



**INFORMAZIONI PER IL PAZIENTE
CONSENSO INFORMATO
TRATTAMENTO CON R-CHOP**

Alle ore _____ del _____ ha inizio un incontro tra Medico e il sottoscritto/a _____, nato/a a _____ il _____ il quale dichiara

- di non rifiutare di ricevere le informazioni inerenti la propria patologia e il trattamento indicato
- rifiutare in tutto o in parte di ricevere le informazioni inerenti la propria patologia e il trattamento indicato con riferimento alle seguenti informazioni _____
- indica i seguenti familiari o la persona di sua fiducia incaricati di ricevere le informazioni e di esprimere il consenso in sua vece: _____
- essere stata informata/o in modo chiaro e comprensibile dal Prof./Dott. _____;

in particolare è stata fornita un'informazione dettagliata riguardo alla patologia da cui sono affetto/a ossia **linfoma non Hodgkin follicolare**

Per quali motivi mi viene proposto il trattamento con R-CHOP?

Il linfoma follicolare costituisce il 20-25% dei linfomi non Hodgkin ed è secondo più frequente linfoma nei paesi occidentali. In genere, tale linfoma ha una lenta crescita e risponde bene alle terapie, ma ha la tendenza a recidivare. Per questo motivo si tende a ritardare l'inizio del trattamento, preferendo un attento monitoraggio, specie se il paziente è asintomatico, il linfoma non è molto esteso o non costituisce masse.

Se Le è stato proposto un trattamento chemioterapico secondo schema R-CHOP21, è perchè Lei ha un linfoma follicolare che necessita di trattamento. Presso il Nostro Centro preferiamo trattare con lo schema R-CHOP i pazienti con linfoma follicolare di grado 3A, specie se con masse maggiori di 6 cm o con captazioni PET tali da far ipotizzare una maggiore aggressività istologica in sedi diverse dalla sede della biopsia. Spesso queste sono sedi difficilmente raggiungibili chirurgicamente, per cui, anche se si ipotizza una trasformazione istologica di malattia, si soprassedie dall'esecuzione di una nuova biopsia. La terapia con R-CHOP é efficace anche nei linfomi follicolari con grading più alto grado dal grado 1-2 o nei linfomi follicolari trasformati in linfomi a grandi cellule .

Quali sono i benefici attesi dalla terapia?

Nello studio FOLL05, lo schema R-CHOP per 6 cicli ha consentito di ottenere il 93% di remissioni globali (complete e parziali) ed una sopravvivenza libera da malattia a 34 mesi del 68%.

Per evitare la recidiva precoce di malattia, è ormai consolidato il mantenimento della risposta mediante l'infusione di rituximab per via endovenosa alla dose di 375 mg/mq o per via sottocutanea alla dose fissa di 1400 mg ogni 2 mesi per un totale di 2 anni (12 somministrazioni). La terapia di mantenimento ha dimostrato in maniera inequivocabile la capacità di allungare il periodo di sopravvivenza libera da progressione di malattia.

Esistono terapie alternative?

Nel 2013 Rummel ed altri colleghi hanno pubblicato uno studio di confronto tra R-CHOP e R-Bendamustina in vari linfomi indolenti, compresi i linfomi follicolari. In questo studio lo schema Rituximab e Bendamustina si è dimostrato apparentemente più efficace rispetto allo schema R-CHOP e, soprattutto, meno tossico. In questo studio sono stati arruolati solo pazienti con linfoma follicolare di grado 1-2 e non di grado 3A. Per questo motivo nel Nostro Centro preferiamo impiegare lo schema R-bendamustina nei linfomi follicolari di grado 1-2 o comunque in tutti i casi di malattia più indolente, riservando lo schema R-CHOP ai casi con malattia meno indolente.

Quanti cicli di R-CHOP verranno infusi?

Lo schema R-CHOP prevede la somministrazione di Rituximab alla dose di 375 mg/mq al giorno 1, adriplastina alla dose di 50 mg/mq al giorno 1, vincristina alla dose di 1,4 mg/mq (dose massima di 2 mg) al giorno 1, ciclofosfamida alla dose di 750 mg/mq al giorno 1 e prednisone 100 mg al giorno per i primi 5 giorni di terapia. La terapia viene ripetuta ogni 21 giorni per 6 cicli.

Non di rado, per ridurre i rischi legati alla rapida distruzione del tumore (sindrome da lisi tumorale) e per la gestione delle reazioni allergiche, l'infusione del Rituximab al primo ciclo spesso viene rinviata nel corso di un giorno della settimana successiva (in genere in settimana o ottava giornata). La prima volta che si somministra il Rituximab, si procede con un'infusione lenta per ridurre il rischio di reazioni allergiche. Esse sono tanto più frequenti ed intense quanta più la malattia è estesa prima dell'infusione. Se compare una reazione allergica infusione, nonostante la somministrazione di antistaminico e di steroide, la terapia con Rituximab viene sospesa e ripresa nella stessa giornata non appena risolti i sintomi della reazione allergica. La scelta di non far coincidere l'infusione del Rituximab con il primo ciclo di CHOP è una pratica che viene eseguita anche in altri Centri di Ematologia e non riduce la qualità della risposta alla terapia.

Se la prima infusione di Rituximab non causa segni e sintomi riconducibili ad una reazione infusione, il secondo Rituximab può essere somministrato anche per via sottocutanea alla dose fissa di 1400 mg in 6 minuti circa. Gli studi hanno dimostrato che la somministrazione per via sottocutanea del Rituximab, dopo una prima dose per via endovenosa senza disturbi, è sicura ed efficace tanto quanto la somministrazione per via endovenosa.

Al termine dei primi 6 cicli di R-CHOP, vengono generalmente somministrati 2 cicli di Rituximab di consolidamento ogni 21 giorni per via endovenosa alla dose di 375 mg/mq o alla dose fissa di 1400 mg per via sottocute.

Se le indagini strumentali o istologiche di rivalutazione dimostrano almeno una risposta parziale, si procede generalmente all'infusione di 12 dosi di Rituximab di mantenimento (ossia una dose ogni 2 mesi per 2 anni)

Quando si effettuano i controlli radiologici e/o strumentali?

Generalmente si prevede l'esecuzione di una TAC di controllo dopo i primi 3-4 cicli di R-CHOP al fine di valutare la chemiosensibilità (ossia se è o meno opportuno proseguire con tale terapia e quindi escludere la progressione di malattia). Una nuova TAC ed una PET di rivalutazione sono previste al termine della terapia con 6 cicli di R-CHOP + 2 Rituximab di consolidamento. Se il midollo risulta infiltrato all'esordio, si ripete anche la biopsia osteomidollare e/o l'agoaspirato midollare.

Il controllo radiologico con TAC è previsto anche ogni 6 mesi nel corso del mantenimento o si può ricorrere all'esecuzione della PET nel sospetto di recidiva o progressione di malattia.

Quali sono gli effetti collaterali più comuni in corso di terapia con R-CHOP?

Le reazioni alla chemioterapia variano da individuo a individuo. Non necessariamente Lei manifesterà gli effetti collaterali menzionati di seguito.

Tutti i chemioterapici producono sensazione di **fatica** (astenia) e **diminuzione dell'appetito** che possono insorgere in forma lieve o severa.

Generalmente i pazienti trattati con R-CHOP manifestano la **caduta dei capelli** (alopecia). Comincia di solito dopo tre-quattro settimane dalla somministrazione della prima dose di chemioterapia, ma può evidenziarsi anche prima. I capelli possono cadere completamente oppure diradarsi. Anche le **ciglia**, le **sopracciglia** e **altri peli** che ricoprono il corpo possono diradarsi fino a cadere. Il fenomeno è comunque temporaneo e i capelli cominceranno a ricrescere una volta che il trattamento si sarà concluso.

I chemioterapici possono causare **un'eruzione cutanea**, simile all'acne, che può dare prurito. **La pelle può scurirsi** per l'eccessiva produzione di pigmento. Il fenomeno scomparirà gradualmente dopo la fine della chemioterapia. Talora si manifesta con **arrossamento**, **ispessimento**, **macchie scure**, sensibilità e **gonfiore delle punte delle dita**, **eritema**, gonfiore alla pressione di punti sensibili come i gomiti. Le lesioni comportano prurito, dipendono dalla dose ricevuta e compaiono soprattutto nei punti di attrito. Di solito scompaiono una volta terminata la terapia.

Le **unghie** possono **scurirsi o solcarsi**. Le unghie riprenderanno il loro aspetto normale qualche mese dopo la conclusione del trattamento.

Attraverso la circolazione i farmaci chemioterapici si diffondono su tutti i tessuti, inclusa la pelle. Il contatto prolungato con **le radiazioni solari** può causare arrossamenti, anche severi, e **scottature**. Per tale motivo, durante la chemioterapia è sconsigliata l'esposizione diretta e prolungata al sole, ovvero è raccomandato l'impiego di creme solari ad alta protezione.

Lo schema R-CHOP comprende anche la ciclofosfamide che può irritare la vescica, causando sensazione di bruciore e frequente bisogno di urinare. Al fine di prevenire l'insorgenza di questo disturbo, è necessario bere molto (almeno 2 litri al giorno) in corso di chemioterapia.

La ciclofosfamide può alterare la funzionalità epatica: questo è un effetto collaterale generalmente reversibile ma che va monitorato mediante l'esecuzione di periodici prelievi di sangue. È previsto anche un controllo periodico di elettroliti e della funzionalità renale.

Un altro disturbo frequente è rappresentato dalla **nausea e/o vomito**. Nonostante vengano somministrati sempre, assieme alla chemioterapia, farmaci molto efficaci, detti antiemetici, per prevenire o ridurre sensibilmente la nausea e il vomito, questi possono insorgere ugualmente, in un intervallo che va da poche ore dopo il trattamento sino ai giorni seguenti, e possono durare anche per

alcuni giorni. Se la nausea non è controllabile o persiste, informate l'ematologo, che non esiterà a prescrivervi un altro antiemetico più efficace.

I farmaci chemioterapici previsti nello schema CHOP vengono tutti somministrati per via endovenosa e, se **fuoriescono dal sito di puntura**, possono danneggiare il tessuto circostante. Per tale motivo, nella stragrande maggioranza dei casi, prima di iniziare la chemioterapia, Le sarà posizionato un PICC (accesso venoso a permanenza inserito in una vena del braccio) o un Port-a-Cath (accesso venoso posizionato sottocute). Due possibili complicazioni causate dall'inserimento del Port-a-Cath o del PICC sono le infezioni e l'ostruzione. Se notate la comparsa di un rossore o gonfiore nella regione circostante il sito di puntura o se la temperatura sale oltre 38° C, informi l'ematologo, perché potrebbero essere segni di un'infezione in corso. Se questa è confermata, attraverso il Port-a-Cath possono somministrare antibiotici. Circa una volta alla settimana il PICC deve essere medicato e lavato con eparina (tali procedure vengono eseguite presso il Centro Medicazioni degli accessi venosi centrali poste al piano terra del Nostro Istituto adiacente agli ambulatori di Oncologia Medica).

I chemioterapici possono favorire la formazione di **trombi**, vale a dire di coaguli di sangue all'interno di una vena o un'arteria. Nel caso di comparsa di gonfiore ad un arto o di fiato corto (dispnea), è importante avvisare subito il proprio medico. Il rischio di sviluppare trombi è più alto nei pazienti con maggiore quantità di malattia, con masse comprimenti i vasi, nei pazienti con conta piastrinica maggiore di 350000 microlitro e/o con leucociti maggiore di 11000 microlitro e/o con livelli di emoglobina inferiore a 10 gr/dl, nei pazienti con cateteri venosi centrali (in particolare i PICC), nei pazienti allettati. L'ematologo che la tiene in cura, dopo la valutazione di opportuni score internazionali, potrà stabilire di prescrivere la profilassi con eparina a basso peso molecolare al fine di evitare le trombosi e le embolie. Alcuni farmaci possono rendere **scure o rossastre le urine**. Questo fenomeno è abbastanza normale e può persistere per le 24 ore successive al trattamento.

La chemioterapia potrebbe provocare amenorrea, ossia l'interruzione del flusso mestruale. Di conseguenza si potrebbero manifestare i sintomi tipici dell'età pre-menopausale, con vampate di calore, eccessi di sudore e secchezza vaginale. È generalmente un fenomeno che cessa al termine della terapia, ma talvolta può essere l'espressione della **menopausa precoce**. Ciò significa che compaiono i sintomi solitamente associati alla menopausa come, per esempio, la secchezza vaginale e una diminuzione della libido. Pertanto, se Lei è una donna deve valutare con l'ematologo l'opportunità di preservare gli ovociti o di prelevare il tessuto ovarico o di effettuare la terapia con analoghi del GnRH.

Poiché i farmaci chemioterapici provocano mutazioni cellulari, è **sconsigliabile una gravidanza** prima dei diciotto mesi dal termine della chemioterapia: a tale riguardo non vi è un consenso univoco, per cui è consigliabile un colloquio con esperti della riproduzione.

Nei **giovani maschi** può insorgere **sterilità**, che in una piccola percentuale di persone sarà permanente. Pertanto, se Lei è un uomo deve valutare l'opportunità della preservazione dello sperma presso la banca del seme prima dell'inizio della chemioterapia.

La chemioterapia può indurre una temporanea riduzione della produzione di cellule ematiche da parte del midollo osseo. La diminuzione dei globuli rossi provoca la diminuzione dell'emoglobina e quindi l'**anemia**, che si manifesta principalmente con sensazione di spossatezza fisica; la **diminuzione dei globuli bianchi** facilita l'insorgere di **infezioni**, il cui segno è la febbre, di solito con brivido; la **diminuzione delle piastrine** (eventualità molto rara dopo chemioterapia con R-CHOP) provoca ecchimosi, ossia lividi, o emorragie. La ridotta funzionalità del midollo osseo può manifestarsi circa sette giorni dopo la somministrazione del farmaco, raggiungendo usualmente i valori minimi tra i 7 ed i 14 giorni dopo la chemioterapia. Quindi il conteggio delle cellule ematiche ricomincia a salire

costantemente e di solito si normalizza. Per questo sarà sottoposto ad **esami periodici del sangue per controllare la funzionalità del midollo osseo**. Qualora si riscontri una netta diminuzione del conteggio delle cellule ematiche, l'ematologo potrebbe decidere di rinviare la somministrazione di qualche giorno per permettere il recupero della funzionalità del midollo osseo.

Se Lei dovesse manifestare un rialzo della **temperatura oltre 38° C e/o i segni di infezione** (tosse e/o mal di gola o diarrea, ecc), se dovesse manifestare **affanno e stanchezza** importante o ecchimosi o emorragie senza apparente motivo, Le raccomandiamo di mettersi subito in contatto con il Suo medico Curante e/o con l'ematologo che lo tiene in cura o con il nostro Reparto.

Durante il trattamento, potreste avvertire una **sensazione di dolore alla bocca**, che potrebbe essere particolarmente secca, e potreste notare la presenza di piccole ulcere. Per prevenire quest'effetto collaterale, è importante assumere molti liquidi ed eseguire una regolare pulizia dei denti con uno spazzolino morbido. Le eventuali **alterazioni del gusto** scompariranno al termine della chemioterapia. Se avete uno di questi problemi, informate l'ematologo, che potrà prescrivere collutori speciali e farmaci per prevenire o curare eventuali infezioni del cavo orale.

Al fine di prevenire le infezioni da virus erpetici, da candida del cavo orale e dal pneumocistis, l'ematologo le prescriverà dei farmaci in profilassi come aciclovir, bactrim ed antifungini.

La chemioterapia con R-CHOP può indurre l'insorgenza di **crampi addominali e stitichezza**. Di solito giova bere molto, seguire una dieta ricca di fibre e svolgere un'attività fisica leggera. A volte si può fare ricorso ai lassativi. E' opportuno avvisare il medico nel caso in cui Lei dovesse presentare stitichezza persistente associata ad alvo chiuso ai gas (ossia in caso di mancata emissione di gas intestinali), addome gonfio con o senza vomito.

La chemioterapia con R-CHOP può determinare l'insorgenza di **Intorpidimento o formicolio a mani e piedi**. Questo sintomo, che prende il nome di neuropatia periferica, è causato dall'azione tossica della vincristina sul tessuto nervoso. Si manifesta di solito in forma lieve, ma può peggiorare con la prosecuzione della terapia. La situazione tende a migliorare gradualmente fino a normalizzarsi nel giro di qualche mese dopo la conclusione del trattamento, ma in alcune persone il danno diventa cronico e non regredisce.

Può insorgere anche la **diarrea**. È un effetto raro. Se si presenta, è in forma lieve (una-due scariche al giorno). Lei deve avvisare il medico nel caso in cui abbia molte scariche di diarrea in quanto può essere causa di disidratazione ed ipotensione.

Tra le complicanze possibili, sottolineiamo le possibili **alterazione dell'attività cardiaca**. Il danno del miocardio è uno dei maggiori rischi del trattamento con adriblastina (il farmaco di colore arancione). Il danno al miocardio causato dall'adriblastina può avvenire in due forme. La tossicità miocardica può essere acuta (quando insorge tra un ciclo e l'altro di chemioterapia) o tardiva (anche molti anni dopo la fine della chemioterapia). Possono insorgere **alterazioni del battito cardiaco** (aritmie) e/o della **contrazione del cuore** (cardiomiopatia) La gravità e la frequenza di questi effetti collaterali possono dipendere dalla dose cumulativa del farmaco, ma anche gli stili di vita (sedentarietà, fumo, obesità) possono contribuire alla loro insorgenza. Le consigliamo sin da ora controlli cardioncologici semestrali dopo il primo anno dalla fine della chemioterapia e annuali negli anni successivi.

Durante o dopo la somministrazione di Rituximab, possono comparire degli effetti **simil-influenzali o reazioni allergiche** che comprendono febbre, senso di costrizione a livello del giugulo, prurito, riduzione della pressione sanguigna, brividi, rossore localizzato al volto, senso di vertigini, cefalea, mancanza di respiro, ansia. Molto più rare sono le reazioni infusionali tardive. Ogni qual volta che si infonde il Rituximab per la prima volta, si procede con un'infusione lenta preceduta dalla somministrazione di

paracetamolo, cortisonici ed antistaminici. E' previsto un attento monitoraggio infermieristico durante e dopo circa 20-30 minuti dopo la fine dell'infusione. In caso di reazione lieve, l'infusione deve essere interrotta e deve essere predisposto un appropriato intervento medico. L'infusione può essere ripresa a una velocità ridotta, successivamente alla risoluzione dei sintomi. Più raramente, dopo la somministrazione di Rituximab, possono comparire dolori articolari.

Se in passato ha avuto un'infezione da epatite B attiva o latente, il Rituximab potrebbe causare la riattivazione del virus, con conseguente epatite potenzialmente letale. Per tale motivo, il medico che la tiene in cura Le prescriverà una profilassi con lamivudina in caso infezione solo latente (positività di HBc anticorpo o anti-core) e non attiva La profilassi con la lamivudina dovrà proseguire fino a 12-18 mesi dalla fine del mantenimento e Lei dovrà programmare assieme al medico curante periodici controlli dell'attività virale (HBs antigene e/o HBV-DNA) anche dopo la sospensione della profilassi con lamivudina. Viceversa, l'ematologo la invierà da un infettivologo per l'assunzione di antivirali specifici in caso di epatite attiva; in questo caso, i tempi di assunzione degli antivirali ed il monitoraggio saranno stabiliti dall'infettivologo.

In corso di mantenimento con Rituximab non è raro manifestare una riduzione degli anticorpi che normalmente ci difendono dalle infezioni (ipogammaglobulinemia). In caso di infezioni anche lievi come il raffreddore, siccome il Rituximab riduce ulteriormente la produzione di anticorpi, è necessario aspettare che l'infezione sia guarita prima riprendere le infusioni di Rituximab. Non di rado, specie se le infezioni si ripetono nel corso del mantenimento, si può ricorrere all'infusione periodica di immunoglobuline (ossia di anticorpi prodotti dalle aziende farmaceutiche) al fine di migliorare le difese immunitarie del paziente.

Nel caso dovesse praticare delle vaccinazioni stagionali o per viaggi all'estero, è opportuno contattare il medico che la tiene in cura o i Centri per le vaccinazioni, in quanto alcuni vaccini non devono essere somministrati contemporaneamente o nei mesi successivi all'infusione del Rituximab.

Particolarmente grave, ma per fortuna solo aneddotica (circa 70 casi dimostrati su 1,5 milioni di pazienti trattati con Rituximab nel mondo), è la Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva, malattia demielinizzante causata dalla riattivazione di un virus latente (JC, un poliomavirus). I segni e sintomi indicativi di Leucoencefalopatia sono i disturbi del visus, disfunzioni motorie e compromissione cognitiva generalmente associata a disturbi della coordinazione motoria, cecità, forte debolezza simile a emiparesi e cambiamenti del comportamento. Ulteriori segni sono dati da deficit sensoriali, vertigini e crisi convulsive. In caso di sospetto di insorgenza di tale problematiche, l'ematologo richiederà ulteriori indagini che possono includere Risonanza Magnetica Nucleare (RMN), puntura lombare per valutare la presenza di DNA del virus JC nel liquido cerebrospinale e ripetuti esami neurologici. Nei pazienti che sviluppano Leucoencefalopatia il trattamento con Rituximab deve essere interrotto e si deve prendere in considerazione una riduzione o interruzione della terapia immunosoppressiva concomitante. Non si conoscono interventi che possano prevenire la Leucoencefalopatia.

Il/La paziente è stato/a altresì informato/a che in questo Istituto non esiste una UTIC (Unità di Terapia Intensiva Coronarica), pertanto in caso di tale necessità ci potrebbe essere un trasferimento in altra struttura ospedaliera

Ciò premesso, il/la Paziente alle ore _____

Dichiara che quanto sopra descritto

era / NON era stato già oggetto di informativa resa in occasione di altri/o incontri/o con lo stesso o con altri sanitari della medesima U.O.

Dichiara di

essere stato/a invitato/a a leggere con molta attenzione quanto riportato in questo scritto che corrisponde, peraltro, a quanto ampiamente spiegatomi oralmente

non esserlo stato

Dichiara, altresì, di

avere ben compreso il significato di quanto mi è stato esposto

non avere ulteriori chiarimenti da avanzare oltre a quelli che gli/le sono stati già forniti

di porre le seguenti domande:

a cui viene fornita esauriente risposta NON viene fornita esauriente risposta

Quindi, consapevolmente lo/la stesso/a

Acconsente **Non acconsente** al trattamento chirurgico e/o trattamento medico proposto.

Autorizza **Non autorizza** inoltre i sanitari, ove durante l'intervento chirurgico evidenziassero altre patologie non precedentemente diagnosticate, a provvedere, secondo scienza e coscienza, alla cura di tali patologie, anche modificando il programma terapeutico prospettato e preventivamente concordato.

Autorizza **Non autorizza** l'utilizzo dei tessuti e/o organi eventualmente asportati durante il trattamento al fine di formulare una diagnosi isto-patologica, ma anche per procedure finalizzate al miglioramento delle conoscenze in campo scientifico.

Inoltre, **Acconsente** **Non acconsente** che nel corso di procedure diagnostiche e/o terapeutiche vengano eseguite riprese filmate e/o fotografiche e che queste vengano utilizzate in ambito medico per

migliorare le conoscenze scientifiche, nel completo rispetto della mia privacy e con adeguate garanzie per i diritti e le libertà del sottoscritto.

DICHIARO DI AVER LETTO E COMPRESO le informazioni sul trattamento dei dati personali rese dall'Istituto Tumori Giovanni Paolo II di Bari. Per informazioni dettagliate circa il trattamento dei dati personali si rinvia al sito internet: <https://www.sanita.puglia.it/web/irccs> nell'apposita sezione "Privacy"

Il colloquio termina alle ore _____ del _____

Firma del Medico

Firma del/della paziente

REVOCA del Consenso

In data _____ alle ore _____ il/la paziente manifesta la propria intenzione di revocare il consenso sopra espresso.

il Medico _____ prospetta al paziente (e ai suoi familiari poiché vi ha consentito) le conseguenze di tale decisione sintetizzabili come segue: _____

il Medico descrive le possibili alternative sintetizzabili come segue: _____

Il Medico propone di intraprendere le seguenti azioni (anche avvalendosi dei servizi di assistenza psicologica): _____

Il Paziente, avendo ben compreso quanto descritto dal Medico pone le seguenti domande: _____

a cui viene fornita esauriente risposta NON viene fornita esauriente risposta

alle ore _____

il paziente

Revoca il consenso precedentemente manifestato

NON lo revoca

Firma Paziente _____

Firma Medico _____