

Linee guida SIONCOV per diagnosi, stadiazione e trattamento del linfoma intestinale del gatto



L'impetuosa acquisizione di informazioni che deriva dalla florida letteratura e l'obiettivo di allinearsi agli standard internazionali della ricerca nel campo dell'oncologia veterinaria e di aderenza alle norme di Buona Pratica Clinica esigono la formulazione di linee guida aggiornate, di facile consultazione e che riflettano le migliori evidenze scientifiche pubblicate disponibili. In quest'ottica sono state redatte da un panel di esperti e revisionate da revisori esterni le linee guida da seguire per l'ottenimento di diagnosi, stadiazione e trattamento del linfoma intestinale del gatto. Il documento non è da intendersi come permanente, riflette le conoscenze mediche attuali e deve sempre essere adattato al paziente e al contesto clinico in cui si interviene.

Eugenio Faroni, Med Vet

Silvia Sabattini, Med Vet, PhD, DECVP

Federica Rossi, Med Vet, SRV, DECVDI

Elvanessa Caleri, Med Vet

Marco Pietra, Med Vet

Maurizio Annoni, Med Vet

Marina Martano, Med Vet, PhD

Andrea Corsini, Med Vet, PhD, DECVIM-CA
(Internal Medicine)

Luca Aresu, Med Vet, PhD

Maria Amati, Med Vet, Master oncologia secondo livello

Valeria Martini, Med Vet, PhD

Carmel Chalfon, Med Vet, GPCert (Oncology),
DECVIM-CA (Oncology)

Eleonora Fusi, Med Vet, PhD

Laura Marconato, Med Vet, DECVIM-CA (Oncology)

PRESENTAZIONE DEL DOCUMENTO

L'impetuosa acquisizione di informazioni che deriva dalla florida letteratura e l'obiettivo di allineamento agli standard internazionali della ricerca nel campo dell'oncologia veterinaria e di aderenza alle norme di Buona Pratica Clinica suggeriscono la stesura di linee guida sul linfoma intestinale del gatto. L'11 e 12 novembre 2023 il Consiglio Direttivo e i membri della Società Italiana di Oncologia Veterinaria (SIONCOV) si sono riuniti in una tavola rotonda per definire, sulla base della revisione critica delle evidenze scientifiche attualmente disponibili, linee guida che dettino le indagini necessarie per diagnosticare, stadiale e trattare il linfoma intestinale del gatto, sintetizzando ciò che è attualmente conosciuto e affrontando le incertezze con comportamenti di buona pra-

tica clinica. Alla tavola rotonda hanno partecipato alcuni esperti, e altri sono stati invitati successivamente, individuati tra quanti hanno dato un contributo significativo alla letteratura internazionale. Si è così istituito un panel con competenze trasversali e multidisciplinari, che ha integrato i diversi approcci diagnostici e terapeutici. I membri del panel hanno presentato la sintesi delle prove raccolte nella letteratura scientifica senza limiti temporali, per poi lasciare ai membri della SIONCOV la possibilità di discuterne. Una volta raccolte e valutate le evidenze, i membri del panel hanno provveduto a una prima stesura delle linee guida e delle raccomandazioni. qualora la letteratura fosse assente, il panel ha espresso la propria opinione.

Le raccomandazioni sono state infine votate da tutti i membri del panel. Se facenti parte dell'authorship di uno

*Corresponding Author: eugenio.faroni@unibo.it

Ricevuto: 11/11/2024 - Accettato: 21/02/2025

o più lavori considerati per la raccomandazione, i membri del panel si sono astenuti dalla votazione della forza della raccomandazione, indicando espressamente nelle tabelle riassuntive il potenziale conflitto di interesse per ciascuna raccomandazione.

Il documento è stato sottoposto a revisori esterni indipendenti per eventuali commenti.

Le raccomandazioni contenute in questo documento sono presentate in forma sintetica e schematica per renderne facile la consultazione; esse riflettono le migliori evidenze scientifiche pubblicate disponibili; devono tuttavia sempre essere adattate al contesto clinico in cui si interviene e al paziente, non intendendo sostituirsi alla valutazione e alla responsabilità del medico veterinario di fronte al caso specifico. Il presente documento si propone come strumento di lavoro attuativo e di supporto per fornire raccomandazioni basate sull'evidenza per la gestione del linfoma intestinale del gatto. Destinatari delle linee guida sono tutti i professionisti veterinari, non ristretti al solo ambito oncologico, per assisterli nelle decisioni sulla gestione appropriata del paziente.

GRUPPO DI LAVORO

Coordinatore:

Eugenio Faroni - Oncologia Medica - Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie, Università di Bologna, Ozzano dell'Emilia (BO), Italia

Panel (ordine alfabetico):

Maria Amati - Oncologia Medica - Clinica Veterinaria Oltrepò - BluVet, Stradella (PV), Italia e Ospedale Veterinario Città di Pavia - Animalia, Pavia (PV), Italia

Maurizio Annoni - Chirurgia Oncologica - AniCura Clinica Veterinaria Tibaldi, Milano (MI), Italia

Luca Aresu - Anatomia Patologica - Dipartimento di Scienze Veterinarie, Università di Torino, Grugliasco (TO), Italia

Elvanessa Caleri - Diagnostica per Immagini - AniCura Clinica Veterinaria dell'Orologio, Sasso Marconi (BO), Italia

Carmit Chalfon - Oncologia Medica - Centro Veterinario Torinese, Torino (TO), Italia

Andrea Corsini - Medicina Interna - Dipartimento di Scienze Medico-Veterinarie, Università di Parma, Parma (PR), Italia

Eugenio Faroni - Oncologia Medica - Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie, Università di Bologna, Ozzano dell'Emilia (BO), Italia

Eleonora Fusi - Nutrizione - Dipartimento di Medicina Veterinaria e Scienze Animali, Università di Milano, Lodi (LO), Italia

Laura Marconato - Oncologia Medica - Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie, Università di Bologna, Ozzano dell'Emilia (BO), Italia

Marina Martano - Chirurgia Oncologica - Dipartimento di Scienze Medico-Veterinarie, Università di Parma, Parma (PR), Italia

Valeria Martini - Patologia Clinica - Dipartimento di Medicina Veterinaria e Scienze Animali, Università di Milano, Lodi (LO), Italia

Marco Pietra - Medicina Interna ed Endoscopia - Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie, Università di Bologna, Ozzano dell'Emilia (BO), Italia

Federica Rossi - Diagnostica per Immagini - AniCura Clinica Veterinaria dell'Orologio, Sasso Marconi (BO), Italia

Silvia Sabattini - Anatomia Patologica - Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie, Università di Bologna, Ozzano dell'Emilia (BO), Italia

Panel Esterno (ordine alfabetico):

Walter Bertazzolo - Diagnostica di Laboratorio - Laboratorio MyLav, Passirana di Rho (MI), Italia

Enrico Bottero - Endoscopia - Gruppo Endovet Piemonte, Ceva (CN), Italia

Angelo Capasso - Oncologia Medica - Dick White Veterinary Specialists, Six Mile Bottom, Cambridgeshire, Regno Unito

Nicola Di Girolamo - Metodologia - Department of Clinical Sciences, Cornell University, Ithaca, NY, Stati Uniti d'America

Annalisa Liotta - Diagnostica per Immagini - Consulente teleradiologia Idexx e MyLav

Emanuela Morello - Oncologia Chirurgica - Dipartimento di Scienze Veterinarie, Università di Torino, Grugliasco (TO), Italia

Rebecca Ricci - Nutrizione - Dipartimento di Medicina Animale, Produzioni e Salute, Università degli Studi di Padova, Legnaro (PD), Italia

Paola Roccabianca - Anatomia Patologica - Dipartimento di Medicina Veterinaria e Scienze Animali, Università di Milano, Lodi (LO), Italia

COME LEGGERE LE RACCOMANDAZIONI

Le raccomandazioni esprimono l'importanza clinica di una procedura. Sono presentate in tabelle e vengono corredate dalla certezza delle prove a supporto e dalla forza della raccomandazione. La valutazione della certezza delle prove è graduata su quattro livelli:

molto bassa (opinione espressa dal panel), quando si basa sull'opinione degli esperti, indicazioni di comitati o libri di testo;

bassa, quando si basa sulle conclusioni di studi descrittivi non analitici (case reports, serie di casi);

moderata, quando si basa sulle conclusioni di studi descrittivi analitici (studi caso-controllo, studi di coorte, studi trasversali);

alta, quando si basa sulle conclusioni di trial clinici randomizzati o revisioni sistematiche con o senza metanalisi. La forza della raccomandazione viene graduata su quattro livelli in base all'importanza:

forte a favore, quando l'intervento o il consiglio procedurale in esame **dovrebbero** essere considerati come prima opzione (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni);

condizionata a favore, quando l'intervento o il consiglio procedurale in esame **possono** essere considerati come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni);

condizionata a sfavore, quando l'intervento o il consiglio procedurale in esame **non dovrebbero** essere considerati come opzione di prima intenzione; essi potrebbero comunque essere suscettibili di impiego in casi altamente selezionati (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici);

forte a sfavore, quando l'intervento o il consiglio procedurale in esame **non devono** essere in alcun caso presi in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici).

Attraverso la valutazione critica e sistematica delle evidenze, le raccomandazioni cliniche offrono un bilancio di benefici ed effetti sfavorevoli tra opzioni alternative, rappresentando il punto di riferimento più importante

per i medici veterinari e i pazienti felini, uno standard di qualità dell'assistenza e uno strumento essenziale per prendere decisioni sanitarie. Si sottolinea che la valutazione della certezza delle evidenze non riflette sempre l'importanza clinica delle raccomandazioni. Pertanto, la forza delle raccomandazioni non rispecchia solo la qualità metodologica delle prove disponibili. Ci possono essere casi in cui anche in presenza di una prova di efficacia *moderata/alta*, la raccomandazione non è *forte a favore*, qualora esista, a esempio, una reale incertezza su fattibilità e impatto della procedura.

INTRODUZIONE E INQUADRAMENTO GENERALE

RICHIAMI FISIOANATOMICI: STRATIGRAFIA INTESTINALE E LOCALIZZAZIONE DELLE CELLULE IMMUNITARIE

La parete intestinale (Figura 1) è composta da quattro strati principali o tonache: mucosa, sottomucosa, muscolare e sierosa.

La mucosa, il più interno di questi strati, è ulteriormente suddivisa in epitelio, lamina propria e *muscularis mucosae*.

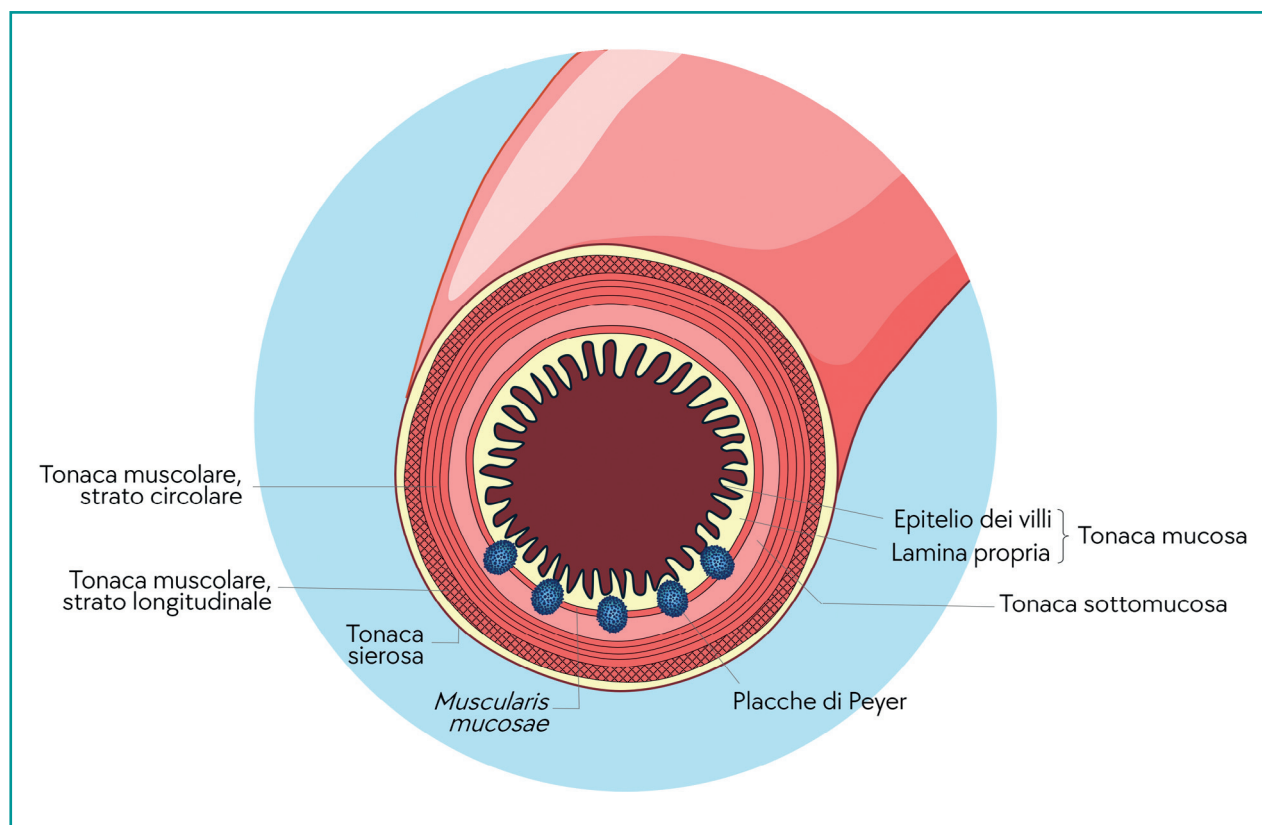


Figura 1 - Stratigrafia della parete intestinale.

Nel piccolo intestino, l'epitelio, composto da cellule specializzate come gli enterociti, è sollevato a formare i villi intestinali, per aumentare la superficie di assorbimento dei nutrienti. La lamina propria, ricca di ghiandole (cripte intestinali), vasi ematici e linfatici, fornisce supporto strutturale e contribuisce all'immunità locale. La *muscularis mucosae* è un sottile strato di tessuto muscolare liscio che assicura una motilità indipendente alla mucosa e favorisce la secrezione ghiandolare. Più esternamente si trova la tonaca sottomucosa, costituita da tessuto connettivo lasso contenente vasi sanguigni, vasi linfatici, plessi nervosi e ghiandole, diverse a seconda del tratto intestinale. La tonaca muscolare comprende due strati di muscolatura liscia che coordinano i movimenti peristaltici: uno strato circolare interno, che contraendosi restringe il lume, e uno longitudinale esterno, che contraendosi accorcia la lunghezza del tratto intestinale interessato. La tonaca sierosa, infine, è data dal peritoneo viscerale. Le cellule linfoidi dell'apparato gastroenterico rappresentano da sole un quarto di tutto il tessuto linfoide corporeo, e superano numericamente quelle spleniche.¹ Sono presenti sotto forma di tessuto linfoide sia diffuso sia organizzato (Figura 2).

Il tessuto linfoide diffuso associato alla mucosa (*Mucosal-Associated Lymphoid Tissue*, MALT) è costituito dai compartimenti intraepiteliale e della lamina propria. Frammisti alle cellule epiteliali, sono presenti prevalentemente

linfociti T (*Intra-Epithelial Lymphocytes*, in media 48 ± 12 ogni 100 enterociti), che svolgono una funzione citotossica; la restante quota è rappresentata da cellule *natural killer*. Questi due tipi cellulari possono avere un profilo immunofenotipico variabile con espressione prevalente di CD8 e CD103 (Integrina Alfa-E) e, nel 25-35% dei casi, contenere granuli intracitoplasmatici.¹⁻³ Anche il compartimento linfoide della lamina propria è composto principalmente da cellule T, con un minor numero di plasmacellule e linfociti B. I linfociti T hanno un immunofenotipo misto CD8+ o CD4+, con occasionale doppia positività o negatività, e sono più numerosi nell'asse dei villi e tra le cripte superficiali. I linfociti B rappresentano circa il 10% dei linfociti della lamina propria e sono prevalentemente localizzati in profondità, al di sotto dell'interfaccia cripto-villare.¹ È presente, inoltre, una scarsa quantità di plasmacellule mature che circondano variabilmente le cripte e trasferiscono le immunoglobuline (soprattutto IgA) alle cellule epiteliali e al muco.

Il tessuto linfoide organizzato è rappresentato dalle placche di Peyer e dai follicoli linfoidi. Le placche di Peyer, particolarmente prominenti nella tonaca sottomucosa del tratto distale del piccolo intestino e della giunzione ileocolica, sono composte da aggregati follicolari di linfociti B circondati da linfociti T.¹ Al di sopra, è presente una popolazione mista di linfociti B, linfociti T e cellu-

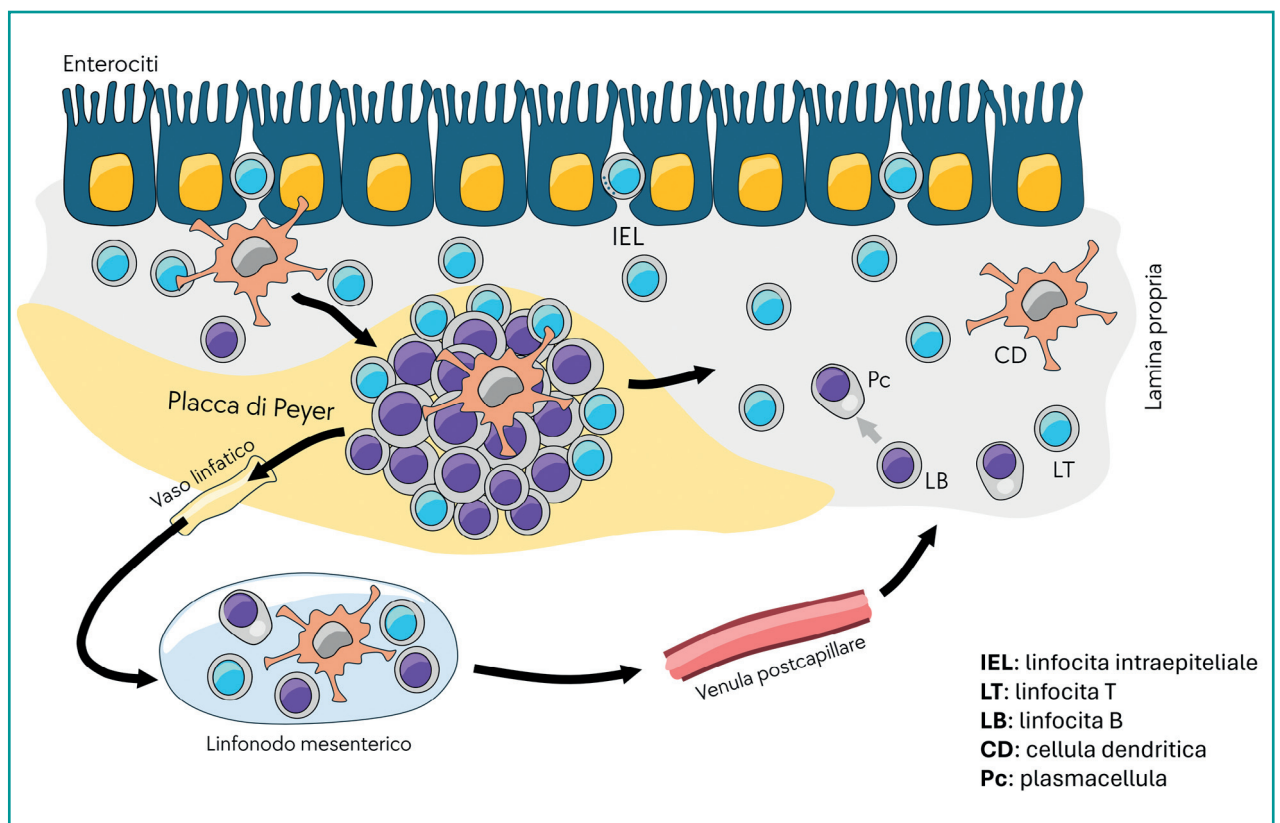


Figura 2 - Distribuzione delle cellule immunitarie del piccolo intestino.

le dendritiche, che si estendono nella lamina propria attraverso discontinuità della *muscularis mucosae* e formano cupole tra i villi. I follicoli linfoidi sono normalmente presenti a livello mucosale e submucosale soprattutto nel colon.¹ I linfociti B delle placche e dei follicoli, in seguito a stimolazione antigenica, sono indotti a produrre immunoglobuline A e migrano nella lamina propria, in prossimità dell'epitelio delle cripte, dove si differenziano in plasmacellule.

Le cellule dendritiche, di origine istiocitaria, costituiscono il 10-15% dei leucociti della lamina propria. Hanno la funzione di presentare gli antigeni ai linfociti T naïve nelle placche di Peyer e nei linfonodi. Dopo la presentazione dell'antigene, i linfociti T migrano nel MALT ed entrano nei compartimenti intraepiteliali e della lamina propria.^{4,5}

Alla luce di quanto sopra, è verosimile dedurre che i linfomi a cellule T originino dal MALT del piccolo intestino, mentre i linfomi B sembrano originare principalmente dal tessuto linfoide organizzato, cioè dalle placche di Peyer e dai follicoli linfoidi.¹ Le caratteristiche immunofenotipiche condivise dai *large granular lymphocytes* (LGL) neoplastici e dai linfociti intraepiteliali nel gatto e la frequente presenza, in questi ultimi, di granuli citoplasmatici suggeriscono invece che i linfomi LGL derivino dalla trasformazione neoplastica delle cellule *natural killer* e dei linfociti T citotossici all'interno dell'epitelio intestinale.^{1,2,6}

PATOLOGIA E BIOLOGIA MOLECOLARE

Attualmente, per una corretta diagnosi di linfoma intestinale nel gatto, è necessario esaminare campioni biotici del tessuto intestinale attraverso l'esame istopatologico e immunoistochimico. Questi possono essere ottenuti mediante biopsia laparotomica/laparoscopica o endoscopica, con vantaggi e limiti diversi a seconda della metodica. I campionamenti ottenuti tramite tecnica chirurgica, pur permettendo una valutazione completa della stratigrafia dell'intestino, talvolta si sfaldano, perdendo l'integrità della struttura a causa della scarsa resistenza anatomica dell'intestino. Al contrario, in sede endoscopica, è più facile ottenere adeguati frammenti mucosali, anche in sedi multiple, ma non è possibile identificare il coinvolgimento degli strati sottostanti la tonaca mucosa, precludendo in molti casi la diagnosi di linfoma trasmurale.⁷ Nei paragrafi successivi sono dettagliate in maniera più precisa le due diverse modalità di ottenimento di campioni biotici.

L'esame istopatologico viene eseguito su sezioni seriali di biopsie fissate in formalina e colorate con ematosilina ed eosina. Per quanto riguarda l'esame immunoistochimico, gli anticorpi più utilizzati per marcare le cellule B sono CD20, CD79 e PAX5, mentre CD3 e CD5

vengono utilizzati per evidenziare le cellule T. Per le cellule T citotossiche, l'anticorpo utilizzato è il granzima B.

La Figura 3 riassume le variabili necessarie per la classificazione dei linfomi intestinali del gatto. Vengono utilizzati la posizione anatomica della lesione, la distribuzione a livello delle tonache dell'intestino e la densità di crescita della popolazione neoplastica linfocitaria (definita solo a livello della mucosa).⁸

Per quanto riguarda la distribuzione nella stratigrafia, i linfomi intestinali vengono classificati in *mucosali*, in caso di coinvolgimento solo della tonaca mucosa, o *transmurali*, se l'infiltrato si estende marcatamente nelle tonache sottomucosa e muscolare.¹

In merito alla densità degli infiltrati linfoidi a livello della tonaca mucosa, l'algoritmo suddivide i linfomi in *diffusi* se l'infiltrazione dei linfociti è relativamente consistente in tutta la sezione, mentre definisce i linfomi *a singolo villo* per i casi che presentano un'alta densità di linfociti neoplastici nel contesto di un singolo villo intestinale. Un'ulteriore classificazione associata alla presenza di linfociti a livello dei villi prevede la definizione di linfociti *a gruppi*, quando si contano 5 o più linfociti intraepiteliali clusterizzati, o *a placche*, quando ci sono 5 o più cellule epiteliali adiacenti invase dai linfociti. Ulteriori elementi di discriminazione sono la presenza di epiteliotropismo e la dimensione dei linfociti (piccoli vs intermedi vs grandi).⁸

In una costante ricerca di nuovi marker per differenziare forme neoplastiche linfoidi intestinali primarie da forme infiammatorie, uno studio ha valutato l'espressione

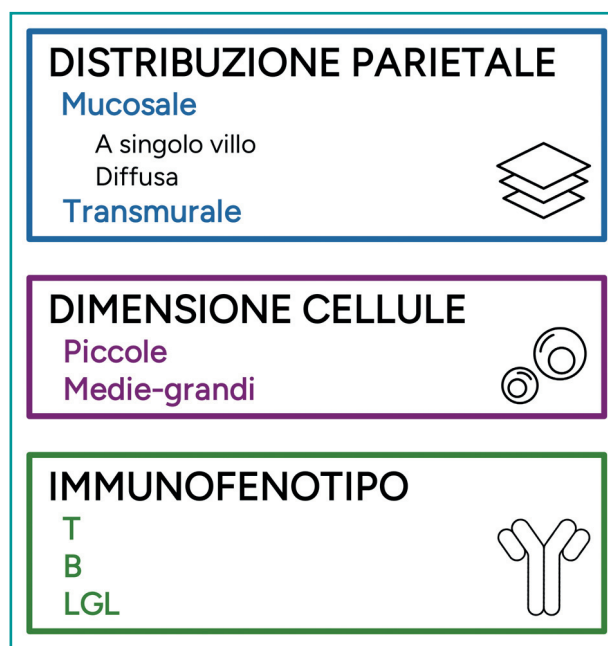


Figura 3 - Variabili utilizzate per la classificazione istopatologica del linfoma intestinale del gatto.

della proteina Ki-67 in immunohistochimica nei linfomi mucosali a piccole cellule T e nelle enteriti linfoplasmacellulari.⁹ Sebbene la mediana di espressione nei linfociti nella lamina propria e nell'epitelio fosse più elevata nei linfomi mucosali, attualmente l'utilizzo di questo marker non dovrebbe essere utilizzato per differenziare le due patologie, poiché non sufficientemente discriminante.

In aggiunta alle tecniche di cui sopra, la diagnosi differenziale tra neoplasie linfoidi e lesioni infiammatorie intestinali può essere effettuata attraverso l'impiego di diverse tecniche diagnostiche che valutano la clonalità della popolazione linfoide nelle biopsie. La metodologia più comunemente utilizzata in questo contesto è la PARR (*PCR for Antigen Receptor Rearrangements*), una tecnica di PCR mirata alla ricerca di riarrangiamenti dell'antigene dei recettori delle cellule B e T, cioè rispettivamente IgG (*Immunoglobulin G*) e TCR (*T-Cell Receptor*). Questo test può essere eseguito anche su campioni di tessuto fissati in formalina, rappresentando così un possibile valore aggiunto al processo diagnostico.

I risultati della PARR sono visualizzabili come profili elettroforetici e classificati come 1) *clonale*, suggestivo di un processo neoplastico, con un singolo prodotto di amplificazione delle dimensioni attese, 2) *poli-clonale*, tipico di un processo reattivo, con diversi prodotti di amplificazione di dimensioni differenti o 3) *pseudoclonale*, associato a un processo reattivo o neoplastico, con un piccolo clonale non ripetibile in due replicati diversi.

Nonostante i notevoli miglioramenti tecnici ottenuti negli ultimi anni e pubblicati da diversi gruppi, la PARR continua a presentare diversi limiti. Gli studi pubblicati indicano che la sensibilità e la specificità si aggirano tra il 70 e il 90%, a seconda dei primer utilizzati per individuare i riarrangiamenti.^{9,10} Indubbiamente, i fattori che possono compromettere i risultati includono la qualità limitata del DNA ottenuto da tessuti conservati in paraffina e le ridotte quantità di DNA bersaglio. Questi ostacoli evidenziano la necessità di approcci integrati e l'importanza di considerare attentamente i dati clinici, istologici e immunohistochimici per una diagnosi completa e accurata. È essenziale sottolineare che la PARR non deve essere considerata come un sostituto dell'immunohistochimica per la definizione del fenotipo.¹¹⁻¹³ Pertanto, l'uso congiunto e sequenziale di queste metodologie è cruciale per una diagnosi accurata e completa delle neoplasie linfoidi e delle lesioni reattive in ambito veterinario.

Sulla base delle informazioni di cui sopra, si riconoscono quindi:

1) Linfomi a cellule T mucosali, con o senza epiteliotropismo (infiltrazione dell'epitelio mucosale), dove le cellule neoplastiche non superano la lamina propria del piccolo intestino. Nei casi meno gravi, si osservano re-

gioni discrete con aumento della densità linfocitaria nella lamina propria, con villi scarsamente coinvolti. In alternativa, l'infiltrazione attraversa anche la giunzione cripto-villare. In lesioni più avanzate, gli infiltrati di linfociti si espandono nella lamina propria, formando una banda sotto l'epitelio della cripta, ma rimanendo sempre sopra la *muscularis mucosae*. I linfomi a cellule T mucosali sono spesso costituiti da linfociti di dimensioni piccole o intermedie (diametro nucleare meno del doppio del diametro di un globulo rosso) e, solo raramente, da linfociti di grandi dimensioni.^{1,8,9,14}

2) Linfomi a cellule T transmurali, dove la lamina propria è indistinguibile per la diffusione dell'infiltrato neoplastico nelle tonache sottomucosa e muscolare. Nelle forme più avanzate, quest'ultima viene invasa e superata dalla popolazione neoplastica, che può raggiungere la tonaca sierosa, comportando la formazione di masse con possibile occlusione intestinale e/o perforazione. I linfomi a cellule T transmurali possono essere composti da linfociti di piccole, medie o grandi dimensioni.^{1,8,14}

3) Linfomi a cellule B, che si presentano quasi esclusivamente come lesioni transmurali e a grandi cellule. Sono raramente segnalati linfomi mucosali a grandi cellule B,¹⁴ mentre a oggi non sono descritti linfomi mucosali a piccole cellule B. Come riportato precedentemente, a livello di piccolo intestino, cieco e colon, i linfomi a cellule B derivano dal tessuto linfoide organizzato, cioè dalle placche di Peyer e dai follicoli linfoidi. L'infiltrazione delle cellule B neoplastiche nell'epitelio mucosale sovrastante è un evento raro.^{1,8}

4) Linfomi LGL, la cui patogenesi non è completamente definita, ma con popolazione neoplastica prevalentemente costituita da linfociti T citotossici e/o cellule *natural killer*. Morfologicamente, è un linfoma a crescita aggressiva, trasmurale e a medie-grandi cellule che mostrano granuli eosinofili citoplasmatici. Il linfoma LGL tende a essere negativo per tutti i marker immunohistochimici, ma sono descritte positività ai marker granzima B e, più raramente, CD3.^{1,15}

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata ^{1,2,6,8}	I linfomi transmurali dovrebbero essere classificati a piccole, medie o grandi cellule	Forte a favore
Moderata ^{1,2,6,8}	I linfomi transmurali dovrebbero essere classificati a fenotipo B, T o LGL	Forte a favore
Moderata ^{1,7-9}	L'esame istologico di biopsie multiple intestinali dovrebbe rappresentare il <i>gold standard</i> per la diagnosi di linfoma intestinale	Forte a favore

Moderata ^{7,9,16}	La diagnosi differenziale tra enteropatia infiammatoria e linfoma mucosale dovrebbe comprendere esame istologico e fenotipizzazione con esame immunohistochimico	Forte a favore
Molto bassa (opinione espressa dal panel)	L'identificazione del fenotipo può essere eseguita in tutti i casi di linfoma intestinale con esame immunohistochimico	Condizionata a favore
Moderata ^{9,13}	L'esame PARR dovrebbe essere limitato ai casi in cui la combinazione di esame istologico e immunohistochimico è insufficiente per emettere una diagnosi definitiva	Forte a favore
Moderata ^{11,12}	L'esame PARR non deve essere utilizzato per l'identificazione del fenotipo	Forte a sfavore

INCIDENZA E FATTORI DI RISCHIO

Il linfoma è una neoplasia comune nei gatti e rappresenta circa un terzo di tutti i tumori e più della metà di quelli a sede gastroenterica.¹⁷⁻¹⁹ Il tratto gastrointestinale è coinvolto nel 27-72% dei casi.^{17,19}

Tra i diversi tipi descritti, il linfoma a cellule T mucosale è la forma più frequente e rappresenta circa il 70% dei casi.^{20,21} Il linfoma LGL è invece il meno frequente e rappresenta circa il 6-7% dei casi.^{1,22,23}

Sono stati identificati possibili fattori di rischio:

Segnalamento

I gatti con linfoma intestinale tendono ad avere un'età più avanzata rispetto ai gatti con enterite linfoplasmacellulare, con età mediane, rispettivamente, di 13 e 8 anni.^{16,24,25} I gatti di razza comune europea e Siamese sono sovra rappresentati in alcuni studi.^{17,26,27} I maschi castrati sembrano essere maggiormente a rischio per lo sviluppo di linfomi a grandi cellule, ma non per le forme a piccole cellule o LGL.^{9,23,26-29}

Infezioni virali e batteriche

È noto come i gatti con infezione da virus dell'immunodeficienza felina (FIV) e da virus della leucemia felina (FeLV) presentino un rischio, rispettivamente, 5 e 60 volte maggiore di sviluppo di linfoma rispetto a gatti non infetti.³⁰ Tuttavia, sebbene inizialmente sembrasse che l'infezione da FIV correlasse con lo sviluppo anche di linfomi intestinali, studi successivi hanno dimostrato come non esista una chiara associazione.³¹⁻³⁴ Anche per quanto riguarda FeLV, la prevalenza di infezione nei casi di linfoma intestinale è molto bassa (0-12% dei casi) e non è stata riscontrata alcuna chiara correlazione.^{6,8,23,26,27,29,35-37}

Uno studio recente ha riscontrato una correlazione

positiva tra la presenza di batteri che invadono la mucosa o di batteri intravascolari e quella di linfoma intestinale, con una maggiore prevalenza nei linfomi a grandi cellule.³⁸

Infiammazione cronica

È ipotesi condivisa che enterite linfoplasmacellulare e linfoma mucosale rappresentino un *continuum* biologico e non due entità patologiche separate. A supporto di questa teoria vi è il riscontro frequente e concomitante di lesioni infiammatorie in gatti con linfoma a piccole cellule.^{1,8,39,40} Recentemente, è stata inoltre documentata la presenza di disbiosi intestinale in gatti con linfoma intestinale a piccole cellule o enteropatia linfoplasmacellulare, senza evidenziare differenze significative tra le due entità.¹⁶

Esposizione ambientale

Sebbene fosse emersa la presenza di un rischio significativamente maggiore di sviluppo di linfoma (sede non specificata) in gatti esposti al fumo di tabacco, uno studio più recente non ha trovato alcuna associazione tra la concentrazione di nicotina nel pelo e lo sviluppo di linfomi gastrointestinali.^{41,42}

A prescindere dalla presentazione istologica di cui sopra, la divisione in capitoli della parte seguente delle linee guida riflette le entità di più frequente riscontro clinico e vuole fornire un approccio condiviso, pur con alcune differenze, per i casi più comuni. Il Panel ha anche redatto un algoritmo procedurale in aiuto ai principali riscontri clinici (Figura 4).

LINFOMA A PICCOLE CELLULE T

SEGNI CLINICI ED ESAME FISICO DIRETTO

Il decorso dei linfomi intestinali a piccole cellule T è solitamente indolente, con segni clinici lievi e spesso presenti da diversi mesi. In più del 50% dei casi, vengono riportati disoressia, perdita di peso, vomito e/o diarrea.^{9,16,27,43,44} Meno comunemente, si riportano letargia, polifagia e costipazione.^{9,16,27,43,44} È importante notare che l'assenza di diarrea o, in generale, di altri segni clinici non esclude la presenza di un linfoma intestinale. Il decorso può essere più rapido e i segni meno cronici per linfomi T a piccole cellule transmurali. L'esame fisico diretto può evidenziare ispessimento delle anse intestinali o lieve algia addominale, ma anche non mostrare alcuna alterazione. In caso di linfomi T a piccole cellule transmurali, è possibile riscon-

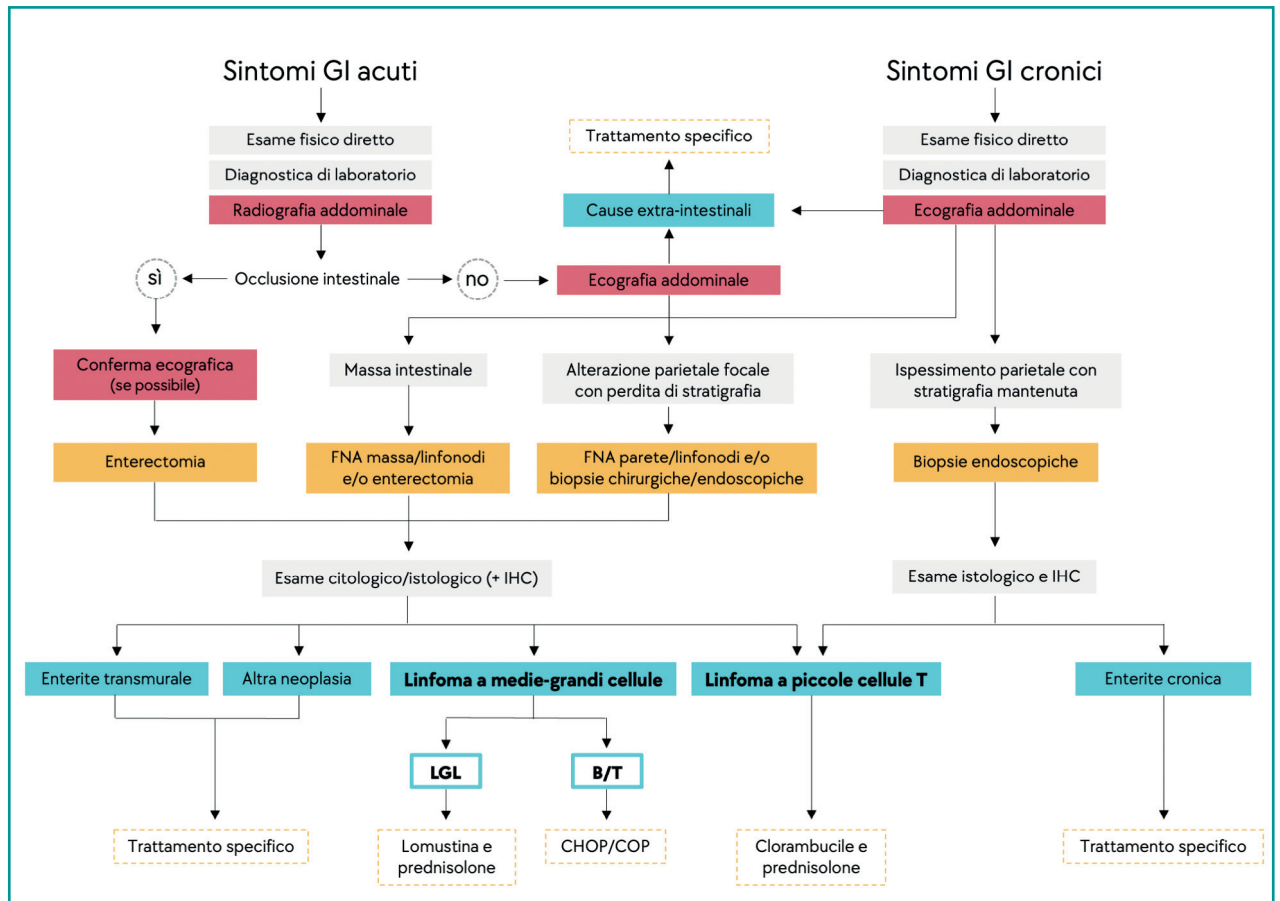


Figura 4 - Albero decisionale per l'orientamento nella gestione clinica e trattamento delle enteropatie feline. Abbreviazioni: GI, gastroenterici; IHC, immunistochemica, LGL, large granular lymphocytes.

trare la presenza di una massa con o senza linfadenomegalia alla palpazione addominale.

DIAGNOSTICA DI LABORATORIO

La diagnostica di laboratorio non gioca un ruolo di primo piano per ottenere una diagnosi di linfoma T a piccole cellule, ma l'esecuzione di un pannello di esami di base (esame emocromocitometrico, esame biochimico, esame delle urine, esame delle feci, test sierologico per FIV/FeLV, cobalaminemia) è indispensabile per valutare lo stato di salute generale del paziente ed escludere altre cause di sintomatologia intestinale.⁷ Le alterazioni di laboratorio più comuni in gatti con linfoma intestinale sono anemia, leucocitosi, neutrofilia, ipoprotidemia e/o ipoalbuminemia.^{9,26,27,45} Altri parametri possono essere alterati, inclusi cobalamina e aptoglobina, ma nessuno di essi permette di distinguere tra forme di enterite linfoplasmacellulare e linfoma a piccole cellule.^{46,50} Infine, nonostante sembri che i linfomi intestinali non siano associati all'infezione da FIV e/o FeLV,^{6,8,23,26,27,29,31-37} un test rapido *point-of-care* rientra in un più ampio inquadramento del paziente.

La citologia mediante agoaspirato dall'intestino o dai

linfonodi mesenterici, anche se megalici, non è sufficiente per distinguere linfomi a piccole cellule da quadri infiammatori/reattivi.^{7,26,51} Nei casi con presentazione a massa intestinale, la citologia della lesione può essere utile per una iniziale indicazione diagnostica. L'esame citologico può essere effettuato anche tramite preparazione squash da biopsia. Il vantaggio di questa tecnica consiste nella rapidità di esecuzione e refertazione, ma l'accuratezza diagnostica è minore rispetto all'istologia.^{13,52}

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

L'ecografia addominale è la metodica di elezione per l'esame dell'intestino nel gatto, perché consente un'accurata valutazione della struttura della parete, includendo la misurazione degli spessori parietali.⁵³ Numerosi studi in letteratura hanno descritto i rilievi ecografici in corso di linfoma intestinale a piccole cellule.^{9,54-56} Le alterazioni possono essere focali, multifocali o diffuse. Il tratto più frequentemente interessato è il digiuno, seguito dalle altre porzioni del piccolo intestino, mentre il grosso intestino è coinvolto raramente.^{7,9,51,54-57} I quadri ecografici più frequenti includono un lieve ispessimento della parete intestinale (nell'ordine dei mil-

limetri), con stratigrafia conservata anche se con alterato rapporto tra gli strati. In particolare, diversi studi hanno evidenziato un ispessimento che può interessare la tonaca mucosa, la tonaca sottomucosa o la tonaca muscolare, con un rapporto tra spessore di tonache muscolari e sottomucosa maggiore di 1.^{9,54-56} In caso di linfoma intestinale a piccole cellule, la presentazione a massa, i quadri occlusivi e le alterazioni ecografiche di fegato e milza sono rari.^{51,57} I linfonodi digiunali sono frequentemente coinvolti ed ecograficamente si presentano spesso ingranditi, con alterato rapporto asse corto/asse lungo (più rotondeggianti), ipoecogeni e con reattività peritoneale adiacente.⁹ La presenza di lieve versamento peritoneale è riportata nel 45% dei casi di linfoma intestinale a piccole cellule ed è stata associata più frequentemente a gatti con linfoma rispetto a gatti con enteropatia infiammatoria.⁹

Alcuni studi hanno indagato il ruolo dell'ecografia nella differenziazione tra enteropatia infiammatoria e linfoma a piccole cellule.⁵⁴⁻⁵⁶ È importante enfatizzare che i rilievi ecografici descritti sopra non sono specifici di linfoma, in quanto riscontrabili anche in gatti con enterite linfoplasmacellulare, enterite eosinofila o altre patologie intestinali benigne.^{27,54-56,58} Inoltre, un esame ecografico normale non esclude la presenza di linfoma, perché gatti con linfoma intestinale a piccole cellule possono non presentare alterazioni ecografiche a carico di intestino e linfonodi tributari.^{51,57}

Come riportato precedentemente, in assenza di perdita di stratigrafia della parete intestinale all'esame ecografico, l'agoaspirato ecoguidato dei linfonodi non è indicato, perché non consente di differenziare tra linfoma a piccole cellule e linfadenopatia reattiva.⁷ Tuttavia, può essere preso in considerazione per escludere altre condizioni più rare, come un coinvolgimento nodale da parte di un mastocitoma viscerale. L'ecografia è comunque il mezzo più utile per identificare il tratto intestinale alterato e per scegliere la modalità più indicata per effettuare campionamenti biotici. In base all'esperienza degli autori, in caso di biopsie eseguite per via chirurgica, può essere utile effettuare anche un'ecografia intraoperatoria per identificare il tratto interessato da campionare, se non apprezzabile visivamente dal chirurgo.

In caso di linfoma intestinale a piccole cellule, i coinvolgimenti linfonodale toracico e del parenchima polmonare sono rari, pertanto lo studio radiografico del torace non contribuisce né alla diagnosi, né alla stadiazione, sebbene possa escludere altre comorbidità.

Alla luce della attuale letteratura, l'esecuzione di tomografia computerizzata (TC) e di risonanza magnetica (RM) non è indicata, per la minore sensibilità nell'identificare lievi ispessimenti della parete intestinale.⁵⁹

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata ^{9,26,27,45}	Dovrebbe essere inizialmente consigliato ottenere un pannello di esami di laboratorio di base per inquadrare lo stato di salute del paziente	Forte a favore
Moderata ^{7,26,51,57}	L'esame citologico dell'intestino e/o dei linfonodi tributari non deve essere utilizzato per distinguere linfomi T a piccole cellule da forme infiammatorie/reattive	Forte a sfavore
Moderata ^{7,51,55,57}	L'ecografia addominale dovrebbe essere la metodica di diagnostica per immagini di prima scelta nel sospetto di un linfoma intestinale	Forte a favore
Moderata ^{9,27,54,55,58}	L'esame ecografico non deve essere utilizzato per distinguere un linfoma T a piccole cellule da altre enteropatie a origine infiammatoria	Forte a sfavore

MODALITÀ DI OTTENIMENTO DI CAMPIONI BIOTICI

Come riportato precedentemente, il punto cardine per la diagnosi di linfoma T a piccole cellule, sia mucosale sia transmurale, è rappresentato dall'esame istologico di campioni biotici intestinali. La modalità di acquisizione delle biopsie intestinali può essere endoscopica o chirurgica e gli elementi che devono essere presi in considerazione nel confronto tra le due tecniche sono i seguenti:

Tratti intestinali coinvolti: in caso di linfoma T a piccole cellule, digiuno, ileo, duodeno e colon rappresentano, in ordine decrescente di incidenza, i tratti coinvolti. Nonostante in passato venisse esclusa la possibilità di raggiungere tutti questi settori tramite endoscopia, l'evoluzione degli strumenti endoscopici e il miglioramento delle tecniche rende possibile l'acquisizione delle biopsie da gran parte dei tratti intestinali.^{7,60,61} Tuttavia, la porzione intermedia del digiuno rappresenta ancora oggi una sede di difficile campionamento. Tutti i settori sono chiaramente raggiungibili per via chirurgica.

Strato/i di parete intestinale coinvolto/i: quello che apparentemente rappresenta un difetto del prelievo biotico ottenuto per via endoscopica, ovvero l'ottenimento di biopsie di minori dimensioni che in profondità raramente superano la *muscularis mucosae*, in realtà non pregiudica la diagnosi di questa specifica malattia. L'infiltrazione monomorfa di linfociti che si osserva nel linfoma T a piccole cellule, infatti, coinvolge sempre la lamina propria e/o l'epitelio, settori della parete che rientrano nella biopsia endoscopica. I campionamenti ottenuti

tramite tecnica chirurgica, invece, se di dimensioni non adeguate, talvolta possono sfaldarsi perdendo l'integrità della struttura e soprattutto della parte relativa alla tonaca mucosa.

Invasività della procedura: la ridotta invasività dell'endoscopia si associa a un recupero più rapido e a un minor tasso di complicanze rispetto alle biopsie chirurgiche, per le quali è comunque riportato un tasso di complicanze basso.^{45,62} L'esame endoscopico risulta anche meno problematico da ripetere in tempi successivi, nelle modalità e indicazioni descritte successivamente.

Numero e dimensione dei campioni: pur se di minori dimensioni, tramite endoscopia è possibile ottenere un numero maggiore di campioni biotici e questo rappresenta potenzialmente un elemento chiave, in quanto la distribuzione del tumore lungo il tratto intestinale non è prevedibile e costante. Tramite chirurgia, il numero di biopsie ottenibili da ogni distretto è limitato.

Ottenimento di altri campioni: l'approccio chirurgico, a differenza di quello endoscopico, permette l'acquisizione di materiale biotico da siti extra intestinali, come linfonodi, fegato e milza, che variabilmente possono essere coinvolti nella malattia.^{51,57} In caso di linfoma T a piccole cellule, tale pratica non è comunque influente dal punto di vista diagnostico e/o prognostico.

In sintesi, l'endoscopia rappresenta la metodica di elezione per l'ottenimento di biopsie intestinali in gatti per cui emerge un sospetto di linfoma intestinale T a piccole cellule. La biopsia chirurgica è da considerarsi nei casi in cui sia presente un'alterazione focale della parete intestinale in un tratto non raggiungibile per via endoscopica. Nei casi di linfoma T transmurale a piccole cellule con presentazione a massa, si rimanda il lettore al capitolo successivo.

ENDOSCOPIA

Le indicazioni successive riflettono linee guida di buona pratica clinica. In ogni caso, la possibilità di ottenere campioni multipli e di buona qualità con un esame endoscopico è legata a capacità ed esperienza dell'endoscopista.

L'esame endoscopico prevede un digiuno di 12 ore finalizzato a ridurre la presenza di ingesta a livello gastrico e di piccolo intestino, per facilitare la visualizzazione della mucosa gastroenterica ed evitare complicazioni anestesologiche. Per la preparazione all'esame colonscopico, nel gatto vengono eseguiti lavaggi del colon con acqua tiepida (circa 50 ml a volta), a partire da 5 ore prima dell'esame e ripetuti per 2-3 volte.

Le procedure di endoscopia delle vie digerenti nel gatto richiedono l'anestesia generale e l'intubazione oro-tracheale e la scelta dei farmaci deve essere mirata non solo al raggiungimento di un adeguato livello di anestesia,

ma anche a contrastare lo spasmo degli sfinteri per favorire il passaggio dell'endoscopio attraverso il piloro e la valvola ileo-colica.

Gli studi relativi agli effetti del protocollo anestesiológico sulla facilità di esecuzione della procedura endoscopica sono scarsi nel gatto,⁶³ pertanto la scelta dei farmaci anestetici da utilizzare dipende soprattutto dalle condizioni cliniche del paziente. L'utilizzo di oppioidi nella premedicazione è tuttora oggetto di discussione, in quanto questi farmaci potrebbero aumentare il tono dello sfintere pilorico. Tuttavia, gli studi effettuati in questa specie non hanno evidenziato difficoltà nel passaggio pilorico dell'endoscopio dopo somministrazione di butorfanolo o di oppioidi mu agonisti.⁶³ Inoltre, l'associazione dell'oppioide al farmaco sedativo consente di migliorare la qualità della sedazione e la gestione del dolore.

L'esame endoscopico inizia introducendo un endoscopio di diametro di 7,9 mm per raggiungere il piccolo intestino passando attraverso l'esofago e lo stomaco. I prelievi biotici (in numero di 6) vanno eseguiti sul lato antimesenterico dell'intestino, preferibilmente con una pinza da 2,4 mm di diametro.⁶⁴ Terminato l'esame del duodeno/digiuno, viene visualizzato lo stomaco e vengono acquisite in questo tratto altre 6 biopsie. In uscita, si ispeziona l'esofago, che normalmente non viene sottoposto a prelievo biotico.

Per quanto riguarda la colonscopia, procedendo in senso craniale, si individuano il cieco e la valvola ileo-colica, che può apparire come una vera e propria papilla che si aggetta nel lume del colon, oppure come una soluzione di continuo sulla superficie della mucosa. Il prelievo di materiale biotico dal digiuno terminale/ileo può avvenire sotto visione diretta oppure inserendo la pinza biotica attraverso la valvola. Esistono casi in cui la posizione perpendicolare dell'ostio ileo-colico, associata a un ridotto lume del colon, non rendono possibile il passaggio nell'ileo. In questi soggetti, l'acquisizione delle biopsie digiunali, nella parte prossimale dell'organo, è limitata alla fase di endoscopia del tratto superiore e non è possibile biopsiare l'ileo. Terminata l'acquisizione di 3-5 campioni biotici ileo/digiunali, viene accuratamente esaminato il colon per poi ottenere ulteriori 5 campioni biotici lungo il suo decorso.

Per ogni settore esaminato viene assegnato quindi un punteggio su una scala di 4 punti (0-3) secondo i seguenti criteri: 0=normale; 1=lesione leggera; 2= lesione moderata; 3= lesione grave, con un punteggio finale che risulta come somma dei parziali.⁶⁵

In corso di enteropatia cronica, il classico aspetto vellutato della mucosa di un paziente sano è sostituito da una marcata irregolarità della superficie legata alla presenza di villi allargati e di altezza differente. Questo spesso comporta la formazione di fessurazioni longitudinali

sulla superficie. Tuttavia, questo aspetto caratterizza sia i casi di linfoma T a piccole cellule sia quelli di enteropatie infiammatorie, rendendo impossibile distinguere le due forme a livello endoscopico. Inoltre, poiché l'aspetto della superficie non evidenzia quali parti della mucosa siano infiltrate dal linfoma, le biopsie devono essere distribuite su una vasta superficie mucosale.

CHIRURGIA

Per i linfomi mucosali, la chirurgia ha una pura utilità diagnostica. Diverso è il caso di linfomi transmurali T a piccole cellule con presentazione a massa, in cui la chirurgia può anche avere un ruolo terapeutico.

La procedura chirurgica di campionamento biotico può essere eseguita mediante approccio celiotomico oppure mediante tecnica mininvasiva. Nel primo caso, a seguito della necessità di biopsiare diverse parti dell'intestino e anche di ispezionare l'intera cavità addominale alla ricerca di eventuali altre lesioni, si rende necessaria un'ampia incisione. Recenti pubblicazioni descrivono la biopsia laparoscopica di organi addominali come un'opzione altrettanto valida e meno invasiva.^{66,67} Oltre a eseguire biopsie chirurgiche di duodeno, digiuno e ileo, può essere indicato prelevare campioni biotici anche da tessuto extra-intestinale (es., linfonodi e fegato) per una stadiazione più precisa.⁶⁸ Per contro, limitare il campionamento biotico al solo linfonodo regionale in sostituzione alla biopsia intestinale è sconsigliato a causa del rischio di falsi negativi a seguito dell'assenza di malattia in alcuni linfonodi o per la difficoltà nel raggiungere una diagnosi istologica a livello linfonodale in presenza di linfoma a piccole cellule.^{14,69}

Indipendentemente dall'approccio chirurgico scelto, le biopsie si realizzano a pieno spessore. Dopo aver esteriorizzato il tratto interessato, con lama da bisturi n. 11 o 15 si incide una piccola ellisse o semiluna di circa 5-10 mm di lunghezza lungo l'asse maggiore della porzione antimesenterica dell'ansa intestinale e 2-3 mm di larghezza, prestando attenzione a includere il corrispettivo tratto di mucosa. In alternativa, può essere utilizzato un punch dermatologico da 4-6 mm.⁷⁰ Le biopsie a cuneo sono sconsigliate a seguito dell'elevato rischio di ottenere un campione poco rappresentativo dello strato mucosale.⁷ Il sito biotico è poi chiuso in senso longitudinale o trasversale mediante punti di sutura nodosi staccati semplici, con filo monofilamento assorbibile di piccolo calibro ad ago tondo.

In caso di linfoma T trasmurale a piccole cellule con presentazione a massa, possono essere indicate un'enterectomia e un'enteroanastomosi termino-terminale a scopo sia diagnostico sia terapeutico. Tale procedura è necessaria, invece, in caso di occlusione e/o perforazione intestinale. In questi casi, viene previsto un ricovero di almeno 48 ore.⁷¹ Le complicanze post-operatorie, seb-

bene poco frequenti, si verificano solitamente nei primi 3-9 giorni dalla chirurgia.^{45,62} Il tasso di deiscenza varia dallo 0 al 12%, con possibili conseguenti ritardi nell'inizio di trattamenti medici adiuvanti.^{7,45,62,72}

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata ^{3,7,70,73}	Nel sospetto di un linfoma mucosale, la modalità di acquisizione delle biopsie intestinali dovrebbe essere endoscopica	Forte a favore
Moderata ^{3,7,70,73,74}	La biopsia chirurgica dovrebbe essere considerata nei casi in cui sia presente un'alterazione focale della parete intestinale in un tratto non raggiungibile per via endoscopica	Forte a favore
Moderata ^{3,7,70,73,74}	In caso di linfoma T trasmurale a piccole cellule con presentazione a massa e occlusione/perforazione intestinale, dovrebbe essere consigliata un'enterectomia del tratto interessato	Forte a favore
Moderata ⁷	In caso di biopsia chirurgica, la tecnica a pieno spessore a ellisse dovrebbe essere preferita alla tecnica a cuneo	Forte a favore
Moderata ^{*14,69}	L'esame istologico di un linfonodo regionale non deve essere utilizzato per ottenere una diagnosi definitiva	Forte a sfavore

*: Aresu, Marconato, Martini astenuti per conflitto di interesse.

TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO E PROGNOSI

La strategia terapeutica per il linfoma a piccole cellule, sia nella forma mucosale sia in quella trasmurale, deve tenere conto della natura indolente della neoplasia e del rischio di recidiva, che rende probabile il ricorso nel tempo a ulteriori linee di terapia. In generale, la chemioterapia permette un buon controllo della malattia nel tempo e, considerata l'età tendenzialmente avanzata di questi pazienti, può risultare in una significativa riduzione dell'impatto negativo del linfoma su quantità e qualità di vita. Tuttavia, grazie al prolungamento di sopravvivenza, assume importanza la comparsa di effetti collaterali tardivi, tra cui la trasformazione in linfoma a grandi cellule, soprattutto nei gatti più giovani.

Trattamento chemioterapico di prima linea

Si premette che in letteratura non sempre viene distinta la forma mucosale da quella trasmurale, e che la maggior parte degli studi volta a valutare efficacia terapeutica

tica e prognosi si riferisce genericamente al *linfoma T a piccole cellule*. È pertanto verosimile ritenere che non ci siano differenze sostanziali in termini di *outcome*. Sono comunque necessari studi prospettici che stratifichino i risultati in base al grado di coinvolgimento della parete intestinale.

In ogni caso, si concorda che la strategia terapeutica per i linfomi intestinali T a piccole cellule comprenda l'impiego di clorambucile e prednisolone, con risposte cliniche complessive (complete e parziali) pari al 69-96% dei casi e una sopravvivenza mediana di 1-3 anni.^{20,27,43,44,75}

In merito alla dose dei farmaci, sono stati descritti vari regimi (Tabella 1), tendenzialmente ben tollerati. Raramente, la somministrazione di clorambucile è associata a tossicità epatica e neurologica, di grado moderato/grave, e allo sviluppo di sindrome di Fanconi.^{20,27,43,44,75-77}

Sebbene per la natura indolente di questo tipo di linfoma sia più spesso favorita la somministrazione quotidiana o a giorni alterni di clorambucile,^{43,75} alcuni autori hanno valutato empiricamente la somministrazione di un'unica o di poche dosi ogni 2-3 settimane.^{20,27,44} Quest'ultimo regime sarebbe volto a mantenere un'ipotetica intensità di dose e a evitare la divisione delle compresse commercialmente disponibili, come parte del protocollo di sicurezza per la somministrazione domiciliare della chemioterapia. In assenza di studi randomizzati non è possibile stabilire quale regime sia migliore. Un lavoro di farmacocinetica ha documentato che il clorambucile somministrato alla dose di 2 mg/gatto a giorni alterni subisce rapido assorbimento gastrointestinale e clearance plasmatica, senza accumulo del farmaco tra le dosi.⁷⁸ La velocità di eliminazione terminale è rapida, pertanto è pro-

babile che avvenga un'eliminazione completa di ciascuna dose prima che venga somministrata la successiva.⁷⁸ Alla luce di queste considerazioni, si ritiene che la somministrazione continuativa si traduca in un maggior effetto terapeutico rispetto a quella pulsatile.

Rimane ancora non definita la durata della terapia di prima linea, in bilico tra necessità clinica e rischio di effetti collaterali. Come dettagliato in seguito, la terapia potrebbe essere generalmente interrotta dopo un anno, posto che sia stata raggiunta la remissione completa.⁷⁵ La risposta alla chemioterapia, infatti, è l'indicatore prognostico più rilevante, con sopravvivenze significativamente più lunghe per i gatti che ottengono remissione completa.^{20,27,43} In base alla storia naturale della malattia, non sembrerebbe necessario inoltre effettuare alcun trattamento di mantenimento. Resta sottinteso che l'attento monitoraggio dei pazienti nel follow-up permette una tempestiva ripresa del trattamento in caso di necessità.

Trattamento di salvataggio

I protocolli di salvataggio sono stati raramente descritti per il trattamento del linfoma a piccole cellule.^{20,44,75,79,80}

L'attento monitoraggio permette di identificare tempestivamente i casi ad andamento più aggressivo (non responsivi alla terapia di prima linea o con recidiva precoce), che potrebbero beneficiare di protocolli *rescue*.

Due studi hanno valutato la risposta alla ciclofosfamide, somministrata per via orale alla dose di 10 mg/kg ogni 3-4 settimane, 225 mg/m² ogni 3 settimane, oppure 200-250 mg/m² i giorni 1 e 3 ogni 2 settimane.^{20,44} Gatti trattati con ciclofosfamide, somministrata alla recidiva dopo il trattamento con clorambucile e prednisolone, han-

Tabella 1 - Protocolli chemioterapici di prima linea e risultati ottenuti nei gatti con linfoma intestinale a piccole cellule.

Regime	Numero gatti	Risposta	Sopravvivenza* o durata CR°	Referenza
Prednisolone 10 mg/gatto SID; Clorambucile 15 mg/m ² SID per 4 gg ogni 3 settimane	29	69% CR	17 mesi* (23°)	20
Prednisolone 5 mg/gatto SID o BID; Clorambucile 2 mg/gatto EOD	25	36% CR	25 mesi* (29°)	43
Prednisolone 3 mg/kg SID; Clorambucile 15 mg/m ² SID per 4 gg ogni 3 settimane	17	76% CR	15 mesi* (19°)	27
Prednisolone 2 mg/kg SID; Clorambucile 20 mg/m ² ogni 2 settimane	28	96% CR	26 mesi°	44
Prednisolone 5 mg/gatto SID; Clorambucile 2 mg/gatto EOD	49	51% CR dopo 90 gg	1148 giorni*	75

Abbreviazioni: SID: ogni 24 ore; BID: ogni 12 ore; EOD: a giorni alterni; CR: remissione completa.

no avuto intervalli senza malattia (24 vs 16 mesi) e tempi di sopravvivenza (29 vs 19 mesi) significativamente più lunghi rispetto ai gatti non trattati con protocollo rescue.²⁰ Il secondo studio ha documentato un tasso complessivo di risposta del 100% con una durata mediana della remissione di 241 giorni.⁴⁴ In un altro lavoro, il tempo mediano di sopravvivenza complessivo per i gatti che ricevevano una reintroduzione di prednisolone e clorambucile è stato significativamente più lungo rispetto al protocollo con prednisolone e lomustina (>1500 giorni vs 492 giorni).⁷⁵ Al momento non esistono studi con dati conclusivi circa l'utilizzo di doxorubicina e lomustina in regime di salvataggio.^{79,80}

Definizione dei criteri di risposta e follow-up

Esistono vari livelli di remissione, che spaziano dalle remissioni clinica (risoluzione dei segni clinici), laboratoristica (normalizzazione dei valori alterati alla diagnosi) ed endoscopica, fino ad arrivare a quella istologica. È ipotizzabile che tanto più è completa la remissione, comprendendo tutti i precedenti aspetti, tanto più duraturo sarà l'intervallo libero da malattia. Tuttavia, i criteri per definire la malattia in remissione sono tuttora in evoluzione e non standardizzati. Per quanto riguarda l'endoscopia, non esiste una definizione consolidata di guarigione della mucosa. La remissione istologica si basa invece sull'assenza di infiltrato linfocitico patologico a livello della parete, possibilmente confermato dall'immunoistochimica.

Nonostante non esistano lavori sul ruolo della sorveglianza istologica, questo Panel di Esperti ritiene utile monitorare i gatti ripetendo l'endoscopia a 12 mesi dall'inizio della terapia, arrivando a sospendere i farmaci se, dopo un anno, è documentata la remissione istologica completa.

Durante il follow-up è importante riconoscere la trasformazione in linfomi a grandi cellule, riportata fino al 10% di gatti con linfoma a piccole cellule dopo una mediana di 543 giorni dalla diagnosi.^{44,75,81} Bisogna considerare tale eventualità soprattutto in caso di calo di ematocrito, proteine totali e albumina, e comparsa di segni clinici (tra cui il dimagrimento).⁸¹ Dalla diagnosi di linfoma a grandi cellule, la sopravvivenza attesa è breve, nonostante la somministrazione di protocolli chemioterapici multifarmaco.

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa (Opinione espressa dal panel)	La scelta terapeutica dovrebbe essere influenzata più dalla dimensione delle cellule che dall'estensione del coinvolgimento della parete intestinale	Forte a favore

Moderata ^{20,27,43,44,75}	La terapia di prima linea dovrebbe consistere nella somministrazione di clorambucile e prednisolone	Forte a favore
Moderata ^{43,75,78}	La somministrazione continuativa di clorambucile può essere più efficace della somministrazione pulsatile	Condizionata a favore
Molto bassa (opinione espressa dal panel)	La sorveglianza istologica dopo 12 mesi dall'inizio della terapia può permettere di accertare lo stato di remissione, guidando la scelta terapeutica	Condizionata a favore
Moderata ^{20,44,75}	Alla recidiva, dovrebbe essere consigliata la reintroduzione di clorambucile e prednisolone o la somministrazione di ciclofosfamide e prednisolone	Forte a favore

LINFOMA A MEDIE-GRANDI CELLULE (B O T)

SEGNI CLINICI ED ESAME FISICO DIRETTO

Il decorso dei linfomi a grandi cellule è più rapido rispetto a quello dei linfomi a piccole cellule. Tuttavia, i segni clinici riportati dai proprietari sono ugualmente spesso aspecifici e includono disoressia/anoressia, letargia, perdita di peso, vomito e/o diarrea.^{51,82,83} Nei casi più gravi, le condizioni cliniche del gatto possono essere critiche per la presenza di occlusione, subocclusione e/o perforazione intestinale.

All'esame fisico diretto, è comune il riscontro di una massa addominale con o senza linfadenomegalia e/o versamento peritoneale. Talvolta, può essere presente ittero per un esteso coinvolgimento epatico.⁸³ In caso di occlusione/perforazione intestinale con conseguente peritonite settica, i gatti possono presentarsi con addome acuto.

DIAGNOSTICA DI LABORATORIO

Come per i linfomi a piccole cellule, è indicato eseguire un pannello di esami di base (esame emocromocitometrico, esame biochimico, esame delle urine, test sierologico per FIV/FelV, cobalaminemia) per inquadrare lo stato di salute generale del soggetto. Le alterazioni ematochimiche più comuni sono analoghe a quelle del linfoma a piccole cellule, sebbene siano generalmente più gravi.⁷¹ Un'attenta valutazione dello striscio ematico può identificare cellule linfoidi di grandi dimensioni compatibili con infiltrazione neoplastica.⁸⁴

La citologia per agoaspirato della lesione intestinale o dei linfonodi addominali megalici è generalmente sufficiente

per emettere la diagnosi di linfoma a grandi cellule, in virtù delle dimensioni medio-grandi della popolazione linfoide prevalente, spesso accompagnate da un aumentato numero di mitosi.^{7,84,85} Per confermare il fenotipo ed escludere in modo definitivo altre neoplasie a cellule rotonde, è necessario comunque ricorrere a ulteriori test (es., immunocitochimica, immunoistochimica ed eventualmente citofluorimetria).^{17,86-88}

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

In presenza del sospetto clinico di una massa addominale, l'approccio di diagnostica per immagini può essere radiografico o ecografico. Lo studio radiografico rappresenta un primo step per orientarsi verso la sede della lesione e, soprattutto in regime di pronto soccorso, per escludere eventuali quadri occlusivi.⁸⁹ Sarà l'ecografia poi a confermare l'origine della massa.

Il linfoma a grandi cellule è generalmente accompagnato da evidenti alterazioni ecografiche del tratto gastroenterico, con interessamento più frequente del tratto distale del digiuno e della regione ileo-colica.¹ Questo tipo di linfoma può presentarsi sia come marcato e diffuso ispessimento della parete intestinale con perdita della stratigrafia sia come vera e propria massa intestinale.^{1,55} Rispetto al linfoma a piccole cellule, è più frequente il riscontro di occlusione, ulcere e invaginamento.⁵¹ Si associano generalmente linfoadenopatia tributaria, con linfonodi rotondeggianti e ipoecogeni, e alterazioni di fegato, milza e reni, che possono presentarsi aumentati di dimensioni e con alterate ecogenicità ed ecostruttura del parenchima.^{51,55} L'agoaspirazione eco di fegato e milza è indicata per la stadiazione della neoplasia.

Le diagnosi differenziali ecografiche per le lesioni intestinali in questi casi includono altri tumori del tratto gastroenterico (es., mastocitoma, neoplasie epiteliali o mesenchimali) o lesioni infiammatorie granulomatose.^{55,58,90}

In letteratura sono riportati alcuni criteri ecografici per meglio direzionare il sospetto verso una delle patologie, ma la diagnosi finale richiede un prelievo dalla lesione. Come riportato precedentemente, infatti, l'agoaspirato ecoguidato è spesso conclusivo e considerato sicuro, con un basso rischio di complicanze.⁹¹

Lo studio radiografico del torace in 3 proiezioni è indicato per valutare l'interessamento dei linfonodi sternali/mediastinici o la presenza di masse toraciche o infiltrato polmonare.^{45,92}

La tomografia computerizzata non rappresenta l'approccio di prima linea nel sospetto di un linfoma a grandi cellule.

Un unico studio descrive i rilievi tomografici dual-phase in un gruppo di 20 gatti con masse intestinali, di cui 14 linfomi a grandi cellule e 6 carcinomi, ed evidenzia alcuni aspetti diagnostici differenziali tra i due tipi di tumore.⁹³

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa ^{7,84,85}	La citologia per agoaspirato ecoguidato dalla lesione intestinale o dai linfonodi megalici dovrebbe essere generalmente sufficiente per diagnosticare un linfoma a grandi cellule	Forte a favore
Moderata ⁸⁹	Se l'ecografia non fosse disponibile, dovrebbero essere eseguite radiografie dell'addome per localizzare masse e/o evidenziare quadri intestinali occlusivi	Forte a favore
Moderata ^{7,45,51,92}	Le radiografie del torace dovrebbero essere consigliate per identificare eventuali linfoadenopatia toracica o coinvolgimento polmonare	Forte a favore

ENDOSCOPIA

A differenza del linfoma a piccole cellule, in questi casi l'endoscopia mostra maggiori limiti, legati sia alla sede, che potrebbe non essere accessibile, sia alla distribuzione dell'infiltrato neoplastico all'interno della parete, non sempre in zone visualizzabili a seguito di una biopsia endoscopica. Nei rari casi in cui questa tecnica è impiegata, spesso si evidenzia una riduzione del lume associata ad alterazioni della colorazione e dell'aspetto della superficie del tratto coinvolto. All'esecuzione delle biopsie e/o degli agoaspirati, il tessuto risulta cedevole e facilmente sanguinante.

TERAPIA E PROGNOSI

Trattamento chirurgico

A oggi, studi comparativi non hanno chiaramente stabilito i vantaggi della rimozione chirurgica di masse non perforanti o non ostruttive prima della chemioterapia sistemica.^{62,69} In questi casi, l'indicazione chirurgica è quindi da definirsi valutando i rischi della procedura, la morbilità nel breve periodo e la prognosi. L'enterectomia è invece sempre indicata, seppur in regime palliativo, in presenza di masse ostruttive e/o perforanti.^{62,69}

L'approccio chirurgico può essere laparotomico o laparoscopico e la resezione della massa avviene mediante enterectomia con successiva anastomosi termino-terminale. Sebbene sia consigliabile eseguire l'incisione su tessuto vitale macroscopicamente normale, non esistono chiare indicazioni in merito a un margine di resezione ideale da rispettare a seguito della variabilità riscontrata nella presenza della malattia microscopica nel tessuto intestinale.⁶⁹ Di conseguenza, la resezione della lesione principale dovrebbe essere prioritaria rispetto all'otte-

nimento di margini indenni, anche se uno studio recente attribuisce a margini di resezione completi una più lunga sopravvivenza.^{69,71} La sutura intestinale è eseguita rispettando le medesime accortezze di una normale anastomosi intestinale. Nella stessa seduta chirurgica, può essere indicato prelevare campioni biotici (tramite punch o biopsie a cuneo) anche da tessuto extra-intestinale (es., linfonodi e fegato) per una stadiazione più precisa.

Le complicanze post-chirurgiche secondarie a resezione e anastomosi termino-terminale sono basse, con il 90% dei gatti dimessi a 48 ore dalla chirurgia e il 97% con miglioramento clinico nel follow-up post-operatorio.^{45,62,71} Qualora il gatto dimostrasse inappetenza nel periodo post-operatorio, è possibile utilizzare un supporto nutrizionale mediante sondino rinoesofageo o esofagostomico, il cui inserimento dovrebbe essere programmato sfruttando la stessa anestesia della procedura chirurgica.

Oltre a migliorare le condizioni cliniche, la resezione chirurgica del tratto neoplastico può prevenire una possibile perforazione della massa indotta dalla chemioterapia, con conseguente peritonite settica, e ridurre il carico tumorale, verosimilmente migliorando l'efficacia della chemioterapia.⁹⁴⁻⁹⁷

Trattamento chemioterapico

Il linfoma a grandi cellule è biologicamente aggressivo e caratterizzato da rapida crescita. La chemioterapia multifarmaco rappresenta il caposaldo terapeutico, in virtù dei dati di efficacia riportati.

Trattamento chemioterapico di prima linea

Ci sono pochi dati precisi riguardo ai tassi di remissione e alle risposte al trattamento poiché, in molti studi, tutte le forme anatomiche (mediastinica, multicentrica, alimentare ed extranodale) sono considerate come un unico gruppo per l'analisi. Lo stesso vale per i diversi fenotipi e, talvolta, anche per la dimensione delle cellule. Infine, la definizione di risposta completa è variabile tra gli studi, complicando l'analisi. Ove possibile, i dati inerenti alla sede primitiva del linfoma sono stati estrapolati per redigere questo documento e confrontare i risultati ottenuti applicando i diversi schemi chemioterapici (Tabella 2).

In generale, la prognosi è da considerarsi sfavorevole. I protocolli multifarmaco COP (ciclofosfamide, vincristina, prednisolone) determinano tassi di remissione completa tra 47% e 74% e tempi mediani di sopravvivenza tra 50 e 191 giorni.⁹⁸⁻¹⁰⁰ Doxorubicina e L-asparaginasi in monoterapia hanno un'efficacia limitata con tassi di remissione completa per entrambi i farmaci pari al 30% o inferiore e breve sopravvivenza;¹⁰¹⁻¹⁰³ tuttavia, l'inclusione di questi farmaci in protocolli combinati sembra migliorare i risultati con tassi di risposta del 38-74% e

tempi mediani di sopravvivenza complessiva tra 97 e 657 giorni.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ L-asparaginasi pegilata determina tassi di risposta superiori, ma la sopravvivenza resta breve.¹⁰⁷

Il fenotipo non sembra avere né rilevanza prognostica né terapeutica,^{71,108} mentre dalla maggior parte degli studi si evince come l'ottenimento di remissione completa sia tra i fattori prognostici più importanti, con tempi di sopravvivenza più lunghi (12 mesi) rispetto a risposte parziali o malattie stabili o progressive (4-6 mesi).^{20,109-111}

Fattori prognostici negativi includono elevati livelli di latticodeidrogenasi (LDH) alla diagnosi, anemia, perdita di peso maggiore del 5% e coinvolgimento bicavitario.^{62,112-114}

La tossicità del trattamento dipende dal regime applicato, e include effetti collaterali ematologici e gastroenterici, per lo più di grado moderato e autolimitanti, documentati nel 47-65% dei gatti trattati.⁹⁸⁻¹⁰⁶ Una complicanza temibile è invece rappresentata dalla perforazione gastrointestinale. In uno studio condotto su gatti con linfoma intestinale a cellule grandi o intermedie, la perforazione si è verificata nel 17% dei soggetti, rispettivamente dopo 23-87 giorni dall'inizio della chemioterapia.⁹⁷ Tale complicanza è inoltre maggiormente attesa in caso di perdita di peso significativa nei primi 15-28 giorni dall'inizio della chemioterapia.⁹⁷

Trattamento chemioterapico adiuvante

La chemioterapia iniziata in setting adiuvante dopo chirurgia ha dato risultati contrastanti. In un primo lavoro, la chirurgia non prolungava la sopravvivenza di 7 gatti operati rispetto alla sola chemioterapia con protocollo COP somministrata a 20 gatti.⁹⁹ In un secondo lavoro, 20 gatti sottoposti a chirurgia e successivamente a protocollo chemioterapico CHOP ottenevano un intervallo libero da malattia di 357 giorni e una sopravvivenza mediana di 417 giorni.⁶² Più recentemente, in uno studio su 55 gatti con linfoma gastrico e/o intestinale, 17 sono stati sottoposti a chirurgia e successivamente a chemioterapia adiuvante con protocollo VAPC (vinblastina, doxorubicina, ciclofosfamide, prednisolone, L-asparaginasi e procarbazine), ma l'intervallo libero da progressione e la sopravvivenza mediana non erano significativamente diversi rispetto ai gatti non operati.⁸² Tuttavia, quelli trattati chirurgicamente avevano una migliore qualità di vita ed erano considerati migliori candidati per la chemioterapia.⁸²

Alla luce degli studi disponibili, come già anticipato, non è possibile sostenere con forza un beneficio della chirurgia, ma gli Autori ritengono che, se la massa è considerata resecabile, sia raccomandabile intervenire chirurgicamente prima di iniziare la chemioterapia. Resta invece una assoluta indicazione quella di intervenire chirurgicamente in caso di occlusione e/o perforazione intestinali.

Trattamento di salvataggio

In letteratura sono stati pubblicati diversi lavori sui protocolli di salvataggio in caso di recidiva clinicamente rilevabile o di malattia resistente (e quindi non responsiva ai protocolli di prima linea), ma nessuno è calibrato sul linfoma intestinale a grandi cellule, rendendo pressoché impossibile fare raccomandazioni mirate. In assenza di studi condotti specificatamente per la popolazione di gatti con linfoma intestinale a grandi cellule recidivante o resistente, i livelli di evidenza sono bassi e la definizione del piano terapeutico deve essere basata sulla valutazione del singolo paziente.

In uno studio che prendeva in considerazione diverse forme anatomiche, tra cui l'intestinale, la doxorubicina utilizzata in monoterapia dopo protocollo COP non risultava efficace.⁷⁹ La lomustina determinava un intervallo libero da progressione di 180 giorni in gatti con recidiva di linfoma gastrointestinale, sia a piccole sia a grandi cellule.⁸⁰ Il protocollo MOPP (lomustina, vincristina, procarbazine, prednisone), somministrato a 38 gatti (di cui 23 con linfoma gastrointestinale) in regime di salvataggio, determinava un tasso di risposta completa del 73%.¹¹⁵ Il protocollo MOMP (mecloretamina, vincristina, melphalan e prednisolone) era somministrato a 12 gat-

Tabella 2 - Protocolli chemioterapici di prima linea e risultati ottenuti nei gatti con linfoma intestinale a medie-grandi cellule.

Regime	Numero gatti**	Risposta in setting macroscopico	Sopravvivenza* o durata CR°	Referenza
Ciclofosfamide, vincristina, prednisone	7	86% CR	4,5 mesi°	96
Ciclofosfamide, vincristina, prednisone	27 (7 operati)	33% CR, 7% PR	50 giorni*, 213 giorni°	97
L-asparaginasi, vincristina, ciclofosfamide, doxorubicina, metotrexate, prednisone	21	38% CR	240 giorni**	34
Doxorubicina	7	28% CR	92 giorni°	100
Ciclofosfamide, vincristina, prednisolone	11	64% CR	191 giorni*, 245 giorni°	98
L-asparaginasi, vincristina o vinblastina, ciclofosfamide, metotrexate, prednisone	7	50-56% CR, 17-18% PR	136-139 giorni*	111
L-asparaginasi, vincristina, ciclofosfamide, doxorubicina, prednisone	75 (alcuni operati), nel totale, inclusi 7 LGL	30% CR	85 giorni*	127
L-asparaginasi, vincristina, ciclofosfamide, doxorubicina, prednisone	10	40% CR, 20% PR	78 giorni*, 1043 giorni°	109
Lomustina +/- prednisolone	32	50% (CR+PR)	108 giorni*, 302 giorni°	112
L-asparaginasi pegilata, vincristina, ciclofosfamide, prednisone	8	26% CR, 58% PR (nell'analisi inclusi 11 gatti con linfoma gastrico)	102 giorni*	104
L-asparaginasi pegilata +/- prednisolone	23	50% CR, 33% PR	65 giorni*	105
L-asparaginasi, doxorubicina, vinblastina, ciclofosfamide, procarbazine, prednisolone	55 (17 operati), nel totale inclusi 25 linfomi gastrici	68% CR, 8% PR	341 giorni*	82

Abbreviazioni: CR: remissione completa; PR: remissione parziale. **La popolazione esaminata si riferisce al numero di gatti con linfoma intestinale a grandi cellule, se dichiarata, che riceve chemioterapia.

ti (di cui 4 con linfoma *addominale*): 3 ottenevano remissione completa (durata mediana di 62 giorni) e 4 remissione parziale (durata mediana di 22 giorni).¹¹⁶ Il protocollo DMAC (desametasone, melphalan, actinomomicina D, citosina arabinoside), somministrato a 7 gatti con linfoma intestinale a grandi cellule che avevano fallito linee terapeutiche precedenti, determinava scarse risposte (solo parziali) e di breve durata (14 giorni).¹¹⁷ La combinazione di lomustina, metotrexate e citosina arabinoside (con o senza prednisolone) era somministrata a 13 gatti (di cui 2 con linfoma gastrointestinale); il tasso di risposta complessivo era del 46%, con tempo mediano alla progressione di 61 giorni (307 giorni per i gatti che rispondevano).¹¹⁸

Trattamento radioterapico

A oggi non esistono studi randomizzati che consentano di fornire una chiara raccomandazione circa l'efficacia della radioterapia, sia in alternativa sia in combinazione con la chemioterapia. Inoltre, i dati sull'efficacia della sola chemioterapia rispetto alla combinazione radio-chemioterapia non sono conclusivi e non permettono di consigliare tale modalità al di fuori di studi clinici.

In uno studio pilota, 8 gatti con linfoma intestinale a grandi cellule (n = 5) o multicentrico confinato all'addome (n = 3), in remissione dopo chemioterapia (CHOP), ricevevano radioterapia dell'intero addome in 10 frazioni giornaliere da 1,5 Gy. Cinque di 8 gatti ottenevano un intervallo libero da progressione maggiore di 266 giorni.¹¹⁹ In uno studio retrospettivo, 10 di 11 gatti con linfoma gastrointestinale (soprattutto a grandi cellule) recidivante o resistente rispondevano alla radioterapia dell'intero addome (4 Gy per due giorni consecutivi). La sopravvivenza mediana dopo radioterapia era di 214 giorni.¹²⁰ Più recentemente, 12 gatti con linfoma intestinale a grandi cellule ricevevano 2 frazioni di radioterapia (4 Gy) a distanza di 3 settimane, lomustina e prednisolone. Il 50% otteneva remissione parziale e la sopravvivenza mediana era di 101 giorni.¹²¹

DEFINIZIONE DEI CRITERI DI RISPOSTA E FOLLOW-UP

La risposta al trattamento della malattia macroscopica (misurabile) deve essere valutata al termine del protocollo chemioterapico, ripetendo tutti gli esami che alla diagnosi avevano documentato la presenza di linfoma. La risposta al trattamento è definita sulla base dei seguenti criteri:¹⁰⁶

remissione completa: scomparsa di ogni sede di malattia e di tutti i segni clinici a essa correlati;

remissione parziale: riduzione volumetrica delle dimensioni delle lesioni linfomatose >50%, in assenza di comparsa di nuove lesioni;

malattia stabile: mancanza di criteri per remissione com-

pleta, remissione parziale o progressione; progressione: aumento >50% delle dimensioni delle lesioni linfomatose presenti all'inizio del trattamento e/o comparsa di nuove localizzazioni.

Il follow-up del paziente inizia dopo la valutazione della risposta al termine del trattamento. Non sono pubblicati studi prospettici randomizzati che dimostrino il miglioramento di sopravvivenza in gatti in remissione completa e asintomatici sottoposti a *restaging* seriale per cui si verifichi l'anticipazione strumentale della diagnosi di recidiva. È comunque prassi diffusa eseguire esami seriali di imaging e di laboratorio nei programmi di follow-up, anche se è verosimile che la ricaduta sia riconosciuta con la recidiva dei segni clinici. In merito alle indagini strumentali, non esistono dati a supporto della sorveglianza di diagnostica per immagini durante il follow-up nella prassi clinica; pertanto, tali indagini sono a discrezione del medico curante.

Non esistono dati neanche in merito all'indicazione al consolidamento, che è spesso condizionato nel singolo caso da valutazioni relative al rapporto rischio-beneficio (comorbidità, tossicità cumulativa, pattern di risposta). In linea teorica, nei gatti con risposta incompleta al termine del protocollo di prima linea è giustificato un trattamento di consolidamento rispetto alla sola osservazione. Il reale contributo di quest'ultimo resta ancora da chiarire nei gatti che invece ottengono remissione completa al termine del protocollo chemioterapico. Per la mancanza di studi clinici randomizzati, non è però possibile al momento formulare raccomandazioni definitive a sostegno o a sfavore dell'impiego di protocolli di consolidamento sia nei gatti in remissione completa, sia in quelli con malattia residua.

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata ^{98-100,104-106,111}	Nei gatti con linfoma trasmurale a grandi cellule, la chemioterapia dose-intensa multifarmaco (in particolare CHOP/COP) dovrebbe essere il trattamento di prima linea	Forte a favore
Moderata ^{102,103,107}	Protocolli monofarmaco non dovrebbero essere utilizzati come prima linea in quanto meno efficaci	Condizionata a sfavore
Moderata ^{20,109-111}	Si dovrebbero ottenere follow-up seriali poiché l'ottenimento di remissione completa è il fattore prognostico positivo più importante	Forte a favore
Molto bassa (opinione espressa dal panel)	Se la massa intestinale è considerata resecabile, si può intervenire chirurgicamente prima di iniziare la chemioterapia, posto che l'intervento sia eseguito da un	Condizionata a favore

	chirurgo esperto e il supporto post-operatorio garantito da un'equipe formata	
Moderata ^{62,82,99}	In presenza di occlusione e/o perforazione intestinale, si dovrebbe eseguire enterectomia termino-terminale prima della chemioterapia	Forte a favore
Bassa ¹¹⁹	La radioterapia può essere presa in considerazione come terapia di consolidamento in gatti in remissione completa dopo chemioterapia	Condizionata a favore
Bassa ¹²⁰	La radioterapia può essere presa in considerazione come terapia di salvataggio in gatti con linfoma recidivante o resistente	Condizionata a favore
Molto bassa (opinione espressa dal panel)	La chemioterapia dovrebbe essere continuata in gatti non in remissione completa dopo il protocollo di prima linea	Forte a favore
Moderata ^{79,80,115-118}	L'utilizzo di protocolli di salvataggio può essere valutato caso per caso, considerato che non risulterebbero aumentare la sopravvivenza	Condizionata a favore

LINFOMA A GRANDI LINFOCITI GRANULARI (LGL)

SEGNI CLINICI ED ESAME FISICO DIRETTO

I gatti con linfoma LGL hanno solitamente una presentazione acuta, con segni gastroenterici presenti da pochi giorni/settimane.^{15,23} Nei casi più gravi, le condizioni cliniche sono critiche per la presenza di occlusione e/o perforazione intestinale.

Nella maggior parte dei casi è palpabile una massa addominale ed è comune anche il riscontro di linfadenomegalia, epatosplenomegalia e versamento peritoneale.^{15,23} In caso di occlusione/perforazione intestinale, i gatti si presentano con addome acuto.

DIAGNOSTICA DI LABORATORIO

Come per le altre forme di linfoma intestinale, è indicato inquadrare lo stato di salute generale del paziente con un pannello di esami di base (esame emocromocitometrico, esame biochimico, esame delle urine, test sierologico per FIV/FeLV, cobalaminemia). Le alterazioni principali in corso di linfoma LGL sono sovrapponibili a quelle descritte nel linfoma a grandi cellule.

La citologia della lesione intestinale è solitamente sufficiente per la diagnosi. Tuttavia, è importante che il preparato sia colorato con colorazioni Wright-Giemsa, in

quanto le colorazioni rapide spesso non colorano i granuli citoplasmatici. La diagnosi si basa sul riscontro di una popolazione prevalente di cellule linfoidi contenenti granuli citoplasmatici azurrofilo, indipendentemente dal loro aspetto, che può essere maturo o immaturo.^{6,23,39} Data la tendenza a diffondere in tutto l'organismo, non è raro il riscontro di LGL nello striscio ematico, così come in milza e fegato. L'esame citologico con colorazioni Wright-Giemsa è quindi indicato anche per la stadiazione della neoplasia.^{6,15,36}

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

I rilievi di diagnostica per immagini sono sovrapponibili al linfoma a grandi cellule. Si rimanda il lettore al capitolo specifico.

TERAPIA E PROGNOSI

Il linfoma LGL ha, tra tutti i linfomi, il comportamento biologico più aggressivo, motivo per il quale spesso non viene proposta alcuna terapia. La letteratura pertanto è scarsa, e spesso si limita a *case reports*. Attualmente non sono disponibili trattamenti standardizzati e la terapia ottimale rimane incerta. In generale, le strategie terapeutiche comprendono trattamenti medici o chirurgici palliativi, ciascuno applicato in base all'idoneità del gatto. In generale, la resezione chirurgica riveste una dubbia utilità, ma può essere presa in considerazione nei casi di perforazione e/o occlusione intestinale.^{15,23,62,109,122} A fronte dei dati pubblicati (Tabella 3) e della maggiore maneggevolezza, è opinione del panel che la lomustina possa rappresentare il chemioterapico di prima scelta. Considerata la velocità di progressione, spesso la risposta ai protocolli attuati si basa su criteri puramente clinici (miglioramento o risoluzione dei segni clinici). Tra i linfomi a sede intestinale, il linfoma LGL ha la prognosi più infausta, con tempi di sopravvivenza mediana riportati di 2-4 mesi.^{15,23,114} I fattori prognostici negativi sono elevati livelli di LDH alla diagnosi, presenza di cellule neoplastiche circolanti, assenza di trattamento e mancata risposta alla chemioterapia.^{15,23,114} In pochi casi (circa il 10%), gatti con linfoma LGL del piccolo intestino, senza cellule neoplastiche circolanti e trattati con protocolli COP/CHOP, possono raggiungere sopravvivenze più lunghe (>6 mesi).¹⁵

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata ^{6,23,39}	L'esame citologico dovrebbe essere sufficiente per diagnosticare un linfoma LGL	Forte a favore
Moderata ^{6,23,39}	Dovrebbero essere utilizzate colorazioni Wright-Giemsa per identificare i granuli azurrofilo citoplasmatici	Forte a favore

Moderata ^{6,15,36}	Può essere eseguita un'analisi citologica di fegato e milza per stadiale la patologia	Condizionata a favore
Molto bassa (opinione espressa dal panel)	La lomustina può rappresentare il farmaco di prima scelta	Condizionata a favore

Supporto nutrizionale

La dieta rappresenta una terapia integrata nella strategia di gestione del paziente felino con linfoma intestinale. Perdita di peso, vomito, anoressia e diarrea rappresentano solo l'apice del problema che la dieta deve contrastare. In questi pazienti è importante riconoscere precocemente e contrastare l'anoressia. Inoltre, valutazioni nutrizionali (es., misurazione di peso, *body condition score* e *muscle condition score*) seriali sono fondamentali per rilevare precocemente e monitorare nel corso dei mesi la malnutrizione, poiché questa rappresenta un fattore prognostico negativo sui tempi di sopravvivenza.¹¹³ In corso di patologie neoplastiche, si assiste a una condizione di aumentata circolazione di citochine infiammatorie. In questi pazienti, questa condizione si traduce in un catabolismo delle proteine corporee accelerato e preponderante (*stressed starvation*) rispetto a quanto avviene in caso di ridotta assunzione energetica in soggetti sani (*simple starvation*), dove è soprattutto il tessuto adiposo a essere consumato.¹²³ In virtù di ciò, i gatti interessati da questa patologia spesso perdono prima il tessuto muscolare e possono sviluppare una sarcopenia significativa, particolarmente apprezzabile lungo la colonna vertebrale, prima della perdita di tessuto adiposo, che a livello addominale risulta conservato.¹²⁴ La perdita di peso nei gatti con linfoma intestinale è una sfida su più piani e, per questo, è importante conside-

rare la condizione clinica del paziente, la tolleranza alle terapie instaurate e l'eventuale presenza di comorbidità. Perdita di peso e scarso appetito sono spesso riconosciuti da proprietari e veterinari come elementi che contribuiscono a una scarsa qualità di vita del gatto.²⁹

Una dieta altamente digeribile e appetibile è fondamentale, ma se questa strategia non fosse vincente, dovrebbero essere introdotte diete con proteine idrolizzate per contrastare le difficoltà digestive. Devono essere attuate integrazioni di vitamine quali la cobalamina e i folati a seguito del potenziale malassorbimento evidenziato dagli esami di laboratorio. Tuttavia, a oggi non c'è un chiaro consenso su dosaggio e durata delle integrazioni indicate.¹²⁵

Altri micronutrienti che potrebbero risultare diminuiti per l'associata enteropatia cronica sono fosforo¹²⁶ e vitamina D,¹²⁷ specchio di una chiara difficoltà nell'assorbimento che potrebbe coinvolgere anche altri nutrienti (es., vitamina K).

Il contenimento o la risoluzione della patologia primaria andrà a ripristinare tali perturbazioni metaboliche.¹²⁴

L'impiego di prebiotici, probiotici e diete *gluten free* necessita di ulteriori approfondimenti per confermare la loro efficacia nel paziente felino con linfoma intestinale.⁵⁷

Una particolare attenzione dovrebbe essere posta sul profilo nutrizionale della dieta stessa. Idealmente, la quota lipidica dovrebbe rappresentare almeno il 50% delle fonti energetiche ed essere associata a una quota di carboidrati ridotta. Quantità e qualità delle proteine presenti devono essere *ad hoc* per le condizioni e le caratteristiche nutrizionali del paziente felino.¹²⁸

Oltre al profilo nutrizionale, è altrettanto importante la gestione della dieta. Per i problemi legati al malassorbi-

Tabella 3 - Protocolli chemioterapici di prima linea e risultati ottenuti nei gatti con linfoma intestinale LGL.

Regime	Numero gatti**	Risposta in setting macroscopico	Sopravvivenza* o durata CR ^o	Referenza
Ciclofosfamide, vincristina, prednisone +/- doxorubicina	23	4% CR, 25% PR	45 giorni*	23
Lomustina + prednisolone +/- L-Asparaginasi	9	33% CR, 22% PR	129 giorni*	112
Ciclofosfamide, vincristina, doxorubicina e prednisolone; o lomustina in monoterapia; o solo prednisolone	34 (9 operati)	34% (PR)	60 giorni* con CHOP; 90 giorni* con lomustina; 15 giorni* con prednisolone	15
Ciclofosfamide, vincristina, prednisone +/- doxorubicina	9 (2 operati)	NR	251 giorni*	83

Abbreviazioni: CR: remissione completa; PR: remissione parziale; NR: non riportata. *La popolazione esaminata si riferisce al numero di gatti con linfoma LGL, se dichiarata, che riceve chemioterapia.

mento, i soggetti possono trovare giovamento dalla somministrazione di pasti multipli nel corso della giornata. La variazione del contenuto di acqua di un alimento (es., croccantini vs umido e/o aggiunta di acqua) può contribuire alla risoluzione dei problemi relativi a dismotilità e/o intolleranza di volume. Da ultimo non si può escludere un supporto farmacologico per la stimolazione dell'appetito (mirtazapina, 3,75 mg/gatto PO, ogni 2-3 giorni).¹²⁵

Qualora la disoressia diventi anoressia e le condizioni del paziente peggiorino, il supporto nutrizionale diviene necessario. L'alimentazione assistita per via enterale e/o parenterale rappresenta un aiuto fondamentale. La proposta di posizionamento di una sonda per alimentazione dovrebbe essere anticipata durante l'anestesia per le indagini diagnostiche e/o chirurgiche, qualora le condizioni nutrizionali fossero già scadenti.

Le sonde esofagostomica o gastrostomica (PEG) consentono di sostenere il paziente per la totalità o parte dei suoi fabbisogni giornalieri. Il proprietario deve essere istruito per monitorare l'assunzione giornaliera e intervenire nel momento in cui il paziente non riesca ad assumere la quantità di alimento necessaria per coprire i propri fabbisogni.

Poiché i gatti con linfoma possono essere immunodepressi (dalla patologia o dai trattamenti in atto), il rischio di infezioni legate alle contaminazioni microbiche spesso rilevate negli alimenti crudi rende le *raw meat diets* non idonee alla somministrazione in tali condizioni.

SIONCOV guidelines for diagnosis, staging, and treatment of feline intestinal lymphoma

Summary

The acquisition of vast information that arises from the thriving literature and the objective of aligning veterinary oncology research with international standards by adhering to the rules of Good Clinical Practice, led to the formulation of this consensus. This is easy to consult and benefits from an updated scientific literature and recommendations dictated by scientific evidence; with this in mind, the guidelines for the diagnosis, staging and treatment of feline intestinal lymphoma have been drawn up by a Panel of Experts and reviewed by External auditors. The document is not intended to be permanent, but only reflects current medical knowledge, and must always be adapted to the clinical context in which one intervenes and to the patient.

BIBLIOGRAFIA

- Moore PF, Rodriguez-Bertos A, Kass PH. Feline gastrointestinal lymphoma: mucosal architecture, immunophenotype, and molecular clonality. *Veterinary Pathology* 49:658-668, 2012.
- Roccabianca P, Woo JC, Moore PF. Characterization of the diffuse mucosal associated lymphoid tissue of feline small intestine. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 75:27-42, 2000.
- Day MJ, Bilzer T, Mansell J *et al.* World Small Animal Veterinary Association Gastrointestinal Standardization Group. Histopathological standards for the diagnosis of gastrointestinal inflammation in endoscopic biopsy samples from the dog and cat: a report from the World Small Animal Veterinary Association Gastrointestinal Standardization Group. *Journal of Comparative Pathology* 138 Suppl 1:S1-43, 2008.
- Cheroutre H. Starting at the beginning: new perspectives on the biology of mucosal T cells. *Annual Review of Immunology* 22:217-246, 2004.
- Johansson-Lindbom B, Agace WW. Generation of gut-homing T cells and their localization to the small intestinal mucosa. *Immunological Reviews* 215:226-242, 2007.
- Roccabianca P, Vernau W, Caniatti M *et al.* Feline large granular lymphocyte (LGL) lymphoma with secondary leukemia: primary intestinal origin with predominance of a CD3/CD8(alpha)(alpha) phenotype. *Veterinary Pathology* 43:15-28, 2006.
- Marsilio S, Freiche V, Johnson E *et al.* ACVIM consensus statement guidelines on diagnosing and distinguishing low-grade neoplastic from inflammatory lymphocytic chronic enteropathies in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 37:794-816, 2023.
- Kiupel M, Smedley RC, Pfent C *et al.* Diagnostic algorithm to differentiate lymphoma from inflammation in feline small intestinal biopsy samples. *Veterinary Pathology* 48:212-222, 2011.
- Freiche V, Paulin MV, Cordonnier N, *et al.* Histopathologic, phenotypic, and molecular criteria to discriminate low-grade intestinal T-cell lymphoma in cats from lymphoplasmacytic enteritis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 35:2673-2684, 2021.
- Hammer SE, Groiss S, Fuchs-Baumgartinger A *et al.* Characterization of a PCR-based lymphocyte clonality assay as a complementary tool for the diagnosis of feline lymphoma. *Veterinary and Comparative Oncology* 15:1354-1369, 2017.
- van Dongen JJ, Langerak AW, Brüggemann M *et al.* Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936. *Leukemia* 17:2257-2317, 2003.
- Keller SM, Vernau W, Moore PF. Clonality Testing in Veterinary Medicine: A Review With Diagnostic Guidelines. *Veterinary Pathology* 53:711-25, 2016.
- Sabattini S, Bottero E, Turba ME *et al.* Differentiating feline inflammatory bowel disease from alimentary lymphoma in duodenal endoscopic biopsies. *Journal of Small Animal Practice* 57:396-401, 2016.
- Marconato L, Martini V, Banco B *et al.* The diagnostic relevance of mesenteric lymph node biopsy in small intestinal lymphoma in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 38:2316-2323, 2024.
- Finotello R, Vasconi ME, Sabattini S *et al.* Feline large granular lymphocyte lymphoma: An Italian Society of Veterinary Oncology (SIONCOV) retrospective study. *Veterinary and Comparative Oncology* 16:159-166, 2018.
- Marsilio S, Pilla R, Sarawichitr B *et al.* Characterization of the fecal microbiome in cats with inflammatory bowel disease or alimentary small cell lymphoma. *Scientific Reports* 9:19208, 2019.
- Rissetto K, Villamil JA, Selting KA *et al.* Recent trends in feline intestinal neoplasia: an epidemiologic study of 1,129 cases in the veterinary medical database from 1964 to 2004. *Journal of the American Animal Hospital Association* 47:28-36, 2011.
- Manuali E, Forte C, Vichi G *et al.* Tumours in European Shorthair cats: a retrospective study of 680 cases. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 22:1095-1102, 2020.
- Economu L, Stell A, O'Neill DG *et al.* Incidence and risk factors for feline lymphoma in UK primary-care practice. *Journal of Small Animal Practice* 62:97-106, 2021.
- Fondacaro JV, Richter KP, Carpenter JL *et al.* Feline gastrointestinal lymphoma: 67 cases (1988-1996) 4:5-11, 1999.
- Chino J, Fujino Y, Kobayashi T *et al.* Cytomorphological and immunological classification of feline lymphomas: clinicopathological features of 76 cases. *Journal of Veterinary Medical Sciences* 75:701-707, 2013.
- Pohlman LM, Higginbotham ML, Welles EG *et al.* Immunophenotypic and histologic classification of 50 cases of feline gastrointestinal lymphoma. *Veterinary Pathology* 46:259-268, 2009.

23. Krick EL, Little L, Patel R *et al.* Description of clinical and pathological findings, treatment and outcome of feline large granular lymphocyte lymphoma (1996-2004). *Veterinary and Comparative Oncology* 6:102-110, 2008.
24. Waly NE, Stokes CR, Gruffydd-Jones TJ *et al.* Immune cell populations in the duodenal mucosa of cats with inflammatory bowel disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 18:816-825, 2004.
25. Janeczko S, Atwater D, Bogel E *et al.* The relationship of mucosal bacteria to duodenal histopathology, cytokine mRNA, and clinical disease activity in cats with inflammatory bowel disease. *Veterinary Microbiology* 128:178-193, 2008.
26. Carreras JK, Goldschmidt M, Lamb M *et al.* Feline epitheliotropic intestinal malignant lymphoma: 10 cases (1997-2000). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 17:326-331, 2003.
27. Lingard AE, Briscoe K, Beatty JA *et al.* Low-grade alimentary lymphoma: clinicopathological findings and response to treatment in 17 cases. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 11:692-700, 2009.
28. Gabor LJ, Malik R, Canfield PJ. Clinical and anatomical features of lymphosarcoma in 118 cats. *Australian Veterinary Journal* 76:725-732, 1998.
29. Louwerens M, London CA, Pedersen NC *et al.* Feline lymphoma in the post-feline leukemia virus era. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 19:329-335, 2005.
30. Shelton GH, Grant CK, Cotter SM *et al.* Feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus infections and their relationships to lymphoid malignancies in cats: a retrospective study (1968-1988). *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* (1988) 3:623-630, 1990.
31. Callanan JJ, McCandlish IA, O'Neil B *et al.* Lymphosarcoma in experimentally induced feline immunodeficiency virus infection [corrected]. *Veterinary Record* 130:293-295, 1992. Erratum in: *Veterinary Record* 130:350, 1992.
32. Slawinski MJ, Mauldin GE, Mauldin GN *et al.* Malignant colonic neoplasia in cats: 46 cases (1990-1996). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 211:878-881, 1997.
33. Vail DM, Moore AS, Ogilvie GK *et al.* Feline lymphoma (145 cases): proliferation indices, cluster of differentiation 3 immunoreactivity, and their association with prognosis in 90 cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 12:349-354, 1998.
34. Zwahlen CH, Lucroy MD, Kraegel SA *et al.* Results of chemotherapy for cats with alimentary malignant lymphoma: 21 cases (1993-1997). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 213:1144-1149, 1998.
35. Jackson ML, Haines DM, Meric SM *et al.* Feline leukemia virus detection by immunohistochemistry and polymerase chain reaction in formalin-fixed, paraffin-embedded tumor tissue from cats with lymphosarcoma. *Canadian Journal of Veterinary Research* 57:269-276, 1993.
36. Endo Y, Cho KW, Nishigaki K *et al.* Clinicopathological and immunological characteristics of six cats with granular lymphocyte tumors. *Comparative Immunology, Microbiology & Infectious Diseases* 21:27-42, 1998.
37. Stützer B, Simon K, Lutz H *et al.* Incidence of persistent viraemia and latent feline leukaemia virus infection in cats with lymphoma. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 13:81-87, 2011.
38. Hoehne SN, McDonough SP, Rishniw M *et al.* Identification of Mucosa-Invasive and Intravascular Bacteria in Feline Small Intestinal Lymphoma. *Veterinary Pathology* 54:234-241, 2017.
39. Kariya K, Konno A, Ishida T. Perforin-like immunoreactivity in four cases of lymphoma of large granular lymphocytes in the cat. *Veterinary Pathology* 34:156-159, 1997.
40. Moore PF, Woo JC, Vernau W *et al.* Characterization of feline T cell receptor gamma (TCRG) variable region genes for the molecular diagnosis of feline intestinal T cell lymphoma. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 106:167-178, 2005.
41. Bertone ER, Snyder LA, Moore AS. Environmental tobacco smoke and risk of malignant lymphoma in pet cats. *American Journal of Epidemiology* 156:268-273, 2002.
42. Smith V, Knottenbelt C, Watson D *et al.* Hair nicotine concentration of cats with gastrointestinal lymphoma and unaffected control cases. *Veterinary Record* 186:414, 2020.
43. Kiselow MA, Rassnick KM, McDonough SP *et al.* Outcome of cats with low-grade lymphocytic lymphoma: 41 cases (1995-2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 232:405-410, 2008.
44. Stein TJ, Pellin M, Steinberg H *et al.* Treatment of feline gastrointestinal small-cell lymphoma with chlorambucil and glucocorticoids. *Journal of the American Animal Hospital Association* 46:413-417, 2010.
45. Smith AL, Wilson AP, Hardie RJ *et al.* Perioperative complications after full-thickness gastrointestinal surgery in cats with alimentary lymphoma. *Veterinary Surgery* 40:849-852, 2011.
46. Simpson KW, Fyfe J, Cornetta A *et al.* Subnormal concentrations of serum cobalamin (vitamin B12) in cats with gastrointestinal disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 15:26-32, 2001.
47. Maunder CL, Day MJ, Hibbert A *et al.* Serum cobalamin concentrations in cats with gastrointestinal signs: correlation with histopathological findings and duration of clinical signs. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 14:686-693, 2012.
48. Jugan MC, August JR. Serum cobalamin concentrations and small intestinal ultrasound changes in 75 cats with clinical signs of gastrointestinal disease: a retrospective study. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 19:48-56, 2017.
49. Love EK, Leibman NF, Ringold R *et al.* Serum haptoglobin concentrations in feline inflammatory bowel disease and small-cell alimentary lymphoma: a potential biomarker for feline chronic enteropathies. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 23:959-964, 2021.
50. Barko PC, Williams DA, Wu YA *et al.* Chronic Inflammatory Enteropathy and Low-Grade Intestinal T-Cell Lymphoma Are Associated with Altered Microbial Tryptophan Catabolism in Cats. *Animals (Basel)* 14:67, 2023.
51. Barrs VR, Beatty JA. Feline alimentary lymphoma: 1. Classification, risk factors, clinical signs and non-invasive diagnostics. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 14:182-190, 2012.
52. Mangelsdorf S, Teske E, v Bomhard W *et al.* Cytology of endoscopically obtained biopsies for the diagnosis of chronic intestinal diseases in cats. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere* 43:15-20, 2015.
53. Martinez M, Pallares FJ, Soler M *et al.* Relationship between ultrasonographic and histopathological measurements of small intestinal wall layers in fresh cat cadavers. *Veterinary Journal* 237:1-8, 2018.
54. Zwingenberger AL, Marks SL, Baker TW *et al.* Ultrasonographic evaluation of the muscularis propria in cats with diffuse small intestinal lymphoma or inflammatory bowel disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24:289-292, 2010.
55. Gaschen L. Ultrasonography of small intestinal inflammatory and neoplastic diseases in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 41:329-44, 2011.
56. Daniaux LA, Laurensen MP, Marks SL *et al.* Ultrasonographic thickening of the muscularis propria in feline small intestinal small cell T-cell lymphoma and inflammatory bowel disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 16:89-98, 2014.
57. Barrs VR, Beatty JA. Feline alimentary lymphoma: 2. Further diagnostics, therapy and prognosis. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 14:191-201, 2012.
58. Laurensen MP, Skorupski KA, Moore PF *et al.* Ultrasonography of intestinal mast cell tumors in the cat. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 52:330-334, 2011.
59. Holle HM, Ghilagaber G, Drees R. Evaluation of the normal gastrointestinal tract in cats using dual-phase computed tomography. *Journal of Small Animal Practice* 64:463-476, 2023.
60. Evans SE, Bonczynski JJ, Broussard JD *et al.* Comparison of endoscopic and full-thickness biopsy specimens for diagnosis of inflammatory bowel disease and alimentary tract lymphoma in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 229:1447-1450, 2006.
61. Chow B, Hill SL, Richter KP *et al.* Comprehensive comparison of upper and lower endoscopic small intestinal biopsy in cats with chronic enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 35:190-198, 2021.
62. Gouldin ED, Mullin C, Morges M *et al.* Feline discrete high-grade gastrointestinal lymphoma treated with surgical resection and adjuvant CHOP-based chemotherapy: retrospective study of 20 cases. *Veterinary and Comparative Oncology* 15:328-335, 2017.
63. Smith AA, Posner LP, Goldstein RE *et al.* Evaluation of the effects of premedication on gastroduodenoscopy in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 225:540-544, 2004.
64. Bottero E, Mussi E, Pieramati C *et al.* Comparison of 2 differently sized endoscopic biopsy forceps in the evaluation of intestinal disease in cats.

- Journal of Veterinary Internal Medicine 33:523-530, 2019.
65. Riggers DS, Xenoulis PG, Karra DA *et al.* Fecal Calprotectin Concentrations in Cats with Chronic Enteropathies. *Veterinary Science* 10:419, 2023.
 66. Baron J, Giuffrida M, Mayhew PD *et al.* Minimally invasive small intestinal exploration and targeted abdominal organ biopsy with a wound retraction device in 42 cats (2005-2015). *Veterinary Surgery* 46:925-932, 2017.
 67. Shamir SK, Singh A, Mayhew PD *et al.* Evaluation of minimally invasive small intestinal exploration and targeted abdominal organ biopsy with use of a wound retraction device in dogs: 27 cases (2010-2017). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 255:78-84, 2019.
 68. Pawenski M, Smola CC, Dionne T *et al.* Histopathologic diagnosis and patient characteristics in cats with small intestinal obstructions secondary to trichobezoars. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 25:1098612X231196231, 2023.
 69. Morrice M, Polton G, Beck S. Evaluation of the extent of neoplastic infiltration in small intestinal tumours in dogs. *Veterinary Medicine and Science* 5:189-198, 2019.
 70. Kleinschmidt S, Harder J, Nolte I *et al.* Chronic inflammatory and non-inflammatory diseases of the gastrointestinal tract in cats: diagnostic advantages of full-thickness intestinal and extraintestinal biopsies. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 12:97-103, 2010.
 71. Tidd KS, Durham AC, Brown DC *et al.* Outcomes in 40 cats with discrete intermediate- or large-cell gastrointestinal lymphoma masses treated with surgical mass resection (2005-2015). *Veterinary Surgery* 48:1218-1228, 2019.
 72. Willard MD, Jergens AE, Duncan RB *et al.* Interobserver variation among histopathologic evaluations of intestinal tissues from dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 220:1177-1182, 2002.
 73. Elwood C. Best practice for small intestinal biopsy. *Journal of Small Animal Practice* 46:315-316, 2005.
 74. Shales C. Abdominal surgery and the abdominal wall. In: Langley-Hobbs SJ, Demetriou JL, Ladlow JF. Ed. *Feline Soft Tissue and General Surgery*. Elsevier Ltd, 2014, pp. 245-290.
 75. Pope KV, Tun AE, McNeill CJ *et al.* Outcome and toxicity assessment of feline small cell lymphoma: 56 cases (2000-2010). *Veterinary Medicine and Science* 1:51-62, 2015.
 76. Benitah N, de Lorimier LP, Gaspar M *et al.* Chlorambucil-induced myoclonus in a cat with lymphoma. *Journal of the American Animal Hospital Association* 39:283-287, 2003.
 77. Reinert NC, Feldman DG. Acquired Fanconi syndrome in four cats treated with chlorambucil. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 18:1034-1040, 2016.
 78. Al-Nadaf S, Wittenburg LA, Skorupski KA *et al.* Population pharmacokinetics identifies rapid gastrointestinal absorption and plasma clearance of oral chlorambucil administered to cats with indolent lymphoproliferative malignancies. *American Journal of Veterinary Research* 83:1-9, 2022.
 79. Oberthaler KT, Mauldin E, McManus PM *et al.* Rescue therapy with doxorubicin-based chemotherapy for relapsing or refractory feline lymphoma: a retrospective study of 23 cases. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 11:259-265, 2009.
 80. Dutelle AL, Bulman-Fleming JC, Lewis CA *et al.* Evaluation of lomustine as a rescue agent for cats with resistant lymphoma. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 14:694-700, 2012.
 81. Wright KZ, Hohenhaus AE, Verrilli AM *et al.* Feline large-cell lymphoma following previous treatment for small-cell gastrointestinal lymphoma: incidence, clinical signs, clinicopathologic data, treatment of a secondary malignancy, response and survival. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 21:353-362, 2019.
 82. Moore AS, Frimberger AE. Treatment of feline intermediate to high-grade alimentary lymphoma: A retrospective evaluation of 55 cats treated with the VAPC combination chemotherapy protocol (2017-2021). *Veterinary and Comparative Oncology* 22:106-114, 2024.
 83. Bernardo Marques G, Ponce F, Beaudu-Lange C *et al.* Feline high-grade and large granular lymphocyte alimentary lymphomas treated with COP- or CHOP-based chemotherapy: A multi-centric retrospective study of 57 cases. *Veterinary and Comparative Oncology* 22:186-197, 2024.
 84. Wilson HM. Feline alimentary lymphoma: demystifying the enigma. *Top Companion Animal Medicine* 23:177-184, 2008.
 85. Russell KJ, Beatty JA, Dhand N *et al.* Feline low-grade alimentary lymphoma: how common is it? *Journal of Feline Medicine and Surgery* 14:910-912, 2012.
 86. Rütgen BC, Wolfesberger B, Baumgartner D *et al.* Flowcytometric data of intermediate-large cell gastrointestinal lymphoma presenting a gross mass in 32 cats - «let them glow in the flow». *Frontiers in Veterinary Science* 11:1378826, 2024.
 87. Wolfesberger B, Gradner G, Rütgen BC *et al.* Immunophenotype investigation in feline intestinal non-B-cell lymphoma. *Journal of Comparative Pathology* 212:20-26, 2024.
 88. Cazzini P, Malbon A, Morrison L. Comparative Cytology and Histology in Canine and Feline Gastrointestinal Neoplasia. Advantages and Challenges. In: *Advances in Small Animal Care*, Volume 5, Issue 1, P133-149, 2024.
 89. Adams WM, Sisterman LA, Klauer JM *et al.* Association of intestinal disorders in cats with findings of abdominal radiography. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 236:880-886, 2010.
 90. erná P, Lopez-Jimenez C, Fukushima K *et al.* Clinicopathological findings, treatment, and outcome in 60 cats with gastrointestinal eosinophilic sclerosing fibroplasia. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 38:1005-1012, 2024.
 91. Henry PMN, Boag AM, Dandrieux JRS *et al.* Diagnostic yield of percutaneous, ultrasound-guided, fine needle aspirates of the gastrointestinal wall: a retrospective analysis of 152 samples. *Journal of Small Animal Practice* 65:749-758, 2024.
 92. Geyer NE, Reichle JK, Valdés-Martínez A *et al.* Radiographic appearance of confirmed pulmonary lymphoma in cats and dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 51:386-390, 2010.
 93. Tanaka T, Noguchi S, Wada Y *et al.* Preliminary study of CT features of intermediate- and high-grade alimentary lymphoma and adenocarcinoma in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 24:1065-1071, 2022.
 94. Calia CM, Hohenhaus AE, Fox PR *et al.* Acute tumor lysis syndrome in a cat with lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 10:409-411, 1996.
 95. Richter KP. Feline gastrointestinal lymphoma. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 33:1083-1098, 2003.
 96. Payne WG, Naidu DK, Wheeler CK *et al.* Wound healing in patients with cancer. *Eplasty*. 8:e9, 2008.
 97. Crouse Z, Phillips B, Flory A *et al.* Post-chemotherapy perforation in cats with discrete intermediate- or large-cell gastrointestinal lymphoma. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 20:696-703, 2018.
 98. Cotter SM. Treatment of lymphoma and leukemia with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone: II. Treatment of cats. *Journal of the American Animal Hospital Association* 19:166-172, 1983.
 99. Mahony OM, Moore AS, Cotter SM *et al.* Alimentary lymphoma in cats: 28 cases (1988-1993). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 207:1593-1598, 1995.
 100. Teske E, van Straten G, van Noort R *et al.* Chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone (COP) in cats with malignant lymphoma: new results with an old protocol. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 16:179-186, 2002.
 101. Peaston AE, Maddison JE. Efficacy of doxorubicin as an induction agent for cats with lymphosarcoma. *Australian Veterinary Journal* 77:442-444, 1999.
 102. Kristal O, Lana SE, Ogilvie GK *et al.* Single agent chemotherapy with doxorubicin for feline lymphoma: a retrospective study of 19 cases (1994-1997). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 15:125-130, 2001.
 103. LeBlanc AK, Cox SK, Kirk CA *et al.* Effects of L-asparaginase on plasma amino acid profiles and tumor burden in cats with lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21:760-763, 2007.
 104. Moore AS, Cotter SM, Frimberger AE *et al.* A comparison of doxorubicin and COP for maintenance of remission in cats with lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 10:372-375, 1996.
 105. Milner RJ, Peyton J, Cooke K *et al.* Response rates and survival times for cats with lymphoma treated with the University of Wisconsin-Madison chemotherapy protocol: 38 cases (1996-2003). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 22:1118-1122, 2005.
 106. Krupa A, de Vos J, Van Eetvelde L *et al.* Pegylated asparaginase in fe-

- line high-grade lymphoma: clinical results of single injection and continued incorporation into a modified COP regimen. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 24:e203-e213, 2022.
107. Bik CA, Ruijter BR, Van den Bossche L *et al.* Pegylated-l-asparaginase therapy for feline large cell lymphoma: 82 cases (2017-2020). *Journal of Feline Medicine and Surgery* 25: 1098612X231193536, 2023.
 108. Patterson-Kane JC, Kugler BP, Francis K. The possible prognostic significance of immunophenotype in feline alimentary lymphoma: a pilot study. *Journal of Comparative Pathology* 130:220-222, 2004.
 109. Malik R, Gabor LJ, Foster SF *et al.* Therapy for Australian cats with lymphosarcoma. *Australian Veterinary Journal* 79:808-817, 2001.
 110. Waite AH, Jackson K, Gregor TP *et al.* Lymphoma in cats treated with a weekly cyclophosphamide-, vincristine-, and prednisone-based protocol: 114 cases (1998-2008). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 242:1104-1109, 2013.
 111. Limmer S, Eberle N, Nerschbach V *et al.* Treatment of feline lymphoma using a 12-week, maintenance-free combination chemotherapy protocol in 26 cats. *Veterinary and Comparative Oncology* 14 Suppl 1:21-31, 2016.
 112. Hadden AG, Cotter SM, Rand W *et al.* Efficacy and toxicosis of VEL-CAP-C treatment of lymphoma in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22:153-157, 2008.
 113. Krick EL, Moore RH, Cohen RB *et al.* Prognostic significance of weight changes during treatment of feline lymphoma. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 13:976-983, 2011
 114. Rau SE, Burgess KE. A retrospective evaluation of lomustine (CeeNU) in 32 treatment naïve cats with intermediate to large cell gastrointestinal lymphoma (2006-2013). *Veterinary and Comparative Oncology* 15:1019-1028, 2017.
 115. MaloneyHuss MA, Mauldin GE, Brown DC *et al.* Efficacy and toxicity of mustargen, vincristine, procarbazine and prednisone (MOPP) for the treatment of relapsed or resistant lymphoma in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 22:299-304, 2020.
 116. Martin OA, Price J. Mechlorethamine, vincristine, melphalan and prednisolone rescue chemotherapy protocol for resistant feline lymphoma. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 20:934-939, 2018.
 117. Elliott J, Finotello R. A dexamethasone, melphalan, actinomycin-D and cytarabine chemotherapy protocol as a rescue treatment for feline lymphoma. *Veterinary and Comparative Oncology* 16:E144-E151, 2018.
 118. Smallwood K, Harper A, Blackwood L. Lomustine, methotrexate and cytarabine chemotherapy as a rescue treatment for feline lymphoma. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 23:722-729, 2021.
 119. Williams LE, Pruitt AF, Thrall DE. Chemotherapy followed by abdominal cavity irradiation for feline lymphoblastic lymphoma. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 51:681-687, 2010.
 120. Parshley DL, Larue SM, Kitchell B *et al.* Abdominal irradiation as a rescue therapy for feline gastrointestinal lymphoma: a retrospective study of 11 cats (2001-2008). *Journal of Feline Medicine and Surgery* 13:63-68, 2011.
 121. Gieger TL, Seiler GS, Nolan MW. Treatment of feline gastrointestinal intermediate- or large-cell lymphoma with lomustine chemotherapy and 8 Gy abdominal cavity radiation therapy. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 23:469-476, 2021.
 122. Cesari A, Bettini G, Vezzali E. Feline intestinal T-cell lymphoma: assessment of morphologic and kinetic features in 30 cases. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 21:277-279, 2009.
 123. Chan DL. Nutritional requirements of the critically ill patient. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 19:1-5, 2004.
 124. Marsilio S. Differentiating Inflammatory Bowel Disease from Alimentary Lymphoma in Cats: Does It Matter? *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 51:93-109, 2021.
 125. Paulin MV, Couronné L, Beguin J *et al.* Feline low-grade alimentary lymphoma: an emerging entity and a potential animal model for human disease. *BMC Veterinary Research* 14:306, 2018.
 126. Reed N, Gunn-Moore D, Simpson K. Cobalamin, folate and inorganic phosphate abnormalities in ill cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 9:278-288, 2007.
 127. Lalor S, Schwartz AM, Titmarsh H *et al.* Cats with inflammatory bowel disease and intestinal small cell lymphoma have low serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28:351-355, 2014.
 128. Freiche V. Gastrointestinal lymphoma. In: Procoli F, Allenspach K, Salavati S. Ed. *Feline gastroenterology*. EDRA, 2021, pp. 266-283.
 129. Collette SA, Allstadt SD, Chon EM, *et al.* Treatment of feline intermediate- to high-grade lymphoma with a modified university of Wisconsin-Madison protocol: 119 cases (2004-2012). *Vet Comp Oncol* 14:136-46, 2016.