

non
linfomi
Hodgkin





© Associazione Nuovi Traguardi - Belluno
Tutti i diritti riservati



*Le immagini di copertina sono state
gentilmente concesse dalla rivista "Le Scienze":
nov. 1995, n. 327, pag. 83; nov. 1993, n. 303, pag. 52; ott. 1999, n. 374,
pag. 28; nov. 1993, n. 303, pag. 40; ott. 1991, n. 278, pag. 41; dic. 1991,
n. 280, pag. 65; nov. 1993, n. 303, pag. 30; apr. 1998, n. 356, copertina.*

linfomi non Hodgkin



L'Associazione "NUOVI TRAGUARDI per la lotta contro le malattie del sangue" è stata costituita a Belluno nel novembre 1999 da un gruppo di persone affette da malattie ematologiche o che, comunque, hanno condiviso le sofferenze di una persona cara.

"NUOVI TRAGUARDI" è un'organizzazione non lucrativa di utilità sociale (O.N.L.U.S.) iscritta al Registro Regionale delle Associazioni di Volontariato.

Il principale obiettivo dell'Associazione è convogliare le sinergie necessarie alla creazione di un servizio specialistico di Ematologia per la provincia di Belluno. Tale servizio, aggregato ad un reparto di Medicina o di Oncologia, dovrebbe essere composto da un Day Hospital, da alcuni letti di degenza riservati ai pazienti ematologici e affiancato da un adeguato supporto diagnostico.

L'Associazione considera l'informazione parte integrante della terapia ed ha scelto, in accordo con le U.L.S.S. provinciali, di inaugurare il cammino verso il traguardo curando l'allestimento di una serie di opuscoli dedicati ai pazienti affetti da neoplasie ematologiche. Fino a quando non verrà costituito il servizio di Ematologia, gli opuscoli saranno distribuiti ai rispettivi malati a cura dei reparti in cui verrà effettuata la diagnosi.

Responsabile del progetto ed autore dei testi è il dott. Graziano Pianezze, ematologo e nostro socio. Abile e fantasiosa creatrice dei disegni è la nostra associata Marisa Viezzoli. Un ringraziamento particolare va al dott. Pietro Fabris, ematologo, per i preziosi suggerimenti e alla dott.ssa Bruna Carnielli, nostra associata, per la revisione dei testi. Si ringraziano le U.L.S.S. 1 e 2 per la puntuale collaborazione e la fiducia accordata all'Associazione, nonché la Direzione Regionale per i Servizi Sociali che ha in parte finanziato il progetto. Infine, un grazie va anche alle numerose persone, soci e non, che hanno collaborato attivamente alla realizzazione di questo importante progetto.



linfomi non Hodgkin

Indice

Premessa	pag. 6
Introduzione	pag. 7
<i>Che cos'è il sangue?</i>	7
<i>Che cos'è il midollo osseo?</i>	8
<i>Che cos'è il sistema linfatico?</i>	11
<i>Come funziona il sistema immunitario?</i>	14
<i>Che cos'è un linfoma?</i>	16
Linfomi non Hodgkin	pag. 17
<i>Quali sono i tipi più comuni?</i>	17
<i>Che cosa non funziona?</i>	19
<i>Quali sono le cause?</i>	22
<i>Quante sono le persone colpite?</i>	24
<i>Come si presenta la malattia?</i>	25
<i>Come evolve la malattia?</i>	28
<i>Quali sono i trattamenti disponibili?</i>	29
<i>Quali sono gli effetti indesiderati della terapia?</i>	45
<i>Che tipo di vita si può condurre con questa malattia?</i>	48
<i>Quali saranno i trattamenti del prossimo futuro?</i>	52
<i>Per concludere</i>	56
Glossario	pag. 57

Premessa

*Questo opuscolo è indirizzato alle persone affette da **linfoma non Hodgkin** e ai loro familiari. L'intento è di aiutarli a conoscere la loro malattia, a capire gli esami clinici e strumentali più frequentemente eseguiti e a prendere confidenza con i termini usati dal personale medico e infermieristico. Sarà spiegato se e quando è indicata una terapia, quali risultati è possibile conseguire, quali complicanze si possono incontrare e quale tipo di vita si può condurre durante il decorso della malattia.*

Conoscere la propria malattia aiuta a viverla meglio!

Nell'esposizione che seguirà si cercherà di evitare l'uso di termini tecnici; quando ciò non fosse possibile il lettore troverà il vocabolo sottolineato. Per facilitarne la comprensione, i termini sottolineati saranno spiegati nel glossario riportato alla fine dell'opuscolo.

È necessario a questo punto spiegare brevemente cosa sono il sangue, il midollo osseo e il sistema immunitario, quali sono la destinazione e la funzione delle cellule che li compongono e come queste sono coinvolte nel formarsi della malattia e nella sua successiva evoluzione.

Introduzione

Che cos'è il sangue?

Il sangue è un fluido che circola nelle vene e nelle arterie; la sua principale funzione è trasportare sostanze nutritive attraverso l'organismo, ma svolge anche un ruolo importantissimo nella difesa contro le infezioni. Il sangue è composto di una parte liquida, il plasma, e di cellule sospese in esso.

Il **plasma** è composto quasi completamente da acqua e rappresenta poco più della metà del volume del sangue. In esso sono disciolte numerose sostanze quali proteine, zuccheri, grassi, sali minerali, vitamine, ormoni ed altre molecole indispensabili alla vita dell'organismo. Le cellule del sangue sono i globuli rossi, i globuli bianchi e le piastrine.

I **globuli rossi** sono i più numerosi e costituiscono quasi la metà del volume del sangue; essi, tramite l'emoglobina contenuta al loro interno, trasportano l'ossigeno dai polmoni agli altri organi dove viene scambiato con l'anidride carbonica. Tutte le cellule del nostro corpo hanno bisogno, per vivere, di un adeguato apporto di ossigeno e quindi di un adeguato numero di globuli rossi. Quando il numero di globuli rossi diminuisce a causa di una malattia o per effetto di una terapia si realizza un'anemia.

I **globuli bianchi**, chiamati anche leucociti, possono essere ulteriormente suddivisi in due gruppi:

- a) **granulociti** e **monociti**: svolgono la funzione di "spazzini" dell'organismo, grazie alla capacità di inglobare e digerire al loro

interno gli agenti infettivi, soprattutto batteri e funghi. Ci sono tre tipi di granulociti: i **neutrofili**, che sono i più numerosi ed importanti, gli **eosinofili** e i **basofili**.

b) **linfociti**: sono gli artefici della risposta immunitaria specifica contro un determinato agente infettivo; essi hanno anche il compito di riconoscere ed uccidere le cellule infettate da virus. I linfociti sono suddivisi in tre tipi, in base alla loro diversa specializzazione: **linfociti T**, **linfociti B** e **linfociti NK** (Natural Killer). Quando il numero di granulociti nel sangue diminuisce a causa di una malattia o per effetto di una terapia, si realizza la granulocitopenia. La granulocitopenia è causa di un'elevata suscettibilità alle infezioni, soprattutto da batteri e funghi. Quando è il numero dei linfociti a ridursi, si parla di linfocitopenia e il risultato è ancora una maggior disposizione alle infezioni, soprattutto virali.

Le piastrine sono delle piccole cellule indispensabili per formare un "tappo" dove i vasi sanguigni vengono lesi (ad esempio per una ferita) ed avviare il processo della coagulazione del sangue. Quando il numero delle piastrine è ridotto per una malattia o per effetto di una terapia, si parla di piastrinopenia. La piastrinopenia predispone alle emorragie.

L'esame di laboratorio che permette di contare le cellule del sangue viene detto "emocromo" e si esegue su un piccolo campione di sangue venoso.

Tutte le cellule che vivono e svolgono la loro attività nel sangue, vengono prodotte nel midollo osseo.

Che cos'è il midollo osseo?

Il midollo osseo è un tessuto molle che si trova all'interno delle ossa piatte: cranio, sterno, costole, vertebre e bacino. Esso è compo-

sto da una parte di grasso e da una parte detta midollo rosso o “emoipoietico” che significa produttore di sangue.

Nel midollo osseo i globuli rossi, i globuli bianchi e le piastrine nascono e si differenziano. La “differenziazione” è il processo attraverso cui una cellula, dopo la nascita, si trasforma e diventa altamente specializzata per il compito che dovrà svolgere all’interno del nostro organismo.

Tutte le cellule del sangue hanno origine da un piccolo gruppo di cellule progenitrici molto immature e uguali fra loro, le **cellule staminali**. Il midollo emopoietico è molto ricco di vasi sanguigni che vi apportano le sostanze nutritive; essi accolgono le cellule midollari e le trasportano nel sangue circolante, detto anche sangue periferico, soltanto quando sono completamente differenziate e funzionalmente mature.

Anche un piccolissimo numero di cellule staminali entra nel sangue; questo fatto è importante perché tali cellule possono essere raccolte con speciali tecniche ed usate per eseguire trapianti di midollo. Le cellule staminali sono in grado di mantenere inalterato il loro numero. Questa capacità si realizza semplicemente perché, quando la cellula staminale è spinta a proliferare, dà origine a due cellule figlie, di cui una rimane nel compartimento delle cellule staminali e l’altra procede nella differenziazione. Nel midollo osseo, fra la cellula staminale pluripotente (in grado di originare tutti i tipi di cellule del sangue) e la cellula completamente differenziata, esistono numerosi altri tipi di cellule immature (progenitori emopoietici). Anche questi progenitori sono pochi ed indistinguibili al microscopio dalle cellule staminali pluripotenti. Essi, pur conservando la capacità di mantenere inalterato il loro numero (staminalità), perdono progressivamente la capacità di dare origine a tutti i tipi cellulari (pluripotenzialità) ed orientano la loro differenziazione verso un solo tipo. Con il progredire della differenziazione, i progenitori ema-

topoietici diventano sempre più abbondanti e si possono riconoscere e contare al microscopio. I primi progenitori identificabili sono chiamati blasti. Essi si distinguono in **eritroblasti**, **mieloblasti**, **monoblasti**, **megacarioblasti** e **linfoblasti**; questi, attraverso ulteriori tappe differenziative illustrate in Fig. 1, danno origine rispettivamente ai globuli rossi, ai granulociti, ai monociti, alle piastrine e ai linfociti.

L'attività midollare è molto intensa e non ha mai sosta poiché il no-

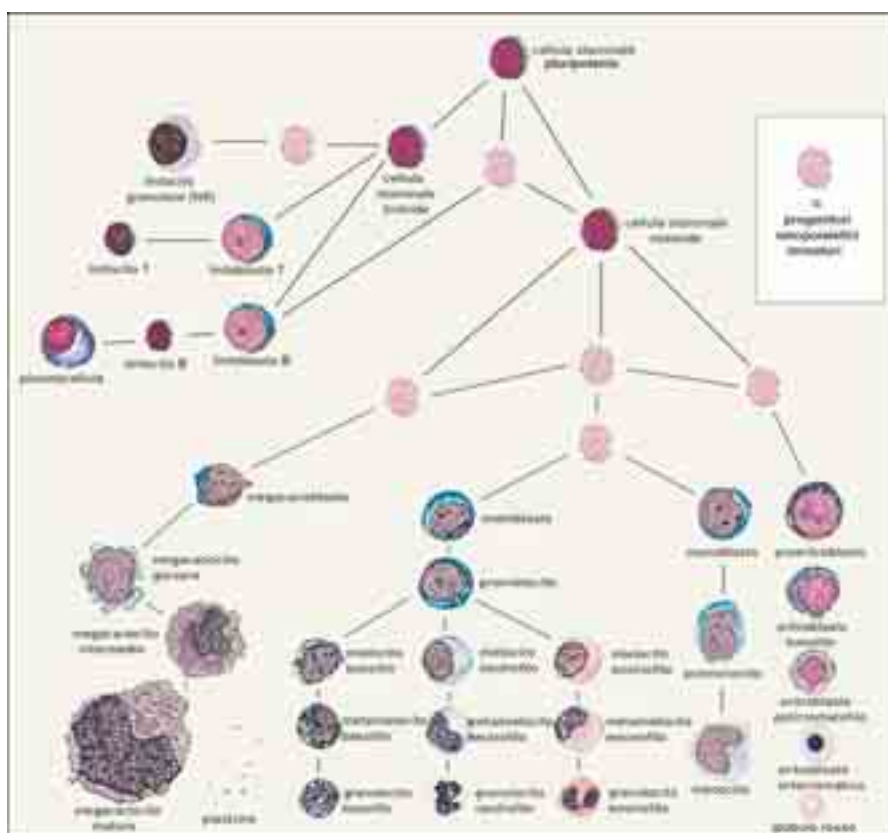
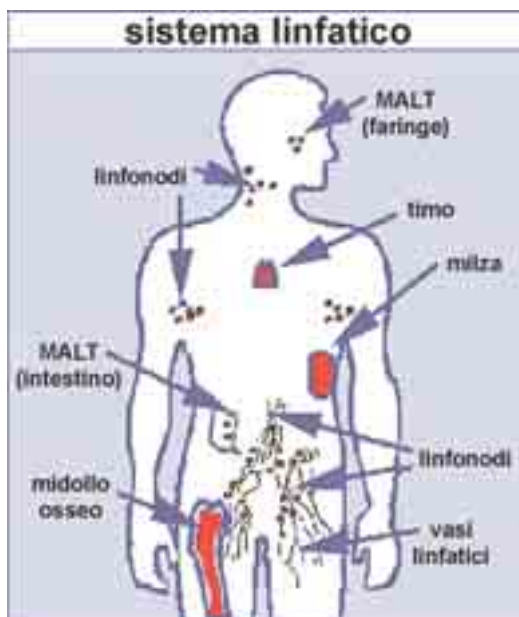


Fig. 1
 Rappresentazione schematica della differenziazione e maturazione cellulare nel midollo osseo, dalla cellula staminale pluripotente alla cellula matura del sangue periferico.

Fig. 2
Rappresentazione
schematica degli
organi linfoidi
primari e secondari.

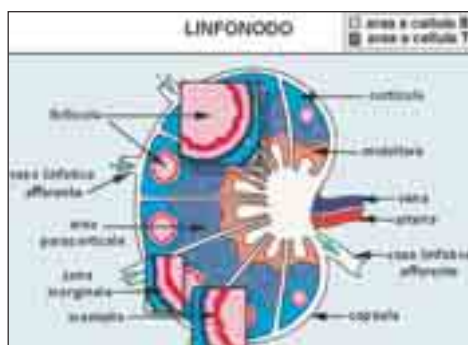


stro organismo ha bisogno di mantenere un nutrito esercito di cellule, indispensabile per i servizi di difesa e di riparazione. La vita media di molte cellule del sangue è infatti piuttosto breve e perciò esse devono essere continuamente rimpiazzate: nel sangue periferico i globuli rossi vivono quattro mesi, le piastrine circa una settimana e i granulociti neutrofili appena due giorni. Sebbene i linfociti derivino dalle cellule staminali del midollo, essi completano la loro differenziazione e conseguono la maturità funzionale in altri organi specializzati quali il timo, i linfonodi e la milza, che appartengono al cosiddetto "sistema linfatico".

Che cos'è il sistema linfatico?

Il sistema linfatico (Fig. 2) è composto di organi linfoidi primari e secondari. Gli **organi linfoidi primari** sono le sedi in cui i linfociti si

*Fig. 3
Rappresentazione schematica di una sezione di linfonodo. Oltre alla struttura anatomica (capsula, vasi linfatici afferenti ed efferenti, vene ed arterie) sono indicate le aree in cui sono situati i linfociti B (follicolo, mantello e zona marginale) e i linfociti T (paracorticale).*



differenziano a partire da precursori immaturi, ancora incapaci di svolgere il loro ruolo di difesa dell'organismo; tali sedi sono il midollo osseo per i linfociti B e il timo per i linfociti T.

I linfociti B maturi originano nel **midollo osseo** dalle cellule staminali pluripotenti attraverso numerose tappe differenziative intermedie. I linfociti B maturi che lasciano il midollo vanno a stabilirsi negli organi linfoidi secondari.

Il **timo** è un organo posto nel torace, dietro lo sterno; esso è ben sviluppato alla nascita e nei primi anni di vita, in seguito va incontro ad una lenta involuzione. Nel timo avviene la differenziazione dei linfociti T a partire da precursori immaturi che vi giungono dal midollo osseo. Quando sono maturi, i linfociti T abbandonano il timo per stabilirsi negli organi linfoidi secondari.

Gli **organi linfoidi secondari**, dotati di una propria struttura anatomica, sono costituiti da linfonodi e milza e da numerosi altri accumuli di linfociti, anatomicamente non organizzati, presenti in tutti gli organi ed apparati.

I **linfonodi** (Fig. 3) sono dei piccoli organi linfoidi, disseminati in tutto il corpo. La linfa, un liquido che si forma in ogni distretto dell'organismo, raggiunge i linfonodi attraverso i vasi linfatici afferen-

ti e dai linfonodi arriva al sangue attraverso il dotto toracico, un grosso vaso linfatico che origina dalla confluenza dei vasi linfatici efferenti.

La maggior parte dei linfociti B e T risiede nei linfonodi. Alcuni linfociti, trasportati dal sangue, circolano continuamente nei vari tessuti dell'organismo, entrano nella linfa che li trasporta ai linfonodi attraverso i vasi linfatici afferenti e, nuovamente, dai linfonodi al sangue attraverso i vasi linfatici efferenti e il dotto toracico. In questo modo si realizza una continua ricognizione dell'organismo da parte dei linfociti, principali artefici della risposta immunitaria verso antigeni estranei. All'interno del linfonodo i linfociti B e T occupano zone diverse. I linfociti B sono posti nella parte più esterna del linfonodo, detta area **corticale**; essi si aggregano in formazioni tondeggianti, chiamate follicoli, e in due distinte regioni appena esterne al **follicolo**, chiamate **mantello** e **zona marginale**. I linfociti T sono presenti negli spazi fra i follicoli della corticale ma, soprattutto, nell'**area paracorticale**.

La **milza** è un organo linfoide della grandezza di un pugno, posto a sinistra in alto nell'addome. Essa è costituita da due tipi di tessuto: polpa bianca e polpa rossa. Nella polpa bianca risiede la maggior parte dei linfociti; come nei linfonodi, i linfociti B e T occupano zone distinte della polpa bianca. La polpa rossa svolge un ruolo importante nella rimozione dal sangue di globuli rossi e piastrine invecchiate.

Molti accumuli di linfociti sono presenti in tutto l'organismo; quelli dislocati nella cute e nelle mucose, vere e proprie aree di confine con il mondo esterno, sono strategicamente importanti come prima linea di difesa. Gli accumuli di linfociti a livello delle mucose degli apparati digerente, respiratorio ed urogenitale costituiscono il cosiddetto tessuto linfoide associato alle mucose, indicato con la sigla **MALT** (da "Mucosa Associated Lymphoid Tissue").

Le cellule del sistema linfatico e quelle del sangue costituiscono insieme il sistema immunitario; esse partecipano, con ruoli diversi, alla realizzazione di una risposta specifica contro gli innumerevoli agenti esterni potenzialmente dannosi.

Come funziona il sistema immunitario?

Nessun individuo che abbia il sistema immunitario compromesso può contrastare efficacemente l'aggressione da parte della gran quantità di virus, batteri, funghi e protozoi presenti nell'ambiente che lo circonda. Il sistema immunitario è capace di organizzare una risposta difensiva contro le sostanze estranee, chiamate genericamente **antigeni**. I linfociti T e B sono cellule che conferiscono al sistema immunitario la capacità di riconoscere in maniera molto specifica milioni di **antigeni**, anche se diversi per minime variazioni della loro composizione. Esistono due tipi di risposta immunitaria: umorale e cellulare.

La **risposta umorale** comporta la produzione di **anticorpi** da parte di cellule specializzate chiamate **plasmacellule**. La maggior parte degli anticorpi, detti anche **immunoglobuline**, si trovano disciolti nel plasma, altri sono fissati sulla membrana dei linfociti B e operano il riconoscimento dell'antigene. Quando un antigene entra nell'organismo per la prima volta, incontra milioni di linfociti B diversi, ma solo uno di questi ha sulla membrana anticorpi in grado di legarlo. Il legame dell'antigene con il rispettivo anticorpo avvia una catena di eventi (in cui i linfociti T giocano un ruolo indispensabile) che porta alla formazione di un **clone**, costituito da miliardi di linfociti B tutti uguali, programmati a produrre lo stesso anticorpo del loro progenitore. I linfociti B che compongono il clone si differenziano ulteriormente in plasmacellule, autrici della risposta umorale attraverso la produzione e la secrezione delle immunoglobuline nel

plasma. La risposta umorale richiede circa una settimana per realizzarsi; questo intervallo è detto periodo di latenza della risposta immunitaria. Attraverso la circolazione sanguigna gli anticorpi (o immunoglobuline) avranno modo di incontrare l'antigene e di legarsi ad esso. Quando è legato al rispettivo anticorpo, l'antigene viene rapidamente rimosso dai granulociti e dai monociti, gli "spazzini" del sistema immunitario. Non tutti i linfociti B della popolazione clonale maturano però fino allo stadio di plasmacellula, alcuni di loro rimangono tali per lunghissimo tempo e continuano a circolare in tutto l'organismo, prendendo il nome di **linfociti B memoria**. Ad un successivo contatto con il medesimo antigene, la maggior parte dei linfociti B memoria si differenzia entro poche ore in plasmacellule, che cominciano subito a produrre grandi quantità di anticorpi specifici. Questo spiega perché molte malattie virali come il morbillo o la parotite non si contraggono più di una volta: i linfociti B memoria e gli anticorpi specifici sono in grado di impedire la replicazione del virus ogni volta che esso torna a contatto con l'organismo. Anche i linfociti T possiedono sulla loro membrana dei recettori per l'antigene, chiamati **TCR** (da "T Cell Receptor"); i TCR hanno una struttura simile agli anticorpi dei linfociti B ed anch'essi sono in grado di riconoscere in maniera specifica gli antigeni estranei. Anche i linfociti T danno origine ad un clone come risposta all'antigene e si differenziano in linfociti T effettori e linfociti T memoria. Esistono due principali popolazioni di linfociti T: citotossici ed helper. I **linfociti T citotossici**, responsabili della **risposta cellulare**, hanno il compito di distruggere cellule dell'organismo infettate da virus o cellule estranee all'organismo, quali quelle di organi trapiantati. I **linfociti T helper** hanno il compito di aiutare la risposta immunitaria, regolando l'attività dei linfociti B, dei linfociti T citotossici, dei granulociti e dei monociti attraverso la secrezione di una serie di sostanze simili ad ormoni, collettivamente chiamate **citochine**.

Che cos'è un linfoma?

Linfoma è un termine generico usato per indicare un gruppo eterogeneo di neoplasie del sistema linfatico che interessa primitivamente i linfonodi o altri organi linfoidi secondari. Qualsiasi linfoma origina da una particolare alterazione genetica a carico di un unico linfocito: esso acquisisce la capacità di sfuggire ai normali meccanismi che regolano l'attività proliferativa e/o la sopravvivenza cellulare. La stessa alterazione genetica viene trasmessa alle cellule figlie, dando origine ad un clone di linfociti neoplastici capaci di crescere in maniera abnorme ed incontrollata. Dalla localizzazione originale (più frequentemente un linfonodo) il linfoma può diffondersi attraverso il sangue e/o i vasi linfatici ad altri linfonodi, al midollo, alla milza e a qualsiasi altro organo. A volte le cellule del linfoma si accumulano anche nel sangue periferico, in tal caso si parla di linfoma leucemizzato.

I linfomi sono suddivisi in due grandi categorie:

1. Linfoma di Hodgkin: il termine indica un particolare tipo di linfoma che deve il nome al medico che lo descrisse per la prima volta nel 1832. Il linfoma di Hodgkin costituisce circa il 15% di tutti i linfomi ed è trattato in un apposito opuscolo di questa collana.
2. Linfomi non Hodgkin: sono più di 20 tipi diversi; essi vengono trattati in questo opuscolo.

Linfomi non Hodgkin

Quali sono i tipi più comuni?

I linfomi non Hodgkin sono divisi in due grandi gruppi: linfomi a cellule B e linfomi a cellule T.

Una seconda divisione riguarda il grado di maturazione delle cellule che li compongono: si distinguono **linfomi a precursori immaturi** di origine centrale (midollare) e **linfomi a cellule mature** così chiamati perché queste ultime si trovano in uno stadio avanzato di differenziazione e risiedono negli organi linfoidi secondari.

Una terza divisione tiene conto delle caratteristiche microscopiche

Linfomi a precursori immaturi	
Cellule B	Cellule T
Linfoma linfoblastico	Linfoma linfoblastico

Linfomi a cellule mature	
Cellule B	Cellule T
Linfoma linfocitico	Micosi fungoide / Sindrome di Sezary
Linfoma linfoplasmacitoide	Linfomi periferici a cellule T
Linfoma della zona marginale tipo MALT	Linfoma angioimmunoblastico
Linfoma della zona marginale tipo nodale	Linfoma angiocentrico
Linfoma follicolare	Linfoma intestinale
Linfoma mantellare	Linfoma a cellule gamma-delta
Linfoma diffuso a grandi cellule	Panniculite-like linfoma
Linfoma mediastinico a grandi cellule	Linfoma anaplastico a grandi cellule T/Null
Linfoma di Burkitt	Leucemia/linfoma a cellule T dell'adulto

Tabella 1: Classificazione dei linfomi non Hodgkin.

piche delle cellule, della specifica zona del linfonodo in cui origina la neoplasia, del tipo di tessuto linfoide primitivamente interessato e di particolari modalità di presentazione clinica della malattia.

Una classificazione che consideri i suddetti criteri permette un inquadramento diagnostico e prognostico corretto per la maggior parte dei linfomi non Hodgkin. Una versione semplificata di tale classificazione è riportata in Tabella 1.

Dal punto di vista clinico, si considerano le diverse modalità di crescita del linfoma: si distinguono linfomi **indolenti** (a crescita lenta) ed **aggressivi** (a crescita rapida). La Tabella 2 elenca, secondo questo criterio, i principali tipi di linfomi non Hodgkin, di cui si riporta la rispettiva frequenza percentuale.

	Tipo	Frequenza
Linfomi indolenti	Linfoma follicolare	25%
	Linfoma linfocitico	6%
	Linfoma della zona marginale (tipo MALT)	5%
	Linfoma della zona marginale (tipo nodale)	1%
	Linfoma linfoplasmacitoide	1%
Linfomi aggressivi	Linfoma diffuso a grandi cellule B	33%
	Linfoma mantellare	6%
	Linfoma periferico a cellule T	6%
	Linfoma a grandi cellule anaplastiche T	2%
	Linfoma mediastinico a grandi cellule B	2%
	Linfoma Burkitt-like	2%
	Linfoma linfoblastico B	1%
	Linfoma linfoblastico T	1%
	Linfoma di Burkitt	<1%
	Tutti gli altri tipi di linfoma	8%

Tabella 2: Classificazione dei linfomi non Hodgkin in base alle modalità di crescita e frequenza percentuale di ciascuna entità.

Come si può osservare, i linfomi non Hodgkin a cellule B costituiscono circa il 90% del totale e sono i più rappresentati sia tra le forme indolenti sia tra le forme aggressive; data la loro maggiore frequenza, essi saranno trattati in maniera più esaustiva rispetto ai linfomi non Hodgkin a cellule T.

Che cosa non funziona?

Come le altre neoplasie, i linfomi derivano da un danno acquisito (non ereditario) a carico del DNA di una singola cellula. Il danno non è presente alla nascita, non è trasmissibile geneticamente ed è specifico di un determinato tipo di linfoma.



In alcuni tipi di linfoma (mantellare, Burkitt) il danno caratterizza la totalità dei casi. In altri, la lesione è presente solo in una frazione dei casi (linfoma diffuso a grandi cellule B). In altri ancora, le alterazioni genetiche responsabili della malattia rimangono tuttora sconosciute.

Nella Tabella 3 vengono riportate le più note alterazioni genetiche (mutazioni) responsabili dei linfomi non Hodgkin.

Le mutazioni che interessano porzioni di cromosoma sono le traslocazioni, le duplicazioni e le delezioni. Le trisomie, che coinvolgono interi cromosomi, sono infrequenti, come anche le mutazioni che riguardano un singolo gene come il p53. La descrizione delle intime modalità con cui le alterazioni genetiche elencate conferiscono alla cellula colpita le caratteristiche neoplastiche esula dagli scopi di questo opuscolo.

Qualsiasi alterazione conduce ad uno dei seguenti effetti finali:

Tipo di linfoma	Mutazione genetica	Frequenza
L. linfocitico	Delezione del cromosoma 6	30%
L. linfoplasmacitoide	Traslocazione 9-14	50%
L. follicolare	Traslocazione 14-18	85-90%
L. diffuso a grandi cellule B	Traslocazione 3-vari cromosomi Traslocazione 11-18	30-40% 30%
L. diffuso a grandi cellule B trasformato da L. follicolare	Traslocazione 14-18 e mutazioni del gene p53	80-90%
L. mantellare	Traslocazione 11-14	100%
L. di Burkitt	Traslocazione 8-14 o 8-22 o 2-8	100%
L. a grandi cellule anaplastiche T	Traslocazione 2-5	100%
L. della zona marginale tipo MALT	Traslocazione 1-14	50%
L. della zona marginale (splenico)	Delezione del cromosoma 7	40%
L. della zona marginale, tipo nodale, splenico e MALT	Trisomia del cromosoma 3 o duplicazione di una porzione del cromosoma 3	50-70%

Tabella 3: Alterazioni genetiche nei diversi tipi di linfoma non Hodgkin.

1. Perdita di efficacia dei meccanismi che sovrintendono al controllo della proliferazione cellulare. Un esempio è rappresentato dalla traslocazione 11-14 del linfoma mantellare: il gene *bcl-1*, posto sul cromosoma 11, viene a trovarsi in contiguità con il gene *IgH*, posto sul cromosoma 14. Il gene *bcl-1* contiene l'informazione per la sintesi di una proteina che concorre all'attivazione della proliferazione cellulare e il gene *IgH*, costituzionalmente attivo in ogni linfocito B, contiene l'informazione per la sintesi delle immunoglobuline. Il gene *bcl-1*, normalmente attivo solo nelle cellule proliferanti, viene a trovarsi in uno stato di attivazione continua a causa della sua contiguità con il gene *IgH*, producendo un abnorme stimolo alla proliferazione del linfocito che ha subito la traslocazione e a tutto il clone che ne deriva.

2. Perdita di efficacia dei meccanismi che regolano la morte programmata. Ogni tipo di cellula ha, infatti, una durata di vita predefinita e la sua morte avviene tramite un meccanismo attivo, innescato da appositi geni. Un esempio di questo tipo è costituito dalla traslocazione 14-18 del linfoma follicolare: il gene *bcl-2*, posto sul cromosoma 18, viene a trovarsi in contiguità con il gene *IgH*, posto sul cromosoma 14 (Fig. 4). Il gene *bcl-2* contiene l'informazione per la sintesi di una proteina che inibisce la morte cellulare programmata. L'esaltata attività del gene *bcl-2*, determinata dalla sua contiguità con il gene *IgH*, esita in un abnorme prolungamento della vita del linfocito che ha subito la traslocazione e di tutto il clone che ne deriva.

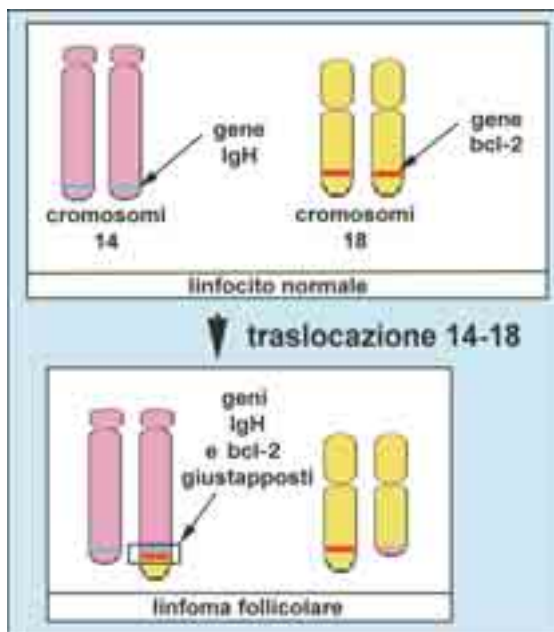


Fig. 4
Schema della traslocazione 14-18.

3. In certi casi, alterazioni genetiche multiple possono causare entrambi gli effetti. Un esempio è costituito dal blocco dell'attività del gene p53 a causa di un danno genetico aggiuntivo che avviene in alcuni casi di linfoma follicolare. Il gene p53 contiene le informazioni per la sintesi di una proteina ad attività antiproliferativa; la sua mancanza si traduce nella proliferazione incontrollata di linfociti che già presentano un abnorme prolungamento della vita dovuto alla traslocazione 14-18.

Le alterazioni genetiche dei linfomi non Hodgkin sono quindi diverse e caratteristiche per ogni tipo; inoltre, in buona parte dei casi, esiste la dimostrazione di una relazione diretta fra il danno genetico e l'abnorme attività proliferativa o il patologico prolungamento della sopravvivenza delle cellule colpite.

Con il progredire delle conoscenze sulla genetica dei linfomi si rendono evidenti alcune lacune dell'attuale sistema classificativo. Ad esempio, il linfoma linfoplasmacitoide identifica un gruppo omogeneo di linfomi per quanto riguarda la morfologia ed altri caratteri istologici, ma senz'altro eterogeneo dal punto di vista genetico. Infatti, soltanto il 30% di essi ha la traslocazione 9-14, mentre il restante 70% è geneticamente diverso e presenta alterazioni ancora sconosciute. È prevedibile che fra qualche anno avremo una classificazione più precisa, basata sulle peculiari alterazioni genetiche dei vari tipi di linfoma.

Quali sono le cause?

Le **infezioni** e fattori geografici giocano un ruolo importante nella predisposizione ad alcuni tipi di linfoma:



- Il linfoma di Burkitt è molto più frequente in Africa che nei Paesi occidentali; esso colpisce prevalentemente i bambini ed è associato ad un'infezione da virus di Epstein-Barr (un virus molto comune in tutto il mondo che nei Paesi occidentali causa un'infezione benigna nota come mononucleosi infettiva).
- La leucemia/linfoma a cellule T dell'adulto è molto rara nei Paesi occidentali, mentre è più frequente in Giappone e nei Caraibi, dove risulta associata ad un'infezione da HTLV-1 (da "Human T Cell Lymphotropic Virus 1"), un virus che generalmente causa soltanto un'infezione inapparente.
- Persone con gastrite (infiammazione dello stomaco) dovuta ad infezione batterica da *Helicobacter pylori* hanno un aumentato rischio di sviluppare un linfoma di tipo MALT in questa sede. Alcuni pazienti che presentano un'infezione attiva e un linfoma di questo tipo in stadio precoce possono essere curati efficacemente con una semplice terapia antibiotica.
- *Borrelia burgdorferi*, il batterio che causa la Malattia di Lyme, predispone ad un raro linfoma cutaneo a cellule B.

Anche numerose **malattie del sistema immunitario** comportano un aumentato rischio di sviluppare un linfoma:

- Pazienti con una lunga storia di malattia autoimmune (ad esempio l'artrite reumatoide) possono sviluppare più facilmente un linfoma della zona marginale.
- Pazienti affetti da AIDS hanno un rischio di sviluppare linfoma aumentato da 50 a 100 volte rispetto agli individui non affetti.
- Pazienti sottoposti a trapianto d'organo presentano un maggior rischio, probabilmente a causa della terapia immunosoppressiva necessaria per evitare il rigetto.

- Persone con difetti immunitari congeniti (agammaglobulinemia, immunodeficienza comune variabile, ecc.) sono pure ad elevato rischio.

Anche l'esposizione ambientale o professionale alle **radiazioni** (incidenti nucleari), alla **diossina** e ad alcuni **pesticidi** sono stati ripetutamente chiamati in causa come fattori di rischio. In realtà, nei singoli casi di linfoma non Hodgkin, è eccezionale riscontrare l'esposizione ai fattori di rischio ambientali menzionati e assai raramente i pazienti sono affetti da una malattia predisponente. Perciò, come per la maggior parte delle altre neoplasie, le cause rimangono sconosciute.

Quante sono le persone colpite?

Circa diciassette persone ogni centomila sono colpite ogni anno da un linfoma non Hodgkin (oltre 10.000 nuovi casi ogni anno in Italia). Alcuni tipi di linfoma si manifestano in tutte le età, compresa



quella infantile, mentre altri si manifestano prevalentemente in età avanzata. Considerati globalmente, i linfomi non Hodgkin presentano un picco di incidenza fra 50 e 65 anni. I maschi sono più colpiti delle femmine, con un rapporto di tre a due. Mentre l'incidenza del linfoma di Hodgkin è leggermente diminuita dal 1970 ad oggi, quella dei linfomi non Hodgkin è raddoppiata: le ragioni di questo drammatico incremento restano sconosciute.

Oggi, i linfomi non Hodgkin costituiscono la sesta neoplasia più comune nei Paesi occidentali.

Come si presenta la malattia?

Generalmente un linfoma si manifesta con un **ingrossamento dei linfonodi**: le sedi più frequentemente interessate sono quelle superficiali del collo, delle ascelle o dell'inguine; i linfonodi coinvolti possono essere uno o più. Se i linfonodi non sono quelli di una sede superficiale, ma sono posti profondamente nel torace o nell'addome, il loro coinvolgimento da parte del linfoma può essere svelato solo con una radiografia o una **TAC**. In tal caso, i pazienti possono presentare sintomi aspecifici come tosse, se la localizzazione è toracica, gonfiore e dolori al ventre, se la localizzazione è addominale. Anche pazienti con **linfomi extranodali**, più spesso linfomi di tipo MALT dello stomaco o dell'intestino, possono presentare sintomi aspecifici come bruciore di stomaco, nausea, vomito, stitichezza o diarrea. Le tonsille, i seni paranasali, la faringe, l'orbita, la mammella, la tiroide, la parotide, i testicoli e qualsiasi altro organo costituiscono altrettante possibili sedi di localizzazione primitiva o secondaria di un linfoma. Negli stadi avanzati anche la milza e il fegato possono essere ingrossati a causa della loro infiltrazione da parte delle cellule del linfoma.

Se c'è interessamento midollare, l'emocromo può mostrare **anemia** e/o **piastrinopenia** e/o **leucopenia**. In un discreto numero di casi le cellule del linfoma si possono rinvenire anche nel sangue periferico (**linfoma leucemizzato**).

Alcuni linfomi si manifestano con aspetti clinici peculiari. Il linfoma linfoplasmacitoide, per esempio, produce spesso grandi quantità di immunoglobuline di classe IgM che vengono riversate nel sangue; in tal caso la malattia, che prende il nome di **macroglobulinemia di Waldenström**, comporta particolari problemi di circolazione dovuti all'aumento della viscosità del san-

gue. Altro esempio è costituito dalla **micosi fungoide**, un raro tipo di linfoma indolente; negli stadi iniziali esso è localizzato esclusivamente in zone più o meno ampie della cute, senza contemporaneo interessamento di altre sedi. Oltre a sintomi e segni legati alla localizzazione del linfoma, molti pazienti possono avere anche **manifestazioni sistemiche** come febbre, eccessiva sudorazione notturna, perdita di peso, prurito e stanchezza ingiustificata.

In genere, le modalità di presentazione all'esordio dei linfomi indolenti differiscono da quelle dei linfomi aggressivi.

I **linfomi indolenti** si manifestano in età avanzata, raramente sotto i 50 anni. Quasi sempre c'è il contemporaneo interessamento di linfonodi dislocati in molte sedi. A parte i linfomi tipo MALT, gli altri linfomi indolenti presentano di rado localizzazioni extranodali; soltanto il midollo e la milza risultano interessati in un'elevata percentuale di casi.

I **linfomi aggressivi** hanno maggior incidenza intorno a 60 anni di età, ma colpiscono anche bambini e giovani adulti. Rispetto ai linfomi indolenti si presentano con maggior frequenza in sedi extranodali, spesso sotto forma di una singola localizzazione che aumenta rapidamente di volume.

A causa della malattia, che compromette più o meno gravemente le funzioni del sistema immunitario, i pazienti con linfoma sono maggiormente suscettibili ad **infezioni**, soprattutto di origine virale. L'infezione più comune è l'Herpes Zoster, causata dal virus della varicella e meglio nota come "fuoco di Sant'Antonio"; essa può manifestarsi in qualsiasi persona ma la frequenza con cui colpisce i soggetti affetti da linfoma è molto più elevata.

Bisogna ricordare infine che i segni e i sintomi elencati non sono caratteristici dei linfomi; perfino l'ingrossamento dei linfonodi

può essere dovuto a malattie diverse (infezioni, altre neoplasie, ecc.). La diagnosi di certezza deve sempre essere effettuata su una **biopsia**.

La biopsia di un linfonodo consiste nella sua asportazione tramite un piccolo intervento chirurgico in anestesia locale; in seguito il tessuto linfonodale viene analizzato al microscopio (**esame istologico**). Oltre che per la diagnosi generica di linfoma, la biopsia è indispensabile per distinguere fra linfomi Hodgkin e non Hodgkin e per classificare correttamente questi ultimi.

A volte, specialmente per i linfomi a localizzazione extranodale, può essere necessario effettuare piccole biopsie delle lesioni sospette tramite appositi aghi, durante una gastroscopia, una TAC o un'ecografia.

La TAC e/o la RMN (Risonanza Magnetica Nucleare) sono largamente utilizzate anche per una corretta valutazione dell'estensione della malattia alla diagnosi (**stadiazione**).

La stadiazione deve sempre essere completata tramite una biopsia ossea, indispensabile per svelare l'eventuale coinvolgimento del midollo.

Si distinguono quattro stadi di malattia:

- **Stadio I:** indica l'interessamento di una sola regione linfonodale o, in caso di linfoma extranodale, di solo un'area o un organo diversi dal linfonodo.
- **Stadio II:** indica l'interessamento di due o più regioni linfonodali dalla stessa parte del diaframma o, in caso di linfoma extranodale, di una sola sede e dei linfonodi che fanno capo ad essa.
- **Stadio III:** indica l'interessamento di regioni linfonodali situate sia sotto che sopra il diaframma, con o senza localizzazioni extranodali.

- **Stadio IV:** indica la diffusione del linfoma attraverso il circolo sanguigno al midollo osseo e/o ad organi estranei al sistema linfatico non interessati primitivamente, come fegato, cervello, polmoni, intestino, ecc.

La stadiazione è importante perché la terapia di molti linfomi è diversa per gli stadi iniziali e per gli stadi avanzati. Inoltre, lo stadio costituisce uno dei fattori che concorrono alla valutazione prognostica dei linfomi.

Come evolve la malattia?

La velocità di progressione varia moltissimo nei vari tipi di linfoma non Hodgkin. Dal punto di vista clinico è molto importante distinguere fra linfomi indolenti e linfomi aggressivi. Talvolta un linfoma indolente è completamente



privo di sintomi ed evolve così lentamente da non richiedere alcun tipo di trattamento. Un linfoma aggressivo può essere rapidamente fatale se non trattato. Inoltre, indipendentemente dal tipo di linfoma, sono stati individuati altri fattori che permettono di prevedere in modo approssimativo l'evoluzione di un singolo caso. Essi sono costituiti dall'**età** e dalle **condizioni generali** del paziente, dalla presenza o meno di **sintomi sistemici**, dal **numero delle localizzazioni extranodali**, dai livelli di una proteina del sangue chiamata **Lattico-Deidrogenasi**, dalla velocità con cui sedimentano i globuli rossi (**VES**) e dallo **stadio** della malattia. Considerando tutti questi fattori si elabora un **indice prognostico** che aiuta il medico curante a valutare il possibile andamento e quindi a proporre la terapia più adeguata per ogni paziente.

Un linfoma follicolare, il più comune fra quelli indolenti, è potenzialmente curabile negli stadi precoci (I e II). Quasi sempre, però, è diagnosticato in stadio avanzato (IV), quando sono già coinvolti la milza e il midollo osseo. In quest'ultimo caso il linfoma è difficile da curare e, anche se si ottiene una risposta alla terapia, essa è spesso incompleta e di breve durata. In molti pazienti anziani con malattia asintomatica in stadio avanzato e un buon indice prognostico (per il quale è prevista un'elevata probabilità di sopravvivenza a dieci anni), la terapia può non essere necessaria in quanto arrecherebbe più danno che beneficio. Al contrario, con un cattivo indice prognostico (ad esempio elevazione della Lattico-Deidrogenasi e presenza di sintomi sistemici), la terapia si rende necessaria per cercare di arginare una malattia per la quale è prevista una bassa probabilità di sopravvivenza a dieci anni.

Un linfoma diffuso a grandi cellule B, il più comune fra quelli aggressivi, è sempre fatale se non trattato ma è spesso guaribile con un'adeguata chemioterapia. I pazienti con il miglior indice prognostico (ad esempio stadio iniziale, età inferiore a 60 anni, Lattico-Deidrogenasi non elevata e buone condizioni generali) hanno maggiori probabilità di rispondere bene alla chemioterapia.

Quali sono i trattamenti disponibili?

L'obiettivo della terapia è eliminare il maggior numero possibile di cellule neoplastiche per indurre una **remissione completa**, cioè la scomparsa della malattia. Molte volte il raggiungimento di questo obiettivo si accompagna alla guarigione definitiva. Dopo un periodo variabile di remissione completa, la malattia può anche ripresentarsi. In quest'ultimo caso la terapia ha indotto la

scomparsa di ogni sintomo e segno del linfoma ma ha lasciato in vita pochissime cellule neoplastiche, non rilevabili con i comuni metodi di indagine. Quando il clone derivato dalla proliferazione dei linfociti residui assume dimensioni tali da essere di nuovo clinicamente evidente, si verifica la **ricaduta** del linfoma.

Vediamo ora quali sono le strategie terapeutiche disponibili e come può variare la loro scelta nelle diverse situazioni.



Chirurgia

Poiché i linfomi tendono ad una precoce disseminazione in varie parti dell'organismo, la chirurgia non viene mai usata con intento curativo. Una terapia chirurgica può essere talvolta utilizzata nei linfomi localizzati allo stomaco o all'intestino, prima di iniziare una chemioterapia per effetto della quale si teme una perforazione.

Radioterapia

Questo tipo di trattamento non è mai utilizzato da solo, salvo in rari casi di linfoma ad esclusiva localizzazione cutanea. Negli stadi iniziali (I e II) dei linfomi aggressivi, una radioterapia mirata sulle sedi coinvolte viene somministrata in associazione con la chemioterapia. Poiché i linfomi sono molto sensibili alle radiazioni, questo tipo di trattamento viene talvolta usato, in combinazione con uno o più farmaci chemioterapici, per la cosiddetta terapia sovramassimale che, come vedremo, precede sempre un trapianto di midollo.

Chemioterapia

I farmaci chemioterapici hanno in comune la proprietà di inibire il complicato processo della proliferazione cellulare. Ognuno di questi farmaci agisce con meccanismi diversi ed è diretto contro una specifica fase del processo. Proprio per contrastare con maggior efficacia l'anomala attività proliferativa del linfoma si utilizzano protocolli costituiti dall'associazione di più farmaci chemioterapici.

Tali associazioni sono contrassegnate da sigle che indicano i farmaci che le compongono. La terapia è effettuata secondo degli schemi che prevedono una precisa sequenza temporale per la somministrazione di ciascun farmaco e la ripetizione ciclica di questi schemi (in genere ogni tre o quattro settimane) con un intervallo libero da terapia di durata variabile (due o tre settimane).

Le combinazioni più comuni sono il **CVP** (costituito da Ciclofosfamide, Vincristina e Prednisone) e il **CHOP** (costituito da Ciclofosfamide, Doxorubicina, Vincristina e Prednisone). Esistono numerose altre combinazioni, comprendenti farmaci diversi dai precedenti quali il Metotrexate, la Bleomicina, la Procarbazina, il Mitoxantrone, la Citarabina e il Cisplatino che possono essere usate in particolari tipi di linfoma, o in quelli resistenti ai protocolli di terapia più convenzionali.

Anche se meno efficaci delle combinazioni, singoli farmaci chemioterapici, come il Clorambucile o la Ciclofosfamide, possono talvolta essere indicati per la terapia di alcuni tipi di linfoma.

La **Fludarabina**, da sola o in combinazione con Ciclofosfamide o Mitoxantrone, è particolarmente efficace nei linfomi indolenti.

Terapia biologica

In quasi tutte le combinazioni di farmaci chemioterapici sono inseriti il **Prednisone** o il Desametazone. Questi farmaci non sono propriamente dei chemioterapici, ma derivati del Cortisone, un ormone che noi tutti produciamo. Dosi elevate di Prednisone o Desametazone sono in grado di provocare la morte dei linfociti neoplastici con meccanismi ancora poco noti; per questo motivo tali farmaci sono largamente usati nella terapia dei linfomi e delle leucemie linfatiche.

L'**Interferone** è una sostanza biologica simile ad un ormone che viene normalmente prodotta in piccola quantità dal nostro organismo e, in quantità assai più elevata, dall'industria farmaceutica. Esso viene somministrato per via sottocutanea a dosaggi molto superiori a quelli fisiologici ed è attivo contro diverse malattie infettive e neoplastiche. Sebbene sia dimostrata qualche attività dell'Interferone nei confronti dei linfomi indolenti, il suo uso è ancora controverso e non unanimemente accettato. Alcuni Centri lo utilizzano contemporaneamente alla chemioterapia ed altri solo dopo che questa è terminata; in entrambi i casi l'intento è quello di prolungare la durata della remissione ottenibile con la sola chemioterapia.

Anticorpi monoclonali

Si tratta di una recente modalità di terapia, utilizzabile per il linfoma follicolare ed alcuni altri tipi di linfoma indolente a cellule B. Con complicate tecniche di ingegneria genetica è stato prodotto un anticorpo ibrido, metà di topo e metà umano. La porzione di topo è capace di riconoscere e di legarsi specificamente ad un antigene umano, chiamato

CD20, presente sui linfociti B. La porzione umana non è dotata di attività anticorpale, essa è diversa per ogni specie animale e funziona da antigene, inducendo, in pratica, la produzione di anticorpi anti-anticorpo. Se l'anticorpo fosse tutto di topo, sarebbe rapidamente eliminato dal sistema immunitario dell'ospite; la sostituzione della porzione specie-specifica del topo con quella umana evita che l'anticorpo sia riconosciuto come estraneo e permette che rimanga in circolo per un adeguato periodo di tempo dopo che è stato iniettato al paziente. L'anticorpo ibrido, chiamato **Rituximab**, si lega a tutti i linfociti che hanno sulla loro superficie il CD20 (linfociti B normali e gran parte dei linfomi a cellule B), inducendone l'eliminazione da parte del sistema immunitario. Altri anticorpi monoclonali anti-CD20 interamente di topo, non ibridi, sono stati coniugati con isotopi radioattivi come lo Iodio 131 o l'Itrio 90; essi hanno reso possibile la cosiddetta **radioimmunoterapia** che, rispetto alla radioterapia convenzionale, offre il vantaggio di colpire in maniera più mirata le cellule dei linfomi provvisti dell'antigene CD20. Questi anticorpi si legano infatti alle cellule CD20 positive e le radiazioni emesse dall'isotopo sono attive solo a breve distanza, permettendo un effetto terapeutico abbastanza selettivo. Essi sono più efficaci del Rituximab, specie nei linfomi con grosse masse neoplastiche, ma inibiscono in misura maggiore l'attività del midollo osseo provocando granulocitopenia e piastrinopenia. Contrariamente al Rituximab, gli anticorpi coniugati con Itrio 90 o Iodio 131 perdono spesso il loro effetto terapeutico quando vengono somministrati ripetutamente, a causa della produzione di anticorpi anti-anticorpo da parte del sistema immunitario del paziente. D'altra parte, per la radioimmunoterapia non si pos-

sono usare anticorpi ibridi (umanizzati) perché circolerebbero a lungo nell'organismo ospite esponendolo ad un carico di radiazioni troppo elevato.

Vaccinoterapia

Generalmente il sistema immunitario non riconosce come estranee le cellule del linfoma, esso è tollerante nei loro confronti. Attraverso opportune manipolazioni eseguite in laboratorio si può ottenere un vaccino: in esso le cellule neoplastiche sono modificate in modo tale da renderle capaci di indurre una risposta immunitaria efficace. Il linfoma follicolare si presta bene a questo tipo di terapia ancora sperimentale: le cellule, prelevate con la biopsia al momento della diagnosi, vengono utilizzate per sintetizzare il vaccino. In seguito, con la somministrazione del vaccino, si ottiene una risposta immunitaria diretta contro tutte le cellule del linfoma. L'effetto terapeutico è ottenibile solo nel paziente da cui è stato ricavato il vaccino, perché la risposta immunitaria è diretta contro le immunoglobuline presenti sulla superficie dei linfociti, diverse per ogni linfoma.

Trapianto di midollo

Esistono due modi per eseguire un trapianto:

1. Prelevare il sangue midollare del donatore dalle ossa del bacino e infonderlo al ricevente.
2. Stimolare il midollo del donatore a rilasciare nel sangue periferico le cellule staminali, raccoglierle con una particolare procedura chiamata citoferesi e infonderle al ricevente.

Il trapianto di cellule staminali da sangue periferico è una procedura relativamente recente e non sempre praticabile

in alternativa al classico trapianto di midollo. Poiché le due procedure differiscono solo per le modalità di raccolta, quando in questo opuscolo si tratterà di trapianto di midollo, si farà riferimento indifferentemente all'una o all'altra. In entrambi i casi le cellule responsabili dell'effetto terapeutico sono le cellule staminali pluripotenti del donatore.

Quando donatore e ricevente sono due persone diverse, la raccolta e l'infusione si susseguono in breve tempo ed insieme costituiscono un allotrapianto.

Nell'autotrapianto, invece, raccolta e reinfusione riguardano un'unica persona malata e vengono effettuati in due momenti diversi della malattia.

L'**allograpianto** (o trapianto allogenico) ha la funzione di distruggere le cellule neoplastiche e, inevitabilmente, il midollo del ricevente che viene sostituito con quello di un donatore sano. Per evitare il rigetto, il midollo del donatore e quello

del ricevente devono essere identici per un gruppo di antigeni, detti **antigeni HLA**. La compatibilità per gli antigeni HLA fra fratelli si realizza con una

probabilità del 25%, ma è un'evenienza assai rara fra altri parenti e fra persone non apparentate. Se manca un fratello HLA identico, si ricerca un donatore non apparentato in un apposito registro internazionale; oggi, con oltre sei milioni di iscritti, il registro offre buone possibilità di trovare un donatore HLA compatibile.

L'allograpianto è preceduto da una pesante chemioterapia, associata o meno a radioterapia: essa ha lo scopo di distruggere le cellule del linfoma ed annientare le difese immunitarie del paziente, preparandolo a ricevere, senza ri-



gettarlo, il midollo del donatore. Quest'ultimo è iniettato con una siringa in una vena del ricevente; da qui, le cellule staminali del donatore andranno a ripopolare gli spazi midollari, appena "svuotati" dalla terapia.

L'allogtrapianto è purtroppo gravato da un non trascurabile rischio di mortalità per le complicanze legate alla procedura (infezioni, GVHD acuta) e tale rischio aumenta con l'età del paziente. Per questo motivo, la maggior parte dei Centri che eseguono l'allogtrapianto, prende in considerazione questa possibilità terapeutica per pazienti fino a 60 anni, se c'è un fratello compatibile, e fino a 55 anni se bisogna cercare un donatore non apparentato.

La maggior parte dei pazienti affetti da linfoma follicolare non guaribile con la chemioterapia convenzionale, è in età avanzata e perciò non può giovare dell'allogtrapianto, potenzialmente in grado di eradicare la malattia. Tale approccio terapeutico potrà avere un ruolo importante solo se e quando si troverà il modo di ridurre la mortalità connessa al trapianto. In alcuni soggetti che ricadono dopo allogtrapianto, l'infusione di linfociti del donatore (**DLI** da "Donor Lymphocyte Infusion") è in grado di indurre una nuova remissione della malattia.

Il **minitrapianto** è un allogtrapianto effettuato dopo una chemio/radioterapia più leggera dell'usuale e seguito dall'infusione di linfociti del donatore: esso sfrutta la capacità (chiamata GVL da "Graft Versus Lymphoma") che hanno questi ultimi di riconoscere e distruggere le cellule neoplastiche. Pur essendo ancora una terapia sperimentale, il minitrapianto sembra offrire notevoli vantaggi: esso comporta una mortalità molto ridotta rispetto all'allogtrapianto convenzionale e può essere utilizzato fino all'età di 70 anni.

L'**autotrapianto** ha la funzione generale, valida non solo per il linfoma, di permettere l'uso di chemio/radioterapie ad alte dosi, molto aggressive verso le cellule del linfoma ma purtroppo anche verso il midollo normale. Terapie così pesanti causano un'insufficienza midollare irreversibile e non potrebbero essere praticate senza un successivo autotrapianto.



Poiché midollo e sangue periferico di pazienti con linfoma contengono delle cellule staminali normali, queste possono essere prelevate, purificate ed opportunamente conservate in congelatore fino al momento dell'uso.

Dopo un'intensa chemioterapia, volta a distruggere il maggior numero possibile di cellule malate, le cellule staminali normali sono scongelate e reinfuse al paziente.

In assenza di controindicazioni, quali concomitanza di malattie cardiache o renali preesistenti, l'autotrapianto può essere eseguito fino all'età di 70 anni con un minimo rischio di mortalità legato alla procedura. Le fasi salienti dell'autotrapianto possono essere schematizzate come segue:

1. Iniziale terapia con CHOP o protocolli alternativi per ridurre la massa neoplastica.

2. Raccolta, eventuale purificazione e conservazione delle cellule staminali da sangue periferico, rilasciate dal midollo tramite stimolazione con G-CSE, con o senza Ciclofosfamide.

3. Somministrazione di radio/chemioterapia ad alte dosi (per esempio TBI e Ciclofosfamide), seguita dalla reinfusione delle cellule staminali.

4. Fase di insufficienza midollare transitoria, della durata di due o tre settimane, in cui il rischio di infezioni è elevato.
5. Attecchimento delle cellule staminali trapiantate e conseguente ripresa di un'attività midollare normale.

Chiunque sia interessato, potrà trovare maggiori informazioni relative ad allotrapianto ed autotrapianto in un apposito opuscolo di questa collana, completamente dedicato a tali argomenti.

Prenderemo ora in esame la terapia dei più frequenti tipi di linfoma e di quelli per i quali, a causa della loro peculiarità, sono previste modalità terapeutiche particolari.

Linfoma diffuso a grandi cellule

È il tipo più comune di linfoma aggressivo nel paziente adulto.

Negli **stadi precoci** (I e II), in cui la diffusione della malattia è limitata, sono in genere sufficienti tre o quattro cicli di CHOP, seguiti da radioterapia sulle sedi coinvolte, per ottenere una remissione completa.

Negli **stadi avanzati** (III e IV) si ottengono ancora buoni risultati terapeutici con 6-8 cicli di CHOP per i pazienti che presentano un buon indice prognostico (1 o 2 fattori di rischio).

Con la terapia indicata, detta "di prima linea", questi pazienti hanno ottime probabilità di ottenere una completa scomparsa della malattia per un periodo superiore a 5 anni, il che spesso significa guarigione definitiva.

Al contrario, pazienti con indice prognostico sfavorevole (4 o 5 fattori di rischio) hanno minori probabilità di ottenere una remissione completa con la terapia di prima linea e

hanno un'elevata probabilità di ricadere entro i primi 5 anni dall'inizio della terapia. Per questo motivo, a coloro che ottengono una remissione completa viene proposta subito una terapia più aggressiva, costituita generalmente dall'autotrapianto di midollo.

Sfortunatamente, soltanto la metà dei pazienti con indice prognostico sfavorevole risponde alla terapia di prima linea. Per gli altri si ricorre ad una terapia di salvataggio, costituita da un'associazione di farmaci diversi da quelli contenuti nel CHOP: un esempio è rappresentato dal **DHAP** (Desametazone, Citarabina ad alte dosi e Cisplatino). I soggetti che rispondono al DHAP o ad altre terapie di salvataggio vengono avviati all'autotrapianto.

Anche i pochi pazienti con indice prognostico favorevole che non rispondono alla terapia di prima linea e quelli che ricadono dopo un periodo variabile di remissione completa vengono sottoposti a terapia di salvataggio. Coloro che rispondono alla terapia di salvataggio si giovano maggiormente di un successivo autotrapianto, mentre soltanto il 15% di quelli che non rispondono può trarre vantaggi dall'autotrapianto. I pazienti che non ottengono la remissione completa con la chemioterapia convenzionale costituiscono quindi lo "zoccolo duro" dei linfomi diffusi a grandi cellule e per essi, secondo l'età e le condizioni generali, sono indicate terapie alternative come l'allotrapianto, il minitrapianto, il Rituximab o la radioimmunoterapia.

Linfoma mediastinico a grandi cellule B

È caratterizzato dal modo in cui si presenta alla diagnosi: una voluminosa massa neoplastica situata nel mediastino (il tessuto che si trova nel torace fra i due polmoni). In questo ti-

po di linfoma si ottengono buoni risultati con una terapia di prima linea costituita da un'associazione di farmaci un po' più pesante ed aggressiva del CHOP, chiamata **MACOP-B** (Metotrexate, Doxorubicina, Ciclofosfamide, Vincristina, Prednisone e Bleomicina).

Linfoma a cellule del mantello

Questo tipo di linfoma non è frequente (6% dei linfomi non Hodgkin) ma è molto difficile da curare. Esso presenta un'evoluzione simile ad altri linfomi aggressivi ma, come quelli indolenti, non risponde bene alla chemioterapia. Quasi invariabilmente ricade dopo un'iniziale chemioterapia convenzionale; perciò, ottenuta la prima remissione, è opportuno procedere alle alte dosi di radio/chemioterapia e all'autotrapianto. Inoltre, questo linfoma è capace di indurre un forte effetto GVL, perciò allotrapianto o minitrapianto possono costituire possibili alternative terapeutiche. Poiché l'età di questi pazienti è sempre piuttosto avanzata, va sempre considerato il rischio inerente a queste procedure, anche nel caso in cui ci sia un donatore disponibile e non esistano controindicazioni di altro genere.

Linfoma follicolare

È il più comune linfoma indolente e interessa solamente pazienti adulti.

Solo il 10% circa dei linfomi follicolari è in **stadio precoce** (I o II) alla diagnosi. In questi casi, la radioterapia sulle sedi coinvolte è talvolta capace di guarire la malattia. In alcune situazioni (mancanza di sintomi, massa neoplastica ridotta e stabile da almeno 6 mesi) può essere preferibile limitarsi a dei controlli periodici, senza intraprendere alcuna terapia.

Nei pazienti sintomatici è talvolta opportuna anche la chemioterapia, da sola o associata a radioterapia.

Nei pazienti con malattia in **stadio avanzato** (III o IV), anche se si ottiene una remissione con la chemioterapia, essa è sempre seguita da una ricaduta, mediamente entro 2-3 anni. La malattia può essere nuovamente trattata ma entro breve ricade ogni volta. Proprio per questo motivo si sono cercate nuove strategie e la lista delle opzioni terapeutiche è molto lunga. Alcune modalità di cura (anticorpi monoclonali e vaccini) sono in uso da poco tempo e non si conoscono ancora tutte le loro potenzialità, specialmente per le associazioni fra loro e con la chemioterapia convenzionale.

Effettivamente è ancora presto per poter definire uno schema di trattamento ottimale ed esistono disparate opinioni circa la miglior terapia di questo linfoma. Inoltre, la decisione sul trattamento da intraprendere è condizionata dallo stadio della malattia, dall'età del paziente e da quanta tossicità ed effetti collaterali egli è disposto a sopportare.

Nei pazienti senza sintomi la strategia migliore è senz'altro quella chiamata "watch and wait" (sorveglianza e aspetta). Poiché, salvo rare eccezioni, la chemioterapia non è in grado di prolungare la sopravvivenza di questo linfoma, è inutile iniziarla immediatamente. È però necessario un attento monitoraggio della malattia per svelare precocemente l'insorgenza di sintomi o di grosse masse neoplastiche, specialmente nelle localizzazioni extranodali.

Quando il paziente deve essere trattato può scegliere, insieme al medico curante, fra le seguenti possibilità:

1. Associazioni di farmaci chemioterapici (CHOP, CVP, ecc.).
2. Fludarabina, da sola o in combinazione con altri farma-

ci chemioterapici (Mitoxantrone o Ciclofosfamide o Desametasone).

3. Farmaci alchilanti per via orale (Clorambucile o Ciclofosfamide) da soli o in combinazione con Prednisone.
4. CHOP o CVP in associazione con Interferone.
5. Rituximab, da solo o in associazione con CHOP o CVP o Fludarabina o Interferone.
6. Chemioterapia seguita da somministrazione di un vaccino specifico (finora limitata ad alcuni studi controllati).

Nei pazienti che non rispondono alla terapia di prima linea o che ricadono vi sono ulteriori possibilità terapeutiche:

1. Scelta di un protocollo che contempra farmaci diversi da quelli di prima linea, ad esempio Rituximab o Fludarabina dopo CHOP.
2. Chemioterapia ad alte dosi seguita da autotrapianto. A differenza di quanto visto per i linfomi aggressivi, l'uso dell'autotrapianto nei linfomi indolenti è molto più limitato, sia per l'età spesso troppo avanzata dei pazienti, sia perché il frequente coinvolgimento del midollo e del sangue periferico rendono difficile la raccolta di cellule staminali non "inquinata" dal linfoma. Infine, vi è una certa riluttanza a proporre una terapia non esente da rischi ad un paziente con una malattia dal decorso prolungato e spesso senza sintomi.
3. Allograpianto: il ricorso a questa procedura terapeutica è molto raro, data l'età generalmente avanzata dei pazienti.
4. Mitrapianto: è da considerarsi ancora una terapia sperimentale e per esso valgono le stesse considerazioni degli altri tipi di trapianto.
5. Radioimmunoterapia (anticorpi monoclonali coniugati

con radioisotopi): essa è finora limitata ad alcuni studi controllati.

Linfoma della zona marginale tipo MALT

Il linfoma tipo MALT dello stomaco è strettamente associato ad un'infezione causata da un batterio chiamato *Helicobacter pylori*, generalmente responsabile di gastrite ed ulcera. Una semplice terapia antibiotica contro *Helicobacter pylori* è in grado di guarire il 75% dei pazienti con questo tipo di linfoma. Quelli che non rispondono alla terapia antibiotica sono comunque curati definitivamente da radioterapia, associata o meno a chemioterapia. Radio e chemioterapia sono molto efficaci anche nei linfomi di tipo MALT localizzati in altre sedi e non collegati ad infezione da *Helicobacter pylori*.

Micosi fungoide e Sindrome di Sezary

La micosi fungoide è un linfoma ad esclusiva localizzazione cutanea che si presenta inizialmente come una lesione piana, con gli stessi caratteri clinici di un eczema e che, nello stadio più avanzato, presenta lesioni nodulari e coinvolge anche i linfonodi e il sangue periferico (Sindrome di Sezary). Nelle fasi iniziali questa malattia è di interesse dermatologico e viene trattata con terapia locale a base di radiazioni ultraviolette od elettroni a bassa energia che non penetrano oltre lo strato più superficiale della cute interessata. Nelle fasi avanzate si ricorre alla terapia sistemica con Fludarabina, Metotrexate, associazioni di farmaci chemioterapici simili al CHOP o, infine, ad una sostanza derivata dalla vitamina A (Tretinoina).

Considerazioni riassuntive sulla terapia

Radio e chemioterapia sono ancor oggi i principali strumenti di cui il medico dispone per la terapia dei linfomi e delle altre neoplasie con larga diffusione in tutto l'organismo.

Essi devono la loro funzione al fatto che arrecano un danno generico (radiazioni) o specifico (molti farmaci chemioterapici) al DNA delle cellule che si moltiplicano.

Quanto più è rapida la crescita della neoplasia, tanto più efficace risulta questo tipo di trattamento: è il caso dei linfomi aggressivi, molto sensibili alla chemioterapia.

Per molti linfomi indolenti, caratterizzati da una crescita lenta e dall'accumulo di cellule non proliferanti, in cui sono bloccati i meccanismi che normalmente attivano la morte cellulare programmata, non vi sono oggi strumenti terapeutici altrettanto efficaci.

Ecco perché, mentre per i linfomi aggressivi vi sono protocolli terapeutici omogenei e codificati, per i linfomi indolenti vi è ancora molta incertezza sul tipo di terapia che fornisce i migliori risultati. Un famoso clinico americano ha asserito che "... un paziente con un linfoma follicolare che si reca da dieci medici, rischia di avere dieci pareri diversi circa la terapia giusta per la sua malattia; questo perché la terapia giusta non esiste".

L'introduzione del Rituximab sembra però avviata a smentire quest'affermazione: alcuni studi clinici controllati hanno testato l'efficacia di una terapia combinata CHOP+Rituximab in pazienti non precedentemente trattati. Il 100% dei pazienti ha ottenuto una risposta positiva e, nella maggior parte di coloro che avevano la traslocazione 14-18 alla diagnosi, si è assistito alla completa scomparsa delle cellule con tale alterazione genetica. Anche l'associazione del Rituximab con Interferone o con Fludarabina sembra fornire buoni risultati.

Inoltre, l'associazione con il Rituximab è in grado di migliorare ulteriormente i risultati del CHOP anche nel trattamento di prima linea di alcuni linfomi aggressivi a cellule B.

Infine, sono in corso degli studi per chiarire il possibile ruolo del Rituximab in una **terapia di mantenimento**: essa prevede la periodica somministrazione del farmaco nell'intento di prolungare lo stato di remissione completa ottenuto con l'associazione CHOP+Rituximab.

Tutti questi risultati sono molto lusinghieri, ma si riferiscono a periodi piuttosto brevi e la loro validità dovrà essere confermata anche per tempi più lunghi. In tal caso il Rituximab potrà essere considerato non solo un farmaco importante, ma davvero la terapia giusta per il linfoma follicolare.

Quali sono gli effetti indesiderati della terapia?

Oltre che su quelle neoplastiche, l'effetto dei farmaci chemioterapici si fa sentire su molte altre cellule sane dell'organismo che si moltiplicano rapidamente, soprattutto quelle del midollo osseo, della "radice" dei capelli, delle mucose, dei testicoli e delle ovaie. Questo spiega perché la nausea, il vomito, la diarrea, la perdita dei capelli e l'insufficienza midollare sono effetti collaterali molto frequenti. La probabilità di comparsa degli effetti indesiderati dipende da numerosi fattori quali il tipo di farmaco, la dose, la via e la durata di somministrazione e le condizioni individuali, variabili da paziente a paziente.

La **radioterapia** può causare nausea e vomito, generalmente annullati dall'assunzione preventiva di farmaci antiemetici.



Quando le radiazioni vengono erogate su determinate aree del corpo, possono causare effetti collaterali specifici. Per esempio, il trattamento radioterapico sulla regione del collo, può provocare la formazione di piccole ulcere in bocca. Anche variazioni del sapore degli alimenti possono essere indotte dalla terapia radiante. La caduta dei capelli o dei peli si verifica soltanto sulle zone sottoposte a irradiazione; alla fine del ciclo di trattamento essi ricresceranno entro alcuni mesi. Durante tutto il periodo della radioterapia il paziente può avvertire una stanchezza inusitata.

La **chemioterapia** ha effetti indesiderati generici, simili a quelli della radioterapia (nausea, vomito) ed altri più specifici, come anemia, granulocitopenia e piastrinopenia di entità variabile, che sono conseguenza dell'insufficienza midollare. L'anemia si manifesta con eccessivo affaticamento e si previene con la somministrazione di Eritropoietina e/o con trasfusioni di sangue. La granulocitopenia può essere causa di infezioni e febbre che vengono curate con antibiotici. La piastrinopenia grave predispone alle emorragie e la loro prevenzione si attua con la trasfusione di piastrine di donatore volontario. La perdita dei capelli e l'infiammazione delle mucose sono quasi la regola con le chemioterapie di uso più frequente (CHOP, MACOP-B, ecc.). Alcuni dei farmaci usati in varie associazioni per la terapia dei linfomi hanno effetti indesiderati peculiari. La Doxorubicina e il Mitoxantrone possono provocare danni al cuore e il loro uso è controindicato in pazienti con insufficienza cardiaca preesistente. La Ciclofosfamida e la Fludarabina sono raramente causa di alterazioni della funzione polmonare che si manifestano con tosse e difficoltà di respiro. Il Cisplatino e il Metotrexate possono provocare danni renali, reversibili con la sospensione del farmaco. Perdita del-

l'appetito, alterazioni del gusto, diarrea, costipazione, irritazione della vescica, lievi perdite di sangue con le urine, diminuzione della sensibilità alle mani e ai piedi, colorazione scura della pelle, cefalea, insonnia, febbre, dolori muscolari e reazioni allergiche sono altri possibili effetti collaterali della chemioterapia, tutti reversibili con la sospensione della stessa. Nonostante questa lista scoraggiante, un'adeguata prevenzione della nausea e del vomito è sufficiente ad evitare seri disturbi alla maggior parte dei pazienti; quando compaiono altri effetti collaterali, sono generalmente di breve durata e trattabili con una terapia sintomatica.

La chemioterapia può infine causare sterilità. Il rischio è tanto più elevato quanto più alta è la dose cumulativa di farmaci chemioterapici somministrati ed è massimo per il trapianto di midollo, perciò si ritornerà sull'argomento più avanti.

Il **Prednisone** e il **Desametazone** causano spesso problemi allo stomaco che vanno dalla semplice irritazione (gastrite) all'erosione della parete (ulcera); per questo motivo la terapia con tali farmaci deve accompagnarsi all'assunzione di composti che



hanno la funzione di proteggere lo stomaco (antiacidi o gastroprotettori). Nella cura dei linfomi la loro somministrazione si protrae per brevi periodi e, generalmente, non è causa di importanti effetti collaterali. Tera-

pie prolungate o alte dosi di questi farmaci innalzano temporaneamente il livello del glucosio nel sangue (glicemia), richiedendo frequenti controlli e l'eventuale uso di farmaci anti-diabetici. L'assunzione prolungata di cortisonici può causare ritenzione di liquidi, irregolarità mestruali e una maggior predisposizione alle infezioni, tutti effetti reversibili con la sospensione della terapia. I cortisonici provocano anche un au-

mento dell'appetito e una sensazione di maggior benessere ed energia.

Gli effetti collaterali dell'**Interferone** si manifestano precocemente durante il trattamento, sono simili a quelli dell'influenza e comprendono febbre, dolori muscolari, nausea, mancanza di appetito, insonnia e nervosismo; generalmente tali disturbi diminuiscono di intensità durante le prime settimane. Raramente si possono sviluppare effetti tardivi più gravi come, ad esempio, dolori articolari diffusi, perdita di peso, affaticamento cronico, depressione ed insonnia.

Il **Rituximab** può causare l'insorgenza di sintomi importanti in alcuni pazienti, specialmente quando il midollo è massivamente interessato dal linfoma. Essi sono costituiti da febbre, reazione cutanea, prurito ed ipotensione: compaiono in occasione della prima somministrazione e tendono ad attenuarsi e scomparire con le successive.

Infine, gli anticorpi monoclonali coniugati con radioisotopi provocano spesso granulocitopenia e piastrinopenia anche importanti, più accentuate quando il midollo è pesantemente coinvolto dalla neoplasia.

Che tipo di vita si può condurre con questa malattia?

La diagnosi di linfoma provoca una profonda risposta emozionale del paziente, della famiglia e degli amici. Rifiuto della malattia, paura, depressione, rabbia e demotivazione sono le prime reazioni normali ed usuali.



Il voler conoscere quanto possibile di ogni aspetto della malattia e della terapia è un atteggiamento positivo che indica il passaggio dal disorientamento iniziale alla volontà di affrontare attivamente il problema piuttosto che subirlo.

È importante che fin dall'inizio si instauri un rapporto di reciproca fiducia e collaborazione con il medico curante e che il piano terapeutico sia oggetto di attenta valutazione comune, allargata ai familiari, alle infermiere e allo psicologo.

È opportuno che la scelta della terapia da adottare sia compiuta dopo il periodo di smarrimento iniziale, possibilmente anche dopo aver sentito il parere di un altro specialista.

I pazienti con linfomi indolenti asintomatici non vengono sottoposti ad alcun trattamento ed eseguono solo periodici controlli clinici e di laboratorio che non modificano minimamente i loro normali ritmi di vita.

La chemioterapia con CHOP o con associazioni alternative non necessita del ricovero e viene eseguita in Day Hospital. Alcuni farmaci vengono somministrati per via endovenosa ed altri per bocca. Qualsiasi protocollo prevede la concentrazione della terapia nei primi giorni di ogni ciclo e un ampio intervallo libero, in genere due o tre settimane, per consentire la ripresa di una normale attività midollare. Gli eventuali effetti collaterali sono di norma perfettamente gestibili, assicurando al paziente una buona qualità di vita e consentendogli spesso di continuare le proprie normali attività, anche se con poche e semplici precauzioni. Per i pazienti più anziani, con difficoltà di spostamento, può essere indicata una terapia con farmaci che si possono assumere comodamente a casa per via orale (Clorambucile, Ciclofosfamide, Fludarabina, ecc.).

Alcuni soggetti possono essere scoraggiati dalla comparsa di effetti collaterali particolarmente spiacevoli; è importante ricordare

che tali effetti sono temporanei e devono essere confrontati con il beneficio della terapia e con il rischio che comporta un'eventuale rinuncia al trattamento.

Il trapianto allogenico di midollo è una procedura terapeutica molto impegnativa che comporta un lungo periodo di degenza in un centro specializzato.

Nei primi tre mesi successivi al trapianto si concentrano il rischio di complicazioni gravi e gli effetti indesiderati più pesanti; questi ultimi sono dovuti sia alla terapia della malattia di base, sia alla terapia delle complicazioni.

Dopo 30-40 giorni il paziente esce dall'ospedale ma deve essere sottoposto a frequenti controlli ed aggiustamenti della terapia, fino ad almeno cento giorni dalla data del trapianto.

La necessità di recarsi quasi quotidianamente al Day Hospital del Centro Trapianti impone, a chi arriva da un'altra città, di avere un domicilio nei pressi del Centro stesso. Alcuni Centri Trapianto dispongono di appartamenti da assegnare ai pazienti. In caso



contrario e per qualsiasi altro tipo di difficoltà, le Associazioni di Volontariato che operano nel campo delle leucemie sono pronte ad aiutare il malato, tanto logisticamente quanto economicamente.

La terapia preventiva della GVHD cronica e delle infezioni continua anche quando, trascorsi i cento giorni, il paziente può tornare nella sua città e, generalmente, si protrae per tutto il primo anno dopo il trapianto. In questo periodo, controlli ed aggiustamenti terapeutici sono ancora piuttosto frequenti e vi

possono essere delle complicazioni che esigono ulteriori ricoveri. Trascorsi i primi tre mesi, la qualità di vita va comunque migliorando gradualmente, man mano che l'organismo riacquista il suo assetto originale e il suo miglior equilibrio. Solo dopo un anno dall'allotrapianto la maggior parte dei pazienti è completamente ristabilita.

Rispetto all'allotrapianto, l'autotrapianto è molto meno impegnativo per il paziente: infatti, più frequentemente negli Stati Uniti che in Europa, l'intera procedura viene eseguita in Day Hospital. Anche in questo caso il paziente

deve soggiornare nelle vicinanze del Centro, dove dovrà recarsi quotidianamente per la terapia e/o i controlli. Dopo 4-6 settimane il paziente può generalmente tornare a casa e, al massimo entro tre mesi dal trapianto, sarà completamente ristabilito.



Le complicazioni e gli effetti collaterali di entrambi i tipi di trapianto sono descritti nell'apposito opuscolo di questa collana, al quale si rimandano gli interessati.

Un cenno a parte meritano invece gli effetti tardivi del trapianto, che possono impedire od ostacolare a lungo il recupero di una buona qualità di vita.

Uno di questi, conseguenza della chemio/radioterapia che precede entrambi i tipi di trapianto, è la sterilità. La terapia inibisce, quasi sempre irreversibilmente, la produzione di spermatozoi nel maschio e di cellule uovo nella femmina. È importante sottolineare che le funzioni sessuali non vengono assolutamente compromesse: sterilità non significa né impotenza né frigidità.

L'infertilità è più comune nei maschi; per questo motivo, se desiderano avere un figlio, vengono incoraggiati a considerare la possibilità di conservare lo sperma in una banca del seme, prima dell'inizio di qualsiasi terapia. Le femmine sottoposte a trapianto presentano un arresto dei cicli mestruali; mentre gran parte delle pazienti con meno di 25 anni può tornare ad avere cicli spontanei dopo due o più anni dal trapianto, quelle di età superiore vanno spesso incontro a menopausa precoce. Una terapia ormonale sostitutiva potrà evitare i sintomi della menopausa. Per le pazienti che lo desiderano, è possibile la conservazione di ovuli fecondati o non, prelevati prima dell'inizio di qualsiasi terapia. In ogni caso, prima di intraprendere una gravidanza dopo il trapianto è opportuno parlarne con il medico curante, perché potrebbe essere controindicata per ragioni di salute.

Altri effetti indesiderati tardivi sono legati alla tossicità della chemio/radioterapia a carico di organi come polmoni, cuore o fegato. Questi effetti, non molto frequenti, producono un indebolimento funzionale dell'organo interessato, quasi sempre irreversibile.

Anche la GVHD cronica, possibile complicazione dell'allogene trapianto, può essere causa di manifestazioni patologiche a carico di svariati organi ed apparati e quindi influire negativamente sulla qualità di vita.

Quali saranno i trattamenti del prossimo futuro?

Anticorpi monoclonali. Come già accennato, il ruolo del Rituximab nella terapia di vari tipi di linfoma è ancora oggetto di valutazione, specialmente per quanto riguarda l'associazione con farmaci chemioterapici e la terapia di mantenimento. Anche la

radioimmunoterapia è ancora agli albori e mancano valutazioni sulla sua efficacia a lungo termine. Tuttavia, già oggi la terapia con anticorpi monoclonali ha prodotto un netto incremento della per-



centuale di remissioni complete ottenibili nei linfomi indolenti ed è prevedibile che nei prossimi anni assumerà sempre maggior importanza.

Sono disponibili alcuni dati preliminari promettenti relativi all'uso terapeutico di altri anticorpi monoclonali, diretti contro antigeni diversi come il CD30, presente sui linfociti di un raro tipo di linfoma aggressivo, o il CD52, utilizzabile in molti tipi di linfoma indolente, sia a cellule B sia a cellule T.

Immunoterapia. Il valore terapeutico dell'infusione di linfociti del donatore (DLI) nei pazienti che ricadono dopo allotrapianto è dovuta al fatto che le cellule del linfoma vengono spesso efficacemente riconosciute ed eliminate dalle cellule del sistema immunitario. Lo stesso minitrapianto, di cui si è già trattato in questo opuscolo, ha lo scopo di sfruttare terapeuticamente la DLI. Vi sono numerosi altri metodi per esaltare la risposta immunitaria contro le cellule del linfoma, sia essa autologa (operata da cellule del sistema immunitario del paziente) che eterologa (operata da cellule di un sistema immunitario estraneo al paziente).

Le più importanti strategie immunoterapeutiche meritano un breve cenno:

- Per migliorare l'efficacia dell'allotrapianto si sta cercando di moltiplicare in laboratorio i cloni di linfociti T citotossici che riconoscono l'immunoglobulina monoclonale del linfoma.

L'infusione di questi linfociti in luogo della DLI classica migliora notevolmente l'efficacia terapeutica.

- Tramite opportune stimolazioni, è possibile ottenere in laboratorio cloni di linfociti T citotossici del paziente, in grado di reagire contro le cellule del linfoma. Questi cloni, ottenuti da sangue prelevato subito dopo la diagnosi, vengono infusi al paziente dopo l'autotrapianto con la prospettiva di eliminare le poche cellule neoplastiche residue.
- Mediante svariate tecniche di ingegneria genetica (per esempio, fusione delle cellule del linfoma con altri tipi cellulari, costruzione di batteri che secernono l'immunoglobulina del linfoma, ecc.) si possono ottenere dei **vaccini** specifici per ogni paziente, da somministrare durante la remissione della malattia nel tentativo di eliminarla completamente.

Anche se l'immunoterapia è ancora in fase sperimentale, i risultati preliminari lasciano intravedere la possibilità di migliorare ulteriormente l'esito dell'autotrapianto se non, forse, di guarire la malattia.

Tossine ricombinanti. Sono prodotti della moderna ingegneria genetica; una di queste tossine viene costruita fondendo il gene di una citochina (Interleuchina 2) con il gene della tossina difterica. Il gene misto viene inserito in un lievito al fine di produrre grandi quantità della proteina di fusione, metà Interleuchina 2 e metà tossina difterica. Quando questa tossina ricombinante viene iniettata ad un paziente, la porzione costituita dall'Interleuchina 2 si lega al proprio recettore, posto sulla superficie delle cellule di molti linfomi. Dopo il legame con il recettore, la tossina ricombinante viene trasportata all'interno della cellula, esattamente come se si trattasse della sola Interleuchina 2. Solo a questo punto la tossina difterica diventa attiva e i suoi effetti si manifestano con la morte cellulare.

RNA antisenso per BCL-2. È una terapia genica per il linfoma follicolare. Come descritto in precedenza, tale linfoma presenta un'esaltata attività del gene bcl-2, contenente l'informazione per la sintesi di una proteina che inibisce la morte cellulare programmata. Questa terapia blocca la sintesi della proteina, provocando la morte dei linfociti neoplastici. Sono in corso alcuni studi per valutare l'efficacia di questo nuovo approccio terapeutico.

CDKI (da "Cyclin Dependent Kinases Inhibitors"). La sigla indica un gruppo di farmaci che possiedono la capacità di inibire degli enzimi (chinasi) indispensabili per la proliferazione delle cellule. **Flavopiridolo**, **Briostatina** e **UCN-01** sono gli inibitori più studiati; essi hanno dimostrato efficacia negli studi preliminari, specialmente in associazione con farmaci chemioterapici. Sono attualmente in corso degli studi controllati con Flavopiridolo e Cisplatino, Briostatina e Vincristina, UCN-01 e Fludarabina.

Per concludere

In queste pagine abbiamo tentato di fornire una descrizione degli eventi caratteristici dei linfomi non Hodgkin. Nonostante ciò rimane certamente una serie di domande cui non abbiamo fornito una risposta, per le quali suggeriamo di rivolgersi sempre al medico curante. Molte ansie ed inutili preoccupazioni potrebbero, infatti, essere scatenate da una non corretta informazione, che porta ad affrontare queste malattie senza aver compreso bene in che cosa consistono e perché ci si comporta in un certo modo per il loro trattamento, magari basandosi solo su notizie prese “qua e là”, riportate da persone che hanno avuto un’esperienza che può apparire simile, ma in realtà è differente.



Glossario

Antiemetici: farmaci usati per prevenire e curare nausea e vomito.

Antigeni: sostanze che sono in grado di indurre una risposta specifica da parte delle cellule del sistema immunitario. Gli antigeni sono generalmente delle proteine estranee al nostro organismo; virus, batteri e funghi sono costituiti da molte proteine e quindi da numerosi antigeni diversi.

Antigeni HLA: HLA è la sigla inglese (da "Human Leucocyte Antigens") che si riferisce ad un gruppo di antigeni molto importanti per l'esito di un trapianto.

Si tratta di una combinazione di sei coppie antigeniche (A, B, C, DR, DP e DQ), presenti su tutte le cellule e codificate da altrettanti geni trasmessi ereditariamente. Esistono molte varianti per ogni antigene HLA e il numero delle combinazioni possibili è talmente elevato da essere quasi unico per ciascun individuo.

Quando gli antigeni HLA sono identici nel donatore e nel ricevente (come accade sempre nei gemelli e in parte dei fratelli), il trapianto attecchisce molto più facilmente; inoltre, è più difficile che i tessuti del ricevente siano aggrediti dalle cellule del sistema immunitario del donatore, responsabili della GVHD. La determinazione degli antigeni HLA, e quindi della compatibilità fra donatore e ricevente, è indispensabile per procedere al trapianto.

Biopsia ossea: è il prelievo, eseguito in anestesia locale, di una piccola “carota” di osso del diametro di 1-2 mm. e della lunghezza di 1-1,5 cm. Nella biopsia la struttura originale del midollo osseo è perfettamente conservata; in essa, tramite opportune colorazioni e l’esame microscopico, si possono ricercare eventuali cellule patologiche.

Chemioterapia: è la terapia delle neoplasie che utilizza sostanze chimiche, spesso di origine vegetale, dotate di attività antiproliferativa e/o differenziative e/o tossiche dirette verso cellule neoplastiche. Purtroppo l’azione dei farmaci chemioterapici non è specifica per le cellule malate e tutti apportano danni più o meno gravi anche alle cellule sane.

Ciclofosfamide: è un farmaco chemioterapico usato nella cura di molte neoplasie. Essa (come altri chemioterapici) è capace di favorire la mobilizzazione delle cellule staminali midollari, specialmente quando somministrata in combinazione con il G-CSF.

Citochine: termine generico usato per indicare una serie di proteine, simili ad ormoni, prodotte e secrete dalle cellule del sangue e del midollo osseo per comunicare fra loro o con altre cellule dell’organismo. Ad un segnale, costituito dalla secrezione di una particolare citochina da parte di alcune cellule, corrisponde la risposta preordinata di altre cellule, che sono attivate dal legame della citochina con un recettore specifico, posto sulla loro membrana.

Cromosoma: i cromosomi sono contenuti nel nucleo di tutte le cellule, hanno la forma di bastoncini di varia lunghezza e contengono DNA e particolari proteine chiamate “istoni”. Essi sono presenti in numero costante e caratteristico per ogni specie, animale

o vegetale. L'Uomo possiede 22 coppie di cromosomi (definiti con i numeri arabi da 1 a 22) più una coppia di cromosomi, chiamati "sessuali", diversi fra loro nel maschio (X, Y) e uguali nella femmina (X, X). I cromosomi contengono il patrimonio genetico dell'individuo e sono presenti in coppia, essendo ereditati uno dal padre e uno dalla madre.

Delezioni: alterazioni genetiche determinate dalla perdita di una porzione di cromosoma, in genere abbastanza estesa da risultare visibile al microscopio.

Diaframma: è una struttura prevalentemente muscolare che divide la cavità toracica da quella addominale.

DNA: sigla per Acido DeossiriboNucleico. Il DNA è la sostanza, presente nel nucleo di ogni cellula dell'organismo, che contiene l'informazione genetica per tutte le sue funzioni. La struttura e l'attività di qualsiasi cellula dipendono dalla funzione integrata di un numero enorme di proteine diverse.

Le proteine sono lunghe catene di aminoacidi legati fra loro. Ci sono solo 21 aminoacidi diversi ma la loro combinazione è in grado di produrre tutte le proteine del nostro corpo.

Il DNA è costituito da sole quattro molecole diverse, dette "nucleotidi", che sono legate fra loro in varie combinazioni per formare lunghissime catene.

La combinazione di tre nucleotidi costituisce il codice per un determinato aminoacido ed aminoacidi diversi sono codificati da diverse triplette di nucleotidi.

Duplicazioni: alterazioni genetiche caratterizzate dalla presenza contigua di due identiche porzioni di cromosoma. Le porzioni duplicate

sono in genere piuttosto grandi, tanto da rendere visibile l'anomalia al microscopio.

Emocromo: è l'esame di laboratorio che fornisce il conteggio delle cellule del sangue. Più precisamente, sono misurati il numero dei globuli rossi, dei globuli bianchi, delle piastrine e la quantità di emoglobina contenuti in un determinato volume di sangue. La formula leucocitaria, che è parte integrante dell'emocromo, fornisce il rapporto percentuale fra i principali tipi di globuli bianchi. Riportiamo di seguito i valori normali di questi conteggi:

Globuli rossi (milioni/ μ L):	<i>femmine</i> 4-5,5 <i>maschi</i> 4,5-6
Emoglobina (gr/dL):	<i>femmine</i> 12-15 <i>maschi</i> 13-16
Globuli bianchi (migliaia/ μ L):	4-10
Piastrine (migliaia/ μ L):	150-400
Granulociti neutrofili (% leucociti):	40-75
Granulociti eosinofili (% leucociti):	2-5
Granulociti basofili (% leucociti):	0-2
Monociti (% leucociti):	5-15
Linfociti (% leucociti):	15-40

Eritropoietina: è un fattore di crescita per i globuli rossi, secreto da particolari cellule del rene in risposta allo scarso apporto di ossigeno con il sangue, generalmente dovuto ad anemia. L'Eritropoietina è oggi prodotta con tecniche di ingegneria genetica ed è disponibile come farmaco.

G-CSF: sigla che significa "Granulocyte-Colony Stimulating Factor" o, più semplicemente "fattore di crescita granulocitario". Il G-CSF è oggi prodotto con tecniche di ingegneria genetica ed è disponi-

bile come farmaco. Esso viene usato in seguito a chemioterapia o trapianto per stimolare la produzione di granulociti da parte dei precursori midollari, riducendo il rischio di infezioni dovute alla mancanza di queste cellule. Un'altra importante proprietà del G-CSF è di stimolare il rilascio di cellule staminali midollari nel sangue periferico; da qui è possibile raccoglierle con particolari tecniche ed usarle sia per l'autotrapianto sia per l'allograpianto.

Gene: segmento di DNA che contiene l'informazione in codice per la sintesi di una proteina. Come i cromosomi, anche i geni esistono in due copie, una si trova nel cromosoma di origine materna ed una nel cromosoma di origine paterna.

GVHD: sigla di derivazione anglosassone che significa "Graft Versus Host Disease" ovvero "malattia da rigetto del trapianto verso l'ospite". Esistono due forme di GVHD: una acuta, che si sviluppa generalmente entro i primi tre mesi dal trapianto ed una cronica, che si protrae oltre questo periodo.

La GVHD è una complicazione dell'allograpianto ed è causata dai linfociti T del donatore che riconoscono come estranei antigeni del ricevente (detti "antigeni minori di istocompatibilità") diversi dagli antigeni HLA; il risultato è l'aggressione e la conseguente disfunzione degli organi che possiedono questi antigeni, principalmente cute, fegato ed intestino.

Tutti i pazienti che subiscono un trapianto vanno incontro a GVHD acuta o cronica più o meno gravi, nonostante una apposita terapia preventiva. La gravità della GVHD nei trapianti da donatori non correlati è superiore rispetto ai trapianti da fratello compatibile ed è responsabile della diversa mortalità nelle due condizioni.

La GVHD si associa però ad un effetto positivo sulla malattia, poiché anche le eventuali cellule neoplastiche residue sono riconosciute e distrutte dai linfociti T del donatore; nel caso del linfoma questo fenomeno è definito GVL (“Graft Versus Lymphoma”).

Immunoglobuline: sinonimo di anticorpi. Sono proteine importanti per la difesa immunitaria, prodotte dalle plasmacellule e presenti nel plasma. Vi sono cinque classi di immunoglobuline, riconoscibili per la diversità della loro porzione costante: esse sono identificate con le sigle IgG, IgA, IgM, IgE ed IgD. Ogni classe è costituita da svariate migliaia di immunoglobuline diverse nella loro porzione variabile, potenzialmente in grado legarsi a tutti gli antigeni che il sistema immunitario ha incontrato dopo la nascita.

Malattia di Lyme: è un’infezione batterica causata da *Borrelia burgdorferi* ed è trasmessa tramite il morso di una zecca che abitualmente parassita caprioli e cervi.

Mucose: sono costituite dallo strato di cellule che riveste le pareti di orifici e canali che mettono in comunicazione gli organi interni con l’ambiente esterno. Per esempio, nell’apparato digerente le mucose rivestono la bocca, l’esofago, lo stomaco e l’intestino. Le mucose integre costituiscono un’importante barriera fra l’ambiente esterno e il nostro organismo. Le cellule delle mucose hanno una vita piuttosto breve e subiscono un continuo ricambio grazie all’intensa attività proliferativa di particolari cellule staminali. La chemioterapia causa un blocco temporaneo di questo ricambio e le superfici delle mucose diventano una porta aperta per i germi. Questi germi sono responsabili dei sintomi della mucosite ma

possono anche passare facilmente nel sangue e causare infezioni generalizzate.

Mutazioni: sono cambiamenti della sequenza e/o del numero dei nucleotidi nel DNA. Le mutazioni che interessano le cellule germinali (ovuli e spermatozoi) sono trasmesse dai genitori ai figli. Esse, oltre ad essere responsabili di molte malattie ereditarie, contribuiscono all'evoluzione di tutte le specie animali e vegetali. Le mutazioni presenti nelle neoplasie non riguardano le cellule germinali e perciò non si trasmettono dai genitori ai figli. Le mutazioni caratterizzanti le neoplasie sono ereditate soltanto dal clone che si sviluppa dalla cellula primitivamente colpita. Si distinguono mutazioni a carico di singoli geni (mutazioni puntiformi), di singoli cromosomi (duplicazioni, delezioni, traslocazioni, inversioni) o dell'intero corredo cromosomico (monosomie, trisomie, quadrisomie, ecc.).

TAC: sigla che sta per "Tomografia Assiale Computerizzata". È un esame radiologico che permette di vedere le strutture interne del nostro corpo.

TBI: da "Total Body Irradiation" o irradiazione corporea totale.

Traslocazioni: sono alterazioni genetiche nelle quali, in seguito a danni subiti dal DNA, l'estremità di un cromosoma si salda con l'estremità di un cromosoma diverso e viceversa.

Trisomie: alterazioni genetiche dovute ad errori che si verificano durante la divisione cellulare. Accade che una delle cellule figlie eredita un solo cromosoma (monosomia) e l'altra tre (trisomia). Normalmente ciascuna cellula figlia eredita una coppia di cromosomi.



Stampato a cura dell'Associazione Nuovi Traguardi • Settembre 2001