



Linfomi Non Hodgkin aggressivi a cellule B

Il Linfoma diffuso a grandi cellule B

«Opuscolo condiviso con i pazienti»



LYMPHOMA
COALITION

Worldwide Network of
Lymphoma Patient Groups



FIL
FONDAZIONE
ITALIANA
LINFOMI

A cura di:
Dr.ssa Annalisa Chiappella
Ematologia
Azienda Ospedaliera e Universitaria Città della Salute di Torino
Torino, Italia

Dr.ssa Alice Di Rocco
Divisione di Ematologia
Dipartimento di Biotecnologie Cellulari ed Ematologia,
Università La Sapienza, Roma, Italia.

Revisore:
Prof. Massimo Federico
Oncologia Medica
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

Responsabile Collana informativa:
Dr.ssa Caterina Stelitano

Progetto creativo:
Paola Francesca Meduri

Webmaster:
Davide Borrello

Webdesigner:
Gaetano Partinico

Stampa e impaginazione:



“Se proprio doveva accadere, meglio un linfoma che altro...”

È una frase che molti neodiagnosticati, me compreso, hanno sentito pronunciare in modo diretto o indiretto. E sarebbe facile oggi, quando tutto si è concluso nel migliore dei modi, dire che l'enunciato corrisponde al vero.

In realtà la diagnosi di tumore porta con sé un forte impatto su tutte le dimensioni della vita, anche se siamo culturalmente portati a pensare in primis ai sintomi fisici. Emerge in questa fase una lunga serie di bisogni che a volte faticano a trovare risposte. Uno di questi è la necessità di avere informazioni, chiarimenti, approfondimenti sulla propria malattia, per avere maggiore consapevolezza e partecipare attivamente al processo di cura.

Spesso si dice che una buona informazione sia la migliore medicina, ma l'informazione medica “fa da te” figlia dello sviluppo della rete e dei social, nasconde qualche insidia. In questi anni abbiamo assistito a un processo rapidissimo di alfabetizzazione digitale al quale non è corrisposto un percorso altrettanto qualitativo di alfabetizzazione sanitaria, quella che gli anglosassoni chiamano Health Literacy, e cioè la capacità di ottenere, elaborare e comprendere informazioni sanitarie per effettuare scelte consapevoli.

Gli utenti che cercano informazioni mediche, spesso non sanno discernere siti e documenti attendibili da quelli poco seri, e senza gli adeguati strumenti faticano a valutare l'attendibilità delle fonti. È per questo motivo che abbiamo pensato a questa collana informativa. Una collana che parte dalla condivisione dei contenuti da parte di molti clinici, avvalendosi però anche del contributo insostituibile dei pazienti afferenti a Linfovita, che hanno effettuato un lavoro di revisione. Una revisione di contenuti attraverso la competenza, unica e insostituibile, di chi ha vissuto in prima persona la malattia e ne conosce a fondo le difficoltà.

Medici e pazienti insieme, valorizzando le differenze che una volta tanto uniscono e non separano, per cercare di raggiungere quella “centralità del paziente” che spesso descriviamo ai congressi, ma che sappiamo bene quanto sia difficile da raggiungere.

Noi ci stiamo provando, con umiltà e determinazione...

Davide Petruzzelli

Presidente nazionale Linfovita



Un GRAZIE! a tutti coloro che hanno contribuito sin dal primo momento per la realizzazione e la riuscita di questo progetto. La Collana Informativa nasce dopo la mia personale esperienza come paziente, con l'obiettivo di migliorare l'informazione ed affiancare e sostenere il paziente lungo il difficile percorso della malattia.

Un GRAZIE! ai pazienti e ai loro familiari che hanno condiviso con me questa idea e che mi danno ogni giorno stimoli per andare avanti; sono loro i principali destinatari di questo progetto ed è a loro che è dedicato tutto lo sforzo, per aiutarli ad affrontare e combattere insieme ai propri cari una battaglia spesso lunga e dolorosa, una battaglia che a volte li vede sconfitti.

Un GRAZIE! ai colleghi che fanno il loro lavoro con amore e a tutti gli operatori in questo settore che, a vario titolo danno un valido aiuto a chi combatte questa patologia. Questi opuscoli sono lo sforzo e il risultato di tutto l'amore e la professionalità profusa per dare uno strumento utile e facilmente comprensibile a chi si trova a dover combattere questa malattia.

Un Grazie agli amici ed alla mia famiglia!

Caterina Stelitano

«...Quando l'amore chiama, seguitelo anche se ha vie sassose e ripide.» (Kahlil Gibran)

« Nel felice caos dei miei pensieri, però, il filo conduttore rimane sempre lo stesso: un tripudio incalzante di emozioni che si riversa sempre nell'apprezzamento più genuino e spontaneo del grande dono della Vita »

Pasquale Idone
Reggio Calabria



Indice

LINFOMI NON HODGKIN aggressivi a cellule B

Il Linfoma diffuso a grandi cellule B pag. 04

Generalità ” 04

Presentazione ” 05

Diagnosi e classificazione istologica ” 09

Stadiazione ” 12

Fattori prognostici ” 13

Trattamento ” 15

LINFOMI NON HODGKIN AGGRESSIVI A CELLULE B IL LINFOMA DIFFUSO A GRANDI CELLULE B.

Generalità

Il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL= Diffuse Large B cell Lymphoma) costituisce circa il 25-30% dei linfomi non Hodgkin nella popolazione adulta nei paesi occidentali (Figura 1) e il 37% dei linfomi a cellule B, con una maggior incidenza nei paesi più sviluppati. Circa il 53% dei casi di DLBCL insorge dopo i 60 anni di età, e l'età mediana di insorgenza è compresa tra la sesta e la settima decade, ma può manifestarsi anche nei bambini e nei giovani adulti, con una lieve prevalenza nel sesso maschile.

Nella maggior parte dei casi non è possibile trovare dei fattori predisponenti, tuttavia per lo sviluppo del DLBCL, sono riconosciuti alcuni fattori di rischio tra cui agenti virali, quali: virus dell'immunodeficienza acquisita (HIV), virus dell'epatite C (HCV), Epstein Barr Virus (EBV). Il linfoma a grandi cellule EBV correlato è tipico dell'anziano ed è caratterizzato da un decorso clinico molto aggressivo. Altre condizioni sospette come agenti eziologici per lo sviluppo di DLBCL sono le patologie autoimmuni e un precedente trapianto di organo solido. Nella maggior parte dei casi si presenta come DLBCL "de novo", ma può derivare dalla progressione o dalla trasformazione di un linfoma non Hodgkin indolente.

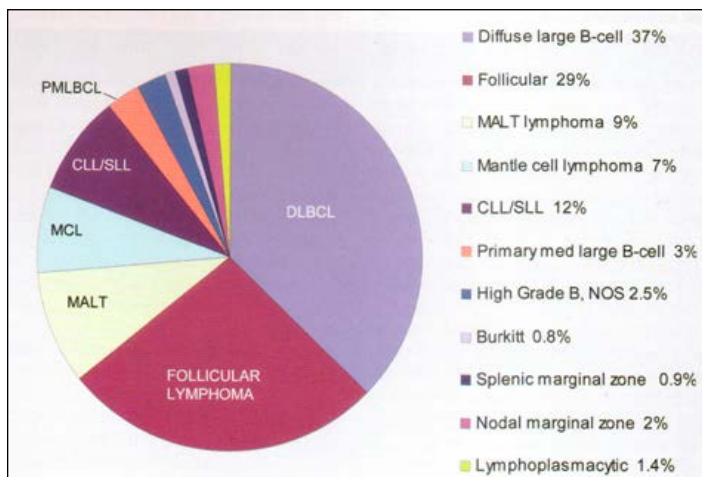


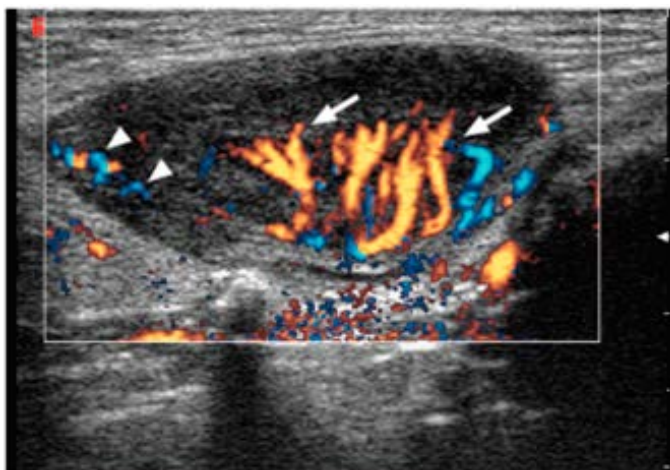
Figura 1.

Presentazione:

I pazienti si presentano generalmente con linfonodi o ingrossamenti extralinfonodali in grado di accrescersi rapidamente (Figura 2). Essi sono associati, in alcuni casi, a sintomi sistemici, definiti come sintomi B, rappresentati da: febbre, sudorazione e calo ponderale. Nel 40% dei casi, il DLBCL si presenta alla diagnosi con una localizzazione extranodale di malattia, dove le sedi più colpite sono: lo stomaco o il tratto gastrointestinale, l'osso, la mammella, il testicolo, il sistema nervoso centrale (SNC) con localizzazione parenchimale o meningea, l'anello del Waldeyer, la tiroide, il fegato e il rene. L'infiltrazione a livello del midollo osseo non è frequente ed è presente in circa il 20% (11-27%) dei DLBCL alla diagnosi. La prognosi è diversa a seconda della istologia e sito interessato (Figura 1).



Multiple linfadenopatie visualizzate dall'ecografia delle stazioni superficiali, ipoecogene, ovalari (rapporto Asse lungo/asse corto alterato) con ilo centrale non visualizzabile.



Indice di vascolarizzazione che indica segni di vascolarizzazione sia periferici che ilari, tipico delle linfadenopatie maligne.

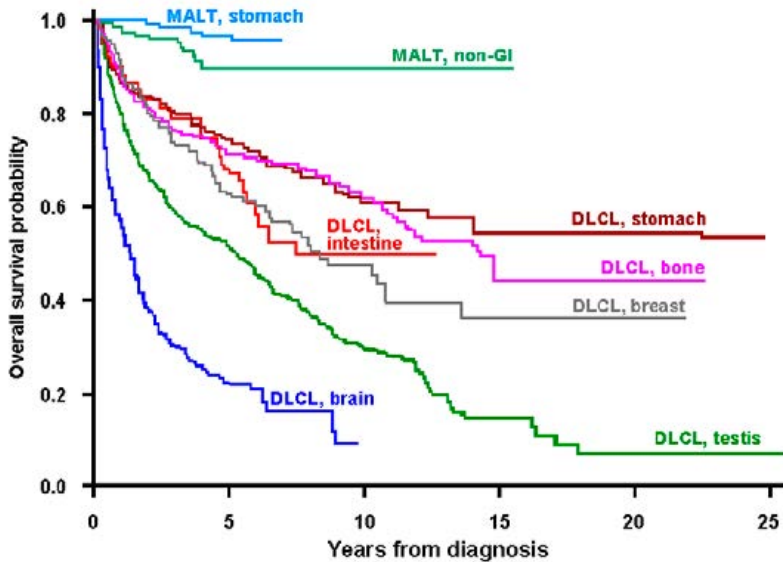


Figura 2. Extranodal Lymphoma Survival by histology and site in the IELSG series.

Se il coinvolgimento della malattia è a livello mediastinico, la massa neoplastica può determinare, per ostruzione o compressione, la sindrome della vena cava (SVC), caratterizzata da edema del collo, turgore delle giugulari, e presenza di reticoli venosi della parete toracica anteriore che si associa ai sintomi da compressione delle vie aeree. Uno slargamento mediastinico di tale entità può essere visto anche da una semplice radiografia del torace e rappresenta un'urgenza clinica-diagnostica per l'ematologo (figura 3). Il coinvolgimento del mediastino può essere associato ad altre localizzazioni nodali nell'ambito dei DLBCL, ma nella maggior parte dei casi si presenta in maniera isolata talora associato a lo-

calizzazioni extranodali (come fegato, rene, surrene e polmone) e rappresenta una variante anatomico-clinica distinta dal DLBCL secondo la classificazione WHO dei linfomi: il linfoma a grandi cellule B primitivo del mediastino. Il linfoma a grandi cellule B primitivo del mediastino, nonostante sia considerato tra i linfomi B aggressivi, ha una prognosi generalmente favorevole e si presenta con un'incidenza maggiore nelle giovani donne.

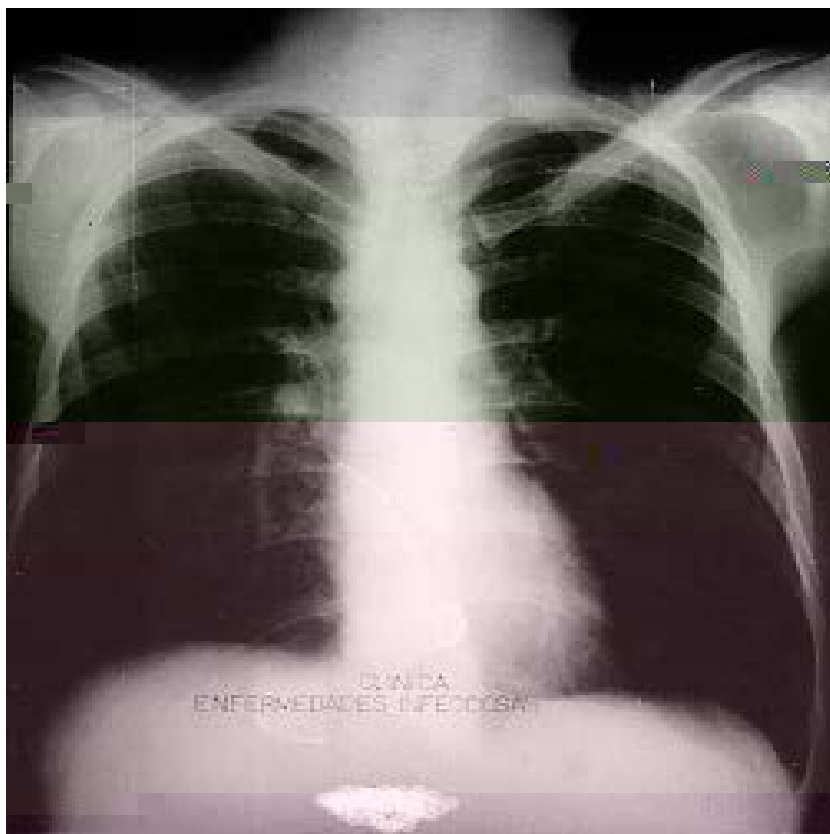


Figura 3 (Rx Normale)



Figura 3 (massa mediastinica)

Diagnosi e classificazione istologica

La rapida insorgenza dei sintomi associata alla crescita della malattia e la presenza di ingrossamenti patologici di ghiandole linfonodali, permettono di sospettare la natura linfomatosa. La diagnosi di certezza si ottiene con l'esame istologico attraverso l'asportazione dell'intero linfonodo, oppure mediante biopsia del linfonodo stesso

o dell'organo interessato. L'adeguatezza del campione istologico permette di eseguire esami specialistici sempre più approfonditi, indispensabili per ottenere una diagnosi completa.

È per questo motivo che non si consiglia l'agoaspirato del linfonodo, per inadeguatezza del campione che non è un campione istologico ma citologico e pertanto oltre a non permettere di fare una diagnosi per un alto numero di falsi negativi, nei casi positivi la diagnosi di linfoma non è conclusiva perché manca la caratterizzazione. Tale procedura, in questi casi, può solo portare ad un ritardo diagnostico importante. L'agoaspirato del linfonodo, di natura citologica, è invece un tipo di analisi meno consigliata, poiché spesso presenta un alto numero di falsi negativi e manca di caratterizzazione. Pertanto, tale procedura rende inconclusiva la diagnosi di linfoma e può portare solo ad un importante ritardo diagnostico.

Le cellule linfomatose del DLBCL possono essere di medie e grandi dimensioni e generalmente presentano un alto indice di proliferazione che viene identificato con l'anticorpo ki67, i cui valori sono sempre maggiori del 20% e possono anche superare il 90% (Figura 4). In immunisto chimica tutti i markers per le cellule B sono positivi: CD20, CD22, Cd79a, PAX5. Alcuni markers in immunisto chimica posso suggerire l'origine cellulare delle cellule linfomatose (COO): BCL6, BCL2, CD10 e MUM1 (Figura 5). In questo modo si sono distinti due sottotipi di DLBCL, il DLBCL del centro germinativo (GC-DLBCL), e il DLBCL post-centro germinativo o a fenotipo attivato (ABC-DLBCL), quest'ultima categoria presenta una prognosi più sfavorevole. Ulteriori indagini molecolari eseguite sul tessuto linfonodale hanno permesso di

caratterizzare meglio i DLBCL: nel 20% dei casi si può trovare un riarrangiamento del gene BCL2, la cui proteina espressa è in grado di inibire la morte cellulare programmata della cellule, mentre nel 10% dei casi, può essere presente il riarrangiamento del gene c-myc, che produce alterazioni nel suo prodotto genico, ovvero un fattore di trascrizione che controlla la proliferazione, la differenziazione e la morte cellulare. La presenza della traslocazione o del riarrangiamento di c-myc e Bcl2 individua nuove entità clinico-patologiche, riconosciute dalla classificazione WHO come linfomi aggressivi non classificati con caratteristiche intermedie tra linfoma di Burkitt classico e DLBCL e linfoma double hit. Queste condizioni presentano un comportamento clinico estremamente aggressivo e un prognosi altamente sfavorevole.

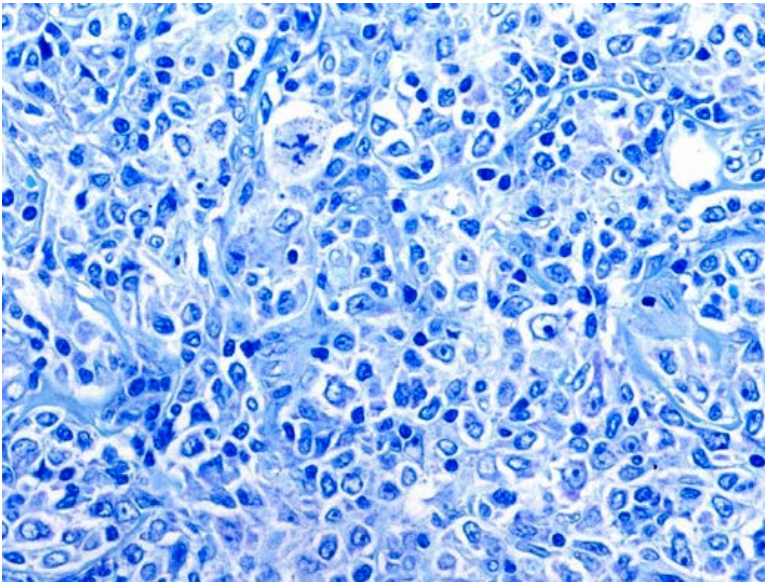


Figura 4.

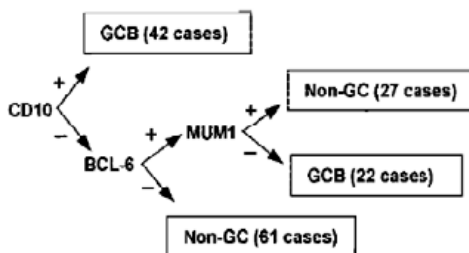
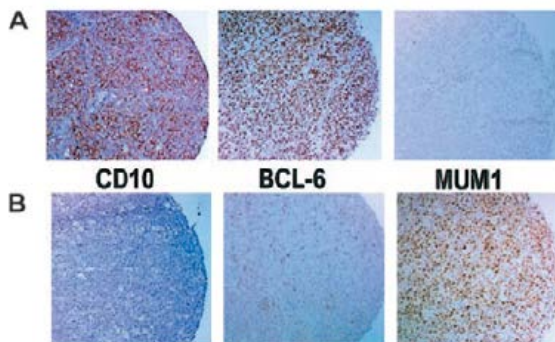


Figura 5.

Stadiazione

In seguito alla conferma della diagnosi, è necessario valutare l'estensione della malattia attraverso le usuali metodiche strumentali di stadiazione: Tac del torace, addome e pelvi, più il cranio con il mezzo di contrasto e la biopsia osteomidollare. Accanto a tali indagini è importante il ruolo della ^{18}F -FDG PET (tomoscintigrafia ad emissione di positroni con glucosio radiomarcato), che permette di definire meglio le sedi di malattia all'esordio e dopo il trattamento, dimostrandosi un ottimo strumento nel valutare la

risposta al trattamento dei DLBCL, in considerazione dell'avidità di tale linfoma per il glucosio.

Le analisi del sangue sono utili per valutare la funzionalità midollare, epatica e renale e per la determinazione di alcuni parametri emato-chimici. Le analisi permettono anche di capire l'aggressività e l'estensione della malattia, come ad esempio: la latticodeidrogenasi e la Beta2 microglobulina.

Stadiazione dei linfomi



Fattori prognostici

Correlando le caratteristiche cliniche della malattia e alcuni parametri di laboratorio, si può calcolare l'indice prognostico di malattia internazionale noto come IPI che è un utile strumento per la stratificazione dei pazienti in base al rischio di recidiva di malattia. I fattori prognostici più significativi comprendono l'età > 60 anni, lo stadio avanzato III-IV, il Performance Status > 2, il valore di LDH superiore al normale e il numero di sedi extralinfonodali > 2 (Figura 6). Il DLBCL è una patologia potenzialmente guaribile. Con la terapia standard la remissione completa

si ottiene nei 2/3 dei pazienti dopo la terapia di induzione. Il 60% di questi conserva, senza nessun trattamento aggiuntivo, la RC a lungo termine. Il 46% dei pazienti è vivo a 10 anni (Figura 7).

International Prognostic Index (IPI)

IPI risk factors	Relative risk
Age: ≤60 yrs vs. > 60yrs	1.96
Serum LDH: normal vs. above normal	1.85
ECOG PS: 0,1 vs: ≥ 2	1.80
Extranodal involvement: ≤ 1 vs. ≥ 2 sites	1.48
Ann Arbor Stage: I/II vs. III or IV	1.47

Age > 60
 PS > 2
 LDH > VN
 Extranodal > 2
 Stage > II

Figura 6.

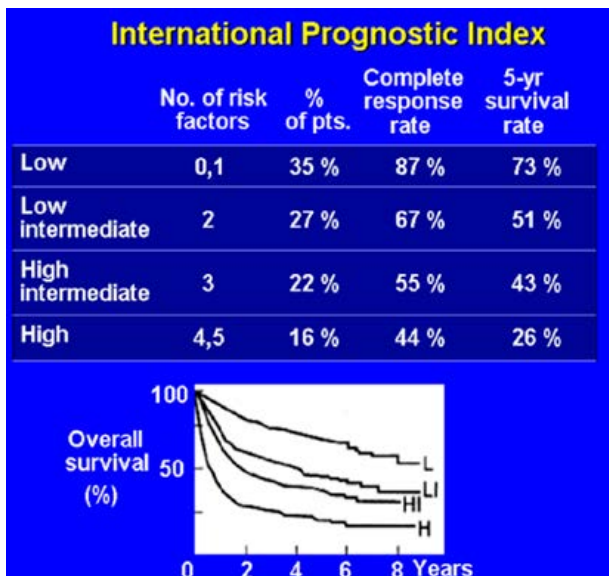


Figura 7

Trattamento:

La scelta del trattamento deve essere differenziata secondo l'età, l'IPI e l'opportunità di eseguire intensificazioni della dose nelle varie fasi di trattamento.

La terapia standard di prima linea è l'associazione R-CHOP (chemio-immunoterapia) somministrata ogni 21 o 14 giorni per sei o otto cicli.

I pazienti con stadio di malattia limitato (I e II) possono essere trattati con un numero ridotto di cicli di CHOP e con 6 dosi di Rituximab (R), un anticorpo monoclonale capace di legare la molecola di superficie CD20 presente sul linfocita malato e in grado di non uccidere la cellula in maniera diretta o indiretta. La radioterapia può essere un efficace trattamento che rafforza la risposta della chemio-immunoterapia in pazienti con residui unici di malattia PET positivi e in caso di massa >7 cm all'esordio (bulky).

I pazienti con elevato IPI score, elevato LDH e più di due localizzazioni extralinfonodali e tutti i pazienti con localizzazione a livello dei testicoli, seni paranasali, palato duro, orbita, masse paravertebrali o coinvolgimento massivo del midollo osseo, sono considerati ad alto rischio di localizzazione o recidiva di malattia a livello del SNC e pertanto richiedono un trattamento chemioterapico intrarachide di profilassi (punture lombari terapeutiche).

Nei pazienti giovani con alto rischio all'esordio è ancora controverso l'impiego di terapie intensificate. In caso di ridotta risposta, di resistenza alla terapia, di recidiva o progressione, se la malattia è ancora chemiosensibile si utilizzano schemi di po-

lichemioterapia ad alte dosi (RDHAP, RIEV, RMAD) seguiti dal trapianto di cellule staminali autologhe. In questi pazienti, in caso di recidive ulteriori si pone l'indicazione anche per il trapianto di cellule staminali allogeniche.

Per i pazienti anziani (età > 65 aa) un trattamento appropriato è potenzialmente in grado di indurre le stesse risposte che nei pazienti giovani; è quindi essenziale trattare il maggior numero di pazienti anziani con una terapia convenzionale adeguata. A tal fine è d'obbligo differenziare tra età anagrafica e biologica e tra pazienti fragili e non fragili utilizzando i parametri del Comprehensive Geriatric Assessment (CGA): età ≥ 80 anni, capacità a svolgere le attività quotidiane (ADL), indice di comorbilità geriatriche cumulative (CIRS-G), sindrome geriatrica. Il trattamento standard per il paziente anziano non fragile rimane RCHOP ogni 21 giorni. Un diverso approccio per migliorare l'outcome dei pazienti anziani non fragili affetti da DLBCL è introdurre nel trattamento di prima linea farmaci biologici, precedentemente testati in un setting di pazienti recidivati, in associazione alla chemioimmunoterapia standard. Tra questi farmaci rivestono particolare interesse gli agenti immunomodulatori (IMiDs)[®], quali la lenalidomide, che si è dimostrata efficace in monoterapia nei pazienti con DLBCL recidivato o refrattario.



Sede legale ed operativa:
Via Saverio Vollaro, 5 - 89125 Reggio Calabria
Cod. Fiscale Associazione 92091880804

caterinastelitano27@gmail.com
www.linfovita.it - www.facebook.com

Cell. 334.6982198 - Cell. 340.8647494

Per contribuire:

BANCA PROSSIMA FILIALE DI MILANO
Piazza Paolo Ferrari 10
IBAN: IT36R0335901600100000133050

POSTE ITALIANE: C/C n° 1025286558
IBAN: IT22 E076 0116 3000 0102 5286 558

Comitato Direttivo Nazionale:
 Davide Petruzzelli - Milano
 Caterina Stelitano - Reggio Calabria
 Daniele Angiolelli - Pescara
 Francesco Angrilli - Pescara
 Christina Cox - Roma
 Paola Spaggiari - Reggio Emilia
 Paola Francesca Meduri - Reggio Calabria



Questo libretto è stato stampato su carte FSC certificate



LIBRETTO REALIZZATO CON IL CONTRIBUTO
DELLA PROVINCIA DI REGGIO CALABRIA



IL PROGETTO INFORMATIVO PAZIENTI CON LINFOMA È STATO REALIZZATO
GRAZIE A UN CONTRIBUTO DEL COMMUNITY AWARD EDIZIONE 2015
SUPPORTATO DA GILEAD SCIENCES

Community Award
PROGRAM

Opuscolo offerto dall'Associazione LINFOVITA