

di
linfoma
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.*

linfoma di 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.



linfoma di 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
Linfoma di Hodgkin	pag. 17
<i>Quali sono i sottotipi?</i>	17
<i>Che cosa non funziona?</i>	18
<i>Quali sono le cause?</i>	21
<i>Quante sono le persone colpite?</i>	22
<i>Come si presenta la malattia?</i>	22
<i>Come evolve la malattia?</i>	25
<i>Quali sono i trattamenti disponibili?</i>	27
<i>Quali sono gli effetti indesiderati della terapia?</i>	37
<i>Che tipo di vita si può condurre con questa malattia?</i>	39
<i>Quali saranno i trattamenti del prossimo futuro?</i>	43
<i>Per concludere</i>	48
Glossario	pag. 49

Premessa

*Questo opuscolo è indirizzato alle persone affette da **linfoma di 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 termine 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 di costituire il sistema di trasporto nutritivo dell'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-

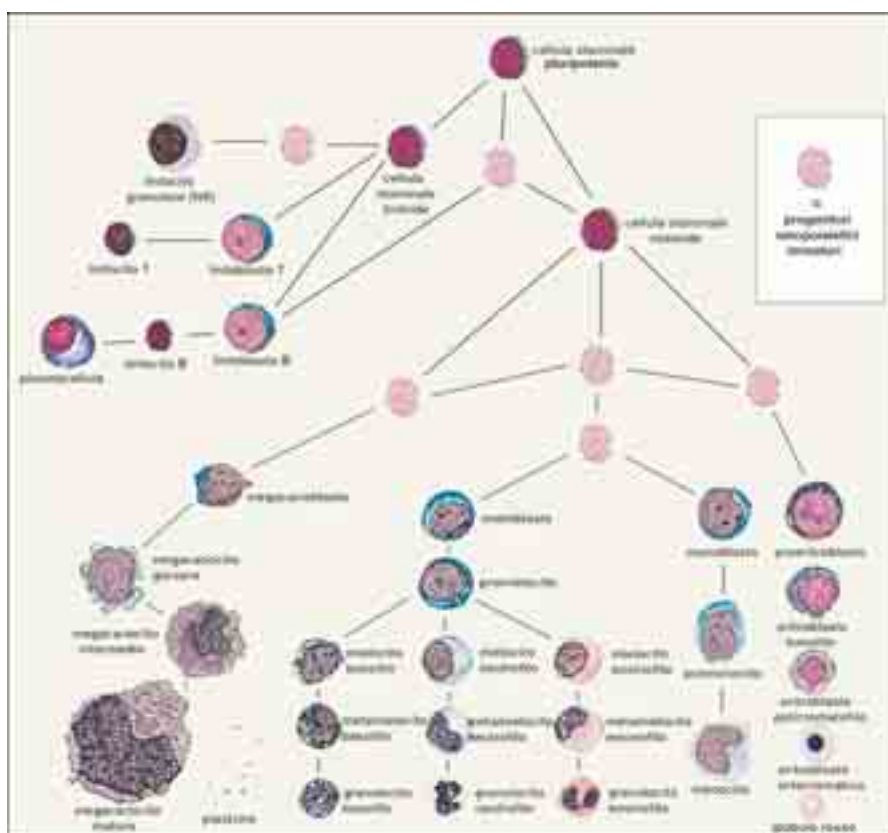
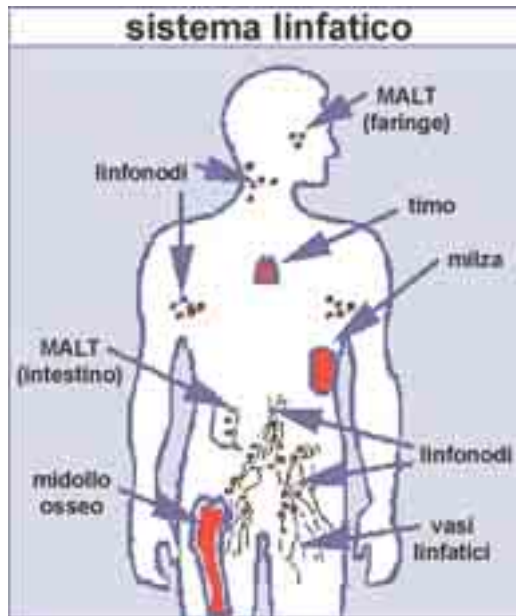


Fig. 1
Rappresentazione schematica della differenziazione e maturazione cellulare nel midollo osseo, dalla cellula staminale pluripotente alla cellula matura del sangue periferico.

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

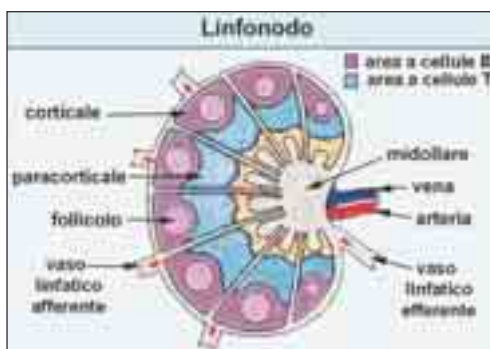


stro organismo ha bisogno di mantenere un nutrito esercito di cellule, indispensabile per i servizi di difesa e di riparazione. La vita media di molte cellule del sangue è infatti piuttosto breve e perciò esse devono essere continuamente rimpiazzate: nel sangue periferico i globuli rossi vivono quattro 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) 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 afferenti e dai linfonodi arriva al sangue attraverso il dotto toracico, un gros-


so 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 in-



sieme 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, le quali 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. I linfomi sono suddivisi in due grandi categorie:

1. Linfoma di Hodgkin: prende il nome dal medico che lo descrisse la prima volta nel 1832 e costituisce l'argomento di questo opuscolo.
2. Linfomi non Hodgkin: rappresentano circa l'ottantacinque per cento di tutti i linfomi e sono trattati in un apposito opuscolo di questa collana.

Linfoma di Hodgkin

Quali sono i sottotipi?

Le **cellule di Reed-Sternberg** costituiscono la componente neoplastica del linfoma di Hodgkin. Esse sono cellule molto grandi, facilmente riconoscibili al microscopio; in base al loro numero e ai caratteri del tessuto che le circonda, è possibile distinguere quattro principali sottotipi di linfoma di Hodgkin:

1. Sottotipo a **sclerosi nodulare**. È il più comune e costituisce almeno il 60% dei casi. Di solito colpisce i pazienti più giovani e i linfonodi coinvolti per primi sono quelli del mediastino (tessuto posto fra i polmoni, al centro del torace). Le cellule di Reed-Sternberg non sono numerose e sono circondate da molte cellule reattive che danno luogo a formazioni tondeggianti (noduli) separate da abbondante tessuto fibroso, simile a quello delle cicatrici.
2. Sottotipo a **cellularità mista**. Costituisce il 25% dei casi e interessa più spesso i pazienti anziani o quelli con preesistenti malattie del sistema immunitario come, ad esempio, l'AIDS. Le cellule di Reed-Sternberg sono circondate da cellule reattive ma, diversamente dal sottotipo precedente, queste ultime sono più abbondanti e manca il tessuto fibroso.
3. Sottotipo a **deplezione linfocitaria**. Costituisce il 5% dei casi ed interessa di solito pazienti in età avanzata. Le cellule di Reed-Sternberg sono numerose, quelle reattive sono co-

stituite da pochi linfociti (non neoplastici) e il tessuto fibroso è abbondante.

4. Sottotipo a **prevalenza linfocitaria**. Costituisce il 5% dei casi e interessa giovani adulti, spesso con completa assenza di sintomi. In esso mancano le cellule di Reed-Sternberg e sono presenti molti linfociti reattivi. Le cellule neoplastiche sono chiamate **cellule linfo-istiocitarie** ed hanno caratteristiche microscopiche diverse dalle cellule di Reed-Sternberg.

Che cosa non funziona?

Quando un linfocito B riconosce un antigene tramite le immunoglobuline fissate sulla sua membrana, si innesca una catena di eventi che porta alla formazione di un clone, produttore di immunoglobuline contro lo stesso antigene. Per prima cosa il linfocito B va a stabilirsi in un follicolo, situato nell'area corticale del linfonodo più vicino al luogo dell'incontro con l'antigene. Qui il linfocito inizia a proliferare e, contemporaneamente, avviene un altro importante fenomeno: le cellule figlie subiscono un certo numero di mutazioni nel gene che codifica per l'immunoglobulina. Ogni mutazione comporta una piccola variazione della struttura originale del DNA ed ha lo scopo di ricercare un miglior adattamento all'antigene. Il linfocito la cui immunoglobulina dimostra la maggior affinità per l'antigene, prolifera ed origina il clone definitivo da cui derivano le plasmacellule e i linfociti B memoria. Talvolta una mutazione causa l'inattività del gene, in quanto la variazione introdotta nel codice genetico è



tale da non consentire la sintesi dell'immunoglobulina completa.

Tutti i linfociti che hanno immunoglobuline dotate di insufficiente affinità per l'antigene o che hanno geni inattivi muoiono di morte programmata, attraverso un meccanismo controllato geneticamente. Ebbene, le cellule di Reed-Sternberg derivano da uno di questi linfociti B, portatore di una mutazione che ha reso inattivo il suo gene per l'immunoglobulina. Questo linfocito, per motivi ancora sconosciuti, invece di morire rimane vitale e prolifera, originando un clone di cellule di Reed-Sternberg.

In un linfonodo affetto da linfoma di Hodgkin, soltanto le cel-

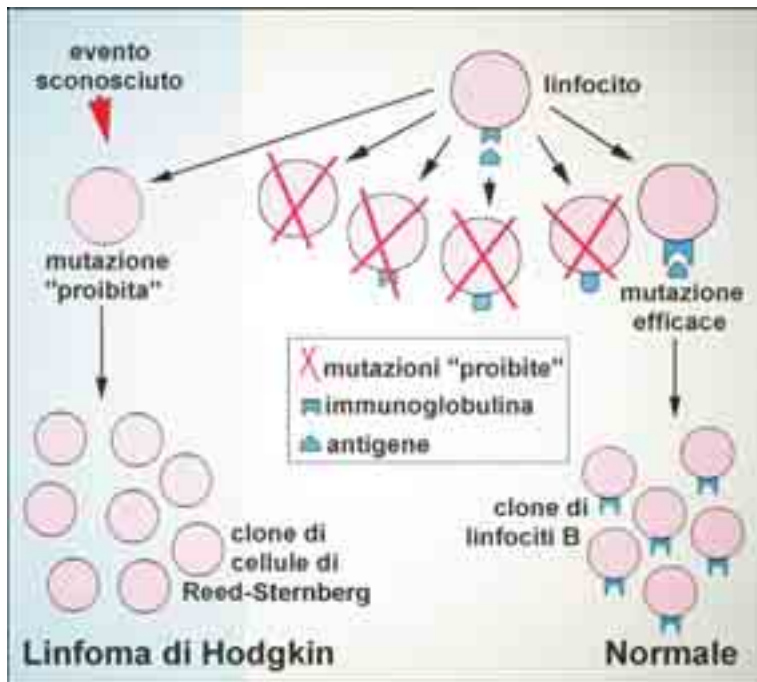




Fig. 4
Evoluzione dei linfociti B in condizioni normali e nel linfoma di Hodgkin.



lule di Reed-Sternberg sono neoplastiche; esse rappresentano una minima quota (1%), mentre il resto è costituito da cellule reattive quali linfociti, monociti, granulociti neutrofili e spesso anche granulociti eosinofili. Come possono così poche cellule causare i sintomi e i segni del linfoma di Hodgkin? Tutto si spiega con l'elevata produzione di almeno 12 citochine diverse da parte delle cellule di Reed-Sternberg, tra cui l'Interleuchina 1, l'Interleuchina 6 e il TNF ("Tumor Necrosis Factor") che rendono conto di gran parte dei sintomi del linfoma di Hodgkin. Inoltre i linfociti T, che costituiscono la popolazione preponderante nei linfonodi neoplastici, vengono attivati da queste citochine e a loro volta ne producono altre che stimolano le cellule di Reed-Sternberg ad un'ulteriore secrezione. La varietà di citochine prodotte spiega anche le differenze fra i sottotipi di linfoma. La presenza di molti granulociti eosinofili nel sottotipo a cellularità mista è dovuta all'abbondante secrezione di Interleuchina 5, la presenza di molto tessuto fibroso nella variante a sclerosi nodulare è dovuta alla prevalente secrezione di TGF beta ("Transforming Growth Factor beta") e la linfocitopenia della variante a deplezione linfocitaria si deve all'azione combinata del TNF e del TGF beta.

Anche le cellule linfo-istiocitarie del linfoma di Hodgkin a prevalenza linfocitaria derivano da un linfocito B che ha incontrato l'antigene, ma i loro geni per l'immunoglobulina non sono così difettosi come nelle cellule di Reed-Sternberg; inoltre le cellule linfo-istiocitarie non producono quantità apprezzabili di citochine. Queste differenze, unite al fatto che il linfoma di Hodgkin a prevalenza linfocitaria è asintomatico e progredisce lentamente, lo rendono molto diverso dalla forma classica, tanto che alcuni studiosi hanno proposto di classificarlo tra i linfomi non Hodgkin.

Quali sono le cause?

Nel 5% dei casi di linfoma di Hodgkin esiste una **familiarità**, per cui più membri di una stessa famiglia sono colpiti dalla malattia. Il fratello di un paziente ha una probabilità di ammalarsi triplicata rispetto al resto della popolazione. Ciò non significa che il linfoma sia una malattia ereditaria trasmissibile da padre in figlio; non è neppure chiaro se tale riscontro sia dovuto a fattori genetici, a infezioni trasmesse attraverso gli stretti contatti o ad eventuali influenze ambientali. Sembra che le **infezioni** possano giocare un ruolo importante nell'insorgenza della neoplasia. I primi sospetti riguardano il virus di Epstein-Barr, responsabile di una malattia piuttosto banale chiamata mononucleosi infettiva. Spesso non c'è neppure una malattia vera e propria e le persone contraggono l'infezione senza saperlo (infezione inapparente) tanto che la maggior parte degli adulti possiede anticorpi come unica testimonianza dell'incontro con il virus. In circa la metà dei pazienti con linfoma di Hodgkin le cellule di Reed-Sternberg contengono piccole quantità del virus di Epstein-Barr ma finora non è emersa alcuna prova che dimostri una sua responsabilità. Anche a questo riguardo il linfoma di Hodgkin a prevalenza linfocitaria è diverso dagli altri sottotipi: infatti, in esso non si trova mai il virus di Epstein-Barr.

Pazienti affetti da **malattie del sistema immunitario** congenite (agammaglobulinemia, immunodeficienza comune variabile, ecc.) o acquisite (AIDS) hanno un aumentato rischio di linfoma, sia Hodgkin sia non Hodgkin.

Anche **fattori geografico-ambientali** sembrano avere un ruolo



lo nel predisporre all'insorgenza di questa neoplasia: l'incidenza è più alta nelle nazioni industrializzate ed è molto bassa nelle isole del Pacifico e nel Sud-Est asiatico.

In definitiva, nonostante vi siano alcuni indizi relativi a possibili situazioni predisponenti, la causa del linfoma di Hodgkin, come per la maggior parte delle altre neoplasie, rimane tuttora sconosciuta.

Quante sono le persone colpite?

Circa 2,5 persone ogni 100.000 si ammalano ogni anno (oltre 1500 nuovi casi ogni anno in Italia). Vi sono due picchi di incidenza: il primo fra 15 e 30 anni e il secondo dopo



i 55 anni; ma il linfoma di Hodgkin, pur essendo molto raro prima dei 5 anni, può interessare tutte le fasce d'età.

Fino a trent'anni fa la malattia era più frequente nei maschi rispetto alle femmine, con un rapporto di 1,5 a 1. Negli ultimi anni la differenza si va rapidamente annullando a causa dell'incremento della variante a sclerosi nodulare nelle giovani donne. Una possibile spiegazione di questo fenomeno è che la gravidanza possa costituire un fattore protettivo nei confronti di questo specifico sottotipo: oggi, la tendenza ad aspettare di più prima di avere un figlio potrebbe esporre le donne ad un maggior rischio.

Come si presenta la malattia?

Generalmente, il primo segno di un linfoma di Hodgkin è **l'ingrossamento di uno o più linfonodi** in una sede al di sopra

del diaframma. Le sedi più comuni sono il collo, le ascelle e il torace (mediastino). Soltanto il 15% circa dei casi si manifesta con localizzazioni poste esclusivamente sotto il diaframma (linfonodi addominali o inguinali).

A volte, specialmente per le localizzazioni al mediastino, la massa linfomatosa è di grosse dimensioni e può superare i 10 centimetri di diametro o un terzo del diametro massimo del torace; in questi casi il linfoma si definisce “**bulky**” (voluminoso). Se i linfonodi interessati si trovano in sedi profonde, come il torace o l’addome, non possono essere individuati durante la visita medica e il loro coinvolgimento è svelato solo con una radiografia o una TAC. In tal caso i pazienti possono presentare sintomi aspecifici come, ad esempio, tosse per una localizzazione toracica o gonfiore e dolore al ventre per una localizzazione addominale.

Negli stadi avanzati anche la milza e il fegato possono essere ingrossati in quanto interessati dal linfoma.

Oltre ai sintomi legati alla particolare localizzazione del linfoma, circa il 20% dei pazienti può avere **manifestazioni sistemiche**, ossia sintomi che interessano tutto l’organismo. Questi sono costituiti da eccessiva sudorazione notturna, perdita di peso, febbre (spesso intermittente), prurito e stanchezza ingiustificata. Svitati altri sintomi e segni possono essere presenti in pazienti con malattia in stadio avanzato. Così, in caso di interessamento midollare, l’emocromo segnala la comparsa di anemia e/o leucopenia e/o piastrinopenia. L’ittero può essere collegato a dei linfonodi ingrossati che impediscono il deflusso della bile dal fegato. La perdita di forza muscolare in un arto può derivare dalla compressione dei nervi corrispondenti, esercitata da uno o più linfonodi. Infine, un gonfiore localizzato alla faccia, al collo e alle braccia è dovuto alla compressione del-

la vena che porta al cuore il sangue di questi distretti (vena cava superiore).

Comunque, più della metà dei pazienti si rivolge al medico senza alcun sintomo, denunciando semplicemente il gonfiore di una sede linfonodale superficiale (i linfonodi del linfoma non sono dolenti, anche se talvolta può comparire dolore dopo abbondante assunzione di bevande alcoliche).

A causa della malattia, che compromette più o meno gravemente le funzioni del sistema immunitario, i pazienti con linfoma sono maggiormente soggetti 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 quelle affette 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 il linfoma di Hodgkin dagli altri linfomi e per identificare correttamente il sottotipo.

Soltanto di rado si deve ricorrere a procedure più complesse per eseguire il prelievo di un campione di linfonodo (ad esempio la laparoscopia in caso di localizzazione esclusivamente addominale).

La TAC, la RMN (Risonanza Magnetica Nucleare) e la scintigrafia con Gallio 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 (per esempio il lato destro del collo).
- **Stadio II:** indica l'interessamento di due o più regioni linfonodali dalla stessa parte del diaframma (per esempio collo e ascella).
- **Stadio III:** indica l'interessamento di regioni linfonodali situate sia sotto sia sopra il diaframma (per esempio collo e inguine).
- **Stadio IV:** indica la diffusione del linfoma attraverso il circolo sanguigno al midollo osseo e/o ad organi estranei al sistema linfatico come fegato, polmoni, intestino, ecc.

È importante che la stadiazione sia molto accurata poiché la terapia varia secondo lo stadio della malattia.

Come evolve la malattia?

Il linfoma di Hodgkin progredisce generalmente in modo ordinato: da un linfonodo a quello contiguo e da una regione linfonodale a quella più vicina, ad esempio dalla regione sopra la clavicola al collo e all'ascella. Dalla regione di origine la malattia si diffonde verso il basso e, quando si spinge ol-





tre il diaframma, interessa prima la milza e poi i linfonodi addominali; di solito il fegato e il midollo osseo sono interessati molto tardivamente. La progressione può essere lenta (specialmente nei pazienti più giovani con il sottotipo a prevalenza linfocitaria) oppure molto rapida ed aggressiva (soprattutto negli anziani con i sottotipi a cellularità mista o a deplezione linfocitaria).

È stata individuata una serie di **fattori prognostici**, la cui presenza fa prevedere un andamento più aggressivo della malattia; i più importanti sono indicati di seguito.

- **Sintomi sistemici:** vengono considerati la perdita di peso, la febbre e l'eccessiva sudorazione notturna. Gli stadi da I a IV sono ulteriormente suddivisi in A (assenza di sintomi sistemici) e B (presenza di sintomi sistemici). Uno stadio IIB ha maggiori probabilità di ricaduta di uno stadio IIA.
- **Massa "bulky":** quando un linfoma, anche se in stadio precoce (I o II) si presenta con una grossa massa, tende più frequentemente a ricadere dopo terapia e perciò richiede un trattamento più aggressivo.
- **Sottotipo istologico:** in particolari circostanze un linfoma a cellularità mista in stadio precoce richiede un trattamento più esteso di un linfoma a lenta crescita come quello a prevalenza linfocitaria.
- Altri fattori prognostici negativi sono costituiti dall'**età** sopra i cinquant'anni, dal **sexo** maschile, da uno **stadio IV** all'esordio, dall'**anemia**, da un elevato numero di **globuli bianchi**, dall'aumento della **VES** (velocità con cui sedimentano i globuli rossi), dal riscontro di bassi livelli di **Albumina** o di elevati livelli di **Lattico-Deidrogenasi** (queste ultime due sono proteine del plasma).

Nei linfomi di Hodgkin in stadio precoce, la scelta della terapia

di prima linea è fortemente influenzata dalla presenza di sintomi sistemici o di una massa bulky. Gli altri fattori sono particolarmente importanti per i linfomi in stadio avanzato.

Quali sono i trattamenti disponibili?

L'obiettivo della terapia è eliminare il maggior numero possibile di cellule neoplastiche per indurre la **remissione completa**, cioè la scomparsa della malattia. Più spesso che in altre neoplasie, nel linfoma di




Hodgkin il raggiungimento di questo obiettivo si accompagna alla guarigione definitiva. Talvolta, dopo un periodo variabile di remissione completa, la malattia può 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 delle cellule di Reed-Sternberg residue, 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.

Radioterapia

Le cellule di Reed-Sternberg sono molto sensibili agli effetti dannosi delle radiazioni ma è importante che tutte ne ricevano un'adeguata dose per sfruttare appieno l'effetto terapeutico. Purtroppo non è possibile colpire le cellule del lin-



foma senza arrecare danno a quelle normali dei tessuti circostanti. Come sarà illustrato più avanti, gli effetti indesiderati tardivi della radioterapia sono più seri e numerosi di quelli della chemioterapia; per questo motivo la radioterapia non viene più usata da sola negli stadi precoci ma, a dosi molto ridotte, è associata alla chemioterapia.

Chemioterapia

I farmaci chemioterapici hanno in comune la proprietà di inibire il complicato processo della proliferazione cellulare; ognuno di essi agisce con meccanismi diversi ed è diretto contro una specifica fase del processo. Proprio per contrastare con maggior efficacia l'anomala attività proliferativa delle cellule di Reed-Sternberg 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 schemi che prevedono una precisa sequenza temporale per la somministrazione di ciascun farmaco e la ripetizione ciclica di un numero variabile di questi schemi.

I protocolli più comuni per la terapia di prima linea sono l'**ABVD** (Doxorubicina, Bleomicina, Vinblastina e Dacarbazina) e lo **Stanford V** (sette farmaci costituiti da Mecloretamina, Doxorubicina, Vinblastina, Vincristina, Bleomicina, Etoposide e Prednisone).

In molti Centri vengono usati anche altri protocolli, nel tentativo di migliorare i risultati che si possono ottenere con l'ABVD; i più noti sono il **VBM** (Vinblastina, Bleomicina, Metotrexate) e il **BEACOPP** (Bleomicina, Etoposide, Doxorubicina, Ciclofosfamida, Vincristina, Procarbazina, Prednisone). Per i pazienti ricaduti dopo una terapia di prima linea o che

rispondono in maniera insoddisfacente, sono stati ideati dei protocolli alternativi, spesso usati in combinazione con il trapianto di midollo: appartengono a questa categoria il **CBV** (Ciclofosfamide, Carmustina, Etoposide), il **mini-BEAM** (Carmustina, Etoposide, Citarabina, Melfalan) e l'**ASHAP** (Doxorubicina, Metilprednisolone, Citarabina ad alte dosi, Cisplatino).

I pazienti che non rispondono alla terapia iniziale o che ricadono entro il primo anno, hanno minori possibilità di ottenere risultati con la terapia convenzionale; per essi si impone una terapia più aggressiva, come il trapianto di midollo.

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 citoafesi 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'**allogtrapianto** (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 tra fratelli si realizza con una probabilità del 25%, ma è un'evenienza assai rara fra altri parenti e fra persone non apparentate. Quando 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'allogtrapianto 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 rigettarlo, 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.

Questo approccio terapeutico è indicato soltanto per rari pazienti con linfoma di Hodgkin ricaduto o refrattario dai quali, a causa delle precedenti terapie, non si riesce a raccogliere un numero sufficiente di cellule staminali per eseguire un autotrapianto.

Il **minitrapianto** è un allotrapianto, effettuato dopo una chemio/radioterapia più leggera dell'usuale, 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. Il minitrapianto comporta una mortalità molto ridotta rispetto all'allograpianto convenzionale; essendo una terapia recente, non si conoscono ancora i risultati a lungo termine nei rari casi di linfoma di Hodgkin che abbisognano di un trattamento così intensivo.

L'**autotrapianto** ha la funzione generale, valida non solo per il linfoma, di permettere l'uso di chemio/radioterapia ad alte

dosi, molto aggressiva 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 il midollo e il sangue periferico di pazienti con linfoma contengono cellule staminali normali, queste possono essere

prelevate e conservate in congelatore fino al momento del-





l'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 dovute alla 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'intera procedura possono essere schematizzate come segue:

1. Iniziale chemioterapia con DHAP (Desametazone, Citarabina ad alte dosi, Cisplatino) o protocolli alternativi per ridurre la massa neoplastica.
2. Raccolta e conservazione delle cellule staminali da sangue periferico, rilasciate dal midollo tramite stimolazione con G-CSF.
3. Somministrazione di chemioterapia ad alte dosi (BEAM od altri protocolli), 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.

Ora vedremo più in dettaglio in quali situazioni trovano indicazione le alternative terapeutiche sopra indicate.

Stadi precoci (IA e IIA non bulky)


Fino a pochi anni fa era praticata soltanto la radioterapia. Nelle localizzazioni sopra il diaframma venivano irradiati il

mediastino, il collo e la radice degli arti oppure, in presenza di alcuni indicatori prognostici negativi, si estendeva il campo di irradiazione all'addome. Se il linfoma era localizzato sotto il diaframma si procedeva all'irradiazione dell'addome e della pelvi ma si comprendevano anche il mediastino, il collo e la radice degli arti quando c'erano degli indicatori prognostici negativi. Gli organi non linfoidi (polmoni, fegato, tiroide, ecc.) venivano schermati per minimizzare gli effetti dannosi delle radiazioni.

Oggi la terapia di scelta è costituita da una breve chemioterapia, più spesso quattro cicli di ABVD, seguita da radioterapia limitata alle stazioni linfonodali primitivamente coinvolte. Rispetto alla radioterapia, la radio/chemioterapia combinata consente di ottenere un maggior numero di risposte positive con una minor tossicità a lungo termine. Esistono rarissime situazioni in cui la radioterapia da sola è ancora raccomandata. Esse riguardano il linfoma a prevalenza linfocitaria in stadio IA localizzato ad un linfonodo posto nella parte alta del collo e il linfoma a sclerosi nodulare in stadio IA del mediastino anteriore. In questi casi, dopo un'accurata stadiazione volta ad escludere con sicurezza altre localizzazioni, è ritenuta sufficiente una radioterapia limitata alla sede coinvolta. Oltre 90% dei pazienti in stadio IA o IIA guarisce con la terapia di prima linea. In coloro che ricadono è possibile ottenere una nuova remissione completa con un protocollo chemioterapico di seconda linea.

Stadi avanzati


I linfomi in stadio III e IV, quelli con massa bulky e tutti quelli con sintomi B (sistemici) richiedono un trattamento chemioterapico (ABVD, Stanford V) più prolungato rispet-



to agli stadi precoci (sei-otto cicli di ABVD invece di quattro), generalmente seguiti da una breve radioterapia sulle masse bulky o su eventuali masse residue.

Mancate risposte e ricadute

Il 70% degli stadi avanzati guarisce con la terapia di prima linea. I restanti pazienti non rispondono alla terapia iniziale oppure ricadono dopo un periodo variabile. Chi non risponde alla terapia di prima linea ha generalmente poche probabilità di ottenere una remissione con protocolli chemioterapici alternativi. Chi ricade dopo più di un anno ha ancora ottime probabilità (80%) di ottenere una remissione completa con un protocollo chemioterapico di seconda linea, mentre le stesse probabilità si riducono a 20% per i ricaduti entro l'anno.



I pazienti che non rispondono alla terapia di prima linea o che ricadono entro l'anno sono pertanto candidati a forme di terapia più aggressive; la maggior parte di essi può essere identificata precocemente mediante una rivalutazione completa della malattia eseguita a metà del periodo di chemioterapia iniziale (4 cicli di ABVD).

I pazienti che alla rivalutazione mostrano scomparsa delle lesioni o una riduzione del loro diametro superiore a 50% hanno la prognosi migliore e completano la chemioterapia di prima linea. Alla fine, quelli che avevano una massa bulky alla diagnosi e quelli che mostrano eventuali piccole lesioni residue, vengono sottoposti a radioterapia localizzata. Con questa strategia terapeutica si evitano molte ricadute precoci.

Invece, i pazienti che alla rivalutazione presentano una riduzione del diametro delle lesioni preesistenti inferiore al

50%, quelli che mostrano la progressione di una o più lesioni e quelli in cui persistono sintomi sistemici o alterazioni dei dati di laboratorio (LDH e VES), sono considerati ad alto rischio di ricaduta. Per essi, compatibilmente con l'età e le condizioni generali, è indicato l'autotrapianto di midollo.

Il linfoma di Hodgkin in gravidanza

Poiché il linfoma di Hodgkin ha un picco d'incidenza nei giovani adulti, può accadere, sia pur raramente, che venga diagnosticato ad una donna in gravidanza. La terapia deve essere individualizzata considerando il desiderio della madre oltre che l'estensione della malattia alla diagnosi e il periodo della gravidanza.

Sfortunatamente, nei primi mesi l'aborto può costituire la scelta più prudente, per quanto difficile e dolorosa. La somministrazione di farmaci chemioterapici alla gestante durante il primo trimestre è troppo pericolosa per il rischio di malformazioni fetali.

Se la malattia è diagnosticata nella seconda metà della gravidanza, è a volte possibile posticipare la terapia fino al parto, indotto artificialmente appena il feto è maturo. Nei casi in cui l'inizio della chemioterapia è inderogabile, la Vinblastina è il farmaco di scelta poiché il suo uso si è dimostrato sufficientemente sicuro durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza.

Anche il Prednisone può essere usato con successo nell'ultimo periodo, sia per il suo effetto terapeutico, sia perché accelera il raggiungimento della maturità polmonare nel feto.

A volte, specie in caso di grosse masse del mediastino che

ostacolano la normale attività respiratoria, può essere considerata la possibilità di una radioterapia locale, con protezione del feto mediante accurate schermature.

Considerazioni riassuntive sulla terapia

A differenza di molte altre neoplasie, il linfoma di Hodgkin è potenzialmente curabile anche negli stadi avanzati. Con una terapia adeguata, 75-80% dei pazienti ottiene una guarigione definitiva. Tale percentuale raggiunge oltre il 90% se si considerano solo gli stadi iniziali e si abbassa a 70% se si considerano solo gli stadi avanzati.

Pazienti che alla diagnosi presentano più fattori prognostici negativi contemporaneamente, hanno poche probabilità di risposta positiva alla chemioterapia convenzionale e per essi sono in corso degli studi volti a valutare l'efficacia della chemioterapia ad alte dosi con autotrapianto come prima linea di terapia.

In considerazione dell'elevato rischio di mortalità connesso all'allograpianto, il ricorso a questa terapia è confinato a pazienti giovani in cui non si riesce a raccogliere un numero sufficiente di cellule staminali per l'autotrapianto. Tale evenienza è spesso dovuta ad un danno midollare causato dai numerosi trattamenti chemioterapici precedenti. Proprio per evitare inutile tossicità a pazienti comunque destinati a non rispondere o a ricadere entro breve termine dalla chemioterapia, oggi si tende ad avviarli precocemente all'autotrapianto.

Infine, coloro che ricadono tardivamente dopo la terapia di prima linea possono avvalersi sia di un protocollo di chemioterapia alternativo, sia dell'autotrapianto di midollo; la scelta dipende dall'età e dalle condizioni generali oltre che dalle preferenze individuali dei pazienti debitamente informati.

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 peli, 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 **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 trattamento essi ricresceranno entro alcuni mesi. Durante tutto il periodo della radioterapia il paziente può avvertire un'insolita stanchezza.

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 viene prevenuta 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 i protocolli più aggressivi. Alcuni farmaci usati in varie associazioni per la terapia del linfoma di Hodgkin 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 Ciclofosfamide e la Bleomicina possono causare 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 dell'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.



La probabilità di comparsa degli effetti collaterali dipende comunque 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. 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 **Desametasone**, chiamati anche cortisonici perché simili ad un ormone detto Corticosterone, hanno effetti collaterali comuni. Essi 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 del linfoma di Hodgkin la loro somministrazione si protrae per brevi periodi e, generalmente, non è causa di importanti effetti collaterali. Terapie 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 antidiabetici. 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 aumento dell'appetito e una sensazione di maggior benessere ed energia.

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 famigliari, alle infermiere e allo psicologo.

A parità di efficacia, l'ABVD è il protocollo che comporta una minor tossicità a breve e lungo termine; esso non necessita del ricovero ed è



e eseguito in Day Hospital. Alcuni farmaci vengono somministrati per via endovenosa ed altri per bocca. Il protocollo prevede la concentrazione della terapia nei primi giorni di ogni ciclo e un ampio intervallo libero per consentire la ripresa di una normale attività midollare. Eventuali effetti collaterali a breve termine 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. Alcuni pazienti 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 tra-

pianto 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. Rispetto all'allo-trapianto, 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. In tal caso il paziente deve avere un domicilio nelle vicinanze del Centro trapianti, dove dovrà recarsi quotidianamente per la terapia e/o i controlli. Alcuni Centri dispongono di appartamenti da assegnare temporaneamente 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. 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 della chemioterapia che possono impedire od ostacolare a lungo il recupero di una buona qualità di vita.

Uno di questi è la sterilità, conseguenza della chemio/radioterapia che precede il trapianto ma, meno frequentemente, anche di taluni protocolli di chemioterapia convenzionale e della radioterapia.


La terapia inibisce 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 frigidezza.

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 chemio/radioterapia possono presentare un arresto dei cicli mestruali; mentre dopo qualche tempo le pazienti con meno di 25 anni possono tornare ad avere cicli spontanei, 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.

Un'altra grave conseguenza a lungo termine della terapia del linfoma di Hodgkin è un sensibile aumento del rischio di insorgenza di altre neoplasie che si osserva nei pazienti guariti.

Tali neoplasie sono secondarie alla sola radioterapia o chemioterapia, ma soprattutto alla combinazione delle due modalità; esse insorgono dopo 15-20 anni dalla terapia e interessano soprattutto la mammella, la tiroide, l'apparato gastrointestinale, i polmoni e i bronchi. Anche il rischio di leucemie e linfomi non Hodgkin è aumentato, specialmente nei pazienti sottoposti a chemioterapia con protocolli ormai abbandonati

che comprendevano farmaci quali la Mecloretamina e la Procarbazina.

In conclusione, la maggior parte dei pazienti può aspettarsi il recupero di una qualità di vita normale dopo un periodo di chemio/radioterapia relativamente breve, con effetti collaterali a breve e a lungo termine abbastanza contenuti.

Anche molti dei pazienti che ricadono dopo la terapia di prima linea hanno ancora buone probabilità di ottenere la guarigione con l'autotrapianto, anche se dovranno pagare un prezzo più alto in termini di impegno terapeutico e di effetti indesiderati, soprattutto per quanto riguarda la fertilità.


I pochi pazienti primitivamente resistenti a diverse linee di chemioterapia possono giovare dell'allotrapianto; questo approccio terapeutico è però gravato da un non trascurabile rischio di mortalità legato alla procedura e da una cattiva qualità di vita sia nel primo anno sia, in alcuni casi, negli anni successivi. Il minitrapianto potrebbe rivelarsi la terapia idonea per questi pazienti, purtroppo bisognerà aspettare ancora qualche anno per sapere se i risultati lusinghieri delle sperimentazioni in corso si mantengono nel tempo.

Quali saranno i trattamenti del prossimo futuro?

Fra le neoplasie ematologiche, il linfoma di Hodgkin rappresenta da tempo uno dei maggiori successi terapeutici.

Fino agli anni '70, il protocollo MOPP (Mecloretamina, Vincristina, Procarbazina e Prednisone) ha costituito la terapia di elezione per i pazienti con morbo di Hodgkin in stadio avanzato.





In seguito è stato ideato l'ABVD, un protocollo altrettanto efficace che per molti anni è stato usato in alternativa al MOPP o in uno schema di terapia alternata MOPP/ABVD. Più recentemente, l'osservazione di importanti effetti indesiderati a lungo termine, come leucemie secondarie e sterilità, ha avviato una serie di indagini volte ad identificare protocolli meno tossici. Un confronto fra MOPP e ABVD ha dimostrato la netta superiorità di quest'ultimo, non per possibilità di ottenere remissioni complete, quanto per minor incidenza di effetti indesiderati a lungo termine.

Contemporaneamente sono stati progettati protocolli più intensivi (Stanford V, BEACOPP, ecc.) con l'intento di aumentare ulteriormente l'efficacia terapeutica dell'ABVD. Nonostante lievi miglioramenti in termini di remissioni complete, i pazienti pagano il prezzo di una maggior tossicità a breve e medio termine, soprattutto infezioni e infertilità. Inoltre, è ancora presto per valutare l'effetto di questi nuovi protocolli sull'incidenza delle neoplasie secondarie; a tempo debito essi dovranno essere confrontati con quella che oggi è considerata la terapia di riferimento: 6-8 cicli di ABVD seguiti da radioterapia sulle lesioni bulky o sulle eventuali lesioni residue.

Anche la terapia dei linfomi di Hodgkin in stadio precoce ha subito notevoli cambiamenti negli ultimi anni. In considerazione dell'elevata tossicità di una radioterapia estesa, oggi il trattamento di scelta consiste in quattro cicli di ABVD seguiti da una radioterapia limitata esclusivamente alle sedi coinvolte.

Nel campo della chemioterapia tradizionale gli sforzi del futuro dovranno quindi essere orientati verso l'individuazione di protocolli terapeutici altrettanto efficaci ma meno tossici di quelli attualmente in uso.

Per i linfomi in stadio precoce andranno indagate combinazio-

ni di farmaci chemioterapici alternativi all'ABVD, nonché la possibilità di ridurre il numero dei cicli di chemioterapia e diminuire od eliminare la radioterapia.

Per i linfomi in stadio avanzato, qualsiasi strategia terapeutica intensiva, con un costo più elevato dell'ABVD in termini di tossicità a breve e lungo termine, dovrà essere riservata soltanto ai pazienti con fattori prognostici negativi; perciò sarà necessario intensificare gli sforzi per ottenere **informazioni prognostiche** più precise e precoci.


L'esito insoddisfacente delle cure, autotrapianto compreso, in quella piccola percentuale di pazienti che progredisce durante la terapia di prima linea, impone la ricerca di nuove strategie, basate su farmaci chemioterapici alternativi, anticorpi monoclonali, radioimmunoterapia e minitrapianto, da soli o variamente combinati tra loro.

Un farmaco promettente è la **Vinorelbina**, analogo della Vincristina e della Vinblastina; esso ha infatti dimostrato una buona attività negli studi preliminari, anche nei casi resistenti ai suoi analoghi.

L'efficacia dell'**Idarubicina**, farmaco chemioterapico analogo alla Doxorubicina, è attualmente allo studio in regimi di chemioterapia combinata per il linfoma di Hodgkin ricaduto o refrattario.

La **Gemcitabina** ha fornito risultati promettenti in pazienti resistenti a numerose linee di chemioterapia, sia da sola sia in combinazione con altri chemioterapici.

Un approccio terapeutico attualmente in sperimentazione prevede l'uso di **linfociti T citotossici** in grado di riconoscere un antigene del virus di Epstein-Barr, presente sulle cellule di Reed-Sternberg di molti pazienti con linfoma di Hodgkin. Questi linfociti sono prelevati dal sangue, indotti a proliferare in labora-



torio con opportune stimolazioni e nuovamente restituiti al paziente per via endovenosa. Il risultato che ci si aspetta di ottenere è l'uccisione delle cellule di Reed-Sternberg infettate dal virus.

Un'altra terapia sperimentale sfrutta gli **anticorpi monoclonali**. Con complicate tecniche di ingegneria genetica sono stati prodotti degli anticorpi ibridi, metà di topo e metà umani. La porzione di topo è capace di riconoscere e legarsi specificamente ad un antigene, chiamato CD25, presente sulle cellule di Reed-Sternberg. 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 si lega alle cellule di Reed-Sternberg, ricche di antigene CD25, inducendone l'eliminazione da parte del sistema immunitario. Un altro anticorpo monoclonale recentemente introdotto nella sperimentazione clinica è addirittura specifico per due antigeni diversi, il CD30, presente sulla superficie delle cellule di Reed-Sternberg e il CD16, presente sulla superficie dei linfociti Natural Killer (NK). Questa strategia, tendente a favorire la naturale attività dei linfociti NK contro le cellule neoplastiche, si è dimostrata promettente in alcuni studi preliminari.

Inoltre, l'anticorpo monoclonale anti CD25 è stato coniugato con l'isotopo radioattivo Ittrio 90, permettendo la cosiddetta **radioimmunoterapia** che, rispetto alla radioterapia convenzionale, offre il vantaggio di colpire in maniera più mirata le cel-

lule del linfoma di Hodgkin. Infatti questi anticorpi si legano alle cellule di Reed-Sternberg e le radiazioni emesse dall'isotopo sono attive solo a breve distanza, permettendo un effetto terapeutico abbastanza selettivo. Essi sono più efficaci dell'anticorpo monoclonale non radioattivo, specie nei linfomi con grosse masse neoplastiche.

Le **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 Reed-Sternberg. 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.

Per concludere

In queste pagine abbiamo tentato di fornire una descrizione degli eventi caratteristici del linfoma di Hodgkin. Nonostante ciò rimane certamente una serie di domande cui non abbia-

mo 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 questa malattia senza aver compreso bene in che cosa consiste e perché ci si comporta in un certo modo per il suo 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 "caro-



ta" 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 antiproliferative e/o differenziative e/o tossiche dirette contro le 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.



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.

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.

Un gene è costituito da una lunga sequenza di triplette nucleotidiche e ad ogni gene corrisponde una proteina.

Il DNA umano contiene parecchie decine di migliaia di geni diversi, ognuno presente in due copie, una di origine materna e l'altra di origine paterna.


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 disponibile 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. Il G-CSF è anche in grado di stimolare il rilascio nel sangue periferico di cellule staminali midollari che si possono raccogliere con particolari tecniche ed usare sia per l'autotrapianto sia per l'allograpianto.



Gene: segmento di DNA che contiene l'informazione in codice per la sintesi di una proteina. Il DNA è contenuto nei cromosomi, presenti nel nucleo di ogni cellula in numero costante e caratteristico per ogni specie, animale o vegetale. L'Uomo possiede 22 coppie di cromosomi (definiti con numeri arabi da 1 a 22) più una coppia di cromosomi, chiamati "sessuali", diversi fra loro nel maschio (XY) e uguali nella femmina (XX). Nel DNA di un individuo vi sono due copie di ciascun gene: una si trova nel cromosoma ereditato dalla madre ed una in quello ereditato dal padre.

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 (da "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.

Interleuchina 1: citochina che ha la funzione di favorire la reazione infiammatoria in risposta alle infezioni; nel linfoma di Hodgkin è la principale responsabile della febbre e della presenza di numerosi linfociti T fra le cellule reattive.


Interleuchina 5: citochina che ha la funzione di attivare la produzione e l'attività dei granulociti eosinofili; ad essa si deve l'abbondanza di granulociti eosinofili fra le cellule reattive del linfoma di Hodgkin.



Interleuchina 6: citochina che favorisce la differenziazione e la crescita dei linfociti B e, in sinergia con l'Interleuchina 1 e il TNF, l'attivazione dei linfociti T.

Ittero: colorazione giallastra della pelle, dovuta all'aumento nel sangue di una sostanza, chiamata bilirubina, che deriva a sua volta dall'emoglobina. La bilirubina viene eliminata normalmente dal fegato con la bile; un'ostruzione delle vie biliari, che veicolano la bile dal fegato all'intestino, comporta l'accumulo della bilirubina nel sangue e quindi l'ittero.

Laparoscopia: indagine eseguita con uno strumento chirurgico chiamato laparoscopio. Attraverso una piccola incisione dell'addome s'introduce nella cavità addominale l'estremità del laparoscopio, munita di appositi strumenti chirurgici e di un sistema ottico collegato ad una telecamera. Le immagini della telecamera guidano l'operatore nella ricerca della lesione e nella raccolta di un campione per l'esame istologico.



Mucose: sono costituite dallo strato di cellule che riveste le pareti di orifizi 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 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 sper-

matozoi) 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.).

Scintigrafia: si tratta di una tecnica di indagine che sfrutta l'accumulo preferenziale di un isotopo radioattivo in particolari organi o tessuti; dopo un po' di tempo dall'iniezione endovenosa, la presenza dell'isotopo è rivelata tramite una speciale radiografia. Il Gallio 67 è l'isotopo preferito per la stadiazione dei linfomi, poiché permette una buona visualizzazione delle lesioni.

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

TGF beta: citochina la cui principale funzione è l'attivazione dei fibroblasti, le cellule che producono il tessuto fibroso.

TNF: citochina che, insieme con l'Interleuchina 1 e l'Interleuchina 6, stimola la risposta dei linfociti T agli antigeni estranei; inoltre aumenta la produzione di altre citochine da parte di numerose cellule del sistema immunitario (ad esempio Interleuchina 2 dai linfociti T).



Stampato a cura dell'Associazione Nuovi Traguardi • Settembre 2001