



# LINFOMA NON HODGKIN

Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina



**I linfomi non-Hodgkin (LNH)** sono un eterogeneo gruppo di malattie neoplastiche che tendono a riprodurre le caratteristiche morfologiche e immunofenotipiche di una o più tappe dei processi di maturazione e di trasformazione degli elementi linfoidi. I linfociti interessati dal processo neoplastico possono esprimere il fenotipo di membrana di tipo B (95% dei casi) o di tipo T (5%). I linfomi non-Hodgkin rappresentano circa il 70% di tutti i linfomi, costituiscono il 5% di tutte le neoplasie maligne e hanno un picco di incidenza tra 45 e 60 anni (anche se si può essere colpiti a qualsiasi età). L'eziologia dei linfomi non è ancora ben nota, tranne in forme particolari; è tuttavia evidente che la loro eziologia non è riconducibile ad un unico fattore morboso e che non è univoca in tutta l'eterogenea gamma di questi tumori.

Secondo la WHO (World Health Organization 2001) i LNH si dividono in forme a cellule B e linfomi a cellule T, distinguendo tra forme che derivano dai progenitori e forme che originano dalle cellule periferiche, con caratteristiche corrispondenti rispettivamente alle fasi più precoci e a quelle più avanzate dei processi maturativo-differenziativi delle linee cellulari B e T. Nell'ambito dei linfomi non-Hodgkin sono state identificate varie entità raggruppate sulla base delle modalità di presentazione clinica (forme disseminate/leucemiche, primitivamente nodali vs prevalentemente extranodali). La WHO non prevede il tradizionale grading dei LNH in forme a basso, intermedio e alto grado di malignità, basato su parametri o esclusivamente morfologici (Kiel Classification) o prevalentemente clinici (Working Formulation). Pur menzionando una serie di parametri (sede primitiva di presentazione, profilo immunomolecolare, ecc.), la cui analisi combinata può fornire informazioni predittive sul possibile andamento della patologia, la WHO si limita a indicare, per ciascuna entità, un trend prognostico generale. Per quanto riguarda la modalità d'insorgenza e di diffusione quest'ultima è poco prevedibile. Infatti nella maggior parte dei casi i linfomi non-Hodgkin esordiscono coinvolgendo sia multiple stazioni linfonodali, sia la milza, il midollo osseo ed altre sedi extranodali. Spesso presentano una disseminazione più o meno generale, favorita dalla maggior frequenza della localizzazione d'esordio in sede linfonodale sottodiaframmatica. L'invasione midollare è pressoché costante nelle forme di linfoma cosiddette a basso grado di aggressività e in quelli altamente aggressivi di tipo linfoblastico. In linea di massima però, i LNH ad alto grado di aggressività persistono in forma localizzata più a lungo. Nel 20-30% dei casi all'esordio sono riscontrate anche localizzazioni extralinfonodali.

Nei linfomi non-Hodgkin **l'esordio** è generalmente subdolo.

**La sintomatologia generale** (febbre, prurito, sudorazioni e calo ponderale) è presente globalmente nel 10-20% dei pazienti in fase iniziale; questi sintomi sono in genere propri delle forme più aggressive. Il reperto obiettivo che ricorre con maggior frequenza è la tumefazione dei linfonodi in una o, più frequentemente, diverse stazioni linfatiche superficiali e/o profonde.

**La localizzazione linfonodale** addominale è frequente ma spesso clinicamente latente. Per ciò che riguarda le localizzazioni extranodali: le più frequenti sono il tubo gastro-enterico, la cute, il sistema nervoso centrale, il testicolo e più raramente il fegato, il polmone, la pleura, lo scheletro, le ghiandole salivari e lacrimali, il miocardio e il pericardio. I reperti di laboratorio dei linfomi non-Hodgkin sono spesso poco significativi; i parametri biologici tradizionali che spesso sono presenti all'esordio della malattia sono l'aumento delle latticodeidrogenasi (LDH) e della b2-microglobulina (soprattutto nelle forme a basso grado di aggressività). Anche la determinazione della quota proliferante (con l'ausilio dell'anticorpo monoclonale Ki-67) rappresenta un parametro importante nello studio dei LNH. Una volta eseguita la diagnosi di LNH (in genere fatta mediante analisi istologica su di un linfonodo o massa adenopatica) occorre classificare la malattia in stadi rigorosamente codificati per un risvolto prognostico e terapeutico.

Nel 1971 ad Ann Arbor è stata proposta una classificazione, tuttora valida, in grado di fornire informazioni strettamente anatomiche dell'estensione del linfoma. Si parte da uno stadio I ove vi è l'interessamento di una singola regione linfonodale o di un singolo organo extralinfatico fino ad uno stadio IV con interessamento diffuso di uno o più organi extralinfatici oltre all'eventuale interessamento linfonodale. Per la determinazione dello stadio e per un'accurata valutazione della risposta alla terapia, oltre all'esame obiettivo ci si avvale di alcune indagini radiologiche (Rx torace; ecografia addominale; TAC total-body; PET) e della biopsia osteo-midollare.

Gli obiettivi della **terapia** dei linfomi non-Hodgkin possono essere due: eradicare o contenere la malattia. Sicuramente l'eradicazione della malattia è da perseguire nei linfomi non-Hodgkin ad alto grado di aggressività, poiché sulla base di dati retrospettivi, è sicuramente possibile guarire in maniera definitiva il 50-60% dei pazienti. Al contrario il concetto di contenimento è riferibile soprattutto alle forme di linfoma a basso grado di aggressività, dove l'eradicazione della malattia è un obiettivo più difficile da raggiungere (non superiore al 30-40%) e spesso permane una piccola malattia residua che

permette una vita pressoché normale con una lunga sopravvivenza. Nei linfomi non-Hodgkin ad alto grado di aggressività i protocolli di chemioterapia citotossica di prima linea comprendono lo schema di seconda generazione CHOP (Ciclofosfamide, Adriamicina, Vincristina e Prednisone) o lo schema di terza generazione MACOP-B (Methotrexate, Adriamicina, Ciclofosfamide, Vincristina, Bleomicina e Prednisone). Attualmente la terapia di prima linea di tali tipologie di linfoma deve prevedere l'utilizzo, in associazione alla chemioterapia, dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 (Rituximab). L'efficacia del Rituximab in combinazione con la chemioterapia è stata dimostrata pochi anni fa da un gruppo francese nell'ambito di uno studio randomizzato che ha confrontato su un'ampia casistica di pazienti con età >60 anni CHOP vs CHOP associato a Rituximab. Il trattamento combinato si è confermato statisticamente superiore in termini di risposte complete e di sopravvivenza globale e libera da malattia. Per la sua scarsa tossicità e per la complementarità del meccanismo d'azione, il Rituximab costituisce un reale progresso nel trattamento dei linfomi B aggressivi in qualunque fascia di età. Per quanto riguarda il trapianto di midollo osseo autologo quest'ultimo viene utilizzato nei pazienti in remissione completa che, all'esordio, presentavano caratteristiche prognosticamente sfavorevoli, nei pazienti che ricadono in tempi brevi dall'ottenimento della remissione completa e, soprattutto, in quei pazienti che durante la fase d'induzione mostrano una scarsa o lenta risposta alla terapia. Nei linfomi non-Hodgkin a basso grado di aggressività sono neoplasie a lenta evoluzione.

Fino a molti anni fa, era convinzione comune che il trattamento, anche se in grado di indurre una risposta clinica fino alla remissione completa, non modificasse in modo sostanziale la sopravvivenza. In altre parole si riteneva che il paziente non traesse alcun vantaggio da un trattamento precoce.

Studi retrospettivi su ampie casistiche pubblicate negli ultimi anni hanno condotto ad una modificazione di tale atteggiamento soprattutto per quanto riguarda i pazienti giovani. Per i pazienti che esordiscono in stadio iniziale la radioterapia può rappresentare una valida opzione terapeutica specie se ci si trova di fronte ad un soggetto anziano. La maggior parte dei pazienti affetti da linfoma indolente si presenta in stadio avanzato alla diagnosi e in questo caso è necessario iniziare una polichemioterapia. L'impiego di una polichemioterapia contenente antracicline (ad es.CHOP) ha sicuramente migliorato la percentuale di risposte complete ottenute, senza tuttavia migliorare la sopravvivenza globale. Da qui la necessità di ricercare nuovi

farmaci efficaci: gli analoghi purinici quali la Fludarabina. In particolare l'associazione con Mitoxantrone ha consentito di ottenere elevati tassi di risposte complete con una discreta percentuale di risposte molecolari. Recenti studi randomizzati hanno confrontato l'associazione Fludarabina + Novantrone con CHOP mettendo in evidenza come il primo sia di pari efficacia, se non addirittura superiore, nel raggiungimento della risposta con un minor profilo di tossicità. Anche nei linfomi a basso grado di aggressività l'anticorpo monoclonale anti-CD20 (Rituximab) ha mostrato un'elevata attività antitumorale anche quando utilizzato in monoterapia.

## **Zevalin**

Nell'ambito del panorama terapeutico dei linfomi non-Hodgkin a basso grado di aggressività la radioimmunoterapia (RIT) con Y90-Ibritumomab tiuxetano (Zevalin) è sicuramente un'innovazione terapeutica rappresentata dalla combinazione dell'attività anticorpale diretta e della radioterapia locale mirata a distruggere esclusivamente le cellule neoplastiche, senza danneggiare i tessuti circostanti normali. Zevalin è un radioimmunocongiugato costituito da un anticorpo monoclonale murino anti-CD20 legato al radionuclide Y90: un puro  $\beta$ -emittente con un raggio d'azione di circa 5 mm particolarmente vantaggioso nell'ambito di masse bulky o poco vascolarizzate dove la penetrazione dell'anticorpo freddo è scarsa. Questa caratteristica fa sì che l'effetto citotossico delle radiazioni si espliciti anche sulle cellule vicine a quelle a cui l'anticorpo si è legato. Tali effetti rendono Zevalin efficace non solo per il trattamento di una malattia "bulky", ma anche, all'opposto, per la terapia minima residua. Il trattamento è normalmente ben tollerato e l'unica tossicità riscontrata è quella ematologica, in genere tardiva, temporanea e reversibile in maniera spontanea. I risultati clinici nei linfomi follicolari sono molto interessanti, infatti, la risposta globale è pari a circa l'80% con il 30-35% di risposte complete. Per quanto riguarda la durata della risposta, la percentuale dei pazienti che mantengono la remissione completa ottenuta è pari al 20-30% con un follow-up mediano di circa quattro anni. Questa elevata efficacia dello Zevalin, quando utilizzato da solo, nei linfomi a basso grado di aggressività, fa presupporre un'elevata potenzialità di utilizzo in prima linea in combinazione sequenziale con la chemioterapia citotossica e nel settore delle alte dosi, senza aumentarne la tossicità.



Redatto Comunicazione, Relazioni esterne aziendali, Ufficio stampa, URP  
ASUGI su testi forniti dalla Struttura Complessa Ematologia Clinica

**Struttura Complessa EMATOLOGIA**

Piazza Ospitale 1 – 34121 Trieste

Tel: 040 – 399 2559; Fax: 040 – 399 2560

Tel: 040 399 2554; Fax: 040 – 399 2560

Revisione 01 – maggio 2022