

Linfomi non Hodgkin

La terapia del linfoma è oggi molto più efficace che in passato grazie alle migliori conoscenze della malattia ed alle nuove modalità di cura quali gli anticorpi monoclonali, l'immuno-chemioterapia e la terapia ad alte dosi con autotrapianto di cellule staminali.

Un trattamento efficace del linfoma richiede però una diagnosi precisa, una stadiazione prognostica accurata, ed una strategia di cura differenziata in base ai fattori di rischio. Questo articolo intende illustrare in modo semplice le basi biologiche e cliniche su cui si fonda una terapia di successo per i linfomi.

Linfoma: cosa è e da dove deriva?

Il linfoma è un tumore del sistema **linfatico** cioè di quel complesso di strutture dell'organismo che costituisce il **sistema immune** il sistema di difesa contro gli agenti estranei come virus o batteri.

Le principali strutture del **sistema linfatico** sono: i linfonodi (detti anche ghiandole linfatiche o linfoghiandole), la milza, il midollo osseo. Il linfoma può svilupparsi in ognuno di questi organi.

I **linfonodi** sono normalmente di piccole dimensioni (pochi millimetri) e quindi sono difficilmente palpabili, ma possono aumentare rapidamente di volume se impegnati nella risposta ad un agente infettivo (per esempio ingrandimento dei linfonodi latero-cervicali in risposta ad una infezione faringea). In tal caso possono anche diventare dolenti, ma ritornano al volume normale in poche settimane una volta superata l'infezione. I linfonodi, prima barriera contro gli agenti estranei, sono collegati dai vasi linfatici e sono distribuiti in tutto il corpo. Essi si raccolgono però preferenzialmente in alcune aree che sono quindi quelle in cui più frequentemente insorgono i linfomi, cioè i tumori del sistema linfatico. Alcune di queste aree linfonodali sono superficiali e quindi facilmente esplorabili con la palpazione: **linfonodi laterocervicali** (ai lati del collo), **sopraclaveari** (nell'incavo alla base del collo sopra la clavicola), linfonodi **inguinali**. Altri gruppi di linfonodi sono profondi e sono quindi esplorabili solo tramite esami specifici: linfonodi **mediastinici** (localizzati nella parte antero-superiore del torace dietro lo sterno, tra i due polmoni, nello spazio detto mediastino), linfonodi **lombo-aortici** (localizzati profondamente nell'addome, di lato all'aorta). Anche la milza è un importante organo linfatico, così come le **tonsille**, il **midollo osseo**, il timo. Anche l'**intestino** contiene tessuto linfatico, raggruppato in strutture chiamate placche di Peyer.

Le strutture del sistema linfatico sono costituite da **linfociti**. I linfociti sono le cellule principali del sistema immune. Sono contenuti nei linfonodi, nella milza, e nel midollo osseo. Circolano nei vasi linfatici e nei vasi sanguigni. Vi sono due tipi di linfociti, con funzioni differenti: i **linfociti B** che intervengono nella difesa immunologica producendo gli anticorpi (immunoglobuline), ed i **linfociti T** che intervengono nella difesa dell'organismo direttamente mediante un meccanismo detto cellulo-mediato. Gli organi linfatici sono composti da linfociti.

Come si sviluppa un linfoma

Il linfoma è un tumore del sistema linfatico. Vi sono vari tipi di linfoma. Derivano tutti dalla trasformazione neoplastica dei linfociti. L'alterazione neoplastica si concretizza in un aumentato ritmo proliferativo, oppure in una più lunga vita cellulare. Ne risulta comunque un progressivo ingrossamento degli organi linfatici sede del processo tumorale (a causa della crescente massa di cellule in essi contenuta). I linfonodi sede della proliferazione linfomatosa si ingrandiscono e divengono palpabili (**adenopatia o linfadenopatia o adenomegalia**). La milza (che normalmente non è palpabile) si può ingrandire e divenire apprezzabile alla palpazione (splenomegalia). Il midollo osseo può essere infiltrato da cellule linfomatose (**interessamento midollare**). In alcuni tipi di linfoma le cellule tumorali

possono invadere il sangue periferico con aumento dei globuli bianchi (**leucemizzazione**). Il linfoma può svilupparsi, seppur meno frequentemente, anche al di fuori dei linfonodi ed in tal caso si parla di **linfoma extranodale**: a carico di tonsille, stomaco, intestino, ghiandole salivari e lacrimali, congiuntiva, cute, polmone, tiroide, testicolo ecc.

I linfomi comprendono due famiglie principali. **il linfoma di Hodgkin e i linfomi non-Hodgkin**. Questi ultimi sono di gran lunga i più frequenti.

Come si presenta il linfoma

Il modo più comune con cui si presenta un linfoma è un ingrandimento significativo e persistente di uno o più linfonodi superficiali, **adenopatia superficiale** (collo, ascelle, inguine), senza che ve ne sia un motivo. I linfonodi del linfoma di solito non sono dolenti alla palpazione. Oltre che in un'area linfonodale superficiale il linfoma può esordire in una sede profonda, non visibile e non esplorabile con la palpazione, per esempio in sede **mediastinica** o **addominale**, senza che i linfonodi superficiali siano ingranditi. In tal caso i sintomi possono essere vaghi e la diagnosi può essere posta più tardivamente, in pratica solo quando la massa linfonodale dà sintomi compressivi oppure perché compaiono sintomi sistemici. Il linfoma può anche insorgere **in sede extranodale** (tonsille, stomaco, intestino, cute, polmone, tiroide, testicolo, ecc). In questi casi i sintomi saranno legati alla sede interessata. Naturalmente non tutti gli ingrandimenti linfonodali sono sospetti per un linfoma. Fortunatamente, nella maggior parte dei casi i linfonodi si ingrandiscono per altri motivi quali per esempio un'infezione.

L'adenopatia può essere accompagnata dai cosiddetti **sintomi sistemici** (febbre, sudorazione notturna profusa, calo di peso inspiegabile). In alcuni casi di linfoma di Hodgkin vi può essere un prurito molto fastidioso e intrattabile che deve far sospettare la malattia.

Nel caso più comune, quello di una adenopatia superficiale, il medico curante o lo specialista ematologo che visiterà il paziente, oltre a registrare i sintomi, ispezionerà tutte le stazioni linfonodali superficiali e cercherà un eventuale ingrandimento della milza (splenomegalia) e del fegato (epatomegalia). Verranno quindi eseguiti esami del sangue di routine ed una Rx del torace.

La diagnosi di linfoma

Il passo successivo sarà la **biopsia chirurgica del linfonodo** (o di qualunque tessuto sospetto), cioè l'asportazione del linfonodo da parte del chirurgo per l'esame istologico. L'esame istologico, che darà la diagnosi, viene eseguito dal **patologo**. La biopsia linfonodale è il primo e più importante accertamento diagnostico e richiede particolare cura. Se il linfonodo (o la massa sospetta) è profondo si può anche eseguire una agobiopsia che darà origine ad un piccolo frammento di tessuto che può orientare la diagnosi. Spesso però l'agobiopsia non consente una diagnosi precisa cosicché sarà poi necessario procedere alla biopsia chirurgica vera e propria. Nel caso di linfonodi superficiali l'agobiopsia può essere quindi superflua e conviene sempre procedere direttamente all'asportazione dell'intero linfonodo.

Il linfonodo sarà inviato al **patologo** per l'**esame istologico** che verrà completato con lo studio immunoistochimico e molecolare. Presso i maggiori Centri di Ematologia vi sono patologi specializzati nella diagnosi di queste patologie: l'**emolinfopatologo**. Si otterrà quindi una diagnosi esatta della natura della adenopatia e nel caso di linfoma verrà definito l'esatto **tipo istologico**. Il tipo istologico è il principale fattore determinante la prognosi ed è indispensabile per fissare la terapia più adatta.

La definizione dello stadio (stadiazione)

Una volta posta la diagnosi di linfoma, il passo successivo è **stabilire l'estensione della malattia, cioè il suo stadio**, mediante una serie di indagini volte ad esaminare tutte le potenziali sedi di malattia. Il complesso di tali esami si definisce **stadiazione iniziale**. Oltre a definire l'estensione della malattia (importante ai fini prognostici e per fissare il tipo di

terapia), la stadiazione iniziale consentirà, una volta completato il programma di terapia, di eseguire la **ristadiazione** cioè di verificare gli effetti della cura sulle varie localizzazioni della malattia. In base al risultato della ristadiazione sarà possibile stabilire se il paziente ha raggiunto la **risposta completa** (RC), oppure una **risposta parziale** (RP), ed in quest'ultimo caso l'entità della **malattia residua**.

Le modalità di stadiazione descritte di seguito si applicano sia al linfoma di Hodgkin che ai linfomi non-Hodgkin. In questi ultimi si aggiungono studi genetici e molecolari per individuare e monitorare alterazioni genetiche marker della neoplasia.

Gli esami di stadiazione devono includere:

- **Visita specialistica ematologica** durante la quale vengono ispezionate tutte le stazioni linfonodali superficiali e si ricerca un eventuale ingrandimento della milza (splenomegalia) e del fegato (epatomegalia). Viene inoltre registrata la presenza o assenza dei cosiddetti **sintomi sistemici** o sintomi B (febbre, sudorazione profusa, calo di peso).
- **Esami del sangue**. Oltre agli esami di routine (emocromo, VES, azotemia, glicemia, acido urico, bilirubina, transaminasi, fosfatasi alcalina, elettroforesi, markers dell'epatite B e C, test per l'HIV), è importante determinare i livelli di **LDH** (lattico deidrogenasi) e di **beta-2-microglobulina** poiché collegati all'attività proliferativa ed alla massa del linfoma.
- **Biopsia osteomidollare**. Si esegue prelevando con un apposito ago da biopsia, previa anestesia locale, un minuscolo cilindro di osso dalla parte posteriore del bacino. L'esame istologico ed immunoistochimico consentirà di verificare la presenza o meno di **interessamento linfomatoso del midollo osseo**. Nei linfomi non-Hodgkin, in occasione della biopsia ossea si esegue anche un aspirato di sangue midollare per l'esame morfologico, l'esame immunologico ed i test molecolari.
- **Immunofenotipo**. Il test si esegue generalmente su sangue periferico e su aspirato midollare ma si tende ad usarlo sempre più spesso su sospensioni cellulari ottenute dal linfonodo biopsiato per la diagnosi. Nei linfomi non-Hodgkin consente, mediante impiego di anticorpi monoclonali ed apposita apparecchiatura (citofluorimetro), di individuare anche piccole popolazioni di linfociti clonali, cioè appartenenti al linfoma.
- **Test molecolari**. Si eseguono su sangue periferico e su aspirato midollare. Sono importanti nei linfomi non-Hodgkin. Infatti, mediante la **PCR** (Polymerase Chain Reaction) è possibile individuare alterazioni molecolari marker di alcuni linfomi non-Hodgkin (**bcl-1**, **bcl-2**) e quindi il monitoraggio anche di livelli minimi di malattia.
- **Radiografia** del torace in due proiezioni
- **TAC total-body** (Tomografia Assiale Computerizzata) di cranio, torace, addome e pelvi. Fornisce immagini radiologiche, elaborate dal computer, degli organi interni e di eventuali adenopatie profonde. Vengono considerati patologici i linfonodi con diametro massimo superiore al centimetro.
- **Risonanza Magnetica** (RM). Fornisce immagini dettagliate di organi interni. Non utilizza radiazioni. Per la stadiazione dei linfomi è usualmente sufficiente la TAC ma la RM può essere indicata in situazioni particolari per ottenere informazioni non fornite dalla sola TAC.
- **PET** (Positron Emission Tomography). Utilizza un analogo radioattivo del glucosio (18F-fluorodeossiglucosio, FDG) che viene captato in modo preferenziale dalle masse linfomatose. La PET, in base al segnale radioattivo emesso dal 18FDG, è in grado di individuare con grande sensibilità localizzazioni anche piccole del linfoma. La PET è molto utile nella stadiazione iniziale dei linfomi e nella ristadiazione dopo terapia per valutare la **natura degli eventuali residui linfonodali**. Consente infatti di verificare, in base alla presenza o assenza di captazione, se un linfonodo che

risulta ancora ingrandito alla TAC è sede di malattia oppure è un residuo cicatriziale inerte. L'intervallo ottimale tra fine terapia ed esecuzione della PET è 4-6 settimane. Dato che l'attività glicolitica non è specifica solo dei linfomi, ma può essere presente anche in linfonodi e tessuti sede di infiammazione, i risultati vanno interpretati con cautela. La PET è più accurata rispetto alla scintigrafia con Gallio e viene preferita a quest'ultima.

- **Esami speciali:** in casi particolari verranno studiate eventuali localizzazioni extra-linfonodali mediante:
 - **gastroscopia** con biopsie multiple (nel linfoma gastrico)
 - **visita ORL** con esame biotico, nelle localizzazioni all'anello di Waldeyer
 - **rachicentesi** con esame del liquor (nel linfoma linfoblastico e nel linfoma di Burkitt)

Il sistema di stadiazione di Ann Arbor

È il sistema di stadiazione comunemente impiegato sia nel linfoma di Hodgkin che nei linfomi non-Hodgkin per definire l'estensione della malattia (**stadio**). La definizione dello stadio è essenziale per decidere il trattamento ottimale. Il sistema di stadiazione di Ann Arbor prevede 4 stadi:

- **Stadio I:** coinvolgimento di una sola stazione linfonodale (stadio **IE** se unica localizzazione extranodale).
- **Stadio II:** coinvolgimento di due o più stazioni linfonodali dallo stesso lato del diaframma (stadio **IIE** se coesiste una limitata localizzazione extranodale per contiguità).
- **Stadio III:** coinvolgimento di linfonodi da ambedue i lati del diaframma
- **Stadio IV:** localizzazione extranodale estesa (midollo osseo, fegato, polmone)

Ogni stadio viene inoltre definito **A** oppure **B** in base all'**assenza o presenza di sintomi sistemici, detti anche sintomi B** (febbre superiore a 38°C, sudorazioni notturne profuse, calo di peso superiore al 10% del normale peso corporeo negli ultimi 6 mesi).

A completamento della stadiazione, vengono definite "**bulky**" le **adenopatie massive** (mediastiniche, addominali, superficiali). A livello mediastinico viene convenzionalmente definita bulky una adenopatia con diametro trasversale superiore ad 1/3 del diametro toracico, oppure superiore ai 10 cm.

CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA DEI LINFOMI

Il tipo istologico è il fattore prognostico principale dei linfomi. Quindi, l'esatta diagnosi istologica è un pre-requisito essenziale per decidere il programma terapeutico più appropriato.

Perché è essenziale una diagnosi precisa del tipo di linfoma

Un'accurata diagnosi istologica da parte di un esperto **emolinfopatologo** è la base per il successo delle cure. Infatti, oggi conosciamo la storia naturale e la prognosi di tutti i sottotipi di linfoma e per molti di essi sono stati elaborati specifici sistemi prognostici che hanno ricevuto validazione da gruppi di ricerca indipendenti. L'assegnazione del singolo paziente alla categoria di rischio più appropriata consente di scegliere sia il **tipo di trattamento più adatto** che l'**intensità delle cure**. Inoltre, per numerosi tipi di linfoma sono stati condotti studi prospettici di confronto tra diverse opzioni terapeutiche che hanno consentito di definire il programma di cura più efficace.

I linfomi non-Hodgkin si distinguono clinicamente in linfomi indolenti o a basso grado ed in linfomi aggressivi o ad alto grado

Questa distinzione descrive la storia naturale del linfoma ed ha importanti risvolti terapeutici. **I linfomi indolenti**, detti anche linfomi **a basso grado** hanno infatti un andamento clinico

più lento e rispondono bene alle cure. Possono però ripresentarsi e quindi hanno a volte bisogno di essere ritrattati.

I linfomi aggressivi, detti anche linfomi **ad alto grado**, hanno un comportamento clinico più aggressivo, progrediscono più rapidamente e richiedono trattamenti più intensivi. Nonostante la loro aggressività possono guarire.

La classificazione più frequentemente utilizzata è la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità o **classificazione WHO** (*World Health Organization*), che costituisce l'evoluzione della precedente classificazione REAL (*Revised European-American Lymphoma classification*).

Le classificazioni WHO e REAL distinguono:

Linfomi non-Hodgkin a cellule B (più frequenti)

Linfomi non-Hodgkin a cellule T (più rari)

Linfoma di Hodgkin

Le classificazioni istologiche definiscono una serie di tipi istologici che hanno la loro controparte normale nei diversi stadi di maturazione delle cellule B e T del sistema linfatico. In questo modo vengono ad essere distinti linfomi derivanti da elementi precursori, e linfomi che originano da elementi periferici: questi ultimi vengono ulteriormente suddivisi sulla base del compartimento normale di cui tendono a riprodurre le caratteristiche morfologiche e biologiche.

Classificazione WHO dei linfomi

LINFOMI A CELLULE B
Neoplasia a precursori dei linfociti B
1 Linfoma linfoblastico B / Leucemia acuta linfoblastica B
Neoplasie a linfociti B periferici (maturi)
1 - Leucemia linfatica cronica B / linfoma linfocitico
2 - Leucemia prolinfocitica B
3 - Linfoma linfoplasmocitico
4 - Linfoma splenico della zona marginale +/- linfociti villosi
5 - Linfoma della zona marginale nodale +/- cellule monocitoidi
6 - Linfoma della zona marginale extranodale tipo MALT
7 - Hairy cell leukemia
8 - Mieloma/plasmocitoma
9 - Linfoma follicolare
10 - Linfoma mantellare
11 - Linfoma B diffuso a grandi cellule - Linfoma a grandi cellule B primitivo del mediastino (timico) - Primary effusion lymphoma
12 - Linfoma / Leucemia di Burkitt

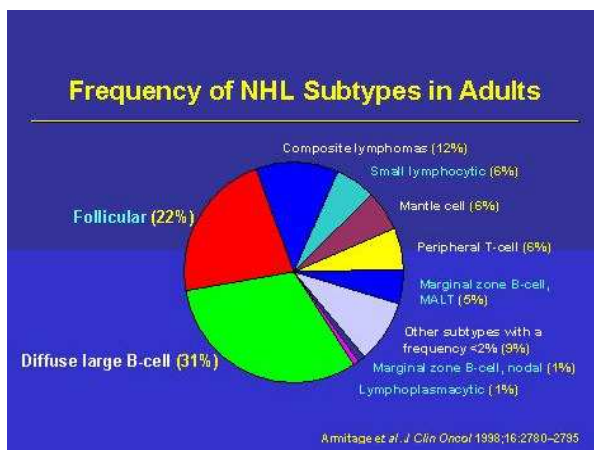
LINFOMI A CELLULE T ED NK
Neoplasia a precursori dei linfociti T
1 - Linfoma linfoblastico T / Leucemia acuta linfoblastica T
Neoplasie a linfociti T periferici (maturi)
1 - Leucemia prolinfocitica a cellule T
2 - Leucemia linfocitica a cellule T granulari
3 - Leucemia aggressiva a cellule NK
4 - Linfoma/leucemia a cellule T dell'adulto (HTLV11)
5 - Linfoma a cellule NK/T, nasal type
6 - Linfoma a cellule T, tipo enteropatia
7 - Linfoma a cellule T gamma-delta, epatosplenico
8 - Linfoma a cellule T sottocutaneo tipo panniculite
9 - Micosi fungoide / Sindrome di Sezary
10 - Linfoma a grandi cellule anaplastico primitivamente cutaneo
11 - Linfoma a cellule T periferiche
12 - Linfoma angioimmunoblastico a cellule T
13 - Linfoma a grandi cellule anaplastico sistemico

LINFOMA DI HODGKIN
1 Linfoma di Hodgkin a predominanza linfocitaria nodulare
2 Linfoma di Hodgkin classico: <ul style="list-style-type: none"> - a sclerosi nodulare (gradi 1 ed 2) - lymphocyte-rich classical Hodgkin's lymphoma - a cellularità mista - a deplezione linfocitaria

LINFOMI NON-HODGKIN: EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

I **linfomi non-Hodgkin** sono il gruppo di linfomi più consistente. La grande maggioranza (oltre il 90%) è costituita dai **linfomi non-Hodgkin B** (derivano dalla trasformazione neoplastica dei linfociti B). La restante parte è costituita dai **linfomi non-Hodgkin T**.

I linfomi non-Hodgkin sono suddivisi in vari sottotipi (vedi classificazione istologica dei linfomi). Ciascun sottotipo è caratterizzato da un quadro istologico, immunologico e genetico peculiare, come anche da un proprio modo di presentarsi clinicamente e da una diversa prognosi.



Come **frequenza**, in Europa e negli USA i linfomi non-Hodgkin si collocano tra il 6° e il 10° posto fra tutti i tumori. Ma numerosi studi indicano un progressivo aumento della loro incidenza negli anni.

Vi sono numerosi **fattori di rischio** per i linfomi non-Hodgkin. Questi includono: infezioni batteriche, infezioni virali, terapie immunosoppressive croniche, malattie autoimmuni ed infiammatorie croniche, agenti chimici industriali ed ambientali

Infezioni batteriche

E' oggi riconosciuto che l'infezione cronica da alcuni agenti microbici (ma anche virali come il virus dell'epatite C, HCV) può associarsi ad un particolare tipo di linfoma appartenente al gruppo dei linfomi della zona marginale detto "low-grade B-cell lymphoma of MALT type" (**linfoma B a basso grado tipo MALT**). Il termine **MALT** o **Mucosa Associated Lymphoid Tissue** (tessuto linfatico associato alle mucose), indica il tessuto linfatico che si trova in organi non linfatici quali bronchi, intestino, ecc. (**native MALT**). L'infezione cronica di organi che non contengono normalmente tessuto linfatico quali stomaco, tiroide, congiuntiva, cute, può portare alla formazione di raccolte linfatiche in queste sedi che di regola ne sono prive (**acquired MALT**). Da queste strutture linfatiche, sotto lo stimolo cronico di agenti infettivi e con il concorso di altri fattori ancora non definiti, può emergere una linfoproliferazione che una volta diventata autonoma costituisce un linfoma (**linfoma MALT**). Un importante aspetto terapeutico è la possibilità che il linfoma regredisca dopo l'eliminazione dello stimolo infettivo.

L'infezione dello stomaco da parte dell'**Helicobacter pylori (HP)** è associato allo sviluppo dei **linfoma gastrico del MALT**. La dimostrazione dell'infezione a livello gastrico é molto importante per la terapia. Infatti, l'eradicazione dell'infezione mediante antibiotici può portare alla completa regressione del linfoma se questo è limitato alla mucosa gastrica.

L'infezione degli annessi oculari da parte della **Chlamydia psittaci** può essere responsabile di **linfomi degli annessi oculari** (Ocular Adnexal Lymphoma **OAL**), e la eradicazione dell'infezione con un antibiotico specifico (doxiciclina) può dare la regressione del linfoma.

Il **Campylobacter jejuni** può associarsi ad alcuni linfomi intestinali (**IPSID, Immuno Proliferative Small Intestine Disease**)

La **Borrelia burgdorferi** può associarsi a **linfomi della cute**

Infezioni virali

Il **virus di Epstein-Barr (EBV)** è associato al **linfoma di Burkitt** e ad alcuni linfomi che insorgono nel paziente sottoposto a trapianto di organo (**Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders, PTLN**).

L'**HIV** (Human Immunodeficiency Virus) può essere responsabile di linfomi aggressivi che insorgono in alcuni pazienti affetti da AIDS.

L'**HTLV-1** (human T-cell leukemia-lymphoma virus-1), un altro retrovirus, é responsabile di una rara forma di leucemia/linfoma a cellule T dell'adulto che si osserva nei Caraibi ed in Giappone.

L'**infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV)** è un fattore di rischio per lo sviluppo di linfomi non-Hodgkin. Il **linfoma della zona marginale** nei suoi tre sottotipi, splenico, nodale ed extranodale del MALT si associa con particolare frequenza alla infezione cronica da HCV. Pressoché tutti i casi di **crioglobulinemia mista di tipo II** sono HCV-positivi. Analisi recenti mostrano che almeno un terzo dei pazienti con linfoma della zona marginale splenico o nodale e la maggior parte di quelli con linfoma extranodale MALT non-gastrico sono HCV-positivi. Ciò indica un ruolo dell'infezione cronica da Virus C nella genesi di questi linfomi. La presenza del virus C comporta alcune cautele nell'impiego della immunochimioterapia, dato il rischio di riattivazione virale.

Immunosoppressione

Le terapie immunosoppressive a lungo termine, come quelle che si somministrano dopo **trapianto di organo solido** (cuore, polmone ecc.), possono comportare un rischio di sviluppare un linfoma aggressivo, che é di solito **EBV-correlato**. Anche le terapie immunosoppressive a lungo termine impiegate per il trattamento di malattie autoimmuni

quali le malattie del connettivo e l'artrite reumatoide possono associarsi ad un certo rischio di linfoma. I linfomi che insorgono nel paziente con infezione da HIV costituiscono anch'essi un esempio di linfoma legato all'immunosoppressione, questa volta dovuta all'infezione virale.

Malattie autoimmuni ed infiammatorie croniche

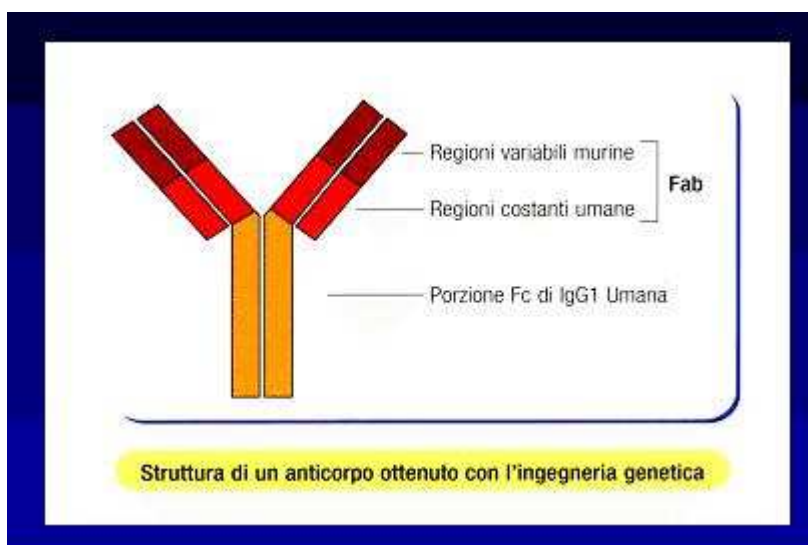
Alcune malattie autoimmuni ed infiammatorie croniche, anche se infrequentemente, comportano un maggior rischio di sviluppare un linfoma. La **tiroidite** di Hashimoto si può associare ad un **linfoma MALT della tiroide**, così come la **sindrome di Sjogren** può associarsi al **linfoma MALT delle ghiandole salivari** e lacrimali. I **linfomi non-Hodgkin intestinali** insorgono più frequentemente nei pazienti con **malattia infiammatoria cronica dell'intestino**. E' però possibile che nell'insorgenza di questi linfomi svolgano un ruolo fattori addizionali: ambientali, genetici, infettivi.

Agenti chimici industriali ed ambientali

Si è ipotizzato un collegamento tra l'insorgenza di linfomi e numerosi agenti chimici quali pesticidi, defolianti, derivati della lavorazione del petrolio, ecc.

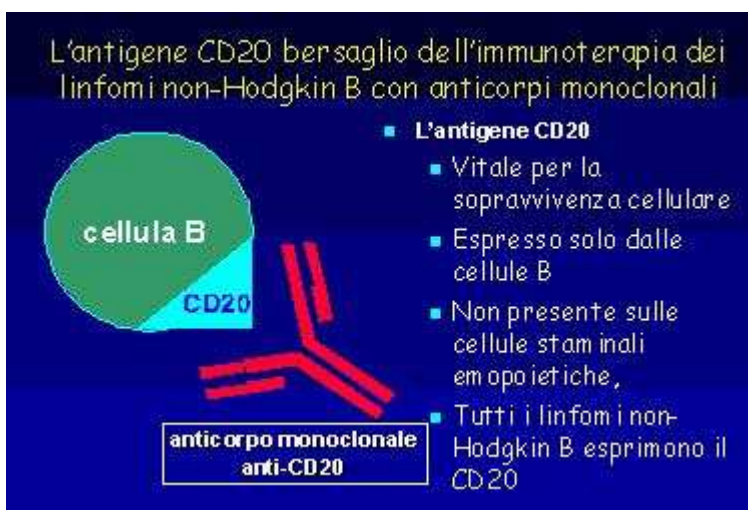
NUOVE ARMI CONTRO I LINFOMI NON HODGKIN B: GLI ANTICORPI MONOCLONALI

Gli **anticorpi monoclonali** sono nuove armi che si sono aggiunte alla chemioterapia tradizionale rendendo più efficace il trattamento dei linfomi. Gli anticorpi monoclonali sono il risultato dei progressi dell'ingegneria genetica, per cui è oggi possibile produrre in laboratorio anticorpi monoclonali diretti specificamente contro antigeni dei linfomi. Gli anticorpi monoclonali, a differenza della chemioterapia, hanno il pregio della estrema specificità. Infatti, agiscono solo contro le cellule tumorali portatrici dell'antigene contro cui sono diretti: bloccano e distruggono la cellula linfomatosa ma risparmiano le cellule normali. Una molecola di anticorpo monoclonale, dalla caratteristica struttura a Y, è costituita per la massima parte da una immunoglobulina umana e solo per una piccola parte (quella che si lega all'antigene tumorale) da una anticorpo murino. Ciò consente all'anticorpo chimerico murino-umano di non essere riconosciuto come "diverso" dal sistema immune e di non suscitare una reazione anticorpale. Grazie a ciò, l'anticorpo monoclonale, ha una vita molto lunga nell'organismo umano e può essere ritrovato nel sangue in concentrazioni terapeutiche anche dopo tre mesi da una singola infusione endovenosa.

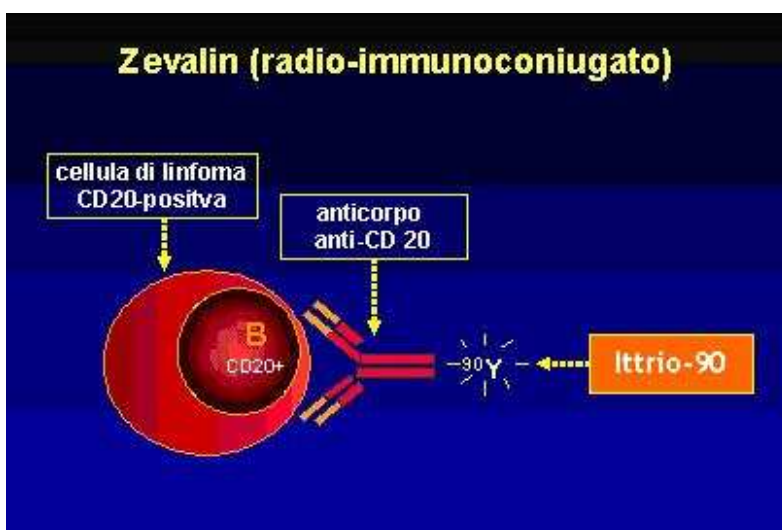


Il principale antigene espresso dai linfomi B è l'antigene CD20. E' presente sulla superficie cellulare dei linfomi B (come anche sulle cellule B normali) ed è essenziale per la vita cellulare. Se l'antigene CD20 viene bloccato da un anticorpo monoclonale, la cellula B non può sopravvivere ed è destinata all'apoptosi (morte cellulare). Naturalmente, tutte le altre cellule dell'organismo che non esprimono il CD20 (quali ad esempio le cellule staminali) non subiscono alcun danno dall'anticorpo. **Gli anticorpi monoclonali per i linfomi B oggi disponibili per uso clinico sono di due tipi: non coniugati e coniugati con un radioisotopo (radio-immunoconiugati).** In quest'ultimo caso la molecola di anticorpo è coniugata con un radioisotopo che svolge una azione radiante diretta sul linfoma.

Rituximab è l'anticorpo monoclonale anti-CD20 (non coniugato, chimerico murino-umano), che ha ricevuto la più ampia sperimentazione clinica di efficacia e sicurezza. Combinato alla chemioterapia (**immunochemioterapia**) costituisce oggi la terapia standard dei linfomi non-Hodgkin B.



Zevalin è un anticorpo monoclonale antiCD20 coniugato con l'isotopo radioattivo Itrio 90 (**radio-immunoconiugato**). E' un'altra arma per il trattamento dei linfomi non-Hodgkin a cellule B. E' stato sperimentato nei linfomi B indolenti ed in quelli aggressivi, sia in prima che in seconda linea, e nel condizionamento al trapianto autologo di cellule staminali (schema Z-BEAM). Essendo un radio-immunoconiugato, Zevalin deve essere somministrato nei centri che dispongono di un servizio di medicina nucleare.



TERAPIA DEI LINFOMI NON-HODGKIN B INDOLENTI O A BASSO GRADO

I linfomi non-Hodgkin B sono di gran lunga i più frequenti tra i linfomi e tra questi circa il 50% è costituito dai linfomi B indolenti o a basso grado.

I linfomi non Hodgkin B indolenti o a basso grado comprendono:

- **Il linfoma follicolare**, il più frequente fra tutti i linfomi di cui rappresenta circa il 25% (vedi capitolo sul linfoma follicolare)
- **I linfomi della zona marginale**, con tre varietà:
 - Linfoma **splenico** della zona marginale +/- linfociti villosi
 - Linfoma della zona marginale **nodale**
 - Linfoma della zona marginale **extranodale tipo MALT**
- **Il linfoma linfoplasmocitico**
- **Il linfoma linfocitico** / Leucemia linfatica cronica B

Il **linfoma mantellare** (vedi capitolo apposito) era compreso in passato nella categoria dei linfomi indolenti con cui condivide la modalità di presentazione (esordio torpido, in stadio avanzato, con frequente interessamento osteomidollare e leucemizzazione).

Tuttavia, rispetto ai linfomi a basso grado, si contraddistingue per una scarsa risposta alla terapia, con recidive precoci e ridotta sopravvivenza. Per tali motivi, il linfoma mantellare è oggi incluso nella categoria dei linfomi aggressivi e va trattato con specifici schemi di cura includenti farmaci ad alto dosaggio ed autotrapianto di cellule staminali.

Presentazione clinica dei linfomi non Hodgkin B indolenti o a basso grado

I linfomi non Hodgkin B indolenti sono linfomi tipici dell'adulto, con un'età mediana all'esordio intorno ai 50-60 anni e prevalenza del sesso maschile. Non sono rari però anche nel giovane adulto tra i 30 ed i 40 anni.

Nei linfomi non Hodgkin B a basso grado è molto frequente che la diagnosi venga posta in un soggetto in completo benessere, a seguito di esami eseguiti per definire la natura di un ingrandimento linfonodale riscontrato casualmente o di una splenomegalia asintomatica.

Nei linfomi non Hodgkin B a basso grado la malattia si presenta il più spesso diffusa fin dal momento della diagnosi con linfonodi ingranditi in più sedi superficiali e profonde, a volte aumento delle dimensioni di fegato e milza (epatomegalia, splenomegalia), interessamento del midollo osseo, talvolta fase leucemica (presenza di cellule del linfoma nel sangue periferico). I sintomi sistemici (febbre, sudorazioni notturne, calo di peso) sono presenti di rado. Il più delle volte gli esami di stadiazione mostrano che la malattia è in stadio III o IV.

Nonostante lo stadio avanzato, si tratta di linfomi che non mettono in pericolo la vita nell'immediato e che possono avere una lunga aspettativa di vita. Le prospettive di lunga sopravvivenza libera da malattia ed anche di guarigione sono in via di ulteriore miglioramento negli ultimi anni. Ciò a seguito dell'introduzione di nuove e più efficaci modalità di cura (anticorpi monoclonali, radio-immunoconiugati, trapianto di cellule staminali). L'eradicazione completa della malattia può essere oggi un obiettivo realistico almeno per una frazione dei pazienti.

Un'accurata stadiazione clinica e biologica è la base per il successo della terapia

Come per tutti i tipi di linfoma, prima di iniziare il trattamento il paziente con linfoma non Hodgkin B indolente o a basso grado deve essere sottoposto ad una completa **stadiazione** (vedi sopra il paragrafo: definizione dello stadio). La procedura di stadiazione è comune a tutti i linfomi. La stadiazione consente di verificare l'**estensione della malattia** e di definire quindi lo **stadio** e la **categoria prognostica** applicando sistemi prognostici elaborati specificamente per i vari tipi di linfoma (per esempio lo score FLIPI nei linfomi follicolari, vedi). Una stadiazione iniziale accurata è molto importante non solo per decidere il tipo di terapia ma anche perché una volta completato il trattamento potrà essere eseguita la **ristadiazione** cioè la ripetizione degli esami alterati pre-terapia per verificare la risposta.

Fatta la ristadiatione, la risposta verrà definita **risposta completa o RC** se regressione completa di tutte le localizzazioni di malattia, **risposta parziale o RP** se regressione parziale (ma superiore al 50%) delle localizzazioni iniziali del linfoma. Nei linfomi che hanno un **marker molecolare di malattia** come per es. nei linfomi follicolari che hanno alla diagnosi la traslocazione bcl-2, o nei linfomi mantellari che hanno la traslocazione bcl-1, sarà importante verificare la presenza del marker alla diagnosi mediante PCR sul sangue periferico e midollare, A fine terapia si potrà verificare se il linfoma oltre alla remissione clinica ha anche raggiunto la **remissione molecolare**.

Trattamento dei linfomi non Hodgkin B indolenti o a basso grado

Gli schemi standard di prima linea dei linfomi B indolenti combinano l'anticorpo monoclonale anti-CD20 **Rituximab** con la chemioterapia **CVP** (Ciclofosfamide, Vincristina, Prednisone), **CHOP** (Ciclofosfamide, Adriblastina, Vincristina, Prednisone), o **FN** (Fludarabina, Novantrone).

Questi programmi di **immuno-chemioterapia** che ne derivano sono denominati quindi **R-CVP, R-CHOP, R-FN**. Vengono somministrati ogni 21 giorni. Il programma R-CVP viene usualmente somministrato per un totale di 8 cicli. I programmi R-CHOP e R-FN vengono somministrati per 6 cicli, seguiti da ulteriori due somministrazioni di Rituximab con intervallo di 21 gg. Le percentuali di risposta a questi schemi di terapia sono molto buone. Dopo la ristadiatione di fine terapia, se è stata raggiunta la risposta il paziente viene seguito con esami clinici, radiologici e molecolari ogni 3-6 mesi per verificare la persistenza della risposta. Nel linfoma non Hodgkin B follicolare, che come abbiamo visto è il più frequente linfoma non Hodgkin B a basso grado, sono in corso vari studi prospettici per definire quale è il miglior programma di trattamento. Uno studio prospettico sta verificando quale fra i tre protocolli di immuno-chemioterapia prima citati (R-CVP, R-CHOP, R-FN) è più efficace nel trattamento di prima linea del linfoma follicolare. Un altro studio intende verificare se, una volta ottenuta la risposta iniziale, una terapia di mantenimento con Rituximab per due anni è in grado di migliorare significativamente la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza globale. Vi sono inoltre studi che valutano i vantaggi di un ciclo di radio-immunochemioterapia con Zevalin come unico trattamento iniziale nei casi a più basso rischio, o come consolidamento dopo la risposta alla immunochemioterapia. Infine, altri studi stanno verificando se è possibile migliorare ulteriormente la prognosi dei linfomi follicolari a più alto rischio intensificando il trattamento di prima linea con una chemioterapia ad alte dosi ed autotrapianto di cellule staminali. E' possibile che i risultati positivi di questi studi sul linfoma follicolare consentano di estendere le nuove modalità di cura anche agli altri tipi istologici non-follicolari che sono meno frequenti.

In caso di ricaduta, il trattamento di **seconda linea** include ancora l'**immuno-chemioterapia per 6-8 cicli**. Una volta ottenuta la risposta, questa può essere consolidata con una **immunoterapia di mantenimento** (che prevede una infusione di Rituximab ogni tre mesi per due anni), oppure con i **radioimmunoconiugati**. Per prevenire ulteriori ricadute, i casi a maggior rischio e di età più giovane possono essere trattati con programmi intensivi che prevedono un **consolidamento ad alte dosi, mobilitazione di cellule staminali periferiche lymphoma-free ed autotrapianto**.

Le terapie sperimentali ancora in studio e quindi non ancora entrate nella pratica clinica includono nuovi anticorpi monoclonali, bortezomib, revlimid e loro combinazioni.

TERAPIA DEL LINFOMA NON-HODGKIN B A GRANDI CELLULE (AGGRESSIVO, AD ALTO GRADO)

Presentazione clinica del linfoma non Hodgkin B a grandi cellule, aggressivo o ad alto grado

I linfomi aggressivi sono linfomi che possono presentarsi in tutte le età. A differenza dei linfomi a basso grado, nei linfomi aggressivi o ad alto grado di malignità la malattia può essere rapidamente progressiva. Quindi la **tempestività e accuratezza della diagnosi** è un elemento essenziale per il successo delle cure.

Nei linfomi ad alto grado o aggressivi, al momento della diagnosi la malattia è il più spesso localizzata. Può presentarsi con un ingrandimento di linfonodi superficiali o profondi, oppure con **localizzazioni extralinfonodali** (per esempio: tonsille e anello di Waldeyer, tubo gastroenterico, encefalo, testicolo, ecc.). L'interessamento del midollo osseo è infrequente.

Un sottotipo di linfomi B aggressivo, il **linfoma primitivo del mediastino a cellule B (timico)**, insorge nel mediastino e quindi può accrescersi liberamente per mesi fino a quando non darà sintomi compressivi sulle strutture vicine (vena cava superiore, trachea, esofago). La sindrome compressiva che ne deriva è nota come "**sindrome della vena cava superiore**" ed il suo sintomo principale è l'edema del collo e del volto con turgore delle vene giugulari e tosse. A volte tale sindrome si presenta come una vera e propria emergenza ematologica che richiede diagnosi e trattamento immediato.

I linfomi aggressivi devono essere diagnosticati e trattati presso **Centri ematologici di alta specializzazione** con specifica esperienza in queste neoplasie. Infatti, dalla tempestività ed accuratezza della diagnosi e dalla scelta del programma di cura più appropriato dipendono gran parte delle possibilità di successo.

Tipi istologici compresi nei linfomi non Hodgkin B aggressivi o ad alto grado

I linfomi non Hodgkin B aggressivi o ad alto grado comprendono, in ordine decrescente di frequenza:

- **Linfoma B diffuso a grandi cellule**
- **Linfoma a grandi cellule B primitivo del mediastino (timico)**
- **Linfoma di Burkitt**
- **Linfoma linfoblastico B / Leucemia acuta linfoblastica B**
- **Primary effusion lymphoma**

Anche il **linfoma mantellare**, a causa della sua aggressività clinica e resistenza alle cure, viene oggi assimilato ai linfomi aggressivi, con cui condivide molti protocolli di terapia intensiva.

Un'accurata stadiazione iniziale e la precisa definizione della categoria prognostica sono la base per il successo delle cure

Prima di iniziare qualunque trattamento il paziente con linfoma non Hodgkin B a grandi cellule (detto anche aggressivo o ad alto grado) deve essere sottoposto a **stadiazione completa** (vedi sopra: stadiazione). Ciò consente di verificare sia l'estensione che l'aggressività della malattia e di assegnare il paziente alla appropriata **categoria prognostica IPI**.

In base alla categoria di rischio IPI si potrà definire l'intensità del programma di cura che potrà andare dalla immuno-chemioterapia standard al consolidamento intensivo con farmaci ad alte dosi ed autotrapianto di cellule staminali. Lo **score prognostico IPI** (International Prognostic Index) è un sistema prognostico **specifico per i linfomi aggressivi**. Nei pazienti di età inferiore a 60 anni si impiega l'IPI age-adjusted che è un IPI semplificato basato sulla assenza o presenza di 3 fattori di rischio: performance status compromesso (non ambulatoriale), stadio Ann Arbor III o IV, LDH superiore al limite massimo di normalità. In tal modo il paziente può essere assegnato ad una delle **4 categorie di rischio IPI**: basso rischio (nessun fattore di rischio); basso-intermedio (un solo fattore); intermedio alto (due fattori); alto (tre fattori).

Nonostante la loro aggressività, i linfomi non-Hodgkin B ad alto grado, se tempestivamente ed opportunamente trattati, possono ottenere la risposta completa ed anche la guarigione in una consistente frazione di casi.

Una volta completato il trattamento verrà eseguita la **ristadiazione** cioè la ripetizione degli esami alterati pre-terapia per verificare la risposta al trattamento (TAC total-body, PET, biopsia osteomidollare se positiva pre-terapia, ed eventuali esami specifici richiesti dal tipo di linfoma quali: esame del liquor, gastroscopia, revisione ORL, nuova biopsia di qualunque lesione sospetta. La risposta alla terapia verrà definita **risposta completa o RC** se regressione completa di tutte le localizzazioni iniziali di malattia, **risposta parziale o RP** se regressione parziale (ma superiore al 50%) delle localizzazioni iniziali di linfoma. A differenza dei linfomi indolenti, nei linfomi aggressivi una risposta parziale non viene considerata sufficiente. In tal caso, se l'età lo consente, il paziente deve essere avviato a programmi intensivi cosiddetti di seconda linea con mobilizzazione di cellule staminali, terapia da alte dosi, autotrapianto.

Terapia dei linfomi non Hodgkin B a grandi cellule (aggressivi o ad alto grado)

Gli schemi standard per la terapia di prima linea dei linfomi B a grandi cellule, o aggressivi o ad alto grado, combinano l'**anticorpo monoclonale anti-CD20** Rituximab **con la chemioterapia**. Gli schemi di chemioterapia più impiegati nella terapia di prima linea sono CHOP, MACOP-B, VACOP-B, HyperCVAD. Il nome di questi programmi, detti di polichemioterapia, è composto dalle iniziali dei farmaci che lo compongono. I programmi di terapia risultanti dalla combinazione dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 Rituximab con la chemioterapia sono denominati programmi di **immuno-chemioterapia: R-CHOP, R-MACOP-B, R-VACOP-B, R-HyperCVAD**.

Nei linfomi non Hodgkin B a grandi cellule (o aggressivi o ad alto grado) il tipo e l'**intensità della terapia iniziale** (standard oppure intensificata con schemi di alte dosi sequenziali ed autotrapianto) viene deciso **in base alla categoria prognostica IPI ed all'età**. Convenzionalmente il cut-off per le terapie intensive è fissato a 60 anni. Lo schema seguente indica i gruppi terapeutici:



La **R-CHOP** è il programma standard di prima linea usualmente impiegato nei **giovani con linfoma B a grandi cellule a basso rischio** (età inferiore a 60 anni, rischio IPI 0-1) e negli **anziani** (oltre i 60 anni). Usualmente il numero di cicli R-CHOP è 6. La modalità standard di somministrazione della R-CHOP è ogni 21 giorni (**R-CHOP-21**). Per aumentare l'intensità di dose della terapia e combattere più efficacemente il linfoma, il trattamento può essere intensificato somministrando i cicli ogni 14 giorni anziché ogni 21 (modalità cosiddetta **dose-dense**). In tal caso lo schema viene indicato come **R-CHOP-14** e prevede obbligatoriamente l'impiego di **fattori di crescita** granulocitaria (**G-CSF**) per ridurre la durata e l'entità della leucopenia (granulocitopenia) da terapia e mantenere il ritmo di

somministrazione dei cicli (**intensità di dose**); viene inoltre sempre associata una profilassi antibiotica. In alcuni tipi di linfoma B aggressivo quale **il linfoma B primitivo del mediastino** (timico) il trattamento più efficace è lo schema R-MACOP-B, o la sua variante R-VACOP-B, che si sono dimostrati superiori allo schema CHOP.

Nei giovani ad alto rischio (età inferiore a 60 anni, rischio IPI 2-3), il trattamento iniziale deve essere più intenso e prevedere una **intensificazione precoce** con schemi ad **alte dosi**, mobilizzazione di cellule staminali, autotrapianto. Questi pazienti si avvantaggiano dell'inserimento in programmi di terapia intensiva ad alte dosi disegnati appositamente da gruppi di studio specializzati nel trattamento dei linfomi aggressivi. Uno di questi programmi sta verificando i vantaggi di un trattamento intensivo front-line con alte dosi di farmaci (**R-megaCHOP**) ed autotrapianto.

Alcuni programmi di terapia prevedono l'impiego di **radioimmunoconiugati** quali lo **Zevalin**. Questo viene impiegato sia come consolidamento che all'interno di programmi di autotrapianto aggiungendo lo Zevalin alla chemioterapia ad alte dosi BEAM (**Z-BEAM**).

Schemi comunemente impiegati come **terapia di consolidamento** nei casi a più alto rischio, oppure come **terapia di seconda linea** in caso di incompleta risposta alla terapia di induzione o in ricaduta, sono: **R-DHAP, R-ICE, R-HyperCVAD**.

Questi programmi prevedono anche la mobilizzazione e la raccolta di cellule staminali periferiche in previsione di una **terapia ad alte dosi con autotrapianto**. Sono inoltre in studio trattamenti sperimentali con **nuovi anticorpi monoclonali**, e con nuovi agenti quali il **bortezomib** ed il **revlimid**.