

Linfoma mantellare

La terapia del linfoma mantellare è oggi molto più efficace che in passato. I progressi si basano sulla recente introduzione di nuove modalità di cura quali: **anticorpi monoclonali, immuno-chemioterapia, farmaci ad alte dosi ed autotrapianto di cellule staminali**. Queste terapie hanno migliorato sostanzialmente la storia naturale del linfoma mantellare consentendo un buon controllo della malattia.

Questo articolo intende illustrare in modo semplice le basi su cui si fonda una terapia di successo per il linfoma mantellare.

Cos'è il linfoma mantellare e da dove deriva

Il linfoma mantellare costituisce il 6-8 % dei linfomi non-Hodgkin. Deriva dall'espansione neoplastica di una piccola popolazione di cellule B del mantello dei follicoli linfatici.

Il linfoma mantellare è caratteristicamente CD5+ e negativo per il CD23: tale negatività lo distingue dal linfoma linfocitico e dalla leucemia linfatica cronica (che sono CD5+ e CD23+). L'età mediana alla diagnosi è 62 anni con prevalenza del sesso maschile. Nonostante la presentazione sia quella tipica dei linfomi indolenti si tratta invece di un **linfoma a maggiore aggressività e difficilmente eradicabile con la immuno-chemioterapia standard**.

Come si presenta il linfoma mantellare

La presentazione avviene in stadio avanzato (III-IV stadio) nella maggioranza dei casi, con adenopatia generalizzata, splenomegalia e frequente interessamento midollare. Tipica è la localizzazione gastrointestinale multipla (poliposi linfomatoide multipla intestinale). Vi è spesso leucemizzazione (circa un terzo dei casi).

Le alterazioni molecolari del linfoma mantellare

Il linfoma mantellare è caratterizzato dalla traslocazione t(11;14) e dal punto di vista molecolare dal riarrangiamento dell'oncogene **bcl-1**: il locus bcl-1 sul cromosoma 11 si giustappone al locus della catena pesante delle immunoglobuline sul cromosoma 14.

La traslocazione di bcl-1 vicino al gene per la catena pesante ne provoca l'attivazione con conseguente aumento incontrollato della sintesi del suo prodotto: la Ciclina D1. L'aumento della ciclina D1 determina un'alterazione del ciclo cellulare con accumulo di cellule e sviluppo del linfoma. La biologia molecolare su sangue periferico e midollare per la ricerca del **riarrangiamento di bcl-1** è un test fondamentale nell'inquadramento iniziale e nel follow-up dei pazienti affetti da questo tipo di linfoma.

Terapia del linfoma mantellare

Anche per questo linfoma l'approccio standard è l'immuno-chemioterapia, che è superiore alla sola chemioterapia. Sono stati impiegati vari schemi:

1. Immuno-chemioterapia con antracicline: R-CHOP
2. Immuno-chemioterapia con analoghi purinici: R-FCM
3. Immuno-chemioterapia + intensificazione con Citarabina ad alte dosi, purging in vivo, autotrapianto di cellule staminali (R-hyper-CVAD, R-HDS, R-HDAraC)

Gli studi eseguiti finora dimostrano che l'immuno-chemioterapia è più attiva della sola chemioterapia e che l'aggiunta di Rituximab è vantaggiosa in tutte le fasi del trattamento (induzione, mantenimento).

Tuttavia, per ottenere i migliori risultati ed una lunga sopravvivenza libera da malattia l'immuno-chemioterapia da sola non appare adeguata. I migliori risultati si ottengono oggi eseguendo un consolidamento intensivo precoce, di cui sono stati proposti vari schemi:

- AraC ad alte dosi + Rituximab (R-HDAraC), con purging in vivo di cellule staminali ed autotrapianto
- R Hyper-CVAD
- R HDS

L'intensificazione ad alte dosi con autotrapianto di cellule staminali

L'intensificazione ad alte dosi con autotrapianto di cellule staminali può dare remissioni cliniche e molecolari durature (di buona qualità) e migliore sopravvivenza. Deve essere però precoce (**early intensification**), dopo un debulking iniziale con immunochimioterapia (per esempio 3 cicli R-CHOP). **La Citarabina (Ara-C) ad alte dosi** sembra essere in tutti gli studi un componente essenziale. Il Rituximab è necessario per la raccolta di cellule staminali lymphoma-free (**purging in vivo**), da impiegare successivamente nell'autotrapianto.

E' possibile che un mantenimento con Rituximab post-trapianto svolga un ruolo.

Nuovi farmaci a bersaglio molecolare quali il Bortezomib (Velcade) hanno dimostrato una promettente attività nel linfoma mantellare e sono in corso studi prospettici.