


Linfoma follicolare. Focus sulla patologia.

Linfoma follicolare. Focus sulla patologia.

1. Overview
2. Fisiopatologia
3. Epidemiologia
4. Aspetti clinici
5. Concetti chiave
6. Glossario
7. Bibliografia



Questo modulo fornisce un'introduzione sul linfoma follicolare. Viene presentata un'overview della patologia che comprende l'epidemiologia, la presentazione clinica e la storia naturale del linfoma follicolare.

¹ Overview

Overview

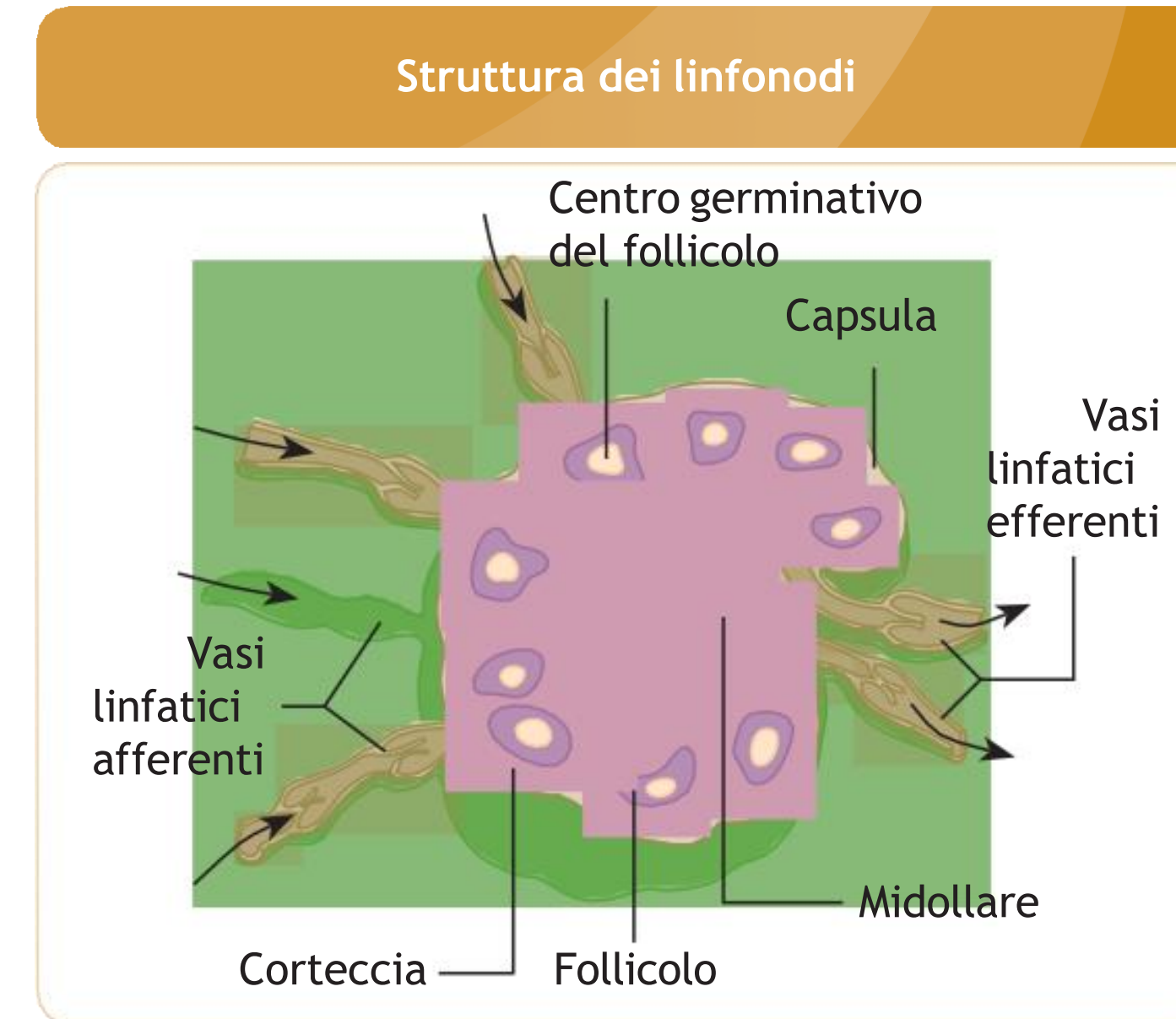
Il linfoma follicolare costituisce circa il 20% di tutte le diagnosi di linfoma ed è la seconda neoplasia a cellule B mature più frequente dopo il linfoma diffuso a grandi cellule B (*diffuse large B cell lymphoma*, DLBCL).^{1,2}

Le cellule maligne mantengono tipicamente lo stesso stato di differenziazione delle cellule B presenti nel centro germinativo dei follicoli linfoidi.¹

È un linfoma indolente, che nella maggior parte dei casi si manifesta in pazienti anziani con una linfoadenopatia lentamente progressiva. Segue in genere un decorso cronico recidivante, benché in alcuni casi possa progredire rapidamente trasformandosi in una forma più aggressiva.²

Il linfoma follicolare mostra una notevole eterogeneità, dal momento che comprende numerose varianti morfologiche e sottotipi specifici.^{3,4}

Nonostante la sopravvivenza globale mediana superi i 15 anni, rimane una neoplasia incurabile.¹



Elaborazione grafica da dati testuali.

2 **Fisiopatologia**

Fisiopatologia

Linfomagenesi

La linfomagenesi del linfoma follicolare è un complesso processo che si verifica in molte fasi della differenziazione dei linfociti B.

Traslocazione t(14;18) in cellule pre-B

Nel midollo osseo si verifica la traslocazione cromosomica t(14;18)(q32;q21) in cellule allo stadio pre-B (caratteristica presente in circa il 90% dei pazienti), portando a sovraespressione costitutiva della proteina anti-apoptotica BCL-2.⁵

L'espressione forzata di BCL-2 offre un vantaggio in termini di sopravvivenza alle cellule portatrici di questa mutazione.

Fisiopatologia

Linfomagenesi

Arresto dello sviluppo in cellule B

Quando le cellule con traslocazione cromosomica t(14;18) vanno incontro a maturazione nel centro germinativo, possono uscirne come linfociti B di memoria *switched* IgM o andare incontro ad un arresto dello sviluppo, dando origine a cellule linfoma follicolare-simili (*FL-like cells*, FLLC) caratterizzate da fenotipo centroblasto-simile o centrocita-simile.

Queste cellule sono presenti nella maggior parte degli individui sani e possono non progredire mai verso il linfoma follicolare 1,5

Fisiopatologia

Linfomagenesi

Fase pre-maligna

Ad ogni passaggio dello sviluppo, le cellule portatrici di traslocazione t(14;18) possono diffondersi ampiamente e spostarsi tra follicoli, sangue e midollo osseo.

Possono anche rientrare nei centri germinali dopo aver incontrato l'antigene o dopo un altro segnale ancora non identificato.

Si ipotizza che la loro instabilità genetica insieme ad un microambiente di supporto, induca gradualmente espansione clonale ed acquisizione di ulteriori alterazioni genetiche.

Fisiopatologia

Linfomagenesi

Patologia conclamata

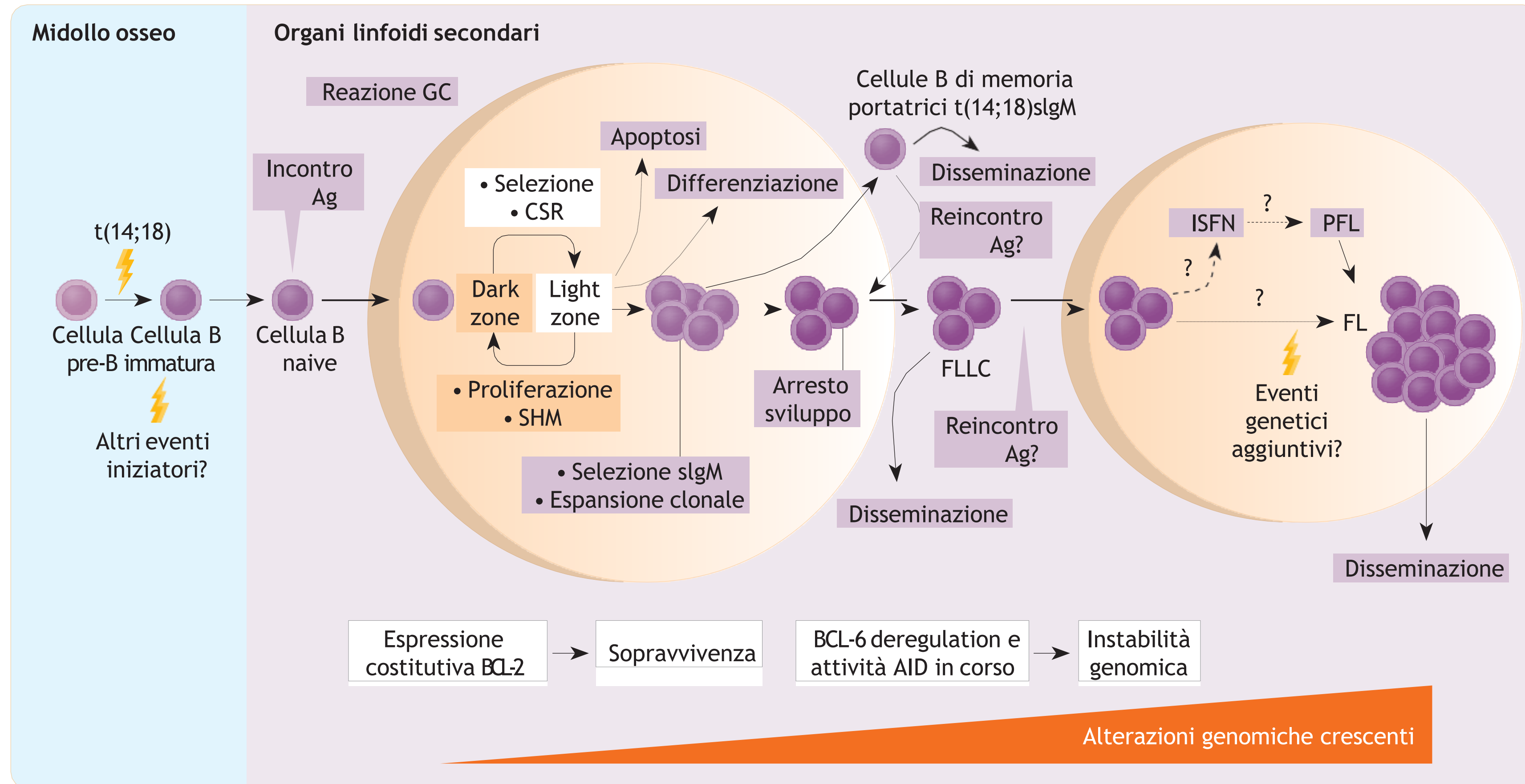
L'evoluzione nel corso del tempo può portare a progressione verso stadi maligni precoci (neoplasia follicolare *in situ*, ISFN, o linfoma follicolare con coinvolgimento parziale, PFL) fino a giungere al linfoma follicolare conclamato.⁵

In evidenza

I dati disponibili convergono verso uno scenario di linfomagenesi in base al quale il linfoma follicolare conclamato primario e le successive trasformazioni o ricadute emergerebbero da una “riserva nascosta” di cloni precursori comuni che evolvono e si diffondono da decenni in individui asintomatici.

Questa evoluzione indipendente subclonale porta ad una considerevole eterogeneità clonale interpaziente e intratumorale.¹

Overview delle fasi della linfomagenesi follicolare⁵



Ag, antigene; AID, citidina deaminasi indotta dall'attivazione; CG, centro germinativo; CSR (class-switch recombination), ricombinazione scambio di classe (switch isotipico); FLLC (FL-like cells), cellule linfoma follicolare simili; ISFN (in situ follicular neoplasia), neoplasia follicolare in situ; PFL (FL with partial involvement), linfoma follicolare con coinvolgimento parziale; SHM, ipermutazione somatica. Adattata da Huet S, et al.⁵

Fisiopatologia

Microambiente Tumorale

Il linfoma follicolare non si basa solo sulla proliferazione autonoma dei linfociti B, ma anche fortemente sul microambiente circostante.⁵

Componenti

Il linfoma follicolare differisce da quasi tutti gli altri linfomi in quanto cresce come una struttura tridimensionale permanente: le cellule tumorali, indipendentemente dal sito coinvolto, proliferano in un microambiente che ricorda l'organizzazione di un centro germinativo.

Questo microambiente tumorale include:

- cellule linfoidi immunocompetenti (comprese cellule follicolari dendritiche e cellule T helper follicolari),
- cellule stromali,
- componenti della matrice extracellulare.^{1,7}

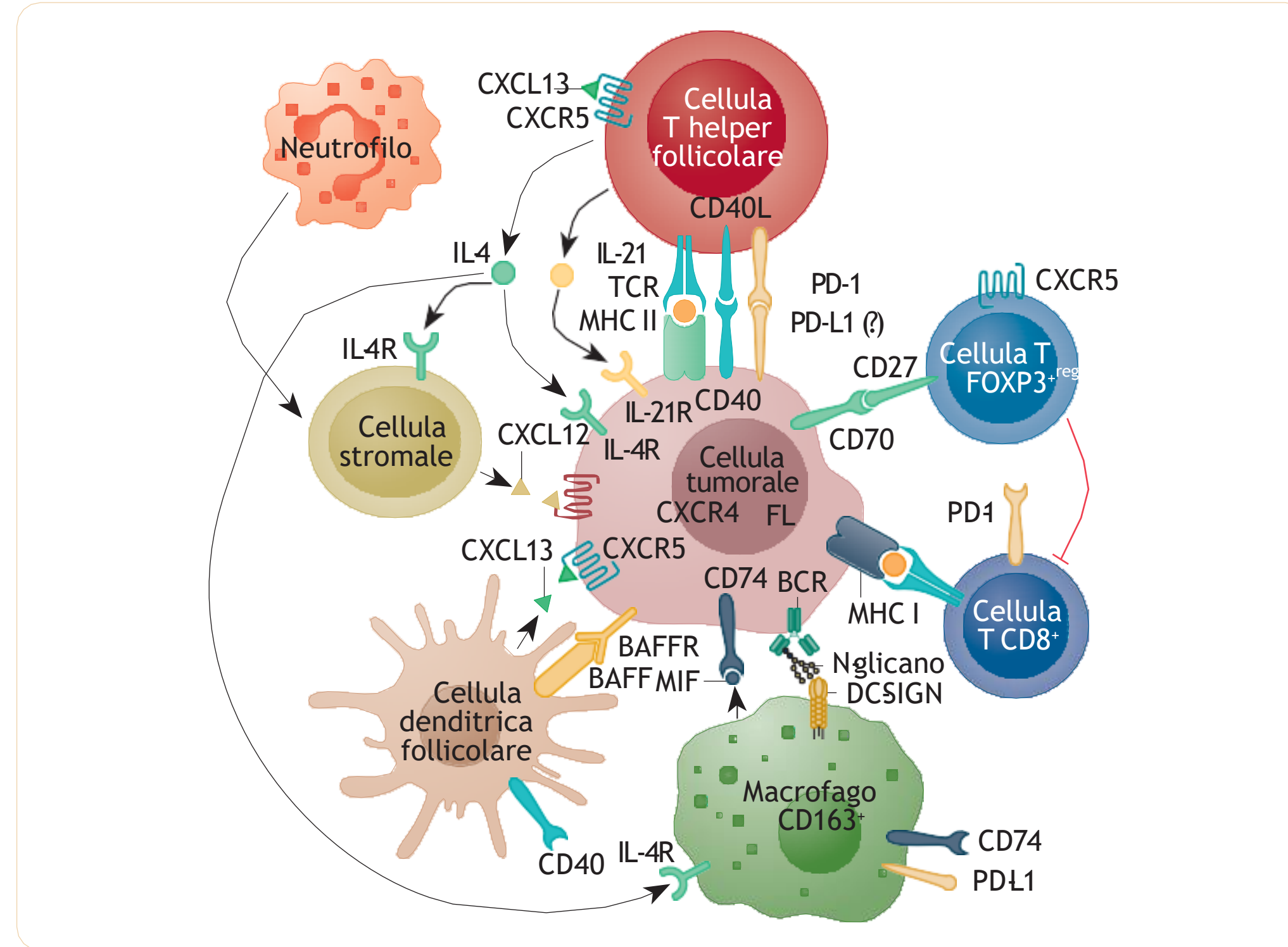
Pathway di segnalazione

Le cellule del microambiente tumorale ed i linfociti B neoplastici interagiscono tra loro attraverso diversi *pathway* di segnalazione.^{1,7}

Fisiopatologia Microambiente Tumorale

Meccanismi Principali

Pathway di segnalazione nel microambiente tumorale del linfoma follicolare¹



I segnali che favoriscono la crescita e la sopravvivenza delle cellule di linfoma follicolare includono citochine come ad esempio IL-4 e IL-21 (rilasciate dai linfociti T helper follicolari), CXCL12 e CXCL13 (rilasciate da sottogruppi di cellule stromali comprese le cellule dendritiche follicolari), CD40, il fattore di inibizione della migrazione dei macrofagi (MIF). Il fattore attivante i linfociti B (BAFF), prodotto dalle cellule dendritiche follicolari, è stato ipotizzato che contribuisca all'effetto anti-apoptotico delle cellule stromali sulla crescita normale e maligna dei linfociti B del centro germinativo.^{1,8}

Il microambiente del linfoma follicolare promuove la crescita tumorale attraverso almeno tre meccanismi:

- l'attivazione del recettore dei linfociti B (BCR) attraverso l'interazione di cellule dendritiche e macrofagi con residui mannosilati stereotipati del BCR;
- la secrezione paracrina di citochine pro-tumorali come l'interleuchina-4 e l'interleuchina-21 da parte delle cellule T helper follicolari;
- l'inibizione della capacità di proliferazione dei linfociti T CD8+ citotossici e della loro capacità di formare un'efficace rete immunitaria; inoltre, il microambiente è caratterizzato da una sovra-presenza di linfociti T CD4+CD25+ regolatori (che riducono ulteriormente la risposta immunitaria), rispetto a linfociti T helper CD4+.

! In evidenza

Le cellule tumorali superano, in questo modo, la risposta immunitaria antitumorale di cellule T helper CD4+, linfociti T CD8+ citotossici e macrofagi.¹

³ Epidemiologia

Epidemiologia

Il linfoma follicolare rappresenta circa il 5% di tutte le neoplasie ematologiche.

È il secondo sottotipo più comune di linfoma non-Hodgkin, rappresentando circa il ~~20-25%~~ 20-25% di tutte le nuove diagnosi di linfoma non-Hodgkin nei Paesi occidentali.^{9,10}

L'incidenza stimata è di 4-5 nuovi casi ogni 100.000 persone l'anno.¹³

Epidemiologia

Genere ed età

Il linfoma follicolare è leggermente più diffuso negli uomini che nelle donne con un rapporto tra i sessi di 1,2:1.

È più comune negli anziani, con un intervallo di età mediana alla diagnosi compreso tra 60 e 65 anni, ed un aumento progressivo dell'incidenza a partire dai 35 anni di età, con un picco intorno ai 70 anni.

Ad esempio, negli Stati Uniti tra il 2007 e il 2016, l'incidenza di linfoma follicolare è risultata di 2,8 casi ogni 100.000 persone l'anno per i soggetti di età compresa tra 20 e 64 anni, e di 14,7 casi ogni 100.000 persone l'anno per quelli di età superiore ai 65 anni.¹

Epidemiologia

Regione geografica ed etnia

Il *pattern* di incidenza per il linfoma follicolare mostrano differenze notevoli tra regioni geografiche e gruppi etnici.

L'incidenza è massima in Paesi sviluppati e ad alto reddito come Stati Uniti, Australia, Sudafrica ed i Paesi dell'Europa occidentale.¹²

È 2-3 volte meno comune nelle popolazioni asiatiche, con un'incidenza stimata standardizzata per l'età che varia tra 0,4 e 1,1 ogni 100.000 persone l'anno in Giappone e Corea del Sud.

Negli Stati Uniti l'incidenza di linfoma follicolare è risultata del 59% più bassa negli individui neri, del 27% più bassa negli ispanici e del 66% più bassa negli individui di discendenza asiatica e delle isole del Pacifico rispetto ai soggetti bianchi non ispanici (dati del registro dell'*American Cancer Society* 2011-2012).⁹

4 Aspetti clinici

Aspetti clinici

Presentazione Clinica

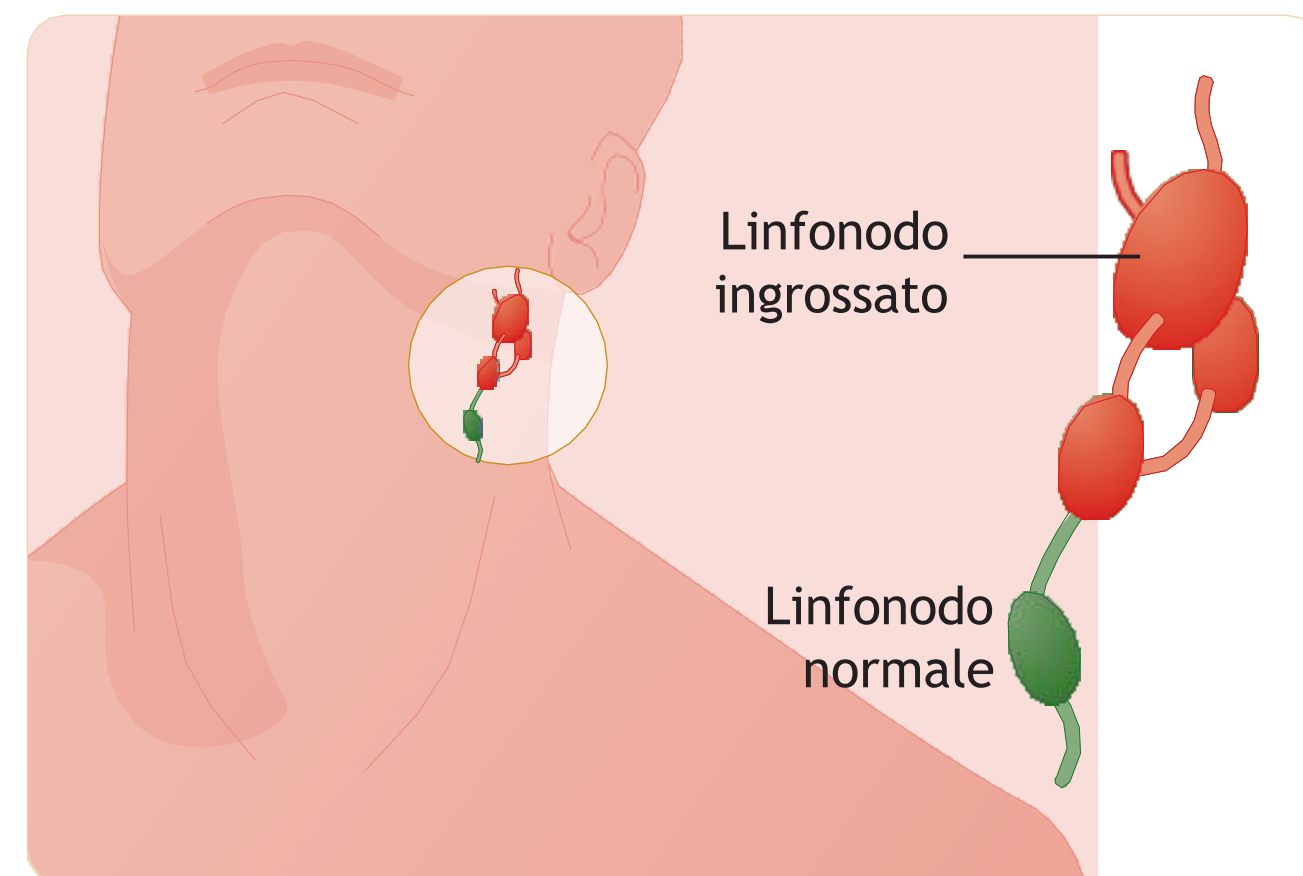
Segni

Il segno principale del linfoma follicolare è l'ingrossamento dei linfonodi prevalentemente di collo e addome, quest'ultimo solitamente riscontrato per caso durante esami di *imaging*.

I pazienti si presentano, in genere, con una linfadenopatia diffusa.²

La patologia può avere anche una localizzazione extranodale, coinvolgendo il midollo osseo (approssimativamente nel 30-40% dei casi a basso grado²) e, meno frequentemente, altri organi.¹

Ingrossamento linfonodale



Elaborazione grafica da dati testuali.

Aspetti clinici

Presentazione Clinica

Sintomi

I sintomi del linfoma follicolare includono stanchezza, febbre o sudorazione notturna, perdita di peso o infezioni ricorrenti. Tuttavia, la maggior parte dei pazienti non mostra sintomi evidenti della malattia al momento della diagnosi.

L'eventuale patologia extranodale può causare una serie di sintomi che dipendono dalla localizzazione. Ad esempio, i pazienti con interessamento del midollo osseo possono sviluppare anemia, trombocitopenia e/o neutropenia.¹

In evidenza

Dal momento che il linfoma follicolare è per lo più asintomatico, la maggior parte dei pazienti si presenta con malattia in stadio avanzato, e solo il 20-30% con malattia in stadio I o II.¹⁴

Aspetti clinici

Storia Naturale

La storia naturale della malattia è quella di un linfoma a basso grado (indolente), caratterizzato da un'ottima risposta al trattamento iniziale ma segnato da frequenti recidive con tempi di remissione sempre più brevi ad ogni evento successivo, e rischio di trasformazione in linfoma aggressivo.¹³

Aspetti clinici

Storia Naturale

Progressione

La progressione si riferisce all'insorgenza di recidiva dopo la terapia, senza evoluzione verso un linfoma più aggressivo.²

La maggior parte dei pazienti mostra una recidiva dopo la terapia iniziale, ed il ~~de~~ corso è spesso caratterizzato da più recidive intervallate da periodi di libertà dalla malattia.^{1,15}

Aspetti clinici

Storia Naturale

Trasformazione istologica

La trasformazione del linfoma follicolare è uno shift istologico ad un sottotipo di linfoma più aggressivo che può verificarsi durante il corso della malattia.

Il tipo istologico più frequentemente osservato è il DLBCL (linfoma diffuso a grandi cellule B), ma può trasformarsi anche in linfoma a cellule B di alto grado o in leucemia linfoblastica/linfoma linfoblastico, e, più raramente, in altri linfomi aggressivi a cellule B.^{2,19,20}

Circa il 30% dei linfomi follicolari subirà una trasformazione, con un rischio del 3% all'anno.¹¹

La trasformazione istologica si associa generalmente ad una trasformazione clinica definita da rapida progressione, resistenza al trattamento e prognosi sfavorevole.^{1,4}

Aspetti clinici

Storia Naturale

Esiti

I pazienti con linfoma follicolare che non necessitano di terapia alla diagnosi o quelli che evidenziano risposte prolungate dopo i trattamenti convenzionali, hanno *outcome* eccellenti, con un'aspettativa di vita simile a quella degli individui sani.¹⁶

Al contrario, i pazienti con recidiva precoce o la cui malattia va incontro a trasformazione istologica hanno una prognosi sfavorevole e necessitano di terapia più intensiva.^{6,17}

La maggior parte di questi pazienti muore a causa della progressione della malattia, mentre la maggior parte dei *responder* a lungo termine muore per cause non correlate alla patologia.

Aspetti clinici

Comorbilità

I pazienti con linfoma follicolare hanno un rischio maggiore di sviluppare altre condizioni mediche, tra cui infezioni e neoplasie secondarie, sebbene con una frequenza inferiore rispetto ad altri disturbi linfoproliferativi.¹⁸

5
Concetti chiave

Concetti Chiave

- Il linfoma follicolare è il secondo sottotipo più comune di linfoma non-Hodgkin dopo il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL).
- L'età mediana alla diagnosi è compresa tra 60 e 65 anni, e l'incidenza è massima in Paesi sviluppati e ad alto reddito come quelli dell'Europa occidentale.
- È considerato una neoplasia a cellule B prototipica, derivante dal centro germinativo dei follicoli linfoidi.
- Il linfoma follicolare segue uno sviluppo complesso nell'arco di molti decenni in individui inizialmente asintomatici e ciò porta ad un'ampia eterogeneità interpaziente e intratumorale.
- I pazienti si presentano, in genere, con una linfoadenopatia diffusa.
- I sintomi includono stanchezza, febbre o sudorazione notturna, perdita di peso o infezioni ricorrenti, tuttavia la maggior parte dei pazienti è asintomatica.
- La storia naturale della malattia è quella di un linfoma indolente, caratterizzato da frequenti recidive e rischio di trasformazione in linfoma aggressivo.

6 Glossario

Glossario

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

DLBCL: il linfoma diffuso a grandi cellule B è la forma più comune di linfoma non-Hodgkin; ha origine nelle cellule B mature ed è una patologia aggressiva.

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

Linfoadenopatia: malattia o ingrossamento dei linfonodi.

Linfociti B: cellule del sistema immunitario che mediano l'immunità umorale dell'immunità acquisita; la loro principale funzione è quella di produrre, una volta attivati dal contatto con l'antigene, gli anticorpi.

Linfonodi: masse rotondeggianti di tessuto linfatico avvolte da una capsula di tessuto connettivo, situate lungo i vasi linfatici.

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

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

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

⁷ Bibliografia

Bibliografia

1. Carbone A, et al. Follicular lymphoma. *Nat Rev Dis Primers*. 12;5(1):83 (2019).
2. Randall C, Fedoriw Y. Pathology and diagnosis of follicular lymphoma and related entities. *Pathology* 52(1), pp. 30-39 (2020).
3. Medeiros LJ, et al. in *Tumors of the Lymph Nodes and Spleen*. 205-238 (American Registry of Pathology, 2017).
4. Jaffe E, et al. in *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* (ed Swerdlow, S. H. et al.) (IARC, 2017).
5. Huet S, et al. From genetics to the clinic: a translational perspective on follicular lymphoma. *Nat Rev Cancer*. 18(4):224-239 (2018).
6. Casulo C, et al. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the National LymphoCare Study. *J. Clin. Oncol.* 33, 2516-2522 (2015).
7. Scott DW, Gascoyne RD. The tumour microenvironment in B cell lymphomas. *Nat Rev. Cancer* 14, 517-534 (2014).
8. Mourcin, F, et al. Stromal cell contribution to human follicular lymphoma pathogenesis. *Front. Immunol.* (2012).
9. Teras LR, et al. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J. Clin.* 66, 443-459 (2016).
11. Lossos IS, Gascoyne RD. Transformation of follicular lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol* 24: 147-63 (2011).
12. Sant M, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 116, 3724-3734 (2010).
13. AIOM. Linee guida linfomi. Edizione 2018.
14. Friedberg JW, et al. Follicular lymphoma in the United States: first report of the national LymphoCare study. *J. Clin. Oncol.* 27, 1202-1208 (2009).
15. Link BK, et al. Rates and outcomes of follicular lymphoma transformation in the immunochemotherapy era: a report from the University of Iowa/MayoClinic Specialized Program of Research Excellence Molecular Epidemiology Resource. *J. Clin. Oncol.* 31, 3272-3278 (2013).
16. Magnano L, et al. Life expectancy of follicular lymphoma patients in complete response at 30 months is similar to that of the Spanish general population. *Br. J. Haematol.* 185, 480-491 (2019).
17. Montoto S, et al. Survival after progression in patients with follicular lymphoma: analysis of prognostic factors. *Ann. Oncol.* 13, 523-530 (2002).
18. Giri S, et al. Risk of second primary malignancies in patients with follicular lymphoma: a United States population-based study. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 17, 569-574 (2017).
19. Gascoyne RD. XIV. The pathology of transformation of indolent B cell lymphomas. *Hematol. Oncol.* 33, 75-79 (2015).
20. Fischer T, et al. Transformed follicular lymphoma. *Ann. Hematol.* 97, 17-29 (2018).

Medora

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

La community dei professionisti della salute
By

