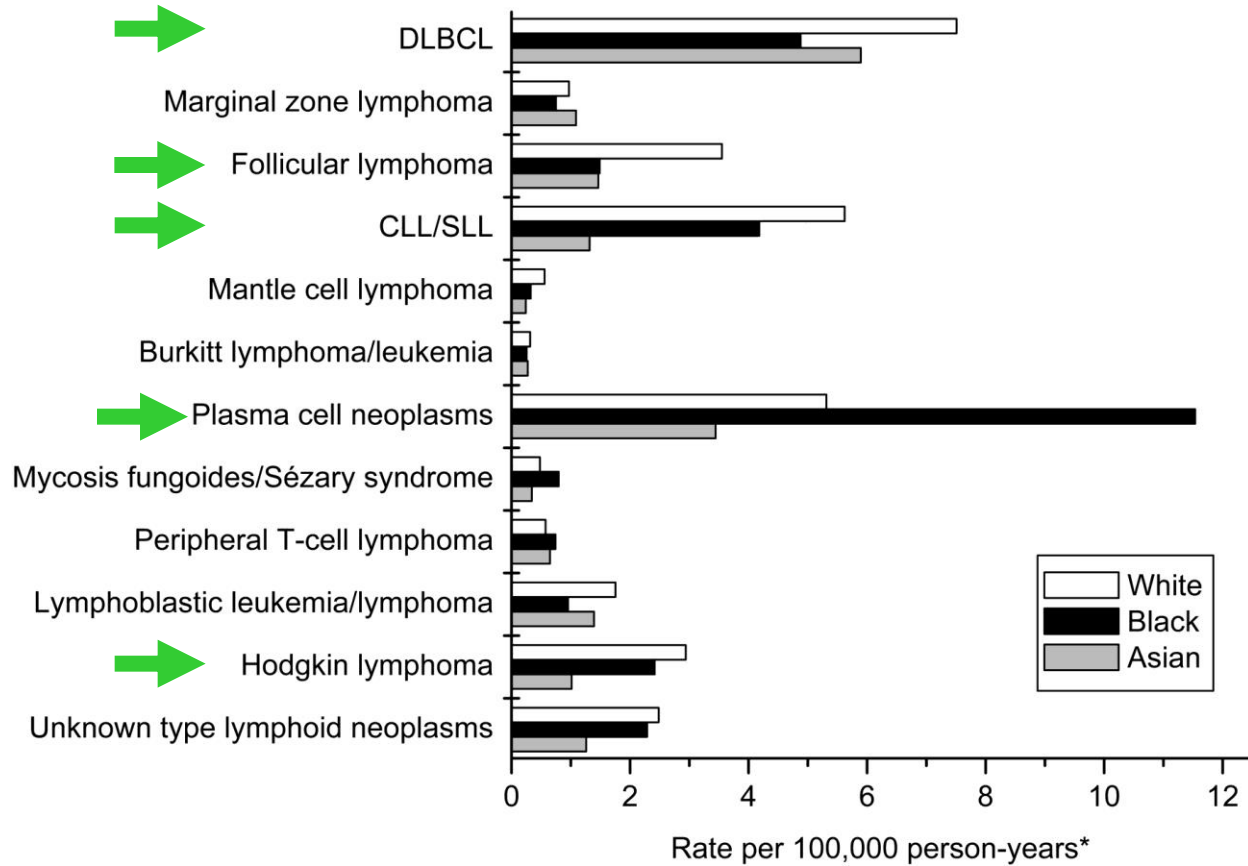


## ***Quadro di presentazione generale dei linfomi***

<p><b>Linfoadenopatie in 2/3 dei casi</b></p>	<p><b>1.Adenopatia persistente (&gt; 1 cm per &gt;4 settimane)</b>  <b>2.Non dolente</b>  <b>3.Andamento del volume delle adenopatie fluttuante nelle forme indolenti</b></p>	<p><b>Da differenziare</b>  <b>1.Adenopatie infettive</b>  <b>2.(Batteri, Mononucleosi CMV, HIV,Toxoplasmosi, Istoplasmosi)</b>  <b>3.Sarcoidosi (mediastino)</b>  <b>4.Adenopatie metastatiche</b></p>
<p><b>Sintomi correlati a linfoadenopatie</b></p>	<p><b>Mediastino</b></p> <p><b>Addome</b></p> <p><b>Extranodali</b></p>	<p><b>1.Tosse persistente</b>  <b>2.Senso di fastidio retrosternale</b>  <b>3.Sindrome mediastinica</b></p> <p><b>4.Senso di gonfiore, dolore,</b>  <b>5.Splenomegalia</b>  <b>6.Linfedema</b></p> <p><b>7.SNC, midollo spinale</b>  <b>8.Gastrico</b>  <b>9.Orbita</b>  <b>10.ossa</b>  <b>11.Testicolo</b>  <b>12.cute</b></p>
<p><b>Sintomi sistemici</b></p>	<p><b>20% circa dei casi</b></p>	<p><b>Soprattutto negli alti gradi e negli stadi avanzati</b></p>

Incidence of lymphoid neoplasms by subtype and race, 12 SEER registries, 1992-2001



Morton, L. M. et al. Blood 2006;107:265-276

# Presentation picture and diagnosis

- **Sistemic symptoms**

B symptoms in Ann Arbor staging system: unexplained fever  $> 38^{\circ}\text{C}$ ; weight loss  $>10\%$  body weight over 6 months, night sweats,  
other sistemic: pruritus

- **Tumor-related symptoms**

- Superficial adenopathy  $> 1\text{cm}$  for more than 4 weeks (wax and wane in low-grade lymphomas)
- Thorax (cough, discomfort, superior vena cava syndrome)
- Abdomen (chronic pain, early satiety, left quadrant discomfort, jaundice, intestinal symptoms)
- Lymphedema
- Extra-nodal (depending on tissue involved)

# Diagnosis

- Biopsy of any lymph node enlargement  $> 1$  cm for  $> 4$  weeks without an obvious explanation
- Imaging techniques according to symptoms
- No blood test is specific for NHL

# Essentials for Diagnosis and Staging

- Histopathology: histologic type allows for the identification of distinct clinical behaviour: low grade lymphoma vs high grade or indolent vs aggressive lymphoma  
Each entity deserve different treatment
- Visit with documentation of systemic (B) symptoms
- CT scan (thorax and abdomen) + pet SCAN
- CNS study in special subtype (i.e. Burkitt's lymphoma) or in symptomatic patients
- Bone biopsy (BM involvement) + Complete blood count (possible leukemic involvement)
- Liver +renal function, uric acid, LDH, calcium beta-2-microglobulin, electrophoresis

### Table 77-1 Ann Arbor Staging System

- I**—involving a single lymph node region (stage I) or a single extralymphatic organ or site (stage IE)
- II**—two or more involved lymph node regions on the same side of the diaphragm (stage II) or localized involvement of an extralymphatic organ or site (stage IIE)
- III**—lymph node involvement on both sides of the diaphragm (stage III), or localized involvement of an extralymphatic organ or site (stage IIIE), or spleen (stage IIIS), or both (stage IIIES)
- IV**—refers to the presence of diffuse or disseminated involvement of one or more extralymphatic organs (e.g., liver, bone marrow, lung), with or without associated lymph node involvement

The presence or absence of systemic symptoms should be noted with each stage designation; A for asymptomatic; B for presence of fever, sweats, or weight loss >10% of body weight.

# Types of non Hodgkin's lymphoma

---

- Clinically Indolent / clinically aggressive  
(slow growth= low grade lymphoma  
(rapid growth and invasiveness = high grade lymphoma)

- B-cell / T-cell  
(immunophenotype)

- Histopathologic types

Pattern of growth recalling primarily involved lymph node structure. (i.e. mantle zone, germinal centre, marginal zone)

Morphology and immunophenotype of the neoplastic cells; pattern of growth in the lymph node

# Linfomi B

- 80% dei linfomi
- Soprattutto nodali
- Suddivisione clinica:

**INDOLENTI** ed **AGGRESSIVI**

## ***Indolenti***

*Linfoma follicolare*  
*Linfoma marginale*  
*Linfoma linfocitico*  
*Linfoma linfoplasmocitico*

## ***Aggressivi***

*Linfoma mantellare*  
*Linfoma diffuso a grandi cellule B*  
*Linfoma di Burkitt*  
*Linfoma Linfoblastico*



# Linfomi B indolenti

# Linfoma Follicolare

20% LNH, F>M

CG - centrociti/centroblasti

simil-follicolare

CD19+, CD20+, CD10+, BCL6+

85% - t(14;18) *IgH/BCL2* ⇒ ↑↑ Bcl-2

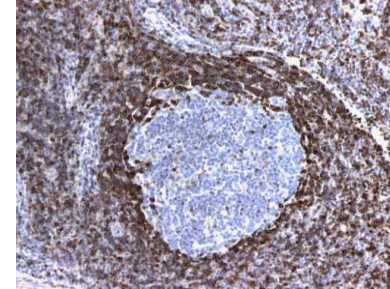
70% - MO infiltrato

80% - asintomatico

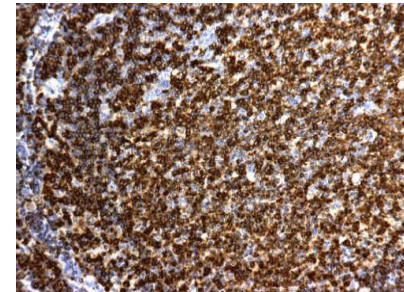
esordio stadio III-IV

## Follicolo Reattivo vs L. Follicolare

*Follicolo reattivo*: espressione mantellare Bcl2



*Linfoma follicolare*: diffusa espressione di Bcl2



Aggressività proporzionale  
a n° centroblasti

## Grading WHO

Grado I 0-5 centroblasti/hpf

Grado II 6-15 centroblasti/hpf

Grado IIIa > 15 centroblasti/hpf - in presenza di centociti

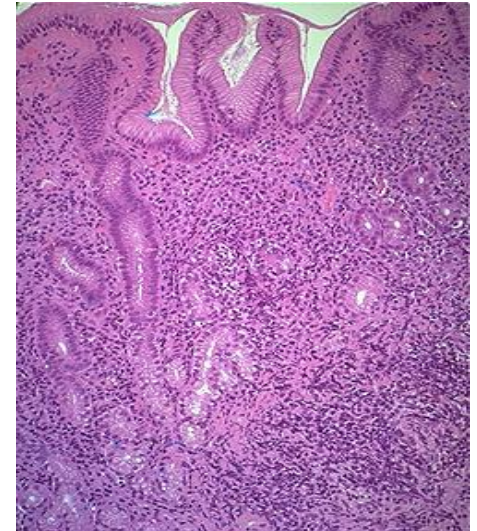
Grado IIIb > 15 centroblasti/hpf - disposti a tappeto

# Linfoma Marginale

1% LNH, 50% dei linfomi gastrici

linfociti esterni al mantello (zona marginale)

stimolazione antigenica cronica (ag. Infettivi -  
H. pylori, B. burgdoferi, C. trachomatis;  
autoimmunità)



**NODALE**

(raro)

**SPLENICO**

(1%LNH)

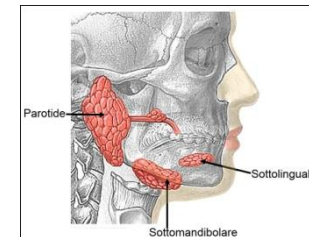
**EXTRANODALE**

(Maltoma)

**ESTENSIONE LOCALE**

**SINTOMATOLOGIA  
ASPECIFICA**

**DIAGNOSI ISTOLOGICA SU  
BIOPSIA**



# Linfoma Linfoplasmocitico

**RARO – Incidenza 3.8/1000000**

**Piccoli linfociti, elementi plasmocitoidi, plasmacellule**

**Associazione a componente monoclonale IgM**



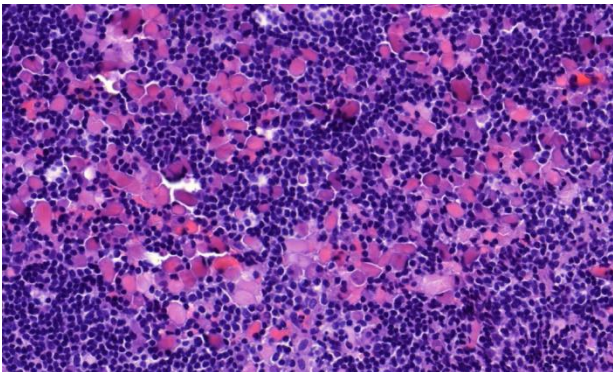
**MACROGLOBULINEMIA DI WALDENSTRÖM**

**Diverse popolazioni cellulari:**

**1) CD20<sup>+</sup>, CD138<sup>-</sup>, CD38<sup>-</sup>**

**2) CD20<sup>-</sup> e CD138<sup>+</sup>, CD38<sup>+</sup>**

**t(9;14) ⇒ ↑↑ Pax5**



**Clinica:**

**-asintomatico**

**-sintomi B**

**-SDR DA IPERVISCOITÀ  
-NEUROPATIA PERIFERICA**

**-Anemia emolitica**

**-Vasculite da IC**

# Waldenstrom disease

Patients are usually divided into four groups:

1. Patients defined as having IgM MGUS have an IgM level  $<3$  g/dL and a bone marrow infiltration with lymphoplasmacytic lymphoma of  $<10\%$ .
2. Patients with smoldering Waldenström macroglobulinemia either have  $>10\%$  lymphoplasmacytic lymphoma in the bone marrow or an M spike  $>3$  g/dL and, by definition, cannot have any symptoms of tumor infiltration or IgM-mediated symptoms.
3. The third group is those patients whose symptoms are directly related to immunologic effects of the IgM monoclonal protein and not to the tumor mass of lymphoplasmacytic lymphoma. These include patients with type 2 mixed cryoglobulinemia, cold agglutinin hemolytic disease, peripheral neuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy, IgM amyloidosis, and IgM POEMS syndrome.
4. The final group is those patients who have symptoms that are due to marrow, liver, spleen, and lymph nodal infiltration with lymphoplasmacytic lymphoma causing anemia, hyperviscosity, hepatosplenomegaly, and significant lymphadenopathy, and these patients are defined as Waldenström macroglobulinemia.

# Waldenstrom disease

Uncontrolled accumulation of malignant IgM-secreting lymphoplasmacytic lymphoma cells in the bone marrow and other organs

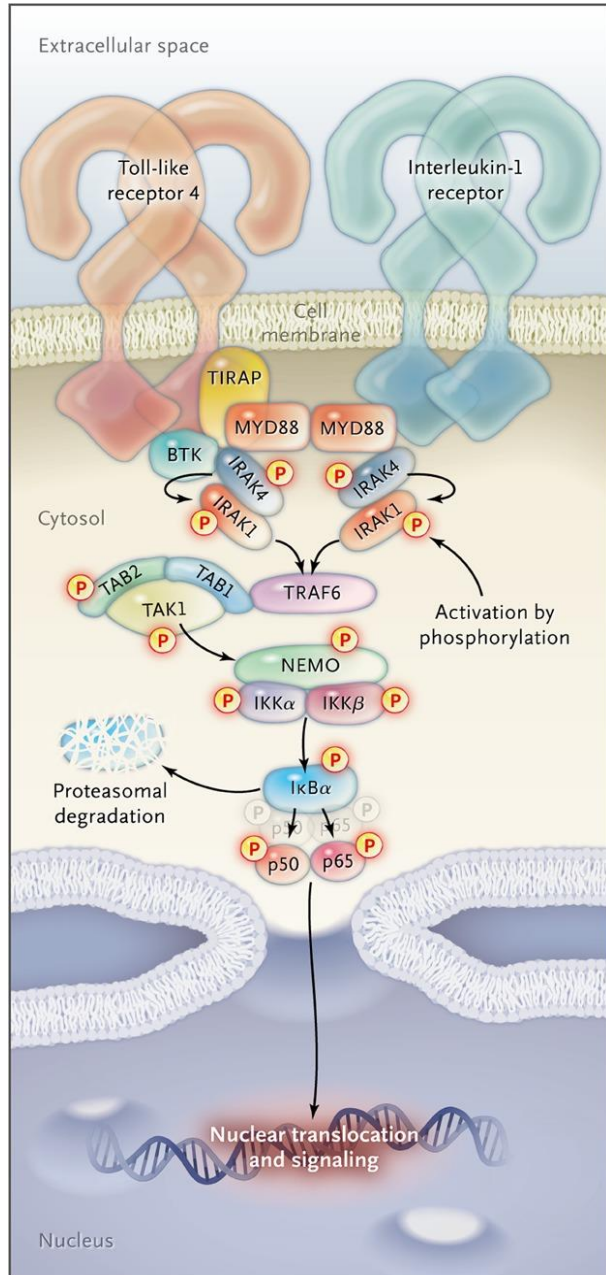
A large proportion of WM patients are diagnosed at an asymptomatic or “smoldering” stage, and these patients should not be treated, as curative therapy is not available and current standard treatment regimens seldom prolong the survival of WM patients

The recurrent point mutation MYD88 L265P can be detected in over 90% of patients with WM

Recurrent mutations in CXCR4 have been detected in 30–40% of WM patients. WM patients with CXCR4 mutations tend to have higher serum IgM levels, a higher risk of developing symptomatic hyperviscosity and lower rates of extramedullary disease (i.e., lymphadenopathy or hepatosplenomegaly)



# MYD88 L265P Somatic Mutation in Waldenström's Macroglobulinemia



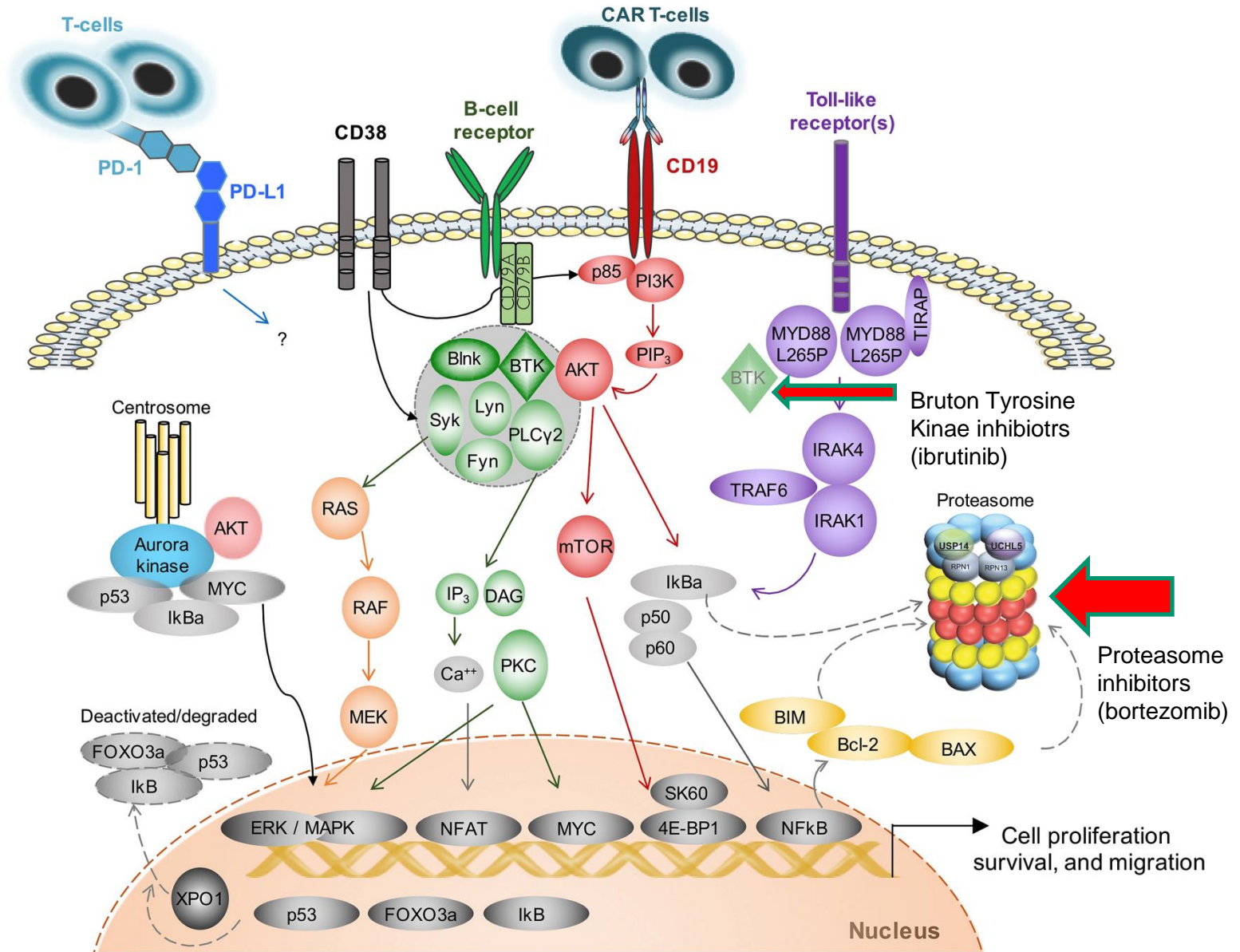
After toll-like receptor or interleukin-1 receptor binds to its ligand, the toll–interleukin-1 receptor (TIR) domains **activate MYD88** directly, or in the case of toll-like receptor 4 trigger MYD88 through interactions with TIR domain containing adaptor protein (TIRAP) and Bruton's tyrosine kinase (BTK).

**MYD88 then dimerizes** and triggers autophosphorylation of interleukin-1 receptor–associated kinase (IRAK) 4, with subsequent recruitment and phosphorylation of IRAK1 and cytosolic release of membrane-bound tumor necrosis factor receptor–associated factor 6 (TRAF6) from IRAK1.

The TGF- $\beta$ –activated kinase 1 (TAK1) binding proteins (TAB1 and TAB2) promote binding of TRAF6 to TAK1, thereby triggering phosphorylation of the heterotrimeric I $\kappa$ B kinase (IKK) complex (NEMO/IKK $\gamma$ , IKK $\alpha$ , and IKK $\beta$ ).

The activation of this heterotrimeric complex leads to I $\kappa$ B $\alpha$  phosphorylation and **release of NF- $\kappa$ B p65 and p50**, which **translocate to the nucleus and drive NF- $\kappa$ B–dependent prosurvival signaling**.

# Novel therapeutic targets in Waldenstrom macroglobulinemia





# Recommended approach to patients with IgM MGUS and patients with immunologic disorders associated with an IgM monoclonal protein

- Incidental finding of elevated IgM
- No fatigue
- Hb >10
- Lymph nodes <3 cm
- No symptoms consistent with amyloidosis
- No nasal gingival bleeding

## Begin

- Monitoring
- Schedule for changes in Hb and IgM/M-spike

Symptomatic due to the IgM protein not related to tumor mass

Type II cryoglobulin; cold agglutinin hemolysis; IgM associated neuropathy

Amyloidosis POEMS syndrome

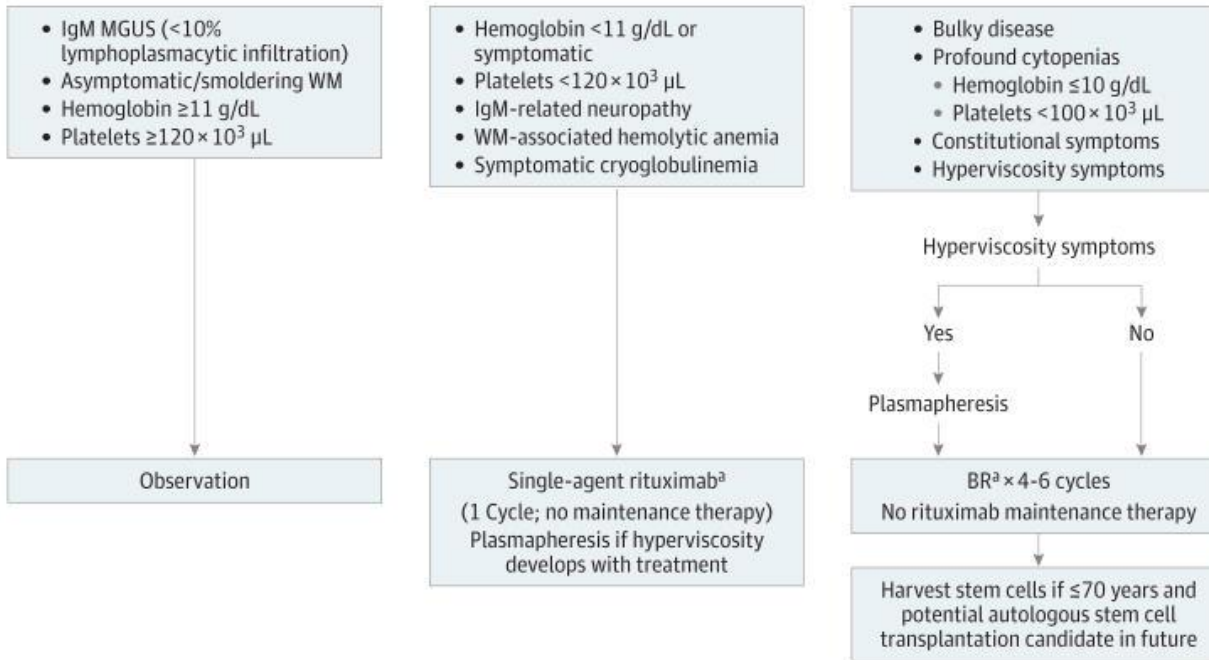
Trial of rituximab

Evaluation for stem cell transplantation

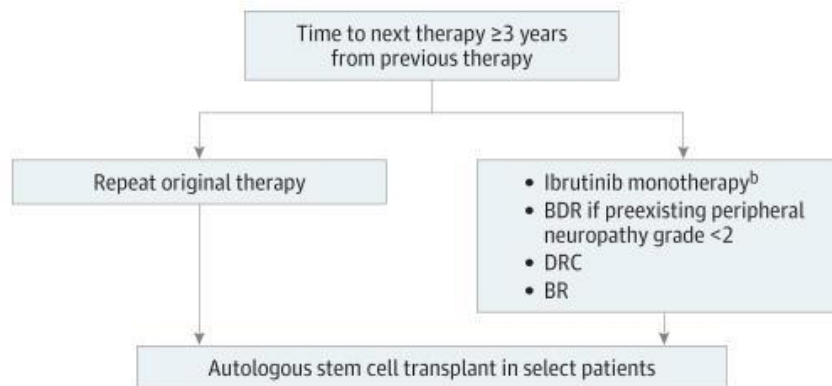
POEMS= polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, skin changes

# Approach to the therapy of Waldenström macroglobulinemia

## A Consensus for newly diagnosed WM



## B WM consensus for off-study salvage therapy



# Linfomi B aggressivi

# Linfoma Mantellare

6% LNH

cellule post-CG del mantello

CD19+, CD20+, CD79a+, sIg<sup>high</sup>, CD5+

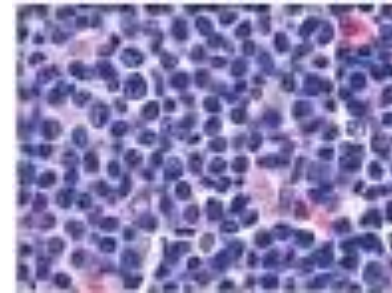
t(11;14) IgH/BCL1 ⇒ ↑↑ ciclina D1

se ciclina D1<sup>-</sup> ⇒ ↑ ciclina D2 o D3

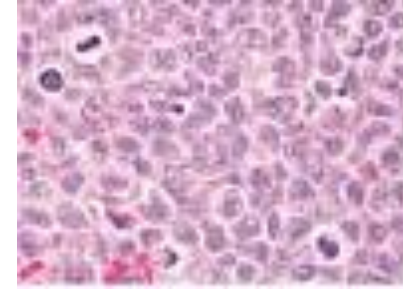
SOX2 marcatore forme D1<sup>+</sup>/D1<sup>-</sup>

Frequente coinvolgimento emato-midollare ed extra nodale

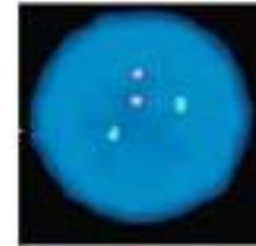
Variante Classica



Variante Blastoide



Normale



t(11;14)



Mantle Cell Lymphoma Biopsies (n = 92)



Proliferation  
signature:  
genes

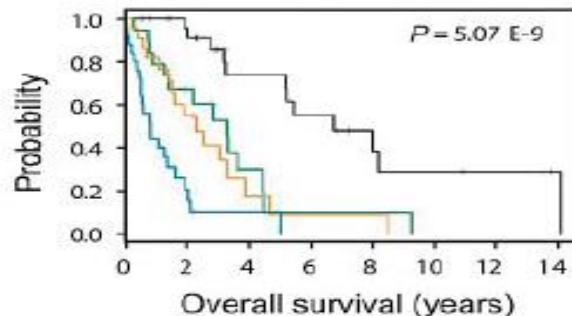


average



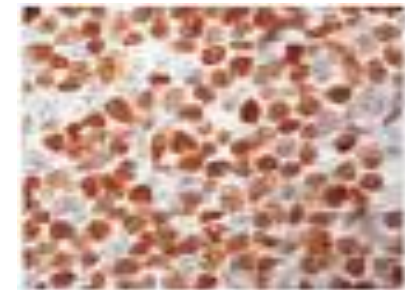
Quartile 1 Quartile 2 Quartile 3 Quartile 4

quartiles



Il grado di proliferazione  
correla con la  
sopravvivenza

Ciclina D1



**ALTO TASSO di RECIDIVA**

# Linfoma Diffuso a Grandi Cellule B

**30-40% LNH**

**PRIMITIVO o SECONDARIO**

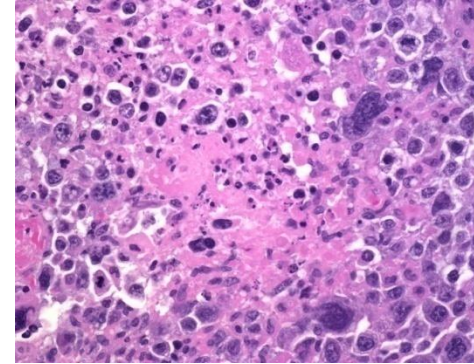
**cellule monomorfe di grande  $\emptyset$**

**CD19+, CD20+, CD79a+, CD22+ → FENOTIPO  
VARIABILE**

**der3q ⇒ ↑ Bcl-6**

**50% - localizzazioni extranodali**

**esordio stadio III-IV**



## **Varianti Cliniche:**

- Classico
- Ricco in linfociti T
- Primitivo del mediastino
- Primitivo delle cavità sierose
- intravascolare

# Linfomi T

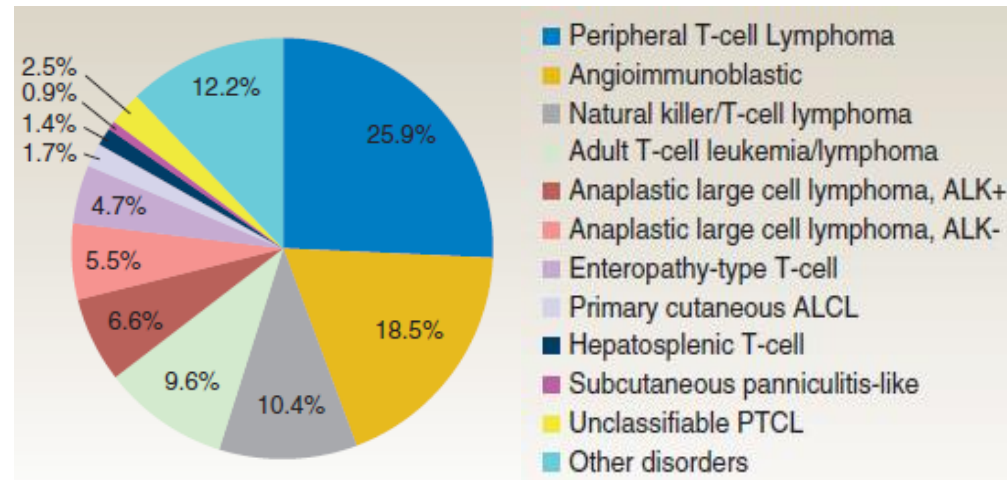
20% dei linfomi

Soprattutto nodali

Quasi esclusivamente **AGGRESSIVI**

**Indolenti**  
*Micosi Fungoide*

**Aggressivi**  
*Linfoma T anaplastico*  
*Linfoma T dell'adulto*  
*Linfoma angioimmunoblastico*  
*Linfoma T periferico NAS*  
*Linfoma linfoblastico T*  
*Linfoma epatosplenico T $\gamma\delta$*



# Linfomi T indolenti

# Micosi Fungoide – Sindrome di Sezary

Incidenza 2/100000

97% dei casi sono CMV+

Microascessi di Daurier-Pautrier

Fasi:

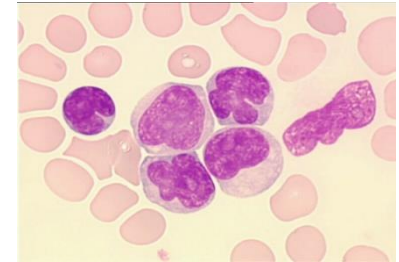
1. CHIAZZA
2. PLACCA
3. NODULO TUMORALE



distribuzione a  
costume da bagno



Stadiazione  
TNMB



**Evoluzione Leucemica** → **Sindrome di Sezary**

- Eritrodermia pruriginosa
- Linfoadenomegalie generalizzate
- Cellule di Sezary nel SP
- Alopecia
- Distrofia ungueale
- Epatosplenomegalia
- Localizzazioni tissutali (polmoni, reni, cuore, meningi...)
- Linfocitosi



# Linfomi T aggressivi

# Linfoma T anaplastico

80% è CD30<sup>+</sup>

Primitivo o Secondario (anche a HD)

cell. grande Ø, nucleo multilobato,  
miste a cellule dell'inflammazione  
(PMN, macrofagi)

CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>-</sup>, CD2<sup>+/-</sup>, CD3<sup>+/-</sup>, Null, CD25<sup>+</sup>

45% - t(2;5) NPM/ALK ⇒ **ALKoma**

stadio avanzato all'esordio

coinvolge sptt stazioni superficiali

**PROGNOSI MIGLIORE**

## Varianti Cliniche:

- L. anaplastico ALK<sup>+</sup>
- L. anaplastico ALK<sup>-</sup>
- L. anaplastico primitivo cutaneo  
(papulosi linfomatoide)

ALK: anaplastic lymphoma kinase

Entità clinicopatologica	Presentazione	Evoluzione istologica e clinica e/o commenti
<p>Linfomi indolenti</p> <p>a) Linfoma linfocitico</p> <p>b) linfoma marginale</p> <p>c) linfoma centrollicolare</p>	<p>Frequentissimo coinvolgimento ematico (LLC)</p> <p>- Variante extranodale (MALT) Linfomi gastrici, bronchiali, gh. salivari</p> <p>- Variante linfonodale</p> <p>- Variante splenica (linfoma marginale splenici con o senza linfociti villosi circolanti)</p> <p>Malattia frequentemente disseminata</p>	<p>Linfoma ad alto grado (s Richter)</p> <p>Linfoma malt con componente ad alto grado (grandi cellule)</p> <p>Linfoma marginale ad alto grado</p> <p>Linfoma alto grado a grandi cellule (p53, p16) (avviene nel 5-10% dei casi per anno)</p>
<p>Linfomi aggressivi</p> <p>a) linfoma del mantello</p> <p>b) linfoma B diffuso a grandi cellule</p> <p>c) linfoma a grandi cellule con sclerosi del mediastino</p> <p>d) linfomi T periferici</p> <p>e) linfoma anaplastico CD30+</p>	<p>Frequente iniziale coinvolgimento BM e PB Malattia spesso disseminata (sedi linfonodali ed extranodali, gastrointestinali), con splenomegalia e leucemizzazione</p> <p>Crescita rapida ed invasiva (compressione vasi sanguigni, nervi, bronchi, ossa). Possibili forme primitive cerebrali</p> <p>Localmente invasivo (mediastino); versamento pleuro-pericardico</p> <p>Svariate entità di malattia</p> <p>primitivo interessamento cutaneo malattia disseminata</p>	<p>Trasformazione in linfoma mantellare blastoide</p> <p>Tenere presente possibile estensione tardiva al SNC</p> <p>Se buona risposta alla terapia (CTx + RT) remissioni durature</p> <p>Buona risposta alla terapia</p>

# Concetti di terapia del LNH

## **LNH indolenti (linfoma follicolare, linfoma marginale)**

- Se di limitata estensione ed asintomatico: vigile attesa o RT se unica sede coinvolta
- Se esteso (LN > 7 cm, oppure > 3 sedi di diametro > 3 cm): chemioimmunoterapia
  - R- CHOP (rituximab, ciclofosfamide, antraciclina, vincristina e prednisone)
  - R- bendamustina (rituximab + bendamustina)
  - Se paziente anziano o affetto da comorbidità: clorambucile +/- rituximab

Alla recidiva:

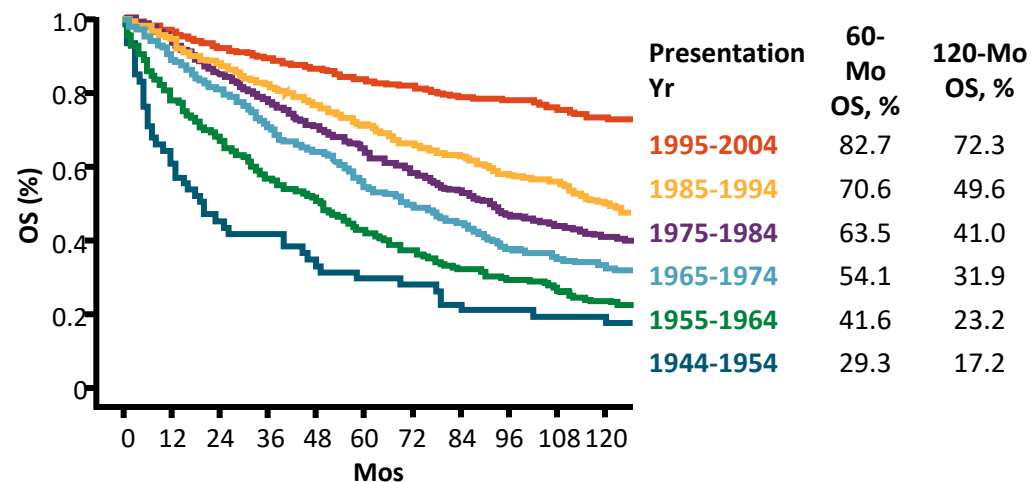
- Chemioimmunoterapia con cicli alternativi, raccolta cellule staminali periferiche e eventuale auto trapianto di midollo osseo
- Idelalisib: Inibitore della fosfatidil inositolo 3-chianasi delta

% pazienti vivi a 10 anni: ~70%

# Improved Prognosis for Patients with FL in New Treatment Era

- FL is typically regarded as a chronic disease with a good response to initial therapy, but with eventual relapses and a shorter duration of response to each subsequent treatment<sup>[1,2]</sup>
- Recent therapeutic advances, most notably the advent of rituximab, have improved disease control and long-term clinical outcomes<sup>[3-5]</sup>
  - 10-yr survival rate: 64% to 92%<sup>[3]</sup>
  - Median survival is ~ 20 years, similar to age matched controls<sup>[5-8]</sup>
- Current goal of treatment: delay disease progression—will this translate into an OS improvement with longer follow-up?

**OS Improvement in Indolent B-Cell Lymphoma from 1944 to 2004: the MDACC Experience<sup>[9]</sup>**



# Concetti di terapia del LNH

LNH aggressivi (linfoma diffuso a grandi cellule, linfoma mantellare)

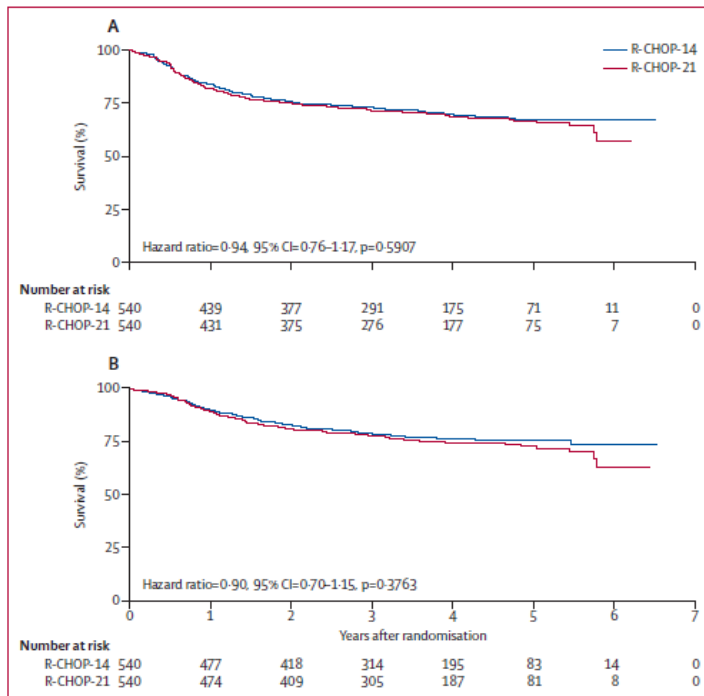
## VARI REGIMI DI CHEMIOIMMUNOTERAPIA

- R- CHOP (rituximab, ciclofosfamide, antraciclina, vincristina e prednisone)
- R- HYPER CVAD/MA
- Possibilità di effettuare trapianto di midollo autologo
- CAR-T cells alla seconda recidiva o dopo recidiva post trapianto autologo
  
- %pazienti guariti: ~ 50%

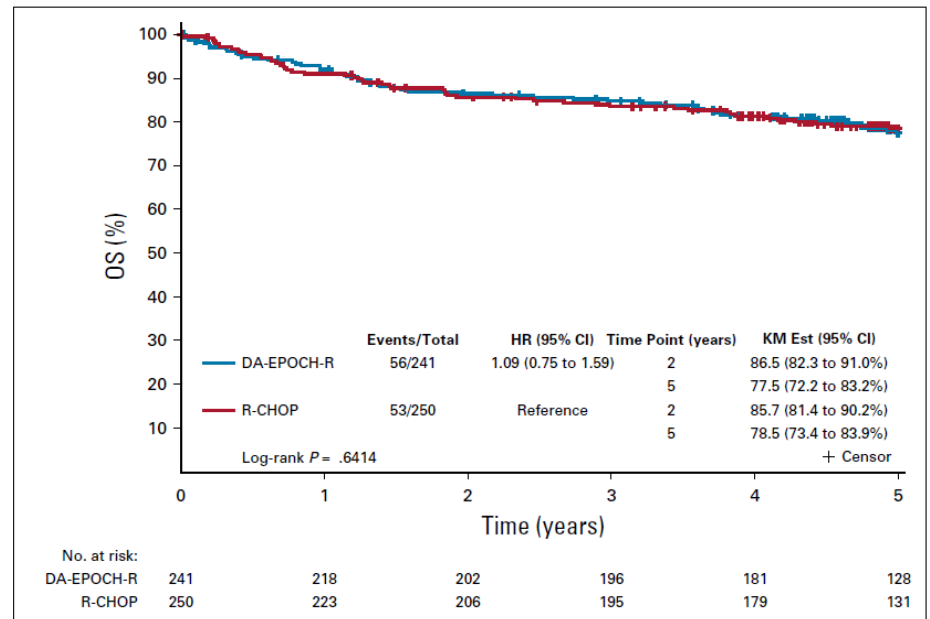
# Survival in Diffuse large B cell lymphoma with CHOP+R or similar regimes

Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles

Dose-Adjusted EPOCH-R Compared With R-CHOP as Frontline Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical Outcomes of the Phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303



**Figure 2: Progression-free survival (A) and overall survival (B) according to treatment**  
 R-CHOP-14=cycles of rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone every 14 days.  
 R-CHOP-21=cycles of rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone every 21 days.



# Trapianto di midollo autologo

---

## Indicazioni:

- Mieloma del paziente di età <65 anni
- Linfomi (Hodgkin e non Hodgkin recidivati)
- Leucemia mieloide acuta (alcune forme)

## Procedure

- Chemioterapia per indurre la miglior remissione possibile della malattia
- Raccolta delle cellule staminali periferiche (conservate a  $-196^{\circ}\text{C}$ )
  - endoxan che riduce il carico di malattia e induce ipoplasia temporanea senza colpire cellule staminali CD34+
  - Plerixafor: anti CXCR4 (inibisce legame CXCR4 e Stromal derived factor)
- Chemioterapia sovramassimale che riduce il residuo di malattia e induce aplasia midollare prolungata o irreversibile
- Reinfusione  $3 \times 10^6$  cellule staminali CD34/kg di peso
- Attecchimento con ripresa dei neutrofilie, piastrine ed HB entro 12-20 giorni



# Effetti tossici della chemio + radioterapia

- Sindrome da lisi tumorale
- Nausea e vomito
- Mucosite
- Tossicità ematologica
- Tossicità neurologica
- Tossicità polmonare
- Tossicità cardiologica
- Tossicità endocrina

# SINDROME DA LISI TUMORALE

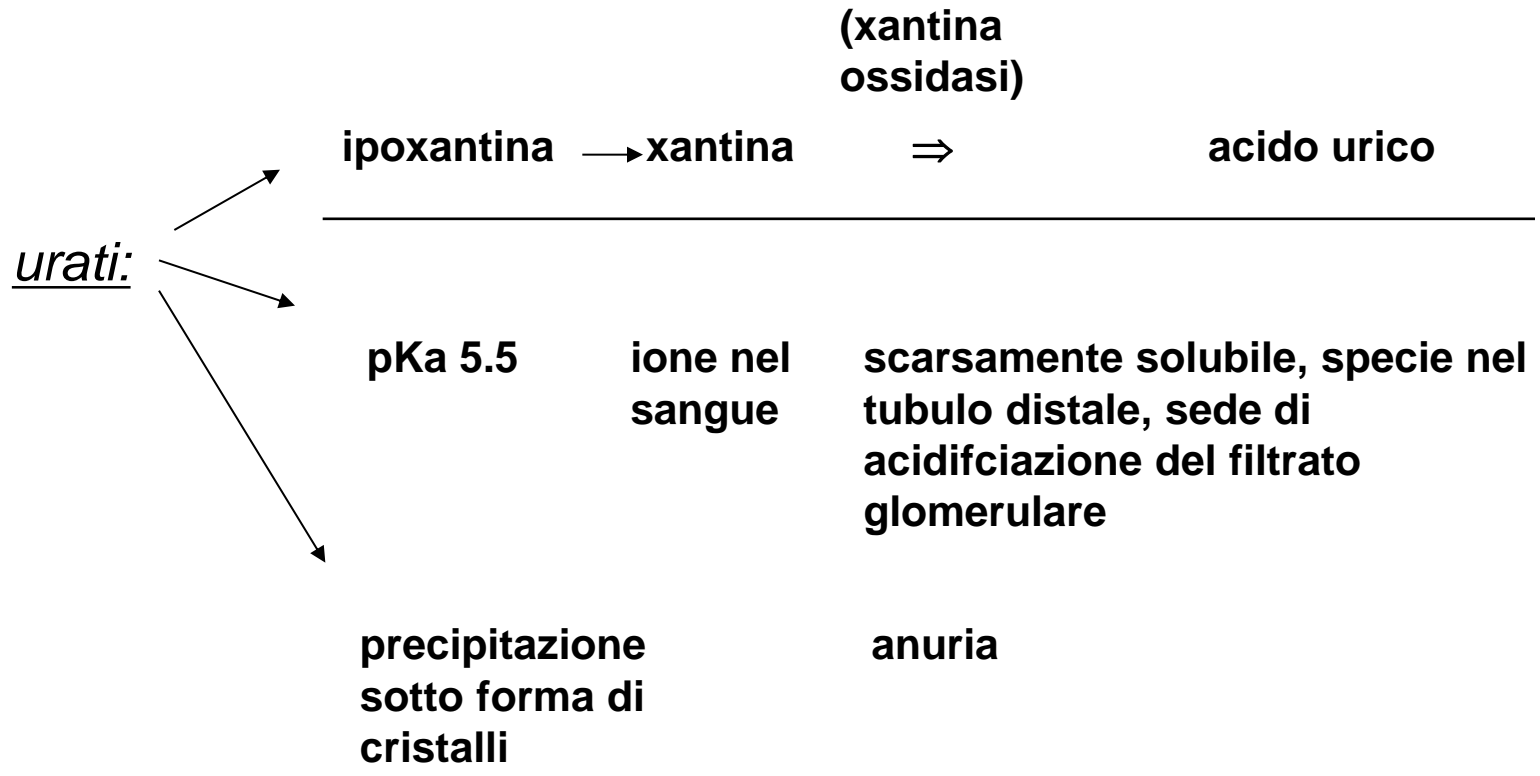
## ***1. Alterazioni metaboliche seguenti terapia citostatica***

***Frequente in***

- 1. Leucemia acuta (specialmente linfoblastica)***
- 2. LNH alto grado (specialmente Burkitt)***
- 3. LLC***
- 4. LMC***
- 5. Mammella***
- 6. Testicolo***
- 7. Medulloblastoma***
- 8. Neuroblastoma***
- 9. Polmone a piccole cellule***

# Sindrome da lisi tumorale: Patogenesi

## 1. Rilascio del contenuto intracellulare (ioni, DNA e RNA, proteine e metaboliti)



## Sindrome da lisi tumorale: Patogenesi

	<b>1.tubulare (diminuito riassorbimento)</b>	
<b><u>2. iperfosfatemia</u></b>		
	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>formazione di sali di calcio con precipitazione intratubulare</b></li><li>• <b>Ipocalcemia</b></li></ul>	<b>anuria</b>

### **3. Iperkaliemia**

**superamento dei meccanismi di compenso**

## Sintomi sindrome da lisi tumorale

**Generali**

**malessere, febbre**

**Iperuricemia ed  
iperuricuria**

**oligo-anuria**

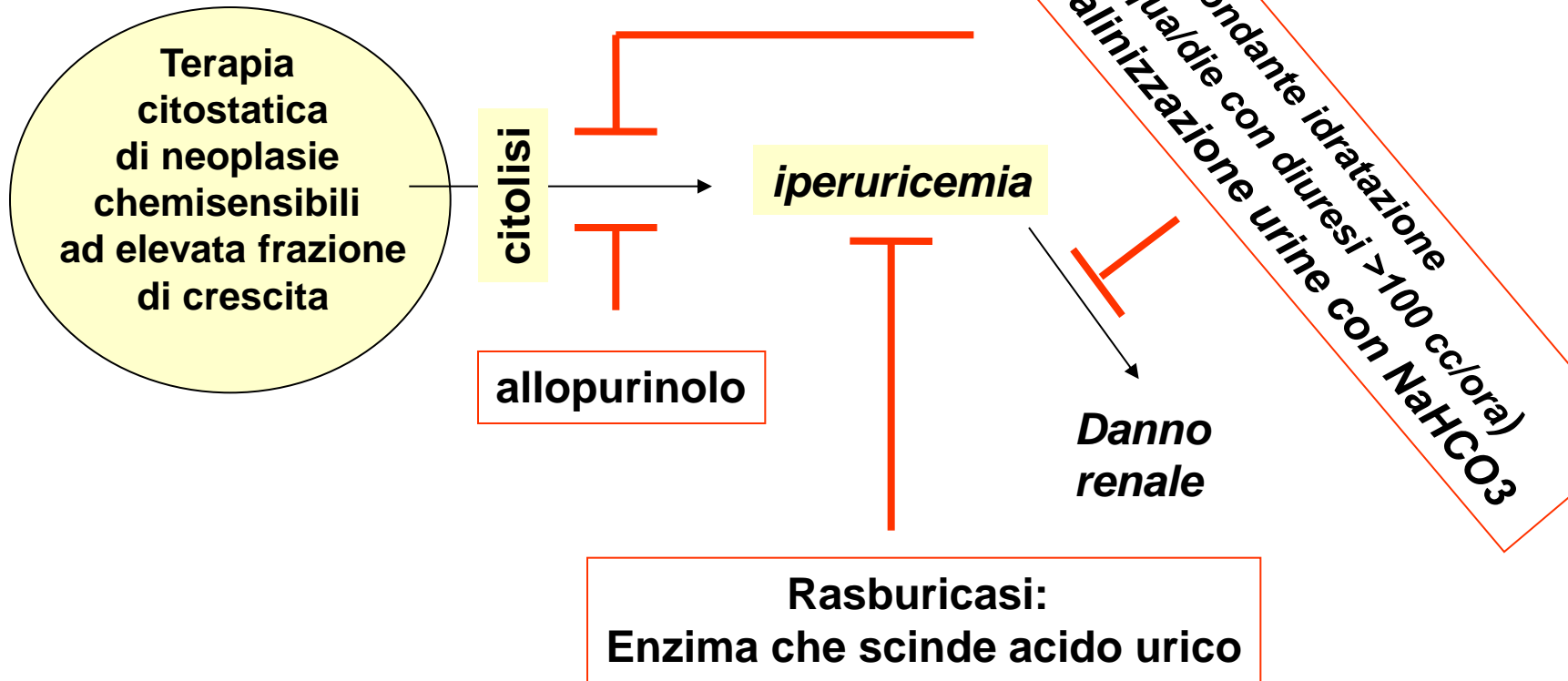
**Iperkaliemia**

**Aritmie**

**Ipocalcemia**

**aritmie, crampi, tetania**

# Terapia sindrome da lisi tumorale



Il mantenimento della funzione renale permette l'adeguata eliminazione di K<sup>+</sup> e di fosfati



## 1. NAUSEA E VOMITO

	1. Forma acuta (dopo 2-10 ore)	1. recettori H3 serotoninergici tratto GI 2. stimolo CRTZ incerto
<b><i>Tipi e patogenesi</i></b>	2 Forma ritardata (oltre le 24 ore)	Meccanismi poco chiari (grafico)
	3 Anticipatoria	Circuiti Corticali
	Comorbidity comportanti nausea e vomito	1. Metastasi cerebrali 2. Metastasi epatiche 3. uremia 4. Peritonite 5. Ipercalcemia 6. Alterazioni stato idratazione 7. Insufficienza corticosurrenalica 8. Ostruzione intestinale 9. Narcotici



## 1. NAUSEA E VOMITO

<b><i>Possibilità terapeutiche</i></b>		<b>1.H3 antagonisti 2.Steroidi 3.Benzamidi 4.Benzodiazepine</b>
	<b>1. Forme acute</b>	<b>Ondansetron/Granisetron +/- desametazone (schemi terapeutici)</b>
<b><i>Trattamento</i></b>	<b>2. Forma ritardata</b>	<b>Metoclopramide desametazone</b>
	<b>3. Anticipatoria</b>	<b>Lorazepam</b>

# TOSSICITA' DA TERAPIA CITOSTATICA

*Corteccia cerebrale*

Emesi anticipatoria

Lexotan 20 gtt 1 ora prima

Chemoreceptor  
trigger zone

**Centro del vomito**

Plasil 1 fl IM x 3 /die  
Decardon 4-8 mg X 2-3/die

Emesi acuta

Tropisetron 1 fl 1 ora prima, ripetibile  
Dopo 4 -8 ore

*Recettori H3  
Serotoninergici  
periferici*

## **Potenziale emetizzante dei principali agenti citostatici**

### **Livello 2 (emesi nel 10-30% dei casi)**

Asparaginas  
Citarabina e methotrexate a dosi inferiori  
Etoposide e Teniposide  
Gemcitabina  
Mitomicina  
Topotecan

### **Livello 1 (emesi <10% dei casi)**

bleomicina  
clorambucile  
fludarabina ed analoghi delle purina  
vincristina e vinblastina

### **Livello 5 (emesi in >90 % dei casi)**

Carmustina >250 mg/m<sup>2</sup>  
Cisplatino >50 mg/m<sup>2</sup>  
Ciclofosfamide >1500 mg/m<sup>2</sup>  
Dacarbazina >500 mg/m<sup>2</sup>  
Pentostatina  
Mecloretamina

### **Livello 4 (Emesi nel 60-90% dei casi)**

Carboplatino  
Ciclofosfamide, Carmustina e cisplatino a dosi inferiori  
Citarabina >1000 mg/m<sup>2</sup>  
Antracicline e mitoxnatrone

### **Livello 3 (emesi nel 30-60% dei casi)**

Methotrexate >250 mg/m<sup>2</sup>  
Ifosfamide

## 2. ORALI

## MUCOSITE (turn-over cellule mucosa orale 7-14 gg)

<b><u>Eziologia</u></b>	<b>citostatici, specialmente 5-FU, MTX, antracicline, alchilanti</b> <b>Terapie sovramassimali con BMT</b> <b>Rx terapia</b>
<b><u>Patogenesi</u></b>	<b>danno diretto (5-7 gg)</b> <b>sovrainfezioni</b> <b>GVHD</b> <b>Fasi</b> <b>infiammatoria e vascolare (giorno 1)</b> <b>epiteliale (gg. 4-5)</b> <b>ulcerativa (gg. 6-12)</b> <b>guarigione (12-16 gg)</b>
<b><u>Sintomi e segni</u></b>	<b>Dolore e disfagia</b> <b>eritema ed ulcerazioni</b> <b>edema mucosa orale e lingua</b> <b>lesioni da sovrainfezione</b> <b>xerostomia</b>
<b><u>Prevenzione</u></b>	<b>folati ad alto dosaggio 24 h dopo ogni 6 ore per 36 ore</b> <b>Crioterapia orale durante infusione</b> <b>igiene orale e terapia antisettica locale</b>
<b><u>Terapia</u></b>	<b>Anestetici locali</b> <b>Analgesici, sino agli oppiacei</b> <b>Nutrizione parenterale (terapie sovramassimali)</b> <b>Sucralfato</b> <b>Vitamina E</b> <b>GM-CSF topico</b> <b>Antibiotici ed antifungini (danno barriera)</b>

### 3. CUTE E MUCOSE

<u>Alopecia</u>	reversibile cuffie
<u>Disestesia/eritrodisestesia palmo-plantare</u>	formicolio e/bruciore mani e piedi Dolorabilita' e dolore urente gonfiore ed edema (eminenza tenar ed ipotenar) fissurazioni desquamazione e guarigione steroidi topici, impacchi umidi riduzione dosaggio se non responsiva ed insopportabile

<u>Iperpigmentazione</u>	stimolo melanociti	generalizzata localizzata
<u>varie</u>	bleomicina	noduli placche eritematose
	flogosi cutanee	idrosadenite neutrofila
	Locali	Cellulite, flebite, extravasazione e necrosi

#### 4. COMPLICANZE NEUROLOGICHE:

VINCRISTINA >>, VINBLASTINA E VONORELBINA –  
CISPLATINO, CITARABINA, FLUDARABINA, METOTREXATE

<p><b><i>Incidenza crescente</i></b></p>	<p><b><i>maggiore dose intensity maggiore sopravvivenza</i></b></p>	<p><b><i>Sintomi più frequenti</i></b></p> <p><b><i>vincristina, cisplatino</i></b> <b><i>Iporeflessia, parestesie a calza e a guanto ⇒ debolezza muscolare distale, sino a paraparesi – possibile coinvolgimento nervi cranici e sistema neurovegetativo (stitichezza frequente, ileo dinamico-raro, ipotensione ortostatica)</i></b></p>
<p><b><i>Patogenesi</i></b> <b><i>Danno diretto su</i></b></p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• neuroni, mielina, glia</li><li>• citoscheletro neuronale</li><li>• interferenza su neurotrasmettitori e metabolismo</li></ul>	<p><b><i>Citarabina</i></b> • <b><i>Disfunzione cerebellare (dismetria, atassia, sonnolenza)</i></b></p> <p><b><i>Methothrexate</i></b> • <b><i>Irritazione meningeale, encefalopatia, paraparesi</i></b></p> <p>• <b><i>Nuovi farmaci nel mieloma: inibitori del proteasoma e talidomide</i></b></p>

#### 4. COMPLICANZE NEUROLOGICHE:

<u>Diagnosi e prevenzione</u>	<ul style="list-style-type: none"><li>• attenzione a condizioni predisponenti</li></ul>	neuropatia diabetica
	<ul style="list-style-type: none"><li>• impiego di farmaci protettori (nei trattamenti ad alto rischio)</li></ul>	analoghi sintetici ACTH folati (CONTROVERSO)
	<ul style="list-style-type: none"><li>• attento monitoraggio semeiologico</li></ul>	eventuale riduzione dosaggio o modifica dello schema terapeutico
	escludere altre cause	sindromi paraneoplastiche
	<ul style="list-style-type: none"><li>• assenza di test specifici</li><li>• relazione temporale col trattamento</li></ul>	

## TOSSICITA' POLMONARE

	<b>5-15% post RT</b>	
<b><u>frequenza</u></b>	<b>2-40% post CT</b>	<b>1.Antibiotici: Bleomicina, e Mitomicina 2.Antimetaboliti: MTX&gt;&gt;&gt; Citarabina e gemcitabina, 3.Nitrosouree: carmustina, 4.alchilanti (busulfano &gt;&gt;ciclofosfamide&gt; clorambucile e melphalan 5.Miscellanea: Tavolo&gt;&gt; etoposide, procarbazona, vinblastina</b>



## TOSSICITA' POLMONARE

	<b>RT</b>	danno endoteli e pneumociti II ⇒ apoptosi ⇒ essudazione intraalveolare e modificazione del flusso ⇒ diminuzione surfactante ed alterazione fisiologia alveolare ⇒ essudazione materiale proteico intraalveolare ⇒ danno cellulare ed infiltrazione infiammatoria con desquamazione cellulare ⇒ Esito in ispessimento fibrotico dei setti. Il tutto puo' essere iniziato e mantenuto da interazioni multicellulari mediate da citochine impegnate nella iniziale risposta allo stress indotto dal trattamento e nella riparazione del danno (basic fibroblastic GF; IL1; TGF-beta).
<i><u>patogenesi:</u></i>		
	<b>CT</b>	Metabolici attivi O <sub>2</sub> , radicali idrossilici da neutrofilii attivati ⇒ danno tissutale con liberazione citochine ⇒ danno endotelio, con formazione radicali liberi e perossidazione dei fosfolipidi di membrana ⇒ essudato fibrinoso, edema interstiziale formazione di membrane ialine ⇒ rigonfiamento e necrosi pneumociti I sostituiti da cellule cuboidali ⇒ sviluppo di fibrosi

	RT	<p>1. Polmone da raggi: 1-3 mesi dopo terapia: febbre, tosse, dispnea dolore pleurico – Rx torace dimostrativo di opacità a vetro smerigliato, addensamenti vari (talora presenti anche in assenza di sintomi) – talora lesioni anche al di fuori del campo irradiato, con meccanismo di ipersensibilità o ostruzione del drenaggio linfatico</p> <p>2. Fibrosi post attinica con dispnea di vario grado</p>
<u><b>Quadri clinici principali</b></u>		
	CT	<p>1. polmonite/fibrosi, simile a RT</p> <p>2. ipersensibilità: (CTX, MTX, PCZ, BLM) esordio acuto infiltrato granulomatoso, con ipereosinofilia</p> <p>3 idiosincrasia: BLM a basse dosi, su predisposizione costituzionale</p>

<b><u>Diagnosi</u></b>	<b>1. di esclusione (infezioni, linfoangite carcinomatosa) basata su sequenza temporale</b> <b>2. Valutazione generale funzionalità polmonare</b>
<b><u>Terapia</u></b>	<b>steroidi + antibiotici</b>

## **Cardiomiopatia da antracicline: QUADRI CLINICI**

### **ACUTO**

**Miocardiopericardite**

**danno miocellula e scarica catecolamine ed istamina scatenato da antracicline**

**Insorge dopo pochi giorni con versamento pericardio ed insufficienza cardiaca in genere reversibile, raramente grave**

### **SUBACUTO**

**cardiomiopatia**

**Danno e perdita fibre, rottura del reticolo sarcoplasmatico e vacuolizzazione**

**Dopo 1-12 mesi comparsa di tachicardia ed astenia con possibile evoluzione in insufficienza cardiaca**

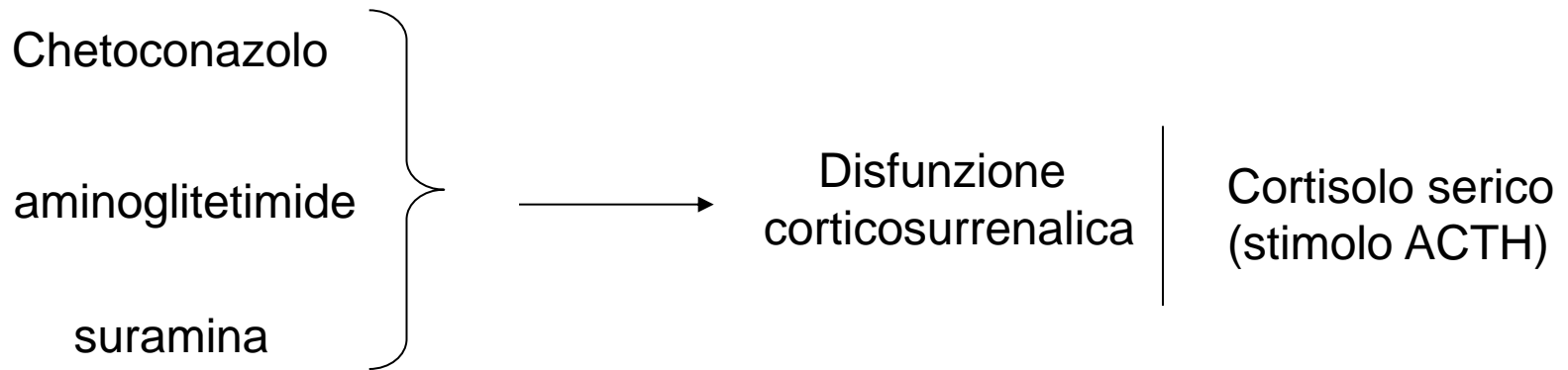
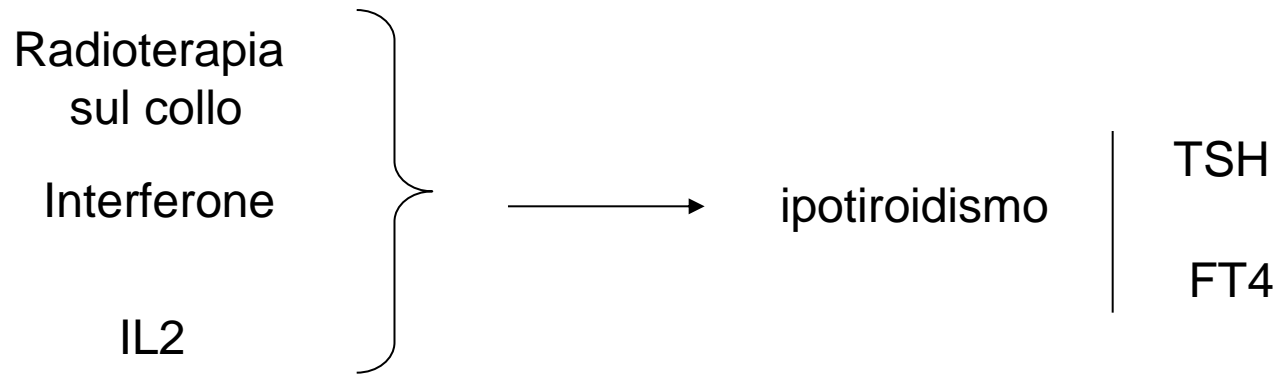
### **CRONICA**

**CARDIOMIOPATIA**

**Fibrosi ed ipertrofia delle rimanenti miocellule**

**DOPO ANNI comparsa di aritmia o di insufficienza miocardica**

# Complicanze endocrine



# Infertilità

Azoospermia  
prolungata

Alte dosi alchilanti	MOPP X 6 Hodgkin	85%
Moderate dosi alchilanti	MOPP X 3 ABVD X 3 (Hodgkin)	50%
Basse dosi alchilanti	ABVD X 6 (Hodgkin)	≈ 0%

Criopreservazione liquido seminale

Soppressione ormonale attività ovarica

Crioconservazione oociti