

Linfoma follicolare

La terapia del linfoma non-Hodgkin follicolare è oggi molto più efficace che in passato grazie alle nuove modalità di terapia quali gli anticorpi monoclonali (Rituximab, Zevalin) e l'immunochemioterapia. Queste terapie hanno cambiato sostanzialmente la storia naturale della malattia consentendo un'ottima sopravvivenza libera da malattia nella maggioranza dei casi. Altra efficace opzione di terapia è l'autotrapianto di cellule staminali. Questo articolo intende illustrare in modo semplice **le basi su cui si fonda una terapia di successo per il linfoma follicolare.**

Che cosa è il linfoma follicolare?

Il linfoma follicolare è un linfoma non-Hodgkin a basso grado o indolente che origina dalle cellule B dei centri germinativi dei linfonodi. E' quindi composto da cellule simili ai linfociti dei normali centri germinativi, ossia centrociti, centroblasti, ed immunoblasti.

La modalità (pattern) di crescita del linfoma può essere follicolare, oppure follicolare e diffuso. Nella diagnosi istologica che farà il patologo, oltre alla definizione di linfoma non-Hodgkin follicolare viene indicato il grado.

Infatti, si distinguono **tre gradi** istologici del linfoma non-Hodgkin follicolare in base alla composizione citologica ed al rapporto percentuale tra piccole a grandi cellule all'osservazione microscopica a forte ingrandimento (High Power Field, HPF):

- 1) Grado 1, predominanza di piccole cellule (grandi cellule meno di 5 per HPF)
- 2) Grado 2, misto, a piccole e grandi cellule (grandi cellule 5-15 per HPF)
- 3) Grado 3, a grandi cellule (grandi cellule oltre 15 per HPF)

Il grado 3 viene ulteriormente suddiviso in 3A e 3B:

Grado 3A, che fa parte dello spettro del linfoma follicolare

Grado 3B, assimilabile al linfoma non-Hodgkin B diffuso a grandi cellule, essendo composto pressoché completamente da centroblasti con pattern di crescita nodulare.

Vi è anche una variante cutanea del linfoma non-Hodgkin follicolare, geneticamente distinta dai casi primitivamente linfonodali.

Si tratta di un linfoma frequente?

Il linfoma non-Hodgkin follicolare costituisce il 20-25% dei linfomi non-Hodgkin ed è il più frequente linfoma non-Hodgkin a cellule B a basso grado nei paesi occidentali.

Come si presenta il linfoma follicolare

In genere si presenta in età media o avanzata. L'età mediana di insorgenza è all'incirca 50 anni. Meno del 10% dei pazienti ha un'età inferiore a 30 anni. In genere le condizioni generali sono buone e sono rari i sintomi sistemici (febbre, calo di peso, sudorazioni notturne). È quindi possibile che la diagnosi di linfoma follicolare sia posta in pieno benessere.

Alla visita vi sono di solito linfonodi di dimensioni aumentate (linfoadenomegalie) sia nelle stazioni superficiali che profonde. È possibile riscontrare anche una milza di dimensioni aumentate (splenomegalia) in circa un terzo dei pazienti. L'interessamento del midollo osseo da parte del linfoma è frequente. Alla diagnosi meno del 25 % dei casi è in stadio iniziale (I-II). All'esordio, i parametri di laboratorio (compresi i livelli di latticodeidrogenasi o LDH, e di beta2-microglobulina) sono nei limiti della norma.

Tutti i pazienti con diagnosi istologica di linfoma non-Hodgkin follicolare vanno sottoposti a **stadiazione** come descritto precedentemente.

Decorso clinico

Il decorso clinico è indolente. Negli anni passati, quando l'unica possibilità di cura era la chemioterapia, le curve di sopravvivenza non mostravano una fase di plateau a causa delle frequenti ricadute. Fortunatamente, oggi con l'introduzione dell'immunoterapia,

dell'immuno-chemioterapia e dei radioimmunoconiugati, la possibilità di cura sono molto migliorate e le prospettive di un controllo ottimale della malattia (ed anche di guarigione) sono molto migliori rispetto agli anni addietro.

Una possibile evoluzione, sebbene infrequente, del linfoma follicolare non trattato è la trasformazione istologica verso un linfoma non-Hodgkin ad alto grado (shift istologico). La trasformazione istologica è caratterizzata da più rapida crescita della neoplasia con ridotta sensibilità alla chemioterapia.

I meccanismi molecolari alla base del linfoma follicolare

La traslocazione di materiale genetico tra i cromosomi 14 e 18 **t(14;18)** è la lesione molecolare tipica che si riscontra nella maggioranza dei linfomi follicolari (60-80% dei casi). La traslocazione sposta l'oncogene bcl-2 dal cromosoma 18 al cromosoma 14, accanto al gene per le catene pesanti delle immunoglobuline JH. La conseguenza della traslocazione è il riarrangiamento molecolare **bcl-2-JH**. L'oncogene bcl-2 passa così sotto il controllo trascrizionale di una potente regione del gene per le catene pesanti. L'alterata regolazione trascrizionale del gene bcl-2 determina la produzione di alti livelli della **proteina bcl-2**. La proteina bcl-2 è una proteina che inibisce l'apoptosi (o morte cellulare programmata). Quindi, l'iper-espressione di bcl-2 conferisce alle cellule del linfoma la possibilità di vivere a lungo e di accumularsi indipendentemente dai normali processi che regolano la vita delle cellule. L'accumulo di queste cellule linfomatose negli organi linfatici spiega l'aumento progressivo di dimensione delle linfoghiandole e della milza e l'infiltrazione linfatica del midollo osseo. A volte l'eccesso di infiltrazione midollare provoca la comparsa di cellule del linfoma anche nel sangue circolante con aumento dei globuli bianchi (questo fenomeno si chiama leucemizzazione). Inoltre l'iper-espressione della proteina bcl-2 conferisce alla cellula del linfoma una particolare resistenza alla chemioterapia cosicché la malattia risulta difficilmente eradicabile con i soli agenti chemioterapici.

Quali esami molecolari vanno eseguiti nel paziente con linfoma follicolare?

La presenza nella maggioranza dei pazienti con linfoma non-Hodgkin follicolare del riarrangiamento molecolare **bcl-2-JH** offre la possibilità di monitorare i risultati delle cure ricercando la presenza o l'assenza del riarrangiamento nel sangue periferico e midollare. La ricerca del riarrangiamento bcl-2 mediante **PCR** ad elevata sensibilità (evidenzia 1 cellula positiva su 100.000 cellule) è in grado di identificare le cellule bcl-2-positive nel sangue periferico e nel midollo dei pazienti con linfoma follicolare che presentano tale alterazione genetica.

I pazienti che risultano positivi (informativi per bcl2) vengono monitorati periodicamente dopo il trattamento. Infatti, conoscere lo stato molecolare consente di valutare la **qualità della remissione** e quindi il potere eradicante delle terapie. Il raggiungimento di una **remissione molecolare persistente** si associa ad una più lunga sopravvivenza libera da malattia. Pertanto la negatività molecolare è un end-point precoce su cui misurare l'efficacia delle cure. L'immuno-chemioterapia con anticorpi monoclonali anti-CD20 può dare una remissione molecolare.

Sistemi prognostici del linfoma follicolare

Applicando il sistema di stadiazione di Ann Arbor, la maggioranza dei casi si colloca in III o IV stadio. Ciò non è tuttavia necessariamente collegato ad una prognosi più severa.

Infatti, altri fattori concorrono nel definire l'andamento della malattia e la risposta alle cure.

Il "**Follicular Lymphoma International Prognostic Index**" **FLIPI Score**, è un sistema prognostico che distingue i pazienti in tre categorie di rischio (basso, intermedio, alto rischio) in base alla presenza o assenza dei seguenti fattori:

- Età uguale o maggiore di 60 anni
- Stadio III-IV
- Emoglobina inferiore a 12 g

- Oltre 4 aree nodali interessate
- LDH superiore alla norma

La percentuale di sopravvivenza a 10 anni dei pazienti appartenenti alle varie categorie di rischio e trattati in era pre-Rituximab è stata: 70% per la categoria a basso rischio, 51% per quella a rischio intermedio e 35% per quella ad alto rischio (Solal-Céligny et al, Blood 2004).

Bisogna tuttavia tener presente che dopo l'introduzione dell'immunoterapia le percentuali di sopravvivenza sono migliorate in modo altamente significativo e che con ogni verosimiglianza miglioreranno ulteriormente con l'introduzione delle nuove modalità di cura (immuno-chemioterapia, radioimmunoconiugati, alte dosi, autotrapianto di cellule staminali).

In pratica, l'aspettativa di vita del paziente di nuova diagnosi trattato con i nuovi metodi di cura è oggi di molto migliore rispetto al recente passato.

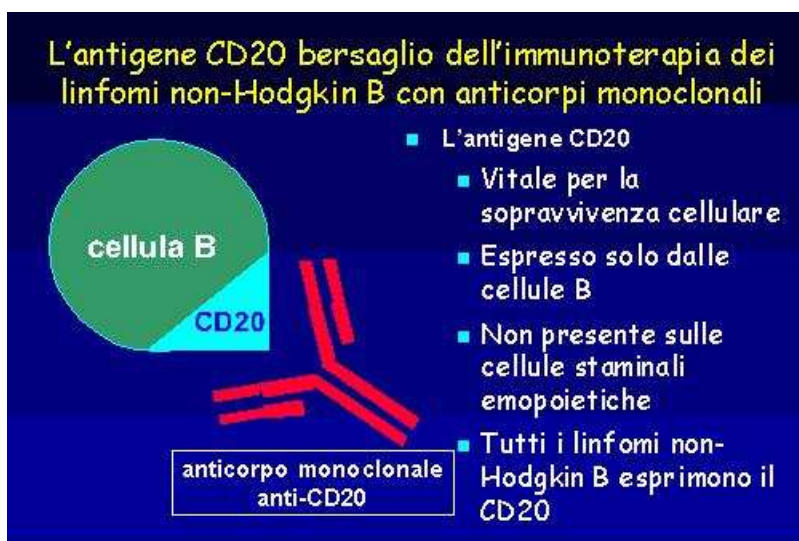
LE NUOVE TERAPIE PER IL LINFOMA FOLLICOLARE

La chemioterapia

La chemioterapia è stata per anni l'unica modalità di cura del linfoma non-Hodgkin follicolare. Con la chemioterapia si otteneva un buon controllo della malattia ma le ricadute erano molto frequenti. Gli schemi di uso più frequente sono **cicli di polichemioterapia** (cioè cicli comprendenti più farmaci). Il nome del ciclo è usualmente un acronimo composto dalle iniziali dei farmaci che lo compongono. Per esempio **CVP** (Ciclofosfamide, Vincristina, Prednisone), **CHOP** (Ciclofosfamide, Adriblastina (H), Vincristina (Oncovin), Prednisone), **FND** (Fludarabina, Novantrone, Desametasone).

L'immunoterapia con anticorpi monoclonali

Le cellule dei linfomi B esprimono sulla loro superficie l'**antigene CD20**, una proteina essenziale per la sopravvivenza cellulare. L'ingegneria genetica consente oggi di produrre in grandi quantità anticorpi monoclonali specificamente diretti contro l'antigene CD20. Si tratta di immunoglobuline (anticorpi) del tutto simili a quelle prodotte dall'organismo umano, che quindi possono essere iniettate nell'uomo senza problemi. L'anticorpo monoclonale raggiunge in modo estremamente specifico le cellule del linfoma, le blocca ed interferendo con i processi di sopravvivenza della cellula ne provoca la morte. Quindi, con gli **anticorpi monoclonali anti-CD20** un'altra arma potente si è aggiunta a quelle già disponibili con il vantaggio della estrema specificità di bersaglio. Per l'uso clinico ospedaliero è disponibile l'anticorpo monoclonale **Rituximab** (Mabthera, Roche).



L'immuno-chemioterapia

L'immunoterapia ha meccanismi d'azione differenti da quelli della chemioterapia. E' stato quindi naturale combinare le due modalità di cura in una nuova forma di trattamento detta immuno-chemioterapia.

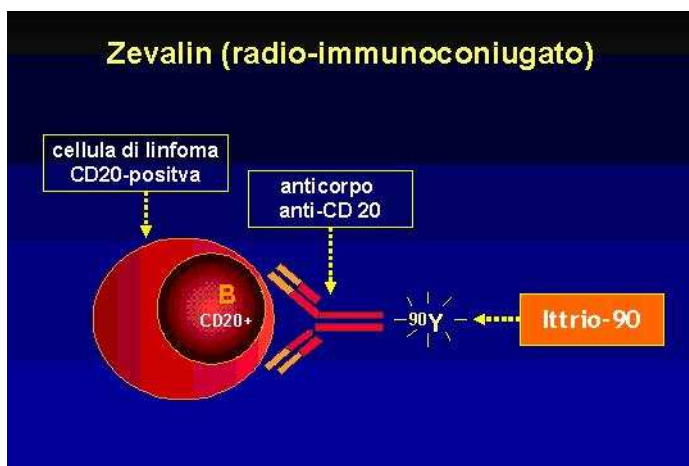
Il **trattamento standard di prima linea** per il linfoma follicolare è oggi l'immuno-chemioterapia che combina l'anticorpo monoclonale anti-CD20 **Rituximab** (R) con gli schemi di chemioterapia CHOP o CVP o FND, che prendono così il nuovo nome di **R-CHOP, R-CVP, R-FND**.

Studi prospettici hanno dimostrato che l'immuno-chemioterapia è chiaramente **superiore alla sola chemioterapia** sia in termini di percentuali di risposta che di sopravvivenza libera da malattia.

Il trattamento consiste di 6-8 cicli di terapia, somministrati ogni 21 giorni, eseguiti in regime di Day-Hospital. La terapia è in genere ben tollerata. La prima somministrazione di **Rituximab** può avere effetti collaterali di qualche rilievo. Quindi, il primo ciclo di terapia va monitorato con cura, adottando alcune precauzioni quali la premedicazione con cortisone ed antistaminici, l'infusione lenta, o anche la somministrazione della dose di Rituximab in due giorni separati (split dose). I cicli successivi di solito sono ben tollerati.

I radio-immunoconiugati (Zevalin)

Un ulteriore progresso dell'immunoterapia è l'impiego dei **radio-immunoconiugati**. I radio-immunoconiugati derivano dalla combinazione dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 con un radioisotopo. Il loro impiego si basa sul fatto che i linfomi sono molto sensibili all'irradiazione e che la specificità dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 per il linfoma consente di portare il radiofarmaco direttamente sulle cellule linfomatose, risparmiando le cellule normali. Il radioimmunocongiugato disponibile in Italia per uso clinico è lo **Zevalin**, che è formato da un anticorpo monoclonale anti-CD20 coniugato con l'isotopo radioattivo beta-emittente **Ittrio 90**. Con la radioimmunoterapia si ottiene, oltre al blocco delle cellule del linfoma da parte dell'anticorpo anti-CD20 che funge da vettore del radioisotopo, anche l'irradiazione diretta della cellula linfomatosa e di quelle vicine con una sorta di fuoco incrociato (meccanismo cross-fire). La terapia con Zevalin prevede un pretrattamento con Rituximab. Segue l'infusione di Zevalin.



Autotrapianto di cellule staminali

È una metodica di trattamento che consiste in una chemioterapia anti-linfoma con farmaci ad alte dosi seguiti dalla reinfusione di cellule staminali autologhe, precedentemente prelevate dal paziente e conservate in azoto liquido. Questa tecnica consente di somministrare alte dosi di farmaci anti-linfoma senza compromettere in modo prolungato la funzione midollare grazie alla somministrazione di cellule progenitrici midollari (le cellule staminali) precedentemente raccolte dal sangue periferico. È stato sviluppato un metodo di

raccolta delle cellule staminali che combina il Rituximab con la chemioterapia. Questo metodo, detto di “**purging in vivo**” (purificazione in vivo) consente di raccogliere cellule staminali non contaminate da cellule del linfoma (**cellule staminali lymphoma-free**). L'autotrapianto con cellule “purgate” in vivo consente di ottenere un controllo prolungato della malattia anche in pazienti resistenti a più linee di trattamento.

Terapia del linfoma follicolare in ricaduta

Il trattamento del paziente con linfoma non-Hodgkin follicolare in ricaduta dispone oggi di varie opzioni:

- **Reinduzione della remissione** con immuno-chemioterapia seguita da **mantenimento con Rituximab** ogni 3 mesi per due anni.
- **Radioimmunoterapia** con Zevalin
- **Reinduzione della remissione** con immuno-chemioterapia seguita da **consolidamento ad alte dosi con autotrapianto di cellule staminali lymphoma-free**. Di solito quest'ultima procedura viene proposta ai pazienti di età inferiore a 60 anni.

Sono in corso studi randomizzati che consentiranno di stabilire quale tra queste modalità è più utile al paziente in termini di sopravvivenza, quale è la sequenza di terapia migliore e con quali agenti.

Nei pazienti che hanno risposto al trattamento di reinduzione, il mantenimento con Rituximab prolunga significativamente la sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza globale.

Nel paziente giovane in ricaduta che ha risposto alla reinduzione con immuno-chemioterapia deve essere ancora stabilito con certezza in studi randomizzati se il consolidamento ad alte dosi con autotrapianto di cellule staminali purgate in vivo è superiore al solo mantenimento.

Il trapianto allogenico

Rispetto al trapianto autologo di cellule staminali, il trapianto allogenico comporta rischi maggiori, sicché la decisione sul suo impiego richiede una valutazione molto accurata. Nel campo del linfoma non-Hodgkin follicolare, il trapianto allogenico è destinato ai pazienti di età relativamente giovane che hanno dimostrato refrattarietà a molteplici linee di terapia. Si ottengono buoni risultati impiegando nel condizionamento i cosiddetti regimi ad intensità ridotta, meno tossici dei regimi di condizionamento convenzionali.

TRAGUARDI RAGGIUNTI E PROSPETTIVE FUTURE

Gli studi finora condotti mostrano che l'**immunochemioterapia** è superiore alla sola chemioterapia, sicché l'immunochemioterapia è oggi lo **standard di cura** per i pazienti con linfoma non-Hodgkin follicolare sia in prima linea che al momento della ricaduta. Inoltre, i pazienti in ricaduta che vengono ritrattati, dopo la risposta traggono ulteriore vantaggio da un **mantenimento con Rituximab** per due anni.

Il quesito successivo che abbiamo di fronte è se il mantenimento è vantaggioso anche dopo l'immuno-chemioterapia di prima linea.

A questa domanda risponderà lo studio randomizzato denominato **PRIMA** in corso su pazienti trattati in prima linea con immuno-chemioterapia. Questi, dopo la risposta iniziale vengono randomizzati tra sola osservazione oppure mantenimento con Rituximab per due anni. È verosimile pensare che i risultati favorevoli registrati in seconda linea si ripeteranno anche dopo il trattamento di prima linea.

Altro quesito è a chi debbano essere riservati i **trattamenti intensivi** con autotrapianto di cellule staminali. Il maggior beneficio può essere tratto dai pazienti più giovani con malattia resistente o ricaduta. Probabilmente una ridefinizione dei sistemi prognostici nei pazienti trattati con immunoterapia aiuterà nella scelta anche in prima linea. Infine, nuovi anticorpi

monoclonali maggiormente specifici ed attivi rispetto a quelli ora disponibili sono in avanzata sperimentazione, così come altri agenti biologici anti-linfoma non-chemioterapici.