la verdura, abbia effetti protettivi. L'associazione con l'obesità non è chiara.
- *L'alcol:* nell'uomo, il consumo di bevande alcoliche è associato all'insorgenza del cancro. È stato osservato che il consumo di vino aumenta il rischio di sviluppare un linfoma follicolare, soprattutto nei soggetti che hanno iniziato a bere alcolici prima dei 20 anni di età e/o che assumono una quantità di alcol superiore a 19 grammi al giorno (un bicchiere di vino contiene circa 14 grammi di alcol).
- *Il fumo:* in base ai risultati di alcuni studi, i fumatori attuali sono maggiormente esposti al rischio di sviluppare un linfoma follicolare rispetto agli ex-fumatori. I forti fumatori sono anch'essi esposti ad un rischio più elevato.



- **Fattori ambientali:**

Si presume che i pesticidi causino una specifica mutazione genetica implicata nello sviluppo del linfoma follicolare. Tuttavia, questa mutazione specifica è stata identificata in soggetti sani che non hanno mai sviluppato un linfoma follicolare. In alcuni studi, l'insorgenza del linfoma follicolare è stata correlata con le tinture per capelli. Il ruolo di altre sostanze chimiche come i solventi contenenti benzene deve essere confermato, anche se la loro associazione con il linfoma follicolare è stata suggerita già da diversi studi. Per contro, un'esposizione moderata alla luce solare è stata associata a una riduzione del rischio.

- **Altre condizioni mediche:**

Le condizioni caratterizzate da immunosoppressione come l'HIV/AIDS, le malattie autoimmuni e alcune terapie farmacologiche sono anch'esse associate a una maggiore incidenza di linfomi follicolari.

COME VIENE DIAGNOSTICATO IL LINFOMA FOLLICOLARE?

La diagnosi può essere posta in base alla presenza di determinati sintomi o, a volte, nei pazienti asintomatici, a seguito dello svolgimento di esami di diagnostica per immagini e di laboratorio.

I segni e i sintomi del linfoma follicolare possono includere:

1. **Ingrossamento non dolente dei linfonodi** del collo, del cavo ascellare e/o dell'inguine. Se il linfoma follicolare origina prevalentemente da linfonodi profondi, la massa tumorale potrebbe comprimere alcuni organi vitali e causare sintomi che includono, tra gli altri, tosse cronica, problemi a respirare, dolore toracico, dolore addominale o mal di schiena, a seconda dell'organo colpito.
2. **Febbre** ad origine sconosciuta
3. Eccessiva **sudorazione notturna**.
4. **Perdita di peso** indesiderata o non intenzionale.
5. **Affaticamento**. L'affaticamento è un sintomo comune dell'anemia*. I pazienti fisicamente attivi potrebbero non accorgersi di essere anemici sino a quando l'anemia non si manifesta in forma grave.
6. **Infezioni**. Poiché le cellule tumorali prendono il posto di una componente importante del normale sistema immunitario che protegge l'organismo dalle infezioni e dal cancro, i pazienti possono sviluppare infezioni ricorrenti o insolitamente difficili da trattare.
7. **Sanguinamento**. Raramente, una bassa conta di piastrine dovuta alla sostituzione delle normali componenti del midollo osseo con le cellule tumorali causa facile formazione di lividi, sanguinamento dal naso o dalle gengive e comparsa di piccole macchie rosse sulla pelle, in genere sulla parte anteriore della gamba e sulle caviglie.

I sintomi elencati ai punti 2-4 sono noti come sintomi B e vengono presi in considerazione ai fini della stadiazione della malattia.

I pazienti che presentano i sintomi descritti sopra devono sottoporsi a una **conta completa delle cellule ematiche**, un esame di laboratorio effettuato allo scopo di verificare che non vi siano anomalie nei tre tipi di cellule prodotte dal midollo osseo: 1) globuli bianchi, 2) globuli rossi e 3) piastrine. Occasionalmente, la conta completa di cellule ematiche eseguita su un paziente per un'altra ragione potrebbe far sorgere il sospetto di un possibile linfoma fondato esclusivamente sui valori di laboratorio. Oltre a identificare una bassa conta di globuli rossi o di piastrine, la conta completa delle cellule ematiche potrebbe evidenziare, nell'ambito della conta dei globuli bianchi, la presenza di cellule anomale circolanti nel sangue. I globuli bianchi anomali si moltiplicano rapidamente e sono di dimensioni maggiori rispetto ai normali globuli bianchi maturi presenti nel circolo sanguigno.

Se in base ai sintomi e alla conta dei globuli bianchi sorge il sospetto diagnostico di un linfoma follicolare, viene eseguita una biopsia* di un linfonodo.

La diagnosi definitiva di linfoma follicolare può basarsi solo sulla **biopsia* di un linfonodo**. La biopsia consiste nell'asportazione di un linfonodo sospetto mediante un piccolo intervento chirurgico eseguito con il paziente in anestesia (biopsia escissionale). Il tessuto del linfonodo asportato sarà analizzato in laboratorio. Questa procedura, che prende il nome di esame istologico*, consiste fondamentalmente nell'ispezione visiva del tessuto al microscopio per la ricerca di cellule linfomatose. Al contrario, l'asportazione di una parte soltanto di un linfonodo mediante un ago di grosso calibro (biopsia con ago a scatto) deve essere effettuata esclusivamente nei pazienti con linfonodi difficilmente accessibili a causa della loro posizione nel corpo. Va osservato che i risultati ottenuti dalla biopsia potrebbero non essere chiari poiché le cellule linfomatose potrebbero presentare caratteristiche diverse da una parte all'altra del linfonodo (un fenomeno noto come eterogeneità). Ai fini di una diagnosi affidabile di linfoma, il prelievo di tessuto o di liquido mediante l'utilizzo di un ago sottile (biopsia con ago sottile) non è raccomandato.



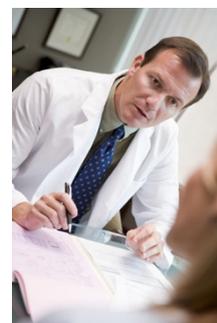
L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) classifica i linfomi nei gradi 1, 2, 3A o 3B. Il grado dipende dal numero di cellule linfomatose (chiamate blasti*) osservato al microscopio. I linfomi di grado 3B presentano il maggior numero di blasti e sono considerati più aggressivi. Per questo motivo, i linfomi di grado 3B devono essere trattati in modo diverso rispetto ad altri tipi di linfoma. Quando è possibile, deve essere prelevato altro materiale biptico fresco da congelare e conservare che, se necessario, potrebbe essere utilizzato in futuro per eseguire altre analisi.

COSA È IMPORTANTE SAPERE AI FINI DELLA SCELTA DEL TRATTAMENTO OTTIMALE?

Per poter decidere quale sia il trattamento migliore per ogni paziente, i medici devono raccogliere una serie di informazioni.

Informazioni rilevanti sul paziente

- Benessere generale.
- Storia medica personale.
- Storia di cancro nei familiari.
- Risultati dell'esame clinico effettuato dal medico. Il medico verificherà se vi siano linfonodi od organi ingrossati e valuterà l'aspetto generale della pelle e in particolare dell'interno della bocca. L'esame obiettivo deve essere dettagliato.
- Risultati degli esami di diagnostica per immagini* di vari organi del corpo, come una tomografia computerizzata (TC)* del collo, del torace, dell'addome e della pelvi. Questi esami permetteranno di determinare la sede e l'estensione della malattia e sono essenziali per classificare il linfoma in uno dei quattro stadi in base all'entità della sua diffusione. Una descrizione più dettagliata di questi stadi è fornita nella pagina successiva. La tomografia a emissione di positroni (*positron emission tomography*, PET)* potrebbe essere utile al fine di confermare la malattia localizzata (stadio II). I risultati della PET* permettono ai medici di visualizzare le sedi colpite dal tumore. Infatti, il glucosio radiomarcato si concentra nelle cellule tumorali che diventano così visibili sull'immagine PET.
- Inoltre, devono essere effettuati una conta completa delle cellule ematiche, gli esami ematochimici di routine, ivi compresi il dosaggio della lattato deidrogenasi* (*lactate dehydrogenase*, LDH) e l'uricemia, e i test di screening per il virus dell'immunodeficienza umana (*human immunodeficiency*, HIV) e per il virus dell'epatite B e C. Questi test sono molto importanti ai fini della scelta del trattamento ottimale. Nei pazienti che risultano positivi a questi test è raccomandata una terapia specifica.
- La biopsia del midollo osseo è una procedura consistente nel prelievo di un campione di midollo osseo dall'anca del paziente per valutare se vi sia interessamento midollare. Dopo la diagnosi di linfoma, la biopsia del midollo osseo è necessaria al fine di determinare correttamente lo stadio della malattia. Questa procedura viene eseguita in anestesia locale.
- Oltre all'esame clinico, potrebbero essere effettuati altri esami atti a valutare il rischio di complicanze associate al trattamento. Per esempio, per valutare la funzionalità cardiaca si raccomanda di eseguire un ecocardiogramma (ecografia cardiaca).



- In presenza di cefalee gravi, problemi visivi, sensoriali o della funzione muscolare, potrebbe essere necessaria una valutazione del liquido cerebrospinale* (il liquido che circonda il cervello e il midollo spinale). Ai fini di questa valutazione viene eseguita una puntura lombare (rachicentesi), consistente nell'estrazione di un campione di liquido cerebrospinale mediante l'inserimento di un ago sottile tra le vertebre dopo aver applicato un anestetico per desensibilizzare l'area del prelievo. Il liquido prelevato viene inviato all'anatomopatologo per essere analizzato al microscopio. Se l'analisi del liquido cerebrospinale non mostra alcuna cellula tumorale, potrebbe essere necessario effettuare una TC o una risonanza magnetica (RM)* della testa. La TC* o la RM* potrebbe evidenziare un'area di cellule linfomatose all'interno del cervello richiedente un trattamento aggiuntivo specifico per questa sede della malattia.

Informazioni rilevanti sul cancro

- **Stadiazione**

Dopo la diagnosi di linfoma follicolare devono essere eseguiti alcuni accertamenti allo scopo di stabilire se le cellule linfomatose si siano diffuse all'interno del sistema linfatico o ad altre parti del corpo. La stadiazione è il processo utilizzato per determinare se il tumore si sia diffuso e, in caso affermativo, di quale entità è la sua diffusione. Conoscere lo stadio della malattia è estremamente importante ai fini della pianificazione del trattamento.

Il metodo di stadiazione utilizzato per descrivere la diffusione del linfoma follicolare è il sistema di Ann Arbor, che utilizza i numeri romani (I-IV) per indicare i diversi stadi della malattia.

Stadio	Definizione
Stadio I	Il linfoma è circoscritto a un gruppo di linfonodi del corpo, come quelli dell'inguine o del collo, oppure a un organo del sistema linfatico.
Stadio II	Due o più gruppi di linfonodi, oppure un organo vicino ai linfonodi colpiti e uno o più gruppi di linfonodi dalla stessa parte del diaframma contengono cellule linfomatose. Il diaframma è il muscolo che separa la cavità toracica da quella addominale. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Per esempio, il linfoma potrebbe essere situato sopra il diaframma nei linfonodi del collo e delle ascelle. Oppure, il linfoma potrebbe trovarsi sotto il diaframma nei linfonodi dell'inguine e dell'addome.
Stadio III	Il linfoma interessa i linfonodi situati sia sopra sia sotto il diaframma. Potrebbe essersi diffuso anche a un organo vicino ai linfonodi colpiti o alla milza.
Stadio IV	Il linfoma in stadio IV interessa il midollo osseo od organi diversi da linfonodi o milza.

Gli stadi del linfoma follicolare si distinguono anche in base alla presenza o assenza di alcuni referti e/o sintomi della malattia:

- Se un linfoma si è esteso ad organi o tessuti diversi dai linfonodi, allo stadio viene aggiunta la lettera "E", che sta per extranodale.
- Se la massa linfonodale ha un diametro pari o superiore a 7,5 cm, la malattia viene definita *bulky*.

- Se vi è interessamento della milza, viene aggiunta la lettera “S”.
 - Se il paziente presenta febbre, sudorazione notturna o perdita di peso inspiegata, viene aggiunta la lettera “B”.
 - Se non è presente nessuno di questi sintomi, viene aggiunta la lettera “A”.
- **Grado (classificazione OMS) e altre caratteristiche istologiche**
Il linfoma, come spiegato in precedenza, può essere classificato nei gradi 1, 2, 3A e 3B, che riflettono un numero progressivamente più alto di cellule linfomatose o blasti osservato al microscopio utilizzando l’ingrandimento massimo. Il grado 3B è il grado più alto e identifica un linfoma aggressivo.
 - **Prognosi e classificazione del rischio**
A fini prognostici deve essere determinato il punteggio di un indice specifico per il linfoma follicolare chiamato Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI). L’indice prognostico FLIPI permette di identificare il rischio di progressione della malattia dopo il trattamento e di adattare di conseguenza le scelte terapeutiche e il follow-up. I parametri utilizzati dalla versione originale dell’indice (FLIPI 1) sono il coinvolgimento di >4 sedi linfonodali, un’età >60 anni, un livello elevato di LDH*, lo stadio III o IV di malattia e una concentrazione di emoglobina* <12 g/dl. Il punteggio dell’indice FLIPI varia da 0 a 5 e viene calcolato assegnando un punto a ognuna delle caratteristiche summenzionate. Il rischio 0-1 è considerato basso, il rischio 2 intermedio e il rischio 3-5 alto.

Il linfoma follicolare pediatrico è una variante descritta originariamente nei bambini, ma può colpire anche gli adulti. Esso è contraddistinto dalla presenza di malattia localizzata istologicamente più aggressiva e da alcune caratteristiche molecolari specifiche. Tuttavia, il linfoma follicolare pediatrico mostra un decorso molto più indolente e deve essere trattato solo con la terapia locale.

QUALI SONO LE OPZIONI DI TRATTAMENTO?

La terapia deve essere somministrata solo in centri con esperienza nel trattamento dei pazienti con linfoma e che offrono un approccio multidisciplinare adeguato. I pazienti vengono inoltre incoraggiati a partecipare alle sperimentazioni cliniche* sul linfoma follicolare.



Il trattamento del linfoma follicolare deve essere personalizzato per ogni singolo caso in base allo stadio e alle caratteristiche del paziente, ivi comprese l'età e la presenza di altre malattie concomitanti come il diabete, la cardiopatia coronarica o la broncopneumopatia cronica ostruttiva. Diversamente da quanto si osserva in genere nei tumori solidi, la chirurgia non svolge un ruolo di rilievo nel trattamento del linfoma follicolare poiché, a causa della natura del sistema linfatico, il tumore spesso non è circoscritto a un'unica area del corpo.

Il trattamento può controllare o curare il linfoma, e può anche migliorare la qualità di vita del paziente riducendo i sintomi della malattia. Il trattamento del linfoma follicolare consiste nell'utilizzo di una o più strategie terapeutiche allo scopo di uccidere le cellule linfomatose il più velocemente possibile, arrestare la crescita di nuove cellule tumorali, trattare gli effetti indesiderati causati dal linfoma come dolore, febbre, brividi e sudorazione notturna e/o mantenere un senso di controllo sulle scelte terapeutiche e sulla vita.

In generale, ai fini del processo decisionale terapeutico per il linfoma follicolare vengono valutati diversi approcci, ivi comprese la vigile attesa, la radioterapia*, la chemioterapia* e la terapia a bersaglio molecolare* con anticorpi monoclonali*. Ad eccezione della vigile attesa, queste opzioni terapeutiche possono essere e sono generalmente utilizzate in combinazione.

Vigile attesa è un termine utilizzato per indicare una strategia consistente nello stretto monitoraggio delle condizioni del paziente, senza somministrare alcun trattamento sino alla comparsa o alla modificazione dei sintomi. Questo approccio è significativo nel linfoma follicolare con basso carico tumorale, dal momento che in alcuni soggetti è stata osservata una regressione parziale spontanea della malattia. Inoltre, evidenze disponibili suggeriscono che, in alcuni soggetti, le normali cellule* T siano in grado di controllare il linfoma. Alcuni pazienti possono essere sottoposti a vigile attesa per oltre 10 anni prima che si renda necessario il trattamento. Durante la vigile attesa, i pazienti vengono comunque "trattati" allo scopo di tenere sotto controllo la loro situazione, anche se non viene utilizzata alcuna terapia farmacologica o radioterapia.



La **radioterapia esterna** è un trattamento antitumorale che utilizza raggi-X* ad alta energia o altri tipi di radiazioni per uccidere le cellule cancerose e arrestarne la crescita. Nella radioterapia esterna, le radiazioni erogate da una sorgente esterna (macchina per radioterapia) vengono dirette sull'area del corpo in cui è localizzato il tumore.

La **chemioterapia** è un trattamento antitumorale consistente nella somministrazione di farmaci che arrestano la crescita delle cellule cancerose distruggendole o impedendo che vadano incontro a divisione. Quando la chemioterapia viene somministrata per bocca o iniettata in una vena, i farmaci entrano nel circolo sanguigno e possono raggiungere le cellule tumorali presenti in tutto il corpo (chemioterapia sistemica). Raramente, quando il linfoma follicolare si è diffuso al cervello, la chemioterapia può essere somministrata nel liquido cerebrospinale* allo scopo di uccidere le cellule linfomatose presenti nel cervello o nel midollo spinale. La modalità di somministrazione della chemioterapia dipende dallo stadio della malattia. La chemioterapia di combinazione consiste nella somministrazione concomitante di due o più farmaci antitumorali, a cui possono essere aggiunti dei farmaci steroidei sempre con l'obiettivo di uccidere le cellule linfomatose.



L'**immunoterapia** è un tipo di trattamento che stimola il sistema immunitario del paziente o utilizza farmaci chiamati **anticorpi monoclonali*** aventi come bersaglio specifico una molecola presente sulla superficie dei linfociti (le cellule da cui origina il linfoma). L'anticorpo monoclonale rituximab* è un farmaco utilizzato per trattare il linfoma follicolare e viene somministrato mediante infusione in vena.

La **radioimmunoterapia** è un tipo di trattamento in cui una sostanza radioattiva viene coniugata a un anticorpo monoclonale*. Quando l'anticorpo monoclonale* raggiunge le cellule bersaglio, la sostanza radioattiva agisce sulle cellule linfomatose e possibilmente su alcune cellule vicine. Questo trattamento è noto come ittrio 90-ibritumomab tiuxetan*.

Il **trapianto di midollo osseo**, effettuato con le cellule midollari del paziente stesso o di un donatore, può costituire parte integrante del trattamento del linfoma. Prima di effettuare il trapianto di midollo osseo vengono somministrate la radioterapia e la chemioterapia allo scopo di ridurre le cellule di midollo osseo colpite dalla malattia.

Il trattamento dipende principalmente dallo stadio della malattia. Negli stadi più avanzati (stadio III e IV), la terapia ha due obiettivi principali: indurre prima di tutto una regressione del tumore (fase di induzione) e, in secondo luogo, stabilizzare o mantenere questa regressione (fase di consolidamento/mantenimento). Di seguito vengono fornite informazioni dettagliate sul trattamento per ogni stadio della malattia.

Piano di trattamento per il linfoma follicolare in stadio I-II

Allo stadio I, il tumore ha colpito un gruppo di linfonodi o un organo linfatico.*

Allo stadio II, il tumore ha colpito due o più gruppi di linfonodi situati dalla stessa parte del diaframma, oppure uno o più gruppi di linfonodi e un organo linfatico* vicino ai linfonodi interessati dalla stessa parte del diaframma*.*

Nella piccola percentuale di pazienti con malattia limitata *non-bulky* in stadio I-II, la somministrazione della radioterapia diretta contro la sede dei linfonodi interessati ha potenziale curativo.

In casi selezionati, al fine di evitare gli effetti indesiderati della radioterapia può essere valutata la vigile attesa, che potrebbe avere un'efficacia equivalente a quella del trattamento attivo.

La presenza di tumori *bulky* di grosse dimensioni, di interessamento di due o più sedi e di altri fattori di rischio aiuta i medici a identificare i pazienti che potrebbero trarre beneficio dal trattamento con la chemioterapia* e con l'anticorpo monoclonale* rituximab*. In tal caso, se le sedi dei linfonodi interessati sono tali da consentire la somministrazione della terapia radiante senza effetti indesiderati importanti, dopo questo trattamento iniziale può essere presa in considerazione la radioterapia.

Piano di trattamento per la malattia in stadio III-IV

Allo stadio III, il linfoma interessa i linfonodi situati da entrambe le parti del diaframma e potrebbe essersi diffuso anche a un organo vicino.

Allo stadio IV, il linfoma ha invaso il midollo osseo od organi distanti.

Sin nel 10-20% dei casi di linfoma, la malattia potrebbe scomparire o regredire senza alcun trattamento. In diversi studi è stato dimostrato che l'avvio precoce della terapia nei pazienti asintomatici non ha prodotto alcun miglioramento della sopravvivenza. Pertanto, in questi pazienti è raccomandata la vigile attesa. Il trattamento deve essere istituito solo in presenza di sintomi, ivi compresi sintomi B (febbre inspiegata, eccessiva sudorazione notturna o perdita di peso indesiderata o non intenzionale), ridotta produzione di cellule ematiche, malattia *bulky*, compressione di organi importanti, accumulo anomalo di liquido nella cavità addominale (ascite) o nello spazio tra i polmoni e la parete toracica* (versamento pleurico) e rapida progressione della malattia. Le strategie terapeutiche saranno discusse nella sezione successiva sul trattamento di induzione e di consolidamento/mantenimento.

Il trattamento di induzione rappresenta lo step iniziale e ha l'obiettivo di determinare una prima riduzione del numero di cellule tumorali. Dopo la terapia di induzione, una fase di consolidamento riduce ulteriormente il numero di cellule cancerose e le probabilità di ricomparsa del linfoma. Il trattamento di consolidamento è seguito da una fase di mantenimento che ha il duplice obiettivo di mantenere la remissione e di prevenire la comparsa di una recidiva.

La remissione completa viene ottenuta quando il tumore scompare completamente e non sono presenti altri segni della malattia. La remissione parziale è la riduzione della massa tumorale con presenza di un residuo di malattia e viene dimostrata dall'esame obiettivo o da un'indagine di diagnostica per immagini, come pure dalla valutazione dei sintomi della malattia che potrebbero persistere.

Trattamento di induzione

Nella maggior parte dei pazienti con malattia avanzata in stadio III e IV, la chemioterapia non porta a una guarigione definitiva. Tuttavia, in genere le remissioni durano per anni e la sopravvivenza media è superiore ai 20 anni.

La combinazione dell'anticorpo monoclonale* rituximab* e della chemioterapia* con CHOP (ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone) o bendamustina* è raccomandata per ottenere la remissione della malattia e per garantire il mantenimento a lungo termine della risposta ottenuta.

Quando i risultati dell'esame obiettivo o di una nuova biopsia fanno sorgere il sospetto che la malattia abbia acquisito un decorso aggressivo, è preferibile utilizzare un regime come CHOP. Alcuni studi hanno inoltre dimostrato che l'aggiunta dell'anticorpo monoclonale* rituximab* alla chemioterapia riduce in misura maggiore il tumore, mantiene la malattia stabile e prolunga complessivamente la sopravvivenza dei pazienti.

Nei casi in cui l'utilizzo del farmaco chemioterapico doxorubicina* è controindicato, può essere somministrato il regime CVP (ciclofosfamide*, vincristina* e prednisone*) in combinazione con rituximab*.

Cicli completi di fludarabina* e ciclofosfamide* o di fludarabina* e mitoxantrone* non sono raccomandati a causa della maggiore frequenza di tossicità ematologiche*.

Nei pazienti sintomatici con massa tumorale di dimensioni ridotte e in quelli con malattia a progressione lenta può essere presa in considerazione la terapia con solo rituximab*.

Nei pazienti anziani a basso rischio e nei pazienti anziani che presentano controindicazioni alla combinazione più intensiva di chemioterapia* e rituximab*, il trattamento con rituximab* più clorambucile*, con rituximab* da solo o con la radioimmunoterapia* rappresentano possibili alternative.

Il monitoraggio e il trattamento dei pazienti con infezione da virus dell'epatite B seguono raccomandazioni specifiche. Spesso, vengono eseguiti esami del sangue per monitorare l'attività del virus e viene raccomandato il trattamento con farmaci antivirali*.

Trattamento di consolidamento/mantenimento

Dopo che il trattamento di induzione ha ottenuto la remissione completa o parziale, viene somministrata la terapia di mantenimento con rituximab* una volta ogni due mesi per un periodo massimo di 2 anni. Questa strategia ritarda la progressione della malattia.

La radioimmunoterapia* come trattamento di consolidamento ritarda la progressione della malattia solo se somministrata dopo la chemioterapia, ma il beneficio da essa arrecato sembra essere inferiore a quello della terapia di mantenimento con rituximab* per 2 anni.

Il trapianto di cellule staminali eseguito utilizzando le cellule staminali del paziente stesso può ritardare la progressione della malattia solo se preceduto dalla chemioterapia. Tuttavia, tale approccio non è raccomandato per i pazienti che rispondono alla terapia di prima linea. Il beneficio arrecato dal trapianto di cellule staminali sembra essere limitato nei pazienti precedentemente trattati con rituximab*.

Malattia recidivata

La recidiva è la ricomparsa della malattia. La ripetizione della biopsia è fortemente raccomandata e ha lo scopo di stabilire se il linfoma recidivato si sia trasformato in una forma aggressiva.

Il trattamento somministrato per la malattia recidivata prende il nome di terapia di salvataggio e la sua scelta dipende dall'efficacia delle terapie precedentemente utilizzate. Nella recidiva precoce (<12-24 mesi liberi da malattia), la malattia potrebbe mostrare resistenza nei confronti dei farmaci assunti in precedenza. Di conseguenza, al fine di superare la resistenza è preferibile optare per un regime con farmaci diversi da quelli già utilizzati. Un esempio è rappresentato dalla somministrazione di bendamustina* preceduta da CHOP e viceversa. Rituximab* può essere utilizzato di nuovo se aveva precedentemente determinato un periodo libero da malattia superiore a 6-12 mesi.

La radioimmunoterapia* (costituita da una sostanza radioattiva combinata/coniugata a un anticorpo monoclonale*) rappresenta un approccio efficace, soprattutto nei pazienti di età superiore a 65 anni che presentano altre malattie concomitanti. Questi pazienti non sono idonei per la chemioterapia e, pertanto, necessitano di altri tipi di trattamento come la radioimmunoterapia.

Rituximab* ogni 3 mesi per un periodo massimo di 2 anni può essere somministrato come unica terapia di mantenimento ai pazienti che l'hanno ricevuto nell'ambito del trattamento di induzione, ma non come parte integrante del trattamento di prima linea.

Nei soggetti giovani, potrebbe essere valutata la chemioterapia ad alte dosi seguita dal trapianto di cellule staminali del paziente. I risultati delle ricerche indicano che la combinazione di questi trattamenti nei giovani pazienti oncologici ritarda la progressione della malattia e prolunga la sopravvivenza. Tuttavia, oggi questa strategia non è sempre necessaria. Rituximab, al contrario, è ampiamente utilizzato, soprattutto nei pazienti che sviluppano una recidiva tardiva.

Valutazione della risposta al trattamento

In tutti i casi, le indagini di diagnostica per immagini devono essere effettuate a metà del trattamento e dopo la sua conclusione. Se viene osservata una risposta insufficiente o non viene osservata alcuna risposta, occorre prendere in considerazione il trattamento precoce per la malattia recidivata.

L'esecuzione di una PET*/TC per valutare la risposta al trattamento continua ad essere oggetto di studio, anche se queste indagini hanno dimostrato di apportare qualche beneficio come fattori predittivi del decorso della malattia. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi.

È noto che un esame di laboratorio che rileva l'eventuale presenza di cellule tumorali residue nel corpo (noto come analisi del residuo minimo di malattia) dopo il completamento del trattamento ha un alto valore predittivo. Tuttavia, questo esame non deve orientare la scelta del trattamento al di fuori delle sperimentazioni cliniche.

QUALI SONO I POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI DEL TRATTAMENTO?

Vigile attesa

Questa strategia può diventare fonte di stress per i pazienti, dal momento che essi devono aspettare il momento in cui la malattia evolve in forma aggressiva per ricevere il trattamento attivo. Tuttavia, se si considera la prognosi favorevole di questa malattia rispetto a quella di altri tumori maligni, la vigile attesa è un approccio valido. Qualsiasi preoccupazione relativa a questa situazione deve essere discussa con il medico.

Radioterapia

La maggior parte dei pazienti sviluppa pochi effetti indesiderati, che in molti casi si manifestano in forma lieve. Poiché gli effetti della radioterapia variano da persona a persona, è difficile prevedere con esattezza quale sarà la reazione di ogni paziente al trattamento.

Sono disponibili alcune strategie tese a prevenire o ad alleviare alcuni di questi effetti indesiderati. Grazie agli importanti miglioramenti apportati alle macchine per la radioterapia, oggi giorno gli effetti indesiderati gravi sono molto rari. La maggior parte degli effetti indesiderati della radioterapia scompare gradualmente dopo la conclusione della sessione di trattamento. Tuttavia, in alcuni pazienti gli effetti indesiderati potrebbero persistere per alcune settimane.

Durante la radioterapia possono verificarsi effetti indesiderati a carico di organi colpiti direttamente dalle radiazioni, ma anche di tessuti od organi sani vicini alla regione da irradiare e che non possono essere evitati dai raggi-X. Possono verificarsi effetti indesiderati con maggiore frequenza e intensità quando la radioterapia* viene somministrata insieme alla chemioterapia*. I sintomi e i segni degli effetti indesiderati variano a seconda della parte del corpo irradiata. Per esempio, in caso di irradiazione del collo potrebbero essere colpite le ghiandole salivari. Inoltre, la disfunzione che si manifesta con la secchezza della bocca potrebbe essere persistente, anche se nella maggior parte dei casi gli effetti indesiderati sono di natura transitoria. **L'oncologo radiologo o il personale infermieristico somministreranno ai pazienti terapie tese a prevenire e ad alleviare le reazioni post-irradiazione.**

Alcuni effetti indesiderati a lungo termine possono manifestarsi dopo mesi e a volte dopo anni. La pelle può assumere un aspetto diverso o mostrare una colorazione più intensa di prima. A causa del danno arrecato dal trattamento ai piccoli vasi sanguigni, potrebbero comparire sulla pelle striature ramificate o reticolate di colore rosso (teleangiectasia).

La radioterapia stessa può talvolta causare l'insorgenza del cancro e un piccolo numero di pazienti svilupperà un secondo tumore indotto dal trattamento ricevuto. Tuttavia, le probabilità che si manifesti un secondo tumore sono complessivamente molto basse e i rischi associati alla radioterapia sono minimi rispetto ai benefici da essa arrecati.

Immunoterapia

Anticorpo monoclonale/rituximab

Benché ci si aspetti che rituximab* colpisca solo le cellule tumorali, l'anticorpo può causare alcuni effetti indesiderati che devono essere riferiti immediatamente al medico. Anche se a volte gli effetti indesiderati possono sembrare gravi, in genere i benefici arrecati dai farmaci approvati superano i potenziali rischi a essi associati.

Rituximab può causare effetti indesiderati gravi correlati all'infusione, soprattutto durante la prima somministrazione o nelle 24 ore a essa successive. Sono possibili anche effetti indesiderati tardivi. L'équipe di professionisti sanitari che segue il paziente lo informerà su queste possibilità.

Effetti indesiderati correlati all'infusione

- Reazioni allergiche accompagnate da sintomi simil-influenzali, problemi respiratori come affanno, difficoltà a respirare o respiro sibilante, febbre, dolori al corpo, arrossamento e comparsa di pomfi sulla pelle, prurito, edema alle labbra, alla lingua, alla gola e al volto, abbassamento della pressione arteriosa e/o dolore toracico.

In caso di effetti indesiderati correlati all'infusione, questa deve essere interrotta e non deve essere ripresa fino alla completa risoluzione di tutti i sintomi. Prima dell'infusione, il medico somministrerà al paziente alcuni farmaci per ridurre il rischio di una reazione grave all'infusione.

Effetti indesiderati tardivi

- Problemi cardiaci.
- Nausea.
- Riduzione della conta di globuli rossi con conseguente comparsa di anemia*.
- Riduzione della conta di globuli bianchi che potrebbe portare allo sviluppo di infezioni.
- Riduzione della conta di piastrine con conseguente comparsa di disturbi della coagulazione.

Nei pazienti che in passato hanno contratto l'infezione da virus dell'epatite B o che sono portatori del virus dell'epatite B, il trattamento con rituximab* potrebbe causare la riattivazione dell'infezione con possibile comparsa di gravi problemi epatici. Durante la fase attiva dell'infezione da virus dell'epatite B il trattamento con rituximab* deve essere evitato. Prima dell'inizio della terapia, è importante che i pazienti informino i professionisti sanitari che li seguono di aver contratto l'epatite B.

Rituximab* può causare anche la sindrome da lisi tumorale*, una complicanza scatenata dalla rapida distruzione delle cellule cancerose e caratterizzata da insufficienza renale e da alterazioni del ritmo cardiaco. Tuttavia, la sindrome da lisi tumorale* si verifica solo in determinate circostanze a seconda delle dimensioni del tumore.

Il trattamento con rituximab* può ridurre la capacità del sistema immunitario di combattere le infezioni.

In casi molto rari, rituximab* può causare un grave infezione virale del cervello. Se il paziente o una persona a lui vicina nota la comparsa di confusione o difficoltà di pensiero, perdita di equilibrio, cambiamenti nel modo di camminare o parlare, debolezza su un lato del corpo, visione offuscata o perdita della vista, deve riferire immediatamente questi sintomi al medico.

Anticorpi monoclonali radiomarcanti (radioimmunoterapia)

Tutti gli effetti indesiderati descritti per rituximab possono verificarsi potenzialmente anche con la radioimmunoterapia. Gli effetti indesiderati più comuni di ittrio 90-ibritumomab tiuxetan* sono riduzione della conta di piastrine, sanguinamento, anemia e riduzione della conta di globuli bianchi.

Chemioterapia

Gli effetti indesiderati della chemioterapia sono molto frequenti e dipendono dal/i farmaco/i somministrato/i, dalle dosi e da altri fattori individuali.

L'uso di combinazioni di farmaci diversi può causare un numero superiore di effetti indesiderati rispetto all'uso di un singolo medicinale. La natura, la frequenza e l'intensità degli effetti indesiderati variano a seconda della combinazione di farmaci chemioterapici utilizzata.

Per alcuni di questi effetti indesiderati sono disponibili terapie di supporto e trattamenti efficaci.

Di seguito vengono elencati gli effetti indesiderati noti che si verificano con uno o più farmaci chemioterapici attualmente utilizzati per il trattamento del linfoma follicolare.

Gli effetti indesiderati più frequenti sono:

- Riduzione delle conte di cellule ematiche che può portare ad anemia, sanguinamenti, formazione di lividi e infezioni.
- Mancanza di energie.
- Febbre, brividi, dolori al corpo e sintomi simil-influenzali.
- Ulcere a carico della bocca e della gola.
- Nausea, vomito e diarrea.
- Alcuni farmaci chemioterapici utilizzati possono causare problemi a urinare con evacuazione scarsa o assente di urine e minzione dolorosa. A seconda del farmaco, le urine possono anche cambiare colore. Le antracicline* (doxorubicina) potrebbero far assumere alle urine un colore rosso-arancio. Tuttavia, questo effetto non è nocivo e scompare dopo uno o due giorni.
- Nelle donne il ciclo mestruale potrebbe subire alterazioni. Durante e/o dopo il trattamento il ciclo mestruale potrebbe scomparire completamente, saltare (per esempio, nel caso dei farmaci chemioterapici doxorubicina*, ciclofosfamida* e mitoxantrone*) o diventare più abbondante (per esempio, nel caso di mitoxantrone*). Negli uomini esiste anche il rischio di infertilità. Il medico discuterà con il paziente tutte le opzioni disponibili per preservare la fertilità e offrire il miglior supporto disponibile prima del trattamento.

Altri effetti indesiderati che possono verificarsi frequentemente sono:

- Sensazione di intorpidimento o di formicolio intorno alla bocca.
- Ingiallimento della pelle e della parte bianca degli occhi (per esempio, in caso di effetti indesiderati di farmaci chemioterapici che vengono metabolizzati dal fegato o di danno epatico indotto dall'infezione da virus dell'epatite B).
- Perdita temporanea o completa dei capelli e/o assottigliamento dei capelli.
- Alterazioni o reazioni cutanee.
- Problemi di memoria e difficoltà di concentrazione.



Gli effetti indesiderati rari includono:

- Dolore osseo, stipsi (in caso di vincristina). La stipsi può essere indotta anche da alcuni farmaci somministrati per prevenire nausea e vomito.
- Doxorubicina* può causare danni al muscolo cardiaco. Per questo motivo, prima della sua somministrazione è importante effettuare una valutazione della funzionalità del cuore.
- Raramente, doxorubicina* può causare a distanza di tempo leucemia o secondi tumori.

In generale, tutti gli effetti indesiderati devono essere riferiti al medico non appena si manifestano.

COSA SUCCEDDE DOPO LA CONCLUSIONE DEL TRATTAMENTO?

Dopo la conclusione del trattamento, non è insolito che i pazienti continuino a manifestare alcuni sintomi a esso correlati.



- Non è raro che nel periodo post-trattamento compaiano ansia, difficoltà a dormire o depressione. I pazienti che sviluppano questi sintomi potrebbero aver bisogno di un sostegno, a volte anche da parte di psicologi professionisti.
- Problemi di memoria e difficoltà di concentrazione sono effetti indesiderati comuni della chemioterapia e in genere scompaiono nell'arco di alcuni mesi.

Follow-up con i medici

Dopo la conclusione del trattamento, i medici proporranno al paziente di sottoposti a un follow-up (controlli medici periodici) con i seguenti obiettivi:

- identificare il prima possibile un'eventuale recidiva
- valutare e trattare gli effetti indesiderati della terapia
- fornire sostegno psicologico e informazioni per facilitare il ritorno alla vita normale.

In base al consenso generale, le visite di follow-up con il medico devono includere:

- La raccolta della storia medica, il monitoraggio dei sintomi e l'esame obiettivo ogni 3 mesi per i primi 2 anni, ogni 4-6 mesi per altri 3 anni e successivamente una volta l'anno. Il medico continuerà a monitorare il paziente per escludere una possibile ricomparsa del linfoma, una trasformazione della malattia considerata sotto controllo in una forma più aggressiva o l'insorgenza di un nuovo cancro o di una leucemia.
- La conta delle cellule ematiche e altre analisi del sangue di routine ogni 6 mesi per i primi 2 anni e successivamente solo in caso di comparsa di sintomi sospetti.
- La valutazione della funzione tiroidea a 1, a 2 e a 5 anni se il paziente ha ricevuto la radioterapia del collo.
- Indagini radiologiche* ed ecografiche* ogni 6 mesi per i primi 2 anni e successivamente una volta l'anno. Tuttavia, la TC non è obbligatoria al di fuori delle sperimentazioni cliniche.
- Nell'ambito delle sperimentazioni cliniche potrebbe essere effettuata anche l'analisi della malattia minima residua.

Ritorno alla vita normale

Dopo una diagnosi di linfoma vi sono buone prospettive di tornare alla vita normale, anche se vivere con l'idea di una possibile ricomparsa della malattia può essere difficile. In base alle conoscenze attualmente disponibili, non può essere raccomandata alcuna strategia specifica per ridurre il rischio di recidiva dopo il completamento del trattamento. A causa del cancro stesso e del suo trattamento, per alcune persone tornare alla vita normale potrebbe non essere facile. L'immagine corporea, la sessualità, l'affaticamento, il lavoro, la sfera emotiva o lo stile di vita potrebbero essere fonte di preoccupazioni. Parlare di questi problemi con i familiari, gli amici, altri pazienti o il personale sanitario può essere d'aiuto. In molti Paesi sono disponibili organizzazioni di pazienti che forniscono supporto e consigli su come gestire gli effetti del trattamento, servizi di psiconcologia o servizi telefonici o di posta elettronica che dispensano informazioni e assistenza.

Cosa succederebbe se il linfoma dovesse ricomparire?

La ricomparsa del linfoma prende il nome di recidiva e il suo trattamento dipenderà dall'età del paziente, dalle terapie precedentemente ricevute e dalla possibilità di effettuare un trapianto di midollo osseo.

Una nuova biopsia è fortemente raccomandata allo scopo di determinare se il linfoma recidivato sia diventato aggressivo. Il trattamento somministrato dopo la recidiva prende il nome di terapia di salvataggio e la sua scelta dipende dall'efficacia dei trattamenti precedentemente ricevuti. Possono essere somministrate diverse combinazioni di chemioterapia e rituximab. Per ulteriori informazioni si invita il lettore a fare riferimento alle sezioni della presente guida dedicate al trattamento.

Nei pazienti anziani che non sono idonei per questi regimi, una possibile opzione è rappresentata dalla radioimmunoterapia*. Se la recidiva si sviluppa in pazienti selezionati più giovani con profilo ad alto rischio, può essere valutato il trapianto di cellule staminali da donatore con potenziale curativo.

DEFINIZIONE DEI TERMINI TECNICI

Acido grasso polinsaturo

L'acido grasso è una delle principali componenti dei lipidi, composti organici utilizzati dal corpo per la produzione di energia e lo sviluppo dei tessuti. Sono noti anche come acidi grassi "buoni", in opposizione agli acidi grassi saturi.

Addome

Parte del corpo situata tra il torace e il bacino. I muscoli che si trovano in corrispondenza di quest'area avvolgono una cavità in cui sono contenuti lo stomaco, l'intestino, il fegato, la milza e il pancreas. È detto anche ventre.

Analisi della malattia minima residua

Analisi di laboratorio che permette di identificare piccoli numeri di cellule tumorali che rimangono nel corpo del paziente durante o dopo il trattamento, quando altri indicatori mostrano la remissione del tumore (assenza di segni o sintomi della malattia).

Anemia

Condizione caratterizzata dalla riduzione al di sotto della norma del numero di globuli rossi o della quantità di emoglobina. Il ferro contenente l'emoglobina trasporta l'ossigeno dai polmoni al resto del corpo; in presenza di questa condizione, il trasporto di ossigeno ai tessuti diminuisce.

Anticorpo monoclonale

Anticorpi perfettamente identici tra loro che vengono prodotti da cloni della stessa cellula progenitrice.

Antivirale

Agente che uccide un virus o che blocca la sua capacità di replicarsi.

Antraciclina

Farmaco antibiotico utilizzato nella chemioterapia per trattare un'ampia varietà di tumori maligni.

Arteria/e

Vaso sanguigno che trasporta il sangue dal cuore ai tessuti e agli organi del corpo.

Ascite

Accumulo anomalo di liquido nell'addome che può causare gonfiore. Nel cancro in stadio avanzato, nel liquido ascitico possono essere presenti delle cellule tumorali. L'ascite si verifica anche nei pazienti con malattia epatica.

Bendamustina

Principio attivo di un farmaco utilizzato per trattare la leucemia linfatica cronica (LLC) e il linfoma non-Hodgkin (NHL) a cellule B a crescita lenta andato incontro a peggioramento in 6 mesi di trattamento con altri agenti antitumorali. È in fase di studio per il trattamento di altre forme tumorali. Bendamustina può danneggiare il DNA delle cellule cancerose e causarne la morte. È un tipo di agente alchilante e un tipo di antimetabolita.

Linfoma follicolare: una guida per il paziente -

Informazioni basate sulle Linee Guida per la Pratica Clinica ESMO – v.2014.1

Pagina 25

Il presente documento è distribuito dall'Anticancer Fund con il permesso dell'ESMO.

Le informazioni contenute in questo documento non sostituiscono il parere del medico, sono a esclusivo uso personale e non possono essere in alcun modo modificate, riprodotte o divulgate senza il permesso scritto dell'ESMO e dell'Anticancer Fund.

Biopsia

Rimozione di cellule o di tessuti da sottoporre all'esame di un anatomo-patologo. L'anatomo-patologo può analizzare il tessuto al microscopio o sottoporre le cellule o il tessuto ad altre analisi. Esistono molti tipi diversi di biopsia. I più comuni includono: (1) la biopsia incisionale, consistente nella rimozione di un solo campione di tessuto; (2) la biopsia escissionale, consistente nella rimozione di un'intera massa o area sospetta; e (3) l'agobiopsia, consistente nel prelievo di un campione di tessuto o di liquido attraverso un ago. Quando viene utilizzato un ago di grosso calibro, la procedura prende il nome di biopsia con ago a scatto. Quando invece viene utilizzato un ago di piccolo calibro, la procedura viene detta biopsia per aspirazione con ago sottile.

Cellula T

Tipo di globulo bianco (linfocito) che è in grado di distinguere e identificare le sostanze proprie dell'organismo e quelle estranee a esso. Le cellule T uccidono le cellule infettate e svolgono un ruolo importante nei meccanismi di difesa immunitaria del corpo.

Chemioterapia

Tipo di trattamento antitumorale basato sull'uso di farmaci che uccidono le cellule cancerose e/o ne limitano la proliferazione. In genere, questi farmaci vengono somministrati al paziente mediante infusione lenta in una vena, ma possono essere somministrati anche per via orale, con un'infusione diretta in un arto o con un'infusione nel fegato, a seconda della sede del tumore.

Ciclofosfamide

Farmaco utilizzato per trattare molti tipi di cancro e in fase di studio per il trattamento di altre forme tumorali. Viene utilizzato anche nei bambini per trattare alcune malattie renali. Ciclofosfamide si lega al DNA presente nelle cellule e può uccidere le cellule tumorali. È un tipo di agente alchilante.

Clorambucile

Farmaco utilizzato per trattare diversi tipi di leucemie e di linfomi. Clorambucile blocca la crescita delle cellule danneggiando il loro DNA e può uccidere le cellule tumorali. È un tipo di agente alchilante.

Diaframma

Il sottile muscolo, situato sotto ai polmoni e al cuore, che separa la cavità toracica da quella addominale.

Doxorubicina

Farmaco utilizzato per trattare molti tipi di cancro e in fase di studio per il trattamento di altre forme tumorali. Doxorubicina viene prodotta dal batterio *Streptomyces peucetius*. Danneggia il DNA e può uccidere le cellule cancerose. È un tipo di antibiotico antitumorale appartenente alla classe delle antracicline.

Ecografia

Procedura che sfrutta gli echi prodotti da onde sonore ad alta energia che attraversano gli organi o i tessuti interni. Gli echi riflessi vengono convertiti da un apposito dispositivo in un'immagine dei tessuti corporei visibile su monitor, chiamata sonogramma. È detta anche ultrasonografia.

Emoglobina

Proteina contenuta nei globuli rossi* che si lega all'ossigeno nei polmoni e lo trasporta ai tessuti del corpo.

Esame istologico

Esame e studio delle cellule e dei tessuti al microscopio. Il tessuto prelevato dal corpo mediante biopsia o rimozione chirurgica viene posto in un fissativo e inviato a un laboratorio. Qui il tessuto viene tagliato in sottili sezioni, colorato con sostanze specifiche e studiato al microscopio.

Le sezioni dei tessuti analizzati, ivi comprese le sezioni di tessuto tumorale, vengono interpretate da un anatomo-patologo.

Esame radiologico

Esame che utilizza tecniche di diagnostica per immagini (come le radiografie, l'ecografia, la tomografia computerizzata e le indagini di medicina nucleare) per visualizzare organi, strutture e tessuti corporei allo scopo di diagnosticare e trattare le malattie.

Extralinfatico

Riferito a un organo o a una struttura esterna ai linfonodi e al sistema linfatico.

Fludarabina

Principio attivo di un farmaco utilizzato per trattare la leucemia linfatica cronica (LLC) a cellule B che non ha risposto al trattamento con altri agenti antitumorali o che è andata incontro a peggioramento. Fludarabina inibisce la sintesi di DNA all'interno della cellula e può uccidere le cellule tumorali. È un tipo di antagonista delle purine e un tipo di inibitore della riduttasi ribonucleotidica.

Ittrio 90-ibritumomab tiuxetan

Farmaco utilizzato insieme all'agente rituximab per trattare alcuni tipi di linfoma non-Hodgkin a cellule B. È in fase di studio anche per il trattamento di altri tipi di tumori a cellule B. Ibritumomab tiuxetan radiomarcato con ittrio-90 (^{90}Y) contiene un anticorpo monoclonale che si lega a una proteina presente sulle cellule B chiamata CD20. Contiene anche una sostanza radioattiva chiamata ittrio 90 che aiuta a uccidere le cellule tumorali. ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan è un tipo di radioimmunoconjugato.

Lattato deidrogenasi (LDH)

Gruppo di enzimi presenti nel sangue e in altri tessuti del corpo che partecipano alla produzione di energia nelle cellule. Un aumento dei livelli di lattato deidrogenasi nel sangue può essere un segno di danno tissutale, di alcune forme tumorali o di altre malattie. È chiamato anche acido lattico deidrogenasi e LDH.

Linfocito

Tipo di globulo bianco essenziale per il sistema immunitario. I tre tipi principali di linfociti sono le cellule T, le cellule B e le cellule *natural killer* (NK), ciascuno dei quali svolge una funzione specifica nei meccanismi di difesa immunitaria del corpo.

Linfoma non-Hodgkin (NHL)

Uno qualsiasi di un ampio gruppo di tumori maligni che si sviluppano nei linfociti (globuli bianchi). I linfomi non-Hodgkin possono insorgere a qualunque età e spesso sono caratterizzati da ingrossamento dei linfonodi, febbre e perdita di peso. Esistono molti tipi diversi di linfoma non-Hodgkin, che possono essere suddivisi in forme aggressive (a crescita rapida) e forme indolenti (a crescita lenta) a cellule B o a cellule T. I linfomi non-Hodgkin a cellule B includono il linfoma di Burkitt, la leucemia linfatica cronica/il linfoma linfocitico a piccole cellule (LLC/*small lymphocytic lymphoma*, SLL), il linfoma diffuso a grandi cellule B, il linfoma follicolare, il linfoma immunoblastico a grandi cellule, il linfoma linfoblastico a precursori B e il linfoma a cellule mantellari. I linfomi non-Hodgkin a cellule T includono la micosi fungoide, il linfoma anaplastico a grandi cellule e il linfoma linfoblastico a precursori T. In genere, i linfomi che si sviluppano dopo un trapianto di midollo osseo o di cellule staminali sono linfomi non-Hodgkin a cellule B. La prognosi e il trattamento dipendono dallo stadio e dal tipo di malattia.

Linfonodo

Massa rotondeggiante di tessuto linfatico avvolta da una capsula di tessuto connettivo. I linfonodi filtrano la linfa e immagazzinano i linfociti. Sono situati lungo i vasi linfatici. Sono detti anche ghiandole linfatiche.

Liquido cerebrospinale

Il liquido che circonda e bagna il midollo spinale e il cervello. La sua principale funzione è quella di proteggere il cervello e il midollo spinale.

Mitoxantrone

Farmaco utilizzato per trattare il cancro della prostata in stadio avanzato che non risponde alla terapia ormonale, la leucemia acuta non linfatica dell'adulto e la sclerosi avanzata o multipla. È in fase di studio anche per il trattamento di altri tipi di cancro. Appartiene alla classe degli antibiotici antitumorali.

Nitrati

Sostanze presenti in natura nel suolo, nell'acqua e negli alimenti. I nitrati sono composti contenenti azoto che possono esistere nell'atmosfera o sotto forma di gas disciolto in acqua e possono avere effetti nocivi sull'uomo e sugli animali. Una volta assorbiti dal corpo, i nitrati vengono convertiti in nitriti.

Nitriti

Sostanze prodotte principalmente per essere utilizzate come conservanti per alimenti. Sia i nitrati sia i nitriti vengono ampiamente impiegati per intensificare i colori e per aumentare la durata di conservazione delle carni lavorate.

Prednisone

Farmaco che riduce l'infiammazione e sopprime le risposte immunitarie. Viene utilizzato insieme ad altri medicinali per trattare la leucemia, il linfoma e altre forme tumorali. Prednisone viene utilizzato anche per trattare molte patologie e condizioni, ivi comprese l'artrite, alcune malattie cutanee, le allergie, la produzione insufficiente di alcuni ormoni da parte delle ghiandole surrenali, la perdita di appetito e l'anemia. È un glucocorticoide terapeutico.

Linfoma follicolare: una guida per il paziente -

Informazioni basate sulle Linee Guida per la Pratica Clinica ESMO – v.2014.1

Pagina 28

Il presente documento è distribuito dall'Anticancer Fund con il permesso dell'ESMO.

Le informazioni contenute in questo documento non sostituiscono il parere del medico, sono a esclusivo uso personale e non possono essere in alcun modo modificate, riprodotte o divulgate senza il permesso scritto dell'ESMO e dell'Anticancer Fund.

Radioimmunoterapia

Tipo di radioterapia in cui una sostanza radioattiva viene coniugata a un anticorpo monoclonale e iniettata nel corpo. L'anticorpo monoclonale può legarsi a elementi presenti nel corpo, ivi comprese le cellule tumorali. La sostanza radioattiva emette radiazioni che possono contribuire a distruggere le cellule cancerose. La radioimmunoterapia viene utilizzata per trattare alcune forme tumorali come il linfoma.

Radioterapia

Utilizzo di radiazioni ad alta energia, come quelle emesse dai raggi-X, dai raggi gamma, dai neutroni, dai protoni e da altre sorgenti, allo scopo di uccidere le cellule tumorali e di ridurre le dimensioni dei tumori. Le radiazioni possono essere prodotte da una macchina esterna al corpo (radioterapia a fasci esterni) o da materiale radioattivo posto all'interno del corpo vicino alle cellule tumorali (radioterapia interna). La radioterapia sistemica utilizza una sostanza radioattiva, come un anticorpo monoclonale radiomarcato, che viene trasportato attraverso il circolo sanguigno a tutti i tessuti del corpo. È chiamata anche irradiazione e terapia radiante.

Raggi X

Forma di radiazioni utilizzate per ottenere immagini delle strutture interne degli oggetti. In medicina, i raggi X vengono comunemente utilizzati per ottenere immagini delle strutture interne del corpo.

Risonanza magnetica (RM)

Tecnica di diagnostica per immagini utilizzata in ambito medico che sfrutta il fenomeno della risonanza magnetica. A volte, per eseguire l'esame viene iniettato un liquido che aumenta il contrasto tra tessuti normali e tessuti malati migliorando la visibilità delle strutture analizzate.

Rituximab

Farmaco utilizzato per trattare alcuni tipi di linfomi non-Hodgkin a cellule B. Viene utilizzato insieme ad altri medicinali anche per trattare la leucemia linfatica cronica e l'artrite reumatoide. È in fase di studio per il trattamento di altri tipi di cancro e di altre malattie. Rituximab si lega a una proteina chiamata CD20 presente sulle cellule B e può uccidere le cellule tumorali. È un tipo di anticorpo monoclonale.

Sindrome da lisi tumorale

Complicanza che può verificarsi dopo il trattamento di un tumore a crescita rapida, soprattutto di certi tipi di leucemie e di linfomi (tumori maligni del sangue). È causata dalla morte delle cellule tumorali e dal rilascio delle sostanze in esse contenute nel circolo sanguigno. I prodotti delle cellule tumorali possono alterare i livelli di alcune sostanze chimiche presenti nel sangue e causare danni agli organi, per esempio ai reni, al cuore e al fegato.

Sperimentazione clinica

Tipo di studio di ricerca che valuta l'efficacia di nuove strategie mediche nell'uomo. Viene condotto allo scopo di testare nuovi metodi di screening, prevenzione, diagnosi o trattamento di una malattia. È detto anche studio clinico.

Studi/indagini/procedure di diagnostica per immagini

Tipo di esame che genera immagini dettagliate delle strutture interne del corpo. Le indagini di diagnostica per immagini sfruttano diverse forme di energia come i raggi-X (radiazioni ad alta energia), gli ultrasuoni (onde sonore ad alta energia), le onde radio e le sostanze radioattive. Possono essere utilizzate per diagnosticare le malattie, per pianificare il trattamento o per valutare la sua efficacia. Esempi di indagini di diagnostica per immagini sono la tomografia computerizzata (TC), l'ecografia, la risonanza magnetica (RM) e gli esami di medicina nucleare. Sono dette anche procedure di *imaging*.

Terapia a bersaglio molecolare

Tipo di trattamento che utilizza farmaci o altre sostanze, come gli anticorpi monoclonali, per identificare e attaccare specifiche cellule tumorali. La terapia a bersaglio molecolare può avere meno effetti indesiderati di altri tipi di trattamenti antitumorali.

Tomografia a emissione di positroni (PET)

Procedura di diagnostica per immagini in cui viene iniettata in una vena una piccola quantità di glucosio (zuccheri) radioattivo e viene utilizzato un apposito scanner per ottenere immagini computerizzate dettagliate delle aree corporee interne in cui si è concentrato il glucosio. Poiché le cellule cancerose utilizzano spesso più glucosio rispetto alle cellule sane, le immagini ottenute possono essere utilizzate per identificare le cellule tumorali all'interno del corpo.

Tomografia computerizzata (TC)

Esame radiologico in cui i dati raccolti dal passaggio di fasci di raggi X negli organi del corpo vengono rielaborati da un computer, in modo da ricostruire un'immagine dettagliata della sezione studiata.

Toracico

Relativo al torace.

Tossicità ematologiche

Gli effetti tossici o nocivi indotti da una sostanza nelle cellule del sangue, ossia globuli rossi, globuli bianchi e piastrine.

Vincristina

Principio attivo di un farmaco utilizzato per trattare la leucemia acuta. Viene utilizzata in combinazione ad altri medicinali per trattare il linfoma di Hodgkin, il linfoma non-Hodgkin, il rhabdomyosarcoma, il neuroblastoma e il tumore di Wilms. È in fase di studio anche per il trattamento di altri tipi di cancro. Vincristina blocca la proliferazione tumorale arrestando la divisione cellulare. È un tipo di alcaloide della vinca e un tipo di agente antimitotico.

Le Guide ESMO/Anticancer Fund per il Paziente sono state ideate per aiutare i malati, i loro familiari e le persone che li assistono a comprendere la natura di diversi tipi di cancro e a riconoscere le migliori opzioni terapeutiche disponibili. Le informazioni mediche riportate nelle Guide per il Paziente si basano sulle Linee Guida per la Pratica Clinica ESMO, che sono state sviluppate allo scopo di guidare gli oncologi clinici nella diagnosi, nel follow-up e nel trattamento di diversi tipi di cancro. Queste guide sono state realizzate dall'Anticancer Fund in stretta collaborazione con l'ESMO Guidelines Working Group e l'ESMO Cancer Patient Working Group.

Ulteriori informazioni sono reperibili sui siti web www.esmo.org e www.anticancerfund.org

