

Linfoma diffuso a grandi cellule B

Overview sulle terapie attuali

Indice

Overview

Storia del trattamento

Considerazioni sul trattamento e obiettivi

Valutazione della risposta

Concetti chiave

Glossario

Bibliografia



Questo modulo presenta le attuali opzioni terapeutiche per il linfoma diffuso a grandi cellule B (*diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) nonché una breve storia della loro evoluzione, considerazioni generali sul trattamento e gli obiettivi per i pazienti trattati.

¹ Overview

Overview

Sebbene il linfoma diffuso a grandi cellule B (*diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) sia descritto come una malattia aggressiva con *outcome* sfavorevoli se non trattato, molti pazienti possono ottenere la **remissione** a lungo termine con il trattamento adeguato.

I progressi nella gestione del DLBCL, compreso l'avvento di rituximab, hanno portato ad *outcome* notevolmente migliorati, compresi miglioramenti nella sopravvivenza.

Benché il regime di **chemioimmunoterapia** composto da rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina (idrossidaunomicina), vincristina (oncovina) e prednisone, definito regime R-CHOP, sia il *gold standard* per il DLBCL di nuova diagnosi, molti fattori contribuiscono alle decisioni terapeutiche in questi pazienti.

² **Storia del trattamento**

Storia del trattamento

Prima dell'avvento della chemioimmunoterapia, il DLBCL veniva comunemente trattato con la chemioterapia convenzionale a base di [antracicline](#).

Il regime standard a base di antracicline, composto da ciclofosfamide, doxorubicina (idrossidaunomicina), vincristina (oncovina) e prednisone, definito regime CHOP, e sviluppato negli anni '70, è rimasto la [terapia di prima linea](#) standard per il DLBCL per molti anni.¹

Gli studi condotti dal *Southwest Oncology Group* (SWOG) e dal *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) hanno riscontrato che, rispetto ad altri regimi aggressivi a base di agenti multipli, il CHOP produceva risultati di sopravvivenza simili e meno reazioni tossiche fatali nei pazienti con linfoma non-Hodgkin (LNH) avanzato.²

Tuttavia, solo il 40-50% dei pazienti anziani con DLBCL rispondeva alla terapia con CHOP e solo il 30% dei pazienti viveva per 3 anni dopo il trattamento.³

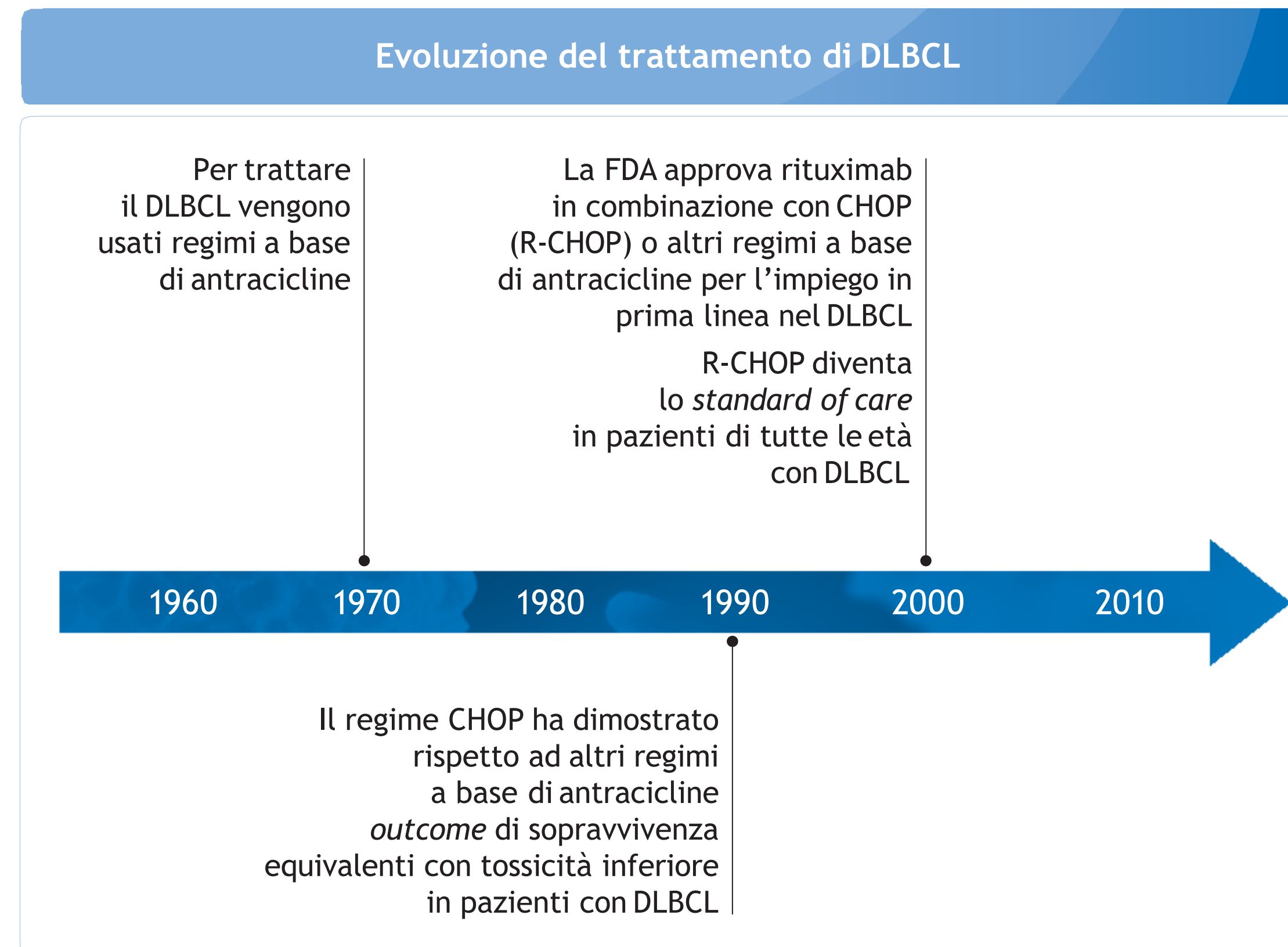
Erano chiaramente necessarie opzioni terapeutiche più efficaci, in particolare per gli individui anziani, che rappresentano la maggior parte dei pazienti con DLBCL, e per coloro per i quali una chemioterapia più aggressiva non è un'opzione idonea.

Nel marzo 2006, la *Food and Drug Administration* (FDA) negli USA, ha approvato rituximab in combinazione a CHOP (R-CHOP) o ad altri regimi chemioterapici a base di antracicline per l'impiego come trattamento di prima linea in pazienti con DLBCL.

L'approvazione si è basata sui dati cumulativi di tre studi di grandi dimensioni in pazienti con DLBCL non precedentemente trattati: ECOG 4494, GELA/LNH 98-5 e MabThera International Trial (MInT).

Tutti questi studi hanno dimostrato che l'aggiunta di rituximab a CHOP ha prodotto un miglioramento significativo della [sopravvivenza globale \(OS\)](#) in pazienti con DLBCL in stadio avanzato.⁴

L'approvazione di rituximab per il trattamento di DLBCL in combinazione a CHOP ha rivoluzionato la terapia per questa patologia aggressiva migliorando enormemente gli *outcome* per i pazienti e rendendo R-CHOP la terapia di prima linea standard per il DLBCL in pazienti di tutte le età.^{5,6}



3

Considerazioni sul trattamento degli obiettivi

Considerazioni sul trattamento degli obiettivi

Nonostante la sua natura aggressiva, il DLBCL è potenzialmente curabile anche in stadi avanzati.

Pertanto, a differenza dei linfomi **indolenti** (ad esempio il linfoma follicolare), per i quali l'obiettivo è migliorare i sintomi e prolungare la **sopravvivenza libera da progressione (PFS)**, il trattamento nel DLBCL viene solitamente somministrato con l'intento di curare la patologia.

Le strategie terapeutiche per il DLBCL differiscono in base allo **stadio** del tumore e a fattori come l'età del paziente e le condizioni mediche coesistenti; vengono spesso prese in considerazione anche la salute e la forma fisica generale.

L'età mediana alla diagnosi dei pazienti con DLBCL è compresa tra 60 e 70 anni e, pertanto, molti pazienti presentano altre condizioni mediche o le svilupperanno.⁷

Possono essere necessarie modifiche al trattamento standard per i pazienti che non sono in grado di tollerare un ciclo completo di chemioterapia standard.

Un'attenzione speciale viene data, inoltre, anche ai pazienti con specifiche condizioni mediche concomitanti come infezione da HIV o patologie cardiache, i quali possono richiedere trattamenti aggiuntivi o modifiche ai regimi standard.⁷⁻⁹

Antracicline e cardiotossicità

L'uso delle antracicline rappresenta una pietra miliare del trattamento del DLBCL. L'antraciclina più comunemente usata è la doxorubicina (idrossidaunomicina), la "H" in R-CHOP.¹⁴ Tuttavia, la doxorubicina può provocare insufficienza cardiaca congestizia, ad un rischio crescente all'aumentare della dose cumulativa. Pertanto, esiste un limite massimo alla quantità di doxorubicina che un individuo può ricevere durante la vita.

Nei pazienti con DLBCL, il rischio di insufficienza cardiaca congestizia indotta da doxorubicina aumenta con l'avanzare dell'età, in caso di malattie cardiache pregresse, comorbidità, diabete e, in particolare, ipertensione.¹⁴

Di conseguenza i medici devono essere a conoscenza di eventuali morbidità cardiache sottostanti e devono eseguire una scansione con **acquisizione a gate multipli (MUGA)** o un ecocardiogramma nei pazienti che potrebbero essere candidati a ricevere doxorubicina o altre antracicline.

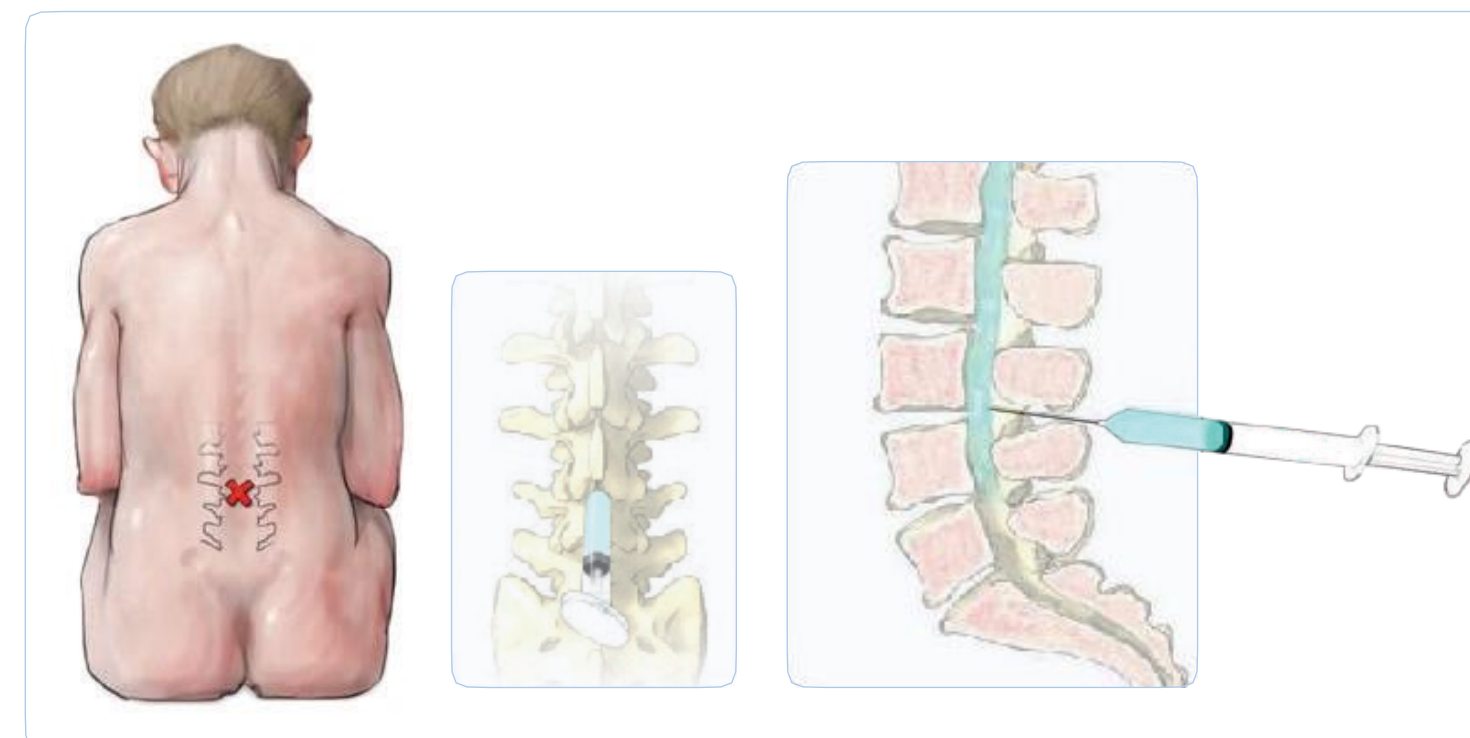
Inoltre, devono tener traccia della dose cumulativa di esposizione ad antracicline nel corso della vita del paziente, così da minimizzare il rischio di tossicità cardiaca indotta dal trattamento.¹⁵

Alcuni pazienti con DLBCL mostrano un tasso più elevato di coinvolgimento del sistema nervoso centrale (SNC), sia al momento della diagnosi che alla recidiva.

La presenza di DLBCL in determinati organi, come testicoli, ovaie o midollo osseo, indica un rischio maggiore di diffusione del tumore al SNC. Ai pazienti con malattia in queste sedi vengono solitamente somministrati speciali trattamenti di profilassi, con l'obiettivo di prevenire il coinvolgimento del SNC.⁹⁻¹²

R-CHOP, il trattamento iniziale comunemente usato nella pratica standard per la gestione del DLBCL, non penetra bene nel SNC; pertanto, per i pazienti con coinvolgimento secondario del cervello o del midollo spinale potrebbe essere necessario un trattamento specifico mirato a queste aree, come la chemioterapia **intratecale**, metotrexato sistemico ad alto dosaggio e/o radioterapia dei siti colpiti.¹³

Chemioterapia intratecale



4

Valutazione della risposta

Valutazione della risposta

La valutazione accurata della risposta del tumore al trattamento è fondamentale per comprenderne l'efficacia.

La valutazione della risposta viene documentata mediante l'anamnesi del paziente, l'esame obiettivo e alcuni test di laboratorio.

Nel 1999, un gruppo di lavoro internazionale di esperti sul linfoma ha pubblicato una serie di criteri standardizzati, oggi noti come linee guida dell'*International Working Group (IWG)*, per la valutazione della risposta al trattamento nel LNH.¹⁶ Nel 2007, e poi di nuovo nel 2014, le linee guida sono state aggiornate per rispecchiare le ricerche più recenti e gli ultimi sviluppi.^{17,18}

I criteri di risposta IWG più recenti sono denominati anche criteri di risposta di Lugano.⁶

Secondo le linee guida IWG del 2007, una **risposta completa (*complete response, CR*)** viene raggiunta se sono soddisfatti tutti i seguenti criteri:¹⁷

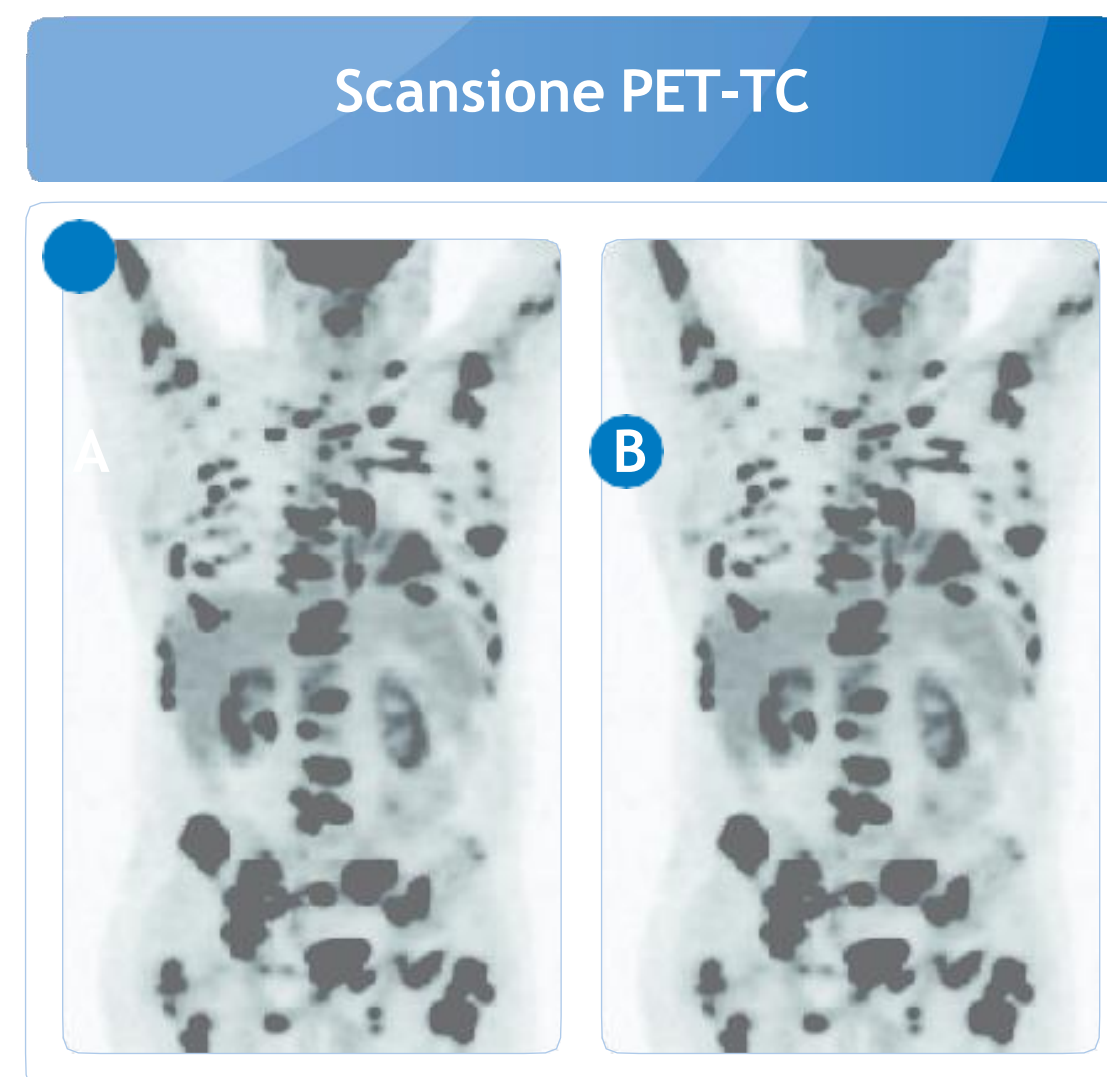
- non è presente alcuna evidenza di malattia o di sintomi correlati alla malattia all'anamnesi e all'esame obiettivo;
- tutte le masse residue post-trattamento sono negative alla scansione a tomografia ad emissione di positroni (PET);
- la milza e il fegato risultano non palpabili (ovvero non rilevabili durante esame obiettivo) e senza noduli;
- se una biopsia del midollo osseo pre-trattamento era positiva, la biopsia ripetuta deve essere negativa;
- se morfologicamente indeterminato, l'analisi immunohistochimica deve essere negativa.

I pazienti che non raggiungono una risposta completa verranno trattati per malattia **refrattaria**.⁶

Uso della pet-tc per la valutazione della risposta

La PET-TC fornisce informazioni sulla dimensione e l'attività delle masse residue, e consente la distinzione tra malattia attiva e fibrosi.¹⁹

Inoltre, è raccomandata sia per valutare la risposta precoce al trattamento che per stabilire lo stato di remissione alla fine del trattamento.



Paziente con linfoma prima (A) e dopo (B) il trattamento.

Secondo le più recenti linee guida IWG, lo stato di remissione per i LNH aggressivi, compreso il DLBCL, si basa sulla **risposta metabolica** valutata mediante PET-TC.

Di seguito una sintesi dei criteri di risposta IWG/Lugano:¹⁸

- la PET-TC dovrebbe essere usata per la valutazione dei linfomi 2-fluoro-2-deossi-D-glucosio (FDG)-avidi, compreso il DLBCL;
- anche con una massa persistente, una risposta metabolica completa è considerata una remissione completa;
- una risposta parziale è considerata una riduzione >50% nella somma dei prodotti dei diametri perpendicolari di un massimo di 6 linfonodi o lesioni extranodali rappresentativi;
- la malattia progressiva secondo i criteri TC richiede solo un aumento $\geq 50\%$ del diametro perpendicolare di un singolo linfonodo;
- l'*imaging* di sorveglianza dopo remissione non è raccomandato, sebbene possano essere considerate scansioni ripetute in caso di risultati equivoci dopo il trattamento.

5
Concetti chiave

Concetti chiave

- Se non trattato, il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) è una malattia aggressiva con un *outcome* sfavorevole.
- Nonostante la sua natura aggressiva, il DLBCL può spesso essere curato con il trattamento adeguato, pertanto la strategia terapeutica è generalmente finalizzata alla cura della malattia.
- Rituximab più ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone (R-CHOP) è il trattamento di prima linea *gold standard* per DLBCL.
 - L'approvazione di R-CHOP nel DLBCL si è basata su 3 studi *pivotal*: ECOG 4494, GELA/LNH 98-5 e MInT.
- Le considerazioni sul trattamento includono lo stadio del tumore, l'età del paziente, le condizioni mediche coesistenti nonché la salute e la forma fisica complessive del paziente.
 - Particolare attenzione viene data ai casi di diffusione della malattia al sistema nervoso centrale (SNC), dal momento che spesso i trattamenti sistemici non penetrano nel SNC.
- Le linee guida dell'*International Working Group (IWG)* sono un insieme di criteri standardizzati per la valutazione della risposta al trattamento del linfoma, compreso il DLBCL.
- Gli attuali criteri IWG raccomandando le scansioni PET-TC come metodo di scelta per valutare la risposta del DLBCL al trattamento.

6 Glossario

Glossario

Antracicline: classe di chemioterapici che sono anche antibiotici; derivano da alcuni tipi di batteri e uccidono le cellule cancerose danneggiandone il DNA; agenti comunemente impiegati nei tumori sono doxorubicina, epirubicina e daunorubicina.

Chemioimmunoterapia: regime antitumorale che combina chemioterapia tradizionale (farmaci antitumorali standard) e immunoterapia (anticorpi monoclonali).

FDG-avido: tumore che assorbe rapidamente il 2-fluoro-2-deossi-D-glucosio (FDG), un analogo del glucosio utilizzato come tracciante nelle scansioni PET; i tumori FDG-avidi possono essere sottoposti ad *imaging* mediante PET.

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

Intratecale: all'interno del canale spinale.

Refrattario: tumore che non risponde al trattamento o mostra una recidiva entro 6 mesi dal trattamento.

Remissione: scomparsa di tutti i segni del tumore in risposta al trattamento; non sempre significa che il tumore è stato curato.

Risposta completa (*complete response*, CR): apparente scomparsa completa di un tumore in risposta al trattamento. Anche chiamata “remissione completa”. Non sempre significa che il tumore è stato curato, può ancora ricomparire.

Risposta metabolica: scomparsa della malattia metabolicamente attiva dopo il trattamento, misurata mediante PET-TC.

Scansione con acquisizione a *gate* multipli (*MUltiple Gate acquisition scan*, MUGA): strumento non invasivo per la valutazione della funzionalità cardiaca.

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

Tomografia ad emissione di positroni-tomografia computerizzata (PET-TC): tecnica di *imaging* che, oltre alla struttura, fornisce informazioni sull'attività all'interno del corpo e identifica le aree ad alto metabolismo, come le cellule cancerose.

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. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993;328(14):1002-1006.
3. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002;346(4):235-242.
4. Rituxan [prescribing information]. South San Francisco, CA: Genentech, Inc; 2014.
5. 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.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Hodgkin's Lymphomas. V2.2016. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf. Accessed February 16, 2016.
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. Freedman AS, Friedberg JW. Initial treatment of limited stage diffuse large B cell lymphoma. UpToDate Web site. <http://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-limited-stage-diffuse-large-b-cell-lymphoma>? Accessed July 20, 2015.
9. Freedman AS, Friedberg JW. Initial treatment of advanced stage diffuse large B cell lymphoma. UpToDate Web site. <http://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-advanced-stage-diffuse-large-b-cell-lymphoma>? Accessed July 20, 2015.
10. Tilly H, Vitolo U, Walewski J, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl 7:vii78-82.
11. Armitage JO. My treatment approach to patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(2):161-171.
12. Friedberg JW, Fisher RI. Diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2008;941-952.
13. Batchelor T, Loeffler JS. Primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(8):1281-1288.
14. Hershman DL, McBride RB, Eisenberger A, Tsai WY, Grann VR, Jacobson JS. Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2008;26(19):3159-3165.
15. Rahman AM, Yusuf SW, Ewer MS. Anthracycline-induced cardiotoxicity and the cardiac-sparing effect of liposomal formulation. *Int J Nanomedicine.* 2007;2(4):567-583.
16. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol.* 1999;17(4):1244.

Bibliografia

17. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):579-586.
18. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059- 3068.
19. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):571-578.

Medora

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

La community dei professionisti della salute
By

