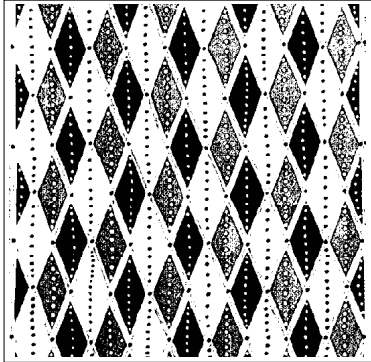


Caleidoscopio



Mario Alberti
Giovanni Maria Fiori
Pierfranco Biddau

I linfomi non Hodgkin

Servizio di Oncoematologia Pediatrica e
Patologia della Coagulazione
dell'Istituto di Clinica Pediatrica
Istituto Regionale per la Microcitemia
Cagliari

78

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

 **MEDICAL
SYSTEMS S.P.A.**

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401
Stampato a Genova 1993

ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

INFORMAZIONI GENERALI. *Caleidoscopio* pubblica lavori di carattere monografico a scopo didattico su temi di Endocrinologia, di Patologia Clinica o di particolare interesse in altri campi della Medicina. La rivista segue i requisiti consigliati dall' *International Committee of Medical Journal Editors*. Gli Autori vengono invitati dal Direttore Responsabile in base alla loro esperienza e competenza. La rivista pubblica anche monografie libere, proposte direttamente dagli Autori, purché redatte secondo le regole editoriali e conformi allo spirito della Rivista.

TESTO. In considerazione del carattere didattico, la monografia deve essere articolata in paragrafi snelli, di rapida consultazione, completi ed allo stesso tempo chiari. I contenuti riportati devono essere stati sufficientemente confermati, è opportuno evitare di riportare contrastanti o solo proprie personali opinioni dando un quadro limitato delle problematiche. La lunghezza del testo può variare dalle 60 alle 70 cartelle dattiloscritte, in rapporto anche al numero di tabelle e figure. Si prega di dattilografare su una sola facciata del foglio. Tutte le pagine del testo devono essere scritte a spaziatura 2, con sufficienti margini e numerate consecutivamente.

TABELLE E LE FIGURE. Si consiglia una ricca documentazione iconografica esplicativa (in bianco e nero eccetto in casi particolare da concordare). Figure e tabelle devono essere numerate consecutivamente (secondo l'ordine di comparsa nel testo) e separatamente; sul retro delle figure deve essere indicato l'orientamento. Le figure devono essere realizzate professionalmente; è inaccettabile la riproduzione di caratteri scritti a mano libera. Lettere, numeri e simboli dovrebbero essere chiari ovunque e di dimensioni tali che, quando pubblicati, risultino ancora leggibili. Si consiglia la realizzazione di disegni e figure con una larghezza non superiore ai 9 cm. Su fogli a parte devono essere riportate le legende per le illustrazioni. Le fotografie devono essere stampe lucide, di buona qualità. Gli Autori sono responsabili di quanto riportato nel lavoro ed in particolare dell'autorizzazione alla pubblicazione delle figure, grafici ed altro.

FRONTESPIZIO. Deve riportare il nome e cognome dell'Autore(i) -non più di cinque- il titolo del volume, l'eventuale Clinica o Istituto di lavoro, l'indirizzo compreso il numero di telefono e fax.

BIBLIOGRAFIA. Deve essere scritta su fogli a parte secondo ordine alfabetico seguendo le abbreviazioni per le Riviste dell' *Index Medicus* e lo stile illustrato negli esempi:

1 Guillemin R.: Peptides in the brain. The new endocrinology of the neuron. *Science* 202:390,1978.

2 Jeffcoate S.L. e Hutchinson J.S.M. (Eds): *The Endocrine Hypothalamus*. London. Academic Press, 1978.

La Redazione è collegata on-line con le più importanti Banche Dati europee e statunitensi (per esempio: Medline, Cancerlit, AIDS etc) e fornisce ogni eventuale assistenza agli Autori.

ABBREVIAZIONI. Utilizzare solo abbreviazioni standard. Il termine completo dovrebbe precedere nel testo la sua abbreviazione, a meno che non sia un'unità di misura standard.

PRESENTAZIONE DELLA MONOGRAFIA. Riporre le fotografie e le diapositive in busta separata, una copia del testo archiviata su un dischetto da 3.5 pollici (preferibilmente Macintosh) in formato ASCII ed i file di eventuali grafici realizzati con programmi Apple. E' inoltre necessario accompagnare il lavoro da copie di ogni permesso di riprodurre materiale pubblicato o di usare illustrazioni che possono far riconoscere soggetti umani.

Il dattiloscritto originale, le figure e le tabelle devono essere spedite al Direttore Responsabile in duplice copia. L'autore dovrebbe conservare una copia a proprio uso. Dopo la valutazione espressa dal Direttore Responsabile, la decisione sulla eventuale accettazione del lavoro sarà tempestivamente comunicata all'Autore. Il Direttore responsabile deciderà sul tempo della pubblicazione e conserverà il diritto usuale di modificare lo stile del contributo; più importanti modifiche verranno eventualmente fatte in accordo con l'Autore. I manoscritti e le fotografie se non pubblicati non si restituiscono.

L'Autore riceverà le bozze di stampa per la correzione e sarà Sua cura restituirle al Direttore Responsabile entro cinque giorni, dopo averne fatto fotocopia. Le spese di stampa, ristampa e distribuzione sono a totale carico della Medical Systems che provvederà a spedire all'Autore cento copie della monografia.

L'Autore della monografia cede i pieni ed esclusivi diritti sulla Sua opera alla Rivista *Caleidoscopio* con diritto di stampare, pubblicare, dare licenza a tradurre in altre lingue in Nazioni diverse rinunciando ai diritti d'Autore.

Tutta la corrispondenza deve essere indirizzata al Direttore Responsabile al seguente indirizzo:

**Dott. Sergio Rassa
Via Pietro Nenni, 6;
07100 Sassari**

Editoriale

La prevalenza dei linfomi non-Hodgkin, in questi ultimi anni, è in aumento. Sebbene il valore assoluto dei casi di linfoma non-Hodgkin non sia elevato, va considerato che il linfoma maligno è la causa più frequente di neoplasie nei pazienti con età compresa tra 20 e 40 anni.

L'importanza di questa patologia è andata aumentando acutamente soprattutto per la crescente incidenza dei pazienti affetti dalla Sindrome da Immunodeficienza Acquisita (AIDS).

Infatti come anche in altre condizioni sia ereditarie (Sindrome di Klinefelter, Sindrome di atassia telangiectasia) che acquisite (Immunosoppressione iatrogena, virus, malattie autoimmuni) il deficit immunologico gioca un ruolo chiave nella comparsa del quadro patologico.

Si capisce bene quindi come, con la crescita della diffusione dell'AIDS, la conoscenza delle basi fisiopatologiche e l'approccio terapeutico di questa patologia assuma una importanza primaria anche perché, in questi pazienti, il comportamento clinico di questi linfomi è dei più aggressivi.

Questo volume monografico, snello, essenziale e ha la caratteristica di porci subito ed in modo chiaro le basi eziopatogenetiche, cliniche e soprattutto terapeutiche, con i protocolli terapeutici più recenti e più aggressivi tendenti a risolvere subito ed in modo definitivo una patologia che si caratterizza altrimenti per un buon dosaggio di insuccesso al secondo approccio.

Una breve descrizione degli Autori ci aiuta a comprendere e far riferimento sicuro al contenuto della monografia.

Il Dott. Mario Alberti, laureato in Medicina e Chirurgia, specializzato in Pediatria, è stato assistente universitario presso la Clinica Pediatrica di Cagliari. Durante tale periodo si è interessato di problematiche ematologiche, con particolare riguardo alla coagulazione e all'oncoematologia, le cui ricerche sono apparse su prestigiose riviste. Attualmente è Aiutoresponsabile presso il

Servizi di Oncoematologia Pediatrica e Patologia della Coagulazione della stessa Clinica, dove continua proficuamente ad occuparsi di oncoematologia, in particolare di leucemie acute e mielodisplasie.

Il Dott. Giovanni Maria Fiori è aiuto del Servizio di Oncoematologia Pediatrica e Patologia della Coagulazione. Specialista in Immunematologia, inizialmente si è occupato di genetica, lavorando col Prof. Marcello Siniscalco al mappaggio del cromosoma X e dal 1984 si occupa di oncoematologia.

Il Prof. Pierfranco Biddau, libero docente in Clinica Pediatrica presso l'Università di Cagliari, Professore Associato di malattie infettive dell'infanzia, è responsabile del Servizio di Oncoematologia Pediatrica e Patologia della Coagulazione dell'Università di Cagliari. È autore di numerose pubblicazioni comparse su prestigiose riviste.

Sergio Rassu

Introduzione

I linfomi non Hodgkin (LNH) costituiscono un gruppo di malattie linfoproliferative eterogenee per origine, tipo di crescita, andamento clinico e risposta terapeutica, la cui sistematizzazione negli anni si è vieppiù ampliata ed articolata con l'affinamento e l'acquisizione di nuove tecniche.

L'introduzione negli ultimi anni di nuovi e più aggressivi schemi terapeutici, l'utilizzo di fattori di crescita emopoietici allo scopo di ridurre il periodo di aplasia post chemioterapica, e opzioni come il trapianto di midollo sia autologo che allogenico, ha permesso il raggiungimento di risultati estremamente incoraggianti.

Rappresentando i LNH un capitolo estremamente complesso e in continua evoluzione, con questa monografia gli Autori si prefiggono lo scopo di fornire ai Lettori un quadro sintetico e per quanto possibile chiaro, nel tentativo di mantenere sempre costante quel *trait d'union* fra il medico di base o comunque non specialista e lo specialista. Tutto ciò ha un duplice scopo che non è e non deve essere meramente accademico ma:

-cercare di addivenire ad una diagnosi o comunque sospetto diagnostico il più precocemente possibile;

-gestione comune del paziente in modo tale da fornire allo stesso una continuità clinica e un supporto psicologico non solo in ambito specialistico ma anche a livello domiciliare. Tutto ciò può e deve essere fatto se viene mantenuto un flusso informativo specialista-> paziente <- medico di base.

Epidemiologia ed Eziopatogenesi

L'incidenza globale dei LNH è di circa il 2-3% di tutte le neoplasie (American Cancer Society, 1987) e in ambito pediatrico rappresenta circa il 10% di tutte le neoplasie infantili (Magrath, 1989; Vecchi e Paolucci, 1992) e sembra essere in progressivo e continuo aumento, legato in parte anche all'utilizzo di più sofisticati strumenti diagnostici.

Al contrario del morbo di Hodgkin che presenta una curva di incidenza bimodale, l'incidenza dei LNH aumenta costantemente con l'età (Magrath, 1990). Il rapporto maschi femmine è di circa 1.4/1 (Lombardo et al., 1991).

Per quanto riguarda l'eziopatogenesi numerosi fattori sono stati indagati, sebbene di nessuno si possano trarre conclusioni univoche:

- predisposizione familiare: il riscontro di LNH nell'ambito della stessa fratria probabilmente sottolinea più un disordine immunologico sottostante che una predisposizione all'insorgenza di tale patologia (Clark et al., 1987; Purtilo, 1977);

- radiazioni ionizzanti: non esistono attualmente studi significativi sull'importanza di tali energie nello sviluppo di tali neoplasie (Heath, 1991);

- infezioni virali: tra i virus verosimilmente in causa nei processi linfoproliferativi e nei LNH uno dei virus che da tempo desta l'attenzione è rappresentato dal virus di Epstein-Barr (EBV) (Reedman e Klein, 1973). E' nota da tempo, infatti l'associazione tra EBV e linfoma di Burkitt. Nei soggetti con alterazioni dell'immunosorveglianza, sia congenita che acquisita, l'EBV giocherebbe un ruolo chiave nello sviluppo di sindromi linfoproliferative. In tali soggetti infatti è possibile riscontrare titoli elevati di diversi antigeni dell'EBV e la presenza di DNA di tale virus nelle cellule tumorali (Ablashi e Salahuddin, 1990).

Tra i retrovirus l'HTLV-1, virus endemico in diverse parti del mondo, risulta associato alla sindrome leucemia/linfoma a cellule T dell'adulto, descritta negli USA, nel Giappone e nei Caraibi (Blattner e al, 1983; Ablashi e Salahuddin, 1990).

In pazienti affetti da neoplasie delle cellule T mature sarebbe stato isolato un virus oncogeno di tipo C ad RNA (Kalyanaraman e al, 1981).

Particolare importanza ha assunto negli ultimi anni l'associazione tra la sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS), dovuta al virus HIV, e sviluppo di neoplasie, in particolare LNH. Infatti nei pazienti con AIDS vi sarebbe un'abnorme stimolazione del sistema immune B linfocitario con

tendenza alla proliferazione clonale di tali cellule e quindi un rischio di insorgenza di linfoma pari a circa quattro volte rispetto a quello di persone sane (Levine, 1987, Ziegler e McGrath, 1990).

-deficit immunitari congeniti e acquisiti: un'aumentata incidenza di LNH è stata osservata in diverse patologie congenite come l'ataxia-teleangeectasia, la sindrome di Wiskott-Aldrich e altre (Magrath, 1989); per quanto riguarda le immunodeficienze acquisite, un'aumentata incidenza è stata osservata in pazienti trattati a lungo con farmaci immunosoppressori (trapianto renale, cardiaco, di midollo osseo, morbo di Hodgkin etc...), e in pazienti affetti da sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) (Lombardo et al., 1991). Altre patologie che predisporrebbero all'insorgenza dei LNH sarebbero rappresentate da diverse malattie autoimmuni come sindrome di Sjögren, LES, celiachia ed altre;

-altre cause: determinate esposizioni professionali potrebbero giocare un ruolo importante nello sviluppo dei LNH, come ad esempio il contatto prolungato con erbicidi fenossiacetici (Brownson e Reif, 1988).

Manifestazioni cliniche

L'eterogeneità dei LNH nonchè la variabilità del punto di insorgenza spiega la proteiformità del quadro sintomatologico che talvolta rende difficile, specie in fase iniziale un sospetto diagnostico (Magrath 1989; Lester e Ultmann, 1991; Vecchi e Paolucci, 1992). Verranno, quindi, esaminati prima i sintomi più frequenti di presentazione e in seguito quelli legati alla sede di origine. Uno dei sintomi più importanti ed immediatamente visibili è rappresentato dalla linfadenopatia superficiale, che si osserva in circa i 2/3 dei pazienti. Le stazioni linfonodali maggiormente interessate in ordine di frequenza sono quelle cervicali, inguinali, ascellari, più raramente altre. Bisogna tener presente che il processo morboso rimane localizzato per un breve periodo e solo il 10% dei pazienti giunge all'osservazione con lesioni localizzate. I linfonodi si presentano aumentati di volume, di consistenza duro-elastica o duro-fibrosa, inizialmente separati, successivamente aderenti tra loro, usualmente poco dolenti. L'interessamento dei linfonodi, in genere, al contrario del morbo di Hodgkin, non è mai monostazionale. Di fronte ad un tale quadro, a rapido accrescimento, in assenza di segni di flogosi, si deve sempre sospettare una tale patologia. Bisogna anche sottolineare che le linfadenomegalie possono andare incontro a regressioni spontanee e questo non deve trarre in inganno.

In circa il 20-30% dei pazienti è possibile osservare la presenza di febbre, calo ponderale inspiegabile e sudorazioni notturne. Tali sintomi, più frequenti nel morbo di Hodgkin, si osservano maggiormente nelle forme diffuse di LNH (Jones et al., 1973).

Sintomi legati alla sede di origine

Una delle sedi più frequentemente interessate è rappresentata dal mediastino. Inizialmente i sintomi sono rappresentati da tosse, abitualmente accessionale, e febbre, cui fa seguito una dispnea progressiva, associata a turgore delle vene giugulari ed edema del volto (sindromi da occupazione mediastinica)(Fig. 1). Nelle forme che giungono tardivamente all'osservazione, è possibile evidenziare un circolo collaterale superficiale di tipo cava-cava, inoltre può essere presente un versamento pleurico che, se cospicuo, rende necessaria una toracentesi evacuativa di emergenza.

Le forme ad interessamento gastrointestinale possono insorgere in

qualunque punto di tale apparato e si accompagnano a dolore, anoressia, più raramente nausea e vomito, diarrea e melena, occlusione intestinale; obiettivamente si può rilevare la presenza di massa addominale. Mentre nell'adulto vengono interessati più frequentemente lo stomaco e quindi in ordine il piccolo intestino, colon e retto, nel bambino è il piccolo intestino ad essere maggiormente colpito. E' da tener presente che nel bambino grandicello l'occlusione intestinale deve sempre far sospettare una lesione organica.

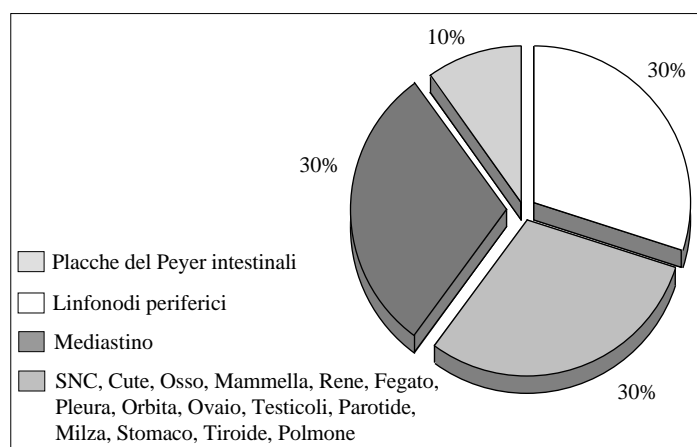


Figura 1. Sedi di localizzazione più frequente all'esordio.

Naso, faringe e anello del Waldeyer

Tali localizzazioni rappresentano delle sedi di interessamento non raro. Il quadro clinico è caratterizzato da infezioni flogistiche ricorrenti o croniche e da ostruzioni meccaniche con rinolalia e disfagia.

Fegato e milza

L'interessamento del fegato è contraddistinto da un aumento di volume del viscere con talvolta la presenza di ittero; interessamento splenico oltre che un aumento di volume dell'organo può causare dei quadri di pancitopenia da ipersplenismo.

Scheletro

Una piccola percentuale di pazienti presentano lesioni ossee all'esordio, che radiologicamente appaiono essere litiche ma talvolta sclerotiche o miste.

Cute

L'interessamento cutaneo, pur non essendo frequente, non deve essere sottovalutato o misconosciuto. Le lesioni iniziali sono spesso aspecifiche con quadri che si appalesano con manifestazioni di tipo eczematoso, psoriasico, neurodermitico papulare e nodulare. In tali situazioni è sempre necessario procedere ad un accurato esame semeiologico e quindi ad una biopsia cutanea. Se il quadro risultasse dubbio si dovrà procedere a successive biopsie.

Tratto genito-urinario

Sebbene l'interessamento del tratto genito-urinario sia raro come presentazione iniziale, tuttavia l'interessamento del rene e dell'uretere può rappresentare una localizzazione a partenza dai linfonodi retroperitoneali. Più frequente risulta invece l'interessamento renale secondario a ipercalcemia e da iperuricemia. Estremamente raro è l'interessamento del tratto genitale.

Sistema nervoso centrale

Il SNC è un'altra sede non infrequente di localizzazione. Può osservarsi come interessamento meningeo, con quadri di irritazione meningeo, aumento della pressione intracranica e paralisi dei nervi cranici, o come compressione-infiltrazione diretta da parte del processo neoplastico, o per compressione estrinseca da parte di un linfonodo paravertebrale.

Midollo osseo

Circa il 40% dei pazienti alla diagnosi presentano invasione midollare e ciò si manifesta con un quadro di insufficienza midollare con anemia, piastrinopenia, leucopenia ed elementi immaturi in circolo.

Altre sedi

Altre sedi di più rara localizzazione sono rappresentate dal miocardio, pericardio, ghiandole salivari, tiroide, etc...

Diagnosi

Primo approccio clinico diagnostico

Di fronte ad un quadro sintomatologico sospetto, in prima istanza si dovrà procedere a:

-accurata anamnesi con particolare riguardo al tempo di insorgenza, durata, velocità di accrescimento della massa, eventuale presenza di sintomi sistemici come febbre, calo ponderale e sudorazioni notturne;

-accurato esame obiettivo generale con particolare attenzione all'esplorazione delle stazioni linfonodali e valutazione delle adenomegalie (volume, consistenza, dolorabilità, mobilità, aderenza ai piani superficiali e profondi e numero delle stazioni linfonodali interessate); valutazione di una eventuale epatosplenomegalia e di altri organi;

-procedere ad uno screening laboratoristico e strumentale comprendente:

emocromo con formula

funzionalità epatica e renale

lattico deidrogenasi

radiografia ed ecografia delle sedi interessate

test per mononucleosi, intra dermo reazione alla Mantoux,

TORCH

NON PRESCRIVERE ASSOLUTAMENTE CORTISONICI CHE POTREBBERO FALSARE O RITARDARE LA DIAGNOSI.

NON FARSI TRARRE IN INGANNO DA EVENTUALI REGRESSIONI SPONTANEE DELLE LINFOADENOMEGALIE.

Se gli esami non dovessero portare ad una diagnosi di certezza e comunque la storia clinica fosse suggestiva per un processo neoplastico il paziente dovrebbe essere inviato presso una struttura specialistica entro dieci giorni dalla prima visita.

Diagnosi di certezza e stadiazione dell'afezione

Una volta che il paziente afferisce ad un centro specialistico, si procederà ad una serie di esami clinico strumentali il cui primo obiettivo sarà quello di formulare una diagnosi di certezza, mentre il secondo sarà quello della valutazione dell'estensione della neoplasia (staging), in modo da stratificare il soggetto sia dal punto di vista prognostico che terapeutico (Vose JM, Biermann PJ, Armitage JO, 1991, Lester EP e Ultmann EJ, 1991, Vecchi V, Paolucci G, 1992).

Dopo una accurata anamnesi e visita semeiologica, come precedentemente esposto, si procederà ad una serie di esami clinico strumentali che riportiamo appresso:

- emocromo con formula
- esami di funzionalità epatica, renale e cardiaca
- lattico deidrogenasi
- radiografia del torace
- ecografia addome e dei distretti interessati
- TAC o RMN a carico delle sedi interessate
- prelievo bioptico del distretto interessato
- esame citologico di eventuali versamenti (pleurico, ascitico)
- aspirato midollare e/o biopsia osteomidollare da eseguirsi in in almeno due sedi
- rachicentesi esplorativa
- scintigrafia ossea in caso di localizzazione ossea
- altri esami da eseguirsi in rapporto alla sede di origine (ad esempio radiografia del tubo digerente con contrasto, mielografia della colonna vertebrale, etc...)

Ruolo della chirurgia

La chirurgia ha solo un ruolo diagnostico. Solo in particolari casi la chirurgia può assolvere ad un ruolo oltre che diagnostico anche terapeutico. In tal caso l'atto chirurgico non deve determinare gravi deficit funzionali, non ritardare il programma chemioterapico e dovrà essere valutata con precisione la radicalità dell'intervento, in modo da poter correttamente stratificare il paziente. In alcune situazioni, dopo un primo atto chirurgico e successiva chemioterapia, può essere importante eseguire un reintervento (second look) che in genere ha lo scopo di verificare la persistenza della massa neoplastica. E' importante, quindi, ricordare che alla diagnosi di LNH

si perviene solo dopo prelievo biotico e successiva conferma istopatologica. Solo in alcune situazioni può essere sufficiente l'analisi citologica e immunologica di versamenti patologici (ascitico, pleurico).

Una volta concluso l'iter, il paziente potrà essere quindi correttamente stratificato (Tab. 1 e 2), stratificazione che avrà un'importante valore sia dal punto di vista prognostico che terapeutico. In Tab. 3 è riassunto l'iter diagnostico.

Stadio I. Interessamento di una singola regione linfonodale (I) o di un singolo organo o di una sede extra linfatica (IE)

Stadio II. Interessamento di due o più regioni linfonodali dallo stesso lato del diaframma (II) o interessamento localizzato di un organo o di una sede extralinfatica associata ad una o più regioni linfonodali dallo stesso lato del diaframma (IIE).

Stadio III. Interessamento di uno o più regioni linfonodali sopra e sotto diaframmatiche (III) che possono essere associate ad uninteressamento localizzato di un organo o di una sede extra linfatica (IIIE) o ad interessamento della milza (IIIS) o di entrambi (IIIES)

Stadio IV. Interessamento diffuso o disseminato di uno o più organi e tessuti extra linfatici con contemporanea interessamento di stazioni linfonodali. Tutti gli stadi vengono sottoclassificati A o B per indicare rispettivamente l'assenza o la presenza di: 1) perdita di peso >10% nei sei mesi precedenti senza cause note; 2) febbre > 38°C senza segni di infezione in atto; 3) sudorazione notturna.

Tabella 1. Classificazione in stadi di Ann Arbor.

Stadio I. Interessamento di una singola regione linfonodale o di una singola sede extra nodale, escluso il mediastino o l'addome.

Stadio II. Interessamento di una regione linfonodale con una una singola sede extra nodale. Due o più regioni linfonodali dallo stesso lato del diaframma. Due o più sedi extra nodaliconosenza interessamento linfonodale regionale dallo stesso lato del diaframma. Tumore primitivo del tratto gastroenterico con o senza interessamento dei linfonodi mesenterici regionali.

Stadio III. Due o più sedi extra nodali sopra e sotto diaframmati che. Due o più regioni linfonodali sopra e sotto diaframmatiche. Tumore primitivo toracico (mediastino, timo, pleura). Interessamento gastrointestinale esteso. Tumori paraspinali o epidurali, indipendentemente dal le altre sedi.

Stadio IV. Qualsiasi localizzazione suddetta, con interessamento iniziale del SNC, del midollo osseo (cellule neoplasti che < 25%) o di entrambi.

Tabella 2. Classificazione in stadi secondo Murphy.

Anamnesi, esame clinico con attenta valutazione di tutte le stazioni linfonodali e esplorazione dei vari organi e apparati (fegato, milza,ecc.)

Emocromo con formula, funzionalità epatica e renale, lattico deidrogenasi, VES, protidemia, TORCH, test per la mononucleosi, intradermoreazione di Mantoux, ecc.

Radiografia del torace con eventuale stratigrafia
Ecografia delle zone interessate
Radiografia dell'apparato digerente
Biopsia linfonodale o altre sedi
Esame citologico di versamenti patologici (pleura, liqui do ascitico,ecc)

Aspirato midollare e biopsia osteomidollare in almeno due sedi.

Linfografia pedidia bilaterale

TAC o RMN toracica e addominale ed eventuali altre sedi

Radiografia dello scheletro e scintigrafia ossea

Scintigrafia con Gallio Rachicentesi esplorativa

In particolari situazioni sarà necessaria o una mediastinoscopia o una la paroscopia.

Tabella 3. Iter diagnostico per la stadiazione dei LNH.

Classificazione dei LNH

I LNH vengono attualmente classificati seguendo diversi criteri (NCI Working formulation, 1982, Stanfield e al, 1988, Falzon e Isaacson, 1990, Jaffe 1990, Burke 1990, Cohen and Jaffe 1990):

- 1) in base all'aspetto dell'interessamento linfonodale in forme nodulari e diffuse;
- 2) in base alla morfologia delle cellule che costituiscono la popolazione neoplastica;
- 3) in base all'andamento naturale (senza terapia) della malattia:
forme a basso, medio e alto grado di malignità ;
- 4) sulla base dell'origine delle cellule neoplastiche (a cellule B,T e istiocitico).

Le classificazioni più utilizzate sono quelle proposte dall'NCI Working formulation e quella di Kiel (Stanfield e al, 1988) (Tab. 4 e 5). La diagnosi, come già ricordato, è esclusivamente istologica. Fondamentale appare quindi il ruolo dell'istopatologo, in quanto la prognosi e le scelte terapeutiche dei LNH dipendono dal tipo istologico piuttosto che dallo stadio (diffusione) della malattia. Il semplice esame morfologico del campione, basato sull'aspetto follicolare o diffuso della lesione, o la citologia delle cellule neoplastiche, spesso non permettono la differenziazione dell'origine cellulare e delle varie forme dei LNH. L'impiego della citochimica per la tipizzazione cellulare non trova grande applicazione nello studio dei LNH. Notevole importanza ha assunto, invece, l'immunoistochimica che utilizza degli anticorpi monoclonali marcati, rivolti verso antigeni di membrana, citoplasmatici e nucleari nella moderna diagnostica ematologica (Clark e Lanier 1989, Cohen and Jaffe 1990, Pileri e al 1991) (Tab. 6).

Un altro strumento di indagine nello studio di tali patologie, è rappresentato dalla citogenetica. Infatti, numerosi studi sui LNH hanno evidenziato un'aumentata frequenza, non casuale, di alterazioni del cariotipo. Le alterazioni numeriche più frequenti sono: la trisomia 1, la 7 e la 18; più rare le monosomie. Alcune alterazioni strutturali possono essere correlate con il tipo istologico come ad esempio la traslocazione t(14;18) nei LNH follicolari, la delezione 6q- in quelli diffusi a grandi cellule, le traslocazioni t(8;14), t(8;22), t(2;8) nel linfoma di Burkitt.

L'analisi citogenetica ha anche un valore prognostico. Infatti si è osservato che i pazienti con sole metafasi anomale nei tessuti maligni hanno

<p>Basso grado di malignità - a piccoli linfociti - follicolare a piccole cellule indentate - follicolare misto a piccole cellule indentate e grandi cellule</p> <p>Intermedio grado di malignità -follicolare con prevalenza di grandi cellule -diffuso a piccole cellule indentate -diffuso misto a piccole cellule indentate e a grandi cellule -diffuso a grandi cellule</p> <p>Alto grado di malignità -a grandi cellule -linfoblastico -a piccole cellule non indentate (Burkitt e non)</p> <p>Miscellanea - composito, micosi fungoide/ s. di Sezary, istiocitico vero, ecc.</p>
--

Tabella 4. Classificazione dei LNH secondo la Working Formulation.

a cellule B	a cellule T
BASSO GRADO linfocitico-LLC e leucemia prolinfocitica hairy cell leukemia	BASSO GRADO linfocitico-LLC e leucemia prolinfocitica a piccole cell. cerebriformi
linfoplasmocitico/toide (LP immunocitoma)	linfoepitelioide (linf. di Lennert)
centroblastico/citico follicolare e/o diffuso diffuso	angioimmunoblastico
	linf. della zona T pleiomorfo a piccole cell. (HTLV 1 +/-)
ALTO GRADO centroblastico	ALTO GRADO pleiomorfo a cell. medie o grandi (HTLV 1 +/-)
immunoblastico anaplastico a grandi cellule Ki-1+	immunoblastico (HTLV 1 +/-) anaplastico a grandi cellule Ki-1+
linfoma di Burkitt linfoblastico tipi rari	linfoblastico tipi rari

Tabella 5. Classificazione di Kiel aggiornata.

Anticorpi anti B (CD)	anti T (CD)	altri (CD)
CD 19	CD 2	CD 10
CD 20	CD 3	CD 30
CD 22	CD 5	CD 25
CD 24	CD 7	HLA-Dr
CD 21	CD 4	TdT
CD 23	CD 8	

CD (Cluster designation): denominazione internazionale degli antigeni identificati per mezzo di anticorpi monoclonali

Tabella 6. Principali anticorpi monoclonali utilizzati nello studio dei LNH.

una prognosi peggiore dei pazienti con sole metafasi normali o con metafasi normali e anomale (Torelli e al 1989, Magrath 1990, Le Beau 1990). Sempre più importante si sta rivelando l'apporto della biologia molecolare. L'impiego delle tecniche di biologia molecolare permette di studiare la sequenza delle basi nucleotidiche di porzioni di DNA, e quindi dei vari geni che compongono il genoma umano. L'applicazione di tali metodiche nelle leucemie e nei linfomi permette di stabilire l'origine B o T linfocitarie di tali neoplasie, la loro monoclonalità e infine di poter svelare la presenza di cellule maligne anche in "piccolissima quantità" in pazienti in apparente remissione (Torelli e al 1989, Magrath 1990, Mc Keithan 1990). Per tali tecniche si veda in appendice.

Classificazione anatomico patologica e correlazioni cliniche

Verranno esaminati, seppur brevemente, le varie forme di LNH secondo la NCI Working Formulation, attualmente una delle più seguite (Tab. 4), correlandole con gli aspetti clinici (NCI Working Formulation 1982, Frizzera 1991).

a) LNH a piccoli linfociti

E' un' affezione dell'età media-avanzata e si presenta in genere con una linfadenopatia generalizzata; il midollo osseo è interessato nell'80% dei casi e spesso si osserva una linfocitosi periferica. Nel 20% dei casi è presente una paraproteinemia di tipo IgM. Può trasformarsi in un linfoma diffuso a grosse cellule (sindrome di Richter). Il linfonodo si presenta diffusamente interessato da una proliferazione monomorfa di piccoli linfociti di aspetto maturo, con talvolta aspetti plasmocitoidi. La neoplasia originerebbe da una popolazione linfatica di tipo B, CD5 positiva, che normalmente è presente alla periferia dei centri germinativi dei linfonodi ed è considerata la controparte solida della leucemia linfatica cronica di tipo B. Dal punto di vista clinico presenta un andamento indolente e scarsamente responsivo alla chemioterapia.

b) LNH follicolare a piccole cellule indentate (cleaved)

E' la forma più frequente tra i LNH follicolari, che nel loro complesso rappresentano oltre il 50% dei LNH. I pazienti presentano una linfadenopatia cervicale, ascellare o inguinale non dolente; frequente è l'interessamento dell'anello del Waldeyer, dei linfonodi epitrocleari o poplitei (segni da ricordare!). La malattia, nonostante il carattere cronico e indolente è spesso disseminata al fegato, milza e midollo osseo, mentre rare sono le masse addominali. Questa varietà, come dice il nome, origina dai linfociti B dei centri germinativi dei follicoli linfatici. La struttura linfonodale è sovvertita in quanto i follicoli linfatici patologici interessano l'intera struttura dei linfonodi, compresa la zona midollare ove normalmente sono assenti. I follicoli patologici sono composti da linfociti di medie dimensioni con nucleo fessurato o cleaved, detti anche piccoli centrociti.

c) LNH follicolare misto a piccole e a grandi cellule cleaved

I pazienti presentano generalmente linfadenopatia superficiale e masse addominali. Raro è l'interessamento midollare. L'andamento clinico è di tipo indolente. L'aspetto follicolare del linfonodo è alterato come nelle forme precedentemente descritte. Origina, come tutti i linfomi follicolari, dai centrociti centrofollicolari e le cellule che lo costituiscono hanno l'aspetto di piccoli e grandi linfociti indentati (piccoli e grandi centrociti).

d) linfoma follicolare a grandi cellule

Interessa generalmente gli adulti e raramente l'età pediatrica, come tutti i linfomi follicolari. Nella stragrande maggioranza dei casi si presenta in sedi nodali piuttosto che in sedi extra nodali, solitamente senza sintomi sistemici. Il midollo, rispetto alle altre varietà follicolari, è più raramente interessato. In assenza di chemioterapia tende a trasformarsi nella varietà diffusa a grosse cellule. I centri follicolari sono infiltrati da grandi cellule cleaved (grandi centrociti).

e) LNH diffuso a piccole cellule indentate (cleaved)

Interessa in genere età media o avanzata. La maggior parte dei pazienti, alla diagnosi, presenta un interessamento sistemico con coinvolgimento del midollo osseo, fegato e milza. Ha un'aggressività maggiore delle forme follicolari. La normale struttura linfonodale è completamente sovvertita dalla presenza di piccoli linfociti indentati.

f) LNH diffuso misto a piccole e grandi cellule

Questa forma ha un comportamento aggressivo come le varianti ad alto grado di malignità. I pazienti sono spesso donne in età avanzata con interessamento extra linfonodale come cute, apparato gastroenterico; sono frequenti i sintomi sistemici. Tale forma è in realtà un contenitore di un gran numero di entità patologiche; infatti nel 70% dei casi è la variante diffusa della corrispondente forma follicolare mista con gli stessi aspetti citologici. Nel restante 30% dei casi le cellule non rassomigliano a quelle centrofollicolari (piccoli e grandi centrociti) ma presentano un aspetto pleiomorfo, con spesso infiltrati di granulociti, plasmacellule e istiociti, talvolta con aspetti

hodgkiniani. Al contrario dei linfomi centrollicolari (che sono neoplasie di origine B) queste presentano marcatori T maturi, onde il nome di linfoma periferico a cellule T. Nell'ambito di tali varianti si distinguono due forme: il linfoma della zona T e il linfoma epitelioido di Lennert.

g) linfoma diffuso a grandi cellule

Dal punto di vista sintomatologico si osserva o una linfadenomegalia (interessante il distretto cervicale o addominale) o extra nodale (intestino, ossa, testicolo, tiroide, ghiandole salivari, cute e sistema nervoso centrale). Il midollo osseo è interessato solo nel 10-20% dei casi.

La prognosi è severa. Nelle sedi interessate si osserva una proliferazione di cellule con aspetto di grandi centroцити e/o grandi cellule non indentate (centroblasti).

h) LNH diffuso a grosse cellule immunoblastico

Insorge in genere dopo i 50 anni e presenta un decorso fulminante. Si può avere sia un interessamento linfonodale che extra linfonodale, in particolare midollo osseo, sistema nervoso centrale e cute. I soggetti con tale forma presentano spesso un'alterazione del sistema immunitario: spesso si osservano in patologie come la sindrome di Sjögren, malattia celiaca e gammopatie monoclonali. Frequenti i sintomi sistemici. Nell'ambito di tale forma sono compresi diversi sottotipi morfologici:

- plasmocitoide
- pleiomorfo
- epitelioido
- a cellule chiare
- anaplastico a grandi cellule

i) LNH linfoblastico

E' la forma più frequente di linfoma in età pediatrica, mentre è rara negli adulti (< 5% di tutti i LNH). E' considerata la controparte solida della leucemia linfatica acuta, e sono nella maggior parte dei casi delle forme T

cellulari. Le sedi più frequentemente interessate sono rappresentate dalle stazioni linfonodali cervicali, ascellari e mediastiniche, più raramente vi è coinvolgimento della cute, delle ossa e dei testicoli. L'interessamento del sistema nervoso centrale e del midollo è un'evenienza frequente. Dal punto di vista morfologico le cellule neoplastiche possono presentarsi con nucleo di aspetto convoluto o non.

j) LNH diffuso a piccole cellule non indentate

E' una varietà di linfoma descritto inizialmente in bambini africani (Burkitt endemico, causato dal virus di Epstein- Barr, EBV). L'aspetto delle cellule si caratterizza per la taglia di medie dimensioni, grosso nucleo rotondeggiante con cromatina fine, nucleoli ben evidenti, citoplasma intensamente basofilo vacuolizzato. L'esame a piccolo ingrandimento del tessuto neoplastico presenta un caratteristico aspetto a cielo stellato. Sotto tale dizione si riconoscono due sottotipi:

-sottotipo Burkitt (monomorfo), nell'ambito del quale è descritta una varietà endemica (positiva per il EBV e interessamento prevalentemente mandibolare) e una non endemica (negativa per il EBV e interessamento prevalente dei linfonodi cervicali, intestino, ovaie).

-sottotipo non Burkitt che si caratterizza per il pleiomorfismo cellulare.

Nell'ambito della NCI Working Formulation sono comprese delle forme che ancora non hanno trovato una precisa sistematizzazione per cui, attualmente, trovano collocazione sotto la dizione di "miscellanea" e comprendono:

k) LNH composito, istiocitico vero, sindrome leucemia-linfoma a cellule T dell'adulto, micosi fungoide/sindrome di Sezary e il linfoma angioimmunoblastico.

Prima di concludere questo capitolo è d'obbligo fare alcune considerazioni. Mentre la Working Formulazion è una classificazione soprattutto ad uso clinico (suddividendo i linfomi secondo il grado di malignità), basata sulla differenza in termini di sopravvivenza, quella di Kiel aggiornata (Stanfield e al 1988) dà importanza alla derivazione B o T delle cellule linfatiche sia in base a caratteristiche morfologiche che immunologiche (definendo come linfomi a bassa malignità quelli caratterizzati da elementi

di piccole dimensioni e basso indice mitotico e ad alta malignità quelli costituiti da grandi cellule con alto indice mitotico). L'integrazione di entrambe le classificazioni si dimostra un ancor più utile strumento clinico-prognostico (tab. 4 e 5). In tabella 7 sono riportate le principali correlazioni tra classificazione anatomopatologica, immunofenotipo e alterazioni cariotipiche.

Tipo	immunofenotipo	citogenetica
a basso grado	CD19,CD20,CD22,CD24, CD5*,CD10*,SIgM	trisomia 8 trisomia 12 t(11;14) t(14;18)
grado intermedio	CD19,CD20,CD22,CD24 CD5+/-,CD10+/-,	trisomia 3 trisomia 7
CD2,CD7,CD4,CD8	trisomia 18	t(14;18)
alto grado	CD19,CD20,CD22,CD24 CD2,CD5,CD7,TdT+,CD30	t(8;14) t(2;5)
*il CD5 risulta negativo nei linfomi follicolari, che spesso sono CD10 positivi.		

Tabella 7. Principali correlazioni immunofenotipiche e citogenetiche.

Indirizzi terapeutici

L'approccio attuale alla terapia dei LNH varia in rapporto al tipo istologico definito secondo le raccomandazioni della Working Formulation (NCI WF, 1982), all'estensione della malattia determinata seguendo la classificazione in stadi della conferenza di Ann Arbor (Carbone e al, 1971), all'età dei pazienti, in quanto in età pediatrica vengono utilizzati dei protocolli particolari (Magrath 1989, Magrath 1990).

STRUMENTI TERAPEUTICI:

- radioterapia (RT)
- chemioterapia (CT)
- fattori di crescita emopoietici (GF)
- modificatori della risposta biologica (BRM)
- trapianto di midollo osseo (TMO)

Radioterapia

La RT ha un impiego limitato nella terapia dei LNH, mentre trova un vasto campo di applicazione nella malattia di Hodgkin.

L'utilizzo di tale approccio nei LNH a basso grado di malignità (stadio I e II, con non più di due siti interessati) sui campi interessanti e i linfonodi adiacenti può determinare una sopravvivenza libera da malattia (DFS) a lungo termine nel 60-80% dei casi. Nei casi con grossa massa, superiore ai 10 centimetri, con più di due siti interessati (stadio IIE), si rende necessario un trattamento combinato radio-chemioterapico.

Negli stadi III e IV l'irradiazione corporea totale (TBI) porta alla completa remissione in circa l'80% dei casi, ma la recidiva è la regola (Lombardo e al, 1991).

Nei LNH a grado intermedio di malignità nello stadio I vero, senza grossa massa (<10 centimetri), la RT può essere risolutiva in oltre il 75 % dei casi.

Nello stadio II, senza grossa massa, risulta meno efficace, ed è necessario un approccio combinato con la chemioterapia (Lombardo e al 1991, Guglielmi e al 1988).

Nelle forme ad alto grado la radioterapia trova meno spazio, essendo spesso complementare alla chemioterapia (Magrath 1990, Guglielmi 1988, Bierman e al. 1991)

Chemioterapia

Mentre la RT trova uno spazio, per quanto importante, tuttavia limitato, la chemioterapia rappresenta l'approccio più importante nella terapia di tali neoplasie (Tab. 8). La CT nelle forme a basso grado è attualmente oggetto di controversie, soprattutto negli stadi avanzati. Con schemi di trattamento non molto aggressivi, ma ben tollerati (CVP, CHOP, C-MOPP), si hanno alte percentuali di remissioni complete, ma la recidiva è la regola. L'uso di protocolli più aggressivi sin dall'esordio ha permesso l'ottenimento di più elevate e durature remissioni, finora mai raggiunte (Young e al 1987).

Le forme a grado intermedio sono da considerarsi delle forme clinicamente aggressive per cui vengono utilizzati dei protocolli estremamente intensivi, con l'intento, ove possibile, di eradicare la malattia. Infatti in pazienti trattati con moderni protocolli le recidive sono rare dopo due anni di continua remissione completa. I protocolli più utilizzati in tali forme sono (vedi Tab. 8) il PROMACE-CytaBOM, MACOP-B, F-MACHOP e altri (Longo e al 1987; Klimo e Connors 1987; Guglielmi e al 1987; Magrath 1990).

Con tali protocolli circa l'80% dei pazienti raggiunge la remissione completa con una DFS dell'80% a due anni. Tuttavia questi regimi terapeutici presentano una notevole tossicità (fino al 5% di mortalità per tossicità farmacologica) e non sono utilizzabili negli anziani e nei soggetti defedati. La filosofia di tali schemi terapeutici non prevede una terapia di mantenimento, in quanto quest'ultima apporta solo pochi benefici e molta tossicità.

Le forme ad alto grado di malignità vengono trattate con polichemioterapie intensive, con l'intento di raggiungere rapidamente la remissione completa. Si utilizzano protocolli differenziati in rapporto al tipo istologico e all'età.

Le forme a grandi cellule vengono trattate con protocolli cosiddetti di terza generazione come ad esempio il PROMACE- CytaBOM, il MACOP-B o l'F-MACHOP (Longo e al 1987, Klimo e Connors 1987, Guglielmi e al 1987, Magrath 1990).

Per il trattamento del linfoma linfoblastico si utilizzano protocolli simili a quelli impiegati nella leucemia linfoblastica acuta e nel linfoma linfoblastico infantile come l'LSA2-L2 (Coleman e al 1986, Magrath 1990).

Nelle forme a piccole cellule non indentate (Burkitt, non Burkitt) vengono impiegati protocolli simili sia negli adulti che in età pediatrica come ad esempio l'LMB 89, francese, e il BFM 90, tedesco (De Lena e Lorusso, 1992, Patte e al 1991).

CVP	CY, VCR, PDN
CHOP	CY, ADR, VCR, PDN
C-MOPP	CY, HN2, VCR, PDN, PCBZ
COMLA	CY, VCR, MTX, ARA-C
BACOP	BLEO, ADR, CY, VCR, PDN
PRO-MACE-MOPP	VP, CY, ADR, MTX, PDN, HN2, VCR, PCBZ
m-BACOD	MTX, BLEO, ADR, CY, VCR, DEXA
COP-BLAM	VCR, BLEO, CY, ADR, PDN, PCBZ
PRO-MACECYTABOM	CY, ADR, VP, PDN, ARA-C, BLEO, VCR, MTX
MACOP-B	MTX, ADR, CY, VCR, BLEO, PDN
MIME	metil- GAG, IFO, MTX, VP
DHAP	DEXA, CIS-PLATINO, ARA-C
IFO-NOV	IFO, MITOX

adr: adriamicina, ara-c: citosina arabinoside, bleo: bleomicina, cy: ciclofosfamide, dexta: desametazone, hn2: mecloretamina, ifo: ifosfamide, mtx: methotrexate, mitox: mitoxantrone, pdn: prednisone, pcbz: procarbazine, vcr: vincristina, vp: etoposide

Tabella 8. Principali protocolli terapeutici utilizzati nei LNH.

Terapia di salvataggio

I pazienti con LNH di grado intermedio ed elevato di malignità in stadio iniziale, trattati con la sola RT, una volta che recidivano hanno una buona probabilità di ottenere una remissione completa ed eventualmente la guarigione con la chemioterapia. Al contrario, i pazienti in stadio avanzato di malattia, pretrattati con chemioterapia, una volta che recidivano, hanno poche probabilità di ottenere la guarigione con una chemioterapia di salvataggio o di seconda linea. In questi casi se i pazienti recidivano entro un anno dalla prima remissione completa devono essere trattati con protocolli di seconda linea come il MIME, DHAP, IFO-NOVO (Tab. 8); se la recidiva si osserva dopo l'anno, si può ricorrere allo stesso protocollo iniziale. Nelle recidive il trapianto di midollo osseo rappresenta un'opzione terapeutica importante (De Lena e Lorusso 1992, Cabanillas e al 1990, Bierman e al 1991).

Indicazioni al trapianto di midollo nei LNH

Il trapianto di midollo osseo (TMO) trova il suo impiego nei LNH a medio e ad alto grado di malignità recidivati dopo chemioterapia. In questi casi la probabilità di ottenere una completa remissione (CR) con la sola chemioterapia è di circa il 10-15% e quasi zero dopo una seconda recidiva (De Lena e Lorusso 1992, Cabanillas e al 1990, Pedrazzini e al 1990, Guglielmi e al 1988, Bonadonna e Brusamolino 1991).

Nei LNH a basso grado di malignità, data la lunga durata della malattia e l'età avanzata, il TMO non trova ancora una sua precisa collocazione. Il trapianto da fratello genotipicamente identico o da donatore non imparentato ma fenotipicamente identico, è limitato dalla grave malattia da trapianto contro l'ospite (GVHD) in quanto si tratta di soggetti spesso in età superiore ai 50 anni, già pesantemente trattati, in cui la tossicità farmacologica e da GVHD sono elevatissime. Nei pazienti in età pediatrica il TMO allogenico può avere un ruolo importante (De Lena e Lorusso 1992, Aversa e Martelli 1992, Pedrazzini e al 1990, Murphy 1991). Maggiore applicazione trova quindi sia in età infantile che adulta (pazienti di età <65 anni) il TMO autologo, largamente sperimentato in tutto il mondo e il trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche periferiche (Pedrazzini 1990, Williams 1991, Gianni 1992). Circa il 20-40 % dei pazienti dopo TMO autologo sono in CR dopo 2- 3 anni.

Fattori di crescita emopoietici

I fattori di crescita emopoietici sono sostanze di struttura glicoproteica e natura ormonale, in grado di regolare la proliferazione e la maturazione dei progenitori emopoietici. La loro azione si esplica attraverso specifici recettori presenti sulla membrana citoplasmatica delle cellule bersaglio. Essi sono normalmente prodotti dal nostro organismo per esplicitare la loro funzione sull'emopoiesi, e attualmente sintetizzati in laboratorio per mezzo delle tecniche di ingegneria genetica. I più utilizzati in clinica sono:

- l'eritropoietina (EPO), che stimola la proliferazione e la differenziazione dei progenitori eritroidi e quindi corregge lo stato anemico;
- il fattore di crescita delle colonie granulocitarie (G-CSF) impiegato per combattere la neutropenia;
- il fattore di crescita delle colonie granulocitarie e monocitarie (GM-CSF), utilizzato anch'esso per la neutropenia e la monocitopenia. In oncologia

trovano impiego nella prevenzione della pancitopenia dopo chemioterapia e nella riduzione della pancitopenia dopo trapianto di midollo (Bregni e Siena 1992, Gianni 1992, Aversa e Martelli 1992)

Modificatori della risposta biologica

Sono delle sostanze normalmente presenti nell'organismo deputate all'attivazione delle difese biologiche attraverso l'amplificazione dei meccanismi immunitari. Vengono attualmente impiegate delle sostanze sintetizzate in laboratorio, allo scopo di eliminare o ritardare la crescita tumorale mediante la stimolazione delle difese cellulari o umorali dell'ospite (Gilewsky e Richards 1990, Calabresi e Ruggeri 1992). Nei LNH sono stati utilizzati alcuni modificatori della risposta biologica (MRB) dopo che con la chemioterapia è stata ridotta la massa tumorale o dopo completa remissione per prevenire le recidive. I MRB più utilizzati sono:

- interferoni (IFN-s)
- interleukina 2 (IL2)
- anticorpi monoclonali(Mo-Ab)

Sono comunque necessari più ampi studi controllati per definire il ruolo esatto di tali modificatori nella terapia di tali patologie neoplastiche (Gilewsky e Richards 1990).

Appendice 1

Alcune principali metodiche di biologia molecolare utilizzate nello studio dei LNH

L'enorme progresso compiuto nel campo dello studio delle malattie a livello molecolare rende necessaria una sia pur sommaria esposizione di alcune tecniche di biologia molecolare frequentemente utilizzate nello studio di numerose malattie sia congenite che acquisite.

-Tecnica del Southern Blot

Tale metodica che prende il nome dall'autore che per primo l'ha introdotta (Southern, 1975) consiste nella digestione del DNA leucocitario con determinati enzimi di restrizione. Questi fanno parte delle difese dei batteri dai virus ed hanno la capacità di tagliare il DNA in corrispondenza di determinate sequenze nucleotidiche (dette siti di restrizione) in vari frammenti di lunghezza definita che possono essere separati in base alla loro differente lunghezza mediante elettroforesi su gel d'agarosio. Successivamente si procede ad un trasferimento, per capillarità, su un filtro di nitrocellulosa, e quindi ad una denaturazione del DNA in modo da ottenere un DNA a singolo filamento. A questo punto si effettua un'ibridazione (accoppiamento) con specifiche sonde molecolari (probes) marcate. Tali sonde rappresentano un tratto di DNA corrispondente alla sequenza che si vuole identificare. Se essa si ibrida vuol dire che è complementare alla sequenza di DNA presente nel filtro di nitrocellulosa. Dopo opportuni lavaggi si procede all'autoradiografia. Sull'autoradiografia saranno presenti delle bande il cui peso molecolare si determina per confronto con DNA marcato di peso molecolare noto. Con l'utilizzo di queste sonde (probes) molecolari è possibile attualmente ricercare determinate sequenze nucleotidiche presenti nel genoma umano e valutare alterazioni, spesso minime, a livello genico.(Fig. 2)

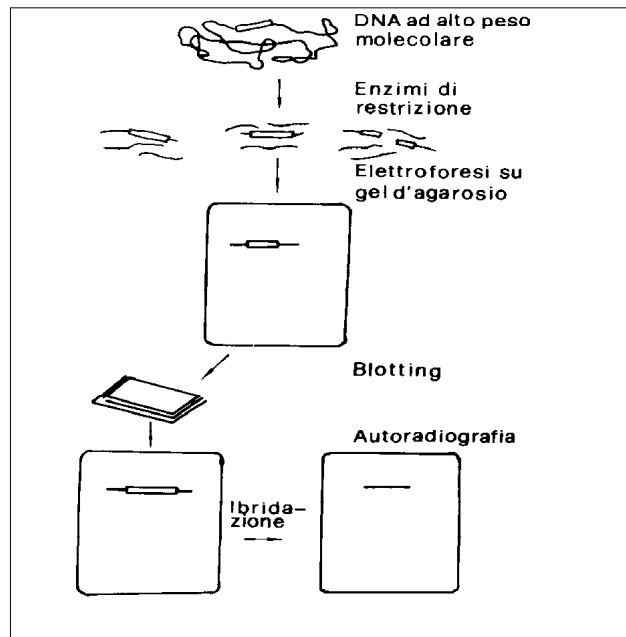


Figura 2. Southern Blot.

-Polymerase chain reaction (PCR)

Un'altra metodica di biologia molecolare attualmente molto utilizzata, è rappresentata dalla PCR (Cogan e al, 1987). Essa consiste nell'utilizzo di oligonucleotidi di innesco, detti primers, complementari alle sequenze nucleotidiche fiancheggianti la regione del DNA che deve essere amplificata in vitro mediante l'impiego di un'enzima rappresentato dalla DNA polimerasi. Si effettuano numerosi cicli di denaturazione, con associazione successiva dei primers alle loro sequenze complementari duplicazione del DNA compreso tra essi per mezzo appunto della DNA polimerasi. Si ottengono in tal modo un elevatissimo numero di copie di DNA da studiare, permettendo di lavorare ad esempio su quantità esigue di materiale. Ha inoltre una elevata sensibilità per cui permette di seguire il decorso clinico delle malattie neoplastiche e di monitorare le remissioni e le recidive in pazienti affetti da neoplasie. (Fig. 3: da R. M. Amin et al. Antiretroviral therapy. Kaleidoscope, n. 2, pag. 12. 1992. Medical Systems & Cellular Products Publisher)

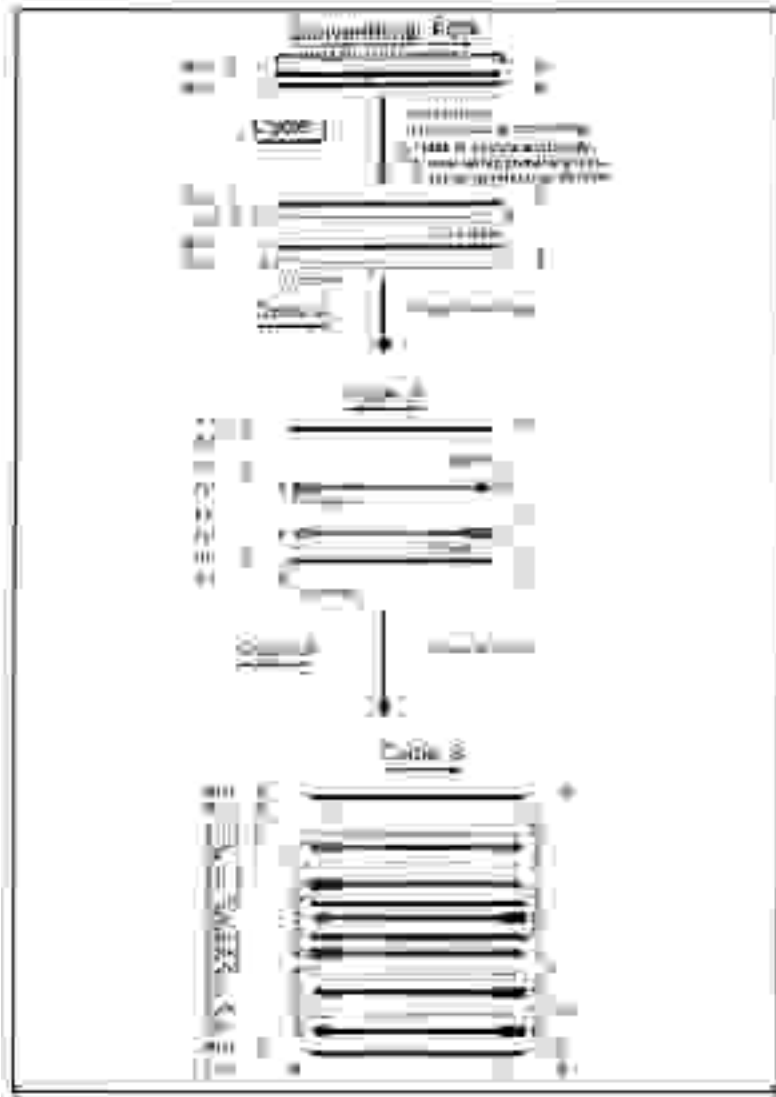


Figura 3. Reazione di polimerizzazione a catena (Polymerase Chain Reaction, PCR). Il I° passaggio ottenuto in genere con il riscaldamento a 95°, consiste nella separazione delle eliche complementari di DNA contenenti la sequenza che viene ricercata. La fase successiva comporta l'aggiunta dell'enzima DNA polimerasi termoresistente (Taq Polimerasi), di nucleotidi liberi in eccesso, e di due sequenze di DNA note, chiamate primer, omologhe a due brevi sequenze opposte del DNA da identificare (cosiddetta fase di annealing). A partire dalle estremità libere dei due primer stessi segue la sintesi del DNA complementare (fase di "estensione"). Nel ciclo successivo si ripeteranno in sequenza le fasi di depolimerizzazione, annealing ed estensione in modo da ottenere un numero doppio di copie di DNA omologhe; se ripetuta per diversi cicli (in genere da 30 a 50) la reazione darà come prodotto finale un numero enorme di copie genomiche amplificate che potranno poi essere facilmente evidenziate con tecniche di ibridizzazione.

Appendice 2

Una domanda che ha sempre affascinato gli immunologi e non è stata: come è possibile che l'organismo possa rispondere all'enorme numero di antigeni con cui viene in contatto, con la produzione di specifici anticorpi, non essendo materialmente possibile che possano esistere tanti geni che codificano per altrettanti anticorpi? (dovrebbe esistere un DNA enorme per poter contenere un tale numero di geni).

A tale domanda ha dato una brillante risposta Tonegawa (Pastorello E.A, 1990). Tuttavia prima di spiegare come tutto ciò avvenga, è necessario soffermarsi brevemente sulla struttura delle immunoglobuline (anticorpi). La struttura base di un anticorpo risulta costituita da due catene pesanti (H) e da due catene leggere (L). Sia le catene pesanti tra di loro che le catene leggere con le pesanti sono legate mediante ponti disolfuro. Nell'ambito delle catene sia pesanti che leggere, esistono delle porzioni costanti (C), cioè delle regioni la cui sequenza amminoacidica è la stessa almeno nell'ambito della stessa classe immunoglobulinica, delle regioni variabili, in cui la sequenza amminoacidica al contrario non è sempre costante e delle regioni ipervariabili che corrispondono al sito di legame con l'antigene. Fatta questa premessa si è potuto dimostrare che i geni codificanti per la porzione variabile delle catene immunoglobuliniche presentano numerosissimi segmenti V (detti variabili), numerosi segmenti D (diversità) e numerosi segmenti J (giunzione), ed un solo segmento genico per la porzione costante.

Quando il linfocita B inizia a maturare viene indirizzato a sintetizzare un singolo anticorpo, per cui dei numerosissimi geni codificanti per le porzioni variabili deve scegliere un solo segmento V, un solo segmento D, un solo segmento J e un solo segmento costante. Il restante DNA viene deletato e questo fenomeno viene chiamato riarrangiamento o accostamento genico. La variabilità anticorpale deriva sia dalla enorme possibilità di ricombinazione tra tali segmenti, sia dal fatto che i meccanismi di ricombinazione non avvengono sempre nella stessa identica maniera e sia infine da meccanismi legati al trasporto dell'informazione dal DNA nucleare al citoplasma dove avviene la sintesi della catena immunoglobulinica. Lo stesso meccanismo descritto per il B linfocito è valido anche per il recettore delle cellule T.



Figura 4. LNH a piccoli linfociti (gruppo A, WF) Col. Ematoss. Eo.(E.E) Ingrand. 400 X.



Figura 5. LNH follicolare a piccole e a grandi cellule (gruppo F, WF) Col. E.E. 200 X.



Figura 6. LNH maligno diffuso a piccole e a grandi cellule (gruppo F,WF) Col. PAS 400 X.



Figura 7. LNH maligno a grandi cellule (gruppo G, WF) Col. E.E. 300 X.



Figura 8. LNH immunoblastico (gruppo H, WF) Col. PAS 300 X.

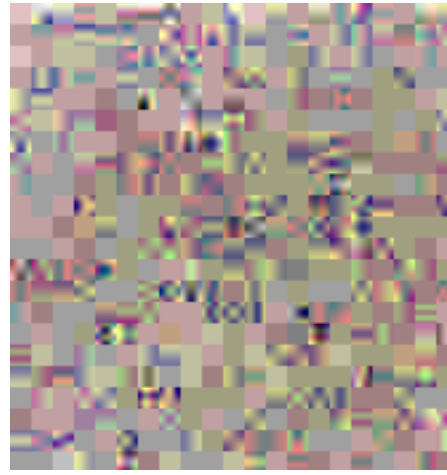


Figura 9. LNH pleiomorfo (gruppo H, WF) Col. PAS 400 X.



Figura 10. LNH a grandi cellule chiare (gruppo H, WF) Col. PAS 300 X.

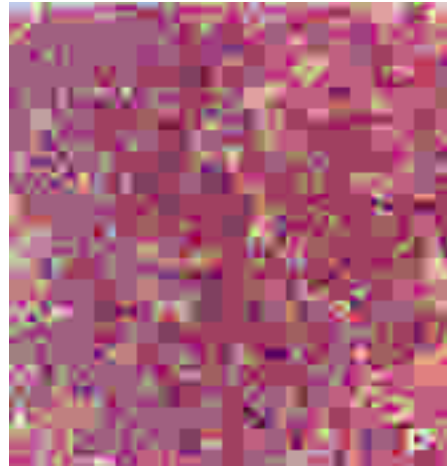
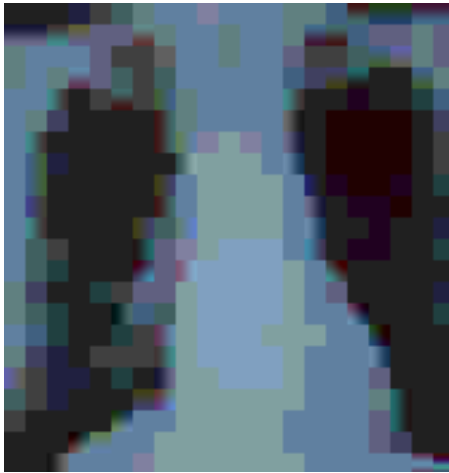


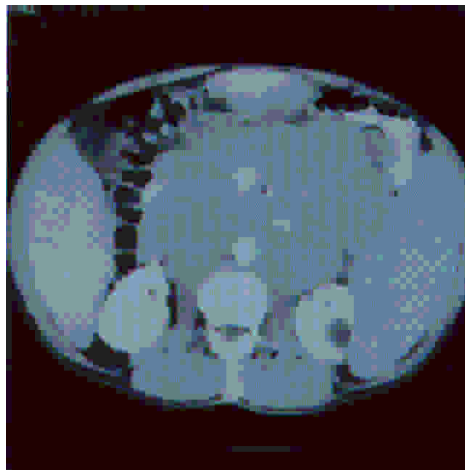
Figura 11. LNH maligno linfoblastico (gruppo I, WF) Col. E.E. 400 X.



a) Esempio di localizzazione mediastinica in un caso di LNH.



b) Stesso caso alla tomografia assiale computerizzata.



c) Voluminose localizzazioni in parte conglobate in pacchetti linfonodali addominali in un caso di LNH con dislocazione di grossi vasi e voluminosa splenomegalia.

Bibliografia

- Ablashi D.V., Salahuddin Z.S.: Virus associated with non Hodgkin's lymphomas in "The non Hodgkin's lymphomas" Magrath IT (ed), Edward Arnold, London, 160, 1990.
- American Cancer Society: Cancer statistics. Cancer 37:2,1987.
- Aversa F., Martelli M.F. : Trapianto di midollo osseo allogenico in "Terapia medica oncologica 1992". Santoro A. e Bonadonna G. (eds), EDISES, Parco Soleado, 44, 1992.
- Bierman P.J., Vose J.M., Armitage J.O. Clinical manifestations, staging and treatment of NHL. in "Hematology: basic principles and practice" Hoffman R. e al (eds), Churchill Livingstone, New York, 939,1991.
- Blattner W.A., Gibbs W.N., Saxinger C. e al.: Human T cell leukemia/ Lymphoma virus-lymphoma reticular neoplasma in Jamaica. Lancet 2:61,1983.
- Bonadonna G., Brusamolino E. : Linfomi maligni in" Manuale di oncologia medica" Bonadonna G. e Robustelli della Cuna G. (eds), Masson, Milano, 1011, 1991.
- Bregni M., Siena S.: Fattori di crescita ematopoietici in"Terapia medica oncologica 1992" Santoro A. e Bonadonna G. (eds) EDISES, Parco Soleado, 44, 1992.
- Brownson R.C. , Reif J.S.: A cancer registry-based study of occupational risk for lymphoma, multiple myeloma and leukemia. Int. J. Epidemiol. 17:27, 1988.
- Burke J.S.: The histopathology classification of non-Hodgkin's lymphomas: ambiguities in the Working formulation and two newly reported categories. Seminars in oncology, vol. 17,n.1,(february), 3, 1990.
- Cabanillas F., Jagannath S., and Philip T.: Management of recurrent or refractory disease. in" The non-Hodgkin lymphomas". Magrath IT (ed), Edward Arnold, London, 359,1990.

- Calabresi F., Ruggeri E.M.: Modificatori della risposta biologica in "Terapia medica oncologica 1992" Santoro A. e Bonadonna G. (eds), EDISES, Parco Soleado, 44, 1992.
- Carbone P.P., Kaplan H.S., Musshof K., Smithers D.W., Tubiana M.: Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. Cancer Res. 31,1860,1971.
- Clark E.A., Lanier L.L.: Report from Vienna: in search of all surface molecules expressed on human leucocytes. J. Clin. Imm. vol.9, n.4, 265,1989.
- Clark J.W., Tucker M.A., Greene M.H.: Clinical and laboratory observations in a lymphoma-prone family. Cancer 60:864, 1987.
- Cohen P.J. and Jaffe E.S.: Histopathology and immunophenotyping of NHL in "The non Hodgkin lymphomas". Magrath IT (ed), Edward Arnold, London, 49, 1990.
- Coleman C.N., Picozzi V.J., Cox R.S. e al.: Treatment of lymphoblastic lymphoma in adults. J. Clin. Oncol. 4:1628, 1986.
- De Lena M., Lorusso V.: Linfomi non Hodgkin in "Terapia medica oncologica 1992" Santoro A. e Bonadonna G. (eds) EDISES Parco Soleado,44, 1992.
- Falzan M. and Isaacson P.G.: Histological classification of the non Hodgkin's lymphomas. Blood reviews 4:111, 1990.
- Frizzera G.: Pathology and clinical correlations of the nonHodgkin's lymphomas. in "Hematology:basic principles and practice". Hoffman R. e al (eds) Churchill Livingstone, New York,993, 1991.
- Gianni A.M.: Trapianto di midollo osseo autologo in "Terapia medica oncologica 1992". Santoro A. e Bonadonna G. (eds), EDISES, Parco Soleado, 56, 1992.
- Gilewski T.A. and Richards J.M.: Biologic response modifiers in non Hodgkin's lymphomas Seminars in Oncology, vol. 17, no1 (february), 74, 1990.

- Guglielmi C., Amadori S., Anselmo A.P., e al.: Sequential combination chemotherapy of high-grade non Hodgkin's lymphomas with 5-fluorouracil, methotrexate, cytosine-arabioside cyclophosphamide, doxorubicina, vincristine and prednisone (F- Machop). *Cancer Invest.* 5:159, 1987.
- Guglielmi C., Martelli M., Mantovani L. e al.: La terapia dei linfomi non Hodgkin dell'adulto. *Aggiornamento del medico*, vol. 12, no10, 725, 1988.
- Heath C.W.: Epidemiology and hereditary aspects of malignant lymphomas including Hodgkin's disease. in "Neoplastic diseases of the blood" Wiernik PH, e al (eds) Churchill Livingstone, New York, 621, 1991.
- Jaffe E.S.: The role of immunophenotypic markers in the classification of non Hodgkin's lymphomas. *Seminars in oncology*, vol. 17, no1 (february), 11, 1990.
- Jones S.E., Fuks Z., Bull M.: Non Hodgkin's lymphomas: IV. Clinicopathologic correlation in 405 cases. *Cancer* 31:806, 1973.
- Kalyanaraman U.S., Sarngadhagan M.G., Bunn P.A. e al.: Antibodies in human sera reactive against an internal structure protein of human T- cell lymphoma virus. *Nature* 294:271, 1981.
- Klimo P., Connors J.M. MACOP-B, 12 weekly treatments for aggressive lymphomas: 6 years of experience. *Atti III Int. Conf. on malignant lymphomas*. Lugano, 54, giugno, 1987.
- Kogan S.C., Doherty M., Gitschier J.: An improved method for prenatal diagnosis of genetic disease by analysis of amplified DNA sequences. Application to Hemophilia. *A. New Engl. J. Med.* 317, 985, 1987.
- Le Beau M.M.: Chromosomes abnormalities in non Hodgkin's lymphomas. *Seminars in Oncology*, vol. 17, no1 (february), 20, 1990.
- Lester E.P., Ulmann J.E.: I linfomi in "Ematologia" William WJ e al (eds) McGraw Hill Italia, Padova, 1104, 1991.
- Levine A.M.: Non Hodgkin's lymphomas and other malignancies in the acquired immunodeficiency syndrome. *Sem. Oncol.* , 13, 34 1987

- Lombardo M., Ruberto L., Di Marzio A. e al.: Linfomi non Hodgkin in "Malattie linfoproliferative cutanee e sistemiche" Chimenti S e Lombardo M (eds) Scuola Int. Oncol. e Med. Sperim. Firma Service, Genova, 63, 1991.
- Longo D., De Vita V.T. jr, Duffey P. e al.: Randomized trial of PROMACE-MOPP (Day (D) 1,D8) (PM) vs PROMACE CyTABOM (PC) in stage II-IV aggressive non Hodgkin's lymphomas. Proc. Am. Soc.Clin. Oncol. 6:206, 1987.
- Magrath I.T.: Malignant non Hodgkin's lymphomas in "Pediatric oncology" Pizzo DA and Poplack DG (eds) J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 415, 1989.
- Magrath I.T.: The non Hodgkin lymphoma Magrath IT (ed), Edward Arnold, London, 1990.
- McKeithan T.W.: Molecular biology of non Hodgkin's lymphomas Seminars in Oncology vol. 17, no1 (february), 30,1990.
- Murphy S.B.: Childhood lymphomas in "Hematology : basic principles and practice" Hoffman R e al (eds) Churchill Livingstone, New York, 983, 1991.
- Pastorello E.A.: La dinamica della risposta immune. Il Pensiero Scientifico Ed, Roma, 1990.
- Patte C., Philip T., Rodary C., e al.: High survival rate in advanced- Stage B- cell lymphomas and leukemias without CNS involvement with a short intensive polychemotherapy: results for the French Pediatric Oncology Society of a randomized trial of 216 children. J. Clin. Oncol., vol. 9, no1 (january), 123, 1991.
- Pedrazzini A., Freedman A.S., and Nadler L.M.: Bone marrow transplantation in "The non Hodgkin lymphomas" Magrath IT (ed), Edward Arnold London, 49,1990.
- Pileri S., Falini B., Sabattini E., e al.: Immunocytochemistry of malignant lymphomas. Advantages and limitations of the new monoclonal antibodies working in paraffin sections. Haematologica, 76:226, 1991.

- Purtilo D.T.: Opportunistic non Hodgkin's lymphoma in X-linked recessive immunodeficiency and lymphoproliferative syndromes. *Seminars in Oncology*, 4:335, 1977.
- Reedman B.M., Klein G.: Cellular localization of an Epstein-Barr virus (EBV) associated complement fixing antigen in producer and non producer lymphoblastoid cell lines. *Int. J. Cancer*, 11:499, 1973.
- Southern E.M.: Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis. *J. Mol. Biol.*, 98, 503, 1975.
- Stanfield A.G., Diebold J., Noel H., e al.: Update Kiel classification for lymphomas *Lancet*, 1:292, 1988.
- The non Hodgkin's lymphoma pathologic classification project: National cancer institute sponsored study of classification of non Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer*, 49: 2112, 1982.
- Torelli U., Emilia G., Torelli G., e al.: *Biologia molecolare delle leucemie e dei linfomi USES*, Firenze, 1989.
- Vecchi V., Paolucci G.: *Patologia del sistema linfatico in età pediatrica* Soc. Ed. Esculapio, Bologna, 1992.
- Vose J.M., Bierman P.J., Armitage J.O.: Non Hodgkin's lymphoma in "Neoplastic disease of the blood" Wiernik PH, e al. (eds), Churchill Livingstone, New York, 739, 1991.
- Williams S.F.: The role of the bone marrow transplantation in the non Hodgkin's lymphomas. *Seminars in Oncology*, vol. 17, n°1 (february), 88,1990.
- Young R.C., Longo D.L., Glastein E., e al.: Watch-ful waiting (WW) vs aggressive combined modality therapy (Rx) in the treatment of stage III-IV indolent non Hodgkin's lymphomas. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 6:200, 1987.
- Ziegler J.L. and McGrath M.S.: *Lymphomas in HIV-positive individuals in "The non Hodgkin's lymphomas" Magrath IT (ed) Edward Arnold, London, 155, 1990.*

Ringraziamenti

Si ringraziano per la collaborazione e i preziosi consigli il

Prof. A. Ferreli, primary del Servizio di Anatomia e Istologia Patologica dell'Ospedale Oncologico Businco di Cagliari e la dott.ssa M.G. Murtas, aiuto dello stesso Servizio, per i preparati istologici cortesemente forniti.

Il Dott. A. Deplano, primary del Servizio di radiologia dell'Ospedale Oncologico Businco e la dott.ssa E. Deplano, assistente dello stesso Servizio.

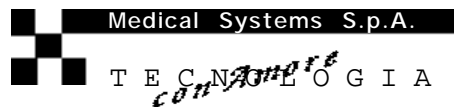
Il Dott. S. Loche, aiuto del Servizio di Endocrinologia Pediatrica dell'Istituto Regionale per le Microcitemie, USL 21, Cagliari, e il Dott. A. Lampis, dell'Istituto di Clinica Pediatrica, per alcune realizzazioni grafiche del testo.

La Sig.na Rita Loi per il disegno sul Southern blot.

Indice

Editoriale.....	pag.	3
Introduzione.....	»	5
Epidemiologia ed eziopatogenesi	»	6
Manifestazioni cliniche	»	8
Sintomi legati alla sede di origine.....	»	8
Naso, faringe e anello del Waldeyer	»	9
Fegato e milza.....	»	9
Scheletro	»	9
Cute.....	»	10
Tratto genito-urinario.....	»	10
Sistema nervoso centrale.....	»	10
Midollo osseo.....	»	10
Altre sedi	»	10
Diagnosi	»	11
Primo approccio clinico diagnostico	»	11
Diagnosi di certezza e stadiazione dell'affezione.....	»	12
Ruolo della chirurgia.....	»	12
Classificazione dei LNH	»	15
Classificazione anatomo patologica e correlazioni cliniche.....	»	18
Indirizzi terapeutici	»	23
Strumenti terapeutici	»	23
Radioterapia.....	»	23
Chemioterapia	»	24
Terapia di salvataggio	»	25
Indicazioni al trapianto di midollo nei LNH	»	26
Fattori di crescita emopoietici	»	26
Modificatori della risposta biologica.....	»	27
Appendice 1.....	»	28
Tecnica del Southern Blot	»	28
Polymerase chain reaction (PCR)	»	29
Appendice 2.....	»	31
Bibliografia	»	35
Indice	»	41
Volumi pubblicati nella Collana.....	»	42

Volumi pubblicati nella Collana Caleidoscopio



1. Rassu S.: *Principi generali di endocrinologia*. Gennaio '83
2. Rassu S.: *L'ipotalamo endocrino*. Giugno '83
3. Rassu S.: *L'ipofisi*. Dicembre '83
4. Alagna, Masala A.: *La prolattina*. Aprile '84
5. Rassu S.: *Il pancreas endocrino*. Giugno '84
6. Fiorini I., Nardini A.: *Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza)*. Luglio '84.
7. Rassu S.: *L'obesità*. Settembre '84
8. Franceschetti F., Ferraretti A.P., Bolelli G.F., Bulletti C.: *Aspetti morfofunzionali dell'ovaio*. Novembre '84.
9. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (1)*. Dicembre '84.
10. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima*. Gennaio '85.
11. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda*. Febbraio '85.
12. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima*. Aprile '85.
13. Nacamulli D., Girelli M.E., Zanatta G.P., Busnardo B.: *Il TSH*. Giugno '85.
14. Facchinetti F. e Petraglia F.: *La -endorfina plasmatica e liquorale*. Agosto '85.
15. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (1)*. Ottobre '85.
16. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte seconda*. Dicembre '85.
17. Nuti R.: *Fisiologia della vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale*. Febbraio '86
18. Cavallaro E.: *Ipnosi: una introduzione psicofisiologica*. Marzo '86.
19. Fanetti G.: *AIDS: trasfusione di sangue emoderivati ed emocomponenti*. Maggio '86.
20. Fiorini I., Nardini A.: *Toxoplasmosi, immunologia e clinica*. Luglio '86.
21. Limone P.: *Il feocromocitoma*. Settembre '86.
22. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Flamigni C.: *Il Testicolo. Aspetti morfo-funzionali e clinici*. Novembre '86.
23. Bolcato A.: *Allergia*. Gennaio '87.
24. Kubasik N.P.: *Il dosaggio enzimologico ed immunologico*. Febbraio '87.
25. Carani C.: *Patologie sessuali endocrino-metaboliche*. Marzo '87.
26. Sanna M., Carcassi R., Rassu S.: *Le banche dati in medicina*. Maggio '87.
27. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Jasonni V.M., Flamigni C.: *L'amenorrea*. Giugno '87.
28. Zilli A., Pagni E., Piazza M.: *Il paziente terminale*. Luglio '87.
29. Pisani E., Montanari E., Patelli E., Trinchieri A., Mandressi A.: *Patologie prostatiche*. Settembre '87.
30. Cingolani M.: *Manuale di ematologia e citologia ematologica*. Novembre '87.
31. Kubasik N.P.: *Ibridomi ed anticorpi monoclonali*. Gennaio '88.
32. Andreoli C., Costa A., Di Maggio C.: *Diagnostica del carcinoma mammario*. Febbraio '88.
33. Jannini E.A., Moretti C., Fabbri A., Gnessi L., Isidori A.: *Neuroendocrinologia dello stress*. Marzo '88.

34. Guastella G., Cefalù E., Carmina M.: *La fecondazione in vitro*. Maggio '88.
35. Runello F., Garofalo M.R., Sicurella C., Filetti S., Vigneri R.: *Il gozzo nodulare*. Giugno '88.
36. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (2)*. Luglio '88.
37. Piantino P., Pecchio F.: *Markers tumorali in gastroenterologia*. Novembre '88.
38. Biddau P.F., Fiori G.M., Murgia G.: *Le leucemie acute infantili*. Gennaio '89.
39. Sommariva D., Branchi A.: *Le dislipidemie*. Febbraio '89.
40. Butturini U., Butturini A.: *Aspetti medici delle radiazioni*. Marzo '89.
41. Cafiero F., Gipponi M., Paganuzzi M.: *Diagnostica delle neoplasie colo-rettali*. Aprile '89.
42. Palleschi G.: *Biosensori in Medicina*. Maggio '89.
43. Franciotta D.M., Melzi D'Eril G.V. e Martino G.V.: *HTLV-I*. Giugno '89.
44. Fanetti G.: *Emostasi: fisiopatologia e diagnostica*. Luglio '89.
45. Contu L., Arras M.: *Le popolazioni e le sottopopolazioni linfocitarie*. Settembre '89.
46. Santini G.F., De Paoli P., Basaglia G.: *Immunologia dell'occhio*. Ottobre '89.
47. Gargani G., Signorini L.F., Mandler F., Genchi C., Rigoli E., Faggi E.: *Infezioni opportunistiche in corso di AIDS*. Gennaio '90.
48. Banfi G., Casari E., Murone M., Bonini P.: *La coriogonadotropina umana*. Febbraio '90.
49. Pozzilli P., Buzzetti R., Procaccini E., Signore E.: *L'immunologia del diabete mellito*. Marzo '90.
50. Cappi F.: *La trasfusione di sangue: terapia a rischio*. Aprile '90.
51. Tortoli E., Simonetti M.T.: *I micobatteri*. Maggio '90.
52. Montecucco C.M., Caporali R., De Gennaro F.: *Anticorpi antinucleo*. Giugno '90.
53. Manni C., Magalini S.I. e Proietti R.: *Le macchine in terapia intensiva*. Luglio '90.
54. Goracci E., Goracci G.: *Gli allergo-acari*. Agosto '90.
55. Rizzetto M.: *L'epatite non A non B (tipo C)*. Settembre '90.
56. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Razzini E. e Gulminetti R.: *Infezione da HIV-1: patogenesi ed allestimento di modelli animali*. Ottobre '90.
57. La Vecchia C.: *Epidemiologia e prevenzione del cancro (I)*. Gennaio '91.
58. La Vecchia C.: *Epidemiologia e prevenzione del cancro (II)*. Febbraio '91.
59. Santini G.F., De Paoli P., Mucignat G., e Basaglia G., Gennari D.: *Le molecole dell'adesività nelle cellule immunocompetenti*. Marzo '91.
60. Bedarida G., Lizioli A.: *La neopterin nella pratica clinica*. Aprile '91.
61. Romano L.: *Valutazione dei kit immunochimici*. Maggio '91.
62. Dondero F. e Lenzi A.: *L'infertilità immunologica*. Giugno '91.
63. Bologna M. Biondi L. Martinotti S.: *Gli Oncogeni*. Luglio '91.
64. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Gulminetti R., Razzini E., Zambelli A. e Scevola D.: *Infezione-malattia da HIV in Africa*. Agosto '91.
65. Signore A., Chianelli M., Fiore V., Pozzilli P., Andreani D.: *L'immunoscintigrafia nella diagnosi delle endocrinopatie autoimmuni*. Settembre '91.
66. Gentilomi G.A.: *Sonde genetiche in microbiologia*. Ottobre '91.
67. Santini G.F., Fornasiero S., Mucignat G., Besaglia G., Tarabini-Castellani G. L., Pascoli L.: *Le sonde di DNA e la virulenza batterica*. Gennaio '92.
68. Zilli A., Biondi T.: *Il piede diabetico*. Febbraio '92.
69. Rizzetto M.: *L'epatite Delta*. Marzo '92.
70. Bracco G., Dotti G., Pagliardini S., Fiorucci G.C.: *Gli screening neonatali*. Aprile '92.
71. Tavani A., La Vecchia C.: *Epidemiologia delle patologie cardio e cerebrovascolari*. Luglio '92.
72. Cordido F., Peñalva A., De la Cruz L. F., Casanueva F. F., Dieguez C.: *L'ormone della crescita*. Agosto '92.

73. Contu L., Arras M.: *Molecole di membrana e funzione immunologica (I)*. Settembre '92.
74. Ferrara S.: *Manuale di laboratorio I*. Ottobre '92.
75. Gori S.: *Diagnosi di laboratorio dei patogeni opportunisti*. Novembre '92.
76. Ferrara S.: *Manuale di laboratorio II*. Gennaio '93.
77. Pinna G., Veglio F., Melchio R.: *Iperensione Arteriosa*. Febbraio '93.
78. Alberti M., Fiori G.M., Biddau P.: *I linfomi non Hodgkin*. Marzo '93.



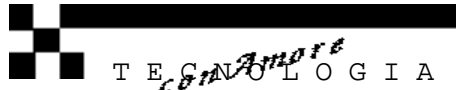
Direttore Responsabile
Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari
☎ Tel.-Fax 079 270464

Responsabile Commerciale
Alessandra Pater

Caleidoscopio
Rivista mensile di Medicina
anno 11, numero 78



Editore



Via Rio Torbido, 40
16165 Genova (Italy)

☎ Tel. (010) 83401 (7 linee r.a.) Numero Verde 1678 01005 (senza prefisso);
Telex 270310 Ideal I.
Telefax (010) 809737- 802257.

La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Caleidoscopio -Ed. Spagnola-
Caleidoscopio letterario, Kaleidoscope - Engl. Ed.- Pandora, Tribuna Biologica e
Medica, The Medical Systems Voice, Journal of Preventive Medicine and Hygiene.

Stampa

ATA-Azienda Tipografi Associati
Via G. Torti, 32 C Rosso
16143 Genova - ☎ Tel. 010 503320

Registrazione Tribunale di Sassari n. 189 del 6/11/84
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989

Finito di stampare: Maggio 1993
Sped. in Abb. Post. gr. III/70%

Pubblcazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e
scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento
professionale continuo e riservata ai medici.

Associata all'USPI
Unione Stampa Periodica Italiana



Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:
"L'ECO DELLA STAMPA"
Via Compagnoni, 28 - Milano

SAGGIO FUORI COMMERCIO ESENTE IVA E BOLLA DI ACCOMPAGNAMENTO (Art. 4 - 3/
8/6 DPR 627/78)

Consulenti di Redazione
Giancarlo Mazzocchi ed
Angelo Maggio
Segretaria di Direzione
Giovanna Nieddu

Servizio Abbonamenti
Fina Grandeppieno
Giuseppe Gambetta