

## PDTA PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI AFFETTI DA LINFOMA

### Sommario

1	Premessa.....	3
2	Scopo e campo di applicazione .....	3
3	Terminologia e acronimi .....	3
4	Fasi del PDTA.....	3
1.1.	Fase sospetto.....	4
1.2.	Fase diagnostica e stadiazione .....	4
1.2.1.	TC collo torace, addome / pelvi .....	4
1.2.2.	PET/CT con 18F-FDG .....	5
1.2.3.	Ecografia .....	5
1.2.4.	Esami ematici .....	5
1.2.5.	Esami microbiologici .....	5
1.2.6.	Agobiopsia eco / TC guidata.....	6
1.2.7.	Agobiopsia mediastinica eco-guidata .....	6
1.2.8.	EBUS TBNA .....	7
1.2.9.	Agobiopsia epatica / splenica eco-tac guidata.....	7
1.2.10.	Esame istologico .....	7
1.2.11.	Biopsia Osteo Midollare .....	8
1.2.12.	Mieloaspirato.....	8
1.2.13.	Esame citofluorimetrico .....	8
1.2.14.	Esami di biologia molecolare .....	8
1.2.15.	Esami di diagnostica citogenetica .....	9
1.2.16.	Esofagogastroduodenoscopia .....	9
1.2.17.	Ecoendoscopia (EUS) esofagogastroduodenale .....	10
1.2.18.	Pancoloscopia con ileoscopia retrograda .....	10
1.2.19.	Enteroscopia .....	10
1.2.20.	Biopsia escissionale/incisionale chirurgica .....	10
1.2.21.	Videomediastinoscopia e videotoracosopia .....	10
1.2.22.	Valutazione neurologica .....	11
1.2.23.	Valutazione neurochirurgica.....	12
1.2.24.	Valutazione otorinolaringoiatrica .....	13
1.2.25.	Valutazione oculistica .....	13
1.2.26.	Valutazione urologica .....	14
1.2.27.	Vaccinazioni .....	14

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

1.2.28.	Profilassi.....	15
1.3.	MACROFASE TRATTAMENTO (TRASVERSALE A TUTTE LE TIPOLOGIE DI LINFOMA) .....	15
1.3.1.	PET/CT con 18F-FDG .....	15
1.3.2.	Accoglienza infermieristica in ematologia .....	16
1.3.3.	Trattamento del paziente con linfoma e concomitante epatite virale .....	17
1.3.4.	Trattamento del paziente con linfoma ed HIV .....	18
1.3.5.	Valutazione della risposta .....	19
1.4.	MACROFASE FOLLOW-UP (TRASVERSALE A TUTTE LE TIPOLOGIE DI LINFOMA) .....	19
1.4.1.	Visita di follow up.....	19
1.4.2.	TC collo, torace, addome .....	21
1.4.3.	PET/CT con 18F-FDG .....	21
1.4.4.	RM cerebrale.....	21
1.4.5.	Esofagogastroduodenoscopia (EGDS) .....	21
1.4.6.	Valutazione geriatrica .....	22
1.4.7.	Valutazione, consulenza ed intervento di supporto psicologico .....	22
1.4.8.	Cure Palliative .....	23
5	Destinatari, distribuzione ed accessibilità .....	24
6	Documenti di riferimento .....	24
7	Specifiche attuale revisione .....	24

## 1 Premessa

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) nasce dalla necessità di applicare un unico protocollo operativo all'interno del Dipartimento di Oncologia Medica del CRO di Aviano condiviso dagli operatori sanitari che si occupano della gestione dei pazienti con sospetto o accertato linfoma. È uno strumento che ha lo scopo di migliorare l'appropriatezza dell'impiego delle tecnologie e delle risorse aziendali ed ottimizzare le procedure cliniche quotidiane dei medici che si occupano della diagnosi, della cura anche attraverso la ricerca, della gestione e dell'assistenza dei pazienti con linfoma all'interno del CRO, aggiornandole alle più recenti linee guida nazionali e internazionali. Questo protocollo comprende aspetti della gestione dei pazienti affetti da linfoma dalla diagnosi iniziale alla terapia della malattia avanzata. Questo protocollo, inoltre si prefigge lo scopo di promuovere l'integrazione dell'assistenza tra diverse specialità per migliorare la qualità della vita e delle cure dei pazienti e per favorire il disegno e la realizzazione di progetti di ricerca traslazionale sulle patologie linfoproliferative quali i linfomi. Nel documento sono analizzati i passaggi fondamentali del percorso: accesso e gestione della fase diagnostica, della stadiazione, del trattamento, del follow-up delle terapie palliative. Considerata la diversità delle patologie che rientrano sotto la denominazione linfomi, che in alcuni casi include patologie radicalmente diverse, il presente PDTA include una fase trasversale a tutti i tipi di linfomi e delle sezioni specifiche per i sottotipi di linfomi.

Considerata la *mission* dell'Istituto verrà favorita la partecipazione di pazienti a studi clinici e alla ricerca traslazionale. Il presente documento è soggetto a revisione annuale o, quando necessario, coerentemente con l'evoluzione delle tecniche e delle linee-guida senologiche in ambito nazionale e internazionale.

## 2 Scopo e campo di applicazione

Il presente PDTA che ha lo scopo di migliorare l'appropriatezza dell'impiego delle tecnologie e delle risorse aziendali ed ottimizzare le procedure cliniche quotidiane dei medici che si occupano della diagnosi, della cura, della gestione e dell'assistenza dei pazienti affetti da linfomi e in cura presso il CRO di Aviano, facendo riferimento alle più recenti linee guida nazionali ed internazionali. Questo protocollo, inoltre si prefigge lo scopo di promuovere l'integrazione dell'assistenza tra diverse specialità per migliorare la qualità della vita e delle cure dei pazienti e per favorire il disegno e la realizzazione di progetti di ricerca traslazionale nell'ambito delle patologie linfoproliferative.

## 3 Terminologia e acronimi

Acronimo	Definizione
<b>GAMO</b>	Gruppo Aziendale Multidisciplinare Oncologico
<b>PDTA</b>	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
<b>CRO</b>	Centro di Riferimento Oncologico

## 4 Fasi del PDTA

Il presente PDTA si compone di 4 fasi generali comuni a tutti i tipi di linfomi:

- Fase sospetto clinico
- Fase diagnostica e stadiazione
- Fase trattamento
- Fase follow-up/riabilitazione

Ciascuna delle precedenti fasi si articola a sua volta in diverse fasi/valutazioni che il paziente affetto da linfoma e in trattamento presso il CRO di Aviano segue. Considerata la diversità delle patologie che rientra sotto la denominazione linfomi, che in alcuni casi include patologie radicalmente diverse, si allega al presente PDTA un allegato che contiene delle indicazioni specifiche per ciascuno delle principali tipologie di linfomi.

**La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.**

**Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione**

## 1.1. Fase sospetto

Il paziente accede a visita oncologica/ematologica in elezione o urgenza differibile in caso di:

- Presenza di sintomi sistemici (calo ponderale (più del 10% negli ultimi 6 mesi), sudorazione notturna profusa, febbricola persistente, prurito sine materia)
- Riscontro di adenopatie con criteri radiologici sospetti (linfonodi tondeggianti, multipli, a pacchetti o colata, marcatamente ipoecogeni, privi di centro germinativo iperecogeno e con anomala vascolarizzazione)
- Riscontro di epatosplenomegalia/riscontro di lesioni focali spleniche
- Presenza di linfocitosi (> 4500 linfociti/mcl) e/o elementi sospetti alla valutazione morfologica
- Diagnosi incidentale di patologia linfoproliferativa nel corso di altro percorso diagnostico

Si richiede un percorso urgente (U) in caso di:

- Sindrome mediastinica (in assenza di diagnosi causale già nota)
- Sindrome compressiva
- Grave alterazione esami ematochimici

Preferibilmente, prima dell'invio a visita oncologica/ematologica, il medico inviante deve fare eseguire esami di laboratorio (emocromo con formula, funzionalità epatorenale).

Inoltre: in caso di adenopatia, il medico che ha in carico il paziente dovrebbe richiedere ecografia linfonodale e sierologia di HIV, CMV (IgG e IgM), EBV (IgG, IgM) e toxoplasma (IgG, IgM), Bartonella (IgG); in caso di epatosplenomegalia deve essere richiesta ecografia addominale; in caso di linfocitosi deve essere richiesto immunofenotipo.

## 1.2. Fase diagnostica e stadiazione

Nel corso della visita oncologica/ematologica viene raccolta l'anamnesi patologica remota e prossima, familiare e farmacologica del paziente. Si valutano performance status del paziente attraverso scala ECOG, e attraverso le scale ADL/IADL e scale di comorbidità nei soggetti anziani (>65 anni). Segue l'esecuzione di un esame obiettivo comprensivo di valutazione torace, addome, stazioni linfonodali superficiali, cute, cavo orale. Vengono valutati gli esami ematochimici e radiologici disponibili e viene definita la prosecuzione dell'iter diagnostico.

### 1.2.1. TC collo torace, addome / pelvi

La TC collo torace, addome / pelvi con MDC è l'esame di riferimento per eseguire una corretta stadiazione di tutti i pazienti con malattia linfoproliferativa.

L'indagine di stadiazione (baseline) deve essere multifasica (scansione precontrastografica e dopo somministrazione di MDC in fase arteriosa e portale), "esaustiva e completa" (COLLO, TORACE, ADDOME e PELVI ed eventualmente ENCEFALO o altri distretti se clinicamente indicato), evidenziare sia i reperti riguardanti la malattia che quelli collaterali o incidentali, per evitare difficoltà interpretative nei controlli.

Il referto radiologico deve contenere i seguenti elementi:

- mappaggio delle linfadenopatie: le localizzazioni linfonodali, il criterio morfologico-dimensionale (cut-off asse lungo >15mm, la classificazione di Lugano precisa una sola misura unidimensionale), la sede, il numero, le dimensioni, la morfologia, la tendenza a conglomerarsi
- scelta delle lesioni TARGET più significative e meglio misurabili
- descrizione della valutazione della milza: la classificazione di Lugano propone la sola misura verticale della milza, che si considera patologica per diametri >13cm. Si valutano anche le eventuali lesioni focali (che devono avere un diametro >1cm), l'infiltrazione diffusa (multinodulare o massa).
- Valutazione di lesioni focali in altri organi quali fegato, rene, pancreas, tratto gastrointestinale.
- valutazione del parenchima polmonare o di eventuali complicanze flogistico infettive, aiutando a risolvere dubbi Pet/CT.
- Identificazione di localizzazioni ossee (focali litiche / miste / addensanti) e delle parti molli

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

### 1.2.2. PET/CT con 18F-FDG

La 18F-FDG PET/CT è mandatoria per la stadiazione di tutti i linfomi FDG avidi in aggiunta alla ceCT. Gli FDG non avidi devono eseguire solo la ceCT.

Nelle forme indolenti, la 18F-FDG PET/CT deve essere richiesta quando si sospetta clinicamente la trasformazione istologica.

In un paziente con sospetto linfoma la 18F-FDG PET/CT può essere eseguita per identificare eventuali sedi da biopsiare.

Nell'interpretazione degli studi PET il medico nucleare fa riferimento alla classificazione di Lugano, come indicato dalle attuali Linee Guida sulla diagnosi, trattamento e follow-up dei linfomi pubblicate da AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica) ESMO (European Association of Medical Oncology) e NCCN (National Comprehensive Cancer Network) e da letteratura. Per la refertazione il medico nucleare applica gli standard procedurali definiti dall'associazione italiana di Medicina Nucleare (AIMN) per la patologia linfomatosa.

### 1.2.3. Ecografia

L'ecografia è la prima tecnica di immagine nella valutazione di linfonodi localizzati in periferia. Deve essere utilizzata in prima battuta dal medico di base o dallo specialista in caso di lesione palpabile o non palpabile.

Linfonodi ingranditi sono spesso visualizzati incidentalmente allo studio ecografico eseguito per altri accertamenti.

Il referto di un'ecografia linfonodale deve riportare: forma, morfologia, ecogenicità, dimensioni, presenza dell'ilo, vascolarizzazione, numero.

### 1.2.4. Esami ematici

Per tutti i pazienti con diagnosi di linfoma, in fase di stadiazione, è indicata l'esecuzione dei seguenti esami ematochimici: emocromo con formula, LDH, test biochimici di funzione/danno renale (creatinina) ed epatico (transaminasi, bilirubina, fosfatasi alcalina), acido urico, misurazione di beta-hCG sierico (in donne in età fertile pre-terapia), VES, bet-2-microglobulina, immunoglobuline, elettroforesi delle proteine sieriche (eventualmente immunofissazione), TSH reflex, sierologia per HIV, HBV e HCV; la sierologia per HBV deve comprendere HBsAb, HBsAg, HBeAg. Gli esami sono validi anche per la stratificazione del rischio.

È inoltre possibile prescrivere esami ematochimici di funzione/danno d'organo nel sospetto di interessamento extranodale specifico, ad esempio aptoglobina, reticolociti e Test di Coombs; sierologia per CMV.

### 1.2.5. Esami microbiologici

L'ematologo deve prescrivere a tutti i pazienti i seguenti esami:

- screening per epatite virale B (HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HBcAb): se HBsAg positivo >> richiedere sempre HBV DNA quantitativo, HBeAg, HBeAb e HDV Ab, ecografia addome superiore e inviare a visita infettivologica; se HBcAb positivo richiedere HBV DNA e visita infettivologica; se HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HBcAb sono tutti negativi, proporre vaccinazione
- screening per epatite virale C (HCV-Ab): se positivo eseguire HCVRNA quantitativo e genotipo virale, se HCVRNA risulta positivo richiedere ecografia addome superiore poi inviare a visita infettivologica, se HCVRNA negativo senza storia di trattamento antivirale alle spalle >> ripetere controllo di HCV RNA dopo 2-3 mesi per conferma e solo se positivo inviare a visita infettivologica
- screening per HIV (HIV-Ab): se positivo inviare a visita infettivologica, se negativo, in caso di contatto a rischio, spiegare che, nel caso il prelievo sia stato eseguito a meno di 45 giorni dal contatto, è da ripetere per confermare la negatività (periodo finestra)
- Se non eseguiti in fase diagnostica, eseguire sierologia per EBV, CMV, toxoplasma.
- Test quantiferon: da richiedere ai pazienti con anamnesi personale e/o famigliare positiva per contatto con BK, pazienti con HIV, pazienti con quadro radiologico sospetto per pregressa TBC (cicatrici polmonari apicali), pazienti provenienti da paesi con incidenza elevata (Est Europa, America Latina, Africa...) (vedi tabella incidenza mondiale 2021), pazienti in cui si prevede l'uso di farmaci associati a rischio di riattivazione di TBC (per esempio anti PD-1). In caso di positività, occorre attivare consulenza infettivologica.

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

Nel caso di quantiferon dubbio richiedere TBspot.

### 1.2.6. Agobiopsia eco / TC guidata

La biopsia con ago tranciante eco/TC guidata è considerata alternativa alla biopsia incisionale o escissionale in caso di:

- linfonodi/masse difficilmente aggredibili chirurgicamente (ad esempio linfonodi profondi, masse mediastiniche, ...)
- diagnosi differenziale con noduli/masse metastatiche di tumori solidi
- soggetti con rilevanti comorbidità
- necessità di ridurre l'invasività della procedura diagnostica per i linfonodi superficiali

La biopsia linfonodale imaging guidata è indicata ogni qual volta le caratteristiche ecografiche dei linfonodi non siano di reattività (ovvero caratteristiche di patologia infiammatoria benigna, infettiva e non) o in caso di positività alla PET.

Il paziente da sottoporre a biopsia linfonodale ecoguidata dovrà effettuare un prelievo ematico per valutazione dell'assetto emocoagulativo ed avere sospeso eventuali terapie antiaggreganti o anticoagulanti. A seconda del sospetto clinico il medico richiedente la procedura dovrà esplicitare l'eventuale indicazione a effettuare prelievi anche a scopo microbiologico per l'invio in Microbiologia. La prassi locale prevede l'utilizzo di aghi di 18 G, con un numero minimo di 6 passaggi per linfonodo.

Il prelievo va fatto sul linfonodo di maggiori dimensioni o su masse/lesioni profonde sospette. Per quanto riguarda le ecoguidate, il linfonodo presenta all'ecografia in B-mode, al colorDoppler ed eventualmente all'ecografia con mdc, alterazioni di ecostruttura e vascolarizzazione sospetta; la PET/CT può indirizzare la biopsia sul linfonodo / lesione coinvolti o su area patologica dal processo patologico. È di estremo aiuto nella localizzazione di aree patologiche, essendo possibile una "fusion" percettiva di imaging TC/PET e di Guida TAC nella ricerca di target patologici metabolicamente attivi.

Ove possibile, si deve sempre preferire l'agobiopsia eco-guidata (a quella TAC guidata) in quanto più facile, minor time consuming, con impegno di minor tecnologia complessa, minor personale, e senza utilizzo di radiazioni ionizzanti. Quella Tac guidata va riservata alle aree/linfadenopatie sospette o francamente patologiche non visibili o non chiaramente visibili all'ecografia.

Per quanto riguarda il target ecografico di linfadenopatie patologiche, i criteri ecografici da valutare sono:

- le dimensioni
- l'indice di rotondità: se uguale ad 1 (linfonodo rotondo) è suggestivo per patologia neoplastica, mentre se superiore ad 1 (linfonodo allungato) è suggestivo per patologia benigna
- la presenza o assenza del centro germinativo
- l'ecostruttura
- il pattern vascolare (la presenza di singolo peduncolo vascolare all'ilo con regolare ramificazione verso la periferia è indice di benignità)
- l'eventuale valutazione con ecografia con mezzo di contrasto se ritenuta necessaria

### 1.2.7. Agobiopsia mediastinica eco-guidata

I pazienti con sospetto di malattia linfoproliferativa e con massa mediastinica che ha sufficiente area di contatto con la parete toracica lateralmente allo sterno, sono aggredibili a scopo diagnostico per via trans-toracica. La lesione da campionare è raggiungibile con questa metodica quando ha una sufficiente area di contatto con la parete toracica tale da permettere una finestra acustica per l'esecuzione della manovra sotto visione ecografica diretta visualizzando in-plane sia la lesione target che l'ago, evitando il polmone, i vasi mammari interni e i grossi vasi mediastinici. Nei pazienti che sono ben selezionati, la resa diagnostica è paragonabile a quella della biopsia escissionale, con rischi di complicanze minimi (pneumo-emotorace, emomediastino).

I prelievi sono eseguiti mediante utilizzo di aghi coring (16G/18G) sotto guida ecografica real-time. La procedura viene effettuata in anestesia locale ed eventuale blanda sedazione in sala operatoria o in sala ibrida. I pazienti

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

devono aver effettuato una TC del torace, preferibilmente con mdc, esami ematici (emocromo, coagulazione) e aver sospeso terapie anticoagulanti e, se non diversamente controindicato, terapie antiaggreganti. Recidive o localizzazioni primitive a livello della parete toracica sono approcciabili con la medesima modalità.

Dopo la procedura, eseguita con miniaccesso di circa 2-3 mm, i pazienti eseguono controllo radiologico del torace a 2 h circa e possono tornare al proprio domicilio.

### 1.2.8. EBUS TBNA

L'esame viene effettuato ai pazienti con sospetto di patologia linfoproliferativa in cui l'unica sede campionabile sia localizzata a livello paratracheale o peribronchiale. Sono eleggibili per EBUS TBNA le adenopatie ilari e mediastiniche a livello toracico, che alla TC del torace con mdc risultino di dimensioni ingrandite (con asse corto superiore o uguale a 1 cm) e/o che presentino una aumentata captazione del tracciante alla PET con FDG.

Per ottenere frustoli linfonodali di dimensioni adeguate si possono utilizzare o aghi trancianti o aghi per citologia di grande calibro (19 gauge).

Il paziente da sottoporre a EBUS TBNA dovrà effettuare esami ematici comprensivi di emocromo, funzionalità renale ed assetto emocoagulativo, ECG refertato e tampone molecolare per SARS CoV2 (quest'ultimo a 24-72 ore prima della procedura) nei giorni precedenti la procedura.

### 1.2.9. Agobiopsia epatica / splenica eco-tac guidata

Devono eseguire agobiopsia epatica / splenica i pazienti con splenomegalia o con formazioni nodulari spleniche o epatiche sospette per malattie linfoproliferativa in cui non siano disponibili altri approcci diagnostici, in cui il rapporto rischio/beneficio della procedura sia valutato positivamente.

Il paziente da sottoporre a biopsia linfonodale ecoguidata dovrà effettuare un prelievo ematico per valutazione dell'assetto emocoagulativo ed avere sospeso eventuali terapie antiaggreganti o anticoagulanti.

Prima della manovra è necessaria la sospensione di terapia anticoagulante/antiaggregante e valori di INR minori di 1,5 e piastrine maggiori di 50.000.

Prima della disfezione della cute si esplora l'organo di interesse utilizzando la sonda convex con apposita guida angolare; una volta localizzata la lesione è possibile utilizzare sul sito di ingresso del ghiaccio spray o fare un'iniezione sottocutanea di anestetico locale per ridurre l'eventuale sintomatologia dolorosa al paziente. L'accesso percutaneo può essere fatto sia in sede intercostale che in sede sottocostale.

Vengono eseguiti più passaggi mediante aghi automatici da 18 G o da 20 G fino a raggiungere se possibile un prelievo quantitativamente adeguato. La detection delle lesioni è possibile in B-mode oppure mediante l'ausilio del mezzo di contrasto o di tecnica fusion.

Al termine della procedura viene fatto un controllo immediato per valutare la comparsa di complicanze e uno successivo dopo qualche ora (2-4 ore).

### 1.2.10. Esame istologico

Il materiale biotico (agobiopsia, biopsia escissionale chirurgica e biopsia osteomidollare) viene preso in carico dall' U.O. di Anatomia Patologica per l'esame istologico.

L'esame istologico viene effettuato da un patologo esperto in ematopatologia su campioni fissati in formalina ed inclusi in paraffina. I campioni istologici relativi a biopsia osteomidollare effettuano, dopo fissazione in formalina, adeguata decalcificazione.

L'inquadramento diagnostico dei linfomi, secondo la attuale classificazione WHO 2017, prevede una caratterizzazione immunofenotipica mediante tecniche di immunoistochimica, ed in alcuni casi selezionati dal patologo, indagini ulteriori di ibridizzazione in situ (FISH) o molecolari.

Gli approfondimenti disponibili sono:

- FISH con sonda "dual fusion" per la traslocazione t(14;18) BCL2/Ig
- FISH con sonda "dual fusion" per la traslocazione t(11;14) BCL1/Ig
- FISH con sonda "dual fusion" per la traslocazione t(8;14) myc/Ig
- FISH con sonda "break apart" per il riarrangiamento del gene myc
- FISH con sonda "break apart" per il riarrangiamento del gene BCL2

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

- FISH con sonda "break apart" per il riarrangiamento del gene BCL6.

In caso di indagini molecolari, un campione di tessuto incluso in paraffina viene inviato al Laboratorio di Biologia Molecolare per la ricerca di clonalità B e/o T riguardanti i riarrangiamenti FR2-JH e FR3-JH per la ricerca di clonalità B e i riarrangiamenti Vg11-9 - Vg21-9 - JGT1/2 e Vg11-9 - Vg21-9 - JGT3 per la ricerca di clonalità T.

In casi di particolare complessità, i preparati istologici vengono inviati per un secondo parere ad un patologo esperto in patologia emolinfopoietica (Unità di emolinfopatologia dell'Ospedale Sant'Orsola di Bologna).

### 1.2.11. Biopsia Osteo Midollare

La biopsia ossea viene eseguita in caso di:

- presenza di citopenia periferica;
- a scopo di conferma diagnostica in caso di sospetto clinico di linfoma in pazienti per i quali non si evidenzino siti anatomici facilmente accessibili, ad esempio localizzazioni scheletriche (come unica sede di malattia), linfoma linfoplasmocitico, linfoma splenico, hairy cell leukemia;
- come completamento della stadiazione nei linfomi ad eccezione di LH con PET su osso negativa.

La BOM non è indicata nella stadiazione della micosi fungoide e della leucemia linfatica cronica.

Il prelievo biotipico viene inviato in Anatomia Patologica.

### 1.2.12. Mieloaspirato

Nel sospetto di patologia linfoproliferativa o in caso di nuova diagnosi in fase di valutazione dell'estensione di malattia, è indicata l'analisi citologica del midollo osseo ai fini della classificazione e stadiazione, in associazione alla biopsia ossea. Il mieloaspirato non va eseguito nei linfomi di Hodgkin con PET su osso negativa.

L'esame morfologico viene effettuato seguendo i criteri della attuale classificazione WHO 2017, su strisci di sangue midollare essiccati e colorati con colorazione panottica May-Grunwald-Giemsa, contando su un totale di almeno 500 cellule su due strisci diversi. Colorazioni citochimiche (fosfatasi acida tartrato resistente, PAS, Perossidasi) possono essere riservate a casi selezionati.

### 1.2.13. Esame citofluorimetrico

Nel sospetto di patologia linfoproliferativa o in caso di nuova diagnosi in fase di valutazione dell'estensione di malattia, è indicata l'analisi citofluorimetrica di sangue periferico e midollo osseo ai fini della classificazione e stadiazione. Come indicato per il mieloaspirato, l'esame citofluorimetrico sul midollo non va eseguito nei linfomi di Hodgkin con PET su osso negativa.

Il prelievo viene inviato alla SOC Oncoematologia Clinica Sperimentale

In caso di sospetto coinvolgimento del sistema nervoso centrale: linfoma primitivo cerebrale, diagnosi di linfoma ad alta probabilità di interessamento centrale, o sospetto interessamento secondario da linfoma, si deve procedere a idoneo prelievo di liquido cefalorachidiano per la valutazione chimico-fisica, citologica e citofluorimetrica.

La valutazione chimico-fisica viene eseguita presso il laboratorio di Immunopatologia e Biomarcatori Oncologici.

La valutazione citologica viene eseguita presso l'Anatomia Patologica.

La valutazione citofluorimetrica viene eseguita presso l'Oncoematologia Clinica Sperimentale.

Si procede allo stesso modo per le cavità sierose nel sospetto di localizzazione di linfoma (primitivo o secondario), nei versamenti pleurico, peritoneale o pericardico.

### 1.2.14. Esami di biologia molecolare

In caso di leucemia linfatica cronica / linfoma linfocitico è indicata l'analisi delle mutazioni somatiche del gene IGTVH su sangue periferico e/o midollare in fase diagnostica. Per la stratificazione prognostica e prima dell'inizio di ogni linea terapeutica è indicata la valutazione della delezione del gene TP53 in 17p mediante analisi FISH

**La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.**

**Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione**



(fluorescent in situ hybridization) e in caso di negatività l'analisi delle mutazioni del gene TP53 mediante sequenziamento Sanger. Nel caso di linfoma mantellare (MCL) è indicata l'analisi del gene TP53 solamente in alcuni specifici casi che verranno individuati dal medico di riferimento.

In caso di sospetto diagnostico per linfoma follicolare o mantellare, non confermato da precedenti esami, può essere eseguita la ricerca della traslocazione rispettivamente per i geni bcl-2 e bcl-1 mediante esame PCR su sangue periferico e/o midollare.

In caso di sospetto diagnostico di processo linfoproliferativo B può essere prescritta la ricerca di clonalità B mediante PCR su sangue periferico e/o midollare.

In caso di sospetto di Malattia di Waldenstrom può essere prescritta la ricerca di mutazione L256P del gene Myd88 su sangue periferico e/o midollare o su tessuto.

In caso di sospetto di linfoma cerebrale o vitroretinico può essere prescritta la ricerca della mutazione L256P del gene Myd88 su liquor o su vitreo.

### 1.2.15. Esami di diagnostica citogenetica

Linfoma a piccoli linfociti (SLL) / leucemia linfatica cronica (LLC)

Nei pazienti con SLL/LLC, per la valutazione pre-trattamento (prima linea e linee successive) e la stratificazione prognostica, può essere eseguita l'analisi citogenetica molecolare FISH (Fluorescent In Situ Hybridization) nei linfociti del sangue periferico/sangue midollare per rilevare la delezione del braccio lungo del cromosoma 13, del cromosoma 11 [del(13q), del(11q)] e del braccio corto del cromosoma 17 [del(17p)]. Fra le suddette analisi, solo la ricerca di [del(17p)] riconosce un ruolo prognostico con un effetto sulla scelta terapeutica ed è pertanto raccomandato con raccomandazione forte.

Il cariotipo nei linfociti del sangue periferico/sangue midollare con stimolazione specifica ad oggi non è raccomandato nella pratica clinica perché non ancora validato come marcatore prognostico sebbene risulti auspicabile eseguirlo nei clinical trials.

Tuttavia, date le evidenze che il cariotipo complesso ( $\geq 3$  anomalie cromosomiche) contribuisce alla definizione del rischio prognostico e della risposta terapeutica, in casi selezionati dall'ematologo (per esempio pazienti con età inferiore a 60 anni e pazienti ad alto rischio) l'analisi del cariotipo viene eseguita parallelamente all'analisi FISH.

Altri disordini linfoproliferativi/ linfomi a cellule B o T

Nel sospetto di patologia linfoproliferativa o in caso di nuova diagnosi in fase di valutazione dell'estensione di malattia, se vi sono evidenze morfologiche/immunofenotipiche di infiltrazione midollare, l'analisi citogenetica su midollo osseo o sangue periferico può essere eseguita come supporto ai dati dell'immunofenotipo e della morfologia. In rari casi selezionati (casi con sospetto di linfoma follicolare o mantellare non chiarito dall'esame istologico) dall'ematologo il Laboratorio di Genetica esegue l'analisi del cariotipo e/o FISH per la ricerca di alterazioni genetiche specifiche (es. t(14;18) per il linfoma follicolare, t(11;14) per il linfoma mantellare).

L'analisi citogenetica e l'analisi FISH vengono eseguite secondo i criteri riportati nelle "European recommendations and quality assurance for cytogenomic analysis of haematological neoplasms" (2019).

### 1.2.16. Esofagogastroduodenoscopia

Il paziente con sospetto di linfoma a localizzazione esofagea deve essere sottoposto a **EGDs con biopsie**. Sebbene non vi siano linee guida a riguardo è consigliabile l'esecuzione di una mappatura biotipica anche dello stomaco oltre che di tutte le anomalie visibili.

Il paziente con sospetto linfoma a localizzazione gastrica e duodenale deve essere sottoposto ad EGDs con campionamento biotipico multiplo, anche di fronte a quadri endoscopici normali o in presenza di alterazioni sfumate.

Nel caso del paziente con sospetto linfoma a localizzazione gastrica l'esame istologico dei campioni biotipici deve comprendere l'analisi istochimica per la ricerca di Helicobacter pylori; qualora la valutazione istochimica non dimostri la presenza di infezione da H.p, questa deve essere indagata mediante urea breath test o ricerca dell'antigene fecale<sup>1,2</sup>.

Nel caso del paziente con sospetto linfoma a localizzazione duodenale, sebbene non vi siano linee guida a riguardo è consigliabile l'esecuzione di una mappatura biptica anche dello stomaco (con ricerca immunoistochimica di *Helicobacter pylori*) oltre che di tutte le anomalie visibili.

### 1.2.17. Ecoendoscopia (EUS) esofagogastroduodenale

Il paziente con linfadenomegalie mediastiniche di origine sconosciuta in assenza di linfadenomegalie superficiali facilmente accessibili può essere sottoposto a campionamento cito-istologico mediante EUS con FNA/FNB1 in alternativa alla EBUS. I linfonodi mediastinici (fino a 5 mm)<sup>2</sup> delle stazioni linfonodali 8, 9, 7 posteriore, 4L, 4R e 5 sono accessibile all'EUS.

Per ottenere una "core biopsy" che permetta un'adeguata valutazione istopatologica è suggerito l'utilizzo di aghi FNA o FNB di 19G o di aghi FNB da 22G<sup>3</sup>. In alternativa possono essere utilizzati aghi da FNA o FNB da 25G o 22G (evidenza di alta qualità, raccomandazione forte)<sup>3</sup>. In caso di FNA è consigliata la tecnica "suction" o "wet suction" con siringa da 10 ml (evidenza di alta qualità, raccomandazione forte) neutralizzando la pressione negativa residua prima di ritirare l'ago dalla lesione. In caso di FNB è suggerito l'uso della tecnica "needle stylet" (evidenza di bassa qualità, raccomandazione debole) <sup>3</sup>.

Il paziente con linfadenomegalie intra-addominali qualora siano accessibili dall'ecoendoscopia, può essere sottoposto a campionamento cito-istologico mediante EUS con FNA/FNB1 in alternativa alla biopsia escissionale o alla biopsia con ago tranciante (TC o eco guidata)<sup>3</sup>.

Vedi paragrafo relativo all'EUS con FNA/FNB dei linfonodi mediastinici.

### 1.2.18. Pancoloscopia con ileoscopia retrograda

I pazienti con sospetto linfoma a localizzazione colica, rettale o dell'ileo terminale devono essere sottoposti a ileocoloscopia con campionamento biptico multiplo, a livello ileale, colico e rettale.

### 1.2.19. Enteroscopia

I pazienti con sospetto linfoma a localizzazione o coinvolgimento dell'intestino tenue che necessita di diagnosi istologica devono essere sottoposti ad enteroscopia a doppio pallone con biopsie nel caso in cui sia necessario reperire campioni tissutali di lesioni già evidenziate con altre metodiche<sup>1,2</sup>.

### 1.2.20. Biopsia escissionale/incisionale chirurgica

Sono sottoposti a valutazione chirurgica per biopsia escissionale/incisionale i pazienti che presentano masse o adenopatie sospette per malattia linfoproliferativa di una delle seguenti sedi:

- Regione ascellare
- Regione inguinale
- Addome

Durante la visita il chirurgo prende visione degli esami diagnostici radiologici già effettuati (ecografia, TC, TC-PET, esame citologico su agobiopsia) andando ad indentificare le sedi anatomiche più favorevoli per programmare la biopsia. Il chirurgo procede poi ad accurata palpazione dei linfonodi superficiali e raccoglie l'anamnesi del paziente. Si provvede a programmare l'intervento chirurgico di biopsia linfonodale prediligendo, tra i linfonodi indicati come patologici agli esami radiologici, quelli in zone anatomiche aggredibili con il minor impatto sul paziente (prediligere biopsie fattibili in anestesia locale piuttosto che in generale, biopsie in distretti superficiali, sottocutanei, piuttosto che intraddominali). Nel caso in cui sia necessario eseguire una biopsia di linfonodi profondi intraddominali prediligere, se possibile, l'uso della laparoscopia. Quando necessario richiedere consulenza anestesilogica in previsione dell'intervento chirurgico. Quando la milza risulta essere l'unico sito di malattia e si è davanti ad una splenomegalia, si procede ad eseguire una splenectomia che risulterà avere valenza sia diagnostica che terapeutica. L'approccio laparoscopico, quando possibile, deve sempre essere preferito all'accesso laparotomico.

### 1.2.21. Videomediastinoscopia e videotoracosopia

I pazienti con lesioni mediastiniche non raggiungibili per via transtoracica o transluminale, o per i quali tali procedure diagnostiche siano risultate inconclusive devono essere valutati per biopsia escissionale mediante

**La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.**

**Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione**

procedure chirurgiche di videomediastinoscopia e videotoracosopia. L'indicazione a tali procedure viene posta dallo specialista chirurgo toracico sulla base delle sedi da biopsiare (evidenziate dagli esami di imaging: TC-torace con mdc e, preferibilmente, PET-CT) e sulle condizioni cliniche del paziente. Entrambe le procedure sono effettuate in anestesi generali. I pazienti devono aver eseguito esami ematici (emocromo, biochimico, coagulazione).

La mediastinoscopia è indicata in caso di adenopatie sospette ma dimensionalmente border-line (asse corto  $\leq 1$  cm). Nelle adenopatie patologiche per dimensioni, imaging radiologico e metabolico, la mediastinoscopia è indicata quando la diagnosi istologica su agobiopsia è inconclusiva. L'opportunità di eseguire la mediastinoscopia come primo esame diagnostico va valutata in base al grado di urgenza diagnostica, il rischio clinico e la potenziale resa diagnostica in relazione al sospetto clinico. La mediastinoscopia videoscopica è una procedura chirurgica eseguita in anestesia generale mediante incisione cutanea cervicale di 2 cm che consente il campionamento con apposito strumento (videomediastinoscopio) delle stazioni linfonodali paratracheali, pre-tracheali e sottocarenali. L'intervento ha una durata di circa 30' e una degenza media di 1 giorno e consente un rapido ritorno alle normali attività. In centri qualificati ad alto volume il tasso di complicanze maggiori è trascurabile (0.19%) e i pazienti sono in grado di riprendere l'attività lavorativa immediatamente.

La videotoracosopia permette di effettuare biopsie polmonari nelle forme linfomatose con interessamento d'organo quando la biopsia transbronchiale non fornisce la diagnosi, biopsie pleuriche nei pazienti con versamento pleurico in cui la citologia sul liquido è inconclusiva. Inoltre permette di effettuare biopsie del mediastino anteriore e posteriore per lesioni non raggiungibili per via transtoracica o endoluminale (trans-tracheale o transesofagea) e biopsia di stazioni linfonodali pre-aortiche o della finestra aorto-polmonare non raggiungibili mediante agoaspirato endobronchiale eseguito in broncoscopia. La videotoracosopia è una procedura chirurgica minimamente invasiva, ben consolidata e ben standardizzata, che consente l'espletamento di un'ampia tipologia di interventi, sia sul parenchima polmonare che sulla pleura e sul mediastino. La procedura prevede a seconda dei casi e della complessità dell'intervento l'utilizzo di un singolo accesso fino a un massimo di 3. Al termine della procedura viene lasciato in sede un tubo di drenaggio attraverso uno degli accessi chirurgici. La degenza media è di circa 3-5 gg a seconda della procedura eseguita con un dolore postoperatorio contenuto e un rapido recupero dell'autonomia funzionale.

### 1.2.22. Valutazione neurologica

Si distinguono tre possibili scenari:

A. Pazienti con sospetto diagnostico di linfoma primitivo del SNC:

I pazienti con segni/sintomi neurologici ad esordio acuto o subacuto sia focali che generali quali deficit di nervi cranici o segni di lato, crisi epilettiche, cefalea, alterazioni della vigilanza devono essere inviati a visita neurologica urgente (ambulatorio urgenze o PS).

Il neurologo procede all'accurata raccolta dell'anamnesi circa le tempistiche e le modalità d'esordio della sintomatologia e richiede la TAC encefalo urgente senza mdc. In caso di riscontro di lesione diffusa o focale assimilabile a sospetto LNH del SNC attiva il ricovero in degenza ordinaria in neurologia per la definizione diagnostica con le seguenti indicazioni:

- non somministrare steroidi fino a definizione diagnostica a meno di strette necessità cliniche (cefalea persistente incoercibile, resistente a FANS o oppioidi; alterazioni della vigilanza, aggravamento dei segni focali, sindrome da ipertensione endocranica);
- programmare RM encefalo con mdc e perfusione + spettroscopia e PET per stadiazione (o TC collo-torace-addome);
- rachicentesi per esame chimico-fisico + tipizzazione linfocitaria più eventuale analisi molecolare (il prelievo del liquor dev'essere effettuato in assenza di terapia steroidea, in alternativa si procederà a rachicentesi dopo almeno 15 giorni dalla sospensione dello steroide). Si consiglia di prelevare circa 15-20 cc di liquor inviando al laboratorio, preallertato telefonicamente, l'ultima provetta contenente almeno 5 cc entro e non oltre 20-30 minuti dall'esecuzione del prelievo;
- richiesta di consulenza oculistica;
- richiesta di valutazione ematologica (con esiti dei suddetti esami) per presa in carico e proseguimento dell'iter diagnostico-terapeutico;

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

- valutazione NCH per eventuale biopsia cerebrale ove possibile in relazione alla sede di lesione ed alle condizioni cliniche del paziente.

B. Paziente con diagnosi di linfoma sistemico con sospetta localizzazione al SNC:

l'ematologo deve inviare al neurologo i pazienti con sospetto di localizzazione a carico del SNC per valutazione clinica e completamento diagnostico con rachicentesi.

C. Paziente con diagnosi di linfoma e preesistente diagnosi di patologia neurologica:

l'ematologo invia il paziente al neurologo con l'obiettivo di identificare possibili contro-indicazioni all'utilizzo di trattamenti per i linfomi.

### 1.2.23. Valutazione neurochirurgica

A. Paziente con esordio primario di disturbo neurologico:

Il linfoma cerebrale presenta indici proliferativi molto elevati pertanto la diagnosi deve essere tempestiva.

In caso di marcato effetto massa, lesione unica in sede anatomica a basso rischio di danni neurologici postoperatori (le cosiddette "aree non eloquenti"), quando esiste un dubbio diagnostico tra glioma e linfoma ed in pazienti con età e condizioni cliniche favorevoli (vd classi di rischio) è possibile effettuare una craniotomia con asportazione della lesione a scopo decompressivo e diagnostico insieme.

In tutti gli altri casi, che sono la maggioranza, la craniotomia con asportazione è sconsigliata e se non vi sono altre localizzazioni di malattia in sede extracerebrale accessibili al prelievo si procede ad eseguire la biopsia stereotassica in tempi brevi.

La citologia liquorale o la citofluorimetria liquorale da puntura lombare risultano positive per cellule linfomatose nel 7% dei casi e spesso è necessario ripetere la PL più volte prima di ottenere la positività con disagi e ritardo diagnostico, pertanto la biopsia stereotassica che ha una accuratezza diagnostica del 95% con un indice di complicanze gravi dell'1% può essere ritenuta la procedura diagnostica di scelta per questa patologia.

La biopsia stereotassica viene effettuata con la neuronavigazione, in anestesia generale, mediante un foro di trapano e un agocannula di 2 mm. Si utilizza una testiera a tre punti per immobilizzazione della testa al letto del paziente, ma esiste la possibilità di utilizzare il sistema magnetico senza testiera.

Vengono prelevati alcuni cilindri di tessuto all'interno della lesione ed in aree diverse previa individuazione del target più significativo come la presa di contrasto e con una traiettoria che evita le strutture eloquenti come per esempio i fasci motori, della parola o della visione oltre alle strutture vascolari. Anche la scelta dell'entry point avviene con criteri di sicurezza scegliendo la sede corticale meno eloquente possibile. Nei casi in cui il rischio di danno postoperatorio sia elevato è possibile in casi selezionati effettuare una RM funzionale che permette di identificare i fasci e le aree corticali eloquenti.

Il paziente viene sottoposto a TC postoperatoria entro le 24 ore per escludere complicanze emorragiche e per verificare la correttezza del prelievo e può essere mobilizzato dal giorno dopo la procedura ed in assenza di nuovi disturbi la competenza neurochirurgica termina dopo 2-3 gg.

È possibile occasionalmente in sedi anatomiche specifiche accedere al prelievo bioptico mediante tecniche non stereotassiche come prelievi a cielo aperto o biopsie mediante accesso endoscopico endoventricolare (per es. tumori che affiorano nel terzo ventricolo in pz che hanno la necessità di correggere un idrocefalo ostruttivo mediante lo stesso approccio endoscopico che permette così di raggiungere i due obiettivi curativo e diagnostico).

Subito dopo la biopsia potrà essere intrapresa la terapia cortisonica se non già corso.

È necessario sempre segnalare nella richiesta per l'anatomia patologica se il paziente è o non è in terapia cortisonica ed il dosaggio eventuale.

Quando l'unica sede di malattia è il cervello si parla di LINFOMA CEREBRALE PRIMITIVO (PCNSL).

Nei pazienti anziani o con malattia molto avanzata la procedura chirurgica può essere omessa dopo valutazione collegiale con informazione ben circostanziata ai familiari. Questi pazienti verranno avviati a trattamento sintomatico e cure palliative.

**B. Paziente con linfoma già noto:**

Comparsa di localizzazione cerebrale viene richiesta da chi ha in carico il paziente la consulenza neurochirurgica dopo la RM.

In caso di marcato effetto massa, lesione unica in sede anatomica a basso rischio di danni neurologici postoperatori (le cosiddette "aree non eloquenti"), ed in pazienti con età e condizioni cliniche favorevoli (vd classi di rischio) è possibile effettuare una craniotomia con asportazione della lesione a scopo decompressivo e diagnostico insieme.

In caso di necessità di ritipizzazione della malattia l'ematologo potrà chiedere una biopsia stereotassica.

### 1.2.24. Valutazione otorinolaringoiatrica

La valutazione ORL comprensiva di anamnesi, esame obiettivo, endoscopia delle VADS (vie aeree digestive superiori) e biopsia deve essere eseguita qualora vi sia il sospetto coinvolgimento da parte di una patologia linfomatosa dei distretti mucosi di naso e seni paranasali, cavo orale ed orofaringe, laringe ed ipofaringe, orecchio o delle stazioni linfonodali del collo (dal 1° al 7° livello).

La raccolta anamnestica deve essere basata su:

- anamnesi patologica remota con riferimento alla presenza di note patologiche della sfera ORL, pregressi interventi chirurgici che possano aver modificato la normale anatomia delle VADS
- anamnesi patologica recente con particolare riferimento alla comparsa di sintomatologia di nuova insorgenza o peggioramento di pregressi quadri clinici (disfagia, disфония, dispnea, comparsa di tumefazioni cervicali)
- esame obiettivo:
  - rinoscopia anteriore
  - ispezione del cavo orale ed orofaringoscopia
  - otoscopia
  - palpazione dei livelli linfonodali del collo
- rinolaringofibroscopia
- esecuzione di biopsia per esame istologico di eventuali neoformazioni a carico delle VADS:
  - biopsia in a. locale (distretti facilmente accessibili quali porzione anteriore delle fosse nasali, cavo orale, orofaringe)
  - biopsia in a. locale / generale (distretti profondi quali il rinofaringe, laringe, seni piriformi, orecchio medio).

La modalità di esecuzione della biopsia sarà oggetto di valutazione da parte dell'ORL.

- Indicazione ad eseguire agobiopsia (non agoaspirato) diagnostica di linfonodi di livello da 1 a 7, che verrà effettuata da radiologo interventista o da ecografista interventista (vedere keyagobiopsia con ago tracciante eco/TC guidata)
- Esecuzione di linfadenectomia diagnostica di linfonodi del livello da 1 a 7
- Indicazione ad esami strumentali quali TC / RM / PET andranno valutati sulla base del sospetto clinico per facilitare la diagnosi differenziale, stabilire la stadiazione e individuare eventuali aree su cui eseguire biopsie mirate così come definito nel PDTA testa-collo

### 1.2.25. Valutazione oculistica

Il paziente deve essere inviato dall'ematologo a visita immunologica oculare nei seguenti casi:

- presenza di sintomatologia tipo offuscamento visivo o presenza di corpi mobili vitreali senza apparenti segni esterni oggettivabili di patologia oculare in paziente in corso di iter diagnostico per linfoma;

---

**La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.**

**Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione**

- presenza di segni e sintomi oculari come occhio rosso, fotofobia, dolore e calo visivo in paziente con accertata presenza di linfoma extra-oculare.

La valutazione dell'immunologo oculare consiste in una visita oculistica completa comprensiva di esami strumentali (tomografia retinica a coerenza ottica, fluorangiografia). Nel caso si riscontrino segni clinici e/o strumentali suggestivi di linfoma vitreo-retinico (VRL), è indicato eseguire l'intervento chirurgico di vitrectomia diagnostica per ottenere un campione di umor vitreo la cui analisi potrà consentire la conferma diagnostica. Per i criteri di esecuzione della vitrectomia e per i criteri diagnostici di linfoma del vitro si fa riferimento al PDTA Uveite.

Nel caso in cui il paziente acceda direttamente all'immunologo oculare per sintomatologia simil-uveitica, una volta confermata la diagnosi istologica di VRL in seguito alla vitrectomia sopra menzionata, il paziente viene inviato all'ematologo per la stadiazione sistemica (vedi PDTA uveite).

### 1.2.26. Valutazione urologica

È necessario l'invio all'urologo in caso di:

- A. Pazienti con sospetta massa testicolare, renale, o delle vie urinarie
- B. Pazienti con complicanze urologiche secondarie alla presenza di linfoma (sindromi ostruttive o idronefrosi)

Nel caso A, occorre effettuare esame obiettivo scrotale comprendente linfonodi sopraclavari, cervicali, ascellari e inguinali, mammella.

È necessario eseguire ecografia testicolare bilaterale (US) in tutti i pazienti con sospetto di neoplasia testicolare, per confermare la nodularità didimaria, poiché è lo strumento più adatto per la diagnosi della lesione testicolare e per la valutazione della sua estensione locale.

Se si conferma nodulo didimario bisogna eseguire sempre l'orchietomia con accesso inguinale e l'esame istopatologico del testicolo per confermare la diagnosi e definire l'estensione locale (pT).

Misurare i marcatori tumorali sierici sia prima che dopo l'orchietomia tenendo conto della cinetica e dell'emivita: Alfafetoproteina (AFP), subunità  $\beta$  della gonadotropina corionica umana ( $\beta$ -hCG), lattico deidrogenasi (LDH).

E' buona norma discutere con il paziente prima dell'orchietomia per il cancro testicolare della possibilità della crioconservazione dei gameti poiché gli effetti dei trattamenti a cui il paziente verrà sottoposto agiscono sul potenziale riproduttivo e possono essere transitori o definitivi, dipendendo da molti fattori, come ad esempio l'età del paziente, il tipo di trattamento scelto, il potenziale fertile del paziente prima del trattamento; inoltre, sono in grado di danneggiare in maniera imprevedibile il patrimonio genetico.

Bisogna eseguire tomografia computerizzata (CT) con mezzo di contrasto (torace, addome) in pazienti con diagnosi di cancro testicolare: se allergia allo iodio o altri fattori limitanti, eseguire la risonanza magnetica addominale e pelvica (MRI).

In caso di masse sospette a livello renale, l'urologo valuterà l'esecuzione di biopsia in via laparotomica, o laparoscopica, o trans-cutanea, o TAC-guidata, o per via cistoscopica.

A diagnosi e stadiazione effettuata, il paziente deve essere inviato all'ematologo.

Nel caso B, il paziente deve essere inviato, previa imaging (ecografia o TAC) ed esami di funzionalità renale, e in caso di febbre e l'indice di flogosi. La valutazione urologica consiste in visita clinica, esame obiettivo e completamento dell'imaging in base alla clinica.

### 1.2.27. Vaccinazioni

Il paziente con nuova diagnosi o già in carico, appena possibile, viene informato dell'offerta vaccinale, come prevista dal PT01 rete malattie immunomediate, dall'ematologo di riferimento e segnalato al Servizio di Igiene e Sanità Pubblica (SIP) mediante apposita scheda (Matilde) indicando:

- patologia di base
- terapia immunosoppressiva in corso o in programma, con data di inizio (se già definita)
- periodo preferibile per effettuare le vaccinazioni

**La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.**

**Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione**

- sierologia pre-vaccinale richiesta (HBV, MPR, VZV)
- recapito telefonico e reparto di appartenenza del medico

La scheda Matilde deve essere compilata solo per il primo invio al SIP.

Il paziente viene contattato dal SIP per fissare l'appuntamento del primo accesso.

In occasione della prima valutazione presso l'ambulatorio del SIP, al paziente e ai conviventi/contatti verrà proposto il calendario vaccinale indicando i tempi e le co-somministrazioni più opportuni.

### 1.2.28. Profilassi

Profilassi contro Pneumocystis e toxoplasmosi: cotrimoxazolo 1 cp/die (raccomandazione A2) oppure 3 volte a settimana (raccomandazione B3).

Profilassi per l'herpes simplex e la varicella nei pazienti con una storia di infezione da HSV è necessaria quando i pazienti ricevono regimi chemioterapici intensivi: roxolitinib e linfomi (evidenza 1D) e nei linfomi non Hodgkin che vanno incontro ad immuno-chemioterapie (evidenza 2B) per ridurre l'incidenza e la gravità delle riattivazioni (Acyclovir 400 mg x 2/die (AII) o valacyclovir 500 mg x 2/die o 250 mg x 2/die(BI).

Altri fattori di rischio identificati sono: età > 60 anni, linea di terapia avanzata, dose di PEQ di BSA > 2500 mg/m<sup>2</sup> trattamento con bendamustina, anamnesi di neutropenia febbrile e storia di riattivazione di HSV/VZV.

Non esiste una raccomandazione generale per la profilassi antivirale nei pazienti con terapia di prima linea del linfoma di Hodgkin (trattati con ABVD o BEACOPPesc).

La decisione sulla profilassi antivirale deve essere presa sulla base del singolo caso, facendo riferimento all'intensità e alla durata del trattamento (evidenza C3) (vedi Tabella).

Durata: la profilassi antivirale è più efficace durante il primo anno dopo l'inizio del trattamento per il linfoma. Ma le riattivazioni si sono verificate fino a 51 mesi dall'immunochemioterapia iniziale, in particolare nei pazienti trattati con rituximab+bendamustina e nei pazienti con mantenimento con rituximab o obinutuzumab. Pertanto la durata della profilassi antivirale può essere estesa in base alla valutazione del rischio individuale.

Profilassi della neutropenia: durante la neutropenia attesa PROFONDA (<500) e PROLUNGATA (7-10 giorni) deve essere presa in considerazione per la profilassi con chinoloni (levofloxacina 500 mg se peso del paziente <75 Kg o levofloxacina 750 mg se peso >75Kg). Non si esegue la profilassi di routine con fluorochinoloni nei pazienti a basso rischio (livello di evidenza 1C), soprattutto in un contesto in cui stanno emergendo germi resistenti e queste profilassi contribuiscono a selezionarli. La profilassi con chinolonici rende poi inutile una terapia empirica della neutropenia febbrile con tali farmaci.

Non ci sono evidenze nell'uso della profilassi antimicotica e anti-CMV nei linfomi, ad eccezione dei casi indicati di seguito.

Profilassi antimicotica azolica sistemica (fluconazolo 400 mg/die): solo per pazienti sottoposti a trapianto autologo con mucosite pre-engraftment e trapianto allogenico fino all'engraftment se non è indicata la profilassi mold-active.

Profilassi CMV: solo nel contesto del trapianto di cellule staminali allogeniche (ricevente sieropositivo (R+), donatore sieronegativo (D-): valganciclovir 900 mg/die o Letermovir 480 mg/die (non attivo contro HSV e VZV). È raccomandato il monitoraggio settimanale della replicazione del CMV per almeno 100 giorni dopo il trapianto.

La profilassi contro il MAC (micobatteriosi atipica) per gli individui sieropositivi per HIV con va discussa con l'infettivologo (azitromicina 1200 mg/settimana).

## 1.3. MACROFASE TRATTAMENTO (TRASVERSALE A TUTTE LE TIPOLOGIE DI LINFOMA)

### 1.3.1. PET/CT con 18F-FDG

Linfomi di Hodgkin

La PET/CT con 18F-FDG deve essere eseguita:

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

- Nella valutazione "ad interim": iPET-1 va eseguita dopo 2 cicli di chemioterapia
- Nella valutazione a fine trattamento: l'eotPET deve essere eseguita in modo ottimale 4-6 settimane dopo il completamento della chemioterapia e almeno 12 settimane dopo la radioterapia (RT).
- Nella valutazione pre-trapianto

#### Linfomi non-Hodgkin (LNH)

La PET/CT con 18F-FDG deve essere eseguita per i pazienti con documentazione di malattia FDG-avida all'indagine basale:

- Nella valutazione a fine trattamento (End-of-treatment-PET; eotPET) utilizzando la classificazione di Lugano
- Nella valutazione pre-trapianto. La valutazione dovrebbe essere effettuata dopo tre o quattro cicli del regime di salvataggio (prima dell'HDT) e dopo la fine di tutta la terapia.

Può inoltre essere eseguita nella valutazione "ad interim" (interim-PET; iPET): tra il secondo e il quarto ciclo, in alternativa alla TC, per rilevare i responder.

Attualmente vengono utilizzati criteri di risposta standardizzati per l'interpretazione delle scansioni PET/CT, la cosiddetta scala a 5 punti di Deauville (D5PS), che si fonda su un confronto visivo dell'assorbimento lesionale di 18F-FDG con quello nel pool sanguigno mediastinico e nel fegato prese come regioni di riferimento. Sulla base della valutazione PET/CT, la risposta alla terapia impostata viene formulata utilizzando la Classificazione di Lugano, presentata per la prima volta alla 12a Conferenza internazionale sul linfoma maligno (ICML) e pubblicata nel 2014.

### 1.3.2. Accoglienza infermieristica in ematologia

L'accoglienza in ematologia consiste nella presa in carico del paziente con nuova diagnosi. Al paziente verrà garantito un colloquio info/educativo rispetto al suo percorso di cura, agli effetti collaterali del trattamento, ai comportamenti da tenere a domicilio e alle problematiche sociali e lavorative. Il colloquio avviene, quando possibile in ambiente idoneo e tranquillo (studio medico o stanza singola), quando possibile in modo congiunto medico- infermiere/ RPSUO – paziente - caregiver. Durante il colloquio il medico illustra la patologia, il percorso previsto, lo schema terapeutico e gli eventuali effetti collaterali. L'infermiere/RPSUO educa il paziente e caregiver alle norme comportamentali da adottare per gestire gli effetti collaterali e ridurre i rischi trattamento-correlati (esempio rischio infettivo-emorragico), presenta il reparto, relativi orari e materiale necessario per il ricovero.

Gli infermieri del reparto, programmano il colloquio di accoglienza per la presa in carico del paziente.

Al colloquio è sempre consigliabile la presenza di un caregiver del paziente.

Durante il colloquio l'infermiere si presenta al paziente, illustra il reparto e la sua organizzazione. Educa paziente e caregiver riguardo agli effetti collaterali e alle complicanze più frequenti del trattamento, le norme comportamentali consigliate a domicilio considerando il rischio infettivo trattamento correlato (esempio gestione nausea vomito, cavo orale, alimentazione). L'infermiere informa paziente e caregiver del servizio aziendale "Info-salute" al quale può rivolgersi per supporto nelle richieste di invalidità e permessi con la Lg104, diritti previsti per legge per il paziente oncologico e problematiche lavorative che verranno prese in carico dal terapista occupazionale.

Al paziente e caregiver saranno consegnati gli opuscoli informativi rispetto alle diverse tematiche, informandoli che tutto il materiale informativo è disponibile anche sul sito internet dell'azienda.

Al termine del colloquio si valuta quanto appreso dal paziente, lasciando spazio per eventuali domande e chiarimenti.

Durante la fase di stadiazione, nel momento in cui l'ematologo riceve la conferma di diagnosi di linfoma, viene attivato il percorso per posizionamento dell'accesso venoso più indicato che viene garantito entro l'inizio della somministrazione di chemioterapia.

Per i pazienti candidati a trattamento endovenoso o sottocutaneo l'infermiere compila la scheda di accertamento e altre schede di valutazione dedicate per raccogliere i bisogni assistenziali.

---

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione



### 1.3.3. Trattamento del paziente con linfoma e concomitante epatite virale

Per l'inquadramento diagnostico e la gestione del paziente immunocompromesso con epatite virale si rimanda al Protocollo PT 02 della Rete delle malattie Immunomediate "Gestione della infezione da HBV o HCV nel paziente immunocompromesso".

Conformemente quanto previsto dal key intervention "Esami microbiologici", tutti i pazienti con linfoma con:

- sierologia positiva per HCV (HCV-Ab positivi) e confermata positività di HCV RNA e/o
  - INFEZIONE da HBV in atto oppure IMMUNITÀ da INFEZIONE NATURALE (vedi TAB 1),
- devono essere sottoposti a valutazione specialistica infettivologica per corretto inquadramento della malattia epatica di base.

Per ciascun paziente al momento di invio allo specialista dovranno essere presenti:

- ecografia addome superiore o altra indagine strumentale recenti (TC o RMN addome) (ultimi 6 mesi)
- esami biumorali recenti tra cui emocromo, bilirubina totale e frazionata, AST/ALT, GGT, fosfatasi alcalina, PT, p-colinesterasi, elettroforesi proteica;
- diagnosi ematologica e schema chemioterapico proposto.

TAB 1: Schema interpretativo dello screening per HBV mediante HBV reflex (HBsAg, HBsAb, HBcAb)

<b>ESITO</b>	<b>HbsAg</b>	<b>Anti HBs o HBsAb</b>	<b>Anti-HBc o HBcAb (core)</b>
Suscettibilità	-	-	-
Infezione in atto	+	(+ o -)	(+ o -)
Immunità da infezione naturale	-	(+ o -)	+
Immunità vaccinale	-	+	-

#### HCV

Tutti i pazienti con linfoma ed epatite cronica HCV relata hanno indicazione ad effettuare trattamento con antivirali diretti (DAA). Nei pazienti con LNH aggressivi è preferibile iniziare in concomitanza sia chemioterapia che terapia antivirale; in alternativa dovrà essere eseguita la terapia antivirale dopo la chemioterapia. In caso di terapia concomitante chemioterapica e antivirale, per la scelta del regime di terapia antivirale devono essere attentamente valutate le interazioni farmacologiche.

#### HBV

Per il paziente HBV positivo sono possibili diverse strategie di gestione (terapia, profilassi, monitoraggio) che vengono stabilite in base in base al rischio di riattivazione virale (elevato > 10%, intermedio 1-10%, basso < 1%). Tale rischio viene definito sulla base dei seguenti criteri:

- fase della infezione da HBV (epatite cronica attiva/inattiva o infezione occulta);
- caratteristiche del paziente (malattia ematologica di base, stadio di fibrosi epatica);
- tipo di terapia immunosoppressiva (vedi TAB).

Nello specifico:

- i pazienti con linfoma HBsAg positivi e/o HBV DNA positivi, devono iniziare TRATTAMENTO ANTIVIRALE con antivirali ad elevata barriera genetica (Entecavir/Tenofovir) indicativamente una settimana prima del

**La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.**

**Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione**

trattamento chemioterapico, da proseguire a durata indefinita. In corso di terapia devono eseguire monitoraggio di transaminasi e HBV DNA a 1, 3, 6 mesi dall'inizio del trattamento e, dopo aver raggiunto la negatività dell'HBV DNA, ogni 6 mesi;

- I pazienti con linfoma HbsAg e HBV DNA negativi, HbCAb positivi (cosiddetti portatori occulti HBV - OBI) devono essere valutati per eseguire PROFILASSI ANTIVIRALE con Lamivudina (o Entecavir), a seconda del rischio di riattivazione (elevato, intermedio o basso):

I pazienti OBI a rischio elevato devono eseguire profilassi antivirale per tutto il periodo di trattamento immunosoppressivo e protratta dopo la sua sospensione (dai 12 ai 18 mesi, anche oltre in casi particolari come ad esempio la GvHD). Durante la profilassi devono eseguire inoltre monitoraggio degli esami ematici con transaminasi, HBsAg e HBV DNA ogni 3-6 mesi.

I pazienti OBI a rischio intermedio o basso devono eseguire solamente MONITORAGGIO BIOUMORALE con transaminasi, HBsAg e HBV DNA ogni 3 mesi.

### 1.3.4. Trattamento del paziente con linfoma ed HIV

☒ Paziente con sieropositività HIV nota

Informare il medico infettivologo che segue il paziente della diagnosi ematologica e delle decisioni terapeutiche in modo che possa confermare la terapia antiretrovirale in atto o eventualmente modificarla sulla base delle interazioni con i farmaci chemioterapici che il paziente dovrà fare.

Informarsi su chi è il medico che segue il paziente e interfacciarsi direttamente con il medico referente (se il paziente è seguito a Reggio Emilia) o per farsi dare un appuntamento con un nuovo medico (se il paziente era seguito altrove e vuole farsi seguire a Reggio durante la chemioterapia).

☒ Paziente con nuovo riscontro di sieropositività HIV:

Concordare telefonicamente una presa in carico a breve.

In caso di richiesta da parte del paziente, è prevista la possibilità di utilizzare un codice anonimo come da procedura aziendale.

#### TERAPIA

I pazienti devono ricevere HAART durante la chemioterapia (livello di evidenza 1A), evitando regimi potenziati con PI/ritonavir (livello di evidenza 1D) per le interazioni.

Particolare attenzione va posta in caso di coinfezione HIV-HBV o di positività degli anticorpi contro l'antigene core dell'epatite B (HbCAb) perché è necessario utilizzare antivirali profilattici (livello di evidenza 1B) che non devono essere sospesi per tutta la durata della chemioterapia o oltre (vedi Trattamento del paziente con linfoma e concomitante epatite virale)

Le terapie concomitanti devono essere valutate attentamente per il rischio di interazioni sia con i chemioterapici che con i farmaci antiretrovirali.

A supporto si allegano delle utili risorse web:

- the Liverpool HIV Drug Interactions (<https://www.hiv-druginteractions.org/>)
- Toronto General Hospital (<https://hivclinic.ca/drug-information/drug-interaction-tables/>)

#### ESAMI DURANTE CHEMIOTERAPIA

La viremia HIV va controllata mensilmente (massimo ogni 2 mesi) per il rischio che le interazioni provochino l'insorgenza di resistenze.

L'assetto immunitario non ha particolare valore durante la chemioterapia ma va controllato ogni 2-4 mesi successivamente per decidere il timing di sospensione delle eventuali profilassi.

In caso di febbre o insorgenza di sintomi neurologici, dopo aver escluso le comuni cause, è necessario richiedere una consulenza infettivologica per considerare anche patologie più tipiche della popolazione HIV.

Da alcuni anni gli studi hanno dimostrato che per ottenere una risposta alla malattia ematologica, gli schemi di chemioterapia utilizzati nel paziente con infezione da HIV possono essere gli stessi utilizzati nella popolazione generale.

**La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.**

**Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione**

A supporto dell'utilizzo concomitante di chemioterapia e HAART sono stati condotti studi randomizzati che hanno mostrato che la ricostituzione del sistema immunitario nel primo mese di utilizzo della HAART riduce la mortalità per infezioni, mentre posticipare l'inizio o interrompere una terapia HAART può essere dannoso.

### 1.3.5. Valutazione della risposta

Al termine di ogni linea di trattamento ogni paziente deve essere assegnato ad una classe di risposta tra: risposta completa (RC), parziale (RP), nulla/minima (RN) o progressione di malattia (PD).

La valutazione della risposta a terapia viene eseguita mediante:

- Esami ematochimici generici: emocromo, funzionalità epatorenale, LDH, beta2microglobulina, elettroforesi siero proteica.
- Esami ematochimici specifici: immunofissazione siero/urine se presenza di componente monoclonale. Tipizzazione linfocitaria su sangue periferico se presenza di linfoma leucemizzato.
- Esami radiologici: TC total body con mdc viene eseguita per rivalutazione in tutti i linfomi eccetto per leucemia linfatica cronica e hairy cell leukemia.

La rivalutazione mirata al volume splenico viene eseguita mediante ecografia nella leucemia linfatica cronica e hairy cell leukemia se presentanti splenomegalia all'esordio.

La PET whole body con 18FDG viene utilizzata per la valutazione della risposta in tutti i linfomi aggressivi e indolenti eccetto leucemia linfatica cronica/linfoma linfocitico, linfoma linfoplasmocitico e hairy cell leukemia.

La RMN distretto specifica viene utilizzata per il monitoraggio della risposta in caso di linfoma con localizzazione SNC, con localizzazione orbitaria o paravertebrale.

- Esami endoscopici: la rivalutazione endoscopica con biopsie viene ripetuta qualora fosse presente localizzazione mucosale a carico di organi cavi all'esordio o qualora emergessero reperti sospetti alla rivalutazione radiologica.
- Esami istologici: la biopsia osteomidollare viene utilizzata per valutazione della risposta nei linfomi indolenti con coinvolgimento midollare all'esordio.

Ulteriori accertamenti istologici vengono prescritti secondo giudizio clinico in caso di quadro clinico-radiologico dubbio.

- Ulteriori accertamenti sede-specifici per rivalutazione delle sedi d'esordio.

Criteri di rivalutazione adottati sono:

- Cheson 2014 per i linfomi
- Criteri LYRIC per valutazione radiologica post-immunoterapia
- Criteri di rivalutazione patologia-specifici per leucemia linfatica cronica (criteri iwCLL), hairy cell leukemia, linfoma linfoplasmocitico, linfoma marginale splenico

Nei pazienti con linfoma in trattamento è previsto un controllo intermedio della risposta per verifica della chemiosensibilità con singolo esame (TAC, PET o ecografia). Solo nel linfoma di Hodgkin questo controllo intermedio viene utilizzato per decidere le modalità di prosecuzione del trattamento (vedi capitolo Linfoma di Hodgkin).

## 1.4. MACROFASE FOLLOW-UP (TRASVERSALE A TUTTE LE TIPOLOGIE DI LINFOMA)

### 1.4.1. Visita di follow up

Gestione del follow up del paziente affetto da linfoma nei primi 5 anni

Rientrano nel follow-up tutte procedure di monitoraggio che seguono la valutazione della risposta finale alla terapia. Le procedure fondamentali del follow-up consistono in un accurato esame clinico e in un controllo del profilo ematochimico eventualmente periodicamente associati a controlli radiologici/strumentali mirati.

**La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.**

**Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione**

#### LINFOMI AGGRESSIVI

Nei primi 2 anni dal termine della terapia i pazienti vengono valutati ogni 3-6 mesi e successivamente ogni 6 mesi per ulteriori 3 anni. Vengono valutati:

- Anamnesi recente ed esame obiettivo.
- Esami biumorali comprensivi di emocromo, funzionalità epatorenale, LDH, glicemia, VES, elettroforesi sieroproteica. Se clinicamente indicato, il monitoraggio di TSH viene eseguito a cadenza semestrale/annuale. Se indicato per età/precedente alterazione, il monitoraggio di profilo lipidico (colesterolo totale, HDL, trigliceridi) viene eseguito annualmente.
- Esami strumentali: i pazienti sono sottoposti a sorveglianza radiologica mediante TC per i primi due anni con un intervallo minimo di 6 mesi tra gli esami strumentali, salvo casi di dubbia risposta alla rivalutazione finale. In caso di localizzazioni peculiari può essere indicato l'impiego di RMN. Successivamente ai primi 24 mesi, gli esami strumentali vengono eseguiti solo se guidati da un sospetto clinico. Non è invece previsto alcun monitoraggio PET post remissione, fatta eccezione per i casi con malattia evidenziata solo con PET alla diagnosi.

#### LINFOMI INDOLENTI

Nei primi 2 anni dalla diagnosi oppure dal termine della terapia i pazienti vengono valutati ogni 3-6 mesi, a seguire ogni 6 mesi per i successivi 3 anni. Nei linfomi follicolari trattati con terapia sistemica di I linea, la cadenza dei controlli nei primi due anni coincide con la somministrazione bimestrale della terapia di mantenimento, successivamente i pazienti vengono valutati ogni 3-6 mesi per 2 anni, a seguire semestralmente per 3 anni e successivamente annualmente.

Vengono valutati:

- Anamnesi recente ed esame obiettivo
- Esami biumorali comprensivi di emocromo, funzionalità epatorenale, LDH, glicemia, VES, elettroforesi sieroproteica. In caso di linfomi secernenti componente monoclonale si associa il monitoraggio della stessa su siero ed urine.

Se clinicamente indicato, il monitoraggio di TSH viene eseguito a cadenza semestrale/annuale. Se indicato per età/precedente alterazione, il monitoraggio di profilo lipidico (colesterolo totale, HDL, trigliceridi) viene eseguito annualmente.

- Valutazioni aggiuntive specifiche:

#### LINFOMI INDOLENTI CON LOCALIZZAZIONI NODALI:

I pazienti con stadio iniziale sottoposti a terapia locale con documentata remissione completa sono seguiti con follow-up radiologico annuale impiegando preferenzialmente l'ecografia rispetto alla TC.

Per i pazienti con malattia avanzata sottoposta a terapia sistemica è previsto follow-up radiologico nei primi due anni mediante TC da eseguire a cadenza semestrale o annuale. Negli anni successivi la conduzione di esami strumentali è guidata dal giudizio clinico soppesando il beneficio clinico e i rischi connessi all'esposizione a radiazioni.

LINFOMI INDOLENTI CON LOCALIZZAZIONI EXTRANODALI: il follow-up strumentale è sede specifico (es. endoscopie per le localizzazioni intestinali, RMN orbitaria per localizzazioni orbite, visita dermatologica per localizzazioni cutanee) e viene condotto ogni 6 mesi per i primi due anni. Non essendovi una univoca indicazione riguardante la cadenza di tali accertamenti successivamente ai 2 anni, questa viene guidata dal giudizio clinico.

Gestione del follow up del paziente affetto da linfoma successivamente ai primi 5 anni

Per tutti i pazienti trattati con chemioterapia si attua un programma di controlli comprensivo di:

- Esami ematochimici annuali comprensivi di profilo lipidico nei pazienti di età >50aa o con storia di dislipidemia. TSH reflex annuale in pazienti trattati con radioterapia cervicale o sottoposti ripetutamente a TC del distretto cervicale.

**La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.**

**Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione**

- Periodico monitoraggio pressorio; ECG+ecocardiogramma ogni 1-2 anni dal completamento della terapia in pazienti trattati con antracicline e/o radioterapia mediastinica.
- Ecografia carotidea ogni 2 anni in assenza di fattori di rischio, ogni anno in presenza di fattori di rischio cardiovascolari nei pazienti sottoposti a radioterapia a carico del distretto cervicale. Sono considerati fattori di rischio cardiovascolare: abitudine tabagica, ipercolesterolemia, iperomocisteinemia, obesità, familiarità per patologie cardiovascolari, trattamenti cardiotossici come antracicline > 300 mg/mq o RT mediastinica, terapia in età pediatrica o avanzata.
- Per le pazienti che abbiano ricevuto RT mediastinica, le pazienti di età compresa tra i 25 e i 40 anni devono essere seguite a partire dai 5 anni dopo l'irradiazione con ecografia mammaria bilaterale; le pazienti di età superiore ai 40 aa devono eseguire mammografia bilaterale.
- Per pazienti di età >40 anni sottoposti a RT addomino-pelvica Sangue occulto nelle feci a cadenza annuale e colonscopia ogni 5 anni a partire da 10 anni dopo il completamento della terapia.

#### 1.4.2. TC collo, torace, addome

È sconsigliato il monitoraggio intensivo del paziente con TC nella fase del follow-up. La frequenza dell'esame TC è definita in base all'istologia del paziente, al suo profilo di rischio, alla presenza di sintomi e al tempo trascorso dalla fine della terapia.

In alternativa alla TC può essere utilizzato un esame ecografico.

#### 1.4.3. PET/CT con 18F-FDG

Non vi è indicazione all'utilizzo della PET/CT con 18F-FDG di routine nel follow-up dei pazienti in remissione completa dopo terapia di prima linea o anche di seconda linea. L'utilizzo della PET/CT è dirimente nel caso di un esame TC di follow up equivoco, nel sospetto clinico di recidiva di malattia e nei pazienti con LNH indolente con sospetta trasformazione in linfoma ad alto grado.

#### 1.4.4. RM cerebrale

Il follow-up di pazienti con localizzazione encefalica di linfoma, sia primitiva che secondaria del SNC, viene condotto con RM con mezzo di contrasto.

Il primo esame di RM viene eseguito entro i 2 mesi dall'inizio del trattamento (livello 1B); a seguire viene eseguito esame RM alla fine del trattamento (circa 4-5 mesi dall'inizio del trattamento).

I controlli successivi RM saranno ogni 3-4 mesi (in base al grado di aggressività del tumore) per i primi due anni dalla fine del trattamento, ogni 6 mesi dal 3 al 5 anno dopo il trattamento e successivamente (tra il 6 ed il 10 anno) 1 all'anno.

Oltre il decimo anno ulteriori esami RM sono opzionali ed eventualmente richiesti a giudizio clinico (Livello 2B).

I criteri di risposta per il linfoma primitivo del SNC sono i seguenti:

#### 1.4.5. Esofagogastroduodenoscopia (EGDS)

Il paziente con linfoma gastrico MALT di stadio I-IIe, a seguito dell'eradicazione di H. pylori, verrà sottoposto a follow-up endoscopico con biopsie multiple 3-6 mesi dopo il trattamento<sup>1,2</sup>. Occorre prestare particolare attenzione al sito inizialmente coinvolto dal linfoma ove eseguire un esteso campionamento biptico.

Il successivo follow-up endoscopico dipende quindi dalla risposta istologica:

- in caso di biopsie negative per linfoma, il follow-up prevede EGDs con campionamento biptico due volte all'anno per 2 anni, quindi ogni 12-18 mesi<sup>1</sup>
- in caso di biopsie positive per linfoma residuo in paziente asintomatico, il follow-up prevede EGDs con campionamento biptico ogni 3-6 mesi fino a remissione

È raccomandato l'utilizzo dello score istologico GELA (Groupe d' Etude des Lymphomes de l'Adulte) per la valutazione post-trattamento<sup>1</sup> [livello d'evidenza IV, grado di raccomandazione B].

Il paziente asintomatico con linfoma gastrico MALT di stadio IV, a seguito dell'eradicazione di H. pylori, verrà sottoposto a follow-up endoscopico con biopsie multiple ogni 6 mesi per 2 anni, quindi ogni 12-18 mesi<sup>1</sup>.

### 1.4.6. Valutazione geriatrica

Tutti i pazienti con linfoma di età  $\geq 65$  anni vengono sottoposti a screening dall'Ematologo mediante uno strumento di valutazione geriatrica multidimensionale semplificato (sGA), validato su questa specifica tipologia di pazienti. Oltre all'età lo strumento include l'autonomia nelle attività di base (ADL) e strumentali (IADL) della vita quotidiana e il numero e severità delle comorbidità presenti oltre alla neoplasia (CIRS -G), inquadrando i pazienti in 3 categorie; FIT, UNFIT di età inferiore o superiore a 80 anni e FRAIL (Fig 1).

	<b>FIT</b>	<b>UNFIT</b>		<b>FRAIL</b>
<b>ADL</b>	$\geq 5^*$ and	$< 5^*$ and/or	$6^*$ and	$< 6^*$ and/or
<b>IADL</b>	$\geq 6^*$ and	$< 6^*$ and/or	$8^*$ and	$< 8^*$ and/or
<b>CIRS-G</b>	$0 \text{ score}=3-4$ and $\leq 8 \text{ score}=2$ and	$\geq 1 \text{ score}=3-4$ and/or $> 8 \text{ score}=2$ and	$0 \text{ score}=3-4$ and $< 5 \text{ score}=2$ and	$\geq 1 \text{ score}=3-4$ and/or $\geq 5 \text{ score}=2$ and
<b>AGE</b>	$< 80$	$< 80$	$\geq 80$	$\geq 80$

\* numero di funzioni residue

Fig 1.

Le categorie così definite, inserite nell'EPI score (Elderly Prognostic Index) insieme all'IPI (International Prognostic Index) e ai livelli di emoglobina come fattore prognostico indipendente, correlano con la sopravvivenza complessiva a 3 anni e possono supportare la scelta terapeutica dell'Oncologo/Ematologo.

Sebbene una consensus di esperti in oncologia geriatrica abbia convenuto che tutti i pazienti di età  $\geq 70$  anni, nonché quelli più giovani con problemi di salute legati all'età, debbano essere sottoposti a una valutazione geriatrica multidimensionale estesa comprendente tutti i domini tradizionalmente esplorati, appare al momento appropriato inviare a valutazione geriatrica prioritariamente:

1- Pazienti affetti da condizioni cliniche, funzionali o da ben definite sindromi geriatriche passibili di miglioramento, con l'obiettivo di aumentare la possibilità di accesso alle cure specifiche, l'aderenza alle stesse e di ridurre le complicanze (utilità di CGA esteso + preabilitazione/ottimizzazione clinica), nonché pazienti con età  $\geq 80$  che pur non manifestando particolari problemi di salute potrebbero essere affetti da condizioni di pre-fragilità o patologie non diagnosticate da una valutazione geriatrica semplificata in grado di influire sull'esito delle cure

Possono rientrare in questa casistica prioritariamente i pazienti definiti dall'sGA come UNFIT (Fig.1)

2- Pazienti che nel corso del trattamento sviluppino o peggiorino sindromi geriatriche per cui l'Oncologo/Ematologo ritenga utile il supporto del geriatra (es. delirium, disturbi del comportamento, depressione, anoressia, cadute ricorrenti ecc)

### 1.4.7. Valutazione, consulenza ed intervento di supporto psicologico

Il supporto psicologico specialistico ha l'obiettivo di affiancare i pazienti affetti da linfoma ed i suoi familiari lungo le varie fasi dell'iter diagnostico e terapeutico, con particolare riferimento ai momenti critici del percorso di cura: l'impatto della diagnosi e dei trattamenti, la conclusione delle terapie e l'ingresso nella fase di follow up, la progressione di malattia, il fine vita.

Lo specialista che ha in carico il paziente deve valutare per tutti i pazienti la possibilità di attivare un percorso di supporto psicologico. Il percorso può essere attivato richiedendo una consulenza al servizio, in caso di:

- Richiesta del paziente/familiare
- Paziente minorenni
- Richiesta da parte di uno o più membri dell'equipe di cura

Lo psicologo esegue una prima consulenza e decide se c'è una presa in carico.

Gli psicologi dell'Unità di Psico-oncologia dell'Arcispedale Santa Maria Nuova-IRCCS e gli psicologi afferenti alla Rete Cure Palliative del Dipartimento Cure Primarie Aziendale effettuano attività di valutazione ed interventi di supporto psicologico individuale e familiare.

**La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.**

**Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione**

È possibile fruire della consulenza psicologica sui minori i cui famigliari sono affetti da linfoma in ogni momento del percorso di cura.

Considerata l'età di insorgenza di questo tipo di patologie è possibile l'attivazione di supporto psicologico individuale al paziente minorenni previo consenso dei genitori/dei tutori.

Per i familiari sono previsti interventi di supporto al lutto.

L'attività di consulenza può inoltre essere indirizzata al singolo operatore e alle équipe di cura in relazione alle difficoltà emotive e comunicativo-relazionali legate alla gestione di situazioni complesse. In questo caso lo psicologo può proporre percorsi di cura indiretti per i pazienti, lavorando in sinergia con il professionista o con l'équipe portatori della richiesta per migliorare la qualità dell'assistenza.

Le modalità di attivazione e di presa in carico psicologica si diversificano in base al luogo di cura e di residenza del paziente, come specificato nella procedura PR01 (Unità Psico-Oncologia ASMN) e PR01 (Dipartimento Cure primarie) e nella matrice delle attività.

#### 1.4.8. Cure Palliative

In Oncologia, le "Cure Palliative" (CP) sono state tradizionalmente intese e identificate con le "CP di fine-vita". Recentemente si è andata, invece, sviluppando una concezione più ampia di CP, che contempla sia le "CP di fine-vita" che le "CP precoci" o "CP simultanee", così definite in quanto spesso erogate in concomitanza ai trattamenti antitumorali.

La comunità scientifica internazionale, a partire dall'American Society of Clinical Oncology (ASCO) ha condiviso questo approccio, producendo una serie di raccomandazioni a favore della integrazione precoce delle CP nel percorso del paziente oncologico, una cui sintesi omnicomprensiva recita:

"Pazienti ricoverati ed esterni con neoplasia avanzata dovrebbero ricevere sia consulenze che servizi dedicati di cure palliative, precocemente lungo il decorso della malattia, contemporaneamente ai trattamenti attivi. Ottimale è che l'invio di pazienti interni ed esterni possa essere effettuato a team interdisciplinari di cure palliative, e i servizi di personale dedicato devono essere complementari ai programmi in atto effettuati dai curanti. L'integrazione con gli operatori di CP dedicati deve essere effettuata precocemente, entro 8 settimane dalla diagnosi di fase avanzata della patologia oncologica. I fornitori di servizi devono organizzare programmi di supporto e indirizzare caregivers, familiari ed amici, con neoplasia in fase precoce o avanzata, ai servizi di cure palliative".

All'interno delle "CP precoci" è stata anche proposta la compresenza necessaria di due livelli: un livello di "CP precoci generaliste" e un livello di "CP precoci specialistiche".

Le prime sono a carico di tutti quei professionisti che si prendono cura sia di pazienti con bisogni di CP, sia di pazienti con altre tipologie di bisogni. Questi sono gli operatori sanitari, quindi, che dedicano alle CP una parte limitata del loro tempo lavoro: medici di medicina generale che possono identificare precocemente pazienti e bisogni di pazienti per i quali iniziare ad avere uno "sguardo" palliativo, oncologi che sappiano identificare e gestire livelli basici di bisogni di cure palliative, e così via.

Le "CP precoci specialistiche", invece, costituiscono il patrimonio di quei professionisti che si dedicano a tempo pieno alle CP, che fanno quindi parte del loro core curriculum e della loro mission professionale per il 100% del loro tempo lavoro.

La valutazione dell'impatto delle CP precoci è di difficile attuazione, in quanto sotto la "etichetta" "CP precoci" possono convivere "modelli di intervento" diversi. In questo ambito, tra i vari modelli organizzativi sviluppati negli anni, il modello "integrato", nel quale l'oncologo attiva percorsi sistematici di condivisione delle scelte, o addirittura di passaggio in cura, con il medico di cure palliative, appare il più adatto alle esigenze e all'approccio interdisciplinare che contraddistinguono le patologie oncologiche.

##### **Pazienti eleggibili per le Cure Palliative Precoci.**

Un punto molto delicato riguarda quali pazienti indirizzare alle CP precoci e come fare lo screening tra tutti i pazienti che afferiscono ad un centro oncologico. Negli studi clinici che riguardano neoplasie con aspettativa di vita dell'ordine di 1 anno, le CP precoci sono, in generale, avviate al momento della diagnosi di stadio IV di malattia.

Naturalmente ciò può non essere appropriato in neoplasie, come quella mammaria, in cui la sopravvivenza delle pazienti è notevolmente più prolungata nel tempo.

**La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.**

**Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione**

- Criteri maggiori per l'invio di un paziente a un ambulatorio di cure palliative per pazienti esterni.
- Criteri basati sui bisogni
  - Severi sintomi fisici (esempio: dolore, dispnea o nausea segnata da 7 a 10 in una scala a dieci-punti)
  - Severi sintomi psicologici (esempio: depressione o ansia segnata da 7 a 10 in una scala a dieci-punti)
  - Richiesta di accelerazione della morte
  - Crisi esistenziale o spirituale
  - Necessità di assistenza nel processo decisionale o nella pianificazione anticipata condivisa delle cure
  - Richiesta del paziente
  - Delirium
  - Metastasi cerebrali o leptomeningee
  - Compressione della corda spinale o della cauda equina
- Criteri basati sul tempo
  - Diagnosi di neoplasia avanzata inguaribile con malattia in progressione nonostante una terapia sistemica successiva al trattamento primario.

## 5 Destinatari, distribuzione ed accessibilità

Il presente PDTA viene distribuito via email a tutti i componenti del GAMO Patologie Oncoematologiche del CRO di Aviano.

## 6 Documenti di riferimento

Linee Guida SIE/SIES/GITMO-AIOM-ESMO-NCCN-ASCO-ASH

## 7 Specifiche attuale revisione

N° revisione	0
Data revisione	24/03/2023
Redazione	GAMO Patologie Oncoematologiche
Verifica	SPINA MICHELE
Approvazione	TRUA NELSO
Note di revisione	Prima emissione

**La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.**

**Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione**