Diagnosticare il linfoma mantellare

Diagnosticare il linfoma mantellare

La diagnosi di MCL viene posta sulla base della storia clinica del paziente, mediante una valutazione clinica e una serie di test specialistici, inclusa una biopsia dei linfonodi colpiti o del midollo osseo. I test sono necessari per:[1]

1. **Confermare** il tipo specifico (e il sottotipo) di NHL presente
2. **Valutare** la natura e l'entità della malattia
3. **Determinare** i trattamenti più appropriati

Stratificazione del rischio e prognosi

Dato che il trattamento potrebbe differire in base allo stadio della malattia, si deve eseguire una valutazione approfondita agli stadi iniziali.[2,3]

La valutazione del rischio può aiutare a pianificare i passi futuri del trattamento del linfoma mantellare, classificandolo come:

- Malattia indolente – Strategia watch-and-wait

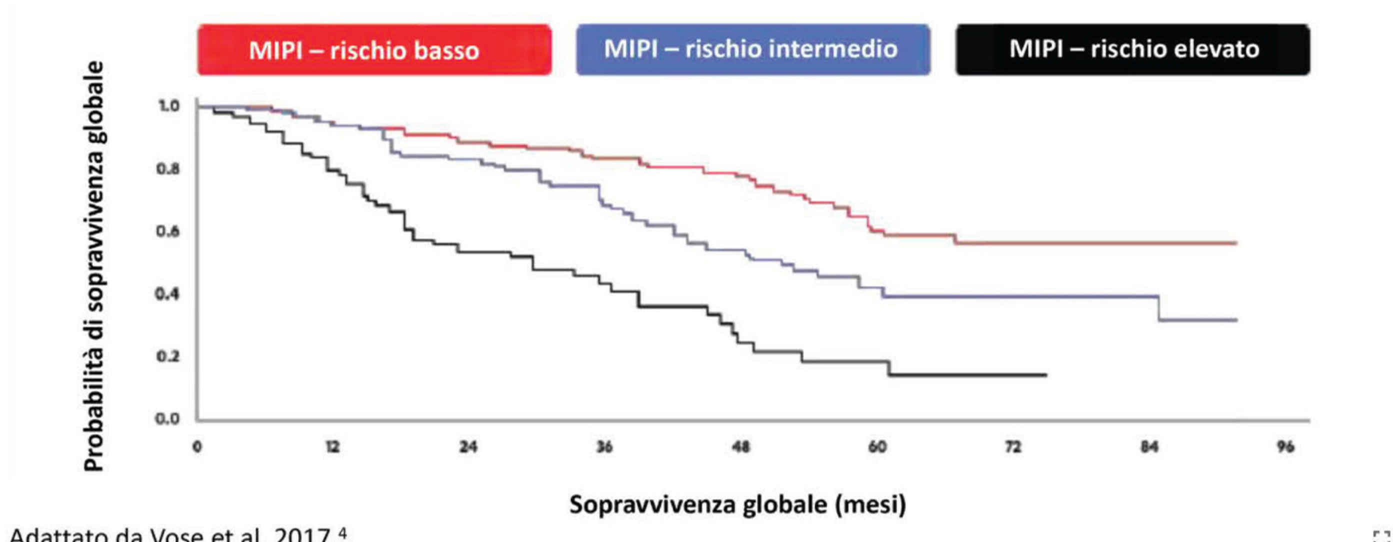
OPPURE

- Malattia aggressiva – Trattamento attivo

MIPI

È stato sviluppato un metodo per predire le prospettive dei pazienti con MCL – il *Mantle Cell International Prognostic Index* (MIPI). È uno strumento di classificazione che permette di raggruppare i pazienti a seconda del rischio (basso, medio, alto).[4,5]

Probabilità di sopravvivenza globale nel tempo in pazienti con MCL in base alla stratificazione del rischio MIPI[4]



Adattato da Vose et al. 2017.[4]

I fattori prognostici indipendenti di una minore sopravvivenza globale (OS) identificati tramite MIPI erano: maggiore età, peggiore performance ECOG, livelli più elevati di LDH, e una conta leucocitaria più alta alla diagnosi.[4,5]

Indice prognostico MIPI semplificato[4,5]

Punti	Età (anni)	ECOG	LDH (ULN)	WBCx10^9/L
0	<50	0-1	<0.67	<6.700
1	50-59	-	0.67-0.99	6.700-9.999
2	60-69	2-4	1.00-1.49	10.000-14.999
3	70	-	1.500	15.000

Per ciascun fattore prognostico, sono stati assegnati al paziente da 0 a 3 punti, fino a un massimo di 11.

- I pazienti con 0-3 punti in totale vengono classificati a basso rischio, i pazienti con 4-5 punti a rischio intermedio, e i pazienti con 6-11 punti a rischio elevato
- La performance ECOG è stata valutata pari a 2 punti in caso di soggetti inabili al lavoro o costretti a letto (ECOG 2-4)

Indice Ki-67

Un altro forte predittore della sopravvivenza dei pazienti con MCL è l'indice di proliferazione Ki-67.[6] É il fattore prognostico più importante impiegato nella pratica clinica di routine.[7] Ki-67 è una proteina associata alla proliferazione cellulare.[8]
L'indice di proliferazione Ki-67 è la percentuale di cellule MCL che esprime Ki-67.[9]

Indice di proliferazione Ki-67 (%)[9]	Sopravvivenza mediana (mesi)[9]
<10	42
10-40	30
>40	15

MIPI-c

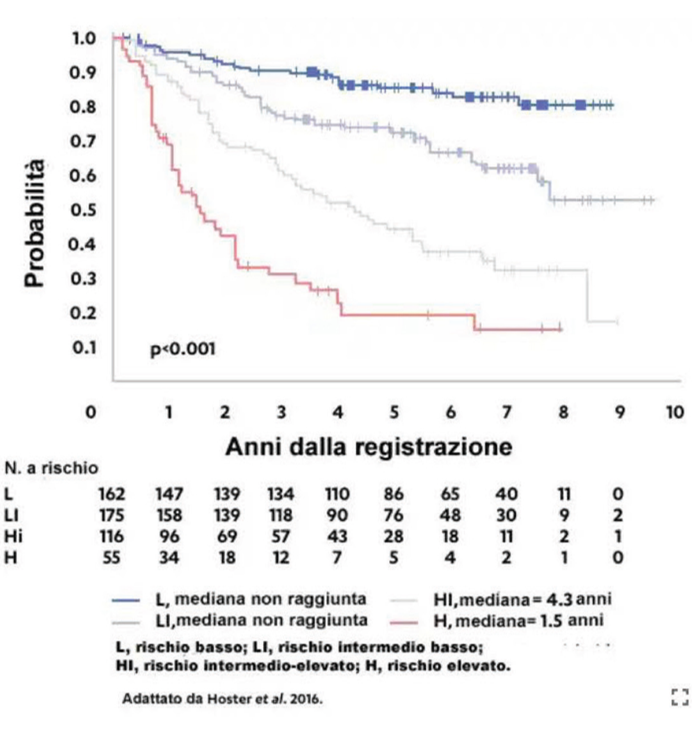
MIPI e Ki-67 possono essere combinati per creare l'indice MIPI combinato (MIPI-c).[2] Il MIPI-c fornisce una rappresentazione più accurata sulla sopravvivenza attesa per i pazienti con MCL, e prevede la suddivisione dei pazienti in 4 gruppi: rischio basso, intermedio-basso, intermedio-elevato e elevato.[2,10]

Indici MIPI e Ki-67 nella classificazione MIPI-c2

Gruppo di rischio MIPI (peso per l'indice MIPI-c)	Indice Ki-67 (peso per l'indice MIPI-c)	Gruppo di rischio MIPI-c (somma dei pesi)
Basso (0)	<30% (0)	Basso (0)
Basso (0)	≥30% (1)	Intermedio-basso (1)
Intermedio (1)	<30% (0)	Intermedio-basso (1)
Intermedio (1)	≥30% (1)	Intermedio-elevato (2)
Elevato (2)	<30% (0)	Intermedio-elevato (2)
Elevato (2)	≥30% (1)	Elevato (3)

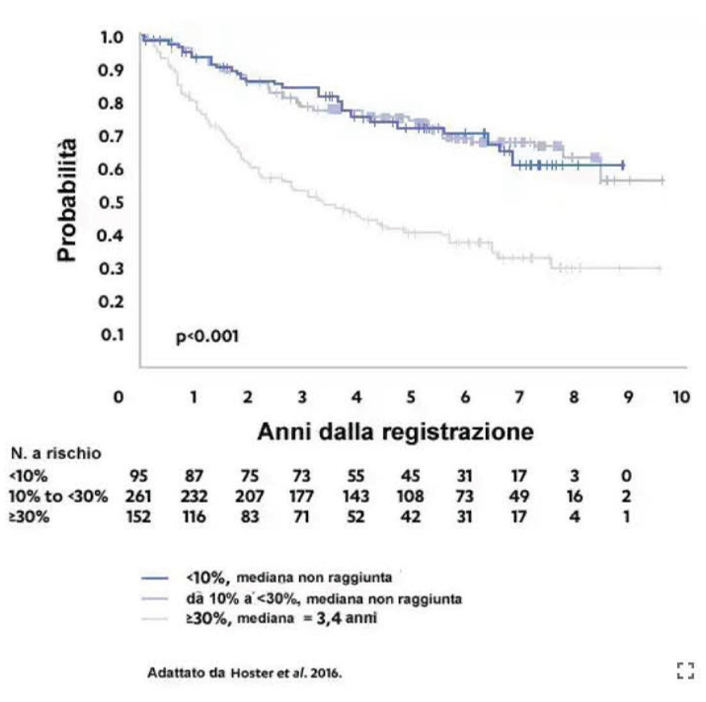
Le caratteristiche cliniche e molecolari sono predittive degli outcome nei pazienti con MCL[10,11]

OS stratificata per MIPI-c nella coorte europea MCL giovani/anziani[10]



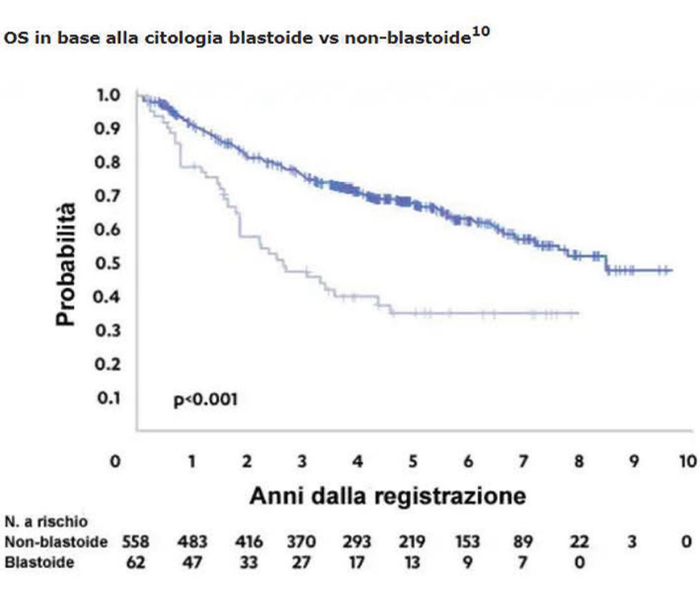
Adattato da Hoster *et al.* 2016.

OS in base all'indice Ki-67[10]



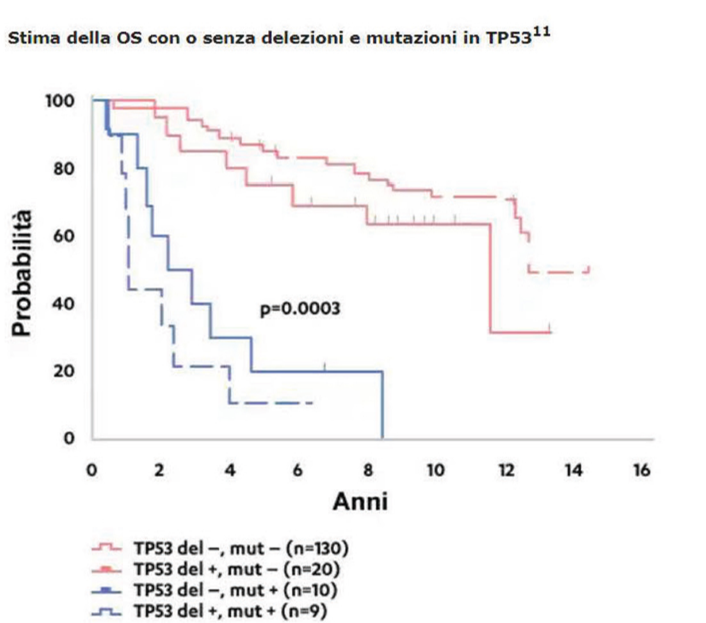
Adattato da Hoster *et al.* 2016.

OS in base alla citologia blastoide vs non-blastoide[10]



Adattato da Hoster *et al.* 2016.

Stima della OS con o senza delezioni e mutazioni in TP53[11]



Adattato da Eskelund *et al.* 2017.

Tipi di MCL

Per scopi terapeutici, la MCL è stata suddivisa in due sottogruppi principali, che sono, ad oggi, inclusi nell'aggiornamento OMS 2016 dei tumori maligni linfoidi.[12] I sottogruppi della MCL si distinguono per manifestazioni cliniche e caratteristiche molecolari.[12]

- **MCL convenzionale (70-80% dei casi di MCL)[3]**
  Adenopatia linfatica sintomatica o malattia linfatica extra-nodale che richiede terapia sistemica. Tipicamente, si manifesta nel 70-80% dei pazienti con MCL.[3] È una variante *bulky* nodale/extranodale con un decorso della malattia aggressivo.[3]
- **MCL *smouldering* nodale/extra-nodale e MCL asintomatico non-blastoide puramente leucemico (10-20% dei casi di MCL)[3]**
  Dato che la terapia standard non sembra essere in grado di curare il MCL, si dovrebbe prendere in considerazione una strategia «*watch-and-wait* » per i pazienti asintomatici, o per i pazienti con basso MIPI o per pazienti anziani con MCL.[4,5] Tipicamente, si manifesta nel 10-20% dei pazienti MCL.[3] Nella maggior parte dei casi, questo tipo è generalmente associato a un andamento indolente della malattia e ad *outcome* superiori.[3]
- **MCL in situ**
  I pazienti che sviluppano MCL in situ sono rari, e mostrano piccoli linfociti CD5+ e ciclina D1+ nella zona corticale del follicolo in un linfonodo reattivo.[7,12,13,14]
  Attualmente, i pazienti con MCL *in situ* vengono monitorati mediante un approccio «*watch-and-wait*».[14]

Sintomi della MCL

I pazienti con MCL potrebbero, inizialmente, presentarsi in ambiente sanitario con sintomi persistenti ma aspecifici, inclusi gonfiore indolente dei linfonodi, perdita di peso non intenzionale o sudorazioni notturne.[3] È bene notare che le manifestazioni asintomatiche riguardano circa il 10-20% dei casi di MCL.[3]
A questo stadio, il medico di base dovrebbe consultare la storia clinica del paziente, eseguire un esame fisico e richiedere esami del sangue che includano una conta completa e uno striscio di sangue.[3] Se si sospetta la diagnosi di linfoma, verrà effettuato un rinvio per un esame specialistico.

I sintomi degni di nota includono:[1,6]

- **Febbre**
- ***Fatigue***
- **Prurito**
- **Milza ingrossata**
- **Sanguinamento**
- **Epatomegalia**
- **Dolore addominale**
- **Linfociti atipici**
- **Coinvolgimento del SNC**
- **Sudorazioni notturne**
- **Perdita di peso non intenzionale**

Pathway diagnostico

Confermare una diagnosi di MCL può richiedere diversi passaggi e una serie di test.[2-4]

Test di Medicina Generale[3,7]

- **Linfonodi palpabili**
- **Analisi del sangue (conta differenziale, striscio di sangue) con osservazioni di citomorfologia anomala**

↓

Test specialistici[2,7]

- **Essenziali:**
  - Campione chirurgico, preferibilmente una biopsia del linfonodo
  - Immunoistochimica e citologia: CD5/10/19/20/23, BCL2/6, ciclina D1, Ki-67
- **Utili in alcune circostanze:**
  a. Esame radiologico: tomografia computerizzata (torace, addome, pelvi)
  b. Nei casi di leucemia
  - Biopsia del midollo osseo: FACS (CD5/19/20) e FISH t(11;14), t(14;18)
  - Lattato deidrogenasi (LDH)
  - Acido urico - Funzione epatica
  - Funzione renale
  c. Se si considera la possibilità di malattia indolente: SOX11 o IGHV

↓

Valutazione[2,7,15]

- **Lo specialista determina la prognosi tramite MIPI-c**
- **Approccio watch-and-wait**
- **Inizio del trattamento**

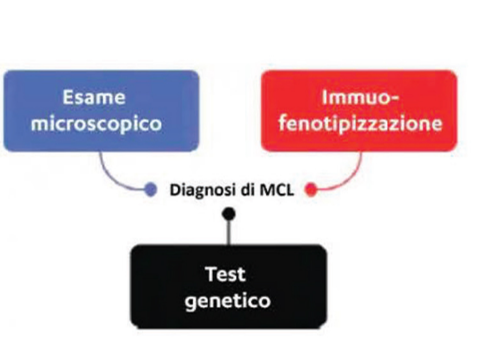
↓

Scelta della terapia di prima linea[2,7,15]

- **Scelta di un regime In base alla natura del linfoma, all'età del paziente, all'idoneità fisica (*fitness*) e alle linee guida locali/nazionali/internazionali**

Test diagnostici per il linfoma mantellare

Per confermare una diagnosi di MCL, può essere necessario che una biopsia o un'analisi di un campione siano sottoposti ad alcuni test.[4,7]



Una biopsia o un campione possono essere prelevati da:[4,7]

- Un linfonodo coinvolto o un sito extranodale, ad esempio il colon, lo stomaco o una ghiandola salivare
- Midollo osseo
- Sangue periferico, nel caso in cui siano presenti in circolo cellule B maligne

Esame microscopico

L'esame microscopico del linfonodo o del tessuto coinvolto è una componente chiave nella diagnosi di MCL.

Una diagnosi di MCL richiede una conferma istopatologica dell'infiltrazione del linfonodo. Un linfonodo ingrossato facilmente accessibile, oppure una sua parte, vengono rimossi sotto anestesia locale o totale.[2]

Il report istologico dovrebbe portare a diagnosi secondo la classificazione OMS e l'indice Ki-67, un marcatore della proliferazione, che è il fattore di rischio istomorfologico maggiormente riconosciuto.[2]

La maggior parte dei tumori ha una classica struttura composta da cellule di piccole-medie dimensioni con nuclei irregolari. Tuttavia, i linfociti maligni possono presentarsi in svariate forme.[2]

In alcuni casi, le cellule MCL possono apparire simili ad altre forme di neoplasie maligne a cellule B, rendendo la diagnosi più complessa.[7] Esempi di questo tipo includono:[9]

- Una piccola variante cellulare (3,6% dei casi)
- Una variante blastoide (2,6% dei casi)
- Una variante pleomorfa (5,9% dei casi)

Valutazione immunofenotipica

Un modo per aiutare nella diagnosi accurata delle neoplasie maligne delle cellule B è l'immunofenotipizzazione.[2]

L'immunofenotipizzazione mediante citometria a flusso è diventata parte integrante della sottoclassificazione dei linfomi a cellule B.[16]

Il linfoma mantellare ha un immunofenotipo caratteristico, differente dalle altre neoplasie maligne delle cellule B.[7] La presenza della ciclina D1 è particolarmente importante, poiché gli studi di ricerca hanno dimostrato che quasi tutti i casi di MCL sono positivi per questa proteina.[7]

Test genetico

Un'anomalia citogenetica specifica che si ritrova in quasi tutti i pazienti con MCL è la traslocazione t(11;14).[4,6,7] Essa porta le cellule del linfoma a sovraesprimere la ciclina D1, che contribuisce alla crescita incontrollata.[7] La ciclina D1 non è espressa dalle cellule B sane.[4,7]

Altre mutazioni genetiche possono rappresentare marcatori per i sottotipi di MCL – ad esempio, le mutazioni TP53 e p16 sono associate a una forma aggressiva della patologia.[4]

Presentazione clinica

Sottotipo di MCL	Caratteristiche clinico-patologiche[3]
MCL convenzionale	• Malattia sintomatica bulky/nodale/extra-nodale • Citomorfologia classica o blastoide/pleomorfa • Segni di progressione clinica
MCL *smouldering*/nodale/extra-nodale	• Assenza di sintomi B (sudorazioni notturne, perdita di peso non intenzionale in ≤6 mesi di >10% del peso corporeo normale, febbre >38°C) • Livelli sierici normali di LDH e β2-microglobulina • WBC <30.000 x 10^9/L • Basso punteggio MIPI • Percentuale di Ki-67 <30% nelle cellule del campione bioptico del linfoma • Pattern citomorfologico pleomorfo non-blastoide del campione bioptico • Diametro massimo del linfonodo <3 cm, dimensione della milza <20 cm • PET con SUV massimo <6 • Sequenziamento del DNA negativo per le mutazioni TP53 o NOTCH1/2 • FISH negativo per delezioni 17p o traslocazioni MYC e assenza di cariotipo complesso
MCL asintomatico puramente leucemico non-blastoide	• Linfocitosi B monoclonale (con immunofenotipo MCL e morfologia nonblastoide) nel sangue periferico o nel midollo osseo con/senza splenomegalia

Raccomandazioni delle linee guida ESMO[2]

La diagnosi dovrebbe basarsi sul campione chirurgico, preferibilmente una biopsia del linfonodo. Le core-biopsies dovrebbero essere effettuate solo in pazienti che non presentano linfonodi facilmente accessibili (ad esempio, bulk retroperitoneale), tenendo presente l'eterogeneità del MCL.

Nei rari casi di sola manifestazione leucemica, una biopsia del midollo osseo potrebbe essere sufficiente, qualora si applichino misure diagnostiche ulteriori, valutazione immunofenotipica (CD5+, CD19/20+), rilevamento di t(11;14)(q13;q32) e sovraespressione della ciclina D1. Le biopsie ad ago aspirato (o agobiopsie) sono inappropriate per una valutazione affidabile dei fattori di rischio addizionali (citologia, proliferazione cellulare).

Il report istologico dovrebbe portare a diagnosi secondo la classificazione OMS e l'indice Ki-67, un marcatore della proliferazione, che è il fattore di rischio istomorfologico maggiormente riconosciuto.

La maggior parte dei tumori ha una classica struttura composta da cellule di piccola-media dimensione con nuclei irregolari. Tuttavia, i linfociti maligni possono presentarsi in svariate forme, che includono cellule piccole tondeggianti (simili a quelle della leucemia linfocitica cronica), cellule simili-zona corticale (marginal zone-like), cellule pleiomorfe e cellule blastoidi.

Nella versione aggiornata della classificazione OMS, è stato caratterizzato un sottotipo leucemico non-nodale in base alla manifestazione clinica, solitamente con un andamento clinico in prevalenza indolente. Dal momento che solo una minoranza di questi casi viene correttamente diagnosticata sulla base della sola istologia classica, si consiglia un consulto con un ematopatologo esperto. In particolare, sono necessarie ulteriori indagini immunoistochimiche per la rilevazione della sovraespressione della ciclina D1.

Nei rari casi negativi alla ciclina D1, il rilevamento di SOX11 può aiutare a porre la diagnosi.

CBC=conta completa delle cellule del sangue; CT=tomografia computerizzata; DNA=acido desossiribonucleico; ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group; ESMO=European Society for Medical Oncology; FACS=Fluorescence-activated cell sorting; FISH=fluorescence in situ hybridization; LDH=lattato-deidrogenasi; MCL=Linfoma mantellare; MIPI=Indice prognostico internazionale MCL; MIPI-c=Indice prognostico internazionale MCL combinato; NHL=linfoma non-Hodgkin; OS=sopravvivenza globale; PET=tomografia a emissione di positroni; SUV=standardized uptake value, valore di assorbimento standardizzato; WBC=conta leucocitaria; OMS=Organizzazione Mondiale della Sanità.

Bibliografia

1. National Organization for Rare Disorders 2021. Rare disease database: mantle cell lymphoma. Consultato a Settembre 2021: https://rarediseases.org/rare-diseases/mantle-cell-lymphoma/.
2. Dreyling M, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol.2017;28(S4):ivg2-iv71.
3. Jain P, Wang M. Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management. Am J Hematol. 2019;94:710-725.
4. Vose J. Mantle cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. Am J Hematol. 2017;92:806-813.
5. Hoster E, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. Blood 2008;111(2):558-565.
6. Cortelazzo S, et al. Mantle cell lymphoma. Crit Rev Oncol Hematol 2012;82(1):78-101.
7. McKay P, et al. A British Society for haematology good practice paper on the diagnosis and investigation of patients with mantle cell lymphoma. Br J Haematol. 2018;182:63-70.
8. ScholtzenT, Gerdes J. The Ki-67 Protein: From the Known and the Unknown. J Cell Physiol 2000;182(3):311-322.
9. Tiemann M, et al. Histopathology, cell proliferation indices and clinical outcome in 304 patients with mantle cell lymphoma (MCL): a clinicopathological study from the European MCL Network. Br J Haematol 2005;131(1):29-38.
10. Hoster E, et al. Prognostic Value of Ki-67 Index, Cytology, and Growth Pattern in Mantle-Cell Lymphoma: Results From Randomized Trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network. J Clin Oncol 2016;34(12):1386-1394.
11. Eskelund CW, et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. Blood 2017;130(17):1903-1910.
12. Swerdlow SH, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016;127(20):2375-2390.
13. Richard P, et al. "In situ-like" mantle cell lymphoma: a report of two cases. J Clin Pathol 2006;59(9):995-996.
14. Carvajal-Cuenca A, et al. In situ mantle cell lymphoma: clinical implications of an incidental finding with indolent clinical behavior. Haematologica 2012;97(2):270-278.
15. Rule S. The modern approach to mantle cell lymphoma. Hematol Oncol 2019;37(S1):66-69.
16. Aqil B, et al. Immunophenotypic variations in mantle cell lymphoma and their impact on clinical behavior and outcome. Arch Pathol Lab Med. 2018;142(10):1268-1274.