



# Linfomi extranodali

«Opuscolo condiviso con i pazienti»



LYMPHOMA  
COALITION

Worldwide Network of  
Lymphoma Patient Groups



FIL  
FONDAZIONE  
ITALIANA  
LINFOMI

A cura di:

**Dr Andrés J. M. Ferreri**

*Unità Dipartimentale di Tumori Linfoidi  
Dipartimento di Onco-hematologia  
IRCCS Ospedale San Raffaele  
Milano, Italia*

**Prof Nicola Pimpinelli**

*Sezione di Dermatologia  
Dipartimento di Chirurgia e Medicina Traslazionale  
Università degli Studi di Firenze*

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.

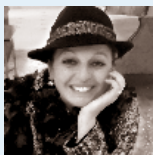
Gli utenti che cercano informazioni mediche, spesso non sanno discernere siti e documenti attendibili da quelli poco seri, e senza gli adeguati strumenti faticano a valutare l'attendibilità delle fonti. È per questo motivo che abbiamo pensato a questa collana informativa. Una collana che parte dalla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

*«...percepivo per la prima volta come la  
“nostra vita” in realtà non ci appartenesse  
affatto ma fosse un magico mantello solo  
appoggiato sulle nostre spalle»*

dott.ssa Christina Cox

*Roma*



## INTRODUZIONE

I Linfomi possono essere divisi secondo l'organo di origine: i linfomi insorti nei linfonodi vengono chiamati nodali, mentre i linfomi insorti in tutti gli altri organi (polmoni, reni, fegato, cervello, pelle, ossa) vengono chiamati linfomi extranodali. L'organo dove il linfoma insorge è un importante determinante della prognosi e della storia naturale del linfoma. I linfomi insorti in un certo organo hanno delle caratteristiche istopatologiche specifiche, rispondono a cause e a meccanismi molecolari particolari, richiedono esami peculiari di stadiazione, seguono modelli specifici di disseminazione e di recidive e richiedono trattamenti diversi.

Quando il linfoma è confinato all'organo di origine, con o senza il coinvolgimento dei linfonodi regionali, si usa il termine "primitivo" per distinguerlo dallo stesso linfoma, ma disseminato e con coinvolgimento secondario dell'organo in questione. In generale, i linfomi extranodali possono essere indolenti o aggressivi, e possono colpire tutti gli organi. Le due entità istopatologiche più comuni fra i linfomi extranodali sono il linfoma della zona marginale extranodale, chiamato anche linfoma MALT (della sigla inglese "mucosa-associated lymphoid tissue" ovvero linfoma del tessuto linfoide associato alle mucose), e il linfoma diffuso a grandi cellule B. I linfomi MALT costituiscono il 5-8% di tutti i LNH, sono caratterizzati dall'acquisizione di MALT in organi che fisiologicamente non lo contengono, quali lo stomaco, la congiuntiva, la cute, la tiroide, le ghiandole salivari. Questa acquisizione è spesso correlata alla

presenza di malattie autoimmuni, in particolare la tiroidite di Hashimoto e la sindrome di Sjögren, e soprattutto alla presenza di infezioni batteriche, responsabili di uno stimolo infiammatorio cronico; tra queste la meglio studiata è l'infezione da *Helicobacter pylori*, associata allo sviluppo del linfoma MALT gastrico; più recentemente sono state riportate associazioni tra infezioni da *Borrelia burgdorferi* nei linfomi cutanei e da *Chlamydomphila psittaci* nei linfomi degli annessi oculari. Di solito questo linfoma si presenta come malattia limitata all'organo coinvolto e solo in pochi casi, e dopo storia molto tempo, dissemina ad altri organi distanti. L'età mediana di insorgenza è la sesta decade e, di solito, i pazienti affetti hanno un buon performance status e fattori prognostici favorevoli. La prognosi è favorevole con una sopravvivenza a 10 anni del 75-80%. I linfomi MALT insorti nella ghiandola tiroide o nello stomaco si associano ad una prognosi migliore rispetto, per esempio, a quelli insorti nella ghiandola salivare o nel polmone. La terapia di prima linea per gli stadi iniziali di questa malattia dipende dall'organo coinvolto, e sono numerosi i trattamenti a disposizione, come le terapie locali, vale a dire la chirurgia e la radioterapia, o una monochemioterapia con alchilanti per via orale, come il clorambucile o la ciclofosfamide, la polichemioterapia e le terapie biologiche o antimicrobiche.

Anche il linfoma diffuso a grandi cellule B che è l'istotipo più frequente tra i LNH, può manifestarsi con un interessamento esclusivo extranodale. Alcuni casi selezionati di linfomi diffusi a grandi cellule B insorti in organi extranodali particolari (testicolo, rene, seni paranasali) esibiscono una tendenza ad un maggior rischio di disseminazione nel cervello e altri organi del sistema nervoso centrale, richiedendo una profilassi specifica per evitare questa complicanza potenzialmente letale. Sebbene il linfoma

MALT e il linfoma diffuso a grandi cellule B costituiscono la stramaggioranza dei linfomi extranodali, ci sono alcune forme di linfomi extranodali che sono varianti di quest'ultimo (per esempio, il linfoma primitivo del mediastino, o il linfoma diffuso a grandi cellule B della cute della gamba). Inoltre, ci sono alcune entità che non sono specifiche di un solo organo, ma che di solito insorgono in organi extranodali (per esempio, il linfoma intravascolare a grandi cellule B e il linfoma plasmoblastico), mentre altre sono specifiche di un organo in particolare e non possono insorgere in altri (per esempio il linfoma a cellule T associato ad enteropatia). Questi linfomi costituiscono un gruppo di entità rare che richiedono terapie specifiche.

## LINFOMI PRIMITIVI DELLA CUTE

### *I linfomi primitivi cutanei a cellule T*

#### *Micosi fungoide e sue varianti*

La micosi fungoide è il linfoma primitivo cutaneo a cellule T di più frequente riscontro. È caratterizzata da un decorso clinico indolente con lenta evoluzione negli anni attraverso successivi stadi clinicamente definiti dalla presenza di lesioni a chiazza, placca e nodulo-tumorali (con o senza coinvolgimento dei linfonodi); è inoltre possibile l'evoluzione in eritrodermia (diffusa infiltrazione della cute con evidente arrossamento). Di solito la malattia insorge a livello della regione lombo-glutea e delle aree cutanee solitamente non foto-esposte, Le lesioni possono presentare aspetti circinati o digitiformi e sono caratterizzate da una desquamazione pitiriasica. La sopravvivenza dei pazienti affetti da micosi fungoide – complessivamente buona – varia in



relazione allo stadio clinico; i soggetti con malattia in fase iniziale (IA) hanno una sopravvivenza a 5 e 10 anni del 97% e 93% rispettivamente, i pazienti con stadio IB del 91% e 96%. Per gli stadi più avanzati le percentuali di lungo sopravvissuti si riducono alquanto. Nonostante vengano sporadicamente descritti casi con aspetti clinici diversi da quelli della micosi fungoide “classica” (micosi fungoide ipo e iperpigmentata, micosi fungoide bollosa), al momento soltanto tre entità possiedono caratteristiche clinico-patologiche tali da poter essere considerate varianti di micosi fungoide a tutti gli effetti. La micosi fungoide follicolotropa si presenta con papule follicolari ipercheratosiche, con placche eritematose tumide e, più raramente, con lesioni acneiformi, prevalentemente a carico delle aree seborroiche; spesso, si osserva alopecia a carico delle aree interessate. L'infiltrato, risparmia l'epidermide e si localizza a livello del derma e dell'epitelio dei follicoli piliferi, e può arrivare a interessare le ghiandole sudoripare eccrine (micosi fungoide siringotropa). La prognosi a 5 anni è leggermente inferiore a quella della forma classica (70-80%).

La cute lassa granulomatosa è una variante molto rara che insorge con aree di cute eritematosa e lassa a livello delle pieghe ascellari e inguinali. La reticulosi pagetoide (pagetoid reticulosis) è caratterizzata da decorso clinico indolente e si manifesta con placche eritemato-cheratosiche isolate o circoscritte, a estensione centrifuga con evoluzione erosivo-crostosa. Tale quadro clinico corrisponde a quella che un tempo era chiamata reticulosi pagetoide di Woringer-Kolopp, distinta dalla forma generalizzata a decorso aggressivo (di Ketrion-Goodman), che attualmente viene classificata come linfoma epidermotropo aggressivo a cellule citotossiche.



## *Sindrome di Sézary*

La sindrome di Sézary è un linfoma primitivo cutaneo a cellule T dal comportamento biologico aggressivo, definito classicamente dalla presenza della triade eritrodermia, linfadenopatia generalizzata e presenza di caratteristici linfociti T atipici dal nucleo convoluto (“cellule di Sézary”). Questo linfoma primitivo cutaneo a cellule T era un tempo considerato la varietà “leucemica” della micosi fungoide; oggi è ritenuto un’entità a sé stante, inquadrato come tale anche nei più recenti sistemi classificativi. Fondamentali per la diagnosi sono la presenza di un clone T linfocitario nel sangue circolante, con un rapporto di più di 10 cellule CD4+ per ogni cellula CD8+, con fenotipo aberrante/difettivo per i marker pan-T (CD2, CD7); numero di cellule con fenotipo CD4+/CD7- e/o CD4+/CD26- superiore al 30%, insieme al riscontro di identica clonalità T nella cute e nel sangue circolante.

## *Malattie linfoproliferative cutanee a cellule CD30+*

Le malattie linfoproliferative CD30 positive primitive cutanee costituiscono un gruppo distinto di linfomi T cutanei, a decorso generalmente cronico e indolente, caratterizzati dall’espressione di CD30, la cui espressione può essere osservata anche nella micosi fungoide trasformata e nelle localizzazioni cutanee di linfomi CD30 positivi sistemici e di linfoma di Hodgkin. È la seconda patologia più frequente nell’ambito dei CTCL, con una frequenza stimata del 30%. Appartengono a questo gruppo la papulosi linfomatoide, il linfoma anaplastico a grandi cellule primitivo cutaneo e le forme borderline (papulosi linfomatoide, tipo C).

La *papulosi linfomatoide* è una patologia cronica e ricorrente che colpisce maggiormente il sesso maschile, con un picco d'incidenza tra la 5a e la 6a decade, anche se le forme pediatriche non sono rare. Clinicamente è caratterizzata da un'eruzione autorisolutiva di elementi papulo-nodulari di numero variabile, con evoluzione necrotico-crostosa ed esito pigmentato o minimamente cicatriziale. Sedi tipiche sono il tronco e gli arti. Secondo il quadro istologico viene suddivisa in 5 sottotipi: il tipo A è caratterizzato da un infiltrato dermico superficiale e medio disposto a "V" di grandi cellule CD30+ frammiste a un abbondante infiltrato infiammatorio con macrofagi, eosinofili e neutrofilii; il tipo B (simil-micosi fungoide) presenta un infiltrato epidermotropo di cellule cerebriformi, che esprimono in modo incostante il CD30; il tipo C (simil-linfoma anaplastico) è una forma borderline con ampi aggregati di grandi cellule CD30+; il tipo D (simil-linfoma di Berti) è caratterizzato clinicamente da lesioni papulose-emorragiche in numero limitato e istologicamente da un infiltrato epidermotropo di cellule CD8+ citotossiche, che simulano il linfoma CD8+ aggressivo epidermotropo primitivo cutaneo, che, a differenza della papulomatosi linfomatosa, si associa a un decorso aggressivo; il tipo E è una variante recentemente riportata in letteratura caratterizzata da un infiltrato citotossico a pattern angiocentrico e angioinvasivo che, per tale particolarità, deve essere posta in diagnosi differenziale con gli altri linfomi T/NK angiocentrici, che sono CD30 negativi e hanno una prognosi non favorevole.

La *papulosi linfomatoide* è generalmente una patologia cronica ma con una prognosi eccellente. Tuttavia, è possibile una progressione in un'altra forma linfoproliferativa cutanea o

nodale (micosi fungoide, linfoma anaplastico CD30+ o linfoma di Hodgkin), con un'incidenza variabile tra il 4% e il 10%. La terapia delle forme limitate consiste nell'eventuale utilizzo di corticosteroidi topici. Nelle forme diffuse la letteratura riporta ottimi risultati derivanti dalla fototerapia (UVB a banda stretta, PUVA terapia con psoraleni orali associati a irradiazione con UVA) e methotrexate a basse dosi (10-15 mg/settimana per alcuni mesi), ottenendo una stabilizzazione della patologia. In caso di progressione in micosi fungoide, linfoma anaplastico o linfoma di Hodgkin, è possibile somministrare interferone alfa, agenti monoclonali anti-CD30 (brentuximab), pralatrexate o polichemioterapia.

*Linfoma primitivo cutaneo a grandi cellule anaplastiche* è una patologia più frequente nel sesso maschile tra la 5a e la 6a decade, caratterizzata clinicamente da lesioni eritemato-violacee nodulo-tumorali singole, raggruppate o a disposizione multifocale (il 10% dei casi ha un coinvolgimento cutaneo diffuso), con una tendenza all'ulcerazione centrale. A volte presenta placche, lesioni simil-papulose linfomatoidi o noduli dermo-ipodermici. Tipicamente le lesioni sono localizzate agli arti, al capo, al tronco e ai genitali, con una distribuzione loco-regionale. Esistono forme di linfoma primitivo cutaneo a grandi cellule anaplastiche che insorgono su precedenti lesioni da micosi fungoide e di cui rappresentano una trasformazione a grandi cellule. La prognosi è favorevole (sopravvivenza a 5 anni dell'ordine del 90%), ma è influenzata negativamente dall'età avanzata del paziente, dalla multifocalità delle lesioni, dall'assenza di tendenza alla regressione spontanea e dalla localizzazione a livello del capo, del collo o delle gambe. Nelle forme isolate o loco-regionali è indicata la radioterapia superficiale,



l'asportazione chirurgica o l'assunzione di methotrexate a basse dosi (15-30 mg/settimana per 4-6 settimane). In caso di lesioni multifocali o diffuse cutanee o soprattutto disseminate si possono utilizzare bexarotene, IFN alfa, monoclonali anti-CD30, pralatrexate, schemi di polichemioterapia (CHOP o CHOP-like), polichemioterapia con schemi per linfomi ad alto grado, trapianto di midollo osseo autologo o allogenico.

### *Linfoma sottocutaneo simil-panniculitico a cellule T*

È una patologia rara, con un'incidenza dell'1%, ad andamento indolente. Colpisce prevalentemente le donne nella 4a decade di vita, anche se il 20% circa dei pazienti ha un'età inferiore ai 20 anni. Clinicamente si presenta con noduli sottocutanei o placche profonde asintomatiche, localizzate prevalentemente agli arti inferiori. In un 60% dei casi si associano sintomi B (febbre di origine sconosciuto; calo ponderale >10% del proprio peso corporeo negli ultimi 6 mesi; sudorazioni notturne). La prognosi è buona in assenza di sindrome emofagocitica. I pazienti possono essere inizialmente trattati con steroidi ad alte dosi; successivamente, diviene necessaria la polichemioterapia.

### *Linfoma primitivo cutaneo a cellule NK/T extranodale*

È una patologia rapidamente aggressiva, più frequente in Asia e in America latina. Si riconoscono due sottogruppi: NK/TL nasal-type, NK/TL non nasal-type. Clinicamente sono caratterizzati da lesioni nodulo-tumorali multipli con evoluzione necrotico-ulcerativa rapidamente disseminate, più raramente da chiazze scarsamente infiltrate simil-micosi fungoide o noduli simil-panniculitici, che si localizzano al volto, tronco e alle estremità.

Possono essere presenti sintomi sistemici o una sindrome emofagocitica. Istologicamente l'infiltrato tumorale di cellule T pleomorfe occupa l'intero derma e tessuto sottocutaneo con un pattern angiocentrico e angiodistruttivo. Tipico è il riscontro di virus di Epstein Barr nelle cellule tumorali; rara è invece la presenza di un riarrangiamento monoclonale del recettore dei linfociti T. Questo linfoma richiede una terapia basata sull'uso di schemi di radio- e polichemioterapia per linfomi ad alto grado o, se le condizioni del paziente lo permettono, di trapianto autologo di midollo osseo.

### *Linfoma primitivo cutaneo a cellule T gamma/delta*

È una rara forma di linfoma a cellule T della cute che faceva prima parte del linfoma a cellule T periferiche, altrimenti non specificato, e poi considerata come un'entità a sé stante dalla classificazione WHO 2008. Sono state descritte due varianti: la reticolosi pagetoide diffusa (di tipo Ketrone-Goodman), caratterizzata da lesioni papulo-nodulari e verrucoidi diffuse ad andamento inizialmente indolente e la variante dermo-ipodermica (linfoma gamma/delta propriamente detto), caratterizzata clinicamente da noduli e placche diffuse a evoluzione ulcerativa. La risposta al trattamento è variabile, basandosi sull'utilizzo di una polichemioterapia o di un trapianto di cellule staminali.

### *Linfoma primitivo cutaneo aggressivo epidermotropo a cellule CD8+ citotossiche*

Questo linfoma è clinicamente caratterizzato da lesioni nodulari erosivo-ulcerative, in placca e verrucoidi a rapida progressione. Ha un decorso aggressivo con rapida disseminazione

sistemica al sistema nervoso centrale, cavità orale, testicolo, cuore, milza, fegato, polmone, mentre l'interessamento dei linfonodi è raro. Può associarsi a una coagulopatia. Richiede un trattamento aggressivo.

### *Linfoma primitivo cutaneo a piccole/medie cellule pleomorfe CD4+*

Placca o nodulo per lo più solitario, più frequentemente localizzato alla regione del capo o del collo, in assenza di sintomi sistemici. La sopravvivenza a 5 anni è del 60-80%. Dati recenti hanno mostrato quadri clinici composti da lesioni diffuse, spesso associati a una prognosi meno favorevole, e casi CD8 positivi. In caso di lesioni singole o localizzate si utilizza l'asportazione chirurgica o la radioterapia superficiale. In caso di lesioni diffuse si applica il protocollo utilizzato per la micosi fungoide .

### *Disordine linfoproliferativo indolente CD8+ dell'orecchio*

Nuova entità di linfoma cutaneo descritta nel 2007 e caratterizzata da lesioni nodulari localizzate al padiglione auricolare e raramente in altre sedi, con lento decorso e possibili recidive locali. Al microscopio, l'infiltrato nodulare dermico, monomorfo, angiocentrico, con focale epidermotropismo è costituito da cellule rotondeggianti con nucleo centrale e nucleolo prominente, simil-blastiche, di piccole e medie dimensioni con fenotipo CD3+, CD8+, TIA1+, PD1-, GRB- e riarrangiamento monoclonale del recettore dei linfociti T. È indicato il trattamento chirurgico o la radioterapia locale.

### *Linfoma primitivo cutaneo a cellule T periferico, non ulteriormente specificato*



Gruppo eterogeneo costituito da casi aneddotici che non rientrano nei criteri classificativi degli altri linfomi. Clinicamente si possono presentare con placche e/o lesioni tumorali multiple, meno frequentemente solitarie o localizzate. Istologicamente sono prevalenti i quadri costituiti da cellule di tipo pleomorfo di medie e grandi dimensioni disposte secondo un pattern non caratteristico. L'immunofenotipo è variabile e non è infrequente la coespressione di antigeni non-T (ad esempio CD20, citocheratine). Il decorso è rapidamente progressivo con disseminazione delle lesioni. Radio- e/o polichemioterapia ad alte dosi, seguite da eventuale trapianto di cellule staminali, sono gli schemi terapeutici più frequentemente utilizzati.

### ***I linfomi primitivi cutanei a cellule B***

#### *Linfoma della zona marginale primitivo della cute*

Trattasi di un linfoma indolente che si presenta con papule, placche e/o noduli a distribuzione loco-regionale, con predilezione per tronco e arti superiori; l'interessamento di sedi non contigue (forme multifocali) è possibile, sebbene più raro. Le ricadute cutanee sono piuttosto frequenti, mentre la diffusione extracutanea è eccezionale. La sopravvivenza a 5 anni è vicina al 100%.

#### *Linfoma centrofollicolare primitivo della cute*

È un linfoma indolente che si presenta con placche e/o noduli eritematosi o eritemato-violacei con distribuzione prevalentemente loco-regionale e con predilezione per il tronco e per il distretto testa-collo. Le lesioni nodulo-tumorali di grandi dimensioni possono essere circondate da chiazze e/o placche

eritematose a distribuzione anulare. La localizzazione in sedi non contigue è rara; il linfoma centrollicolare primitivo della cute mostra tendenza alle ricadute cutanee, mentre la diffusione a sedi extracutanee è rara. La sopravvivenza a 5 anni è superiore al 95%.

### *Linfoma primitivo cutaneo diffuso a grandi cellule, tipo gamba (leg-type)*

Questo è un linfoma a comportamento clinico mediamente aggressivo che si presenta con placche e/o noduli eritemato-cianotici a rapida crescita, molto spesso localizzati in corrispondenza della/e gamba/e. Questa entità mostra tendenza alla diffusione extracutanea (linfonodi e sistema nervoso centrale), con una sopravvivenza a 5 anni del 50-60%.

### *Altri linfomi primitivi cutanei diffusi a grandi cellule B*

L'unica entità diversa dal linfoma primitivo cutaneo diffuso a grandi cellule e dal linfoma follicolare della cute che al momento ha una definizione clinica e istologica è il linfoma primitivo cutaneo a grandi cellule intravascolare (vedi "Entità Rare"), che clinicamente si manifesta con chiazze eritemato-cianotiche in genere localizzate agli arti inferiori.

## LINFOMA PRIMITIVO DELL'OSSO

Ogni tipo di linfoma può colpire lo scheletro, ma l'istotipo che più frequentemente insorge primariamente in un osso è il linfoma diffuso a grandi cellule B. Ci sono tre forme cliniche di linfomi ossei: il linfoma primitivo dell'osso, caratterizzato da una singola lesione ossea associata o meno a disseminazione nei linfonodi

regionali; il linfoma poliostotico, che consiste in una malattia multifocale limitata allo scheletro; e il linfoma disseminato con infiltrazione secondaria di uno o più segmenti ossei. Le prime due forme hanno una prognosi migliore, richiedendo un trattamento simile a quello del linfoma diffuso a grandi cellule nodale, mentre la prognosi del linfoma secondario dell'osso è meno favorevole. Un linfoma che insorge nei tessuti molli, nei linfonodi o in altri organi e che infiltra un osso vicino non dovrebbe essere definito come "linfoma primitivo dell'osso". Purtroppo in certi distretti anatomici, come la colonna vertebrale o il massiccio facciale, risulta talvolta difficile distinguere il linfoma primitivo osseo da altri linfomi insorti nelle mucosa o nei tessuti molli vicini.

Il linfoma primitivo dell'osso rappresenta circa il 5% di tutti i linfomi extranodali, <1% di tutti i LNH e il 3-7% di tutti i tumori ossei maligni. Si presenta più frequentemente fra i maschi e con una età mediana alla diagnosi fra i 45 e i 60 anni, ma con una ampia variabilità (15-99 anni).

Sebbene ogni osso può essere colpito, quelli più frequentemente coinvolti sono le ossa lunghe degli arti, la diafisi del femore fra tutti, le ossa del bacino, la colonna vertebrale, il cranio e le costole, mentre il coinvolgimento delle piccole ossa di mani e piedi è rarissimo. Nellamaggior parte dei casi il linfoma dell'osso esordisce in stadio limitato. Nonostante il frequente coinvolgimento di ossa che sostengono il peso corporeo e l'associazione con dolore e alterazioni della funzionalità degli arti, il performance status dei pazienti affetti è di solito buono. Il dolore è il sintomo cardine alla presentazione nell'80-95% dei casi; una massa clinicamente evidente si osserva nel 30-40% dei casi, e un 15-20% dei casi riporta una frattura patologica alla diagnosi.

La compressione midollare da lesioni della colonna vertebrale si osserva nel 10-15% dei casi. Il 5-15% dei pazienti presenta ipercalcemia secondaria ad osteolisi, ma i sintomi correlati, come costipazione, letargo e sonnolenza, sono rari.

Il trattamento di prima scelta consiste nella combinazione di una chemioterapia contenente un'antraciclina (lo schema CHOP è il più utilizzato), con l'aggiunta del rituximab, seguita o meno da consolidamento con radioterapia dell'osso coinvolto. Con questa strategia, il tasso di risposte supera il 90% con una sopravvivenza globale a 5 anni dell'84%. L'uso di una chemio radioterapia moderna si associa a una sopravvivenza globale simile anche nei pazienti affetti da linfoma poliototico. Il ruolo della radioterapia di consolidamento dopo una valida chemioimmunoterapia (CHOP + rituximab) è dibattuto perché alcuni autori hanno pubblicato risultati simili con la sola chemioterapia o con la chemio-radioterapia. Nei pazienti affetti da linfoma poliototico, la radioterapia di consolidamento andrebbe indicata nei casi con lesioni situate in ossa vicine che possono essere irradiate con effetti collaterali accettabili. Nonostante studi recenti suggeriscano che i pazienti con linfoma diffuso a grandi cellule B e stadio limitato in remissione completa di malattia ottengono buoni risultati terapeutici con la sola chemioimmunoterapia e senza radioterapia di consolidamento, questa strategia deve essere ancora confermata da studi prospettici ben disegnati e quindi la decisione se consigliare o meno la radioterapia di consolidamento deve essere presa in accordo alle linee guida della Istituzione di riferimento del centro di cura.

Il ruolo della chirurgia nel linfoma primitivo dell'osso si limita al prelievo di un campione diagnostico per l'esame

istopatologico, alla stabilizzazione e fissazione dell'osso colpito ed alla risoluzione di una potenziale frattura patologica. Interventi invalidanti come l'escissione dell'osso coinvolto o l'amputazione dell'arto non sono più utilizzati visti gli ottimi risultati ottenuti dalla chemio-radioterapia.

La prognosi dei linfomi ossei dipende dalla estensione di malattia alla diagnosi, con una sopravvivenza globale a 5 anni dell'80-85% nei pazienti con stadio iniziale. Inei linfomi primitivi dell'osso il ruolo prognostico dell'IPI è molto limitato vista la difficoltà a stratificare i pazienti in differenti gruppi di rischio. Tuttavia, l'età, il performance status e il livello sierico della LDH sembrano conservare il loro valore prognostico indipendente.

## LINFOMI PRIMITIVI DELL'ORBITA E DEGLI ANNESSI OCULARI

Il linfoma è il tumore maligno più frequente dell'orbita e degli annessi oculari, che includono la congiuntiva, la ghiandola e il sacco lacrimale, le palpebre, i tessuti molli orbitari e i muscoli extra-oculari. I linfomi degli annessi orbitari costituiscono il 1-2% di tutti i LNH, il 5-15% dei linfomi extranodali e il 50% dei tumori maligni dell'orbita. Il tipo di linfoma, lo stadio e la sede primaria sono determinanti nel prevedere la risposta alla terapia. Fra i diversi linfomi che possono insorgere in questi organi, il linfoma MALT è il più frequente. Altri tipi di linfoma sono il linfoma follicolare, il linfoma diffuso a grandi cellule B e il linfoma a cellule mantellari. L'incidenza del linfoma MALT degli annessi oculari è in aumento e il suo sviluppo è correlato all'associazione con l'infezione cronica da *Chlamydothyla*

*psittaci*, l'agente causale della psittacosi, una infezione polmonare che ci viene trasmessa da animali infettati (soprattutto uccelli, ma anche mammiferi). Questa associazione presenta una evidente variabilità geografica, con una prevalenza in Italia del 70% - 80%. L'associazione fra infezione da *Chlamydothryx psittaci* e linfoma MALT degli annessi oculari ha importanza patogenetica, ma anche biologica e terapeutica. Infatti, i pazienti affetti da questa neoplasia e portatori di questa infezione possono essere trattati con antibiotici (dossiciclina) allo scopo di eradicare l'infezione e lo stimolo cronico che essa determina e, in questo modo, indurre una regressione tumorale.

Il linfoma MALT degli annessi oculari è una neoplasia indolente, raramente fatale, che può essere controllata con la sola osservazione, riservando i trattamenti attivi per i casi sintomatici o associati a rischio di alterazioni oculari. In questo caso, il trattamento antibiotico con dossiciclina, la radioterapia, e la resezione chirurgica sono gli approcci più utilizzati nei pazienti con stadio limitato di malattia. Sono rari i casi che richiedono una chemioterapia o chemioimmunoterapia alla diagnosi; questi trattamenti vengono riservati ai rari casi di linfoma MALT disseminato che coinvolgono anche l'orbita. L'obiettivo del trattamento non solo è quello di controllare la malattia e i sintomi correlati, ma anche farlo in sicurezza, riducendo il più possibile gli effetti tossici e le potenziali sequele dei trattamenti.

Il linfoma diffuso a grandi cellule B è il terzo tipo di linfoma per frequenza che insorge negli annessi oculari, e costituisce il 7% a 21% dei casi negli studi pubblicati. Di solito si presenta come unica sede di malattia, più frequentemente dietro l'occhio, o nella ghiandola lacrimale, più raramente nella congiuntiva. Il

tumore tende a infiltrare gli organi vicini, infiltrando le pareti ossee dell'orbita. Questo comporta un rischio aumentato di disseminazione al cervello ed alle meningi, la complicanza più temuta di questo linfoma.

Il trattamento del linfoma diffuso a grandi cellule B primitivo degli annessi oculari è del tutto simile a quello delle forme nodali con stadio limitato di malattia, vale a dire una combinazione di una chemioterapia contenente antracicline e rituximab seguita dall'irradiazione dell'orbita. Con questa strategia, i pazienti con stadio IE (singola lesione) hanno una sopravvivenza globale a 5 anni del 94%. Una componente importante del trattamento di questo linfoma è la prevenzione della disseminazione al cervello ed alle meningi (profilassi). L'uso di farmaci con buona diffusione al sistema nervoso centrale, come il metotressato, associato alla somministrazione di farmaci negli spazi meningei mediante puntura lombare (rachicentesi medicata) costituiscono la strategia più efficace per prevenire questa temibile complicanza.

## LINFOMA PRIMITIVO DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

I linfomi primitivi del sistema nervoso centrale (SNC) rappresentano oggi lo 0,5-1,2% di tutte le neoplasie cerebrali e meno dell'1% degli LNH extranodali. La loro incidenza è in aumento in pazienti immunocompetenti, mentre dopo l'introduzione della terapia antiretrovirale è drasticamente calata nei pazienti HIV+. L'istotipo più frequente è il linfoma diffuso a grandi cellule B, seguito a distanza dal linfoma di Burkitt o Burkitt-like; le forme indolenti rappresentano il 5-10% dei casi. I



linfomi a immunofenotipo T costituiscono il 2% dei PCNSL. Le cellule neoplastiche del PCNSL si localizzano preferenzialmente in sede perivascolare, con estensione al parenchima cerebrale adiacente; possono spesso essere presenti quadri con modello di crescita diffuso e sostitutivo del tessuto cerebrale. Le cellule linfomatose tendono a restare localizzate al SNC, con una bassa incidenza di diffusione sistemica. La diagnosi si ottiene con l'esame istopatologico da minuscoli frammenti ottenuti mediante biopsia stereotassica o resezione chirurgica a cielo aperto, meno frequentemente con l'esame citologico del liquor cefalorachidiano o del vitreo nel caso di infiltrazione intraoculare. La rachicentesi diagnostica, strumento importante di stadiazione, spesso dimostra un incremento delle proteine del liquor, mentre i livelli liquorali di glucosio diminuiscono solo in caso di interessamento meningeo massivo. L'indagine citologica del liquor può diventare uno strumento diagnostico importante nei casi in cui non sia possibile eseguire un accertamento biptico per scadute condizioni generali del paziente o per la sede anatomica della lesione che, per l'elevato rischio di complicanze chirurgiche, è inaccessibile alla biopsia.

I sintomi di presentazione sono variabili a seconda della sede della lesione (o delle lesioni in caso di multifocalità); si possono osservare nausea, vomito, cefalea, letargia, disturbi dell'equilibrio o della personalità, edema della papilla, a volte episodi convulsivi. In caso di coinvolgimento del midollo spinale, si hanno sintomi aspecifici quali dolore alle gambe e danno sensoriale. I sintomi sistemici sono presenti raramente, nel 2% dei casi. . La localizzazione più frequente di malattia è il lobo frontale, seguito dalle localizzazioni a livello delle regioni periventricolari, con coinvolgimento del corpo calloso e dei nuclei

della base. A volte si ha un'infiltrazione simmetrica degli emisferi, con "immagine a farfalla". Il coinvolgimento intraoculare e la disseminazione meningea sono presenti nel 5-20% e nel 16% dei casi, rispettivamente.

Oltre alla stadiazione standard devono essere effettuate la già menzionata rachicentesi con esame citologico e fisico-chimico del liquor cefalorachidiano, la risonanza magnetica dell'encefalo, un'accurata valutazione oftalmologica e, nei pazienti anziani, un'ecografia dei testicoli. Alla risonanza magnetica, le lesioni linfomatose appaiono iperintense, ben delimitate, con un rinforzo contrastografico omogeneo e intenso e modesto edema perilesionale. Resta invece ancora da definire il ruolo della PET nel PCNSL, sia come esame stadiativo che nella definizione della risposta al trattamento.

Pur trattandosi di una malattia per definizione localizzata, la prognosi non è favorevole, con una sopravvivenza a 5 anni di circa il 40%. Anche se l'intervento chirurgico non modifica questi risultati, in alcuni casi può consentire al paziente una migliore tolleranza ai trattamenti oncologici, ed avere un effetto decompressivo. I fattori prognostici sono rappresentati da età, performance status, livelli sierici di LDH, aumento delle proteine nel liquor e coinvolgimento delle strutture profonde dell'encefalo.

Attualmente, il trattamento di scelta di questa rara patologia prevede l'impiego di chemioterapici in grado di attraversare la barriera ematoencefalica, quali methotrexate e citarabina ad alte dosi, che sono in grado di produrre una sopravvivenza globale a 2 anni del 60-70%; spesso il trattamento chemioterapico viene seguito da radioterapia panencefalica di consolidamento, a dosi variabili a seconda del grado di risposta alla chemioterapia. Questo

approccio aumenta ulteriormente il tasso di risposte, pur essendo gravato da una maggiore tossicità neurologica a medio-lungo termine. Un'alternativa terapeutica valida, e meno neurotossica, è il consolidamento con chemioterapia ad alte dosi supportata da trapianto di cellule staminali autologhe. Per il momento, questa terapia è solo sperimentale, ma importanti studi randomizzati condotti in questi ultimi anni potranno fornire presto utili informazioni sul ruolo di tale terapia. Di recente sono stati utilizzati anche altri farmaci, quali la temozolamide, il topotecan, il temsirolimus e il rituximab. Il loro ruolo nel trattamento di queste neoplasie rimane però ancora oggetto di ricerca.

### LINFOMI DELLA GHIANDOLA TIROIDE

I linfomi della ghiandola tiroide sono neoplasie rare. Il linfoma diffuso a cellule B è la forma più comune (60% dei linfomi tiroidei), mentre il linfoma MALT rappresenta il 17% dei casi; gli altri istotipi colpiscono questa ghiandola con tassi di incidenza di meno del 3%. Questo linfoma colpisce più frequentemente donne anziane, e si presenta come malattia limitata (stadio IE-IIIE) nell'84% dei casi. Spesso la diagnosi di linfoma tiroideo è un riscontro occasionale dopo tiroidectomia totale o parziale per altri sospetti clinico-radiologici. La diagnosi può essere effettuata con un'agobiopsia del nodulo sospetto e il trattamento è simile a quello del linfoma diffuso a grandi cellule B nodale, vale a dire, una chemioimmunoterapia contenente un'antraciclina e rituximab, seguiti da radioterapia sulla ghiandola e il collo. La sopravvivenza globale dei pazienti con malattia limitata alla ghiandola tiroidea, con o senza coinvolgimento dei linfonodi regionali, è buona, con

un plateau nella curva di sopravvivenza dopo il terzo anno di follow-up che va oltre il 75%.

Il linfoma MALT della ghiandola tiroide è più frequente nel sesso femminile, con una presentazione asintomatica e limitata alla ghiandola tiroide, meno frequentemente con estensione ai linfonodi regionali. La tiroidite di Hashimoto è una condizione predisponente lo sviluppo di questo linfoma. La prognosi è ottima in quanto la neoplasia può essere ben controllata con terapie locali, quale la tiroidectomia totale o parziale con sampling linfonodale o la radioterapia. Nel caso di resezione radicale della neoplasia, non sono necessari ulteriori trattamento. Nei pazienti con malattia localizzata recidivata o che non può essere resecata completamente, la prima scelta è la radioterapia, mentre l'associazione di un chemioterapico e di rituximab è la prima scelta nei pazienti con malattia localmente avanzata o disseminata. La sopravvivenza globale a 5 anni nei pazienti con malattia localizzata alla ghiandola trattati con la sola radioterapia è dell'ordine del 90%.

## LINFOMA PRIMITIVO DEL MEDIASTINO

Il linfoma diffuso a grandi cellule B primitivo del mediastino è riconosciuto nella classificazione OMS 2008 come un'entità clinico patologica distinta. Rappresenta il 2-3% di tutti i LNH e il 6-10% dei linfomi diffusi a grandi cellule B. È stato ipotizzato che il linfoma mediastinico origini da una cellula B fisiologicamente presente nella midollare del timo. Questo linfoma colpisce più frequentemente le giovani donne e la sede di origine è il mediastino, dove si presenta con caratteristiche di invasione locoregionale, con

compressione sulle vie aeree, sui grossi vasi, a volte provocando una sindrome della vena cava superiore; in alcune circostanze, questa situazione determina una condizione di emergenza medica vera e propria, spesso associata a insufficienza respiratoria. Lo stadio presentazione alla diagnosi è limitato (stadio I-II secondo Ann Arbor) nella maggior parte dei casi; spesso si associano sintomi sistemici ed elevati livelli serici di LDH.

I campioni di tessuto necessari per la diagnosi possono essere ottenuti attraverso una mediastinoscopia, una biopsia percutanea o una mediastinotomia anteriore, o minitoracotomia. Un particolare problema diagnostico differenziale è rappresentato dal linfoma di Hodgkin a livello mediastinico; esistono rare situazioni in cui possono coesistere marcatori condivisi da ciascuna neoplasia, configurando la categoria provvisoriamente introdotta dei “linfomi della zona grigia”. La stadiazione del linfoma mediastinico comprende gli stessi esami utilizzati di routine per gli LNH nodali. La  $^{18}\text{F}$ FDG-PET possiede una migliore risoluzione anatomica rispetto alla scintigrafia con gallio, una maggiore sensibilità e un tempo di esposizione minore. Come esame di stadiazione è molto utile nel definire la presenza di sedi di malattia extratoracica. Inoltre, la  $^{18}\text{F}$ FDG-PET sembra essere molto utile nella valutazione delle masse residue. Il ruolo della PET nel follow-up del linfoma mediastinico deve essere meglio definito, ed al momento non deve essere consigliata di routine. La conferma istologica di recidiva di linfoma è consigliabile, ma spesso difficoltosa, in quanto prevalentemente localizzata nel mediastino; come alla diagnosi, la scelta della tecnica biptica migliore deve essere fatta sulla base del quadro clinico e radiologico di ogni singolo caso.

È ancora poco chiaro quale sia la migliore opzione terapeutica per i pazienti affetti da linfoma primitivo del mediastino. I trattamenti riportati per questa patologia vanno dai regimi di prima generazione, come la CHOP, agli schemi polichemioterapici di terza generazione, come la MACOP-B, che prevedono la somministrazione settimanale di chemioterapici per 12 settimane, e, più recentemente, schemi infusionali come la da-EPOCH. Questi ultimi schemi, più intensivi, sebbene gravati da maggiore tossicità, sono superiori alla CHOP, sia in termini di risposte obiettive sia di sopravvivenza libera da malattia. In alcuni studi recenti, l'aggiunta del rituximab sembra avere migliorato l'efficacia terapeutica. Il trattamento standard per i pazienti che presentano una recidiva di malattia dovrebbe seguire le stesse linee guida degli altri linfomi diffusi a grandi cellule B. In particolare, considerando la giovane età di questi pazienti e il tipo di recidiva che, frequentemente, risparmia il midollo osseo, la chemioterapia ad alte dosi seguita da trapianto di cellule staminali autologhe è considerata la prima scelta, soprattutto nei casi di recidiva chemiosensibile. Il trapianto allogenico di cellule staminali è stato impiegato solo sporadicamente, come terapia di salvataggio..

## LINFOMI PRIMITIVI DEL POLMONE

Il linfoma MALT è la forma più frequente di linfoma primitivo del polmone, insorge nel tessuto linfoide associato alla mucosa bronchiale e rappresenta circa il 70-90% dei linfomi polmonari primitivi. Il linfoma diffuso a grandi cellule B è la seconda forma di linfoma polmonare (10% dei casi); il polmone è l'organo più

comunemente colpito dalla granulomatosi linfomatoide (vedi “Entità rare”), un disordine linfoproliferativo aggressivo e angiodistruttivo.

Il linfoma MALT polmonare è una neoplasia indolente, che spesso non richiede trattamento immediato. Una buona parte dei pazienti seguiti con la sola osservazione dopo 5 anni di follow-up non richiede trattamento. Purtroppo, non c'è ancora consenso sui criteri per distinguere la “malattia indolente” dalla “malattia attiva”, e, quindi, non è semplice individuare i migliori candidati per una strategia attendista. Ad ogni modo, i pazienti con linfoma MALT del polmone asintomatico, con poca carica tumorale e lenta crescita possono essere seguiti con la sola osservazione. Lo stesso si può dire dei pazienti sottoposti ad una resezione completa della lesione. Va sottolineato che alcuni casi di linfoma MALT polmonare vanno incontro a regressione spontanea, senza nessuna terapia oncologica. I fattori predittivi e i meccanismi che spieghino questo fenomeno sono poco chiari. La radioterapia ha un ruolo molto limitato a causa della frequente multifocalità del linfoma MALT del polmone e delle difficoltà tecniche nell'irradiare in maniera adeguata un organo che si muove notevolmente con la respirazione. I pazienti affetti da linfoma MALT polmonare, sintomatico e/o multifocale richiedono un trattamento sistemico; risultati molto promettenti sono stati riportati con l'uso degli agenti alchilanti, da soli o associati a rituximab, o con la combinazione bendamustina-rituximab. Le antracicline e la fludarabina sono molto attive, ma potenzialmente maggiormente tossiche e non sono associate a maggiori benefici in termini di sopravvivenza in confronto con terapie meno aggressive.

Il linfoma diffuso a grandi cellule B del polmone deve essere



trattato come il linfoma diffuso a grandi cellule B nodale, vale a dire con la combinazione di una chemioterapia contenente doxorubicina (schema CHOP) associato a rituximab. Casi selezionati possono richiedere una radioterapia complementare.

### LINFOMI PRIMITIVI DELLO STOMACO

I LNH costituiscono il 3-4% di tutte le neoplasie a insorgenza gastroenterica. La sede più frequentemente coinvolta è lo stomaco (60%), seguito da piccolo intestino, ileo, cieco, colon e retto. Oltre il 70% dei casi di linfoma insorti a livello gastrico ha un istotipo aggressivo (il più frequente è il linfoma diffuso a grandi cellule B). L'incidenza di queste forme è progressivamente in aumento. La gastrite atrofica, specialmente se associata a condizioni di immunodeficienza, e l'infezione da *Helicobacter pylori* sono ritenuti fattori di rischio. L'infezione da *Helicobacter pylori* si associa al 35% dei linfomi diffusi a grandi cellule B dello stomaco ed è ancora più frequente in caso di concomitanti aree di linfoma MALT. Questo suggerisce che alcuni linfomi diffusi a grandi cellule B possano svilupparsi nel contesto di preesistenti lesioni a basso grado di tipo MALT di vecchia data, associate a infezione da *Helicobacter pylori*.

Il coinvolgimento gastrointestinale secondario da parte di un linfoma diffuso a grandi cellule B è più frequente in pazienti che sono stati sottoposti a trapianto di organi solidi (soprattutto renali) e trattati con farmaci immunosoppressori come la ciclosporina. In questi pazienti il linfoma presenta generalmente un decorso clinico più aggressivo, con sintomi di presentazione acuti quali



ostruzione, perforazione, ulcere.

Nei pazienti immunocompetenti, i sintomi più frequenti sono il dolore epigastrico (70% dei casi) o la dispepsia (30%). La durata dei sintomi nel periodo antecedente la diagnosi è variabile, da poche settimane ad alcuni anni. Il calo ponderale si osserva nel 40% dei pazienti ed è di solito una conseguenza della dispepsia; solo raramente è un sintomo sistemico legato alla cachessia neoplastica. Il sanguinamento, la perforazione e il riscontro palpatorio di una massa epigastrica sono poco frequenti all'esordio.

La diagnosi è basata sull'esame istologico di biopsie ottenute per via endoscopica; l'ecoendoscopia consente di individuare con maggiore precisione l'area meritevole di biopsie.

Il trattamento di scelta è costituito da chemioterapia primaria contenente antracicline, eventualmente seguita da radioterapia. La gastrectomia viene oggi riservata solo ai casi complicati da perforazione o sanguinamento importante, o a casi selezionati di pazienti anziani non candidabili a chemioterapia.

Il tasso di risposte obiettive con chemioterapia o con chemio-radioterapia oscilla tra il 75 e il 100%. La terapia eradicante in caso di infezione da *Helicobacter pylori* è obbligatoria; essa è, inoltre, un'opzione terapeutica che può essere considerata quale unico approccio terapeutico qualora il linfoma sia limitato agli strati superficiali dello stomaco, i pazienti siano in buone condizioni cliniche e possano essere monitorati con endoscopie sequenziali. In queste circostanze, la chemioterapia può essere procrastinata, in modo da potere valutare l'effetto del trattamento antibiotico prima di iniziare trattamenti più aggressivi ed eventualmente non necessari. La terapia di salvataggio segue le linee guida correnti

per il trattamento di linfomi diffusi a grandi cellule B recidivati o refrattari di altri organi. Con il trattamento conservativo chemio-radioterapico la sopravvivenza globale a 5 anni raggiunge circa il 90%.

Il linfoma MALT gastrico è l'esempio meglio studiato di linfoma MALT. Di solito si presenta durante la 6° - 7° decade di vita e il sintomo cardine è il dolore epigastrico (quadrante superiore mediale dell'addome). La diagnosi si raggiunge mediante biopsie endoscopiche multiple con una valutazione istopatologica eseguita da un patologo esperto. L'infezione da *Helicobacter pylori* è presente nel 90% dei casi; esse può essere confermata sulle biopsie endoscopiche, con il test dell'ureasi (breath test), o con la ricerca di antigene CagA nelle feci e determinazione del titolo anticorpale serico anti- *Helicobacter pylori*. L'incidenza di linfomi non associati ad infezione da *Helicobacter pylori* è in aumento, e alcune preliminari recenti ricerche sembrano suggerire che le caratteristiche e la storia naturale di questa condizione sono diverse rispetto a quelle associate all'infezione. Nei casi di linfoma MALT gastrico associato ad infezione da *Helicobacter pylori*, la prima scelta terapeutica è rappresentata dalla terapia eradicante il batterio con una combinazione di antibiotici, che nella maggior parte dei casi consente di ottenere la remissione completa delle lesioni linfomatose a livello gastrico (60-70% delle remissioni nei casi confinati alla sola mucosa). Nei casi di mancata risposta con questo trattamento, si predilige l'utilizzo della radioterapia sullo stomaco. Il trattamento degli stadi di malattia avanzata si basa sull'utilizzo di alchilanti, di analoghi purinici e del rituximab, che in monoterapia presenta un tasso di risposte del 70%. Nei casi di recidiva o di trasformazione ad alto grado si ricorre generalmente

a schemi contenenti le antracicline, mentre il ruolo della chemioterapia ad alte dosi con supporto di cellule staminali non è stato ancora definito.

### LINFOMI PRIMITIVI DELL'INTESTINO

Il linfoma a cellule T associato ad enteropatia è un tumore intestinale molto aggressivo derivato dai linfociti T intraepiteliali su un terreno di necrosi e infiammazione cronica. Questo linfoma rappresenta la complicanza neoplastica più frequente fra i pazienti affetti da morbo celiaco o celiachia. Il linfoma a cellule T associato ad enteropatia è una neoplasia rara, ma più frequentemente osservato nelle regioni geografiche dove il morbo celiaco è più diffuso, in particolare nel nord di Europa. Questo linfoma si presenta più frequentemente in adulti, con dolore addominale, spesso risultante da perforazione intestinale, perdita di peso, diarrea o ostruzione intestinale. Nel 10-25% dei casi è un linfoma multifocale, coinvolgendo più frequentemente il piccolo intestino, meno frequentemente il colon e il retto. Questa neoplasia è poco sensibile alle chemioterapie convenzionali ed ha una cattiva prognosi; inoltre, questo linfoma in Nel Regno Unito, dove questo linfoma è meno raro, c'è una decennale esperienza con uno schema che prevede il trattamento sequenziale con diversi schemi di chemioterapia quali CHOP, ICE (ifosfamida, carboplatino, etoposide), alte dosi di metotrexate e consolidamento con trapianto di cellule staminali autologhe. I pazienti che riescono a completare questo programma terapeutico hanno buone possibilità di guarire. Le possibilità di successo per i pazienti con linfoma recidivato e refrattario sono per il momento molto limitate.

Il linfoma diffuso a grandi cellule B dell'intestino è una forma aggressiva e poco comune di linfoma extranodale che insorge in maniera acuta, con dolori addominali, secondari a ostruzione o perforazione intestinale. È presente più frequentemente fra i maschi di media età, e non è rara l'associazione con sistemi sistemici. Spesso questi pazienti vengono sottoposti a laparotomia di urgenza e la diagnosi risulta inattesa. A differenza dalla maggior parte dei linfomi extranodali, la resezione chirurgica gioca un ruolo centrale sia nella diagnosi che nel trattamento di questo linfoma. L'asportazione chirurgica delle lesioni clinicamente evidenti riduce il rischio di complicanze letali, soprattutto peritonite secondaria a perforazione, durante la chemioterapia. L'associazione fra chemioterapia contenente doxorubicina e rituximab rappresenta il trattamento di prima scelta in questi malati.

### **LINFOMI PRIMITIVI DEL FEGATO**

Il linfoma epatosplenico a cellule T è forma rara e aggressiva di linfoma extranodale derivante dai linfociti T citotossici. Il picco di incidenza si verifica negli adolescenti e adulti giovani, con una evidente prevalenza nel sesso maschile. Il 20% dei casi insorge su una storia di immunodepressione cronica, più comunemente dopo un trapianto di organo solido, o di stimolazione antigenica prolungata. La presentazione clinica è caratterizzata da febbre, dolori addominali, astenia, dimagrimento e marcata epatosplenomegalia. All'esame obiettivo, non sono evidenziabili linfadenopatie, mentre gli esami ematochimici mettono in evidenza una marcata piastrinopenia, spesso associata ad anemia



e leucopenia, una fase leucemica, e livelli serici molto elevati di LDH. L'infiltrazione del midollo osseo, spesso massiva, si verifica nell'80% dei casi.

Il linfoma epatosplenico a cellule T è caratterizzato da una marcata chemio resistenza, rapida progressione e prognosi spesso infausta. La prognosi è particolarmente delicata nei casi insorti dopo trapianto d'organo o con piastrinopenia severa. Sebbene due terzi dei pazienti trattati con una chemioterapia contenente doxorubicina (schema CHOP) raggiungono una regressione del tumore, essa è spesso parziale e di breve durata. Dopo la recidiva, i pazienti sperimentano un rapido declino delle condizioni generali e del performance status, e le risposte al trattamento sono infrequenti. Studi retrospettivi su pochi pazienti suggeriscono l'utilizzo di alte dosi di citarabina, 2-deoxycoformycin e alemtuzumab, meglio se consolidati con un trapianto di cellule staminali autologhe o allogeniche. Altre terapie come gli anticorpi monoclonali anti-TCR e anti-CD44 sono in fase di studio.

## LINFOMA TESTICOLARE

Il linfoma primitivo del testicolo rappresenta circa il 10% di tutte le neoplasie del testicolo e l'1-2% di tutti gli LNH. È la più frequente neoplasia del testicolo nel paziente anziano. L'età mediana di insorgenza è 70 anni. L'istotipo più rappresentato è il linfoma diffuso a grandi cellule B, che morfologicamente appare spesso simile alla corrispettiva controparte extratesticolare. La presentazione clinica è una tumefazione scrotale usualmente indolente e unilaterale. Il coinvolgimento dei linfonodi retroperitoneali non è raro, mentre i sintomi sistemici sono presenti



nel 20-40% dei casi con malattia avanzata. Il coinvolgimento del testicolo controlaterale si verifica nel 35% dei casi.

Il trattamento di scelta consiste nell'orchietomia seguita da chemio-immunoterapia secondo lo schema R-CHOP e radioterapia del testicolo controlaterale; è inoltre indicato trattamento profilattico intratecale e con methotrexate ad alte dosi per la prevenzione della disseminazione all'SNC. Nonostante la diagnosi possa essere fatta in una fase iniziale della neoplasia, la prognosi rimane fra le più deludenti fra gli LNH, con una sopravvivenza a 5 anni compresa tra il 58 e il 25% (rispettivamente per gli stadi di presentazione I e IV). Questo dato è dovuto all'elevato rischio di disseminazione con frequente coinvolgimento di organi extranodali, in particolare il testicolo controlaterale ed il SNC. I pazienti con malattia avanzata o recidivata vengono trattati secondo le linee guida per i linfomi diffusi a grandi cellule B nodali.

## **ENTITÀ RARE**

### *Linfoma Intravascolare*

Il linfoma intravascolare è un'entità clinicopatologica a sé stante rispetto ai classici linfomi diffusi a grandi cellule B; la proprietà distintiva è che i linfociti neoplastici proliferano e risiedono nel contesto del lume all'interno dei piccoli vasi, senza dare origine a masse tumorali e, paradossalmente, senza essere evidenziabili (con rare eccezioni) con uno striscio di sangue periferico. Gli organi più frequentemente colpiti sono il SNC, la cute, i reni, i polmoni, il fegato, la milza, il midollo osseo e le ghiandole endocrine, anche se virtualmente tutti

gli organi possono essere coinvolti. I sintomi di presentazione possono variare a seconda della sede di malattia; frequentemente si associano sintomi sistemici, in particolare la febbre. Data l'aspecificità dei sintomi, la diagnosi di questa patologia è spesso tardiva, a volte soltanto autoptica.

Se il linfoma intravascolare viene diagnosticato tempestivamente e trattato con gli schemi utilizzati per i linfomi diffusi a grandi cellule B (regimi contenenti antracicline e rituximab), si ottengono ottime risposte, con una sopravvivenza a 3 anni superiore all'80%. Studi recenti identificano il rituximab come l'artefice del significativo miglioramento terapeutico osservato negli ultimi anni.

### *Granulomatosi Linfomatoide*

Si tratta di un linfoma a grandi cellule B associato a immunodepressione. È correlato all'infezione da virus di Epstein Barr ed esordisce principalmente come malattia extranodale che coinvolge entrambi i polmoni, spesso anche i reni e il SNC. Il trattamento di questa patologia dipende dal grado istologico: i pazienti con granulomatosi linfomatoide di grado 1 o 2 possono essere trattati con riduzione dell'immunodepressione, rituximab o interferone, mentre il grado 3 va trattato come i linfomi diffusi a grandi cellule B, pur con una prognosi peggiore. In alcuni casi con coinvolgimento del SNC può essere richiesto un trattamento mirato.



*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**  
P R O G R A M M

*Opuscolo offerto dall'Associazione LINFOVITA*