

Linfoma diffuso a grandi cellule B. Focus sulla patologia.

Linfoma diffuso a grandi cellule B. Focus sulla patologia.

1. Overview
2. Classificazione
3. Origine della patologia
4. Epidemiologia
5. Spettro clinico
6. Concetti chiave
7. Glossario
8. Bibliografia



Questo modulo fornisce un'introduzione su un linfoma non-Hodgkin aggressivo noto come linfoma diffuso a grandi cellule B (*diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL). Viene presentata un'*overview* della patologia che comprende l'epidemiologia, la presentazione clinica e la storia naturale del DLBCL.

¹ Overview

Overview

Il linfoma non-Hodgkin (LNH) consiste in un gruppo eterogeneo di neoplasie che si presentano come tumori solidi del sistema immunitario.

Tra le varie neoplasie classificate come LNH, il sottotipo più comune è il linfoma diffuso a grandi cellule B (*diffuse large B cell lymphoma*, DLBCL), che rappresenta circa un terzo di tutti i linfomi degli adulti.

Il DLBCL è caratterizzato dalla presenza di masse di cellule B ingrandite all'interno dei linfonodi colpiti; come per altri tipi di linfoma, i pazienti si presentano spesso con [linfadenopatia](#).

Al contrario dei linfomi [indolenti](#), come il linfoma follicolare, il DLBCL è considerato una neoplasia più aggressiva, con una sopravvivenza mediana <1 anno nei pazienti non trattati.¹

Nonostante la sua natura clinica aggressiva, il DLBCL è spesso curabile con il trattamento appropriato.

2 **Classificazione**

Classificazione

I sistemi di classificazione del LNH sono stati sviluppati sulla base del decorso clinico per consentire a medici e pazienti di comprendere meglio la prognosi della specifica neoplasia.

In termini di comportamento clinico, il DLBCL è considerato una patologia aggressiva secondo gli schemi di classificazione della *World Health Organization/Revised European American Lymphoma (WHO/REAL)*.²⁻⁴

Schemi di classificazione IWF e WHO/REAL per i linfomi a cellule B²⁻⁴

Classificazione IWF (*International Working Formulation*)

Basso grado	Grado intermedio	Alto grado
<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma a piccoli linfociti (SLL), leucemia linfatica cronica (LLC) • Linfoma follicolare a predominanza di piccole cellule indentate • Linfoma follicolare misto a piccole cellule indentate e grandi cellule 	<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma follicolare a grandi cellule • Linfoma diffuso a piccole cellule indentate • Linfoma diffuso misto a piccole cellule indentate e grandi cellule • Linfoma diffuso a grandi cellule (indentate e non) 	<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma immunoblastico a grandi cellule • Linfoma linfoblastico • Linfoma a piccole cellule non indentate Burkitt o non-Burkitt

Classificazione WHO/REAL

Linfomi indolenti	Linfomi aggressivi	Linfomi altamente aggressivi
<ul style="list-style-type: none"> • LLC/SLL • Linfoma follicolare (grado 1-2) • Linfoma linfoplasmocitico • Linfoma splenico della zona marginale nodale 	<ul style="list-style-type: none"> • DLBCL • Linfoma follicolare (grado 3) • Linfoma a cellule mantellari 	<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma di Burkitt • Linfoma linfoblastico

³**Origine della patologia**

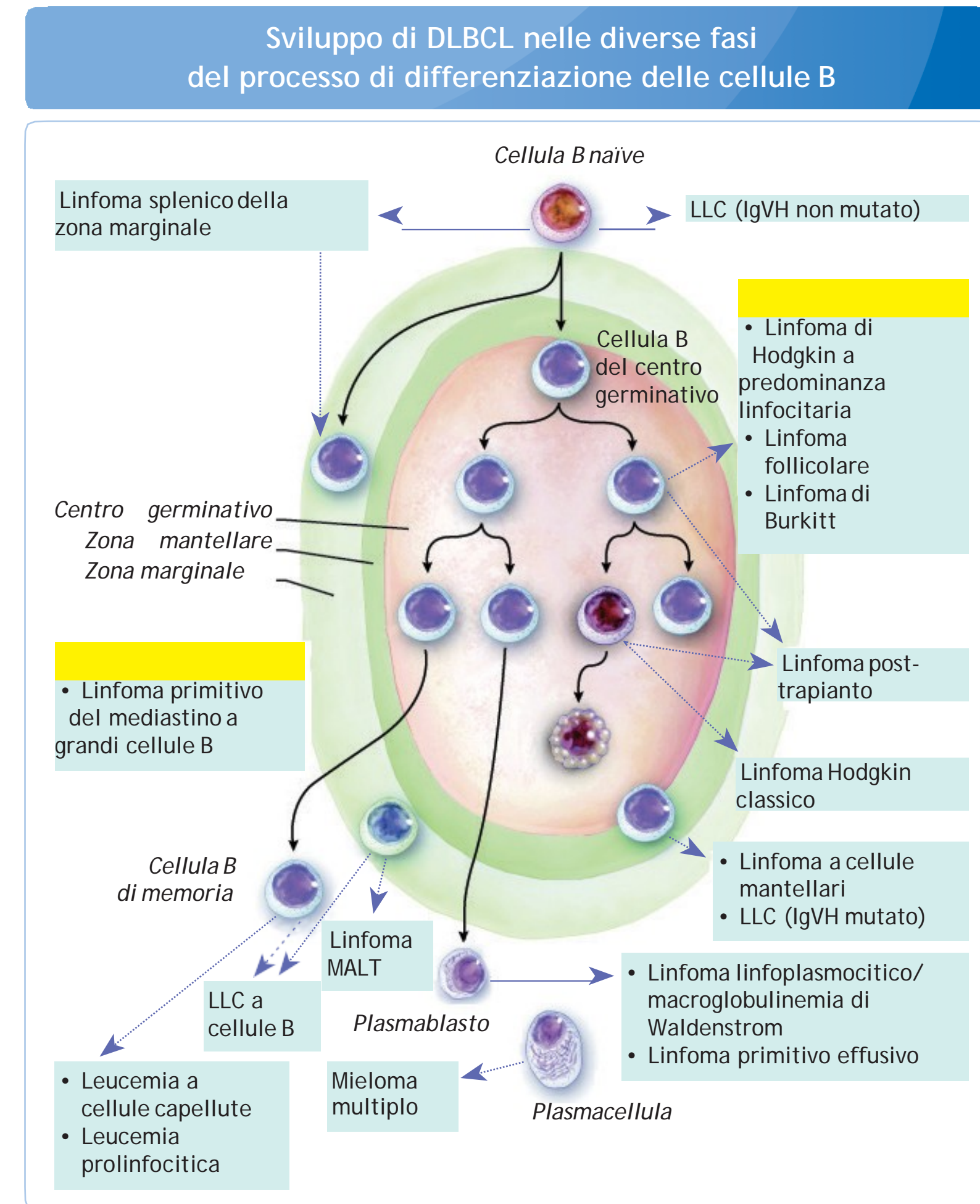
Origine della patologia

Il momento in cui, durante l'emopoiesi, il normale processo di sviluppo viene interrotto, determina il tipo di leucemia o linfoma.

Il DLBCL può essere diviso in due sottotipi principali che originano in fasi distinte del processo di maturazione delle cellule B: a cellule B del **centro germinativo** (GCB) e non-GCB, di cui il sottotipo più comune è quello a cellule B attivate (ABC).^{5,6}

Il sottotipo GCB deriva probabilmente dalle cellule B del centro germinativo, mentre il sottotipo ABC sembra derivare da cellule B in stadi successivi di sviluppo (durante la differenziazione **plasmacitica**).

La distinzione tra questi diversi sottotipi ha significato prognostico, dal momento che il sottotipo ABC presenta una prognosi peggiore rispetto a GCB.^{5,6}



ABC, cellule B attivate; LLC, leucemia linfatica cronica; DLBCL, linfoma diffuso a grandi cellule B; GCB, cellule B del centro germinativo; MALT, tessuto linfoide associato alla mucosa.

4 Epidemiologia

Epidemiologia

Il DLBCL è la forma più comune di LNH negli Stati Uniti, rappresentando circa un terzo di tutti i casi di LNH negli adulti.^{7,8}

Si presenta più frequentemente negli individui più anziani, con un'età mediana alla diagnosi tra 60 e 70 anni; tuttavia, il *range* d'età è ampio e può insorgere anche nei bambini.⁷

Analogamente ad altri sottotipi di LNH, gli uomini sono leggermente più colpiti delle donne.^{9,10}

È stata riportata una variazione dell'incidenza negli Stati Uniti in base all'etnia: gli individui bianchi hanno un tasso più elevato di DLBCL rispetto agli asiatici, agli afroamericani o agli indiani d'America/nativi dell'Alaska, in ordine decrescente di incidenza.⁹

Più frequentemente, il DLBCL si sviluppa *de novo* e la causa esatta della patologia è sconosciuta.

Un'altra via di sviluppo è attraverso la trasformazione di linfomi a cellule B di basso grado, come il linfoma follicolare o la leucemia linfatica cronica (LLC).¹¹

Un rischio aumentato di DLBCL è stato osservato anche in associazione a patologie o condizioni che sopprimono il sistema immunitario, tra cui patologie autoimmuni, trapianto di organi e immunodeficienze primarie o acquisite.⁷

5
Spettro clinico

Spettro clinico

Presentazione Clinica

I pazienti con DLBCL spesso presentano una massa tumorale in rapida crescita e indolore, solitamente nei linfonodi del collo o dell'addome. Può essere colpito più di un linfonodo.

Alla diagnosi, circa il 40% dei pazienti ha una malattia in stadio I o II; tuttavia la maggioranza (~60%) si presenta con malattia in stadio III/IV.¹¹

La lattato deidrogenasi (LDH) sierica risulta elevata in >50% dei pazienti.¹²

Circa un terzo dei pazienti presenta sintomi sistemici di tipo B (febbre, perdita di peso o sudorazioni notturne).^{1,11}

Il coinvolgimento del midollo osseo si verifica in una percentuale che arriva fino al 42% dei casi.¹³

Sebbene la presentazione linfonodale sia la più comune, il DLBCL può anche insorgere in tessuti diversi dai linfonodi.

Questo coinvolgimento extranodale riguarda più comunemente lo stomaco o il tratto gastrointestinale, ma può presentarsi praticamente in tutti i tessuti, tra cui testicoli, osso, cute, fegato, tiroide e sistema nervoso centrale (SNC).^{11,14}

Circa il 40% dei pazienti con DLBCL si presenta con coinvolgimento extranodale, che spesso indica una prognosi peggiore.⁴

Spettro clinico

Storia Naturale

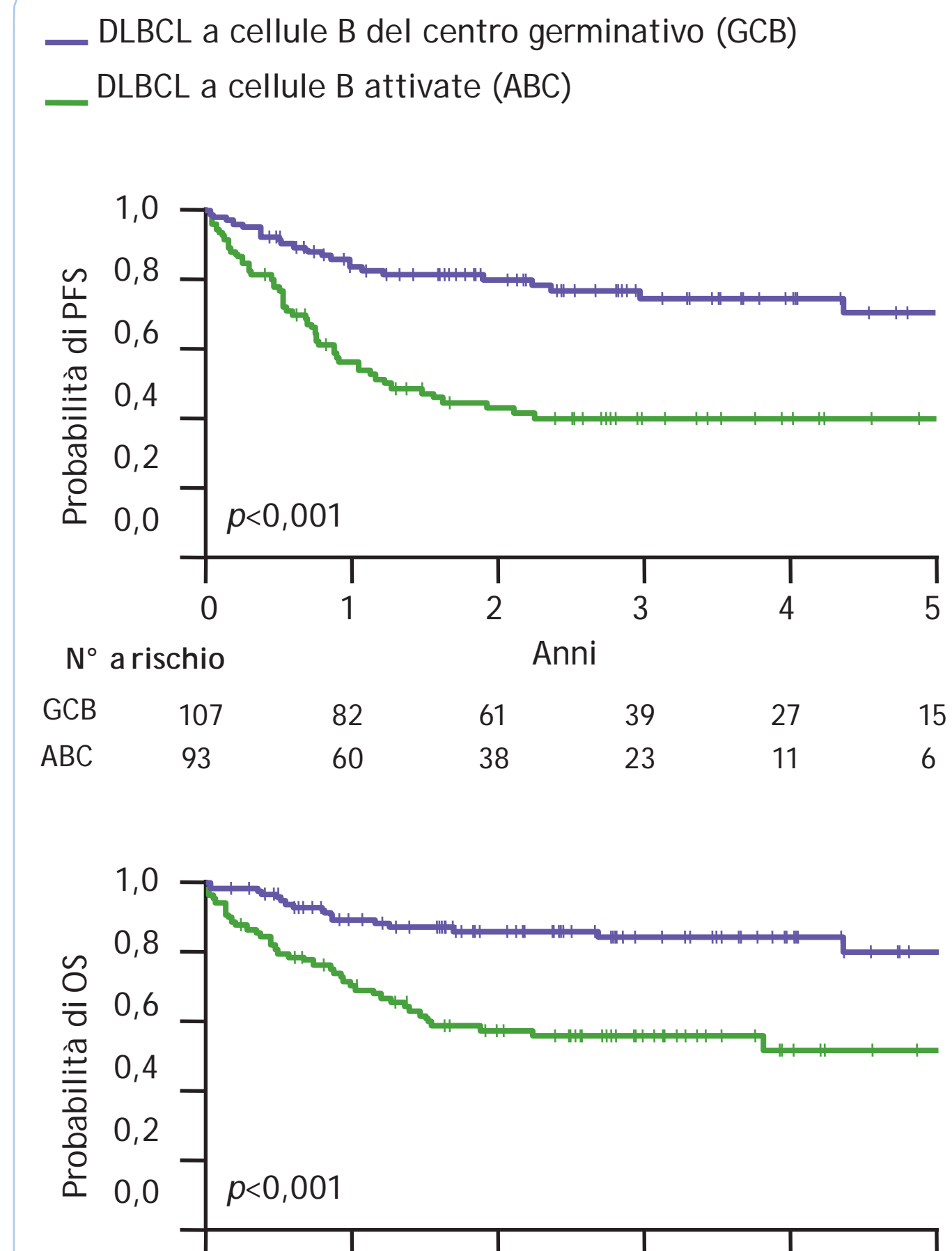
A differenza dei LNH indolenti (come il linfoma follicolare), il DLBCL cresce rapidamente e progredisce in tempi relativamente brevi. Se non trattata, la maggior parte dei pazienti sopravvive per meno di 1 anno.¹

Tuttavia, molti pazienti con DLBCL possono essere curati con la terapia appropriata, anche negli stadi avanzati. Il **trattamento di prima linea** standard per DLBCL di nuova diagnosi è la chemioimmunoterapia con rituximab più ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone (R-CHOP). In generale, DLBCL è altamente sensibile alla chemioimmunoterapia, ed i tassi di cura sono particolarmente alti quando la patologia viene diagnosticata e trattata ad uno stadio limitato e localizzato.⁷

Quando trattati con R-CHOP, i pazienti con DLBCL GCB hanno una prognosi migliore di quelli con DLBCL ABC, oltre ad una probabilità maggiore di **sopravvivenza libera da progressione (PFS)** e **sopravvivenza globale (OS)**.

Il tasso di OS a 3 anni per i pazienti con DLBCL GCB è circa dell'80% rispetto al 45% per il sottotipo ABC.¹⁵

Sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale per sottotipo molecolare di DLBCL¹⁵



Sebbene molti casi di DLBCL possano essere trattati efficacemente, circa il 40% dei pazienti non risponderà o mostrerà una **recidiva** dopo la terapia di prima linea.¹⁶

Per questi pazienti la prognosi è sfavorevole, dal momento che è difficile ottenere un controllo durevole della malattia con le linee di terapia successive.

La terapia ad alte dosi seguita da **trapianto autologo di cellule staminali** può essere un'opzione per alcuni pazienti, ma i tassi di successo con questa procedura sono bassi.

Pertanto, questo gruppo di pazienti rimane una sottopopolazione con un elevato bisogno medico insoddisfatto.⁷

Spettro clinico

Malattia Bulky

Alcuni pazienti con DLBCL si presentano con la cosiddetta malattia *bulky* o la sviluppano.

La definizione di malattia *bulky* può variare, tuttavia molti medici seguono quella del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), che descrive il DLBCL *bulky* come "patologia con qualsiasi massa tumorale di diametro $\geq 7,5$ cm".¹⁷

Riconoscere i pazienti con malattia *bulky* è importante in quanto in genere la dimensione della massa linfonodale più grande correla con gli esiti nel paziente dopo trattamento. Ad esempio, quando trattati con la sola chemioterapia, i pazienti con malattia non-*bulky*, a basso rischio, di stadio II, hanno una sopravvivenza a 5 anni del 70%; questo tasso scende al 50% in presenza di malattia *bulky*.¹⁸

Spettro clinico

Complicanze correlate a DLBCL

Il DLBCL può essere altamente invasivo, causando compressione locale dei vasi sanguigni o delle vie aeree, coinvolgimento di nervi periferici e distruzione del tessuto osseo, eventi che richiedono tutti urgente attenzione.

Inoltre, il DLBCL spesso può trovarsi in parti del corpo scarsamente raggiunte mediante chemioterapia somministrata per via endovenosa. Due di queste sono i testicoli ed il SNC. Sebbene il coinvolgimento del SNC sia relativamente raro, fa presagire una prognosi sfavorevole.^{19,20}

6 Concetti chiave

Concetti Chiave

- Il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) è la forma più comune di linfoma non-Hodgkin (LNH) negli Stati Uniti, rappresentando circa un terzo di tutti i casi.
- Il DLBCL si presenta più frequentemente negli individui di età tra 60 e 70 anni, sebbene il *range* di età sia ampio.
- L'immunosoppressione è il più potente fattore di rischio noto per DLBCL.
- Il DLBCL ha origine nelle cellule B mature e può essere classificato in due sottotipi: a cellule B del centro germinativo (GCB) e non-GCB, di cui il sottotipo più comune è quello a cellule B attivate (ABC).
 - Il sottotipo ABC ha una prognosi peggiore rispetto al sottotipo GCB.
- I pazienti con DLBCL si presentano spesso con una massa tumorale in rapida crescita ed indolore, solitamente nei linfonodi del collo o dell'addome.
 - Sebbene la presentazione linfonodale sia la più comune, il DLBCL può insorgere anche in tessuti diversi dai linfonodi.
- Se non trattato, il DLBCL è un linfoma aggressivo che generalmente provocherà la morte del paziente entro un anno.
- Sebbene sia una malattia aggressiva, molti casi di DLBCL sono curabili, anche in stadio avanzato.
- Il trattamento standard di prima linea per il DLBCL di nuova diagnosi è la chemioimmunoterapia con rituximab più ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone (R-CHOP).
- In circa il 40% dei pazienti con DLBCL, la terapia di prima linea fallisce o i pazienti mostrano una recidiva successiva; la prognosi in questi pazienti è solitamente sfavorevole.
- Il DLBCL *bulky* è definito dal *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) come una patologia con qualsiasi massa tumorale di diametro $\geq 7,5$ cm.

⁷ Glossario

Glossario

Centro germinativo: sito all'interno dei linfonodi o altri tessuti linfoidei in cui proliferano i linfociti B dopo stimolazione antigenica.

Indolente: tipo di tumore che tende a crescere e diffondersi lentamente.

Lattato deidrogenasi (LDH): enzima presente nel sangue ed in molti tessuti del corpo coinvolti nella produzione di energia; una maggiore quantità nel sangue può essere segno di danno tissutale, di alcuni tipi di cancro o di altre patologie.

Linfoadenopatia: malattia o ingrossamento dei linfonodi.

Plasmacitica: relativa alle plasmacellule (un tipo di globuli bianchi).

Recidiva: ricomparsa di un tumore o dei suoi segni e sintomi, dopo un periodo di remissione.

Sopravvivenza globale (*Overall Survival, OS*): *endpoint* usato negli studi clinici che misura il tempo dall'inizio del trattamento alla morte per qualunque causa.

Sopravvivenza libera da progressione (*Progression-Free Survival, PFS*): *endpoint* usato negli studi clinici che misura il tempo dall'inizio del trattamento alla recidiva di malattia, alla progressione o alla morte per qualunque causa.

Stadio: misura della dimensione e/o dell'estensione del tumore.

Trapianto autologo di cellule staminali: trapianto in cui le cellule staminali impiegate provengono dal paziente stesso.

Trattamento di prima linea: trattamento iniziale di una patologia; anche noto come "terapia di induzione".

8 Bibliografia

Bibliografia

1. Flowers CR, Sinha R, Vose JM. Improving outcomes for patients with diffuse large B-cell lymphoma. *CA Cancer J Clin.* 2010;60:393-408.
2. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. *Cancer.* 1982;49(10):2112-2135.
3. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood.* 1997;89(11):3909-3918.
4. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2008.
5. Lossos IS. Molecular pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005;23(26):6351-6357.
6. Carbone A, Gloghini A, Kwong YL, Younes A. Diffuse large B cell lymphoma: using pathologic and molecular biomarkers to define subgroups for novel therapy. *Ann Hematol.* 2014;93(8):1263-1277.
7. Martelli M, Ferreri AJ, Agostinelli C, Di Rocco A, Pfreundschuh M, Pileri SA. Diffuse large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013;87(2):146-171.
8. Roschewski M, Staudt LM, Wilson WH. Diffuse large B-cell lymphoma-treatment approaches in the molecular era. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11(1):12-23.
9. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood.* 2006;107(1):265-276.
10. Shenoy PJ, Malik N, Nooka A, et al. Racial differences in the presentation and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma in the United States. *Cancer.* 2011;117(11):2530-2540.
11. Freedman, AS, Aster JC. Epidemiology, clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of diffuse large B cell lymphoma. UpToDate Web site: http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-pathologic-features-and-diagnosis-of-diffuse-large-b-cell-lymphoma?source=related_link. Accessed July 20, 2015.
12. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol.* 1998;16(8):2780-2795.
13. Longo DL. Malignancies of lymphoid cells. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed.* New York, NY: McGraw-Hill; 2008.

Bibliografia

14. Ferrucci PF, Zucca E. Primary gastric lymphoma pathogenesis and treatment: what has changed over the past 10 years? *Br J Haematol*. 2007;136(4):521-538.
15. Lenz G, Wright G, Dave SS, et al. Stromal gene signatures in large B-cell lymphomas. *N Engl J Med*. 2008;359(22):2313-2323.
16. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Result Program (SEER). <http://seer.cancer.gov>.
17. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Hodgkin's Lymphomas. V2.2016. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/LNH.pdf. Accessed February 16, 2016.
18. Fisher RI, Miller TP, O'Connor OA. Diffuse aggressive lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2004;221-236.
19. Zucca E, Conconi A, Mughal TI, et al. Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2003;21(1):20-27.
20. Batchelor T, Loeffler JS. Primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(8):1281-1288.24.

Medora

**Il futuro della medicina,
l'avanguardia di noi medici.**

La community dei professionisti della salute
By

