

MeB – Pagine Elettroniche

Volume VI

Ottobre 2003

numero 8

PEDIATRIA PER L'OSPEDALE

Il linfoma di Hodgkin – 1° parte

a cura di Giorgio Bartolozzi

La pubblicazione di una rivista sintetica sul linfoma di Hodgkin (Yung L., Linch D. – Hodgkin's lymphoma – Lancet 2003, 361:943-51) offre lo spunto per tornare su questa grave affezione del bambino, dell'adolescente e del giovane adulto. Essa venne descritta per la prima volta nel 1832, ma la natura della cellula di Sternberg, l'aspetto caratteristico della malattia, sul quale si basa la diagnosi, è stato chiarito soltanto da pochi anni. Dal 1940 è stata usata nella cura del linfoma di Hodgkin la radioterapia e dal 1960 la combinazione di chemioterapia e radioterapia. Negli ultimi 30 anni le modalità di trattamento sono migliorate progressivamente, tanto che oggi il linfoma di Hodgkin viene considerato come uno dei più curabili tumori non cutanei. Con il miglioramento della sopravvivenza e delle conoscenze sugli effetti collaterali gli studiosi sono giunti alle moderne strategie di trattamento.

Il linfoma di Hodgkin è un tumore maligno raro, con un'incidenza di circa 2-4 casi per 100.000 per anno. Circa il 5% delle persone con linfoma di Hodgkin ha meno di 15 anni e circa il 15% ha fra 15 e 19 anni. In Italia nel 1999 (ISTAT, Cause di morte, 2002) sono morti 387 pazienti con morbo di Hodgkin, di cui 199 maschi e 188 femmine. Nessun soggetto in età inferiore ai 15 anni, 2 fra 15 e 17 anni e 3 fra 18 e 19 anni. La diagnosi basa sulla presenza delle cellule di Sternberg in un particolare ambiente di leucociti attivati e in qualche caso di fibrosi. La cellula di Sternberg è una cellula grande da 15 a 45 μm di diametro (si pensi che un globulo rosso ha un diametro di 7 μm), con numerosi nuclei o con nucleo multilobulato. La malattia è suddivisa in due entità distinte: a) il linfoma nodulare con predominanza di linfociti e b) il linfoma classico di Hodgkin. Il linfoma nodulare predominante in linfociti rappresenta circa il 5% dei casi: è più comune nei

maschi e tipicamente si presenta come una malattia nodale limitata del collo, senza sintomi generali. Il linfoma classico di Hodgkin si suddivide in 4 sottotipi (vedi tabella 1):

- linfoma di Hodgkin nodulare, con prevalenza di linfociti
- linfoma di Hodgkin classico- linfoma di Hodgkin classico con sclerosi nodulare- linfoma di Hodgkin classico con cellularità mista- linfoma di Hodgkin classico, ricco di linfociti- linfoma di Hodgkin classico senza linfociti

Tabella 1 – Classificazione WHO del linfoma di Hodgkin

Nei Paesi sviluppati il linfoma di Hodgkin classico sclerosante nodulare rappresenta i 2/3 di tutti i casi. Il linfoma di Hodgkin classico ricco di linfociti è una nuova entità, molto simile alla situazione precedentemente classificata come malattia di Hodgkin con predominanza diffusa di linfociti. Il linfoma di Hodgkin senza linfociti è una situazione oggi raramente diagnosticata: la maggioranza dei pazienti diagnosticati con questa entità nel passato vengono oggi classificati come malattia sclerosante nodulare o come linfoma anaplastico a cellule grandi. I diversi sottotipi del linfoma di Hodgkin classico vengono oggi trattati tutti nello stesso modo.

Patogenesi Nel linfoma di Hodgkin nodulare e nei sottotipi della forma classica con predominanza di linfociti, la cellula maligna deriva da un linfocita B, con riarrangiamento clonale del gene delle immunoglobuline nella maggioranza dei pazienti. Le cellule maligne nel linfoma di Hodgkin nodulare con predominanza di linfociti hanno l'immunofenotipo e il genotipo delle cellule B del centro post-germinale, mentre nel linfoma classico di Hodgkin, l'espressione della cellula B matura può essere bassa o assente e non è prodotta nessuna immunoglobulina, nonostante il riarrangiamento del gene delle immunoglobuline e la successiva mutazione somatica (vedi tabella 2).

Tabella 2 – Confronto dei fenotipi della forma classica e della forma a predominanza in linfociti, del linfoma di Sternberg

Antigene	Linfoma classico (cellule di Sternberg)	Linfoma nodulare, con predominanza di linfociti (cellule atipiche linfocitiche e istiocitiche)
CD20	Occasionalmente positivo	In generale positivo
Altri antigeni delle cellule B	Usualmente negativo	Usualmente positivo
CD30	Positivo	Negativo
CD15	Usualmente positivo	Negativo
Espressione delle immunoglobuline	Assente	Presente

Il complesso dei recettori delle immunoglobuline fornisce un importante segnale di sopravvivenza per le cellule B in via di sviluppo, mentre l'assenza di espressione delle Ig può porre le cellule di Sternberg in svantaggio di sopravvivenza, a meno che altri eventi antiapoptotici non siano presenti. L'infezione da virus di Epstein-Barr è proprio uno di questi possibili eventi. Le proteine nucleari di questo virus, come l'EBNA e l'LMP1 (proteina 1 latente di membrana), sono state trovate in circa il 40% dei casi di linfoma di Hodgkin, con una frequenza maggiore nella malattia a cellularità mista. L'associazione con il virus di Epstein-Barr varia con l'età; il linfoma di Hodgkin del bambino è quasi sempre invariabilmente associato, insieme alla maggior parte dei casi delle persone anziane. Le più basse percentuali di linfoma di Hodgkin associato al virus di Epstein Barr sono riportate nei giovani adulti (15-34 anni), tanto da far pensare alla possibilità che sia implicato un altro virus nella patogenesi dei casi negativi per l'Epstein Barr. Un ulteriore meccanismo con il quale le cellule di Sternberg possono sfuggire all'apoptosi è la via NFkB (una proteina della famiglia dei fattori di trascrizione, implicati nella regolazione di molti processi, inclusi quelli della apoptosi e della oncogenesi).

PRESENTAZIONE CLINICA

I maschi predominano fino a 10 anni, poi la malattia colpisce ugualmente i due sessi. Gli aspetti con i quali il linfoma di Hodgkin si presenta sono molteplici. Quello più frequente è rappresentato da una tumefazione crescente, peraltro asintomatica, tipicamente nella parte bassa del collo o nella regione sovraclaveare, una sede sempre da palpare nelle visite che il pediatra esegue nelle più diverse occasioni. Anche le masse mediastiniche sono frequenti e talvolta sono scoperte solo per una radiografia routinaria del torace, anche se i pazienti possono lamentarsi di difficoltà respiratoria e di tosse. Circa il 25% dei pazienti ha segni e sintomi generali, come il senso di stanchezza, la febbre, il dimagrimento e i sudori notturni. Il prurito e la febbre intermittente, usualmente associati ai sudori notturni, sono i sintomi classici del linfoma di Hodgkin (ricordo il film di Moretti, Caro diario, nel quale alcuni settori della classe medica non ci fanno una bella figura). Di rado si rileva una epato-splenomegalia. A seconda della sede prevalente, ai sintomi e ai segni sopra descritti si possono associare: - ostruzione delle vie aeree - versamento pleurici o pericarditi, alterazioni epatocellulari, infiltrazione del midollo osseo con anemia, neutropenia e piastrinopenia. La sindrome nefrosica è rara, ma può presentarsi come manifestazione

di apertura del linfoma di Hodgkin. Prima dell'introduzione della vaccinazione contro la varicella, un'infezione da VVZ era presente nel 30% dei casi di morbo di Hodgkin.

DIAGNOSI

Ogni paziente con linfadenopatia persistente e non spiegata, non associata a un sottostante processo infiammatorio o infettivo, deve eseguire una Rx del torace per identificare la presenza di una massa mediastinica, prima di sottoporlo a una biopsia del linfonodo. A meno che il quadro non consigli altrimenti, altri esami di laboratorio vanno eseguiti solo dopo aver ricevuto la risposta della biopsia. La biopsia di tessuto deve essere preferita all'ago biopsia, perché è necessario ottenere una sufficiente quantità di tessuto, sia per la microscopia, che per gli studi immunocitochimici e molecolari, per la coltura e per l'analisi citogenetica, soprattutto quando gli esami routinari sono insufficienti per porre una diagnosi sicura. Ottenuta la diagnosi è necessario procedere alla stagizzazione. Un esame emocromocitometrico completo potrà essere indicativo di un interessamento midollare. La VES, la determinazione del rame e della ferritina sierica sono importanti per il loro significato prognostico. A parte l'iniziale radiografia del torace, una TC del torace è indicata per definire l'estensione della massa mediastinica, dei linfonodi ilari ed eventualmente dell'interessamento del parenchima polmonare. Una TC o una RM dell'addome possono identificare grossolani interessamenti dei linfonodi, insieme a un ingrandimento o a una riduzione della milza e del fegato. L'impiego del gallio 67 è utile per identificare le aree di aumentata fissazione, che possono essere riconsiderate alla fine del trattamento. La linfoangiografia, una volta largamente praticata, è oggi di raro uso per le difficoltà di esecuzione e per il dolore che viene provocato nella sua esecuzione.

STAGIZZAZIONE

Una prima proposta di stagizzazione venne preparato ad Ann Arbor circa 30 anni fa per definire i pazienti che potevano essere trattati con la radioterapia. Il sistema venne modificato nel 1989 (modificazioni Cotswold, vedi tabella 3), prendendo in considerazione l'importanza della malattia nel suo complesso e in seguito al fatto che la laparotomia e la splenectomia non vengono più raccomandate come procedure di stagizzazione, perché non hanno effetto sulla sopravvivenza e sono associate con una significativa morbidità e talvolta letalità.

Tabella 3 – Stagizzazione di Ann Arbor con le modifiche Cotswold (*J Clin Oncol* 1989, 7:1630-6)

Stadio	• interessamento di un linfonodo regionale o di un singolo organo o sede extralinfatica (milza, timo, anello del Waldayer) • Interessamento di due o più linfonodi regionali dallo stesso lato del diaframma o interessamento di un organo o sede extralinfatica e di uno o più linfonodi regionali dallo stesso lato del diaframma • Interessamento di linfonodi da ambedue i lati del diaframma, con accompagnamento di interessamento localizzato di un organo o sede extralinfatica o di interessamento splenico • Interessamento diffuso e disseminato di uno o più organi o tessuti extralinfatici, con o senza un linfonodo associato
Gli stadi sono inoltre suddivisi in	• Nessun sintomo • Con sintomi generali: febbre, abbondante sudorazione notturna, perdita di peso, maggiore del 10% in 6 mesi Estensione della malattia nel suo complesso: • massa mediastinica maggiore di un terzo del diametro toracico • uguale o maggiore di 10 cm di diametro massimo della massa linfonodale e/o 4 o più linfonodi regionali interessati

Come risulta dalla tabella la stagizzazione si basa essenzialmente sull'interessamento linfonodale (vedi tabella 4). La stagizzazione chirurgica non viene più eseguita di routine e va considerata solo quando si pensa che i suoi risultati possano avere una ricaduta sulla terapia. La biopsia del midollo osseo è necessaria solo in quei pazienti con stadi avanzati della malattia (III o IV) o con sintomi B.

Misurazione dei linfonodi palpabili, del fegato e della milza
Emocromo completo
VES, ferritina sierica e rame sierico
Prove di funzionalità epatica
Radiografia del torace con misurazione del rapporto mediastinico
CT del torace con mezzo di contrasto
TC del collo se sono palpabili linfonodi cervicali alti
TC o RM addominali
Scan con gallio
Biopsia midollare quando la malattia sia avanzata o ci siano sintomi B
Scan delle ossa quando i livelli di fosfatasi alcalina siano elevati e/o ci sia dolore osseo

Tabella 4 – Accertamenti necessari per la stagizzazione clinica della malattia di Hodgkin.

FATTORI PROGNOSTICI

Grandi sforzi sono stati fatti per individuare fattori di rischio a seconda dello stadio della malattia. Per lo stadio 1 e 2 viene usato un elenco di sintomi e segni, favorevoli o sfavorevoli, preparati dalla EORTC (European Organization for the Research and Treatment of Cancer) (vedi tabella 5).

Tabella 5 – Fattori di rischio EORTC nella malattia localizzata (stadi 1 e 2)

Favorevoli	Sfavorevoli
Stadio clinico 1 e 2	Stadio clinico 2 e almeno 4 aree linfonodali interessate
Massimo di 3 aree linfonodali interessate	Età superiore ai 50 anni
Età inferiore ai 50 anni	VES superiore a 50 mm/h in un soggetto asintomatico o VES superiore a 30 mm/h se sono presenti sintomi B
VES meno di 50 mm/ora, senza sintomi B o VES meno di 30 mm/ora con sintomi B	Rapporto mediastino-torace superiore a 0,35
Rapporto mediastino/torace inferiore a 35	

In caso di malattia avanzata la valutazione prognostica internazionale (o indice Hasenclever) più usata è stata preparata sulla base dell'analisi di 5.141 pazienti trattati. Sono stati identificati 7 fattori che individualmente riducono la prognosi a 5 anni senza sintomi, di circa l'8% (vedi tabella 6).

Età superiore ai 45 anni
Sesso maschile
Albumina sierica inferiore a 4 g/dL
Concentrazione di Hb inferiore a 10,5 g/dL
Stadio 4 della malattia
Leucocitosi uguale o superiore a 15.000 GB/mm³
Linfopenia con meno di 600 linfociti/mm³ o meno dell'8% della conta totale dei globuli bianchi

Tabella 6 – Indice di Hasenclever per le forme avanzate

LA RISPOSTA AL TRATTAMENTO

Masse residue dopo il trattamento sono abbastanza frequenti nella malattia di Hodgkin, tanto che esse creano problemi per stabilire se la risposta sia stata o meno completa. La SPECT è stata usata per studiare le masse residue. Anche la PET ha un ruolo importante nell'identificare una completa remissione in pazienti con risposta incerta, poiché il 2-fluoro-2-desossiglucosio è assunto dalle cellule tumorali metabolicamente attive e non dal tessuto fibroso. L'FDG.PET ha una sensibilità, una specificità e valori predittivi positivi e negativi superiori a quelli della TC. Sulla base dei reperti clinici e dei risultati della PET, i pazienti possono essere considerati liberi da tumore e magari monitorati successivamente di nuovo con PET, oppure possono essere ulteriormente trattati. La PET non può valutare una malattia extranodale e al momento attuale la biopsia delle lesioni non chiare rimane la procedura raccomandata.