

Novità nel trattamento del linfoma di Hodgkin

Dr.ssa Patrizia Bernuzzi
UO di Ematologia e Centro Trapianti
Ospedale Civile di Piacenza

INCIDENZA

- L'incidenza del LH è di circa 2-3 casi/100.000 abitanti/anno in Europa e negli Stati Uniti, A livello italiano l'incidenza si assesta attorno a **4 casi/100.000** abitanti/anno per i maschi e 3,3 per le femmine
- **distribuzione bimodale** che mostra un primo picco d'incidenza tra i 15-30 anni e un secondo picco attorno ai 60 anni

CLASSIFICAZIONE

- Nella classificazione WHO del 2008 ([Swerdlow, 2008](#)) il LH è suddiviso in due gruppi:
- **linfoma di Hodgkin a predominanza linfocitaria nodulare (NLPLH)** che rappresenta circa il 5% di tutti i LH
- **linfoma di Hodgkin classico (cLH)** che comprende 4 sottotipi morfologici:
 - LH sclero-nodulare 75-80%
 - LH a cellularità mista 20-25%
 - LH ricco in linfociti 5%
 - LH a deplezione linfocitaria <1%

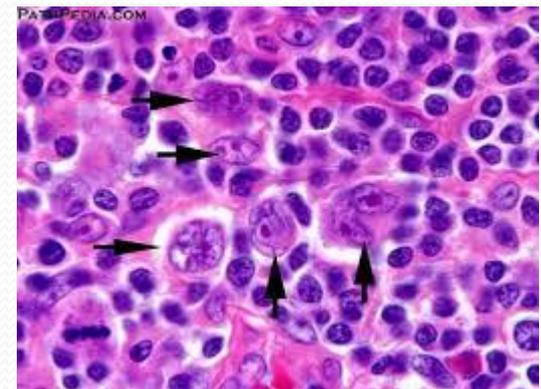
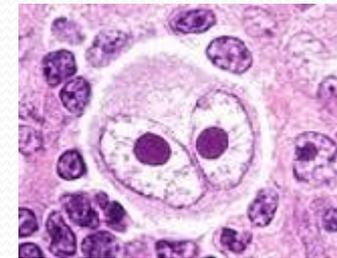
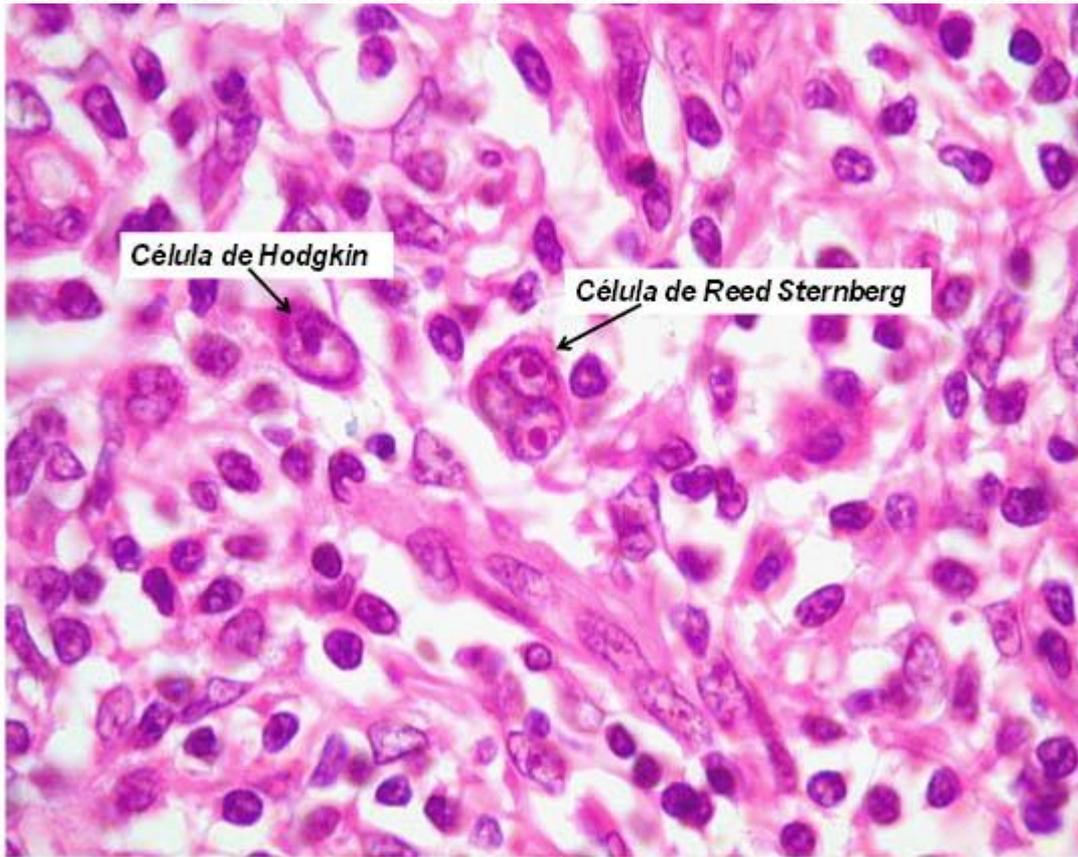
ISTOLOGIA

Il LH si caratterizza per la presenza delle cellule neoplastiche:

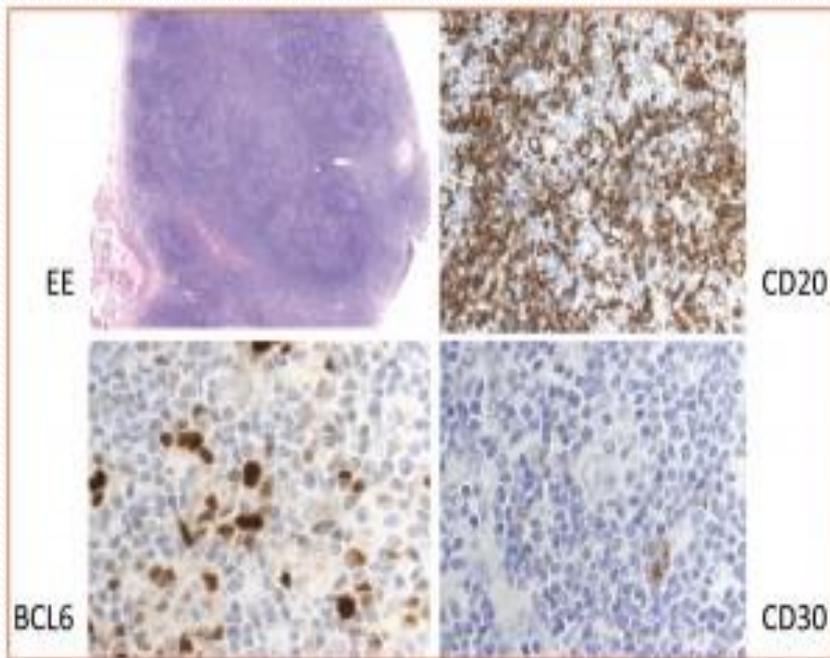
- cellula di **Reed-Sternberg** e **cellula di Hodgkin** per la variante classica,
- cellula **LP** – *Lymphocyte Predominant* - per la variante a predominanza linfocitaria

all'interno di un ampio microambiente polimorfo reattivo (composto da eosinofili, linfociti, plasmacellule, fibroblasti e fibre collagene), di cui le cellule neoplastiche rappresentano spesso solo una minima parte (circa 1%) ([Swerdlow, 2008](#)).

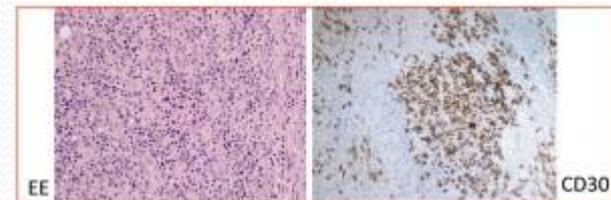
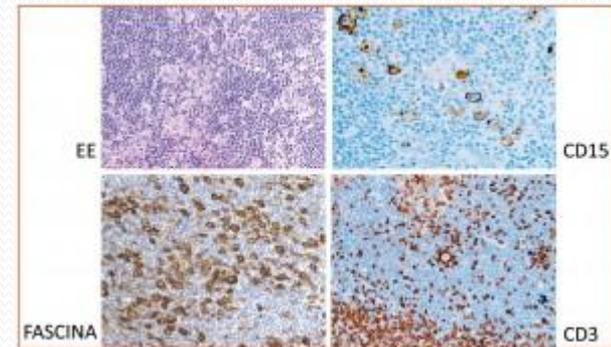
ISTOLOGIA



ISTOLOGIA



Linfoma di Hodgkin a predominanza linfocitaria nodulare



Linfoma di Hodgkin classico

IMMUNOFENOTIPO

Marcatore	NLPHL	cHL
CD45	+	-
CD19	+	-
CD20	+	+/- (30%, bassa intensità)
CD22	+	+/-
CD79a	+	-
CD15	-	+ (70% casi)
CD30	-	+
OCT-2 e BOB.1	+	-
PAX-5	+	+
PU.1	+	-
Marcatori T	-	+/-
Marcatori EBV (LMP1, EBER)	-	+ (30-40% casi)

- La cellula di RS presenta un fenotipo peculiare caratterizzato dalla negatività di CD45 e dall'intensa espressione di CD30 e CD15 (in circa il 70% dei casi) Assenti o positivi in una percentuale minoritaria sono i marcatori di linea B e le catene delle immunoglobuline.
- Il CD20 è espresso, a bassa intensità, nel 30% dei casi.
- Spesso sono presenti marcatori d'infezione EBV come LMP1 ed EBER (30-40% dei casi).

PATOGENESI

- Nel LH classico la perdita d'espressione dei tipici marcatori di linea B è stata imputata a **deregolazione dei fattori trascrizionali normalmente attivi nella linfopoiesi B** come OCT-2, il suo coattivatore BOB₁, PU.1, EBF₁, TCF₃, PAX-5 e contemporaneamente **all'attivazione aberrante di un ampio gruppo di fattori trascrizionali** come Notch-1, STAT₃, STAT_{5A/B}, STAT₆, GATA₂ e PcG ([Kuppers, 2009](#); [Jona, 2013](#)).
- Tutti questi dati suggeriscono come nel processo patogenetico del linfoma di Hodgkin siano presenti sia meccanismi che **bloccano i fenomeni di apoptosi**, sia meccanismi che portano a **un'attivazione costitutiva dei processi di proliferazione**.

PATOGENESI

Le cellule di Hodgkin e Reed-Sternberg **manipolano il loro microambiente sopprimendo la sorveglianza immunitaria antitumore:**

- Producono citochine che attraggono i T-Helper2 e i Tregolatori, IL7
- Esprimono molecole di superficie che inducono tolleranza
- Riducono l'infiltrato dei CD8 e ne inducono l'apoptosi nei citotossici tumore specifici

ANERGIA NELLE CELLULE T PERI TUMORE

PATOGENESI

- Il fatto che le cellule neoplastiche rappresentino solo una minima percentuale nel contesto tumorale sottolinea l'importanza del **microambiente** nello sviluppo e nella progressione del LH
- Le cellule di RS instaurano un complesso ***cross-talk*** con gli elementi non neoplastici sia attraverso interazioni cellula-cellula sia attraverso la produzione di mediatori solubili come citochine e chemochine.
- Tali interazioni portano sia all'amplificazione dei meccanismi di **proliferazione e automantenimento** della cellula neoplastica sia a fenomeni di **mascheramento immunologico attraverso la modulazione della risposta immune**, andando ad agire sui linfociti B e T (helper, citotossici e regolatori) presenti nel microambiente.

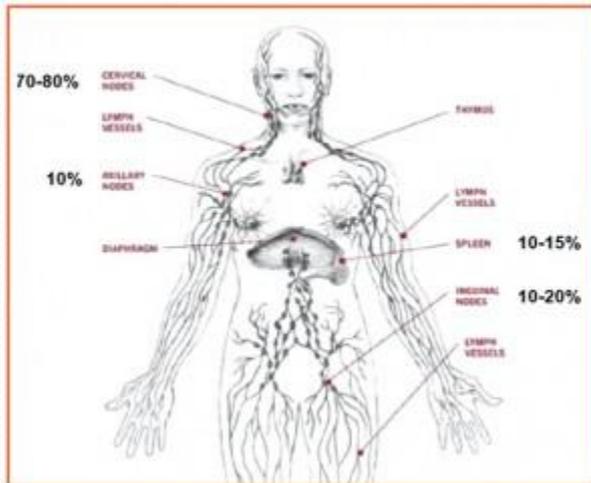
PATOGENESI

- L'EBV è stato identificato in circa il 40% dei casi di LH classico nei paesi occidentali ([Thomas, 2004](#)) e fino al 90% dei casi di LH pediatrici nei paesi in via di sviluppo ([Kutok, 2006](#)), soprattutto nelle forme a cellularità mista e a deplezione linfocitaria
- È stato dimostrato infatti come proteine virali quali LMP1 e LMP2A possano fungere da oncogeni attivando vie di segnale normalmente legate al B-cell receptor (BCR) e allo stesso tempo possano proteggere e recuperare cellule B destinate a fenomeni di apoptosi ([Kuppers, 2009](#)).

PATOGENESI

- Una recente meta analisi del GWAS (genome wide association studies) ha mostrato correlazione tra diagnosi di LH e loci a 2p16, 5q31, 6p31, 8q24, 10p14, 19p13.3 (Nat Commun. 2014;5:3856), dimostrando anche una stretta associazione con determinati HLA. (ruolo dell' MHC nella eziopatogenesi)
- Locus 6q21 associato allo sviluppo di secondi tumori in pazienti pediatrici sottoposti a RT, non negli adulti con lo stesso gene radiotrattati

CLINICA



- L'interessamento mediastinico è molto frequente (**45% dei pazienti con stadio I/II sovradiaframmatico**) e spesso può presentarsi come voluminosa massa (**bulky**). In tale evenienza possono essere associati sintomi da ingombro mediastinico come tosse secca e stizzosa, dispnea, disfagia, ostruzione bronchiale fino a quadri clinici rilevanti come la sindrome della vena cava superiore, la comparsa di versamento pleuro-pericardico e fenomeni di atelettasia polmonare.
- Vi può essere anche interessamento d'organo con frequenza variabile: milza 10-15%, fegato 10%, polmone 6%, scheletro 5%, altre sedi 10%.
- Il linfoma si sviluppa usualmente per **contiguità linfatica** coinvolgendo progressivamente le varie stazioni linfonodali e successivamente per **contiguità assiale** interessando il mediastino e le regioni sottodiaframmatiche.

CLINICA

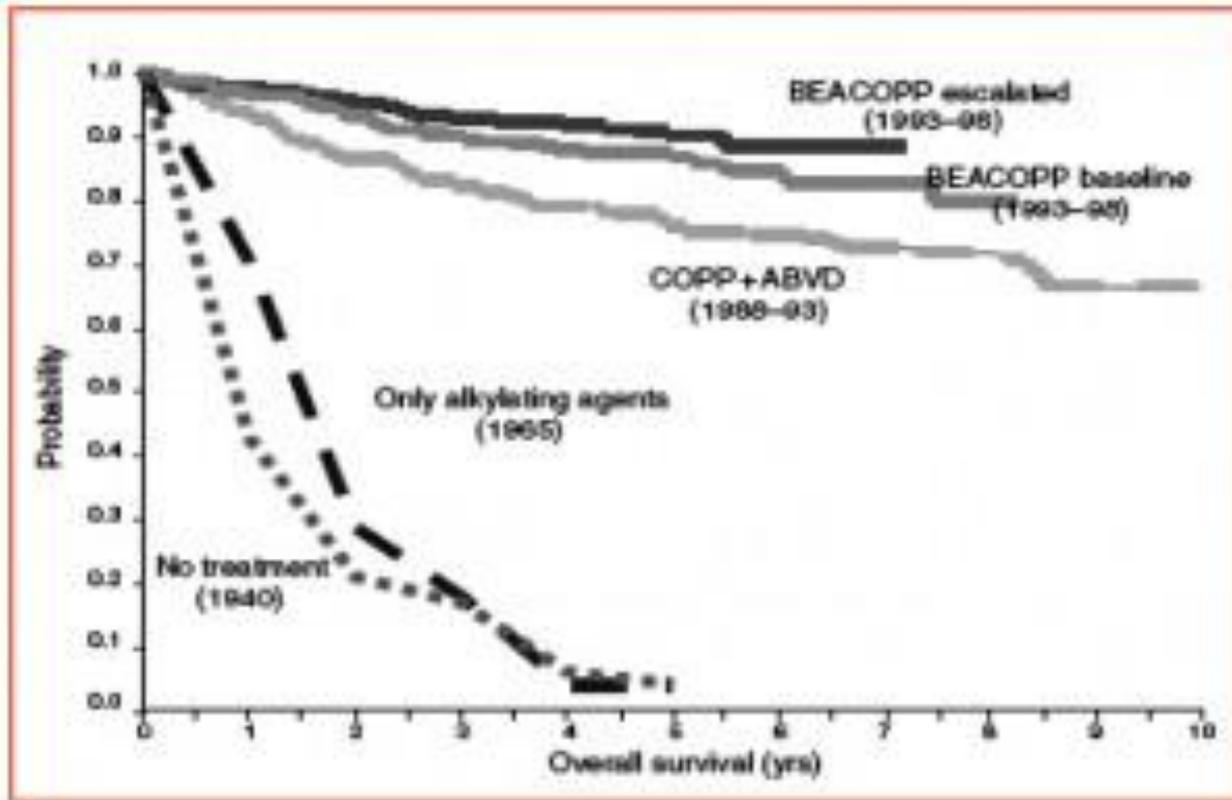
- I sintomi caratteristici (definiti “sistemici”) del LH, presenti in circa il 25-30% dei pazienti, sono:
- **febbre**: usualmente serotina
- **sudorazioni notturne**: usualmente particolarmente abbondanti e non necessariamente correlate alla temperatura corporea
- **perdita di peso**: si considera significativa una perdita di peso di almeno il 10% nei 6 mesi precedenti all’esordio, in assenza di altre cause evidenti.
- il **prurito**: *sine-materia*, diffuso e talora particolarmente intenso. Spesso i pazienti presentano lesioni diffuse da grattamento

STADIAZIONE

Stadiazione del Linfoma di Hodgkin (Ann Arbor, 1971, Cotswold modo 1988).

Stadio I	Una singola regione linfonodale (I) o una singola sede extralinfonodale (IE)
Stadio II	Due o più regioni linfonodali situate dallo stesso lato del diaframma (II) oppure una o più regioni linfonodali e una sede extralinfonodale poste dallo stesso lato del diaframma (IIE)
Stadio III	Più regioni linfonodali situate da entrambi i lati del diaframma (III). Tale interessamento linfonodale può eventualmente associarsi a compromissione localizzata della milza (IIIS) o di un organo extralinfonodale (IIIE) o di entrambe queste sedi (IIIES)
Stadio IV	Interessamento diffuso o disseminato di una o più sedi extralinfonodali con o senza compromissione linfonodale
Sintomi sistemici	Ogni stadio viene sottoclassificato in A o B a seconda dell'assenza o della presenza di almeno uno dei seguenti di sintomi: <ul style="list-style-type: none">▪ perdita di peso non spiegata > del 10% negli ultimi 6 mesi▪ febbre superiore a 38 DC non imputabile a processi infettivi▪ sudorazioni notturne.
Mal. extra-nodale	Si definisce E lo stadio I-III in caso di una singola limitata localizzazione extranodale per contiguità da una sede linfonodale adiacente. Sono considerati organi extralinfonodali tutte le possibili sedi all'infuori di linfonodi, milza, timo, anello di Waldeyer, appendice, placche di Peyer. L'interessamento del fegato o del midollo osseo indica sempre che la malattia è in stadio IV
Malattia Bulky	Massa palpabile o addominale > 10 cm Massa mediastinica di diametro massimo > 1/3 del diametro del torace misurato a livello di T5-T6

TERAPIA



TERAPIA

STADI INIZIALI (sino al IIA)

- Lo *standard of care* è rappresentato dal trattamento chemioterapico con 4 cicli ABVD seguito da radioterapia IF a 30 Gy ([Follows, 2014](#))

STADI AVANZATI (dal IIB)

- Vari studi hanno dimostrato come il trattamento con 6-8 cicli ABVD in associazione o meno a radioterapia porti a delle percentuali di FFS/PFS del 73-78% con sopravvivenza globale del 82-90% ([Federico, 2009](#))

Hodgkin lymphoma in children and adolescents: improving the therapeutic index

Kara M. Kelly

Blood, 26 november 2015, vol 126, number 22

Euronet-HD (European pediatric and adolescent Hodgkin Lymphoma network)

Children's Oncology Group of North America (COG)

Basso rischio

- OEPA (vincristina, etoposide, prednisone, doxorubicina)

Rischio intermedio-alto

- OEPA e COPDac (ciclofosfamide, vincristina, prednisone, dacarbazina)

- ABVE-PC: doxorubicina, bleomicina, vincristina, etoposide, prednisone, ciclofosfamide)

RADIOTERAPIA

Euronet-HD (European pediatric and adolescent Hodgkin Lymphoma network)

- NO RT nei bassi rischi che hanno ottenuto una RC dopo 2 cicli OEPA (30% del totale), si nei rischi intermedi-alti

Children's Oncology Group of North America (COG)

- NO RT sino ai rischi intermedi (compresi 73% di masse bulky) purchè abbiano ottenuto una rapida riduzione alla TC dopo 2 cicli

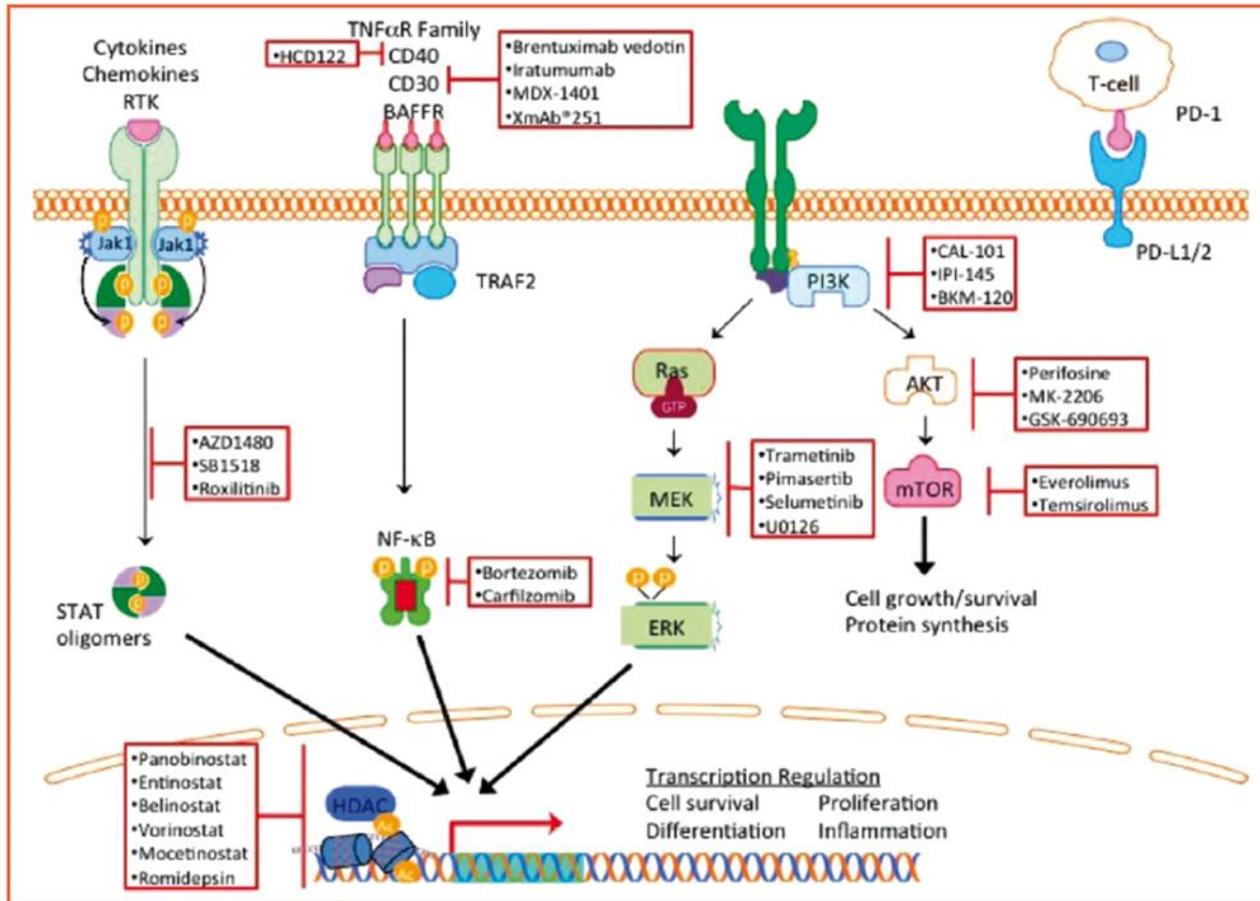
RICADUTI E REFRATTARI

Potenzialità di cura del 50% con le terapie tradizionali, comprese alte dosi e trapianto autologo

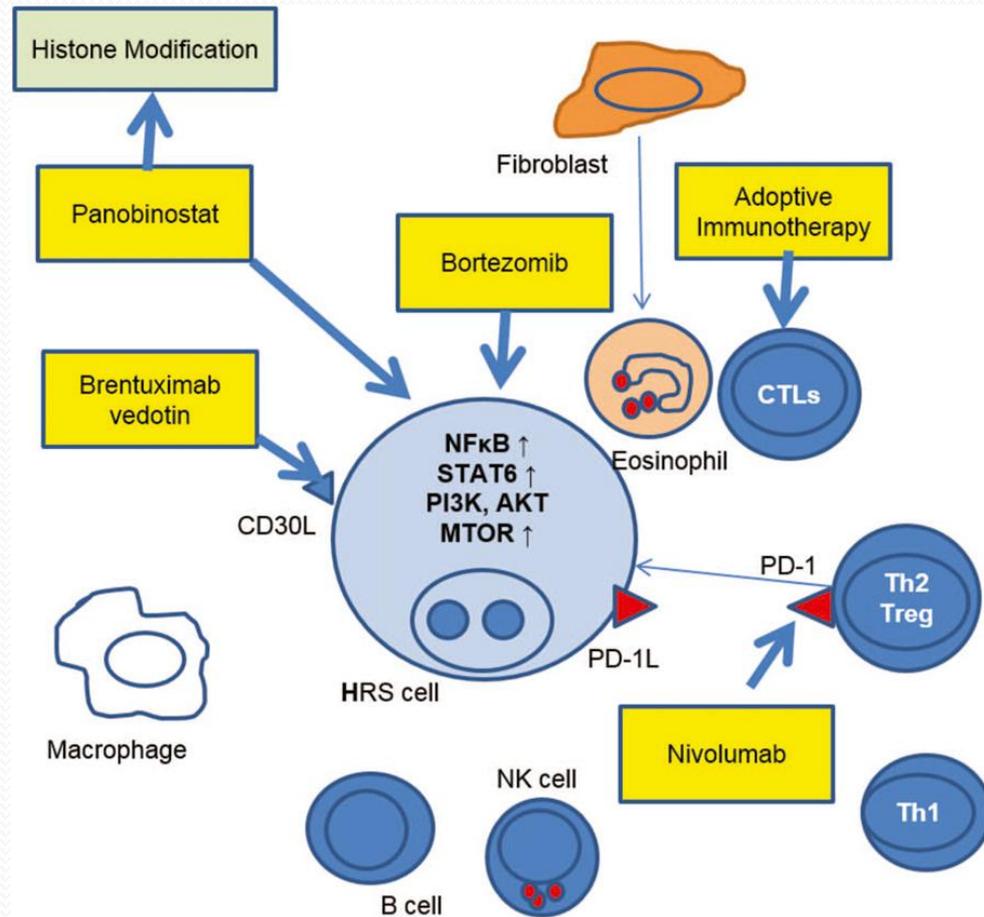
Fattori di rischio:

- ricaduta entro 12 mesi dalla remissione
- Basso PS
- Chemioresistenza
- Malattia extranodale alla recidiva

NUOVI FARMACI



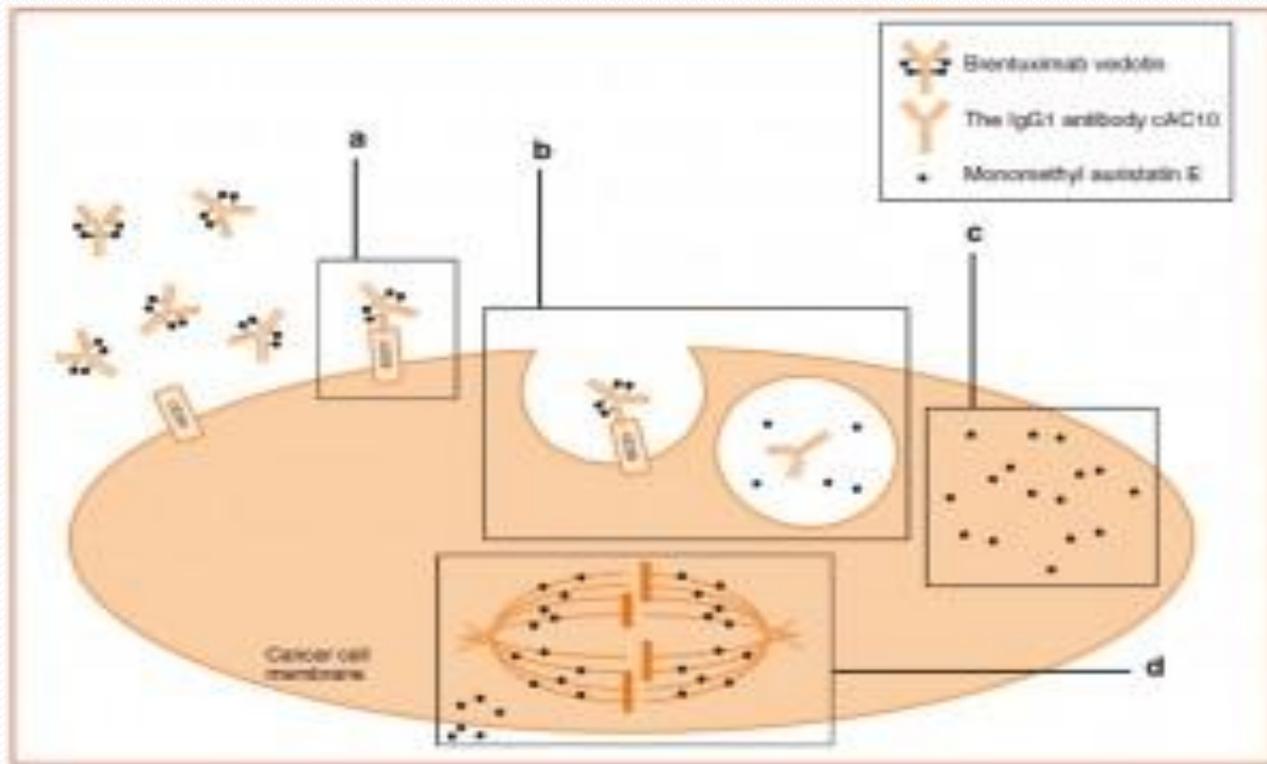
NUOVI FARMACI



BRENTUXIMAB

- Il brentuximab vedotin è composto da un anticorpo umanizzato IgG1 anti-CD30, coniugato a quattro molecole di un agente antitubulina, la monometil auristatina E (MMAE). Da un punto di vista farmacodinamico, l'anticorpo si lega al CD30, viene internalizzato e nel processo di degradazione lisosomiale libera la MMAE che agisce sul fuso mitotico con induzione dei meccanismi di apoptosi
- Il CD30 appartiene ai recettori TNF ed è raramente espresso in cellule normali

BRENTUXIMAB



BRENTUXIMAB

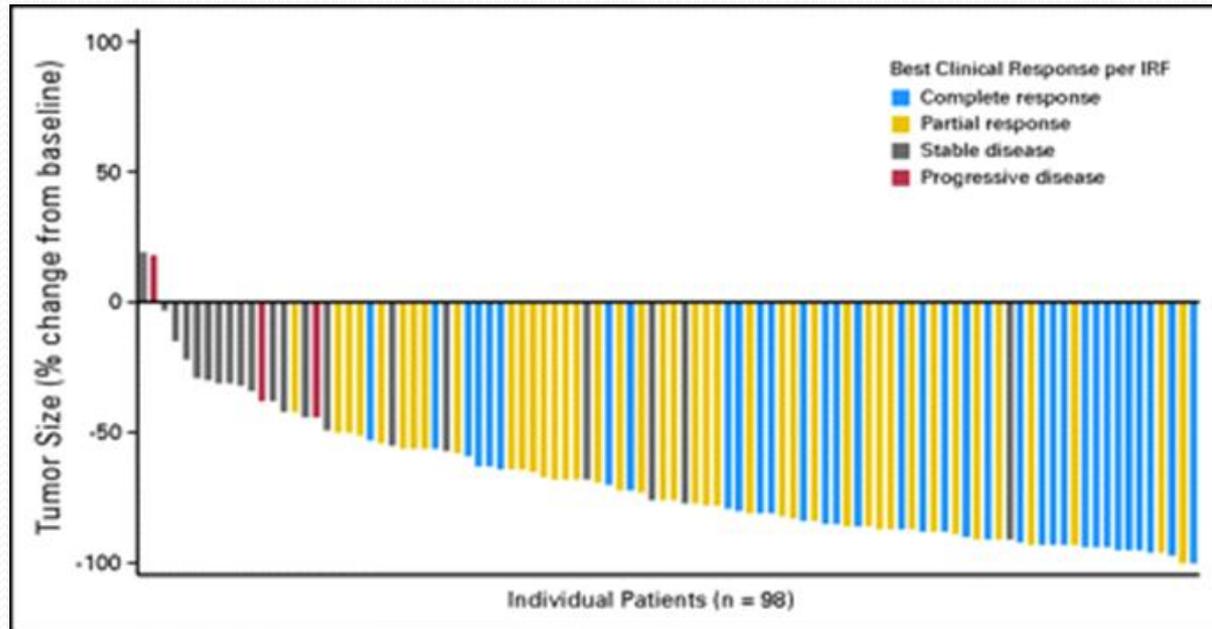
- Il farmaco è attualmente registrato in Italia a carico del SSN ai sensi della legge 648/96 con le seguenti limitazioni prescrittive:
- trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma di Hodgkin CD30+ recidivato o refrattario: trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico recidivante o refrattario.
 - in seguito a trapianto autologo di cellule staminali
 - o in seguito ad almeno due precedenti regimi terapeutici quando l'ASCT o la polichemioterapia non è un'opzione terapeutica

BRENTUXIMAB

- Somministrazione endovenosa, 1,8mg/kg ogni 3 settimane
- Eventi avversi di grado 3-4: neutropenia (20%), piastrinopenia (8%), e neuropatia periferica sensoriale(8%)

Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma

Anas Younes et al. J Clin Oncol 2012

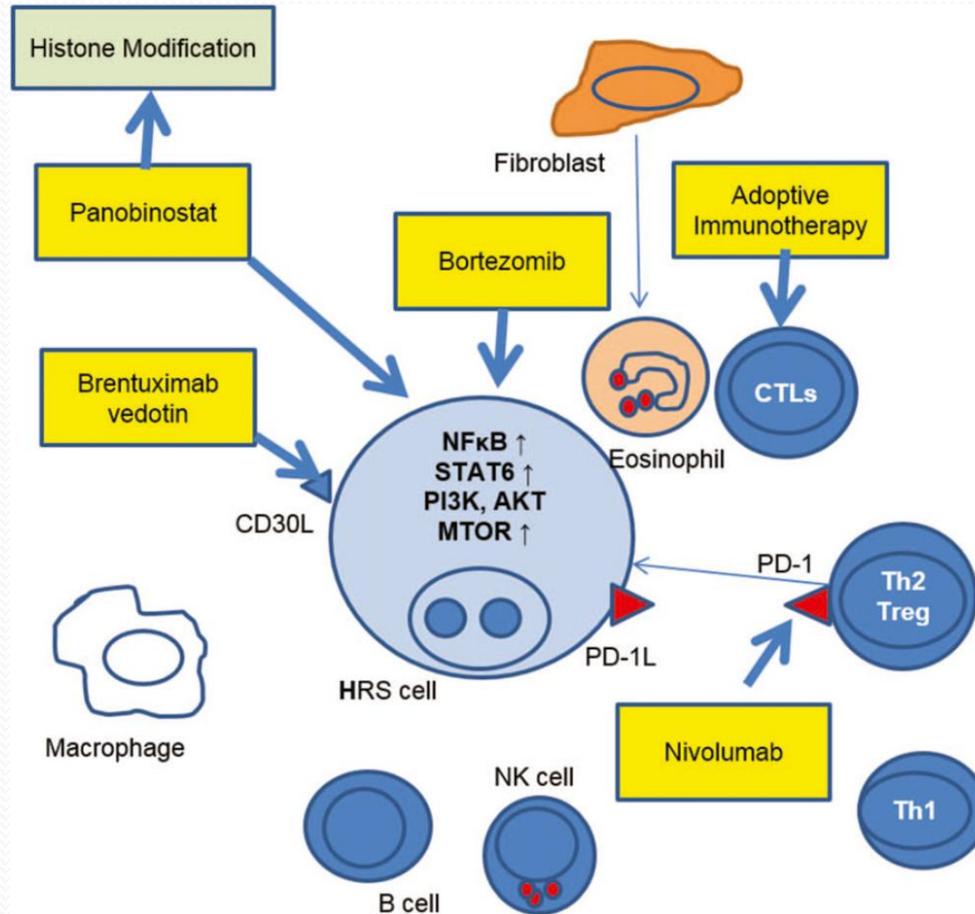


BRENTUXIMAB in pediatria

- Dose 1,8mg/kg ogni 3 settimane è ben tollerata
- Nello studio registrativo FDA di fase 2 del 2011 un sottogruppo di pazienti dai 12 ai 17 anni sono stati arruolati, no tossicità, ottenimento di RC
- Studio di fase 1 internazionale nel 2013, pazienti fra 2 e 18 anni ricaduti e refrattari (J Clin Oncol, 2013; 31) ha pubblicato dati di safety nell'interim analisi
- Studio di fase 2 in progress (NCT01492088)
- In associazione con gemcitabina in studio COG fase 1-2 per ricaduti refrattari: i risultati della prima parte confermano la tollerabilità, la seconda parte in corso (NCT01780662)

NON E' TERAPIA STANDARD NEI RICADUTI REFRATTARI

- Front line negli alti rischi: studi di fase 2 e fase 3 (in sostituzione alla vincristina nel ciclo OEPA/COPDac o alla bleomicina nel ciclo ABVE-PC)



NIVOLUMAB

Anticorpo monoclonale **anti PD-1**

Attiva **l'immunità anti tumore** interrompendo il blocco della morte cellulare programmata regolata dalla proteina PD-1

Nel microambiente un'aumentata espressione di PD-1 sui linfociti T e un'aumentata espressione del ligando sulle cellule H/RS permette l'evasione della sorveglianza T-mediata sul tumore

L'anticorpo che blocca il legame PD-1-ligando porta l'attivazione dei linfociti T anti tumore

NIVOLUMAB

- Nell'adulto risposte sino all'87% in pazienti pesantemente pretrattati, recidivati/refrattari
- Registrato in 648/96 per il tumore non a piccole cellule del polmone e il melanoma metastatico, uso compassionevole nell'HL
- Il gruppo Nord Americano ha attivo studio pediatrico come agente singolo nei ricaduti refrattari (NCT02304458)

IMMUNOTERAPIA ADOTTIVA

- In pazienti pediatrici con associata infezione EBV, nei ricaduti o post-trapianto
- Linfociti T citotossici autologhi diretti verso antigeni EBV sono risultati attivi sia nel controllo della malattia che come mantenimento negli alti rischi (J Clin Oncol, 2014; 32: 798-808), studio in corso, 50 pazienti, 11 sotto i 21 anni

BORTEZOMIB

- Inibitore del proteasoma 26S, stabilizza proteine degradate dal sistema dei proteasomi, compreso l'inibitore del fattore nucleare NF-kB
- L'attivazione del fattore nucleare (NF)-kb è una caratteristica molecolare delle cellule di Hodgkin e RS

RIATTIVARE L'INIBITORE DELL'NF-kb RAPPRESENTA UN'ATTRAENTE TERAPIA TARGET NEL LINFOMA DI HODGKIN

BORTEZOMIB

Trial del gruppo COG sull'efficacia di associare Bortezomib a Ifosfamide e Vinorelbina in pazienti pediatrici ricaduti (Br J Haematology, 2015; 170:118-122)

- Endpoint primario: RC anatomica dopo 2 cicli: raggiunto da pochi pazienti
- Endpoint secondario: OR (CR+PR) alla fine dei 4 cicli: 83%, risultato sovrapponibile a trattamenti alternativi

TERAPIA EPIGENETICA

INIBITORI DELLE ISTONE DEACETILASI

Le deacetilasi sono enzimi che rimuovono i gruppi acetili dai residui di lisina, entrando nella regolazione di diverse vie di attivazione oncogenica.

Effetto multitarget, attività anti-tumore ed effetto immunoregolatore

Non ci sono dati in pediatria, salvo per PANOBINOSTAT, un potente pan-deacetilasi inibitore, incluso in studio clinico di fase 1 per pazienti pediatriche affetti da patologie oncoematologiche compreso LH, ricaduti refrattari (NCT01321346)

SINTESI

- PRIMA LINEA: ciclo polichemioterapico risk-adapted con o senza RT involved field a bassi dosaggi. NO STANDARD OF CARE
- RICADUTI: schemi polichemioterapici in preparazione ad alte dosi e trapianto autologo

IMPORTANZA DI ADEGUATI CRITERI DI STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO FIN DALLA DIAGNOSI PER MINIMIZZARE LA TOSSICITA'

SINTESI

NUOVI FARMACI

- Possono essere impiegati in prima linea per ridurre ulteriormente la tossicità di chemio e radioterapia??
- Come possono essere usati in associazione??
- Ci sono dei markers predittivi da poter usare come endpoint precoce di PFS o di rischio di tossicità d'organo secondaria??

La bassa prevalenza della malattia e la buona risposta alle terapie convenzionali rende più lenta la risposta a queste domande