



LIBRO
BIANCO

Oltre i linfomi cutanei
a cellule T (CTCL):
**storie di speranza
e coraggio**

Con il supporto non condizionante di

KYOWA KIRIN

“

*...non esistono malati di serie A e B,
ma solo malati.
Tutti importanti. Tutti da abbracciare.*

”

| | | |
|---|---|----|
| ○ | PREFAZIONE | 5 |
| ○ | INTRODUZIONE I linfomi cutanei | 6 |
| ○ | <u>CAPITOLO I</u> Medici e centri di ricerca e riferimento in Italia | 11 |
| ○ | <u>CAPITOLO II</u> Storie di pazienti e familiari | 22 |
| ○ | <u>CAPITOLO III</u> L'Associazionismo, storia e presenza fattiva. Linfovita | 27 |
| ○ | <u>CAPITOLO IV</u> OMAR, il mondo delle malattie rare e il linfoma CTCL | 31 |
| ○ | <u>NOTA DELL'AUTORE</u> | 37 |





PREFAZIONE

La Società Italiana di Dermatologia medica, chirurgica, estetica e di Malattie Sessualmente Trasmesse (SIDeMaST) ha come scopo quello di promuovere lo studio e il progresso delle anzidette discipline, l'aggiornamento professionale e la formazione permanente degli associati, l'elaborazione di linee guida e la promozione di trial di studio e di ricerche scientifiche. Nell'ambito dei linfomi cutanei ha sicuramente un ruolo scientificamente di primo piano e, quindi, ho pensato di coinvolgere i massimi esponenti della Società per spiegare meglio cosa sono questi tumori, come si manifestano e quanto sta facendo la ricerca in questo momento ecc...

Una serie di domande e risposte che evidenziano meglio questi temi, grazie, soprattutto, alla grande capacità esplicativa di Grandi, Quaglino e Pimpinelli a cui va il mio grande riconoscimento per la partecipazione a questo libro bianco.

Claudio Barnini

INTRODUZIONE

I linfomi cutanei

V. Grandi⁽¹⁾, P. Quaglino⁽²⁾, N. Pimpinelli⁽¹⁾

Dermatologia Università di Firenze⁽¹⁾ e Torino⁽²⁾ per la SIDeMaST (Società Italiana di Dermatologia e Malattie Sessualmente Trasmesse)

Cosa si intende per "linfoma cutaneo"?

Per linfoma cutaneo s'intende una **proliferazione maligna di linfociti**, che si manifesta primitivamente nella cute, senza interessamento dei linfonodi e/o di altri organi interni. Le **cellule tumorali** dei linfomi cutanei sono di **tipo T** (*cutaneous T-cell lymphoma*, CTCL, 75% circa) o **B** (*cutaneous B-cell lymphoma*, CBCL, 25% circa).

Quanto sono frequenti i linfomi cutanei e quali sono i fattori di rischio noti?

Si tratta di una **patologia relativamente rara**: la loro incidenza complessiva è stimata in circa 1,2 nuovi casi per 100.000 abitanti l'anno (0,9 per i CTCL, 0,3 per i CBCL). Al momento non sono dimostrati fattori di rischio noti, genetici o ambientali.

Come si manifestano i linfomi cutanei?

Le modalità di presentazione dei linfomi cutanei sono sostanzialmente due: una caratteristica della cosiddetta **Micosi Fungoide** (MF) e un'altra tipica della maggior parte degli altri linfomi cutanei (seppur con differenze legate alla tempistica di progressione e all'eventuale regressione spontanea).

La MF è caratterizzata inizialmente da macchie e chiazze superficiali, arrossate e talvolta desquamanti (fase iniziale), accompagnate da prurito, talvolta anche intenso, che nel corso di molti mesi, o addirittura anni, possono estendersi a tutta (o quasi) la superficie corporea (fase avanzata "eritrodermica") oppure ispessirsi fino a diventare placche o noduli o anche grossi tumori (fase avanzata "nodulo-tumorale"). Nella maggior parte degli **altri tipi di linfoma cutaneo** le

le lesioni iniziali sono già placche o noduli di dimensioni e distribuzione variabili (isolate, multiple localizzate o disseminate) che progrediscono in tempi variabili fino a diventare grossi noduli o tumori, regredendo talvolta spontaneamente.

Quali sono le raccomandazioni per la diagnosi, la stadiazione e l'inquadramento prognostico?

Il sospetto diagnostico viene quasi sempre posto da uno specialista dermatologo esperto; si procede con la biopsia (prelievo di cute) che viene esaminata da un patologo esperto e dalla quale deriva la diagnosi finale che si basa sull'insieme delle caratteristiche cliniche e istologiche (con l'aiuto dello studio dei marcatori di membrana e dall'analisi molecolare).

A questo punto si procede con la stadiazione (analisi del sangue, TAC, PET ed eventuale biopsia del midollo osseo) per verificare l'eventuale estensione della malattia ai linfonodi e agli organi interni.

La prognosi dipende in massima parte dal sottotipo di linfoma; nella MF la prognosi, complessivamente buona in termini di sopravvivenza a 5 e 10 anni, dipende dalla fase di malattia (vedi sopra): ottima in fase iniziale (95% a 5 anni), molto meno in fase avanzata (40%).

Quali sono le raccomandazioni per la terapia?

I metodi di cura del linfoma cutaneo variano in base ai sottotipi e allo stadio di malattia. I trattamenti sono principalmente distinguibili in **terapie dirette alla cute** (fototerapia, chemioterapia locale), **radioterapia** e **terapie sistemiche** (modificatori della risposta biologica, chemioterapia, immunoterapia, immuno-chemioterapia); oggi sono disponibili nuove terapie per i linfomi cutanei, che hanno dimostrato di poter ritardare la progressione della malattia. Per pazienti selezionati con malattia ad alto rischio, inoltre, può rendersi opportuna l'opzione del trapianto di cellule staminali.

Quanto è importante la gestione multidisciplinare dei linfomi cutanei?

L'approccio multidisciplinare è assolutamente **cruciale nella gestione dei linfomi cutanei**. La collaborazione biunivoca tra dermatologo e patologo è determinante

per il corretto inquadramento diagnostico e la conseguente scelta terapeutica, mentre la continua interlocuzione tra dermatologo, radioterapista ed ematologo permette di affrontare nel miglior modo possibile la gestione del trattamento in prima linea e in occasione di ricadute.

Quali sono le problematiche maggiori che si riscontrano nell'attività di diagnosi e cura del linfoma cutaneo?

Il primo problema è in comune con molti altri tumori non frequenti, cioè il **ritardo diagnostico**. Molti dei pazienti che giungono a un centro di riferimento lo fanno dopo mesi/anni di dubbi e spesso, ancora oggi, dopo essere stati sottoposti a test diagnostici e terapie inutili e/o inappropriate. Inoltre, la **scelta di una terapia rispetto a un'altra** si basa su dati scientifici estrapolati da casistiche limitate, informazioni dalla letteratura talvolta datate ed esperienza spesso personale o comunque monocentrica. Infine, un problema sicuramente importante è legato alla **peculiarità** di questi tumori: i linfomi cutanei si presentano con eruzioni cutanee croniche, talora molto estese, molto pruriginose o dolorose; questo implica che anche nelle fasi iniziali vi sia un grosso impatto negativo sulla qualità della vita dei pazienti.

Quanto può essere utile l'approccio scientifico e formativo? Il confronto con altri Paesi su questo fronte può fornire nuovi strumenti e conoscenze?

La **ricerca scientifica**, così come la **formazione del personale sanitario**, sono due **aspetti fondamentali** per aiutare i pazienti affetti da linfoma cutaneo. Per fare un esempio concreto, fino a una decina di anni fa non esistevano terapie specifiche per la MF e un altro tipo "classico" di CTCL, la sindrome di Sézary; avevamo a disposizione solo alcune chemioterapie "classiche", utilizzate per altri linfomi più comuni. La ricerca ha permesso di introdurre, già da alcuni anni, due farmaci sistemicci e uno locale specifici per i CTCL e altamente efficaci; altri farmaci arriveranno augurabilmente a breve a incrementare le opzioni terapeutiche disponibili. Questo, però, deve andare di pari passo con un'adeguata formazione del personale sanitario; la formazione continua permette l'acquisizione di competenze sull'uso appropriato di queste nuove terapie, su quale tipologia di paziente è candidabile, sugli eventuali effetti avversi e la loro pronta gestione.

Fortunatamente la comunità scientifica esperta di linfomi cutanei si è costituita nel gruppo nazionale Commissione linfomi cutanei della Fondazione Italiana Linfomi FIL e in gruppi internazionali (*Cutaneous Lymphoma Task Force* dell'EORTC, *European Organization for Research and Treatment of Cancer: ISCL, International Society for Cutaneous Lymphoma*) estremamente collaborativi. Frutto di questa continua collaborazione è, ad esempio, il registro internazionale ProCLIPi (*PROspective Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index*), un registro prospettico di tutte le nuove diagnosi di MF in fase iniziale che coinvolge tantissimi centri specialistici in tutto il mondo. Questo studio ci ha già permesso di ottenere informazioni utilissime sull'incidenza di questa malattia e sulla sua gestione clinica.



CAPITOLO I

Medici e centri di ricerca e riferimento in Italia

Come per molte patologie, anche per la diagnosi del linfoma cutaneo è importante prestare attenzione a segni e sintomi che possono verificarsi, come la comparsa di chiazze sulla pelle o sintomi assenti in precedenza, senza trascurare la perdita di capelli o l'ingrossamento dei linfonodi. Ma ci sono centri specializzati nella cura e diagnosi di questa malattia? Esiste un protocollo da seguire? Com'è la situazione nelle varie regioni italiane? Per cercare di rispondere a queste e ad altre domande, ho pensato di coinvolgere i medici che trattano il Linfoma Cutaneo a Cellule T sul territorio nazionale, dal dermatologo, all'oncologo, all'ematologo. E ne viene fuori un quadro molto interessante.

Milano, curare i pazienti per una migliore qualità della vita

Alla scoperta del Centro della Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico dove opera il dott. Francesco Onida.

Se pensiamo a Milano siamo subito portati a pensare che dal punto di vista medico e sanitario siamo in una delle città di eccellenza italiane. Ed è così, in fondo, anche per il Linfoma Cutaneo a Cellule T (CTCL) al Centro della Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico dove opera il dott. Francesco Onida, Direttore della Scuola di Specializzazione in Ematologia dell'Università degli Studi di Milano e Professore Associato di Ematologia. Le sue principali aree di competenza sono la Leucemia Mielomonocitica Cronica (CMML), le leucemie, il Linfoma Cutaneo a Cellule T (CTCL), il linfoma a cellule T e il trapianto di midollo osseo.

Anche per lui, come per tanti colleghi, "l'approccio scientifico e formativo è fondamentale nella gestione dei pazienti affetti da CTCL. Si tratta, infatti, di una malattia rara, spesso difficile da diagnosticare, caratterizzata da una notevole

eterogeneità clinico-biologica e prognostica. La gestione dei pazienti con CTCL deve essere sempre multidisciplinare, coinvolgendo patologi, dermatologi, ematologi e radioterapisti, ma anche figure di supporto sul piano psicologico, in considerazione dell'impatto che queste malattie possono avere sulla vita professionale, sociale e personale dei pazienti stessi. Per tutte le ragioni sovraesposte, appare sempre più opportuno che i pazienti affetti da CTCL possano essere seguiti in centri di riferimento accreditati, ove possano contare sulle competenze di un team multidisciplinare con provata esperienza e che idealmente possano disporre di tutti gli strumenti di cura, nel contesto di una rete di assistenza territoriale”.

E tra i vari centri, sicuramente quello di Milano riveste grande importanza. Ma come opera?

“Nel nostro centro i pazienti vengono generalmente riferiti all’UO di Dermatologia, ove viene confermata o fatta la diagnosi mediante esecuzione di biopsia cutanea o revisione dei preparati istologici laddove la biopsia sia stata eseguita in altra sede e sia considerata adeguata, in collaborazione con l’UO di Anatomia Patologica. I pazienti con malattia *early stage* vengono per lo più gestiti con terapie *skin-directed* e/o terapie sistemiche somministrabili *per os* (es. steroidi, retinoidi, MTX) o per via sottocutanea (es. IFN). I pazienti con micosi fungoide in stadio avanzato o con sindrome di Sézary vengono, invece, riferiti a un ambulatorio congiunto ematologico-dermatologico per una valutazione collegiale e multidisciplinare, al fine di selezionare e programmare i trattamenti sistematici più appropriati. Per i pazienti provenienti da fuori città o fuori regione, laddove sia possibile, viene richiesta la collaborazione di centri ematologici situati in prossimità del domicilio del paziente per la fase di somministrazione della terapia e i pazienti, seguiti collegialmente con i colleghi operanti in tali centri, vengono periodicamente rivalutati presso il nostro centro. I pazienti con micosi fungoide in stadio avanzato o sindrome di Sézary di età inferiore ai 70 anni, in assenza di gravi comorbidità, vengono generalmente valutati per una possibile strategia allo-trapiantologica”.

Avere dei centri di riferimento facilita certamente un approccio a 360° della malattia, ma questo non elimina le problematiche della patologia stessa. “Attualmente -

dice, infatti, Onida - le maggiori difficoltà nella gestione dei pazienti con CTCL sono legate all'indisponibilità di una vera radioterapia presso l'ospedale in cui opera (disponiamo solo di una RT per terapia localizzata) e, soprattutto, all'indisponibilità di un centro a Milano cui poter riferire i pazienti per la *Total Skin Electron Beam Irradiation* (TSEBI). Attualmente il problema viene parzialmente ovviato grazie all'ottima collaborazione del dottor Simontacchi, dell'ospedale Careggi di Firenze, ma per i pazienti doversi spostare per terapie che richiedono cicli di trattamento spesso prolungati costituisce un importante disagio". A questo si aggiunge anche una carenza terapeutica vera e propria e cioè "la mancanza di trattamenti sistematici che siano efficaci sulla grande maggioranza dei pazienti con malattia in fase avanzata - con la sola eccezione della RT - e l'indisponibilità di *marker* predittori per l'efficacia di un dato trattamento. In altre parole, non è infrequente la situazione nella quale il paziente venga indirizzato verso una linea di trattamento che poi si riveli inefficace, con tutte le conseguenze del caso".

Difficoltà, quindi, logistiche e mediche. E i pazienti cosa dicono, cosa si aspettano o chiedono più incessantemente? "Le maggiori esigenze segnalate dai pazienti - afferma Onida - sono relative ai disagi fisici, psicologici e sociali che conseguono alla presenza delle lesioni cutanee dei CTCL. Fra i disagi fisici, quelli di maggior impatto sulla qualità di vita dei pazienti sono il prurito, spesso incoercibile e scarsamente controllato dalla terapia steroidea e dai farmaci antistaminici, la desquamazione cutanea e la presenza di lesioni secernenti. Le aspettative, di conseguenza, sono principalmente relative alla capacità dei trattamenti disponibili di controllare la sintomatologia e possibilmente permettere la regressione duratura delle lesioni".

Una situazione dunque pesante per molti. Cosa possiamo ragionevolmente attenderci o auspicarci dalla ricerca ora e nel prossimo futuro? "I maggiori auspici riguardano il miglioramento nella conoscenza della patofisiologia dei linfomi cutanei, attraverso le nuove metodiche di indagine sia di tipo genomico sia funzionale, nella speranza che ciò possa portare allo sviluppo di nuove molecole ad azione *target*, con sempre maggior efficacia e minor tossicità. Ci si auspica, inoltre, che la ricerca possa permettere di identificare *marker* prognostici soprattutto in

relazione alla possibilità di selezionare opzioni terapeutiche che siano associate alle più alte possibilità di funzionamento nel singolo paziente”.

Torino, diagnosi precoce e gestione delle terapie nel tempo restano gli snodi principali

In prima linea contro i linfomi primitivi cutanei è l’Azienda Ospedaliera del capoluogo piemontese Città della Salute e della Scienza, guidata dal professor Quaglino.

Il professor Pietro Quaglino, dell’Università degli Studi di Torino presso l’Azienda Ospedaliero-Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino, è sicuramente un medico in prima linea sul tema dei linfomi primitivi cutanei visto che è anche Presidente della Commissione Linfomi Cutanei all’interno della Federazione Italiana Linfomi. Anche per lui, come per molti suoi colleghi, su questa patologia “l’approccio formativo è fondamentale ed eseguito in modalità differente costituisce la base per una gestione migliore del paziente con linfoma cutaneo. Deve essere portato avanti sia con i dermatologi non specialisti, sia con i medici di base, sia con i pazienti”. E proprio i pazienti sono al centro della lotta alla malattia anche per il contributo personale di sensazioni e indicazioni utili per ogni approccio migliorativo alle terapie. A Torino la presa in carico, come afferma Quaglino, “avviene dopo che il paziente viene inviato al nostro centro sia dal medico di base, sia dal dermatologo sul territorio o da altri centri, sia dall’ematologo. Quindi, dopo la conferma della diagnosi, grazie alla preziosa collaborazione tra dermatologo e anatomo-patologo, il paziente viene dapprima studiato e poi viene decisa a livello multidisciplinare la strategia di terapia, in particolare con il radioterapista e l’ematologo. Tutte le terapie incluse quelle *skin directed* (fototerapia), ad eccezione della radioterapia, vengono effettuate presso la struttura di dermatologia, così come le terapie per le fasi avanzate inclusa la chemioterapia e le nuove terapie come, ad esempio, gli anticorpi monoclonali. La fotoferesi viene effettuata presso la Banca del Sangue del nostro ospedale, mentre le procedure di valutazione e di effettuazione del trapianto di midollo vengono eseguite presso le strutture di ematologia”.

Il professor Quaglino crede molto nella ricerca, del resto svolge un’importante attività nell’ambito delle neoplasie cutanee e dermopatie immunomediate. E per il futuro non ha dubbi che “l’ambito della ricerca in particolare traslazionale sia

fondamentale nella misura in cui può fornire al clinico: 1) marcatori prognostici con rilevanza sul decorso della malattia per cui si può individuare *ab initio* una forma di micosi fungoide potenzialmente a decorso più sfavorevole; 2) marcatori predittivi cioè associati a una differente risposta alle terapie; 3) potenziali *target* a livello immunofenotipico e biomolecolare contro cui sviluppare strategie di terapia a bersaglio”.

Ovviamente, come per tante altre patologie, rare e meno rare, non mancano le problematiche che ruotano attorno al medico e, di conseguenza, al paziente. Secondo Quaglino, “gli snodi principali di criticità clinica sono rappresentati dalla diagnosi e dalla gestione delle terapie nel tempo. La diagnosi deriva da una correlazione clinico-patologica tra i rilievi clinici e il quadro istologico, quindi, se da un lato il dermatologo clinico deve poter considerare il sospetto e, quindi, eseguire la biopsia, dall’altro il patologo, grazie all’impiego di differenti metodiche dall’istologia all’immunoistochimica e biologia molecolare, definisce la diagnosi. La gestione della terapia nel tempo rappresenta la maggiore criticità per il paziente con linfoma cutaneo, per il quale la maggior parte dei pazienti riceve molteplici linee di terapia spesso di limitata attività soprattutto in termini di durata delle risposte.

In quest’ambito le nuove terapie a disposizione, o che verranno individuate dai trial clinici in corso, possono rappresentare un significativo passo avanti”.

In definitiva quali sono le esigenze maggiori che segnalano i pazienti e quali sono le vostre e le loro aspettative? “Le esigenze dei pazienti sono da un lato veder ridurre fino a scomparire le lesioni cutanee, dall’altro poter avere a disposizione terapie efficaci e ben tollerate e, infine, poter avere un beneficio significativo per quanto riguarda la sintomatologia in particolare prurito e, più in generale, la qualità di vita”.

Brescia, la diagnosi precoce è il punto fondamentale per la cura

Alla scoperta del nosocomio di Brescia dove opera l’ambulatorio guidato da Alessandra Tucci, responsabile f.f. UOC Ematologia insieme alla collega Raffaella Sala.

È sicuramente uno dei centri di maggior esperienza nel campo dei linfomi CTCL. Stiamo parlando del presidio ospedaliero di Brescia dove è attivo l’ambulatorio guidato

dalla dott.ssa Alessandra Tucci, responsabile f.f. UOC Ematologia, insieme alla collega Raffaella Sala, dermatologa. L'esperienza sul campo è ovviamente fondamentale in patologie come questa, specie in una struttura ampia come la loro.

"A Brescia - afferma la dott.ssa Tucci - il gruppo di Dermato-Ematologia per la gestione dei linfomi cutanei è attivo dal 2003 e l'istituzione dell'Ambulatorio Interdipartimentale di Dermato-Ematologia è stato formalmente costituito attraverso un documento aziendale redatto il 26 maggio 2008 che ha formalizzato il "Progetto di assistenza multidisciplinare diagnostica e terapeutica del paziente con linfoma primitivo della cute". L'attività del gruppo si è concretizzata con l'istituzione della Visita Congiunta di Dermato-Ematologia che vede l'intervento clinico degli specialisti dermatologo ed ematologo supportati dall'anatomopatologo per la fase diagnostica, dal radioterapista e dall'emotrasfusionista per alcune proposte terapeutiche. Il gruppo mantiene un database costantemente aggiornato, che contiene oltre 500 pazienti, in cui sono raccolti i dati istologici, clinici, il trattamento e l'*outcome*. Ogni anno vengono visti circa 25 nuovi casi di linfoma primitivo cutaneo. La maggior parte prosegue poi il trattamento e il *follow-up* localmente, una parte viene valutata in *second opinion* e prosegue il trattamento nel centro di provenienza".

Ma come arriva il paziente normalmente al vostro centro? "Il paziente viene inviato al centro da altri colleghi del territorio o proviene, spesso di propria iniziativa, anche da altre province o regioni. I pazienti possono essere valutati *in primis* dal dermatologo o dall'ematologo singolarmente, a seconda della via seguita per l'accesso. Definita l'entità della patologia e le necessità terapeutiche e di *follow-up*, i pazienti possono continuare a essere seguiti dalle due figure singolarmente oppure, qualora necessario, in ambulatorio congiunto".

Come opera nel quotidiano l'ambulatorio? "Sono previste sedute che si tengono circa 2/3 volte al mese. Dal punto di vista terapeutico, disponiamo della possibilità di offrire tutte le fototerapie disponibili presso il nostro Centro di Fototerapia (nb-UVB, PUVA, Re-PUVA e UVA1); disponiamo di terapie topiche specifiche e a dispensazione ospedaliera (clorfenamina cloridrato); possiamo proporre terapie farmacologiche sistemiche tradizionali (IFN, retinoidi, MTX o mono/polichemioterapie nei casi più

avanzati) innovative, quali le nuove immunoterapie (anticorpi anti-CD30, anti-CCR4) o terapie ancora in fase di studio nel contesto di protocolli sperimentali (per es. anticorpi anti-KYR o anticorpi bispecifici). Inoltre, abbiamo la possibilità di collaborare con i colleghi dell'Istituto del Radio della nostra azienda che da anni si dedicano al trattamento anche dei linfomi cutanei e che ci consentono di proporre, attraverso valutazioni congiunte, sia la radioterapia tradizionale che la più innovativa TSEB (*Total Skin Electron Beam*), disponibile in pochi centri in Italia. Anche il centro trasfusionale partecipa al team multidisciplinare per la gestione della fotoferesi extracorporea, disponibile per il trattamento di prima linea della sindrome di Sézary".

Tanti i casi e tante le persone da seguire, quindi, ma quali sono le problematiche maggiori che riscontrate nella vostra attività? "Le problematiche che si individuano più comunemente durante l'attività clinica correlata a pazienti affetti da linfomi cutanei a cellule T sono multiple: in primo luogo, la malattia in questione è spesso difficile da diagnosticare sia clinicamente sia istologicamente. Ciò può comportare un ritardo diagnostico che in alcuni casi può influenzare l'aspetto prognostico. Un'altra problematica riguarda il fatto che il linfoma cutaneo sia una patologia seguita da relativamente pochi centri, data l'assenza di ambulatori di II livello sul territorio; questo aspetto può creare non pochi problemi logistici ai pazienti, con effetto sulla *compliance* alla terapia e al *follow-up*. Inoltre, il fatto che questa patologia possa essere caratterizzata da recidive e insorgenza di resistenze alle più comuni terapie, può accrescere le difficoltà di gestione clinica del paziente sia in acuto sia nel lungo termine. Infine, l'importanza di una gestione multidisciplinare dei pazienti affetti da CTCL sta emergendo come aspetto fondamentale dell'approccio a questa patologia".

Quale allora la soluzione ottimale? "La presenza di ambulatori congiunti in cui più specialisti possano valutare contemporaneamente il paziente e la sua patologia sarebbe da implementare presso più centri possibili in modo da venire meglio incontro alle esigenze dei pazienti e semplificare loro l'aspetto gestionale della propria patologia.

Il tema della centralità del paziente resta determinante. Il primo aspetto da

considerare è l'impatto che la diagnosi può avere sui pazienti. Sarebbe, infatti, importante riuscire a comunicare sin da subito la reale ripercussione prognostica della patologia, senza sovraccaricare o sottostimare l'entità, in modo da non creare eccessiva ansia quando non necessaria o sottovalutare un quadro clinico impegnativo. Il paziente si aspetta spiegazioni il più possibile semplici e chiare che consentano di calarsi a pieno nella nuova realtà e di affrontarla il più consapevolmente e serenamente possibile. È da segnalare anche il notevole impatto emotivo di una patologia che, anche nei casi prognosticamente favorevoli *quod vitam*, peggiora significativamente la qualità della vita, per i segni visibili che modificano l'aspetto esteriore della persona influenzando negativamente la vita di relazione".

Al di là degli aspetti pratici, quanto può essere utile l'approccio scientifico e formativo in queste malattie e quanto il confronto con altri Paesi su questo fronte può regalare nuovi strumenti e conoscenze? "L'approccio scientifico è alla base della medicina *evidence-based*; in particolare, essendo questo ramo della dermatologia centrato su patologie oncologiche e, d'altro canto, essendo i linfomi cutanei una patologia di nicchia in ambito ematologico, è importante che la presa in carico del paziente sia suffragata da un tale tipo di approccio, in maniera tale da esser quanto più completi ed efficienti nella gestione di questa patologia. L'apertura al confronto con esperienze di colleghi di altri Paesi è fondamentale per arricchire la propria formazione ed esperienza. Negli anni passati abbiamo collaborato con il GILC (Gruppo Italiano Linfomi Cutanei) e attualmente partecipiamo attivamente ai lavori della Commissione "linfomi cutanei" della FIL (Fondazione Italiana Linfomi), e, come membri EORTC, frequentiamo riunioni e convegni organizzati sia in ambito nazionale, sia internazionale."

Uno sguardo al futuro allora, cosa dobbiamo attenderci o auspicarci dalla ricerca? "Ci auspicchiamo che la ricerca dia vita sia a nuovi strumenti che possano ridurre le tempistiche richieste dalla diagnosi, permettendoci di intervenire con la terapia in stadi sempre più precoci, sia a nuovi scores prognostici che possano identificare, il più precocemente possibile, pazienti a prognosi sfavorevole, eventualmente candidabili a terapie intensive, anche in un'ottica trapiantologica. Sono disponibili e al vaglio nuove opzioni terapeutiche sempre più mirate alle

caratteristiche immunologiche della patologia, allo scopo di agire su *target* molecolari ben specifici con l'obiettivo di minimizzare gli effetti collaterali e migliorare la tollerabilità delle terapie".

Bologna, serve una maggiore conoscenza e consapevolezza di questa malattia

Ce ne parla il professor Alessandro Pileri, alla guida dell'ambulatorio linfomi cutanei.

Al Sant'Orsola di Bologna c'è un ambulatorio che è divenuto un punto di riferimento per tutti i linfomi cutanei, inclusi quelli a cellule T.

Lo guida il professore associato Alessandro Pileri che si dice molto soddisfatto anche di questa nostra iniziativa che punta ad aumentare la consapevolezza su questa patologia. Il professor Pileri parte da una considerazione fondamentale, prima di parlare del suo centro, e cioè che "il confronto fra clinici sulla tematica è fondamentale per il miglioramento della conoscenza dei CTCL. Da qui il passo alle problematiche della malattia è breve e cioè il vero punto di svolta resta "la diagnosi precoce della malattia".

È importante vedere anche come lavora il Sant'Orsola sui linfomi cutanei. "A questo ambulatorio sui linfomi cutanei accedono pazienti con sospetto clinico e/o diagnosi già accertata di linfoma primitivo della cute. Il paziente viene inviato dai colleghi del territorio o della clinica con diagnosi/sospetto di malattia, viene seguito sul versante dermatologico ed inviato per l'approccio ematologico alla UO di Ematologia". Inoltre, possono afferire anche persone ricoverate presso Day Hospital e/o reparti di altre strutture all'interno del Policlinico oppure provenienti dal Day Hospital della UO di Ematologia. In aggiunta, è garantito 1 posto alla settimana per pazienti visitati dai colleghi ematologi, con necessità di controlli di natura dermatologica. Quindi, nel corso della visita, se ritenuto opportuno verranno effettuate altre procedure diagnostiche (biopsia della cute per successivo esame istologico) e richiesti esami di *staging* (che variano a seconda del tipo di patologia in esame). Possono essere richiesti esami ematici in previsione di terapie sistemiche e la prescrizione di farmaci mutuabili in fascia A, H o che necessitano di apposito piano terapeutico. Al termine

della visita si provvederà a prenotare una visita di controllo. In caso di sospetto di malattia sistematica, o che necessiti di protocolli chemioterapici, verrà prenotata una visita presso la UO di Ematologia. Alcuni linfomi cutanei sono trattabili con approccio foto-terapico. In caso di necessità, durante la visita si procederà a prenotare le sedute di foto-terapia (PUVA-terapia o UVB nb), la cui frequenza può variare dalle 2 alle 3 volte alla settimana, con durata media di 3-4 cicli di foto-terapia. In caso di prescrizione di PUVA-terapia, è possibile richiedere accertamenti ematici con cadenza definita al fine di monitorare parametri emato-biochimici.

Se questo è il presente, cosa possiamo e dobbiamo attenderci per il futuro secondo Pileri? Non ha dubbi: "Un aumento della conoscenza della patogenesi e della terapia della malattia. Anche perché questo aiuterebbe le persone a sentirsi sempre più al centro e sentirsi seguite in un adeguato contesto clinico". Non è poco...

Napoli, il futuro è nella terapia mirata

A colloquio con Paola Vitiello, Responsabile dell'ambulatorio linfomi cutanei dell'AOU Vanvitelli della Clinica Dermatologica guidata dal professor Giuseppe Argenziano.

A Napoli c'è uno dei maggiori centri dedicati alla diagnosi e alla cura dei CTCL. Alla guida c'è Giuseppe Argenziano, Professore Ordinario e Direttore della Clinica Dermatologica dell'Università della Campania, Luigi Vanvitelli, che si è detto ben disposto a rispondere a qualche nostra domanda affidandoci all'attenzione della dott.ssa Paola Vitiello, Responsabile dell'ambulatorio linfomi cutanei dell'AOU Vanvitelli.

A Napoli, il centro rappresenta un punto di riferimento per i malati di questa patologia. Come afferma Paola, infatti, "il nostro centro segue il paziente inviato dagli specialisti territoriali o sottopostosi a visita presso i nostri ambulatori con la stretta collaborazione di un team di esperti anatomopatologi ed ematologi *in primis* a cui si affiancano radioterapisti medici trasfusionali e chirurghi dedicati".

Ovviamente c'è ancora molto da fare e non mancano le problematiche per i medici che operano nel centro. *In primis*, insieme "la rarità della malattia e la sua difficile

identificazione clinico-patologica", quindi, "l'assenza di farmaci che garantiscano la guarigione insieme alla ridotta conoscenza medica che se ne ha" e infine "lo scarso numero di centri di riferimento territoriale, rappresentano le principali criticità gestionali dei linfomi T della cute".

L'auspicio è che almeno una di queste carenze nel tempo si affievolisca soprattutto in quanto i pazienti e i loro familiari, pur confidando sempre nella "guarigione", si accontenterebbero almeno del "miglioramento della qualità di vita con la possibilità di non doversi più sottoporre a controlli periodici, cosa che denota il peso delle terapie ospedaliere che comportano perdita di ore lavorative, dispendio economico e necessità di accompagnatori nonché la mancanza di centri di riferimento vicini". Non è cosa da poco in fondo.

Dalla ricerca allora anche da Napoli parte la speranza che si arrivi quanto prima "a identificare i meccanismi eziopatogenetici responsabili della insorgenza dei linfomi cutanei per poter creare delle terapie mirate alla cura e guarigione definitiva della malattia. Inoltre, ci si attende la possibilità di identificare *marker* di predittività di risposta farmacologica".

Paola Vitiello, infine, afferma anche lei come "nell'ambito dei linfomi cutanei un approccio scientifico sia basilare, pertanto, non si può prescindere dalla necessaria formazione e relativi aggiornamenti, in un percorso di continuità di apprendimento e scambio di conoscenze acquisite, soprattutto con i colleghi di altri Paesi".

CAPITOLO II

Storie di pazienti e familiari

Salvatore, una malattia con forti implicazioni psicologiche oltre che fisiche

La storia di Salvatore inizia all'età di 56 anni, con la comparsa di alcune macchie rossastre agli arti superiori, che tendono a migliorare e ridursi nel periodo estivo. Col tempo le macchie aumentano di numero interessando anche altre parti del corpo come spalle, schiena e arti inferiori. Negli anni a Salvatore vengono diagnosticate patologie di diversa natura, come allergia agli agrumi o dermatite superficiale spongiosa psoriasiforme da possibile causa esterna.

Il 2011 è l'anno della svolta. I risultati ottenuti con le terapie prescritte fino a quel momento sono considerati scarsi. Il corpo presenta eruzioni cutanee, alcune con fuoriuscita di liquido, con associato prurito fastidioso e senso di bruciore, come se la pelle fosse a contatto con fonti di calore, racconta Salvatore. Così, solo alla fine del 2011 si procede con una biopsia cutanea e, dopo anni di odissea come definita dallo stesso Salvatore, arriva la diagnosi di micosi fungoide.

"Le conseguenze di una diagnosi di questo tipo diventano oltremodo pesanti a livello fisico. Le lesioni sono dolorose e si verificano spesso in parti del corpo maggiormente utilizzate per le normali attività quotidiane. Inoltre, la malattia porta con sé anche un enorme carico emotivo e psicologico, motivo per il quale mi sono rivolto a uno psicologo.

Nonostante la malattia cerco di portare avanti le mie attività. Ricordo con emozione quella volta in cui, insieme all'associazione LinfoVita, abbiamo organizzato una visita al vecchio borgo di Branca Leone e all'ospedale delle tartarughe marine Caretta Caretta, alla quale hanno preso parte più di 80 persone. Quel giorno avevo una lesione alla coscia, ma la forza di volontà è stata più forte e questo mi ha permesso di portare a termine la giornata senza risparmiarmi.

Ho imparato a convivere con la mia malattia e mi sento fortunato perché vivere in un posto di mare mi consente di stare esposto al sole dalla primavera all'autunno per trovare sollievo.

Io sono sempre stata una persona attiva, ma a seguito della malattia ho passato mesi sul divano senza avere le forze di alzarmi o di sollevare il mio nipotino di pochi mesi. Non è stato facile per i miei cari capire come starmi accanto, si sentivano impotenti di fronte alla malattia. Mia moglie non sapeva come aiutarmi e mi chiedeva 'Cosa posso fare che non faccio già?'.

Quando ho ricevuto la diagnosi ero già pensionato, quindi, la malattia non ha avuto conseguenze sul mio lavoro. E nella vita sociale non mi sono mai sentito discriminato, anche perché discriminare chi soffre sarebbe da ignoranti. Inoltre, l'associazione LinfoVita mi ha permesso di conoscere persone che affrontano le stesse problematiche e di condividere con loro esperienze, trovando in questo un forte sostegno morale.

Il futuro? Personalmente ho imparato nel tempo a trovare il mio equilibrio e ad autogestirmi anche nella malattia. Ora vorrei solo un po' di serenità, continuare ad imparare, conoscere e aiutare altri".

Un medico si scopre malato, impatto... devastante

Il secondo racconto è quello di un medico, divenuto a sua volta paziente nel dicembre 2016, a 49 anni, quando riceve la diagnosi di micosi fungoide variante follicolotropa. Intorno a giugno di quell'anno, infatti, inizia ad accorgersi di alcune lesioni cutanee che migliorano con l'estate per poi ricomparire a settembre. Lavorare in ambiente ospedaliero ha permesso di accelerare le tempistiche e la diagnosi arriva così, a seguito dell'esecuzione di una biopsia cutanea, dopo "soli" sei mesi.

"Il primo impatto con la malattia è stato forte e devastante. Il sentimento dominante è stata la paura: della malattia, della sopravvivenza e di non poter vedere crescere mia figlia che al momento della diagnosi aveva 8 anni. Ad ogni modo, per cercare di condurre una vita il più possibile vicina alla normalità ho continuato sempre a lavorare, a parte qualche breve periodo in cui il malessere non me lo permetteva. Per quanto possibile ho cercato di tutelare la mia famiglia. Mia madre era anziana e ho preferito non parlarle della mia malattia per evitarle ulteriore sofferenza. Ne era a conoscenza solo una cerchia ristretta di persone, inclusa naturalmente mia moglie. Ed anche per loro l'impatto è stato devastante, soprattutto per l'incertezza che una diagnosi di questo tipo porta con sé.

Con una malattia di questo tipo si ha un evidente deturpamento dell'aspetto fisico. A volte le lesioni si presentano in zone meno esposte, a volte, invece, interessano parti del corpo ben visibili. Quando, ad esempio, le lesioni colpiscono il volto si crea una sensazione di imbarazzo, amplificata dal fatto di essere giornalmente a contatto con pazienti che potrebbero pensare a una malattia contagiosa. Questo non avviene con i miei colleghi che sono pienamente consapevoli della situazione. La stessa situazione di imbarazzo si verifica, ad esempio, quando vado al mare, in quanto le lesioni sono inevitabilmente più esposte. Anche se a un certo punto riesco a razionalizzare, il primo impatto è forte.

Il mio futuro è incerto, quindi, vivo alla giornata. Cocco di sfruttare al meglio i periodi di maggiore benessere e mi informo costantemente confidando nei progressi della ricerca sulle nuove terapie".

Maria Grazia, tre anni per scoprire di che malattia soffrisse

La storia di Maria Grazia ha inizio nell'estate del 2018, quando si accorge di una macchia sulla fronte. Inizialmente non le dà tanto peso, ma dopo qualche mese compare anche il prurito. Si rivolge al medico e le viene prescritta una terapia per eczema. Ma nel frattempo le macchie sul corpo aumentano e, a seguito di analisi più approfondite, le viene diagnosticata una connettivite indifferenziata, per la quale Maria Grazia inizia una nuova cura. E si arriva così al 2021, dopo quasi tre anni dalla prima comparsa, anno in cui finalmente viene eseguita una biopsia cutanea che tuttavia da esito negativo. La biopsia viene ripetuta dopo circa tre mesi, nel settembre 2021, ed è il momento in cui Maria Grazia riceve la diagnosi finale di "micosi fungoide".

"Mi sforzo di condurre una vita normale - racconta - come quella che facevo prima della malattia, ma a un certo punto mi rendo conto di avere dei limiti e di dovermi fermare, e questo mi crea ansia e mi innervosisce. Ad esempio, ho paura a uscire di casa da sola perché temo di sentirmi male mentre sono fuori.

Mio marito e mia figlia sono le persone che mi stanno più vicino. Dal momento che io non guido, mio marito mi accompagna a tutti gli appuntamenti e le visite mediche e questo significa impegnare molto del suo tempo. Altri parenti ed amici si sono resi disponibili a darmi una mano, ma io tendo a non chiedere il loro aiuto.

Sul lavoro, comunque, non mi sono mai sentita discriminata. All'inizio però ero molto spaesata nel rapporto con gli altri a causa del mio aspetto. Era il periodo della pandemia da Covid-19 e ammetto che dover indossare la mascherina ha giocato a mio favore in quanto permetteva in parte di 'nascondermi'. Il problema è sorto d'estate. Mi sentivo a disagio e, quindi, nonostante il caldo, indossavo pantaloni e magliette a maniche lunghe. Lo facevo anche per far vedere agli altri la parte di me che non fosse quella legata alla malattia. Ad un certo punto però è cambiato qualcosa che mi ha portato a dire 'Basta, non ce la faccio più'. Ho iniziato gradualmente a superare questa difficoltà, a fare il bagno in mare, a indossare le maniche corte. La convivenza con la mia malattia è migliorata. Ma quando guardo anche solo la semplice fototessera scattata 4/5 anni fa, vedermi completamente pulita senza alcuna macchia fa sempre un certo effetto.

Il futuro? Mi auguro di vivere a lungo e di essere di sostegno a mia figlia e non di impedimento. Un ammalato può pregiudicare la vita di una ragazza. Io ho accudito mia madre malata e vorrei che mia figlia non passasse quello che ho passato io. Il mio pensiero è rivolto, quindi, alla mia famiglia e naturalmente anche a me stessa perché se ci sono io, ci sono anche per gli altri".

Il racconto di un paziente "anonimo" con linfoma cutaneo a cellule T (micosi fungoide)

(grazie al contributo dei dottori Stefano Caccavale, Vittorio Tancredi, Paola Vitiello, Giuseppe Argenziano - Unità di Dermatologia, Dipartimento di Salute Mentale e Fisica e Medicina Preventiva, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli).

"La prima volta che entrai nella cabina della fototerapia fu il momento in cui realizzai. Lo spazio angusto, le lampade che mi fissavano, la mia nudità, misero all'angolo la verità. Ero malato. La mia malattia aveva un nome strano che mai avevo sentito: micosi fungoide. Che nome buffo! Appena il tempo di constatare come i medici potessero scegliere dei nomi tanto strani per le loro patologie, la dottoressa mi riportò alla realtà come una sveglia. 'È una forma di linfoma'. La parola linfoma non mi era nuova. Poco ne sapevo e poco ne so tuttora, ma un futuro di sventura sembrava porsi davanti a me. 'Non è grave' disse la dottoressa. Fu sufficiente. Due parole bastarono per chiudere la pratica nel mio cervello. Come una centralina

elettrica che chiude i battenti e priva di corrente una città intera, così, via via la mia concentrazione andava scemando lasciando un *black out* dentro di me. Ora lì dentro, in quella piccola cabina, i pensieri che avevo accuratamente nascosto nei più remoti meandri della mente cominciarono a sbocciare come margherite al sole. 'Un paio di macchie sulla pelle possono portare via tutto questo tempo?' mi chiesi. Ma alla noia seguì rapidamente la paura. Paura di morire, del dolore, di perdita. Paura di tutto quello che non conoscevo. Il referto dell'esame istologico mi sembrava un manoscritto antico e tutto sembrava incerto. L'incertezza di quello che mi aspettava fu uno dei più grandi fardelli di quel periodo. Le sedute continuavano, così come le visite di controllo. E ogni volta che entravo in quella cabina mi sembrava di fare una seduta di psicoterapia, ma medico e paziente erano la stessa persona. All'inizio pensavo che le macchie fossero solo un fastidio estetico, una di quelle allergie di cui l'uomo moderno sembra soffrire spesso. Poi fu il prurito che mi prendeva a parossismi e che mi faceva dannare, a convincermi a vedere un medico. E poi le visite in ospedale, tanti camici bianchi che mi giravano attorno, la biopsia, ma fino a quando non mi trovai solo nella cabina della fototerapia mi sentivo sano. Eppure è strano, presi coscienza della mia patologia quando paradossalmente la stavo trattando e allontanando da me. E poi provai vergogna. Mi vergognavo di essere malato, debole e mi sentivo uno scarto della società. Forse era la punizione divina per qualche peccato? Forse meritavo quello che stavo vivendo? La mia sofferenza era giusta?

Tutti questi dubbi mi accompagnarono ancora per diversi mesi quando, a poco a poco, accettai che la malattia non solo è parte della vita, ma racchiude in se stessa una metafora. Probabilmente fu la terapia, ma questa nuova consapevolezza mi diede una forza che prima non avevo. Lentamente sentivo che il film della mia vita si riavvolgeva al contrario, dalla fine all'inizio e mi sentivo rinascere, via via che le macchie scomparivano, vedevo le cose con nuovi occhi e rinnovati valori... e che belle le passeggiate sul lungomare di Napoli e uscire con i miei cari e portare il cane fuori e le cene tra gli amici, i litigi con mia suocera, le parole con i figli, la spesa al supermercato e, ancora, una partita in televisione, alzarsi tutti i giorni e vedere che la mattina arriva sempre".

CAPITOLO III

L'Associazionismo, storia e presenza fattiva. Linfovita

Linfovita, mettere il paziente al centro

Intervista alla Presidente Caterina Stelitano

Anche per i linfomi cutanei a cellule T, come per tante altre patologie rare, diventa fondamentale il ruolo delle associazioni pazienti. A loro, infatti, si deve il compito di intercettare i desiderata di malati e familiari, cercando non solo di fornire aiuto e assistenza, ma anche di farsi carico delle loro esigenze, aspettative, speranze. E per il linfoma CTCL Caterina Stelitano, Presidente Linfovita, rappresenta un punto di riferimento importante. A lei, quindi, abbiamo rivolto qualche domanda per presentarci l'Associazione che presiede, le sue attività, i suoi numeri, le sue iniziative.

Come nasce l'Associazione e come opera? Quanti pazienti avete?

L'Associazione Linfovita nasce dal desiderio di essere più vicini ai pazienti. L'idea iniziale era quella di fare qualcosa che rispondesse ai loro bisogni, andando oltre la malattia e le cure. A seguito di una personale esperienza di malattia unitamente alla spinta e spirito solidale dei pazienti in cura per linfoma, Linfovita si concretizza e nasce a Reggio Calabria nel luglio 2013.

L'Associazione si pone come obiettivo principale quello di prendersi cura della persona e non solo del paziente, stimolando la condivisione di iniziative ed esperienze ed essendo una guida per meglio comprendere la diagnosi e la malattia attraverso informazioni semplici e facilmente comprensibili.

Attualmente quasi un migliaio di pazienti afferiscono alla nostra Associazione quale punto di riferimento durante e dopo la malattia. Il loro coinvolgimento attivo rappresenta il carattere distintivo dell'associazione che dona forza, valore e innovazione.

Nel gennaio 2015 Linfovita diventa Associazione nazionale e questo ha permesso

di ampliare le iniziative e coinvolgere un numero sempre maggiore di pazienti, familiari, sostenitori ed ematologi italiani che lavorano in sinergia con l'obiettivo comune di migliorare i servizi per il paziente.

Quali sono le problematiche maggiori che riscontrate nella vostra attività?

Non parlerei di problematiche, ma piuttosto di sfide. Sicuramente una di queste è quella di trovare sempre il modo migliore di essere vicini ai pazienti e ai loro familiari, offrendo servizi che soddisfino le loro reali esigenze e garantendo loro continuità e presenza costante. Questo richiede impegno, tempo, la disponibilità di tanti volontari e anche risorse economiche. Per una associazione non lucrativa come LinfoVita, le risorse economiche sono rappresentate principalmente dai contributi liberali, dal 5x1000, dalle quote associative e dai fondi pervenuti a seguito di campagne di raccolta.

Paziente al centro: cosa fare per raggiungere questo obiettivo?

Da qualche anno è sempre più in uso il termine inglese "*patient engagement*" che vuol dire letteralmente "coinvolgimento del paziente"; nello specifico, con esso si intende la partecipazione attiva del paziente al suo percorso di cura.

È sorta la necessità di riconsiderare il rapporto medico-paziente, al fine di rendere il malato protagonista della sua storia e del processo decisionale durante tutto il percorso di cura. Diversi studi hanno, infatti, dimostrato l'impatto positivo delle scelte condivise tra medico e paziente sulla qualità di tale percorso e, quindi, sulla salute generale.

Il coinvolgimento del paziente, tuttavia, non avviene sempre in modo semplice e immediato. Raggiungere questo obiettivo richiede un lavoro costante su più fronti. Innanzitutto, richiede da parte del paziente un'informazione adeguata e conoscenza attiva riguardo il proprio stato di salute, gli esami e le cure alle quali viene sottoposto. Attraverso la realizzazione del sito informativo, lo sviluppo di opuscoli informativi, news periodiche e incontri, LinfoVita si sforza di offrire informazioni ad ampio spettro sui linfomi e sui progressi terapeutici compiuti dalla ricerca, così da rispondere alle domande di diversa natura che possono sorgere nel malato.

Inoltre, ogni paziente è diverso e lo stesso approccio potrebbe non essere

adatto a tutti. Esiste, infatti, una certa variabilità nel coinvolgimento dei pazienti nell'assistenza sanitaria, dovuta a svariate ragioni organizzative e a fattori quali valori culturali, alfabetizzazione sanitaria, motivazione personale, condizioni fisiche generali del paziente. Gli incontri del progetto "Un medico per amico", organizzati dalla nostra Associazione, hanno anche questo obiettivo: dare risalto alla centralità e specificità del paziente e favorire l'alleanza terapeutica tra medico e paziente stesso, basata sulla fiducia, sull'ascolto e sull'impegno reciproco.

Infine, un altro modo in cui LinfoVita cerca di raggiungere questo obiettivo è la realizzazione di periodici eventi culturali e spettacoli durante i quali il paziente è il protagonista indiscusso. Tra questi, solo per citarne alcuni, la LinfoCorrida, uno spettacolo in cui i pazienti si esibiscono in specialità come canto, ballo e recitazione; oppure corsi di fotografia e pittura culminanti in mostre dove pazienti e familiari espongono i propri lavori.

Le associazioni nel corso degli anni sono cambiate ed hanno acquisito un ruolo sempre più importante anche negli aspetti decisori delle malattie. Che ne pensa?

Più che le associazioni direi che il paziente stesso ha acquisito un ruolo sempre più importante negli aspetti decisori delle malattie, come già accennato nel punto precedente. La medicina è sempre più orientata all'ascolto della voce del paziente con l'intento di apportare un contributo significativo nell'assistenza e nella cura. Le associazioni, che sono comunque comunque costantemente affiancate da staff medico, operano per far sì che questo avvenga e che i diritti e gli interessi del paziente siano tutelati.

Cosa dobbiamo e possiamo attenderci dalla ricerca ora e nel prossimo futuro per questa patologia?

La ricerca è costantemente orientata a una migliore efficacia terapeutica. Sono tanti gli studi in corso volti a testare nuovi farmaci per il trattamento del linfoma cutaneo a cellule T. Bisogna però considerare che le criticità maggiori che ci si trova ad affrontare e che emergono dai racconti di tutti i pazienti con questa diagnosi sono il ritardo diagnostico e la scarsa qualità di vita.

Esistono diverse tipologie di linfoma cutaneo a cellule T, tutte particolarmente rare,

e questo rende spesso difficile la diagnosi, rendendo anche necessarie biopsie ripetute per un corretto studio istologico e per arrivare a una diagnosi definitiva ed accurata. Da diversi studi internazionali è emerso che il tempo medio che intercorre tra la comparsa delle lesioni e la diagnosi definitiva è di circa 36 mesi. Sicuramente, dunque, una delle maggiori aspettative della ricerca è quella di ridurre al minimo il ritardo diagnostico e avviare il paziente al trattamento adeguato il prima possibile. Inoltre, il linfoma cutaneo a cellule T si manifesta con eruzioni cutanee associate a prurito anche grave, linfonodi ingrossati, placche epidermiche e formazioni tumorali. Dolore, affaticamento, tendenza a grattare le zone cutanee interessate e, più in generale, prurito sono alcuni dei sintomi più frequentemente riportati dai pazienti con questa diagnosi. Ciò ha un impatto considerevole sulla qualità di vita, con conseguenze sia a livello sociale sia emotivo. Pertanto, un altro importante obiettivo della ricerca è proprio quello di migliorare la qualità di vita dei pazienti che ricevono questa diagnosi.

CAPITOLO IV

OMAR, il mondo delle malattie rare e il linfoma CTCL

di Enrico Orzes, Osservatorio Malattie Rare

Dal 2010, anno della sua fondazione, l'Osservatorio Malattie Rare ha profuso un costante e robusto impegno nell'opera di sensibilizzazione nei confronti delle malattie e dei tumori rari, ponendosi come obiettivo principale la produzione di informazioni scientificamente attendibili e facilmente comprensibili per tutti i lettori che, in larga parte, sono rappresentati da pazienti bisognosi di aggiornamenti e precisazioni sulle più recenti novità scientifiche riguardanti la loro patologia o da *caregiver* in cerca di informazioni per migliorare la qualità di vita dei loro cari.

In tutti questi anni il duro lavoro svolto accanto alle associazioni dei pazienti, nonché ai medici e ricercatori scientifici, ha portato al taglio di traguardi di enorme valore sociale e culturale, come l'approvazione della Legge n. 167 del 19 agosto 2016 sullo *screening* neonatale, con la quale si garantisce la prevenzione delle malattie metaboliche ereditarie, attraverso l'inserimento nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) degli *screening* neonatali obbligatori o l'entrata in vigore della Legge n. 175 del 10 novembre 2021, conosciuta come Testo Unico sulle malattie rare, a cui ha fatto seguito l'aggiornamento del Piano Nazionale delle Malattie Rare (PNMR) 2023-2026 da parte della Direzione Generale della Programmazione del Ministero della Salute.

Queste due pietre miliari della legislazione italiana - per il raggiungimento delle quali l'opera dell'Osservatorio Malattie Rare ha esercitato un significato non trascurabile - portano al centro dell'interesse le malattie rare, confermando la rilevanza di una tematica che oggi interessa milioni di persone e puntando così a ottenere diagnosi più precoci, tempi e percorsi di accesso rapidi alle terapie e una presa in carico assistenziale di elevata qualità su tutto il territorio nazionale.

Se negli anni l'opera di sensibilizzazione sulle malattie rare ha contribuito a

raggiungere e consolidare questi obiettivi, lo stesso non si può dire per i tumori rari: tra i primi interventi su questo tema emerge con prepotenza l'istituzione di una Rete Nazionale dei Tumori Rari (RNTR), definita nell'intesa Stato-Regioni del 21 settembre 2017 e il cui coordinamento è stato affidato a due rappresentanti di AGENAS, due rappresentanti del Ministero della Salute, due rappresentanti delle Regioni, tre esperti, uno per ciascuna famiglia di tumori individuata (tumori solidi dell'adulto, neoplasie onco-ematologiche e tumori pediatrici), due rappresentanti delle Associazioni pazienti in ambito oncologico e un esperto in malattie rare designato dalle Regioni. A questo primo intervento normativo ha fatto seguito l'approvazione della Legge n. 29 del 22 marzo 2019 per l'istituzione e la disciplina della Rete nazionale dei registri dei tumori e dei sistemi di sorveglianza e del referto epidemiologico per il controllo sanitario della popolazione. L'obiettivo cardine di questi interventi di legge era quello di incentivare la creazione di percorsi diagnostico-terapeutico assistenziali (i cosiddetti PDTA) con cui collegare i centri di riferimento sul territorio e rendere sempre più efficiente la programmazione sanitaria e la presa in carico dei malati oncologici.

Purtroppo, la Rete Nazionale dei Tumori Rari ha incontrato diversi ostacoli che ne stanno rallentando l'attuazione, ribadendo la necessità di adottare iniziative volte a favorirne la messa in opera attraverso la progettazione e l'implementazione di quei PDTA che si confermano essere un elemento chiave per la formulazione di diagnosi tempestive e un celere accesso ai trattamenti.

L'Osservatorio Malattie Rare non ha mai smesso di interessarsi alle problematiche che gravano sulla nascita della Rete Nazionale dei Tumori Rari creando - come dimostra anche la presentazione del Quaderno "Tumori Rari: quale futuro per la Rete" - occasioni di discussione e confronto tra i protagonisti e gli attuatori di questo elaborato processo. "Occorre immaginare che la Rete dei Tumori Rari abbia punti di contatto con la rete nazionale tumori e con la rete delle malattie rare, perché per ragioni diverse condivide con l'una e con l'altra alcuni aspetti essenziali: la natura tumorale del problema e la rarità; il che può creare sinergie con l'una o con l'altra rete, senza però potersi mai assimilare del tutto all'una e all'altra". Con queste parole la Senatrice Paola Binetti, già Presidente dell'Intergruppo Parlamentare per le Malattie Rare-XII Commissione Senato della Repubblica, "Igiene e Sanità", aveva

definito la Rete, focalizzandosi sui punti di contatto con le malattie rare da cui però i tumori rari prendono le distanze già a partire dalla definizione.

Infatti, se il criterio per definire una malattia rara è quello della prevalenza - in Europa la soglia per le malattie rare è fissata allo 0,05% della popolazione, cioè 5 casi su 10.000 persone - per i tumori rari ci si affida al criterio dell'incidenza: un tumore è raro se ha una soglia di incidenza di 6 casi su 100.000. Ciò che, apparentemente, ha un significato solo statistico riflette in realtà una differenza ben più profonda. Difatti, la prevalenza riflette il numero di casi di una malattia in un dato momento all'interno di una specifica popolazione ed è, pertanto, adatta all'inquadramento delle malattie rare che, spesso, hanno un andamento cronico; al contrario, l'incidenza che esprime il numero di nuovi casi di una condizione in una popolazione è più adatta a descrivere i tumori per i quali l'accesso alle terapie è unico e definito: un intervento terapeutico a cui segue eventualmente una chemioterapia o una radioterapia. La quantità di risorse richiesta per i tumori è, quindi, legata a specifici interventi in specifici intervalli di tempo.

L'applicazione di tale soglia ha portato alla definizione di una lista di 198 tumori rari - le malattie rare conosciute e diagnosticate sfiorano l'incredibile numero di circa 10.000 - che, nel loro complesso, rappresentano quasi un quarto di tutte le nuove diagnosi di tumore, interessando approssimativamente 5 milioni di persone in Europa e 900 mila in Italia. Sebbene per molti anni l'attenzione sia stata rivolta a forme tumorali a maggior diffusione - come il cancro della prostata, del colon-retto, del polmone o della mammella - si è iniziato a comprendere che la fetta di persone affette da un tumore classificato come raro è, in realtà, molto ampia: globalmente, tutte le forme rare interessano molte persone e sollevano alcune problematiche che meritano attenta considerazione.

Da una parte, infatti, la ridotta incidenza delle singole entità costituisce un limite all'esperienza e alla conoscenza che i medici hanno di questi tumori, dall'altra rende difficile incanalare i pazienti entro percorsi specifici. Pertanto, i malati e le loro famiglie si trovano a dover fare i conti con ritardi diagnostici importanti che si traducono in accessi terapeutici dilazionati o addirittura trattamenti inadeguati. Inoltre, preso a sé il basso numero di pazienti non facilita le sperimentazioni cliniche per una data forma tumorale, contribuendo a fare della ricerca in questo settore una dura sfida da vincere.

Tra tutti i tumori rari il linfoma cutaneo a cellule T può essere considerato un valido esempio delle barriere che rendono meno lineare il percorso dei pazienti. I linfomi cutanei delle cellule T rappresentano un ampio gruppo di disordini proliferativi nel quale sono comprese entità patologiche con caratteristiche cliniche tra loro diverse: su tutte, la micosi fungoide, che arriva a rappresentare fino al 60%⁽¹⁾ di tutte queste forme cutanee, e la sindrome di Sézary. La presentazione clinica è il primo scoglio dal momento che l'inquadramento varia da una forma all'altra; in molti casi la malattia si presenta con delle chiazze iniziali o delle eruzioni cutanee difficili da classificare successivamente, la lesione evolve e si trasforma in una placca per poi coinvolgere ampie zone della superficie cutanea. Nella prima fase, la micosi fungoide può assomigliare a condizioni cliniche come l'eczema, la psoriasi o il *lichen planus* e ciò rende ostico identificarla correttamente; spesso si manifesta come una lesione eritematosa squamosa a bordi rotondeggianti policiclici localizzata nell'area dei glutei e delle cosce e nella regione lombo-sacrale. La diagnosi dermatologica è, dunque, fondamentale per un corretto approccio ai pazienti con linfoma cutaneo a cellule T ma, purtroppo, studi di letteratura hanno dimostrato che i tempi necessari per una conferma diagnostica arrivano a essere anche di diversi anni.

Da ciò scaturisce la necessità di conoscere e far conoscere la malattia in maniera tale che, al minimo sospetto, i pazienti possano essere rapidamente indirizzati agli specialisti di secondo e terzo livello presso i centri di riferimento sul territorio dove si eseguono esami diagnostici di tipo istologico (a volte ne serve più di uno) con cui confermare la presenza della malattia. La diagnosi dermatologica è, dunque, fondamentale per un corretto approccio ai pazienti con linfoma cutaneo a cellule T e occorre fare in modo che possa essere raggiunta presto e senza lunghe attese che potrebbero compromettere il successivo *iter* terapeutico.

Nelle sue due principali forme, il linfoma cutaneo a cellule T serve dunque a sottolineare la necessità di mettere a punto percorsi diagnostico-terapeutico specialistici che, a cominciare dal medico di medicina generale, giungano agli esperti nei centri di riferimento. È fondamentale non solo aumentare la consapevolezza nella popolazione generale di cosa sia questa malattia, promuovendo iniziative per ribadire l'importanza di non trascurare eventuali macchie sospette e rivolgersi per tempo al medico, ma anche tessere relazioni con i medici di medicina generale, figure chiave poiché incontrano più frequentemente i pazienti, rinforzando così

la base culturale relativa a questo tipo di patologia e impegnandosi a creare la cultura del "sospetto clinico". In maniera parallela occorre far conoscere la rete dei centri dislocati sul territorio dove si esegue una corretta presa in carico dei malati: presso diverse strutture specializzate sono attivi ambulatori multidisciplinari nei quali l'interazione tra il dermatologo e l'ematologo (indispensabile nelle forme più avanzate di malattia) si arricchisce del confronto con il radioterapista, l'anatomopatologo, il radiologo e il medico di medicina trasfusionale, costituendo un esempio virtuoso di lotta al tumore.

Inoltre, il trattamento della micosi fungoide o della sindrome di Sézary può differire comunque: nel primo caso, quando la malattia è in fase iniziale si fa ricorso a corticosteroidi da applicare sulla cute, alla fototerapia o alla radioterapia, mentre nelle fasi avanzate e nella sindrome di Sézary c'è l'indicazione all'uso di terapie più aggressive o farmaci specifici come gli anticorpi monoclonali di ultima generazione già disponibili anche in Italia. A volte è necessario il trapianto di midollo.

Il linfoma cutaneo a cellule T è, dunque, una patologia complessa che esige un'adeguata presa in carico all'interno di un team multidisciplinare, non solamente per quel che riguarda l'erogazione della terapia, ma anche per la formulazione di una diagnosi differenziale accurata nei confronti delle molte forme di eczema o della psoriasi. L'obiettivo di una solida campagna di sensibilizzazione sulla patologia deve essere integrato dalla nascita di ambulatori plurispecialistici diffusi sul territorio, ben collegati con gli esperti dei centri di riferimento ai quali possano giungere i pazienti. Tali esigenze, espresse anche dalla comunità dei pazienti, per quanto dirette alla specifica problematica del linfoma cutaneo a cellule T sono il riflesso di un bisogno condiviso per la gran parte dei tumori rari verso cui serve adottare un approccio specifico e mirato, mediante cui è possibile individuare presto la malattia e rallentarne (o addirittura fermarne in maniera definitiva) l'avanzata.



NOTA DELL'AUTORE

Sono due i motivi che mi hanno portato a proporre, e poi realizzare, questo progetto sul linfoma cutaneo a cellule T.

Sin da piccolo ho avuto a che fare con malattie legate al cancro. Mio padre è morto quando avevo 8 anni per un tumore ai polmoni che poi si era diffuso nel resto del corpo. Parliamo di fine anni Sessanta, a quei tempi non c'erano cure particolarmente efficaci. E forse non ce ne sono nemmeno ora. La radioterapia e la chemioterapia cui si sottopose lo debilitarono tantissimo, così come anche la decisione iniziale di intervenire chirurgicamente per togliere l'organo malato. Tutto inutile. In me rimase solo il ricordo di un padre che a 48 anni sembrava un vecchio, che ogni istante respirava con un lamento e che si è spento come una candela in ospedale.

Ma non solo lui purtroppo fu colpito da questo male nella mia famiglia. Mio nonno materno perse la vita a seguito di un cancro allo stomaco, mio zio fu stroncato anche lui molto giovane da una cirrosi epatica devastante. Così come anche la sorella di mia madre, anni dopo, subì mesi di dolore devastante per un tumore alle ossa.

Questa "familiarità" con il cancro mi ha portato negli anni a esorcizzarne anche il nome, il parlarne mi è sempre sembrato il modo giusto, anzi migliore per combatterlo.

Così come sono stato toccato dal mondo delle malattie rare, sono nato con l'osteogenesi imperfetta, patologia che colpisce soprattutto le ossa e questa affezione l'ho poi trasmessa a mia figlia che è in cura ormai da anni e per fortuna sta bene.

Il binomio tumore/malattie rare mi ha così spinto da giornalista verso patologie

non molto conosciute che pure hanno conseguenze importanti per chi le vive tutti i giorni sulla propria pelle e per i familiari che gli stanno attorno. Da giornalista so che il modo migliore per affrontare le cose è conoscerle. E un paziente informato è sicuramente un paziente più forte.

Lo dimostrano, ad esempio, alcune storie raccolte in questo libro, così come i racconti di alcuni medici che curano direttamente il linfoma cutaneo a cellule T.

Qualcuno ama definirlo un libro bianco, ma sicuramente è un progetto che mira a parlare di questa malattia, ne fa una sorta di fotografia, con l'obiettivo di regalare un po' di forza in più a tanti malati ed accendere qualche speranza per il futuro. E ricordare soprattutto che non esistono malati di serie A e B, ma solo malati. Tutti importanti. Tutti da abbracciare.

Claudio Barnini





Con il supporto non condizionante di

KYOWA KIRIN