

# Linfomi indolenti

[www.fisiokinesiterapia.biz](http://www.fisiokinesiterapia.biz)

# I LINFOMI NON HODGKIN (LNH)

- Gruppo eterogeneo di neoplasie linfoidi caratterizzate da proliferazione ed accumulo di elementi linfoidi neoplastici (proliferazione clonale)
- Originano da elementi linfoidi B o T
- I vari istotipi di LNH differiscono per presentazione clinica, storia naturale, risposta alla terapia, sopravvivenza.

# INCIDENZA DEI LINFOMI

- 5-10 ogni 100.000 abitanti per anno
- Incremento negli ultimi decenni
- 90% di linea B, 10% di linea T
- Prevalenza sesso maschile

# INCIDENZA DEI LINFOMI

- LNH a basso grado: picco attorno ai 60 anni
- Nei bambini prevalgono le forme ad alto grado, 50% T
- Alcune forme sono endemiche:
  1. Linfoma di Burkitt in Africa
  2. Adult T-cell leukemia/linfoma (ATCLL) in Giappone e Caraibi

## EZIOLOGIA

**Virus:** EBV nel L. di Burkitt, post-trapianto

HTLV-1 nel ATCLL

HCV in alcuni linfomi indolenti

HIV (LNH aggressivi, spesso extranodali)

**Batteri:** H. pylori (per i maltomi gastrici)

# EZIOLOGIA

## Immunodeficienze

**congenite** Atassia-teleangectasia \* M. di Wiskott-Aldrich

Agammaglobulinemia, Immunodef. severa combinata

**acquisite** M. autoimmuni (LES, AR, Sjögren --> L. salivari  
tiroidite di Hashimoto --> L. della tiroide)

Trapianti d'organo (ter. Immunosoppress. cronica)

## Fattori ambientali

- Erbicidi, pesticidi, solventi organici (benzene), tinture capelli
- Radiazioni ionizzanti

## Familiarità

## **Rilevanza clinica della classificazione istopatologica**

- Il tipo istologico è il fattore prognostico principale dei LNH
- Esatta classificazione istologica pre-requisito per decidere la terapia
- Classificazioni istopatologiche: REAL (Revised, European-American Lymphoma) e WHO

La REAL Clasification del 1994 distingue

**Neoplasie B:**

- 1) neoplasie dei precursori B
- 2) neoplasie delle cellule B periferiche

**Neoplasie T:**

- 1) neoplasie dei precursori T
- 2) neoplasie delle cellule T periferiche

La WHO classification (1997) applica i principi della REAL classification alle neoplasie sia linfoidi che mieloidi

## A scopo clinico e terapeutico

i LNH vengono usualmente distinti in:

- **LNH indolenti:** tutti i LNH a basso grado + i linfomi cutanei T
- **LNH aggressivi:** tutti i LNH a grado intermedio, l'immunoblastico, il Ki-1 linfoma a grandi cellule anaplastiche, il linfoma primitivo del mediastino (timico) a cellule B.
- **LNH altamente aggressivi:** L. di Burkitt, L. linfoblastico, Adult T-Cell L/L

## ANOMALIE MOLECOLARI E LINFOMAGENESI (1)

- Anomalie cariotipiche clonali ed anomalie molecolari nella maggior parte dei casi. Alcune anomalie molecolari si associano ad alcuni sottotipi di LNH
- La maggioranza delle traslocazioni dei linfomi B interessa i geni per le catene pesanti delle Ig, localizzati sul cr. 14, o, meno spesso, i loci per le catene leggere kappa (cr. 2) o lambda (cr. 22)

t(14;18) la più comune alterazione molecolare dei LNH. Presente nell'80% dei L. follicolari. Comporta "overexpression" della proteina bcl-2 (cr. 18), un inibitore della apoptosi (morte cellulare programmata), = prolungata sopravvivenza e accumulo di cellule linfoide clonali.

## **ANOMALIE MOLECOLARI E LINFOMAGENESI (2)**

La t(11;14) caratterizza il **L. mantellare**. L'oncogene coinvolto è il **bcl-1**, che regola il passaggio dalla fase G1 a S del ciclo cellulare.

La t(8;14) è caratteristica del **L. di Burkitt**; interessa l'oncogene Myc (cr. 8) ed i geni che codificano per le catene pesanti delle Ig (cr. 14). L'attivazione dell'oncogene Myc che ne consegue svolge un ruolo nella proliferazione cellulare.

La t(2;5) caratterizza il cosiddetto **lymphoma ALK** che esprime la proteina ALK (anaplastic lymphoma kinase). Ha immunofenotipo T o null. Il 60% degli Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL) sono ALK+ (prognosi migliore)

## ANOMALIE MOLECOLARI E LINFOMAGENESI (3)

- La trasformazione di un LNH da basso grado ad alto grado può comportare l'attivazione dell'oncogene Myc (ad es. in un clone Bcl-2 positivo)
- Il bcl-6 si associa ai LNH diffusi a grandi cellule.
- Mutazioni nei geni oncosoppressori (p53, RB1), sono importanti nella progressione di malattia.

## CARATTERISTICHE CLINICHE (1)

- Nei LNH a basso grado, o indolenti, malattia il più spesso diffusa dall'esordio: adenopatia spesso pluristazionale, frequente epato-splenomegalia, frequente interessamento midollare e leucemizzazione periferica (cellule linfomatose in circolo).
- Nel LNH aggressivi, ad alto grado, la malattia è più spesso localizzata, mono- o paucistazionale, più frequente la localizzazione mediastinica (per es. L. linfoblastico T e L. primitivo del mediastino a cellule B, timico).

## CARATTERISTICHE CLINICHE (2)

- Il 20% circa dei LNH sono primitivamente extranodali: tutti gli organi possono essere interessati; i più frequenti sono i linfomi gastrici, intestinali, dell'anello di Waldeyer, cutanei.

# LABORATORIO

- Emocitometria: nei LNH a basso grado frequente *leucemizzazione* dall'esordio (morfologia, immunofenotipo delle popolazioni linfocitarie. Citopenie periferiche se interessamento midollare o ipersplenismo
- LDH aumentato in rapporto alla massa neoplastica (indicatore prognostico)
- Beta-2 microglobulina aumentata
- Possibili componenti monoclonali (elettroforesi)
- Possibile interessamento del SNC (cellule linfomatose nel liquor) nel L. linfoblastico

## DIAGNOSI (Esami essenziali)

- Biopsia di linfonodo o di adeguato campione di altri tessuti per esame istologico e immunohistochimica
- L'agobiopsia può orientare la diagnosi ma è sempre necessario asportare l'intero linfonodo per esame ist.
- Biopsia osteomidollare e mieloaspirato (per istologia, immunofenotipo, biologia molecolare per bcl-2, bcl-1)
- Citologia periferica (ricerca cellule linfomatose)
- Studio immunologico delle popolazioni linfocitarie del sangue periferico specie se linfocitosi (diagnosi di leucemizzazione)
- Biologia molecolare su periferico per bcl-2, bcl-1

## LA STADIAZIONE (1)

- indispensabile prima di ogni trattamento
- insieme di procedure per determinare l'estensione della malattia. Si adotta anche nei LNH la classificazione in stadi di Ann Arbor.
- la maggioranza dei LNH indolenti si presenta con malattia in stadio avanzato (III o IV, per inter. midollare), mentre lo stadio I° è raro
- I linfomi aggressivi, invece, si presentano più spesso con malattia localizzata.

- **LA STADIAZIONE (2)** Le procedure di stadiazione comprendono:
- Esame fisico: esame delle stazioni linfonodali superficiali, milza, fegato
- Es. ematol. di routine + LDH + Beta-2 microglob.  
Biopsia osteomidollare e aspirato midollare
- Immunofenotipo popol. linfocitarie perif. e midollari,
- Valutazione delle stazioni linfonodali profonde con:  
RX torace, TAC del torace e addome (in casi selezionati PET)
- Valutazione localizzazioni extralinfonodali:  
gastroscopia con biopsie nei L. gastrici, es. ORL con biopsia nelle localizz. Waldeyer, es. liquor (linfoblastici e Burkitt)

## Scopi della stadiazione:

- 1. Definizione dello stadio (definizione delle localizzazioni iniziali di malattia). Gli stessi esami ripetuti a fine terapia (ristadiazione) dicono se il paziente ha ottenuto la risposta completa (RC) o parziale (RP) della malattia.
- 2. Scelta del tipo di terapia: i casi in stadio I possono avvalersi della radioterapia come consolidamento dopo CHT

# LINFOMI A BASSO GRADO

- 1. Linfoma linfocitico
- 2. Linfoma linfoplasmocitoide/immunocitoma
- 3. Linfoma mantellare
- 4. Linfoma follicolare
- 5. Linfoma della zona marginale
  - extranodale
  - nodale
  - splenico

# LNH a basso grado B

## Frequenze e caratteristiche dei maggiori tipi

Tipo LNH	% LNH	Stadio avanzato	Sopravv. mediana
• Follicular	22%	~80%	~10 a.
• Small lymphocytic	7%	>90%	5-6 a.
• Mantle cell	6%	80-90%	~3 a.
• Marginal zone MALT	7%	20-25%	~6 a.
nodal	2%	60-90%	~ 5 a.
splenic	<1%	>90%	8-9 a.
• Lymphoplasmacytoid	2%	~80%	4-5 a.

## Linfoma follicolare

- Composto da cellule dei centri germinativi: centrociti e centroblasti

La class. REAL distingue tre gradi citologici

- \* Grado 1      Predominantly small cells
- \* Grado 2      Mixed small and large cells
- \* Grado 3      Predominantly large cells

Il pattern di crescita può essere follicolare, oppure follicolare + diffuso.

## Immunofenotipo dei linfomi follicolari :

forte espressione di Ig di superficie, antigeni B (CD19, CD20), CD5-, CD10+, CD23+/- , CD43- (la negatività del CD5 e del CD43 distingue dal MCL)

## Citogenetica e biologia molecolare:

- *Patogenesi associata a lesione genetica specifica:*
- *la traslocazione  $t(14;18)$ :*

sposta l'oncogene *bcl-2* dal cr 18 al cr 14 accanto alla "joining region" del gene per le catene H delle Ig (JH)

- *Conseguenza della traslocazione bcl-2:*

riarrangiamento molecolare bcl-2-JH

Il *bcl-2* passa sotto controllo trascrizionale di una potente regione “enhancer” del gene per le catene H

*Risultato dell’alterata regolazione trascrizionale del gene bcl-2: produzione di alti livelli della proteina bcl-2, proteina deputata ad inibire l’apoptosi (morte cellulare programmata)*

L’iper-espressione bcl-2 è il meccanismo

fondamentale nella genesi dei linfomi follicolari. E’ responsabile della parziale resistenza alla terapia e della non eradicabilità della malattia

# L'apoptosi nei linfomi

- processo essenziale per l'omeostasi tessutale (equilibrio tra produzione e morte cellulare)
- processo sotto controllo genico (geni regolatori)

***bcl-2*** anti-apoptosi

***p53*** induttore di apoptosi

## Effetti della iper-espressione della proteina *bcl-2*

### **1. crescita tumorale**

blocco dell'apoptosi → accumulo cell. B clonali lungo-sopravviventi → manifestaz. cliniche del linfoma

### **2. chemioresistenza "costitutiva"** forma peculiare, indipendente da gene MDR (P170)

→ protegge la cellula dall'effetto apoptotico dei citostatici e della RT → favorisce riparazione DNA

# Trasformazione istologica (shift istologico)

Rischio: 10 % a 5 anni

40 % a 10 anni

Tipo trasform.: da follicolare a diffuso misto  
a diffuso a grandi cellule

Clinica:

- rapido deterioramento
- rapida crescita neoplasia
- ridotta chemiosensibilità
- sopravvivenza inferiore a 1 anno

- **CLINICA del L. follicolare (1)**

Frequenza: 20-25% dei LNH. Il più frequente linfoma a cellule B nei paesi occidentali.

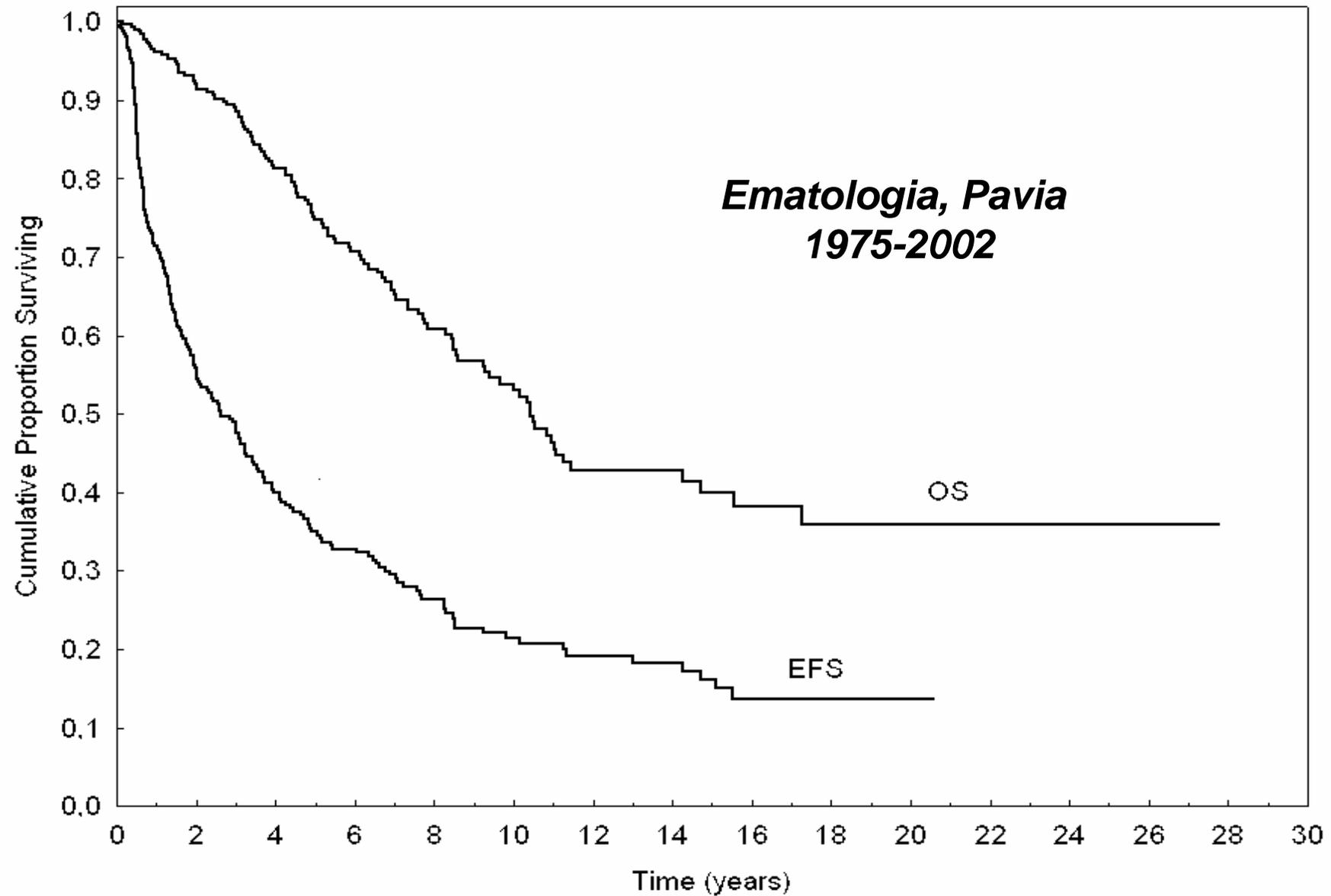
- risponde bene a CHT e RT ma difficilmente guaribile

Caratteristiche cliniche alla diagnosi

- età medio-avanzata: mediana 52 a. (< 30 a. = 7%)
- performance status buono, anamnesi non significativa
- rari sintomi sistemici, rara malattia bulky
- adenopatia generalizzata, splenomeg. in > 30%
- interessamento osteomidollare frequente (60-80%)
- LDH, Beta-2 microglobulina nei limiti
- stadio Ann Arbor: <25%, I-II, 75-80% III-IV

## CLINICA dei L. follicolari (2)

- Decorso indolente, non rischio di morte nel breve termine
- Ma curve di sopravvivenza senza plateau
- Recidive continue, anche tardive. Inizialmente chemiosensibili; poi chemioresistenti
- Sopravvivenza mediana 8-9 anni
- Considerato non guaribile nella maggioranza dei pazienti



# Follicular Lymphoma

## International Prognostic Index

### Fattori

- Et   $\geq 60$
- Stadio II-IV
- Hb  $< 12$  g
- N. aree nodali  $>4$
- LDH  $>$ normale

### N. fattori Rischio

0 - 1	Basso
2	Intermedio
$\geq 3$	Alto

*Sokal-C ligny et al, Blood 2004*

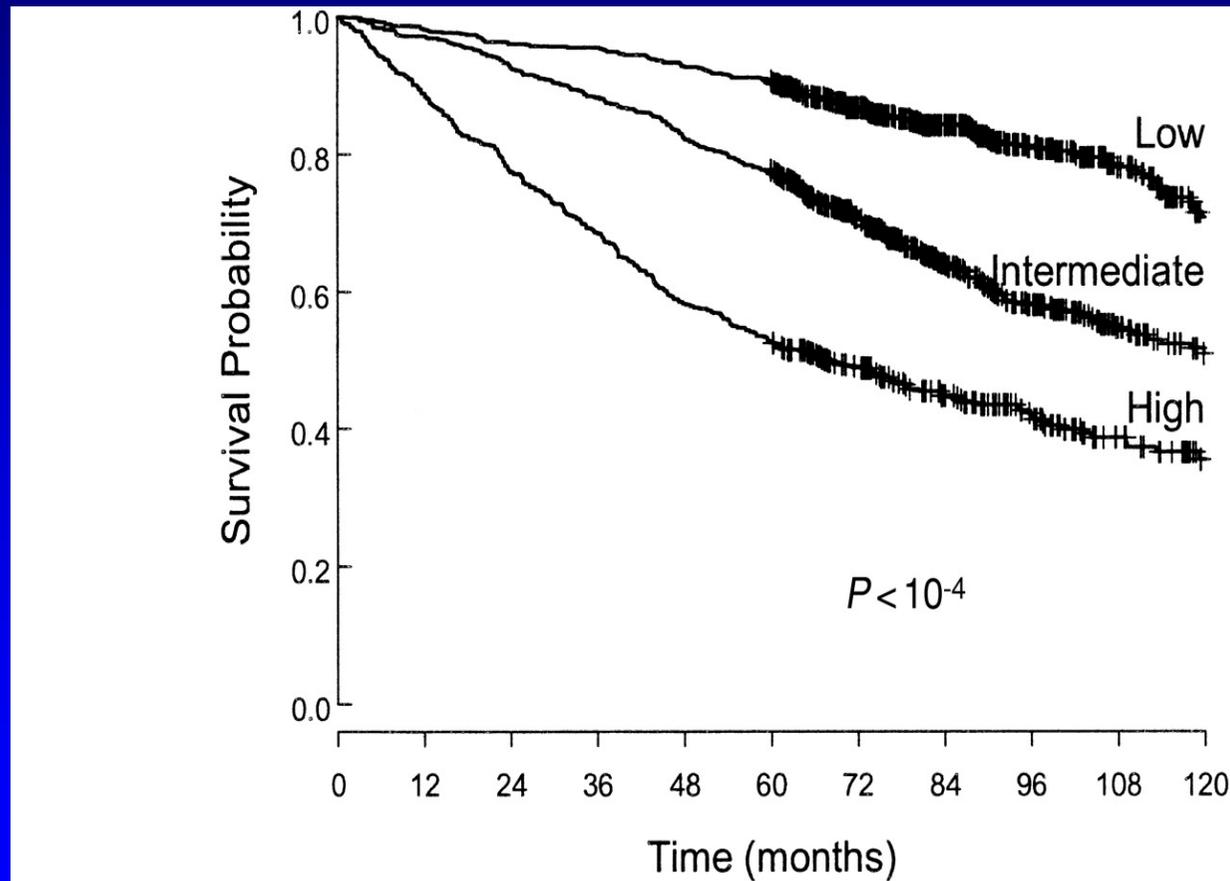
## FLIPI Score

<b>Categoria di Rischio</b>	<b>N. pazienti</b>	<b>OS a 10 a.</b>
<b>Basso</b>	<b>36%</b>	<b>70%</b>
<b>Intermedio</b>	<b>37%</b>	<b>51%</b>
<b>Alto</b>	<b>27%</b>	<b>35%</b>

*Solal-Céligny et al, Blood 2004*

# FLIPI Score

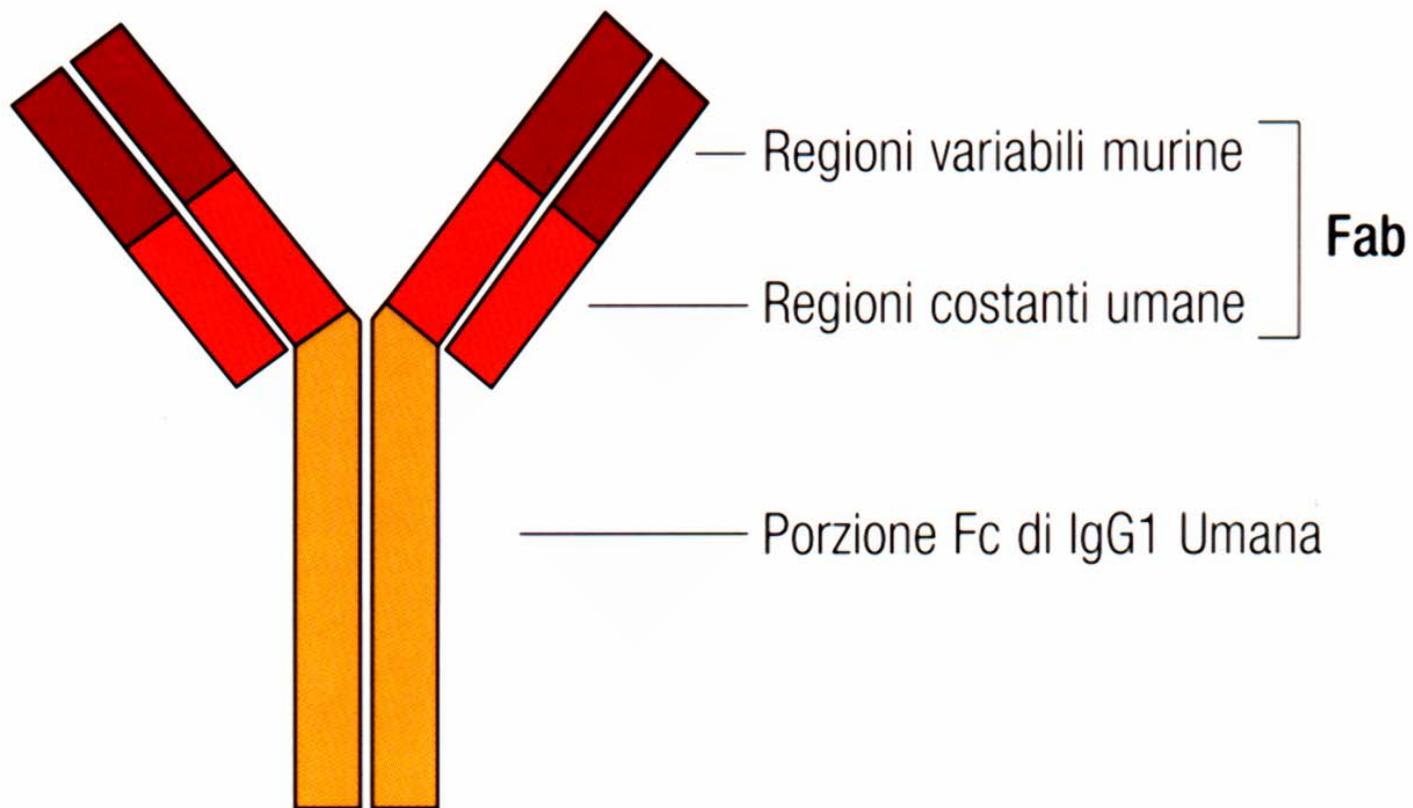
Sopravvivenza di 1795 pazienti con L.Follicolare secondo la categoria di rischio



# Risultati della CHT convenzionale (CHOP, CVP, FND)

Risposte complete 60 - 80%

- Curve di sopravvivenza senza plateau
- Tendenza continua alla recidiva
- Apparente non guaribili con la sola CHT



**Struttura di un anticorpo ottenuto con l'ingegneria genetica**

# Anticorpi monoclonali anti-CD20 per i LNH

***“Cold” antibodies (non coniugati)***

Rituximab<sup>®</sup> chimerico murino-umano

***“Hot” antibodies (radiolabelled)***

Zevalin<sup>®</sup> coniugato con Ittrio 90

Bexxar<sup>®</sup> coniugato con Iodio 131

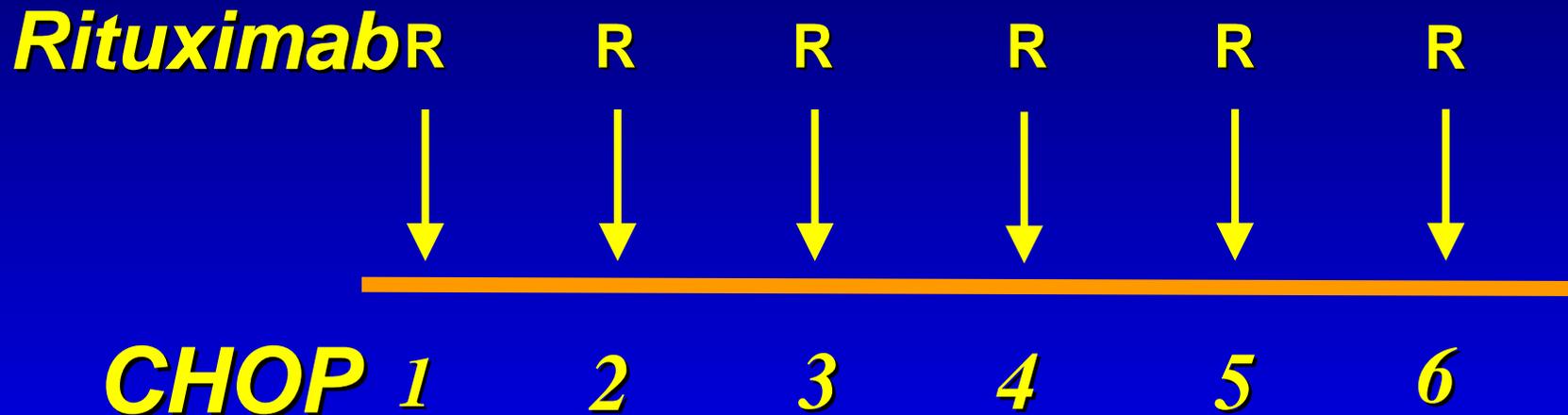
# Razionale della combinazione Rituximab + CHT

- Diverso meccanismo d'azione
- Non cross-resistenza
- Tossicità non sovrapponibili
- Rituximab: - farmacocinetica favorevole  
- azione prolungata

**→ effetto additivo o sinergico**

# Rituximab + CHOP nei LNH

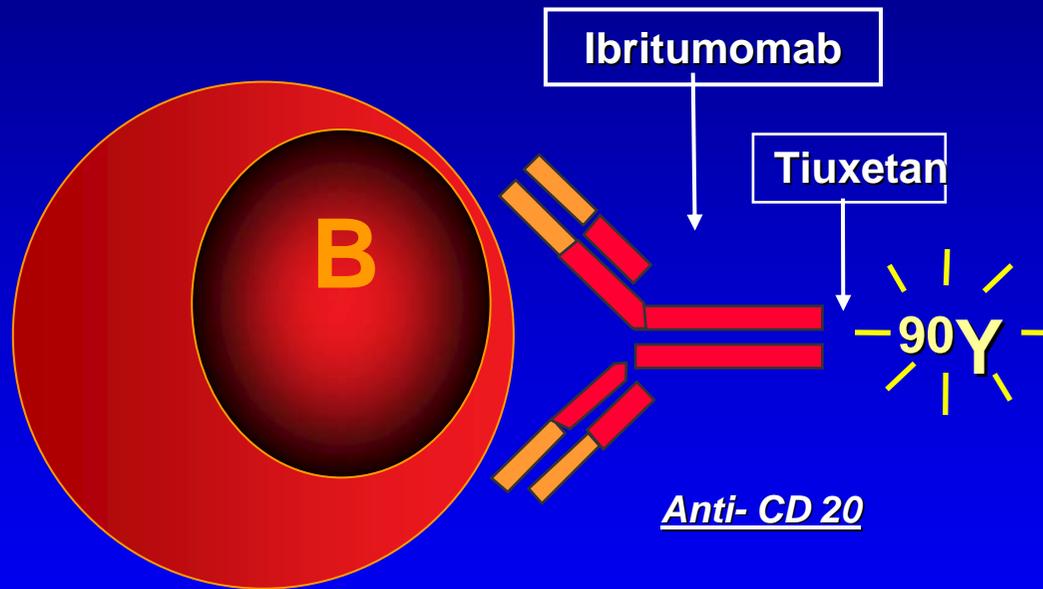
## R-CHOP



- Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> pre-CHOP
- Effetti collaterali comparabili a sola CHOP

# Zevalin $^{90}\text{Y}$ Ibritumomab

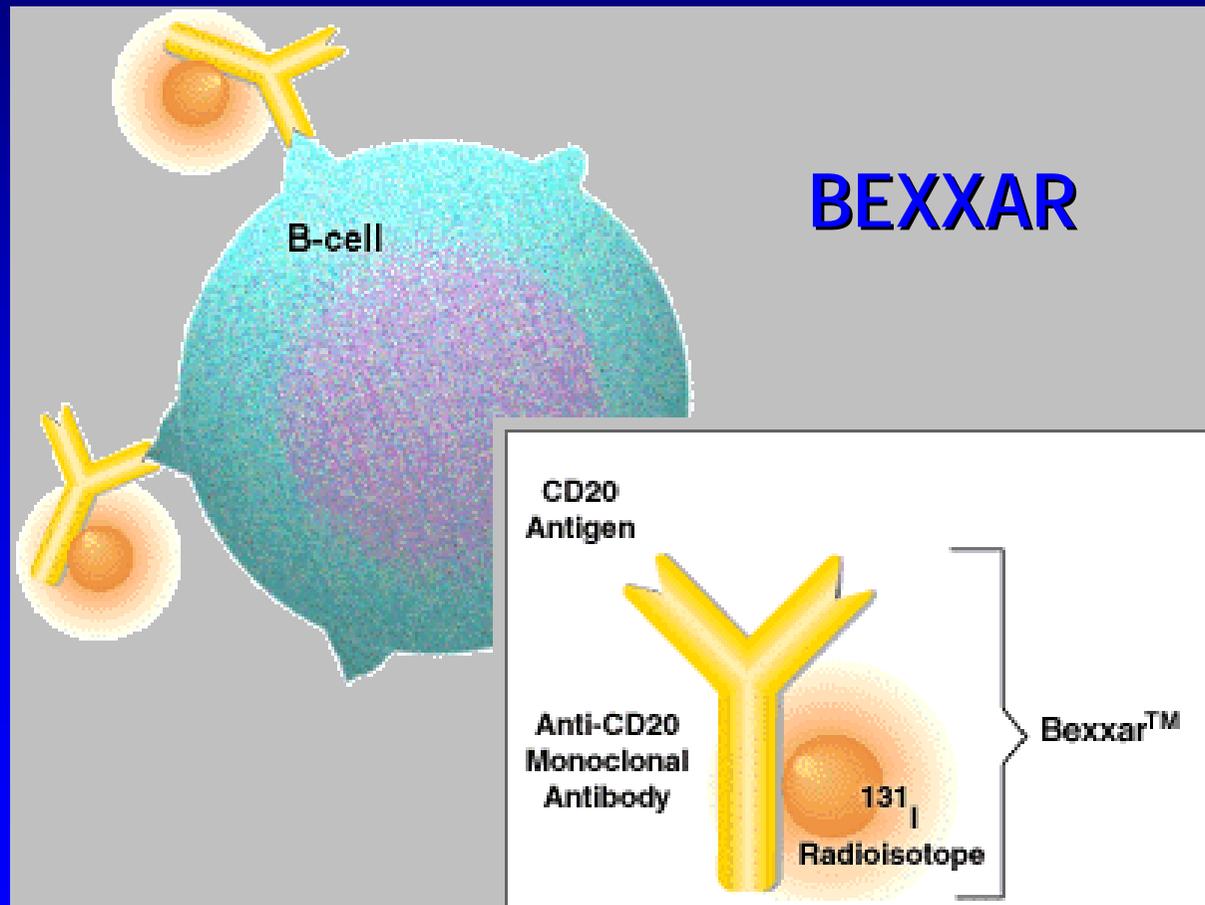
tiuxetan



Yttrium-90

- beta emittente puro
- $\lambda_{90} = 5 \text{ mm}$
- $T_{1/2} = 2,5 \text{ gg}$
- uso "outpatient"

# Radioimmunoterapia dei LNH



**$^{131}\text{I}$**

**Tositumomab**  
murine ab parent of  
Rituximab

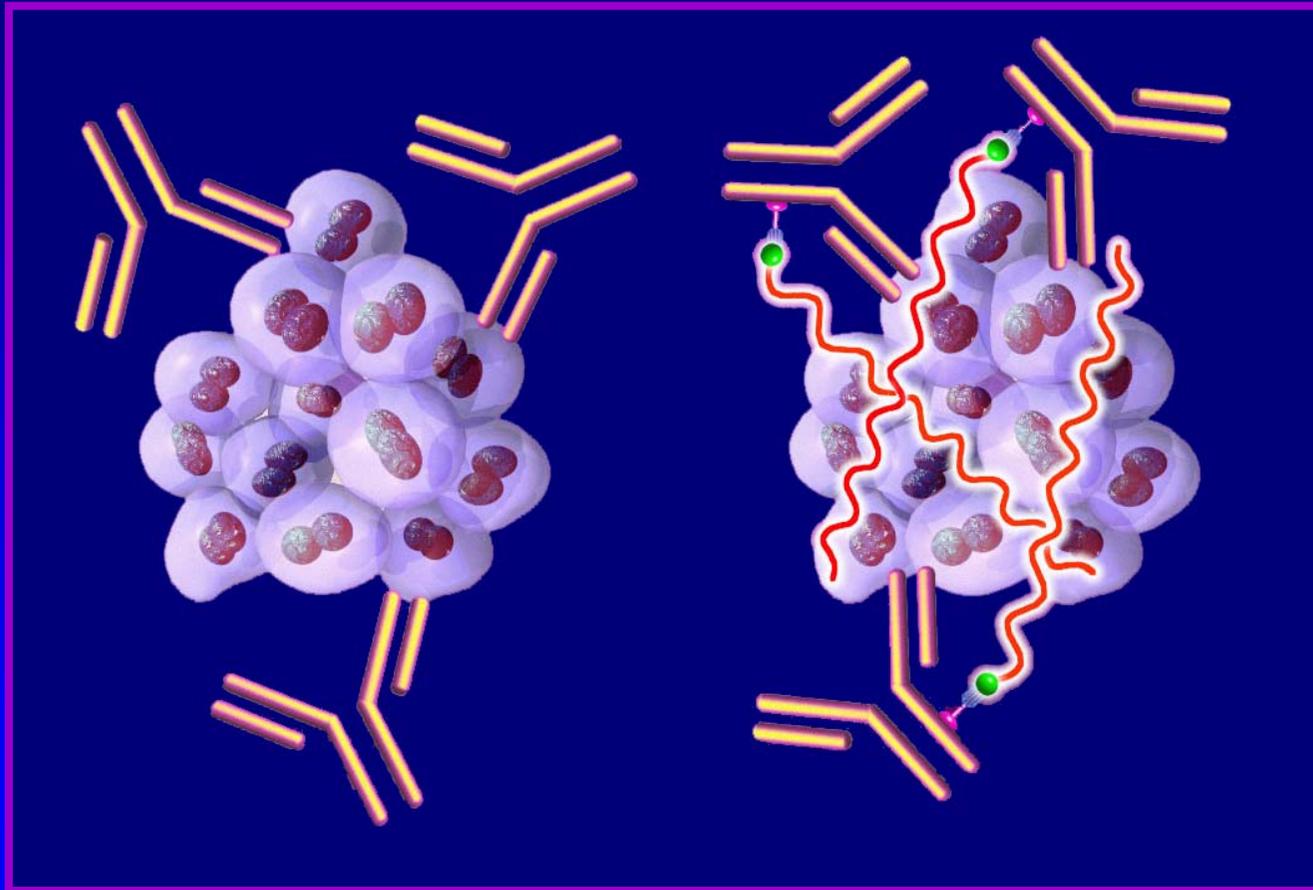
**$^{131}\text{I}$ -Iodine**

- $T_{1/2} = 193$  hours
- Inpatient administration
- Beta emission
- $\chi_{90} = 0.8$  mm
- Gamma emission

# Effetto crossfire

Cold antibodies

Hot antibodies



## Linfoma linfocitico

- Composto da piccoli linfociti con nucleo rotondo regolare e struttura cromatinica compatta. Il citoplasma può mostrare aspetti di differenziazione plasmocitaria. *Immunofenotipo*: Smlg a debole intensità, antigeni B (CD19, CD20, CD79a), CD5+, CD23+, CD43+, CD10-. La positività per il CD23 lo distingue dal L. mantellare.
- Frequenza **~2-3% dei LNH**. Sopravvivenza mediana **5-6 anni**

## Linfoma linfoplasmacitoide/immunocitoma

- Proliferazione diffusa di piccoli linfociti, linfociti plasmacitoidi (nuclei da linfocito ma abbondante citoplasma basofilo) e plasmacellule
- *Immunofenotipo*: Ig di superficie e citoplasmatiche di solito IgM, antigeni B (CD19, CD20, CD22, CD79a), CD5-, CD10-
- Entità riconducibile alla M. di Waldenström (= L. linfoplasmacitoide con componente monoclonale IgM)
- Frequenza ~ 2% dei LNH. Sopravvivenza mediana 4-5 anni

# Linfoma mantellare

- Deriva da cellule B CD5+ del mantello follicolare. Immuno-fenotipo: forte espressione Ig di superficie IgM e IgD, antigeni B-associati (CD19, CD20), CD5+, CD10-, CD23- (il CD23- lo distingue da L. linfocitico e LLC)

# Traslocazione t (11;14)

- Alterazione molecolare: riarrangiamento locus bcl-1 (B-cell lymphoma 1): il locus bcl-1 (cr. 11) si giustappone al locus delle catene H delle Ig (cr. 14). Deregolazione del proto-oncogene (CCND1, PRAD1) che codifica per la ciclina D1, proteina del ciclo cellulare → sovraespressione della ciclina D1 → perturbata transizione G1-S del ciclo cellulare → accumulo di cellule → sviluppo linfoma
- Frequenza 5% LNH. Sopravv. mediana ≈ 3 anni

## Caratteristiche cliniche del MCL

- presentazione e storia clinica tipo linfoma indolente, ma ridotta sopravvivenza (soprav. mediana 38 mesi)
- età mediana tra 50 e 60 anni. Prevalenza maschile
- presentazione in stadio avanzato (III-IV):
  - adenopatia generalizzata, splenomegalia
  - frequente interessamento midollare
  - leucemizzazione nel 25-45%

D.D. con: LLC, fase leucemica di linfoma follicolare

- frequente localizzazione gastrointestinale multipla  
*"multiple lymphomatous polyposis"*

Linfoma a basso grado a cellule B del MALT  
(stomaco, gh. salivari, ecc).

S. di Sjogren, o gastrite cronica da HP

L'eradicazione dell'H.P. può far regredire il  
linfoma .

L. MALT frequenza  $\approx 7\%$ .

Sopravv. Mediana  $\approx 6$  anni