

MeB – Pagine Elettroniche

Volume VI

Dicembre 2003

numero 10

PEDIATRIA PER L'OSPEDALE**Il linfoma di Hodgkin**

a cura di Giorgio Bartolozzi

Da Yung L., Linch D. – Hodgkin's lymphoma – Lancet 2003, 361:943-51

Nella prima parte è stato trattato dell'epidemiologia del morbo di Hodgkin in Italia, della patogenesi, della classificazione WHO, dell'presentazione clinica nel bambino, della stagizzazione e dei fattori di rischio nelle forme dello stadio 1 e 2 e nelle forme dello stadio 3 e 4.

Prima parte (Medico e Bambino - pagine elettroniche - ottobre 2003)

TRATTAMENTO

Sia le forme localizzate che quelle diffuse di linfoma di Hodgkin possono essere guarite nella maggioranza dei casi; negli ultimi 30 anni abbiamo assistito a un miglioramento continuo della sopravvivenza (vedi figura 1).

Figura 1. Sopravvivenza del linfoma di Hodgkin.

I dati sono ricavati da 4.472 pazienti (British National Lymphoma Investigation) in tutti gli stadi, trattati con radioterapia, chemioterapia o terapia combinata.

A differenza degli altri tipi di cancro, è spesso possibile guarire di linfoma di Hodgkin, anche se la prima linea di trattamento fallisce. Questa constatazione crea un dilemma:

- è meglio usare un trattamento intenso fin dall'inizio, per guarire il maggior numero di pazienti possibile
- oppure iniziare con un trattamento meno aggressivo, seguito da un trattamento più pesante nei pazienti che non rispondono.

LINFOMA DI HODGKIN NODULARE CON PREDOMINANZA DI LINFOCITI

La malattia è usualmente localizzata ed è spesso trattata con la sola escissione chirurgica e la radioterapia locale; se l'escissione è radicale, può non essere necessaria la radioterapia. L'European Task Force on Lymphoma riporta un 96% di completa risposta al trattamento primario con un 99% e un 94% di sopravvivenza a 8 anni per lo stadio 1 e 2 rispettivamente.

I pazienti in stadio avanzato e quelli in ricaduta sono trattati nello stesso modo dei pazienti con linfoma classico.

Ricercatori tedeschi e di Stanford hanno riportato l'uso dell'anticorpo monoclonale CD20 (rituximab) in pazienti con questo tipo di malattia di Hodgkin, con un'alta percentuale di risposta. Questi dati sono da considerare come preliminari, ma il rituximab va preso senz'altro in considerazione nei pazienti che falliscono alla chemioterapia combinata.

LINFOMA DI HODGKIN CLASSICO

Tutte le forme di linfoma di Hodgkin classico vengono trattate nello stesso modo. La terapia si basa soprattutto sulle caratteristiche anatomiche della lesione.

MALATTIA LOCALIZZATA

Tradizionalmente il trattamento della malattia localizzata si basa unicamente sulla radioterapia: la remissione completa è molto frequente, ma frequenti sono anche le ricadute. Una radioterapia estesa abbassa la percentuale di ricadute, che tuttavia sono ancora presenti nel 20-30% dei casi..

Il rischio di ricaduta è molto ridotto quando alla radioterapia si associ la chemioterapia: la chemioterapia viene condotta con sostanze e modalità diverse.

- MOPP (clormetina, vancristina, procarbazina e prednisolone)/ABV (doxorubicina, bleomicina e vinblastina)
- ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina)
- COPP (ciclofosfamide, vincristina, procarbazina, prednisone) e ABVD

In casi a basso rischio la sopravvivenza senza ricadute e la sopravvivenza globale furono rispettivamente dell'89 e del 90%.

La comparsa del secondo tumore, indotto dalla radiazione, ha sollevato la questione di trattare questi soggetti con la chemioterapia da sola: vengono condotti studi in tal senso.

MALATTIA AVANZATA

L'introduzione della MOPP negli anni 60 ha rappresentato una pietra miliare nel trattamento del linfoma di Hodgkin. Di recente sono state proposte delle modifiche, che non riducono l'efficacia ma attenuano gli effetti tossici. Il regime ABVD è stato introdotto negli anni 70 nei pazienti che avevano fallito alla MOPP e successivamente usato come prima linea di attacco. A volte il regime ABVD è stato associato alla MOPP fin dall'inizio.

In Germania viene usato un regime ibrido detto BEA-COPP (bleomicina, etoposide, doxorubicina, ciclofosfamide, vincristina, procarbazina e prednisone).

I pazienti ad alto rischio beneficiano del trattamento ad alte dosi, con trapianto di midollo osseo alla prima remissione.

La radioterapia è stata spesso usata nelle forme avanzate di linfoma di Hodgkin, ma non vi sono prove sicure sulla sua utilità.

IL TRATTAMENTO DEL LINFOMA DI HODGKIN NEL BAMBINO

L'evoluzione del trattamento nei bambini è stata diversa da quella sopra riportata negli adulti, anche se i principi sono stati gli stessi:

- Evitare la laparotomia per la stagizzazione
- Adattare il trattamento al rischio della malattia
- Modalità di trattamento combinato a tutti gli stadi della malattia
- Evitare la procarbazine nei maschi per proteggerli dalla futura infertilità
- Ridurre al minimo la dose di radiazione e il campo nel quale viene applicata
- Ridurre al minimo la dose di antraciclina.

La maggior parte di questi principi è stata estesa di recente anche al trattamento dell'adulto con linfoma di Hodgkin.

Per il trattamento vengono identificati 3 gruppi di bambini:

- Un gruppo con presentazione favorevole, che comprende gli stadi I e IIA
- Un gruppo con presentazione intermedia, che comprende gli stadi IB, IIB e IIIA
- Un gruppo con presentazione sfavorevole che include gli stadi IIIB e IV.

Il gruppo a presentazione favorevole e il gruppo a presentazione intermedia vengono trattati nello stesso modo, con l'associazione della chemioterapia (MOPP o ABVD o combinazioni delle due, o variazioni diverse) e della radioterapia o con la chemioterapia da sola. La somministrazione della chemioterapia viene fatta a cicli, che sono in genere anche 6.

Il gruppo a presentazione sfavorevole viene comunemente trattato con chemioterapia, analoga a quella sopra riportata, con tendenza all'uso di trattamenti più aggressivi. Il ruolo della radioterapia non è ancora ben stabilito.

LE RICADUTE E LE MANCATE RISPOSTE

Chemioterapia ad alte dosi e trapianto di cellule staminali autologhe sono consigliati in adulti con più di 40 anni di età e in alcuni bambini, in ricaduta o con manca risposta al trattamento.

EFFETTI A DISTANZA DEL LINFOMA DI HODGKIN E DEL SUO TRATTAMENTO

Parallelamente alle maggiori sopravvivenze, sono stati raccolti numerosi dati, dopo molti anni, rappresentati soprattutto dal secondo tumore (soprattutto dopo radioterapia), ma anche dalla malattia ischemica di cuore (vedi tabella 7).

Secondo tumore

Malattia di cuore

Disfunzioni endocrine

Trauma psicologico

Danno polmonare (in generale subclinico)

Iposplenismo (dopo splenectomia o ittadiatione splenica)

Carie dentale

I NUOVI TRATTAMENTI

Farmaci citotossici

La gemcitabina, un analogo della citarabina, ha un'attività antitumore nel linfoma di Hodgkin: essa è ben tollerata.

Poiché l'NFκB è spesso attivato nelle cellule di Sternberg, una particolare attenzione è stata rivolta agli inibitori del proteasoma, che previene la degradazione dell'NFκB e così mantiene la liberazione di NFκB attivo a livelli minimi.

Immunoterapia

Uno dei più promettenti antigeni per l'immunoterapia è l'antigene CD30, che è fortemente espresso nelle cellule di Sternberg. Molti gruppi di ricercatori hanno mostrato che l'anticorpo monoclonale antiCD30, legato chimicamente a una tossina attiva, esplica un'attività antitumore nelle linee cellulari dell'Hodgkin.

Una via alternativa è legata all'uso di anticorpi bispecifici, che riconoscono l'antigene CD30 e CD16 sulle cellule T, sulle celle *natural killer*, sui granulociti e sui macrofagi, o l'antigene CD64 che è espresso sui monociti, sui macrofagi e sui neutrofili attivati.

CONCLUSIONI

La natura delle cellule maligne nel linfoma di Hodgkin è oggi ben conosciuta, ma ancora il meccanismo della loro comparsa richiede ulteriori studi e ricerche.

I risultati del trattamento continuano a migliorare, per cui è necessario conoscere bene gli effetti a distanza delle cure. Una meno intensa terapia iniziale guarisce meno pazienti, ma alcune delle sue insufficienze possono essere corrette successivamente con un trattamento più intensivo. La scelta del trattamento dipende quindi anche dalla conoscenza degli effetti collaterali a breve e lungo termine, per cui si rende sempre necessario un processo di consenso informato prima di prendere una decisione sul tipo di trattamento.