

I LINFOMA NON HODGKIN IN ETA' PEDIATRICA

Marie France Pinta-Boccalatte

1 RIASSUNTO DELL' ARTICOLO :

I linfomi non Hodgkin (LNH) sono un gruppo eterogeneo di tumori legati alla moltiplicazione anomala delle cellule linfoidi¹ nelle principali stazioni linfonodali.

I LNH rappresentano circa il 7-8% dei tumori del bambino, colpiscono tutte le età dell'infanzia ma sono eccezionali al di sotto di 2 anni. Prevalgono nel sesso maschile.

La terapia si basa su una chemioterapia intensiva diversificata a seconda dell'istotipo cellulare del linfoma

Quattro sono i principali istotipi cellulari:

- linfoma di Burkitt
- linfoma linfoblastico
- linfoma anaplastico a grandi cellule
- linfoma B diffuso a grandi cellule

La prognosi è relativamente buona , con una prospettiva di guarigione a 5 anni del 70%.

Questo tipo di tumore è molto sensibile alla chemioterapia che resta il principale mezzo terapeutico.

La chirurgia non è ha valore terapeutico , ma solo diagnostico.

La radioterapia ha indicazioni solo in casi eccezionali.

2 DEFINIZIONE

I linfomi non Hodgkin (LNH) sono un gruppo eterogeneo di tumori legati alla moltiplicazione anomala e maligna delle cellule linfoide¹ . Queste cellule comprendono i linfociti B,T, e NK. Si tratta di cellule che assicurano la difesa dell'organismo contro aggressioni batteriche e virali.

I LNH si distinguono dalla leucemia del bambino per la loro origine tumorale tessutale (timo, linfonodi, milza ,tessuto osseo ect), mentre le leucemie sono legate alla moltiplicazione anomala ed eccessiva di cellule del midollo osseo. Per definizione nel LNH ,il midollo osseo, se colpito, contiene meno di 25% di cellule tumorali, oltre tale limite si parla di leucemia.

Rispetto ai LNH dell'adulto , nei bambini si riscontrano solo alcuni tipi di linfomi che si caratterizzano:

- per la loro origine tessutale
- per localizzazione spesso al di fuori dei linfonodi
- per una crescita tumorale rapida e una disseminazione precoce sia nel midollo osseo che nel sistema nervoso centrale.

3 EPIDEMIOLOGIA

I LNH rappresentano circa il 7% dei tumori del bambino e dei giovani con meno di 20 anni. Il numero annuale di nuovi casi è in media di 10 per milione di bambini ma può variare secondo le zone geografiche.

I LNH possono colpire bambini di tutte le età ma è raro al di sotto di 2 anni. Sono colpiti più i maschi.

Il numero di nuovi casi sembra aumentare in tutte le fasce di età.

Sembra che la diminuzione delle difese immunitarie, acquisite o geneticamente trasmesse, favorisca senza esserne la causa diretta , la comparsa di un LNH.

¹ Cellule Linfoide :globuli bianchi chiamati linfociti fabbricati dal midollo osseo, dal timo, dai linfonodi il cui ruolo è di proteggere l'organismo dalle infezioni.

4 DIAGNOSI SECONDO LA LOCALIZZAZIONE ANATOMICA DEL LINFOMA

Le localizzazioni più frequenti di malattia sono il torace e l'addome. I segni clinici che portano al sospetto di linfoma dipendono dalla localizzazione iniziale.

Percentuale di casi secondo la localizzazione anatomica

♥Localizzazione anatomica	♥%
• Addome	40
• Torace	25
• O.R.L	15
• Linfonodi periferici	10
• Altre localizzazione	10

4.1 LINFOMA ADDOMINALE

I linfomi addominali si manifestano spesso con i seguenti **segni clinici**:

- Astenia¹ (stanchezza)
- Dolori addominali ricorrenti
- Nausea e vomito
- Turbe della digestione
- Aumento del volume dell'addome.

Alla palpazione si può palpare una o più masse addominali.

L'ecografia addominale può mostrare :

- Una o più masse su diverse parte del peritoneo²
- A volte presenza di ascite³
- Altre localizzazioni al fegato, alle ovaie, ai reni, al pancreas.
- Adenopatie⁴ lungo l'aorta.

A volte , più raramente, il linfoma addominale è rivelato da una sintomatologia acuta , come una occlusione intestinale. Una porzione d'intestino si ripiega su se stessa (invaginazione intestinale) e non si riposiziona da sola, per cui è necessario **un intervento chirurgico urgente** e spesso si ritrova all'interno della invaginazione una massa di piccola taglia che si può eliminare chirurgicamente senza grosse complicanze.

Al di fuori di questo contesto di “ addome acuto”, l' apertura chirurgica dell' addome deve essere evitata . E' inutile e a volte pericolosa.

La diagnosi citologica (esame al microscopio delle cellule) e/o istologica (esame al microscopio di frammenti di tessuti) si può fare a partire del liquido ascitico, sul midollo osseo, su un frammento della massa più facilmente raggiungibile chirurgicamente (ad esempio linfonodi superficiali) oppure mediante prelievi biotipici per via laparoscopica⁵. Il prelievo di questi frammenti si chiama **biopsia**.

Questi linfomi sono sempre a cellule B, spesso di tipo Burkitt, a volte a grandi cellule B.

Spesso nascono nella regione ileo-cecale , o a livello delle cellule immunitarie del tubo digerente, o a livello dei linfonodi del mesentere.

Qualunque sia la sede sono trattati allo stesso modo con protocolli di terapia intensivi, 5 o 6 blocchi di 5 giorni in cui vengono somministrati 5-6 chemioterapici diversi.

In Italia , al momento, in tutti i centri pediatrici, i pazienti sono trattati secondo il protocollo AIEOP LNH 97 B. La terapia completa dura solo 6 mesi

Le ricadute di un linfoma Burkitt sopraggiungono nel primo anno , per cui dopo un anno senza ricaduta il bambino viene considerato guarito.

Si prevede comunque una accurata sorveglianza per 5 anni dopo l'esordio.

-
1. **Astenia**: Stanchezza
 2. **Peritoneo**: tessuto a due foglietti che isola l'intestino dagli altri organi come fegato , milza, aorta, reni....
 3. **Ascite**: liquido che si forma tra i due foglietti del peritoneo
 4. **Adenopatie**: linfonodi o ghiandole ingrandite.

5. **Laparoscopia:** esplorazione del peritoneo con una sonda ottica che trasmette le immagini su uno schermo.

4.2 LINFOMA TORACICO

I linfomi del torace sono rivelati da segni di compressione del **mediastino**¹ :

- difficoltà a respirare
- tosse
- segni di compressione delle vene del torace
- presenza di linfonodi al collo , in regione sopra- claveare, sotto-ascellare.

A volte la difficoltà respiratoria compare improvvisamente, con fame d'aria e necessità di intervento del medico rianimatore.

La diagnosi deve quindi essere fatta rapidamente:

- Radiografia del torace
- TAC del torace

Quindi al più presto è necessario effettuare :

- Una biopsia di un linfonodo superficiale,
- Un prelievo del liquido pleurico spesso presente,
- Un prelievo del midollo osseo
- Una biopsia profonda in **mediastinoscopia**² (se non ci sono linfonodi superficiali aggredibili)

La chirurgia tradizionale sul torace deve essere evitata.

Questi linfomi nascono abitualmente dal timo e sono di tipo linfoblastico a cellule T.

Raramente sono stati riscontrati nel torace linfoma B; sono generalmente linfomi di Burkitt situati al di fuori del timo o linfomi B a grandi cellule.

Il Linfoma linfoblastico può colpire altre sedi: osso, cute, midollo osseo, sistema nervoso centrale, fegato, milza, e linfonodi.

Le ricadute di malattie possono presentarsi nel corso dei 3 anni successivi all'esordio, per cui la terapia dura almeno 2 anni con uno schema del tipo induzione ,consolidamento , reinduzione, mantenimento.

In Italia in tutti i centri pediatrici , i bambini sono trattati con il protocollo AIEOP LNH 97 non B.

Un tentativo europeo di trattare le forme più grave con uno schema simile a quello utilizzato per le leucemia ad alto rischio , si è rivelato troppo tossico ed è stato temporaneamente abbandonato.

4.3 LINFOMA O.R.L.

I linfomi della sfera O.R.L nascono abitualmente da una zona chiamata anello di Waldeyer che comprende la zona situata dietro le narici (Vie nasali, palato molle, faringe), e dalle tonsille. Raramente può colpire le ossa della mascella superiore e inferiore.

I segni clinici possono essere:

Diretti: sanguinamento dal naso, ostruzione del naso o della gola, tumefazione.

Indiretti: apparizione di una ghiandola al collo

E' necessario praticare una radiografia del cavo orale e delle mascelle e una ecografia del collo.

Quindi praticare rapidamente la biopsia di un linfonodo.

Per lo più, questi linfomi sono di tipo Burkitt, ma possono essere anche di altri istotipi ed è essenziale avere una diagnosi precisa per iniziare una terapia appropriata. (Protocollo LNH 97 **B** se Burkitt o B a grandi cellule , **non B** se linfoblastici.

-
1. **Mediastino** regione mediana del torace, situata dietro lo sterno. Comprende esofago, trachea, bronchi, cuore, grossi vasi del torace, nervi e linfonodi.
 2. **mediastinoscopia** : esplorazione del mediastino con una sonda ottica che trasmette le immagini su uno schermo.

4.4 LINFOMA GHIANDOLARE PERIFERICO

In periferia tutti i linfonodi possono essere sede di linfoma e possono essere linfomi di tutti i tipi cellulare.

I linfonodi sospetti per grandezza, durezza, non mobilità sui piani sottostanti, caratteristiche particolari all'ecografia devono essere biopsiati e studiati dall'anatomo-patologo. Spesso questa localizzazione anatomica è correlata al gruppo cellulare dei linfomi a grandi cellule anaplastiche

4.5 LINFOMA A GRANDI CELLULE ANAPLASTICHE

Questi linfomi presentano alcune caratteristiche cliniche:

- Spesso si accompagnano a febbre
- E' quasi costante la compromissione di uno o più linfonodi che presentano caratteri di infiammazione e sono dolenti.
- Si accompagnano spesso a lesione sulla pelle sotto forma di macchie rosse più o meno numerose che possono prendere l'aspetto di piastrone infiammatorio che ricopre il linfonodo tumorale.

In Italia queste forme, poco frequenti sono trattate , nei centri pediatrici , secondo un protocollo internazionale (AIEOP ALCL 99). Lo schema chemioterapico utilizza la stessa strategia del protocollo dei Burkitt, ma è meno intensivo.

La sopravvivenza a 5 anni è del 70-80%, ma le ricadute possono giungere fino a 5 anni dopo l'esordio , per cui è necessaria una accurata sorveglianza per i 5-6 anni successivi all'esordio.

4.6 ALTRE LOCALIZZAZIONI

Sono rare ma varie e la diagnosi è spesso difficile.

- Linfomi ossei: sono rivelati da dolori ossei. Possono essere localizzati o situati in vari siti ossei. Possono essere di tutti i tipi cellulari.
- Linfomi cutanei o sotto-cutanei: Si trovano spesso a livello del cuoio capelluto nel bambino piccolo. E' spesso un linfoma linfoblastico pre-B.
- Linfomi renali: le immagini ecografiche possono fare pensare ad un altro tipo di tumore del rene (nefroblastoma). La diagnosi sarà fatta con la biopsia.. Il linfoma può coinvolgere entrambi i reni (linfoma renale bilaterale).
- Altre localizzazione sono state osservate a livello delle mammelle, palpebre, orbita, tiroide, tessuto cerebrale ect. Questi linfomi possono essere di tutti gli istotipi cellulari.

4.7 LOCALIZZAZIONI MULTIPLE ED ESTENSIONE TUMORALE

L'estensione del linfoma è locale attraverso i vasi linfatici e sanguigni. Ma a volte sembra non obbedire a nessuna regola facendo pensare che più di un tumore si è sviluppato nello stesso momento in posti diversi.

Nel maschio bisogna cercare sistematicamente una localizzazione testicolare che è spesso secondaria.

L'estensione a livello del midollo osseo può essere presente alla diagnosi ma può anche essere l'espressione di una ricaduta di malattia.

L'estensione a livello delle meningi può essere ritrovato alla diagnosi o con la presenza di cellule linfomatose nel liquor raccolto in corso di puntura lombare o per la compromissione di alcuni nervi cranici .

5 CLASSIFICAZIONE CELLULARE DEI LNH

I LNH del bambino vengono classificati in 4 gruppi distinti a secondo del loro aspetto istologico ; da questa classificazione si definiscono i gruppi terapeutici e prognostici:

Gruppi di LNH	Frequenza	Cellule immunitarie implicate	Presentazione clinica
Linfoma di Burkitt	50-60% dei casi	B mature	Addome, osso, fegato, ORL
Linfoma linfoblastico	25-35% dei casi	Precursori T Precursori B	Mediastino Sotto-cutanei, osso
Linfomi diffusi a grandi cellule B	10% dei casi	B Mature	Addome, mediastino, osso
Linfoma anaplastico a grandi cellule	10% dei casi	T o Null (Nessun marcatore T o B ritrovato)	Linfonodi, cute

LINFOMI DIFFUSI A GRANDI CELLULE B

Sono forme più frequente nell'adulto e nel bambino il loro numero aumenta dopo i 15 anni.

Sono linfomi localizzati alle ossa, tubo digerente, mediastino, linfonodi.

In Italia nei centri pediatrici i pazienti sono trattati con il protocollo AIEOP LNH 97 B (come per i Burkitt).

Le ricadute sono eccezionali dopo i 5 anni.

6 DIAGNOSI E STADIAZIONE

I LNH del bambino hanno come caratteristica di crescere rapidamente, e di disseminare rapidamente ; è pertanto necessario confermare la diagnosi , l'estensione, il tipo cellulare e iniziare la terapia **con la massima urgenza**.

6.1 Diagnosi citologica ed istologica con biopsia , aspirato midollare, studio del liquido pleurico o del liquido ascitico.

6.2 Diagnosi radiologica:

- L' ecografia dell'addome, del collo , di tutte le parti molli sedi di masse, è l'esame radiologico più importante
- La Rx-grafia del torace per visualizzare masse mediastiniche
- La TAC total-body sia per visualizzare lesioni in sedi anomale, e per valutare la risposta al trattamento e il follow-up di malattia.

6.3 Bilancio generale: emocromo LDH, elettroliti, acido urico ect . Questo bilancio permetterà di preparare il bambino alla terapia , con idratazione forzata, correzione degli elettroliti, riduzione dell'acido urico e correzione di anemia o piastrinopenia mediante trasfusioni. Tutti questi interventi fanno parte della cosiddetta "Terapia di supporto".

6.4 In alcuni casi possono essere utili esami scintigrafici come scintigrafia ossea, e Tomoscintigrafia ad emissione di positrone (PET)

Alla fine del bilancio esteso (chiamata stadiazione) si potrà definire **lo stadio** della malattia: I, II, III, IV a seconda dell'estensione di malattia.

Il protocollo di terapia sarà correlato allo stadio definito da tutte le caratteristiche cliniche e strumentali.

Nei primi giorni di terapia un bambino affetto da LNH può presentare problemi complessi ed intricati con necessità a volte di terapia intensiva ed in qualche caso , prevalentemente quelli con difficoltà respiratoria, è necessario iniziare il trattamento in reparto di rianimazione.

7 TRATTAMENTO

7.1 CHEMIOTERAPIA

E' il fondamento della terapia del linfoma del bambino. Le strategie sono diverse a seconda dell'istotipo cellulare di linfoma.

Linfoma di Burkitt e B a grandi cellule : Protocollo AIEOP LNH 97 B a secondo dell'estensione (stadio I e II, stadio III , stadio IV) i cicli saranno più o meno intensivi e più o meno numerosi:

Prefase , A+B+A+B per stadio I e II

Prefase, AA+BB+CC+AA+BB per stadio III

Prefase, AA+BB+CC+AA+BB+CC per stadio IV

Durata media circa 6 mesi.

Profilassi del sistema nervoso centrale con punture lombare medicate per tutti i pazienti salvo nelle forme molto localizzate.

Percentuale di guarigione 70%

Linfoma linfoblastico: Protocollo AIEOP LNH 97 non B. Per gli stadi III e IV il trattamento dura 2 anni con una strategia simile a quella utilizzata per le leucemie.

La profilassi neuro-meningea è sistematica.

Percentuale di guarigione 70%

Linfoma anaplastico : Protocollo internazionale (AIEOP ALCL 99) , dura in media 6 mesi salvo per un gruppo di bambini "randomizzati" (sorteggiati) che proseguiranno la terapia con un farmaco settimanale (Vinblastina per 2 anni). Percentuale di guarigione 70-80%.

Linfomi recidivati : Solo in caso di recidiva o di risposta solo parziale al trattamento si ricorre a terapie con altissime dosi di farmaci (terapia sovramassimale) seguita da reinfusione di cellule staminali autologhe (proprie). Tale procedura è definita autotrapianto.

Piuttosto di recente è stato introdotto nella pratica clinica l'utilizzo di un nuovo farmaco il rituximab, un anticorpo monoclonale specifico anti-CD20, antigene quest'ultimo specificamente e altamente espresso in alcuni tipo di linfomi B maturi (Burkitt e non Burkitt). L'impiego di questo farmaco, molto costoso e poco usato in età pediatrica, è al momento riservato solo ai linfomi B maturi resistenti al trattamento o recidivati, come terapia di salvataggio associata all'autotrapianto.

7.2 CHIRURGIA

Non è considerata una procedura terapeutica nel trattamento dei linfomi. Le sue uniche indicazioni sono:

- Biopsia escissionale che consente in alcuni casi l'exeresi completa di una massa molto localizzata.
- Biopsia incisionale (si preleva solo un piccolo pezzo della neoplasia) che consente un esame istologico corretto e eventuale esame citogenetica sul pezzo per identificare traslocazioni note (ad esempio t(8;14) per il linfoma di Burkitt e t(2;5) per il linfoma anaplastico).
- Resezione di eventuale massa residua alla fine del trattamento,per valutare se si tratta di tessuto necrotizzato o se vi sono cellule ancora attive (secondo look chirurgico).
- Trattamento di una complicanza intestinale (es. Invaginazione)

7.3 RADIOTERAPIA

I linfomi , soprattutto quelli non Burkitt, sono tumori radio-sensibili ma la radioterapia non ha più un ruolo preminente nel trattamento perché aggiungerebbe tossicità sia immediata che a lungo termine.

Restano alcune indicazioni per la radioterapia:

- Irradiazione del mediastino persistente dopo chemioterapia
- Irradiazione del sistema nervoso centrale se localizzazione meningeae iniziale.

8 GUARIGIONE E SORVEGLIANZA

Negli ultimi anni , i progressi terapeutici nei LNH del bambino sono stati notevoli, tanto è che la percentuale di guarigione è attualmente intorno al 70%, mentre prima del 1970 era tra il 5 e 30%.

Questi progressi non sono dovuti a nuovi farmaci che erano già conosciuti negli anni 1970.

La diagnosi più precoce, una miglior conoscenza e trattamento delle complicanze, un utilizzo più razionale dei farmaci spiega questi risultati.

La sorveglianza di questi pazienti deve essere accurata , non solo per il rischio di ricadute, ma per il rischio di tossicità a lungo termine dovuta ai farmaci ricevuti e alla radioterapia.

Sono quindi necessari controlli a lungo termine (almeno 10-12 anni) cardiologici, oculistici, ORL, endocrinologici, neurologici, etc, oltre che una attenta sorveglianza sul rischio di II neoplasia secondaria a chemio-radioterapia.

Referenze: Linee guide dell'AIEOP (Associazione Italiana di Ematologia Oncologia Pediatrica).
Linee Guide "Institut Gustave Roussy" Villejuif (Parigi Francia)