



Linfoma mantellare

«Opuscolo condiviso con i pazienti»



LYMPHOMA
COALITION

Worldwide Network of
Lymphoma Patient Groups



3

COLLANA INFORMATIVA

«Conoscere per Combattere»

A cura di:

Carlo Visco

*Divisione di Ematologia e Terapie Cellulari
Ospedale San Bortolo, Vicenza*

Dr. Giuseppe Carli

*Divisione di Ematologia e Terapie Cellulari
Ospedale San Bortolo, Vicenza*

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:

Giotto Arte della Stampa



“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 “fai 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.

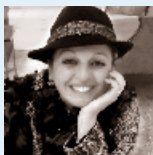
Gli utenti che cercano informazioni mediche, spesso non sanno discernere siti e documenti attendibili da quelli poco seri, e senza gli adeguati strumenti faticano a valutare l'attendibilità delle fonti. È per questo motivo che abbiamo pensato a questa collana informativa. Una collana che parte dalla 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)

*«Pace nel suo cuore, Pace nella sua famiglia,
Pace nel suo lavoro!
Pace, in ebraico “Shalom”, significa pienezza.
La Pace cantata dagli angeli sulla capanna di Betlemme,
e poi, quella augurata dal Cristo Risorto, e “pienezza”
di amore!
Il cuore è in Pace quando è colmo di amore.
La famiglia è in Pace quando nel rapporto reciproco
dei componenti c'è pienezza di amore.
Nel lavoro c'è Pace quando intercorre tra Lei e i pazienti
e tra Lei e i colleghi e gli altri collaboratori, pienezza di
amore!»*

ricordo di
Don Benedetto
Civitella Marittima (Grosseto)

Linfoma mantellare

Il linfoma mantellare o linfoma a cellule del mantello (in inglese Mantle Cell Lymphoma, MCL) fa parte dei linfomi non-Hodgkin a derivazione linfocitaria B, e rappresenta circa il 3-10% di tutti i linfomi (Fig. 1).

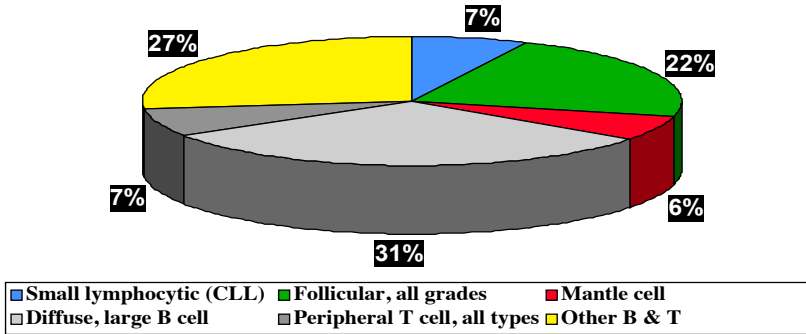


Fig. 1. Frequenza dei vari sottotipi di linfomi non Hodgkin.

Il suo peculiare nome (“mantellare”) deriva dal fatto che le cellule da cui questo linfoma si sviluppa si situano inizialmente in una particolare zona del linfonodo detta “zona del mantello” (Fig. 2).

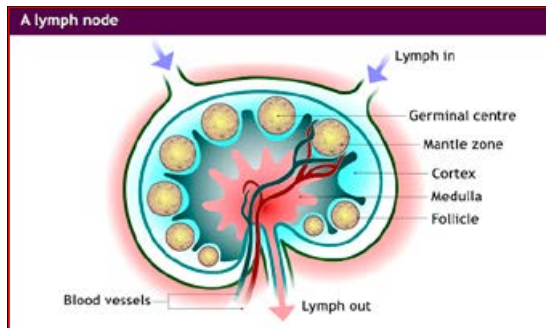


Fig. 2. Struttura di un linfonodo con indicata la zona del mantello (mantle zone).

L'età mediana alla diagnosi è solitamente attorno ai 65 anni e

colpisce più frequentemente maschile gli uomini, con un rapporto maschi/femmine di circa 2.5/1. Generalmente insorge in maniera casuale nella popolazione, anche se sono descritti dei rari casi con più persone colpite all'interno di uno stesso nucleo familiare.

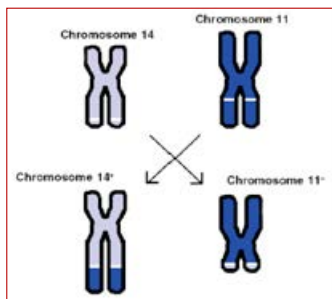


Fig. 3. Schema della traslocazione t(11;14).

Come altre forme di linfoma esso si sviluppa per l'insorgenza e l'accumulo di danni a livello del DNA dei linfociti B, che portano alla crescita continua e incontrollata di queste cellule. In particolare il linfoma mantellare si caratterizza per una peculiare anomalia dei cromosomi, ossia la traslocazione t(11;14), dove una parte del cromosoma 11 viene scambiata con una porzione del cromosoma 14 (Fig. 3).

Questa anomalia, assente nelle cellule normali, porta all'aumento di produzione di una proteina detta "ciclina D1", che normalmente è deputata al controllo della replicazione cellulare. La produzione eccessiva di questa molecola induce la proliferazione continua della cellule maligne (Fig. 4).

Questa anomalia, assente nelle cellule normali, porta all'aumento di produzione di una proteina detta "ciclina D1", che normalmente è deputata al controllo della replicazione cellulare. La produzione eccessiva di questa molecola induce la proliferazione continua della cellule maligne (Fig. 4).



Fig. 4. L'iperespressione della ciclina D1 (evidenziata in rosso) favorisce il ciclo di replicazione cellulare (Cell Cycle) che porta alla proliferazione delle cellule maligne.

Queste particolari caratteristiche biologiche (sia l'anomalia cromosomica che l'iperespressione della ciclina D1) sono molto importanti in chiave diagnostica, dato che sono presenti in quasi tutti i linfomi mantellari e rappresentano un criterio fondamentale per porre la diagnosi (Fig. 5).

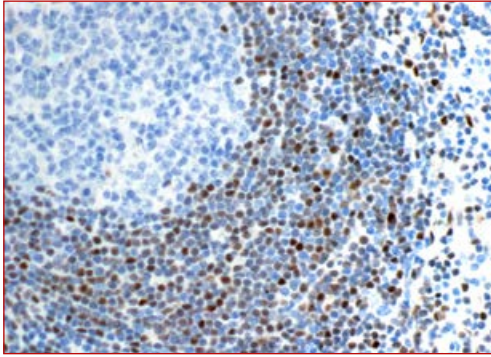


Fig. 5. Linfoma B a cellule del mantello: intensa espressione di ciclina-D1 (colorazione marrone) nei linfociti neoplastici.

Il linfoma mantellare, come gli altri linfomi, si presenta solitamente con l'ingrossamento delle ghiandole linfatiche (linfonodi) superficiali o profonde, in associazione o meno a sintomi generali aspecifici ("sintomi sistemici") come il calo di peso senza cause apparenti, le sudorazioni notturne abbondanti o la febbre. Anche il fe-

gato ed in particolare la milza possono essere sedi della malattia ed esser perciò ingranditi. Più frequentemente rispetto ad altri tipi di linfoma quello mantellare può interessare fin dall'esordio il midollo osseo e il sangue periferico o altri organi che non fanno parte del sistema linfatico come l'apparato gastrointestinale. Queste localizzazioni all'apparato digerente possono esser scoperte attraverso una gastroscopia o una colonscopia (Fig. 6).



Il paziente viene normalmente all'attenzione dell'ematologo per l'ingros-

Fig. 6. Multiple localizzazioni duodenali di linfoma mantellare identificate con la gastroscopia.

samento persistente di uno o più linfonodi e/o della milza o per il riscontro agli esami ematochimici di un aumento dei linfociti nel sangue. Il paziente può talora manifestare i sintomi sistemici descritti in precedenza.

La diagnosi definitiva si raggiunge usualmente attraverso la biopsia di un linfonodo ingrandito o attraverso la biopsia osteomidollare. Anche l'analisi dei linfociti B nel sangue circolante attraverso delle metodiche raffinate (analisi citofluorimetrica) può indirizzare a formulare la diagnosi.

Le cellule della malattia possono avere dimensioni e aspetto differenti, definendo così alcune varianti morfologiche (variante classica, pleomorfa, blastoide, a piccole cellule) (Fig. 7) con caratteri clinici differenti. Normalmente la variante blastoide ha un comportamento più aggressivo con rapida progressione mentre la variante a piccole cellule si sviluppa in maniera più lenta ed indolente.

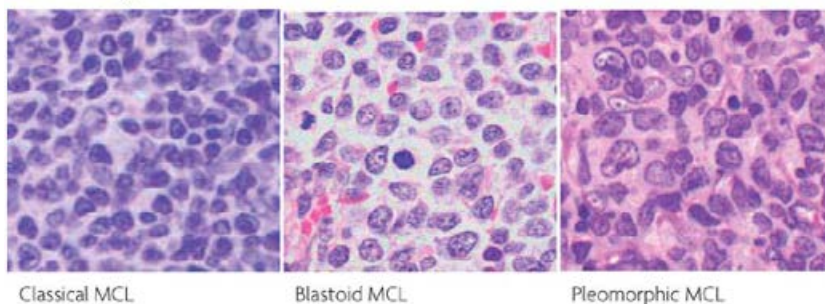


Fig 7. Varianti morfologiche del linfoma mantellare.

L'analisi del linfonodo permette inoltre di valutare quante cellule sono proliferanti (dando origine ad altre cellule) parametro correlato direttamente all'aggressività della malattia (Fig. 8).

Una volta formulata la diagnosi è molto importante completare la "stadiazione" della malattia, ossia valutare la diffusione del linfoma nell'organismo. Questa tappa è importante sia in chiave pro-

gnostica che per impostare correttamente la terapia e poi per valutarne la risposta .

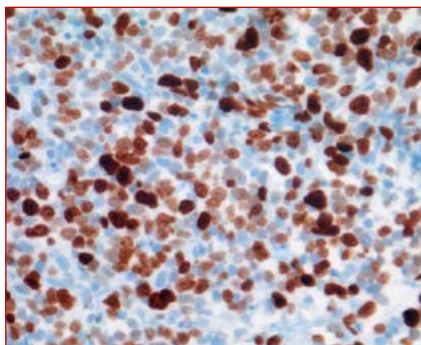


Fig 8. La colorazione scura identifica le cellule in attiva replicazione in questo campione di linfoma mantellare, variante blastoide.

La stadiazione si basa sull'attenta ed accurata visita del paziente ma soprattutto su metodiche radiologiche come la TAC (tomografia computerizzata) estesa a torace e addome che riesce ad identificare e caratterizzare la localizzazione e le precise dimensioni dei linfonodi superficiali e profondi. Negli ultimi anni a questa metodica si è progressivamente affiancata la ^{18}F FDG-PET (tomografia ad emissione di positroni con glucosio radio-marcato) che sfrutta la predilezione per il glucosio dei linfociti malati. In questo modo si riescono a distinguere le sedi del linfoma differenziandole dai tessuti sani. La ^{18}F FDG-PET è particolarmente efficace nell'identificare le localizzazioni di malattia in organi al di fuori del sistema linfatico (**Fig. 9**). Usualmente la biopsia osteomidollare (B.O.M.) completa il percorso di stadiazione.

Se vi sono sintomi correlati all'apparato digerente (come dolori addominali, alterazioni della digestione, diarrea o stipsi non precedentemente presenti) il medico può valutare la necessità di eseguire delle indagini specifiche come la gastroscopia o la colonscopia per evidenziare eventuali localizzazioni di malattia.

La stadiazione si basa sull'attenta ed accurata visita del paziente ma soprattutto su metodiche radiologiche come la TAC (tomografia computerizzata) estesa a torace e addome che riesce ad identificare e caratterizzare la localizzazione e le precise dimensioni dei linfonodi superficiali e profondi. Negli ultimi anni a questa metodica si è progressivamente affiancata la ^{18}F FDG-PET (tomografia ad emissione di positroni con glucosio radio-marcato) che sfrutta la predilezione per il glucosio dei linfociti malati. In questo modo si riescono a distinguere le sedi del linfoma differenziandole dai tessuti sani. La ^{18}F FDG-PET è particolarmente efficace nell'identificare le localizzazioni di malattia in organi al di fuori del sistema linfatico (**Fig. 9**). Usualmente la biopsia osteomidollare (B.O.M.) completa il percorso di stadiazione.

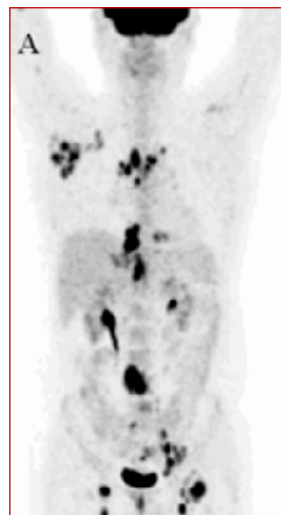


Fig 9. Localizzazione di linfoma (aree scure) identificate con la ^{18}F FDG-PET.

Gli esami del sangue vanno ad integrare tutti questi dati e forniscono precise informazioni sulla funzionalità dei vari organi (ad esempio di midollo osseo, fegato e rene) ma possono anche identificare dei parametri correlati al grado di aggressività e diffusione della malattia (ad esempio la latticodeidrogenasi o LDH).

È infine possibile combinare alcuni dati clinici (ad esempio l'età e le condizioni generali del soggetto) con dei parametri ottenuti dagli esami ematochimici (come il numero di globuli bianchi e il valore di LDH) ottenendo così un punteggio utile in chiave prognostica. Il sistema di punteggio validato a livello internazionale è il Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (abbreviato: MIPI score).

Dal punto di vista del comportamento clinico il linfoma mantellare, in maniera più marcata rispetto ad altri tipi di linfoma, può avere un ampio ventaglio di presentazioni, da forme che si presentano in maniera molto aggressiva con rapida progressione della malattia a forme che invece esordiscono in maniera quasi asintomatica e progrediscono in maniera molto lenta. Questi casi a carattere indolente si presentano più frequentemente in maniera asintomatica con incremento dei linfociti nel sangue e aumento della milza mentre l'ingrossamento dei linfonodi avviene più tardivamente.

Negli ultimi anni compiendo sono stati avviati importanti studi per meglio differenziare queste forme e per capire i precisi meccanismi biologici alla base di questa eterogeneità clinica.

Va infine evidenziata la tendenza di questo tipo di linfoma a recidivare anche a distanza di tempo dalla prima presentazione e trattamento. Questo comportamento, che impone dei periodici controlli anche dopo la scomparsa della malattia in seguito al trattamento, sta portando a nuovi schemi di terapia al fine di ridurre il più possibile il ripresentarsi del linfoma.

Il trattamento del linfoma mantellare, come nelle altre tipologie di linfomi, si basa sul principio di associazione tra la chemioterapia e l'immunoterapia anti-CD20 (Rituximab). I farmaci

chemioterapici colpiscono le cellule maligne andando ad agire sui meccanismi di replicazione mentre l'immunoterapia si basa sulla somministrazione di un anticorpo (Rituximab) che riconosce

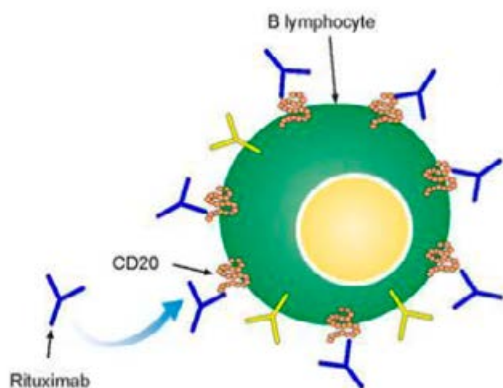


Fig 10. Meccanismo d'azione del Rituximab.

una specifica molecola posta sulla superficie cellulare dei linfociti B (detta CD20) e legandosi ad essa ne determina la distruzione (Fig. 10).

Nel linfoma mantellare il tipo di trattamento può essere diversificato a seconda di vari elementi da valutare come l'età del paziente, le sue condizioni generali e le eventuali

malattie concomitanti, le caratteristiche di presentazione e diffusione della malattia e se il paziente sia già stato trattato in precedenza per la stessa malattia.

Nelle forme molto localizzate (evenienza abbastanza inusuale), quando sono interessati pochi linfonodi in un'unica sede si può utilizzare la radioterapia esclusiva, mirata per eradicare le cellule maligne.

Nei pazienti di età inferiore ai 65 anni e malattia estesa si tende ad utilizzare schemi intensivi di terapia al fine di cercare di ottenere la remissione completa di malattia. I regimi chemioterapici più comunemente usati sono molteplici: CHOP in associazione a Citarabina ad alte dosi, DHAP, HyperCVAD. È importante che la citarabina ad alte dosi faccia parte del regime di induzione, qual-sivoglia esso sia.

Per consolidare i risultati ottenuti con le terapie sopraindicate è opportuno prendere in considerazione anche il trapianto autologo



di cellule staminali emopoietiche da sangue periferico.

Data la tendenza del linfoma mantellare a ripresentarsi anche a distanza di anni si sta attualmente testando la possibilità di far seguire alla terapia di prima linea un trattamento meno intenso ma prolungato nel tempo (detto “di mantenimento”), allo scopo di ridurre il rischio di recidiva della malattia.

Nei paziente con età superiore ai 65 anni o in quelli più giovani che abbiano associati altri rilevanti problemi di salute non è possibile applicare gli schemi di chemioterapia usati nei soggetti giovani in buone condizioni per questioni di eccessiva tossicità legata al trattamento. Vengono quindi utilizzati dei regimi meno intensi ma comunque efficaci nel portare alla remissione di malattia.

Per lungo tempo il cardine della terapia in questa fascia di età è stato lo schema CHOP associato all'immunoterapia con Rituximab. Tale terapia è in grado nella grande maggioranza dei casi di indurre una buona risposta clinica, ma talvolta non duratura.. In anni più recenti dati di efficacia molto interessanti sono emersi dall'utilizzo della Bendamustina in associazione a Rituximab o alla citarabina e rituximab (schema R-BAC).

Negli ultimi 5 anni tuttavia c'è stato uno sviluppo enorme dei cosiddetti farmaci biologici, ovvero non chemioterapici, che sono in grado di agire specificamente su alcune caratteristiche delle singole malattie linfomatose. Recentemente, anche nel linfoma mantellare, molti nuovi farmaci sono entrati in sperimentazione con risultati molto promettenti (**Fig. 11**). Alcuni di essi sono già disponibili o lo saranno presto.. Ne sono un esempio la lenalidomide, il bortezomib, il temsirolimus, l'ibrutinib. Tutti questi farmaci si sono dimostrati nella malattia ricaduta o non responsiva alle terapie iniziali, anche se in queste situazioni la durata della risposta può essere di breve durata.. Queste molecole non agiscono come i classici chemioterapici ma vanno a bloccare specifici bersagli posti all'interno della cellula linfomatosa determinandone la distruzione. Numerosi studi sono attualmente in corso per individuare la miglior modalità di utilizzo e le migliori combinazioni di tali

farmaci, anche con i chemioterapici tradizionali. La Fondazione Italiana Linfomi ed i centri ad essa afferenti sono da anni in prima linea nella sperimentazione di queste molecole ed offrono al momento la possibilità di utilizzare molte di queste molecole all'interno di studi clinici.

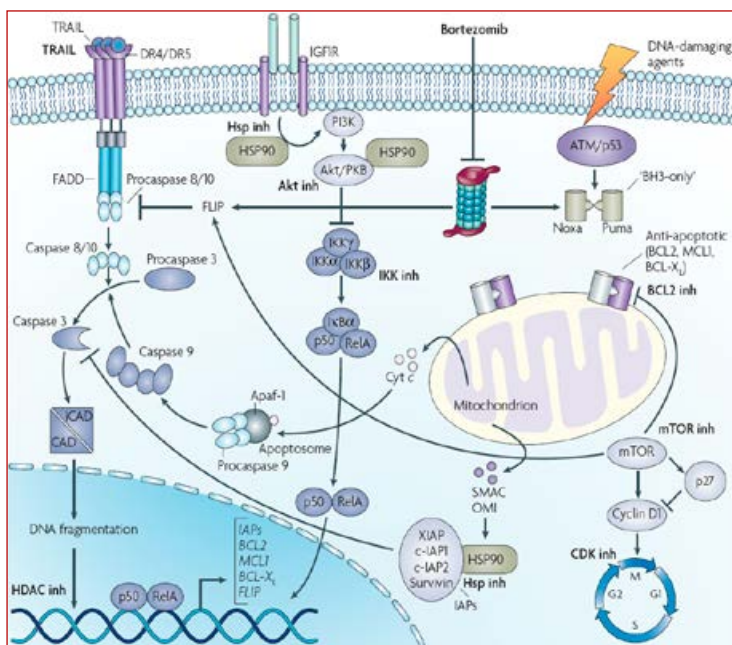


Fig 11. Nuovi farmaci e loro bersagli terapeutici.



Sede legale ed operativa:
Via Saverio Vollarò, 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



Questi 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