

INTRODUZIONE

Cos'è il Linfoma Non Hodgkin (LNH) e come si può curare?

Che cos'è un tumore?

Il nostro corpo è costituito da milioni di cellule che lavorano insieme per consentire il normale compiersi di tutte le funzioni biologiche necessarie a mantenerlo in vita.

Anche le cellule invecchiano e devono pertanto essere sostituite da nuove cellule; la riproduzione cellulare è controllata dai geni che sono contenuti nel nucleo della cellula e che contengono tutte le informazioni necessarie per consentire la vita e la riproduzione della cellula stessa e quindi dell'intero organismo; possono essere paragonati ad un regista che come tale controlla attentamente i contenuti e la qualità dello spettacolo: i geni dirigono e coordinano le attività di ogni cellula dell'organismo.

Fin dalla nascita siamo sotto il continuo attacco di germi, tossine, inquinanti, che possono nuocere al nostro organismo; tuttavia non solo agenti esterni minano il nostro stato di salute, anche dall'interno ci possono essere problemi. Quando le cellule si dividono possono verificarsi errori a livello dei geni, tali errori sono detti "mutazioni" e determinano anomalie di funzionamento e della proliferazione cellulare.

Il cancro insorge quando le cellule proliferano in modo incontrollato tanto da determinare il formarsi della massa tumorale.

Il sistema immunitario

Il sistema immunitario è un insieme di cellule e strutture in grado di identificare, isolare, e distruggere invasori esterni e cellule mutate prima che arrecano danno all'organismo.

Tali agenti sono riconosciuti dal sistema immunitario grazie a proteine dette "antigeni", espresse sulla superficie cellulare; speciali "recettori", espressi sulle cellule del sistema immunitario, si legano agli antigeni e questo legame attiva la risposta immunitaria per distruggere la cellula in questione.

Il sistema immunitario è costituito tra l'altro da una rete di vasi linfatici che si diramano in tutte le parti del corpo ed al cui interno scorre la linfa che contiene una popolazione di globuli bianchi: i linfociti.

Lungo il decorso dei vasi linfatici ci sono dei piccoli organelli a forma di fagiolo detti linfonodi.

I linfonodi filtrano la linfa e quindi i batteri, virus, ed altri agenti patogeni vengono pertanto rimossi dal circolo; in questo processo i linfonodi possono aumentare di volume e diventare palpabili.

I linfociti sono una popolazione di globuli bianchi deputati alla difesa dalle infezioni e dai tumori, sono prodotti dal midollo osseo; ve ne sono due tipi:

- **Linfociti B** che maturano in plasmacellule che sono deputate alla produzione di anticorpi i quali si possono legare alle cellule estranee permettendone l'eliminazione.
- **Linfociti T** che si attivano quando le cellule sono infettate distruggendole direttamente e che funzionano anche da regolatori della risposta immunitaria.

I linfociti sopravvissuti all'eliminazione dell'agente patogeno si trasformano in cellule della memoria, che rimangono nei linfonodi, pronte ad essere riattivate se l'organismo verrà esposto nuovamente allo stesso antigene.

Che cos'è il Linfoma?

Il Linfoma è un tipo di tumore che può insorgere quando si verifica un errore nel processo di proliferazione dei linfociti; le cellule anomale possono accumularsi per due meccanismi:

- le cellule linfomatose si replicano molto più rapidamente delle cellule normali.
- le cellule linfomatose hanno una vita media maggiore delle cellule normali.
- Come le cellule normali, quelle linfomatose possono proliferare in tutti i distretti dell'organismo: linfonodi, midollo osseo, milza ed organi extralinfatici. Esistono due tipi di tumore del sistema linfatico:

- LINFOMA NON HODGKIN
- LINFOMA DI HODGKIN

^

IL LINFOMA Non HODGKIN (LNH)

Non è una singola malattia ma piuttosto un gruppo di neoplasie strettamente correlate che colpiscono il sistema linfatico.

Sebbene i differenti tipi di LNH abbiano molte caratteristiche in comune, si differenziano per l'aspetto microscopico delle cellule, per le modalità di accrescimento e per la sede di sviluppo.

I LNH si dividono in due grandi categorie:

- LNH a cellule B, che derivano dall'anomalo sviluppo dei linfociti B
- LNH a cellule T, che derivano dall'anomalo sviluppo dei linfociti T

Il LNH può insorgere in uno o più linfonodi, in organi linfoidi specializzati e nei tessuti linfoidi localizzati in vari organi (apparato gastroenterico, polmone etc.). Dalla sede di partenza i linfociti anomali possono diffondersi attraverso i vasi interessando più organi (malattia sistemica), oppure possono rimanere localizzati (malattia localizzata).

Le cause esatte dei LNH sono sconosciute, sono tuttavia segnalati alcuni fattori di rischio:

- esposizione a sostanze chimiche (pesticidi, fertilizzanti, solventi)
- infezione da virus di Epstein Barr (agente responsabile della mononucleosi)

- infezione da virus HTLV-1
- infezione da HIV
- familiarità (non è documentata ereditarietà)
- trapianto d'organo

In ogni caso una relazione definitiva non è stata ancora confermata e non è detto che qualora esistano dei fattori di rischio, necessariamente si debba contrarre la malattia e viceversa.

La diagnosi di Linfoma non Hodgkin

Vari accertamenti sono necessari per valutare quanto sia estesa la malattia e in che misura siano compromesse le normali funzioni dell'organismo; alla luce di questo, il medico valuterà quale sarà il trattamento migliore per la cura del linfoma. Gli accertamenti necessari vengono di solito prescritti da un ematologo (medico specializzato nella diagnosi e nel trattamento delle malattie del sangue). La storia clinica del paziente, l'esame obiettivo, gli esami ematochimici e strumentali (ecografia, radiografia, TC) permettono di valutare l'estensione della malattia e di indirizzare ad uno o più trattamenti mirati per ottenere una remissione completa.

Segni e sintomi del Linfoma non Hodgkin (LNH)

Un sintomo è un qualcosa al di fuori del normale che potrebbe essere causato da una malattia. Non ci sono sintomi specifici di LNH, e possono essere scambiati per i sintomi di altre malattie.

Spesso i pazienti arrivano dal medico riferendo un quadro simil-influenzale o disturbi respiratori che non regrediscono.

La presentazione più comune del LNH è un aumento di volume di alcuni linfonodi che non danno dolore, al collo, sotto le ascelle, all'inguine, o in altre sedi. Un aumento di volume dei linfonodi inguinali può causare la comparsa di edemi agli arti inferiori, mentre un aumento dei linfonodi addominali può dare una sensazione di dolore o di gonfiore.

Meno comunemente il LNH si può presentare senza linfonodi aumentati di volume. In alcuni pazienti sono presenti altri sintomi quali: febbre, perdita di peso, sudorazione notturna, brivido, astenia, prurito. Di solito non compare dolore, specie nelle forme in uno stadio iniziale.

Chiaramente non tutti coloro che hanno questi sintomi hanno il linfoma, tuttavia se questi sintomi sono persistenti, è necessario eseguire degli accertamenti diagnostici.

All'esame clinico il medico andrà a cercare linfonodi aumentati di volume a livello del collo, ascelle, inguine, osserverà la regione delle tonsille, visiterà il torace per escludere che ci siano versamenti, palperà l'addome alla ricerca di linfonodi, milza e fegato ingranditi, chiederà al paziente se avverte debolezza, dolore, formicolii che potrebbero insorgere per una eventuale compressione dei nervi da parte di linfonodi aumentati.

Se c'è il sospetto di un linfoma bisognerà intraprendere una serie di accertamenti per arrivare alla diagnosi, questi includono:

1. Radiografia del torace, TAC total body, Risonanza Magnetica Nucleare (RMN), Scintigrafia
2. esami ematochimici
3. esame citomorfologico ed istologico del midollo osseo, a seconda dei casi anche esame del liquor cefalorachidiano
4. biopsia del linfonodo.

Che cos'è una biopsia e come si esegue?

E' un procedimento attraverso il quale si preleva un frammento di tessuto da un'area che si sospetta sia malata, le informazioni ottenute dall'analisi di tale tessuto sono cruciali per la diagnosi.

Di solito si cerca di togliere tutto il linfonodo in questione se è accessibile, oppure, se è una grossa massa, se ne preleva un frammento; il primo tipo di intervento di solito si esegue in anestesia locale, il secondo tipo può richiedere l'anestesia generale, in ambedue i casi verranno apposti dei punti di sutura.

Quando l'unica localizzazione di malattia sembra esser l'addome, l'intervento verrà in laparoscopia (si introducono dei tubicini a fibre ottiche e muniti di bisturi); in alcuni casi però è necessario operare ad addome aperto (laparotomia).

Il tessuto prelevato verrà esaminato dal patologo al microscopio e nella maggior parte dei casi verrà formulata la diagnosi.

Quali sono le indagini strumentali richieste per completare la diagnosi?

Questi accertamenti sono necessari per conoscere l'estensione della malattia e dunque scegliere un trattamento adeguato, la maggior parte di questi esami sono indolori e non richiedono l'anestesia:

- **Radiografia:** l'uso dei raggi X consente di vedere alcune parti del nostro corpo
- **TAC** (Tomografia Assiale Computerizzata): sfrutta le proprietà dei raggi X, ma con l'ausilio del computer si hanno immagini molto più dettagliate degli organi e strutture interne. Nei pazienti affetti da linfoma la TAC è fondamentale per studiare collo, polmoni, addome, pelvi
- **Risonanza Magnetica Nucleare:** sfrutta le radiazioni magnetiche invece dei raggi X. E' più indicata per studiare organi quali il cervello ed il midollo spinale.
- **RMN con gallio:** il gallio è una sostanza radioattiva che viene somministrata per via endovenosa e si va ad accumulare in alcuni tumori; nei pazienti affetti da LNH si deposita dove c'è il linfoma e l'immagine che arriva al computer dà l'esatta sede della localizzazione, quindi l'indagine potrà essere ripetuta dopo la terapia per vedere se la massa è stata completamente distrutta.
- **PET** (Tomografia ad Emissione di Positroni): come nel precedente esame viene iniettata una sostanza radioattiva che viene captata, a differenza dell'esame precedente, solo dalle cellule vitali e dunque consente di fare una distinzione piuttosto precisa tra tessuto necrotico e vitale. E' un'indagine utile nei casi dubbi di risposta al trattamento, per valutare la vitalità del tessuto residuo.

Cosa ci dicono gli esami del sangue?

L'emocromo ci permette di studiare le cellule circolanti come globuli rossi, bianchi e piastrine che a volte possono essere alterate; inoltre è utile studiare la funzionalità epatica, renale etc. per evidenziare un eventuale coinvolgimento di questi organi. Un indice utile per valutare l'aggressività del linfoma è il livello dell'enzima lattico deidrogenasi (LDH).

Che cos'è l'esame del midollo osseo?

Il midollo osseo è l'organo che produce tutte le cellule del sangue: è utile studiarlo perché il LNH può originare o interessare il midollo osseo. Il prelievo si esegue di solito in anestesia locale a livello cresta iliaca posteriore (osso del bacino) inserendo un ago che, attraversando i tessuti, arriva fino all'osso da cui si aspira con una siringa un po' di sangue midollare.

Che cos'è l'esame del liquido cefalorachidiano?

A volte il LNH può coinvolgere anche il sistema nervoso e quando ciò accade nel liquido che avvolge il cervello ed il midollo spinale si possono trovare delle cellule tumorali. Il prelievo viene eseguito con un ago sottilissimo che viene inserito tra le ultime vertebre della colonna vertebrale, il liquido prelevato verrà poi osservato al microscopio.

Quali altri accertamenti occorrono?

Possono essere richiesti uno studio del cuore con elettro ed ecocardiogramma e della funzione polmonare per valutare la funzionalità di questi organi prima di iniziare la terapia.

Come viene classificato il LNH?

Dall'esame istologico della biopsia si valuta quale sia il tipo di linfoma. Ogni tipo di linfoma è ulteriormente classificabile in base alle modalità di crescita del tumore, si parla di "grado/stadio" del tumore. La classificazione è importante perché orienta sia sulle terapie che potrebbero essere efficaci. Attualmente sono in uso tre classificazioni, la National Cancer Institute's Working Formulation divide i linfomi in 3 categorie in base alle caratteristiche delle cellule (esame istologico) ed alla prognosi (basso, intermedio ed alto grado); molti linfomi non sono però così facilmente classificabili, per cui è stata formulata la

1. **Classificazione REAL** (rivista dal gruppo europeo-americano) che classifica i linfomi in base alle cellule da cui originano.
2. **Classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO)** che è simile alla REAL ed è attualmente la più usata. Tale classificazione utilizza vari tipi di informazioni: caratteristiche di crescita cellulare, anomalie genetiche, modalità di crescita del tumore nell'organismo.

Il "grado" del tumore è importante per scegliere il tipo di terapia più idoneo; in genere la chemioterapia è più attiva nei tumori a rapida crescita e dunque nei tumori più aggressivi.

I LNH a basso grado: sono anche detti indolenti perché tendono a crescere molto lentamente e dunque non necessitano di un trattamento tempestivo, ma sono raramente guaribili e tendono a recidivare. Sono molto più frequenti nell'età adulta, i pazienti hanno una sopravvivenza più lunga con una buona qualità di vita. Alcune forme possono evolvere in forme aggressive che necessitano di trattamenti aggressivi e tempestivi, e la prognosi diventa più severa.

I LNH a grado intermedio ed alto: sono spesso classificati come aggressivi, crescono rapidamente e necessitano di un trattamento immediato, a differenza dei precedenti però sono più facilmente guaribili perché più sensibili alla chemioterapia. Sono più frequenti nel giovane adulto e nel bambino. Oltre ad avere una classificazione in base alle caratteristiche cellulari, è molto importante stadare la malattia. Il termine stadiazione è usato per descrivere l'estensione della malattia nell'organismo. Possiamo distinguere quattro stadi:

1. **Stadio I** il tumore è localizzato in un solo linfonodo, o organo, o zona extralinfatica.
2. **Stadio II** il tumore è localizzato in due stazioni linfonodali dallo stesso lato del diaframma, o in un linfonodo ed in un organo adiacente.
3. **Stadio III** la malattia coinvolge più linfonodi, o linfonodi e organi da entrambi i lati del diaframma.
4. **Stadio IV** il linfoma è diffuso a tutto l'organismo: linfonodi, organi linfatici (milza) e non, midollo osseo.

Concludendo, un linfoma allo stadio I e II è una malattia localizzata, agli stadi III e IV è una malattia diffusa. La valutazione dello stadio è importante per "predire" l'esito e la prognosi della malattia e dunque scegliere un trattamento più idoneo possibile. Un altro parametro importante è l'assenza o meno di sintomi alla diagnosi: un linfoma senza sintomi viene indicato con la lettera "A", con sintomi "B". I sintomi sono febbre, brivido, prurito, difficoltà respiratoria, disturbi gastrici ed intestinali, parestesie etc. I pazienti senza sintomi si considerano a prognosi migliore. La lettera "E" è usata per indicare il coinvolgimento di un organo situato al di fuori del sistema linfatico. (es. polmone).

^

TERAPIA DEL LNH

Negli ultimi 20 anni la percentuale di pazienti con linfoma che ottiene e mantiene la Remissione Completa (RC) è aumentata significativamente. Nei bambini e nei ragazzi di età compresa tra 2 e 20 anni, le probabilità di guarigione completa sono superiori al 70%, mentre per le forme indolenti non sono ancora stati ottenuti questi risultati.

Lo schema di trattamento da utilizzare dipende da molti fattori quali: il tipo e grado di LNH, l'estensione della malattia, e vari fattori prognostici.

I trattamenti utilizzati comprendono la chemioterapia, la radioterapia, nuove terapie biologiche; in alcuni casi si pratica il trapianto di cellule staminali, mentre la chirurgia è indicata solo in alcune circostanze e comunque non a scopo terapeutico.

Lo scopo del trattamento è di ottenere la REMISSIONE COMPLETA (RC) .

Quale può essere la risposta al trattamento?

La terapia di prima linea è la prima a cui il paziente viene sottoposto; la risposta può essere:

1. **Remissione Completa:** totale scomparsa di tutti i segni di malattia; ciò non significa che la malattia è guarita, ma che in quel momento non c'è apparente malattia. Se tale stato si mantiene a lungo termine allora si parla di guarigione e questa possibilità è tanto maggiore quanto più ci si allontana dal momento della diagnosi. La malattia potrebbe ripresentarsi, per questo è importantissimo controllare il paziente nel tempo.
2. **Guarigione:** se ne parla dopo alcuni anni dalla fine della terapia; le forme ad alto grado sono più facilmente curabili delle forme a basso grado che tendono a recidivare anche dopo anni.
3. **Remissione Parziale:** questo termine si usa per indicare che c'è stata una risposta ma non si è ottenuta la totale scomparsa della malattia, cioè c'è un residuo di malattia (inferiore al 50% della malattia iniziale).
4. **Malattia Refrattaria:** resistente al trattamento
5. **Progressione di malattia:** nonostante la terapia la malattia progredisce.

Gli altri fattori che possono condizionare il successo della terapia oltre al tipo istologico di LNH e al grado sono:

- **età:** pazienti di età <60 anni hanno una prognosi migliore anche perché tollerano meglio trattamenti più aggressivi; i più giovani poi hanno un organismo più sano ed efficiente.
- **Performance status (PS):** indica le condizioni generali e lo stato di autosufficienza del paziente; è espresso in una scala da 0 a 4 dove 4 indica uno stato terminale. Chiaramente la prognosi è peggiore se il PS è alto.
- **LDH:** alti livelli di tale enzima correlano con maggiore aggressività di malattia.
- **Malattia extranodale:** l'interessamento di altri organi quale midollo osseo, sistema nervoso centrale, cute, organi interni, peggiora la prognosi.
- **Stadio di malattia:** gli stadi I e II indicano un LNH localizzato che ha una prognosi migliore, III e IV indicano una malattia avanzata che ha una prognosi meno buona.

Bisogna chiarire bene il concetto di prognosi dicendo che la formulazione di una prognosi si basa su informazioni acquisite da centinaia o migliaia di pazienti che sono stati affetti dalla stessa malattia, che hanno ricevuto analoghi trattamenti e che hanno ottenuto un certo tipo di risposta; tuttavia nessun paziente è uguale all'altro e le statistiche fatte su grandi numeri non sempre sono applicabili a tutti. Nel trattamento del LNH come di altre neoplasie, possiamo distinguere tra terapie standard, che sono quelle comunemente usate, e sperimentali che sono in corso di studio.

^

CHEMIOTERAPIA

Vengono usati dei farmaci detti chemioterapici che sono in grado di portare a morte le cellule tumorali agendo su vari punti cruciali della cellula e in varie fasi del suo ciclo di sviluppo, purtroppo questi farmaci non sono selettivi e quindi arrecano danni anche alle cellule sane (tossicità). Attualmente i protocolli terapeutici prevedono l'impiego di più farmaci (polichemioterapia) per sfruttare i meccanismi d'azione diversi dalle varie sostanze e dunque per colpire la cellula linfomatosa su più fronti (sinergismo); inoltre questo permette anche di usare dei dosaggi inferiori e quindi di ridurre un po' la tossicità. Di solito una sola dose di farmaco non è sufficiente per uccidere tutte le cellule tumorali, per questo è necessario somministrare più dosi ad intervalli di tempo prestabiliti in base alle caratteristiche dei farmaci impiegati: si parla così, di cicli di chemioterapia. La suddivisione in cicli è utile per ottenere una maggiore efficacia, per prevenire la resistenza delle cellule tumorali ai farmaci, per ridurre gli effetti tossici e per consentire all'organismo di riprendersi tra un ciclo e l'altro. I protocolli terapeutici in atto sono il risultato di studi e cooperazioni nazionali e internazionali con una documentata esperienza nella cura dei linfomi pediatrici. È molto importante rispettare i dosaggi e le modalità di trattamento previste dai protocolli terapeutici.

Quando si parla di "dose intensity" (dose massima), si intende la massima dose di farmaco che l'organismo può sopportare con effetti collaterali accettabili; si è visto che questo tipo di approccio è efficace in molti tumori ed anche nei linfomi aggressivi; riducendo la dose intensity si è osservata una riduzione sia delle possibilità di cura che di sopravvivenza a lungo termine; è importante che i pazienti sappiano che ridurre il dosaggio dei farmaci per ridurre gli effetti collaterali a breve termine, può risultare dannoso a lungo termine, alcuni effetti collaterali sono spiacevoli ma sopportabili, altri possono essere gravi ma prevedibili e trattabili: è molto importante quindi che i protocolli terapeutici non vengano modificati per quanto possibile.

Le modalità di somministrazione della chemioterapia sono: per iniezione endovenosa, che è la modalità più frequente, per iniezione intramuscolare, per bocca. Se si prevede un trattamento per via endovenosa di lunga durata, il medico può proporre l'inserimento di un catetere venoso temporaneo o permanente per somministrare farmaci e altra terapia in modo più comodo, indolore e per non danneggiare le vene periferiche che possono essere seriamente rovinate dai chemioterapici.

Esistono diversi tipi di catetere venoso centrale, il tipo più comune è chiamato Hickman-Broviac, e consiste di due tubicini che vengono inseriti attraverso la parete toracica in una grossa vena: circa 20-30 cm di tubo rimangono all'esterno. Il vantaggio del posizionamento del catetere è quello di poter eseguire i prelievi di sangue e la chemioterapia senza dover sottoporre i bambini a continue punture. Lo svantaggio consiste nella possibilità di infezioni e trombosi.

Effetti Collaterali

I chemioterapici hanno lo scopo di distruggere le cellule tumorali, ma hanno anche vari effetti collaterali. L'associazione di più farmaci incrementa l'efficacia del trattamento ma non può eliminare gli inevitabili effetti collaterali.

La chemioterapia infatti agisce su tutte le cellule in attiva replicazione che sono nell'organismo. Oltre alle cellule tumorali, le cellule sane che sono in attiva replicazione e che più spesso risultano colpite dalla chemioterapia sono le cellule del midollo, dei follicoli piliferi, del tratto gastrointestinale e del sistema riproduttivo. Come risultato, gli effetti collaterali più comuni includono: infezioni, anemia, emorragie, perdita di capelli, mucosite, difficoltà nella deglutizione, nausea, vomito, costipazione o diarrea, sterilità.

^

LE CELLULE DEL SANGUE

Ogni cellula del sangue ha una specifica funzione. I globuli rossi trasportano l'ossigeno, i globuli bianchi sono importanti nel prevenire le infezioni, le piastrine prevengono e bloccano le emorragie. Nel corso del trattamento i globuli rossi, bianchi e le piastrine vengono continuamente monitorizzati.

L'anemia si instaura quando scendono i livelli di emoglobina. Una parte importante dei globuli rossi è appunto l'emoglobina che trasporta l'ossigeno ai tessuti.

Quando l'emoglobina è bassa, il livello di ossigeno nei tessuti scende e il corpo inizia ad avere difficoltà a svolgere le normali attività. I sintomi dell'anemia sono: pallore, debolezza, stanchezza, cefalea, irritabilità.

I globuli bianchi sono di diversi tipi. Vi sono i neutrofili che ci difendono dalle infezioni causate dai batteri. Quando i neutrofili scendono sotto i livelli di 1000/mmc il paziente è considerato neutropenico. In corso di neutropenia è importante avvisare subito il medico quando compaiono i seguenti sintomi: febbre > 38° C, brividi e sudorazione, tosse e respiro affannoso.

Nel periodo in cui si effettua la chemioterapia e soprattutto in corso di neutropenia è utile prendere alcune precauzioni: misurare frequentemente la temperatura, evitare gli ambienti affollati e chiusi, evitare di mangiare cibi non cotti che possono contenere germi come le verdure fresche, la frutta non sbucciata, i dolci.

Le piastrine hanno una importante funzione emostatica. Il livello normale di piastrine varia tra 150000/mmc e 400000/mmc. Quando i livelli di piastrine scendono sotto i 40000/mmc aumenta il rischio emorragico. I sintomi più frequenti di una piastrinopenia sono: presenza di ecchimosi e petecchie sulla cute, sanguinamento dal naso e dalle gengive, presenza di sangue nelle urine.

In corso di piastrinopenia è bene utilizzare alcune regole di comportamento: lavare i denti delicatamente con uno spazzolino morbido, evitare il consumo di farmaci come l'aspirina o altri anti-infiammatori non steroidei, evitare attività o esercizi fisici che possono provocare traumi, non utilizzare indumenti troppo stretti, proteggere sempre da possibili traumi piedi e gambe con calze e scarpe.

Perdita di capelli

La perdita di capelli è un effetto inevitabile della chemioterapia e della radioterapia.

Le cellule responsabili della crescita dei capelli sono cellule in attiva replicazione che risentono dell'azione dei farmaci chemioterapici. La rapidità con cui avviene la perdita di capelli è variabile da persona a persona e dipende dal tipo e dal dosaggio di chemioterapia usato; inizia in genere 2-3 settimane dopo il primo ciclo di terapia ed interessa oltre ai capelli anche i peli del viso, delle braccia e gambe, del pube e le sopracciglia. La ricrescita avviene in tutti i pazienti circa quattro mesi dopo l'ultimo ciclo di chemioterapia. In molti casi il colore dei capelli può essere temporaneamente diverso ma con il tempo ritorna normale.

Mucosite

La mucosite può essere un effetto collaterale della chemioterapia o della radioterapia ed è causata da una distruzione delle cellule che producono saliva. La perdita temporanea di queste cellule e la riduzione dei globuli bianchi facilita il rischio di infezioni che peggiorano il quadro della mucosite. La prevenzione della mucosite consiste nell'effettuare lavaggi frequenti della bocca con soluzioni contenenti sodio bicarbonato, disinfettanti e antifungini. E' utile inoltre preferire cibi morbidi non irritanti e facilmente masticabili.

Nausea e vomito

La nausea e il vomito sono effetti collaterali frequenti del trattamento chemioterapico. Tuttavia sono effetti temporanei e rispondono facilmente al trattamento. Sono disponibili in commercio diversi tipi di farmaci antiemetici che devono essere somministrati prima della chemioterapia.

Costipazione

La costipazione è causata da una scarsa quantità di liquidi e da una ridotta motilità a livello intestinale. Alcuni chemioterapici possono contribuire a determinare costipazione perché agiscono sulle strutture nervose dell'intestino e riducono la contrattilità del colon. E' bene aumentare l'introito di liquidi durante la somministrazione della chemioterapia ed eventualmente associare alla terapia dei blandi lassativi.

Quali altri accertamenti occorrono?

Possono essere richiesti uno studio del cuore con elettro ed ecocardiogramma e della funzione polmonare per valutare la funzionalità di questi organi prima di iniziare la terapia.

Diarrea

La diarrea può avere molteplici cause: la chemioterapia, radioterapia, infezioni, ipersensibilità a determinati cibi, disturbi emozionali. Durante un episodio di diarrea i cibi transitano molto velocemente a livello intestinale prima che il corpo possa assorbire sufficienti vitamine, minerali e acqua. Questo può causare disidratazione e aumentare il rischio di infezioni. E' consigliabile, quando si verifica questo evento, mantenere una buona idratazione, preferendo bevande contenenti Sali minerali, come ad esempio il tè, ed assumere pasti piccoli ma frequenti.

Radioterapia

Nella radioterapia viene sfruttata l'energia dei raggi X per uccidere le cellule tumorali ed eliminare il tumore; questa è una terapia locale che agisce solo sulle cellule neoplastiche dell'area trattata; in base al tipo di tumore la radioterapia può essere utilizzata da sola o in combinazione alla chemioterapia. Campo di irradiazione è il termine usato per indicare la parte del corpo che deve essere irradiata, dato che l'estensione del linfoma non è sempre definibile precisamente, la radioterapia è confinata ai linfonodi e alle aree strettamente adiacenti; i campi di irradiazione sono stabiliti caso per caso, in base al tipo e all'estensione della malattia.

Le aree che comunemente vengono irradiate sono: il mantello (regione del collo, torace e sopraclaveare), l'addome superiore (linfonodi par aortici e milza), la pelvi ed i linfonodi inguinali. In alcuni casi può essere necessario irradiare tutti i campi.

Per preparare il paziente alla radioterapia è necessario individuare radiologicamente l'area da irradiare e disegnarne i contorni sulla cute in modo tale che ogni volta si tratti la zona giusta. I tessuti normali circostanti alla zona da irradiare saranno schermati con protezioni di piombo. Il paziente viene esposto alle radiazioni in sedute giornaliere di pochi minuti; infatti la dose totale prescritta viene raggiunta gradualmente in alcune settimane.

Effetti collaterali della radioterapia

La radioterapia non è dolorosa ed il paziente non è radioattivo; gli effetti collaterali più comuni sono: l'astenia che può durare anche alcune settimane dopo la fine della terapia, riduzione dell'appetito e del senso del gusto, irritazione della gola soprattutto se viene irradiata la zona del collo, secchezza delle mucose della bocca per riduzione della produzione di saliva (è utile assumere cibi leggeri, piccole quantità, introdurre liquidi escludendo quelli irritanti come succhi di frutta, limone), reazioni della cute come arrossamenti accompagnati da fastidio, prurito ed edema. Queste alterazioni di solito scompaiono poche settimane dopo la sospensione della terapia, la pelle può sembrare abbronzata ed eventualmente sbuccata. E' importante, durante la radioterapia, non esporre al sole le aree irradiate onde evitare pericolose ustioni.

La nausea può insorgere dopo il primo trattamento specie nei pazienti che vengono irradiati all'addome; alcuni pazienti possono avere nausea se non hanno mangiato nelle ore precedenti la radioterapia soprattutto cibi dolci, grassi o piccanti. Se la nausea costituisce un problema si può ricorrere ad antiemetici. Perdita di capelli o peli può insorgere nelle aree irradiate.

Terapie di tipo biologico

La terapia biologica (inclusa l'immunoterapia) è un trattamento che sfrutta la capacità di difesa dello stesso organismo malato per trattare il tumore o per ridurre gli effetti collaterali causati dalle terapie.

Queste terapie possono agire direttamente o ripristinare le naturali difese contro la malattia; per esempio tali trattamenti includono: gli anticorpi monoclonali, la radio immunoterapia, l'interferone, i vaccini, gli inibitori dell'angiogenesi, le terapie pro apoptotiche e la terapia genica.

^

ANTICORPI MONOCLONALI (MAbs)

Sono simili ad un missile guidato che raggiunge il suo obiettivo. Quando un agente esterno entra in contatto con l'organismo il sistema immunitario produce anticorpi diversi (policlonali) diretti contro particolari molecole chiamate antigeni, espressi sulla superficie dell'invasore.

Gli anticorpi sono prodotti dalle plasmacellule che sono le cellule più mature della linea B linfocitarie presenti nel corpo, ogni plasmacellula è responsabile della produzione di un anticorpo, detto pertanto monoclonale. Ogni anticorpo monoclonale agisce specificamente contro un preciso antigene. Utilizzando nuove tecniche è attualmente possibile produrre una grande quantità di anticorpi monoclonali che siano diretti contro un singolo antigene, espresso sulla superficie cellulare.

Varie strategie terapeutiche coinvolgenti l'uso di MAbs sono in corso di studio:

- MAbs che reagiscono con specifici tipi di cellule tumorali inducendo la risposta immune del paziente contro il tumore.
- MAbs che veicolano farmaci, tossine o radioisotopi portandoli direttamente a contatto con la cellula neoplastica da distruggere.
- MAbs che vengono utilizzati prima di un trapianto autologo per distruggere le cellule neoplastiche residue.

Il Rituximab è stato il primo anticorpo monoclonale ad essere utilizzato nel trattamento di numerosi linfomi aggressivi. Il Rituximab è attivo contro l'antigene CD20 presente sulla superficie di quasi tutti i linfociti B, ed è in grado di eliminare sia le cellule linfomatose che le cellule B normali. Si pensa che le cellule linfomatose vengano attaccate dal sistema immune in risposta al legame della cellula con il MAb.

Poiché i linfociti normali più giovani non possiedono l'antigene CD20, non vengono colpiti dal MAb. Le cellule B sono rigenerate dopo il trattamento da queste cellule cosiddette staminali.

La radioimmunoterapia

Gli anticorpi monoclonali (MAbs) sono diretti contro uno specifico antigene espresso sulle cellule neoplastiche; ci sono alcuni MAbs a cui viene legata una molecola radioattiva che svolgerà la sua azione direttamente sulla cellula neoplastica. La radioimmunoterapia consiste nell'attaccare all'anticorpo isotopi radioattivi tipo: iodio 131 e ittrio 90 (il secondo) questi anticorpi sono usati per il trattamento di LNH B a basso grado o in trasformazione, resistenti alle terapie standard. Sono in corso molti studi finalizzati ad estenderne le applicazioni ed a sintetizzarne di nuovi.

L'interferone

L'interferone alfa (IFNa) è una proteina normalmente prodotta dall'organismo che agisce contro le cellule neoplastiche; viene sintetizzato artificialmente per uso terapeutico. Distrugge le cellule tumorali sia direttamente che attraverso il sistema immunitario; alcuni studi hanno dimostrato che somministrando IFNa in associazione con la chemioterapia si può migliorare la risposta nei pazienti affetti da LNH a basso grado; molti ne raccomandano l'uso come terapia di mantenimento dopo la chemioterapia; molti studi hanno dimostrato l'efficacia dell' IFNa nel prolungare la durata della remissione ma scarsa efficacia in termini di prolungamento della IFNa è sopravvivenza.

Uno dei più comuni effetti collaterali di tipo sindrome influenzale: febbre, debolezza, sonnolenza, dolori osteomuscolari; l'assunzione prima di andare a dormire associata ad una buona idratazione e all'assunzione di FANS, riduce tali effetti. IFNa può anche indurre una sindrome depressiva a volte grave; altri effetti più rari includono anoressia e disfunzione tiroidea.

I vaccini

Ancora non costituiscono un trattamento standard ma sono in corso di studio. Stimolano il sistema immunitario del paziente contro la malattia. Studi preliminari hanno dimostrato che hanno un effetto antineoplastico nei pazienti con malattia residua o in remissione. Tuttavia è ancora troppo presto per trarre delle conclusioni.

Le terapie "antisense"

Sono farmaci che dovrebbero indurre l'arresto della produzione di proteine che in molti casi sono cancro-specifiche, così che le cellule neoplastiche non possano sopravvivere. Sono terapie dirette contro specifiche forme di tumore tra cui i LNH.

Questi farmaci potrebbero essere meno tossici di altri perché risparmiano le cellule sane. Sono in corso di sperimentazione vari protocolli.

La terapia genica e la terapia antiangiogenesi

Sono trattamenti in corso di studio. Lo sviluppo di nuovi vasi sanguigni è detto angiogenesi, molti tumori stimolano l'angiogenesi causando sviluppo di nuovi vasi e quindi permettendo la crescita del tumore. I farmaci antiangiogenesi impediscono lo sviluppo di nuovi vasi e distruggono il sistema dei vasi anomali che riforniscono il tumore limitando così la crescita dello stesso.

La terapia genica mira a modificare la struttura genica delle cellule tumorali così da renderle riconoscibili ed eliminabili da parte del sistema immunitario; oppure è finalizzata a rendere le cellule più sensibili ai trattamenti.

Entrambe le strategie terapeutiche potrebbero essere usate in combinazione con la chemioterapia. Si tratta comunque ancora di terapie sperimentali.

Effetti a Lungo Termine e Recidive

Molti pazienti rispondono bene ai trattamenti e sopravvivono in salute per molti anni ma, purtroppo ci sono alcuni problemi che emergono tardivamente, per esempio i pazienti che hanno ricevuto terapia radiante al collo possono sviluppare un ipotiroidismo.

Possibili conseguenze a lungo termine sono la sterilità e la menopausa precoce; questo rischio dipende dal tipo di trattamento e dalla dose ricevuta, è più frequente che si verifichi in donne con più di 30 anni, mentre l'80% delle donne con meno di 30 anni riprende la funzione mestruale. Negli uomini la sterilità può essere temporanea o permanente; prima di cominciare la terapia l'uomo può criopreservare il seme e la donna gli ovuli.

I pazienti trattati per un LNH possono correre un alto rischio di sviluppare un secondo tipo di tumore quale leucemia, melanoma o altro.

Altri problemi interessano i polmoni ed il cuore, infatti c'è un rischio maggiore di sviluppare patologie a carico di questi organi a causa della tossicità dei chemioterapici.

I pazienti che ricevono terapia radiante hanno un aumentato rischio di sviluppare un tumore nell'area irradiata nei successivi 20 anni; l'eccessiva esposizione al sole di queste aree può indurre lo sviluppo dei tumori cutanei; maggiore è il rischio di sviluppare tumore alla mammella nelle donne che sono state irradiate al torace.

Trattamenti in Caso di Recidiva

La ricomparsa del LNH dopo la RC è detta recidiva; il tipo di LNH ed il tempo trascorso tra la remissione e la recidiva influenzeranno la scelta del trattamento. Le terapie di salvataggio spesso conducono ad una seconda remissione o alla guarigione ed includono altri regimi chemioterapici, anticorpi monoclonali, trapianto di cellule staminali.

Trapianto di Midollo o di Cellule Staminali

Il Midollo Osseo contiene delle cellule immature dette CELLULE STAMINALI che danno origine ai tre elementi cellulari che troviamo nel sangue: globuli rossi, globuli bianchi e piastrine. In alcuni casi le alte dosi di chemioterapia o di radioterapia necessarie per distruggere le cellule linfomatose determinano una incapacità del midollo osseo normale di rigenerare le cellule del sangue; il trapianto di midollo osseo o di cellule staminali si rende necessario per ricostituire il midollo normale.

I trapianti vengono suddivisi in due categorie a seconda delle sorgenti di cellule staminali:

- **Trapianto allogenico:** le cellule vengono prelevate da un donatore compatibile che può essere un familiare (fratello, sorella) o non familiare (da registro).
- **Trapianto autologo:** in questo caso il paziente riceve cellule staminali sane prelevate da se stesso dopo la chemioterapia e con opportuna stimolazione.

Le cellule staminali sono prelevabili da midollo osseo, dal sangue periferico con opportuni macchinari, e da cordone ombelicale. Il trapianto di cellule staminali ha maggiori possibilità di successo nei pazienti in remissione completa piuttosto che in quelli in remissione parziale o in piena ricaduta. Il trapianto di cellule staminali è una procedura altamente sofisticata e potenzialmente pericolosa in cui il midollo osseo del paziente, e possibilmente tutte le cellule linfomatose residue, vengono distrutti preventivamente da una terapia intensa ad alte dosi e dalla successiva azione delle cellule immunologicamente attive del donatore contro le cellule del ricevente. Il midollo osseo distrutto viene quindi sostituito con le cellule del donatore (allogtrapianto), oppure con quelle del ricevente stesso prelevate in remissione (autotrapianto). Finchè il nuovo midollo non inizia a funzionare i pazienti dipendono interamente dalle cure di sostegno per contrastare l'anemia, le emorragie, e le infezioni. Nel trapianto allogenico i pazienti sono esposti al rischio di una crisi di rigetto, che è una reazione immunologica potenzialmente letale, in cui il midollo del donatore rigetta i tessuti del ricevente. Nel caso di buon fine della terapia, il midollo trapiantato genera una nuova popolazione di cellule sane.

Bibliografia

"Understandig Non-Hodgkin Lymphoma - A Guide For Patients, CFL (Cure For Lymphoma Foundation) - 2000.

^