



schweizerische  
patientenorganisation  
für lymphombetroffene  
und angehörige



member of



## Novità sulla ricerca dei linfomi

**Dr. med. Anastasios Stathis**  
*Ospedale San Giovanni  
Bellinzona*

ho/noho - schweizerische patientenorganisation für lymphombetroffene und angehörige,  
Telefon +41 61 421 09 27, [info@lymphome.ch](mailto:info@lymphome.ch)



# RICERCA SUL CANCRO

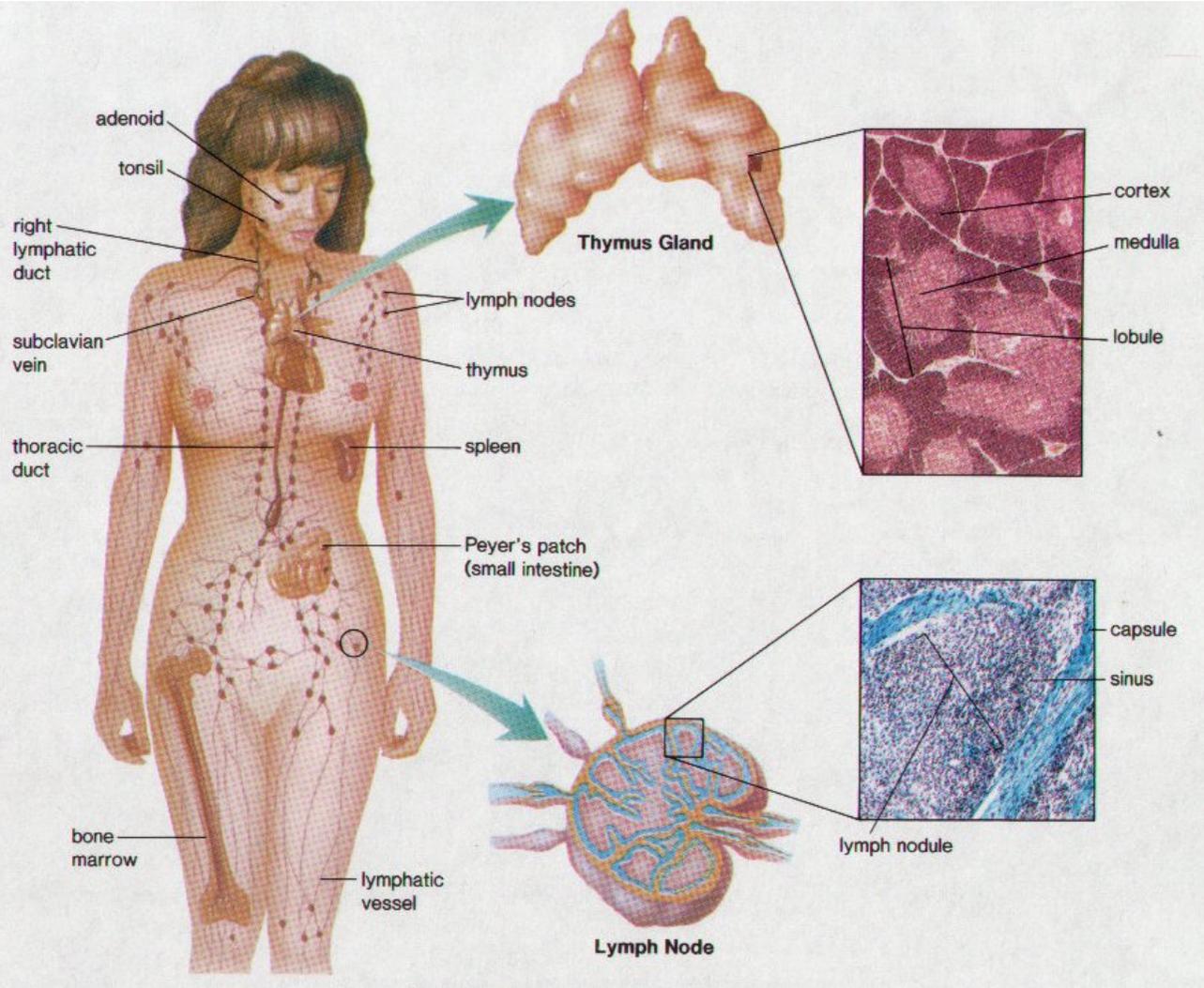
- § **Ricerca di Base**
- § **Ricerca Translazionale**
- § **Ricerca Clinica**

**Come e quanto la ricerca biomedica ha  
migliorato le aspettative dei pazienti oncologici:  
l'esempio dei linfomi**

# LINFOMI

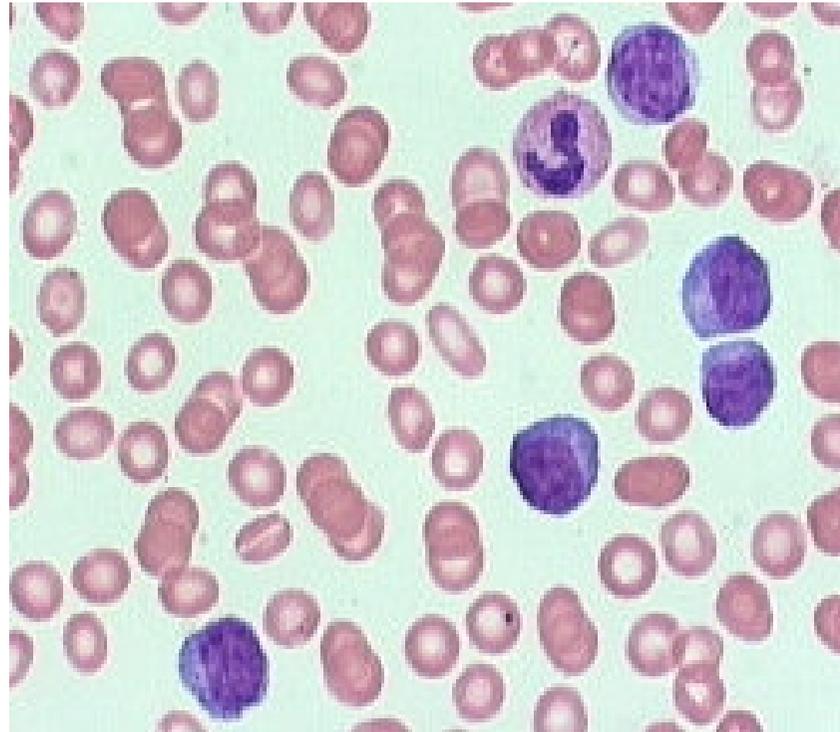
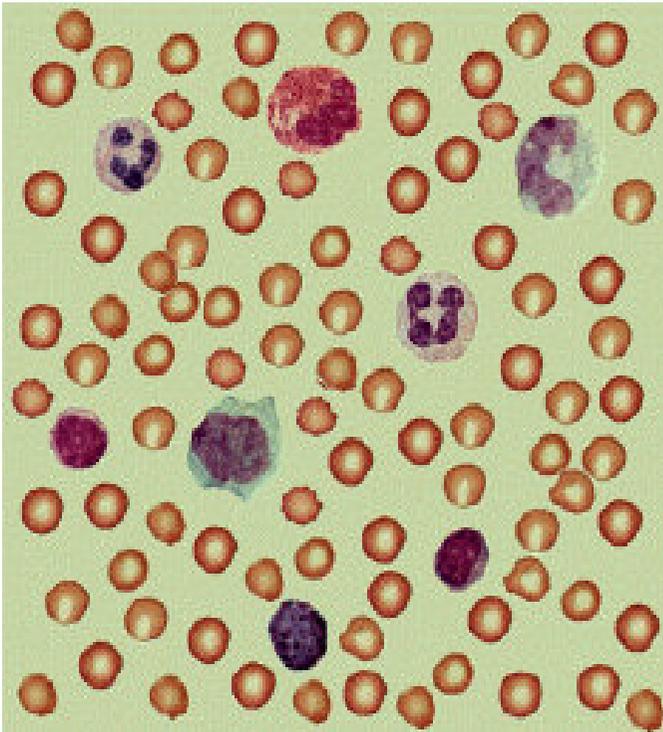
- § **gruppo di tumori derivati dalla espansione clonale di una determinata popolazione di cellule del sistema immunitario, i linfociti (T/NK o B)**

# IL SISTEMA LINFATICO



# I LINFOCITI

§ globuli bianchi responsabili dell'immunità



# LINFOMI NON-HODGKIN

- § **rappresentano il più frequente tumore ematologico**
- § **derivano dai linfociti (85% da cellule B)**
- § **comprendono più di 30 tumori differenti**
- § **6° posto come causa di morte per cancro**
- § **progressivo aumento dagli anni '60**
- § **incidenza aumenta al crescere dell'età**
- § **relazione con benzene, erbicidi, clorofenoli**
- § **possibile associazione con processi infettivi**
- § **associazione con deficit del sistema immunitario (non solo AIDS)**

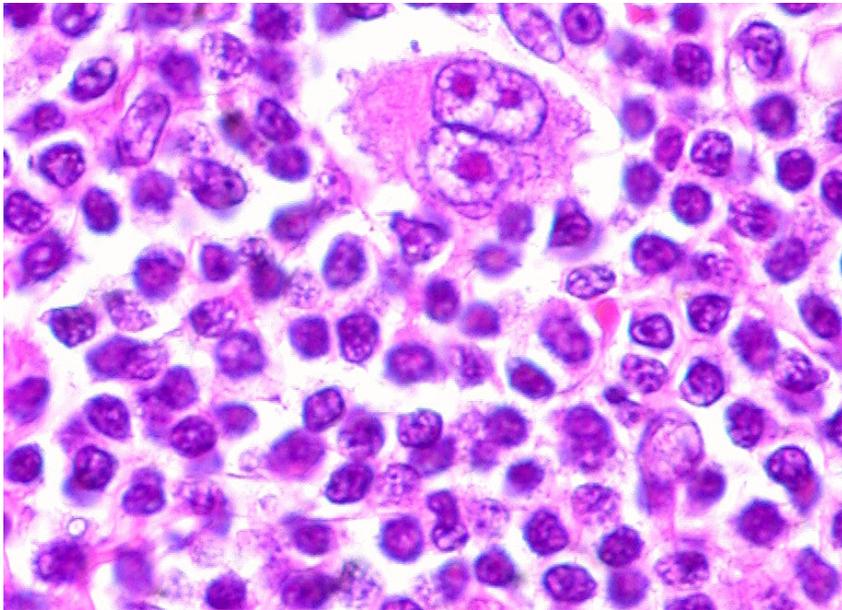
# LINFOMI

- § **l'aspetto clinico-patologico principale è l'aumento di volume degli organi linfoidei (principalmente linfonodi e milza)**
- § **25-40% con coinvolgimento primario di organi extralinfatici (linfomi extranodali)**
- § **quadri clinici e sintomi disparati che dipendono anche dalla sede anatomica**

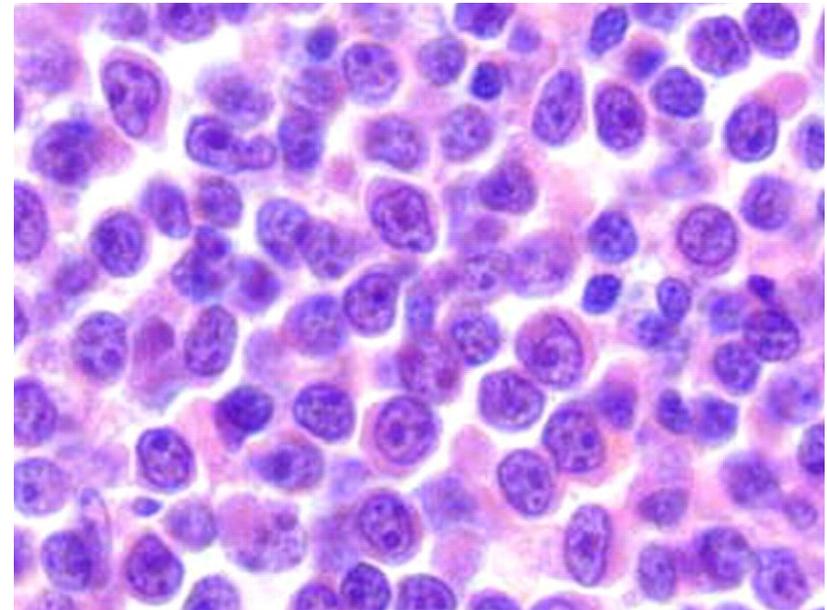
# CLASSIFICAZIONE DEI LINFOMI

§ Linfomi Non-Hodgkin ~5% dei tumori

§ Linfoma di Hodgkin  
(un tempo noto come morbo di Hodgkin) <1% dei tumori



<http://www.Flickr.com/photos/euthman/3884125493>



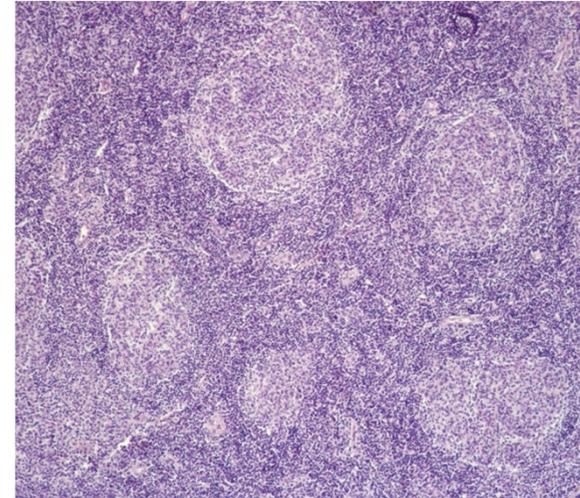
[casereports.bmj.com](http://casereports.bmj.com)

# LINFOMI NON-HODGKIN

## linfomi indolenti



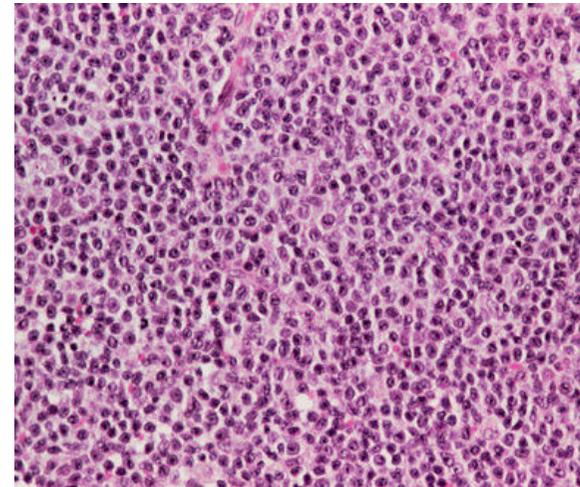
- Linfomi follicolari**
- Linfoma a piccoli linfociti**
- Linfomi della zona marginale**
- Linfoma linfoplasmocitoide**



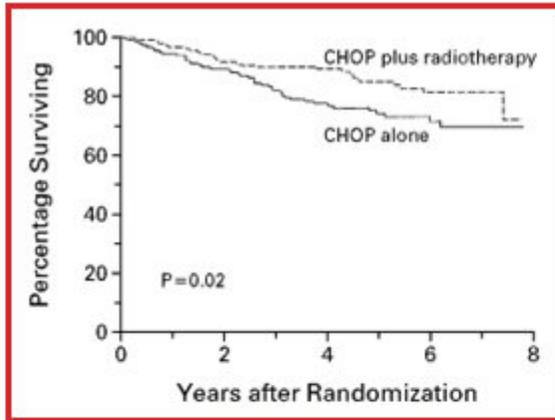
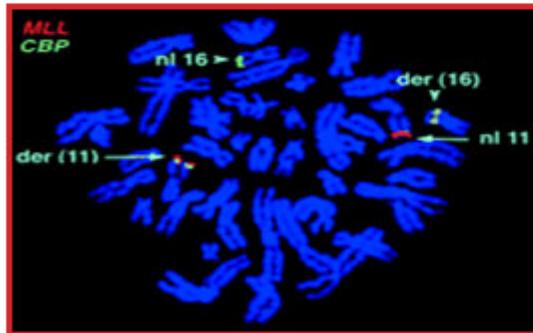
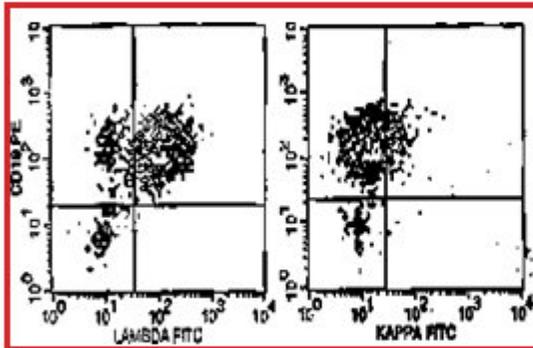
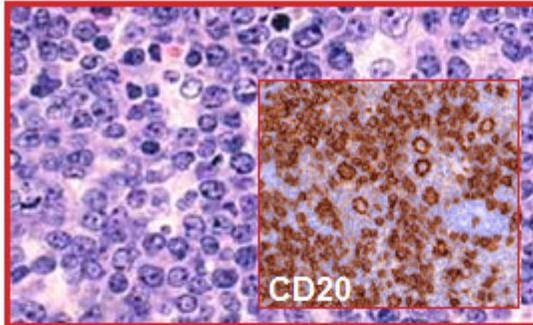
## linfomi aggressivi



- Linfomi diffusi a grandi cellule**
- Linfoma mantellare**
- Linfoma di Burkitt**
- Linfoma linfoblastico**
- quasi tutti i linfomi a cellule T**



# LA CLASSIFICAZIONE OMS/WHO



§ la classificazione dei linfomi oggi usata é quella della Organizzazione Mondiale della Sanità

§ viene continuamente aggiornata

§ comprende un gran numero di malattie distinte, definite da specifiche caratteristiche morfologiche, immunofenotipiche, genetiche, molecolari e cliniche

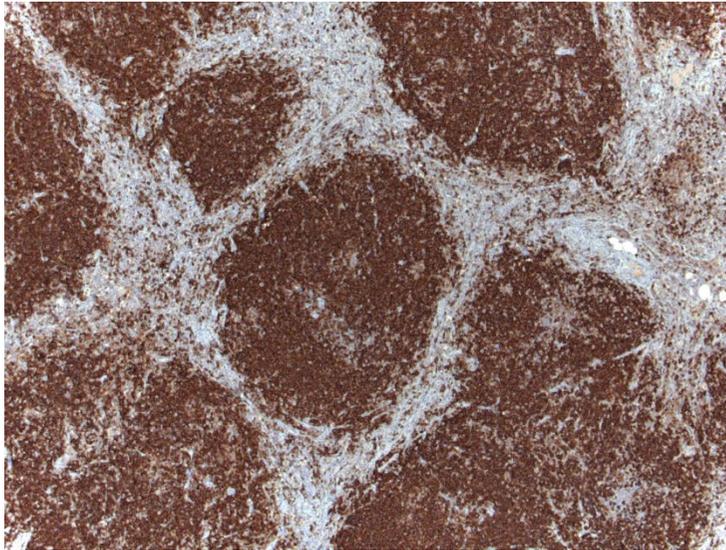
# IMMUNOFENOTIPIZZAZIONE

**“only very superficial people are uninterested in surface appearances”**  
(solo le persone molto superficiali non sono interessate alle apparenze esteriori)  
**- Oscar Wilde -**

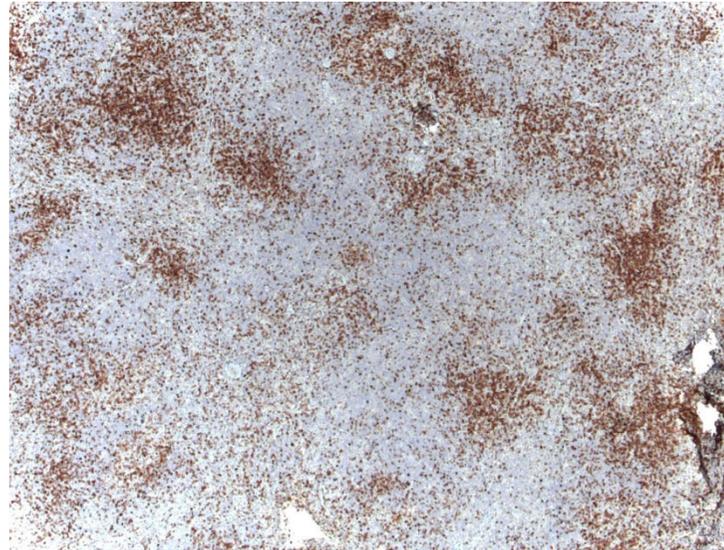


- § I diversi tipi di linfoma possono almeno in parte essere distinti sulla base delle molecole presenti sulla superficie cellulare
- § Alcune di queste molecole possono essere usate come bersaglio per terapie mirate

# IMMUNOFENOTIPIZZAZIONE



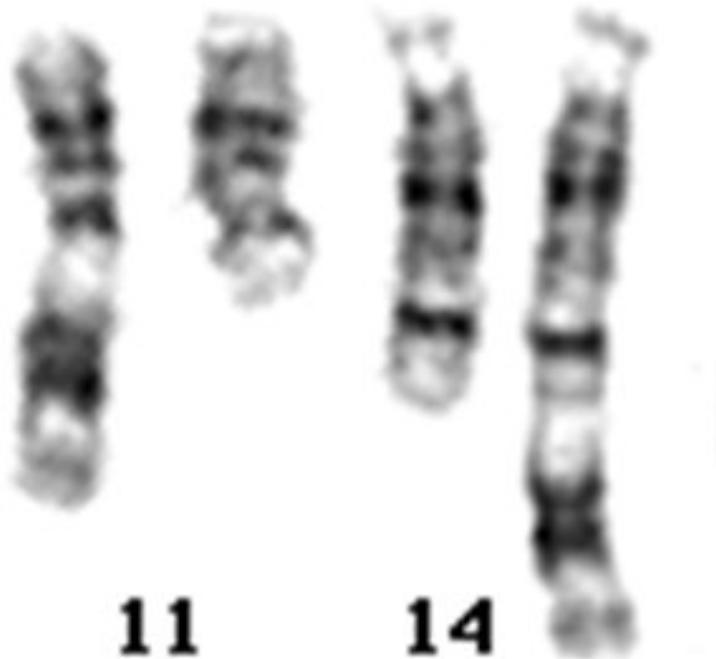
§ **CD20 (linfociti B)**



§ **CD3 (linfociti T)**



# CITOGENETICA



§ **traslocazione cromosomica t(11;14)**

con riarrangiamento dell' oncogene BCL1  
e di una regione regolatrice del gene delle  
immunoglobuline

# TRASLOCAZIONI CROMOSOMICHE NEI LINFOMI

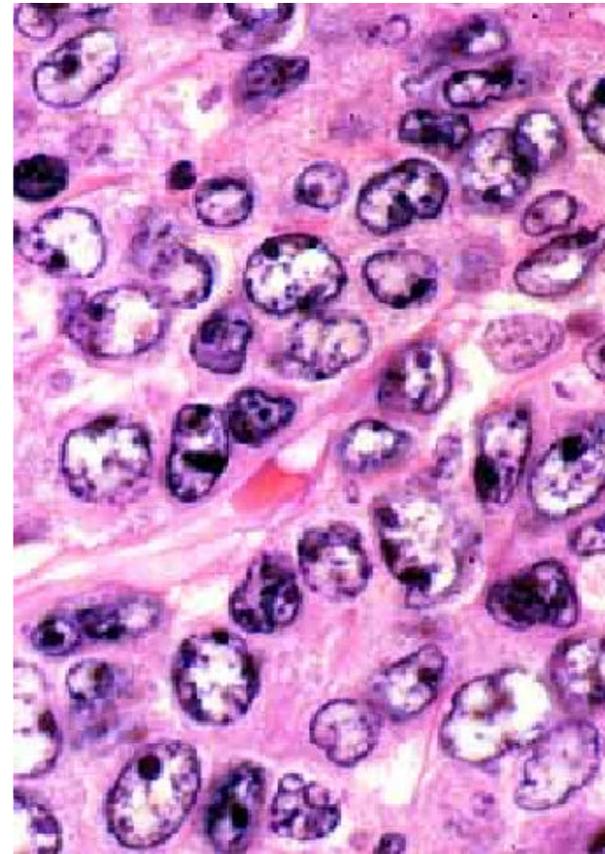
<i><b>Tipo istologico</b></i>	<i><b>Traslocazione cromosomica</b></i>	<i><b>Oncogeni interessati</b></i>
<b>Linfoma follicolare</b>	<b>t(14;18)</b>	<b>BCL2</b>
<b>Linfoma MALT</b>	<b>t(11;18)</b>	<b>API2/MALT1</b>
<b>Linfoma mantellare</b>	<b>t(11;14)</b>	<b>BCL1</b>
<b>Linfoma di Burkitt</b>	<b>t(8;14)</b>	<b>MYC</b>

# DALLE TRASLOCAZIONI ALLA TERAPIA: IL MODELLO DELLA LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA

- § la traslocazione t(9;22) caratteristica della leucemia mieloide cronica
- § t(9;22) → fusione dei geni *bcr/abl*
- § *bcr/abl* → *p210* (tirosin-chinasi) proteina essenziale per la proliferazione della leucemia ma che non è presente nelle cellule normali
- § produzione e sviluppo di inibitori specifici di *p210*
- § → terapia molecolare specifica con *imatinib* (Glivec®)

# LINFOMA DIFFUSO A GRANDI CELLULE B (DLBCL)

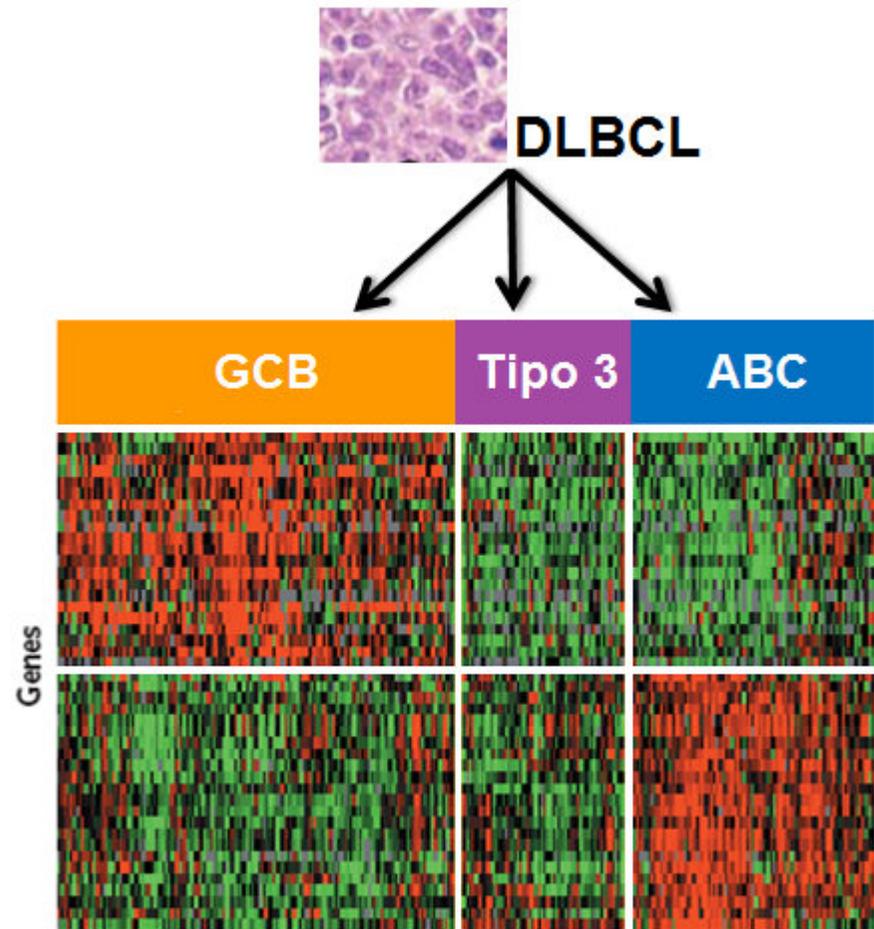
- § **il più comune (>30%)**
- § **comportamento clinico aggressivo (senza terapia adeguata porta a morte rapidamente)**
- § **oggi guaribile nella maggior parte dei casi**



# ESPRESSIONE GENICA DEI LINFOMI DIFFUSI A GRANDI CELLULE (DLBCL)

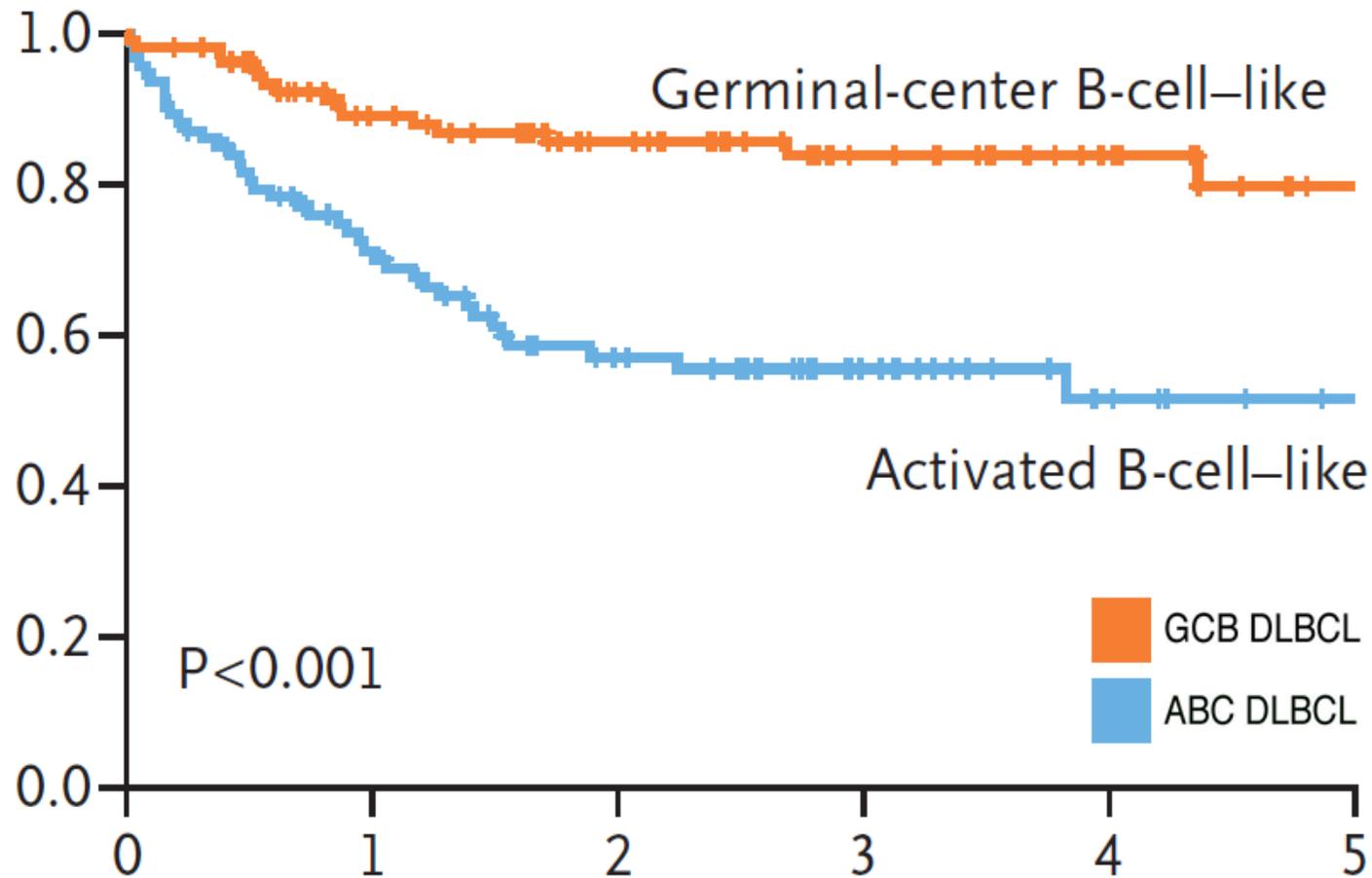
I livelli di espressione di un gruppo di geni selezionati consentono di distinguere gruppi di linfomi diffusi a grandi cellule B con prognosi diversa

	DLBCL tipo GCB	DLBCL tipo ABC
cellula di origine	cellule B del centro germinativo ?	cellule B attivate post-centro germinativo ?
meccanismi genetici	translocazione di <i>BCL2</i> amplificazione di <i>c-rel</i>	attivazione di NF-κB
prognosi	favorevole	cattiva
sopravvivenza	60% a 5 anni	30% a 5 anni



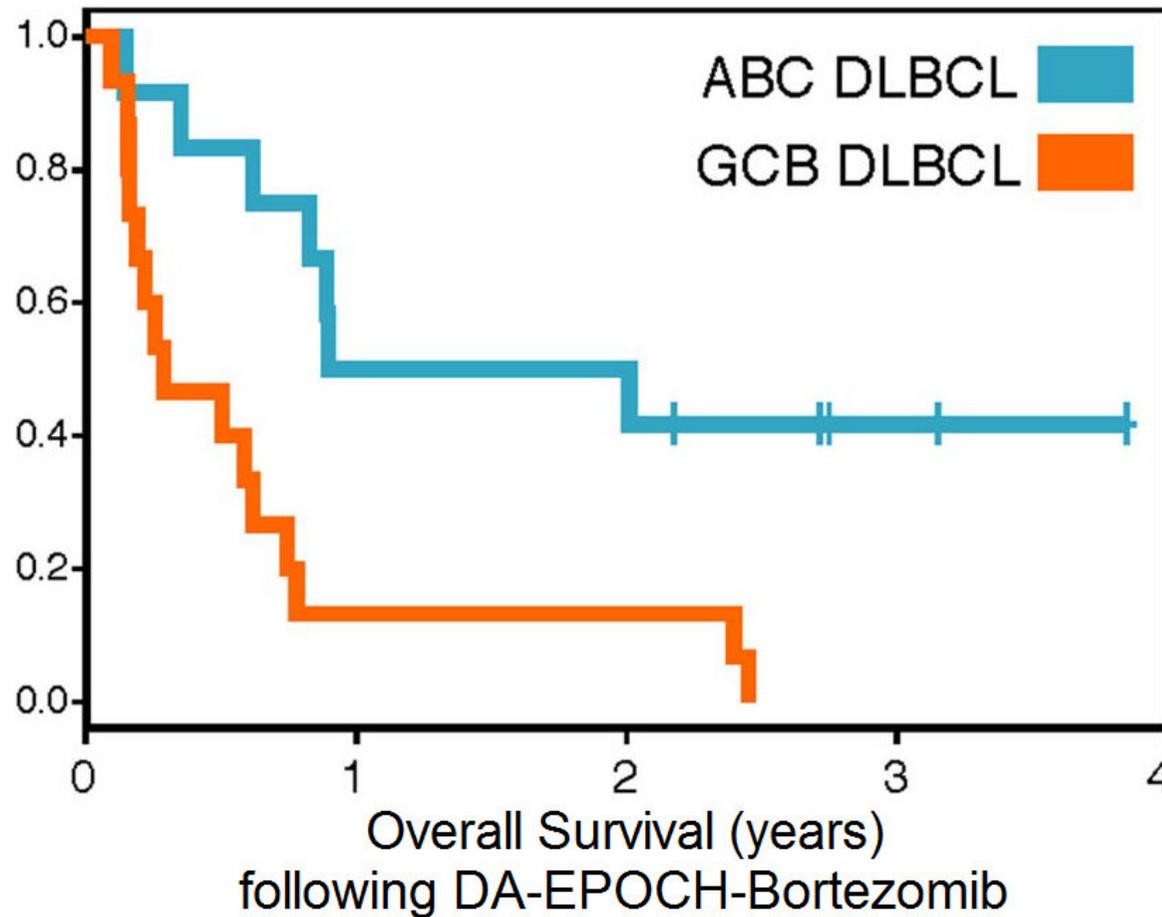
Staudt, et al. NEJM 2003

# PROGNOSI PEGGIORE DEI LINFOMI DI TIPO ABC TRATTATI CON R-CHOP



Lenz G et al. N Engl J Med. 2008

# OPPORTUNITÀ PER MIGLIORARE IL TRATTAMENTO



Dunleavy et al. Blood. 2008

# TRATTAMENTO DEI LINFOMI

- § **chemioterapia**
- § **radioterapia**
- § **immunoterapia (anticorpi monoclonali, interferone)**
- § **terapie combinate**
- § **chirurgia?**

# «SERENDIPITY»

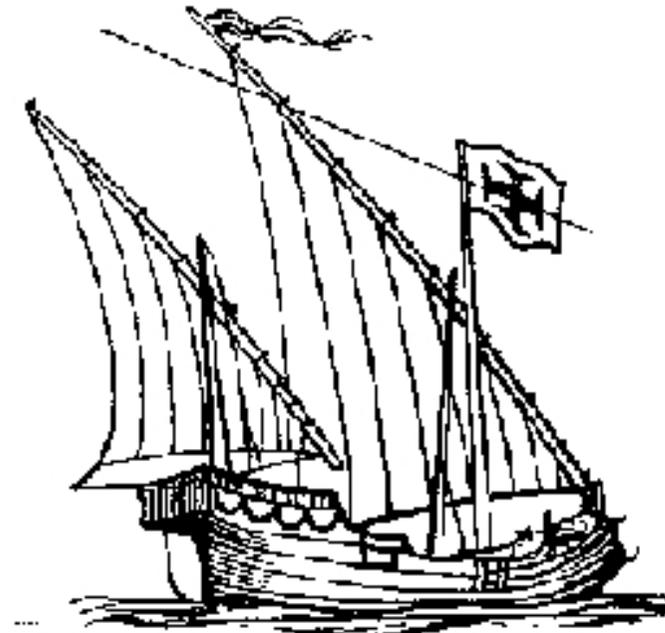
«Quando si scrive una poesia è frequente la serendipità:  
miri a conquistare le Indie e raggiungi l'America.»

*Andrea Zanzotto*

**La sensazione che si prova  
quando si scopre una cosa non  
cercata e imprevista mentre se ne  
sta cercando un'altra.**

**Anche in medicina spesso  
scoperte importanti avvengono  
mentre si stava ricercando altro.**

**Il primo farmaco chemioterapico  
per la terapia dei tumori venne  
scoperto studiando composti da  
usare come armi chimiche.**



CÀRAVELA

# LA MOSTARDA AZOTATA

**Gas asfissianti furono usati per la prima volta nella I guerra mondiale.**

**I Tedeschi ne decisero l'impiego nei pressi di Ypres, il 22 aprile 1915, contro le truppe alleate canadesi, francesi e inglesi.**

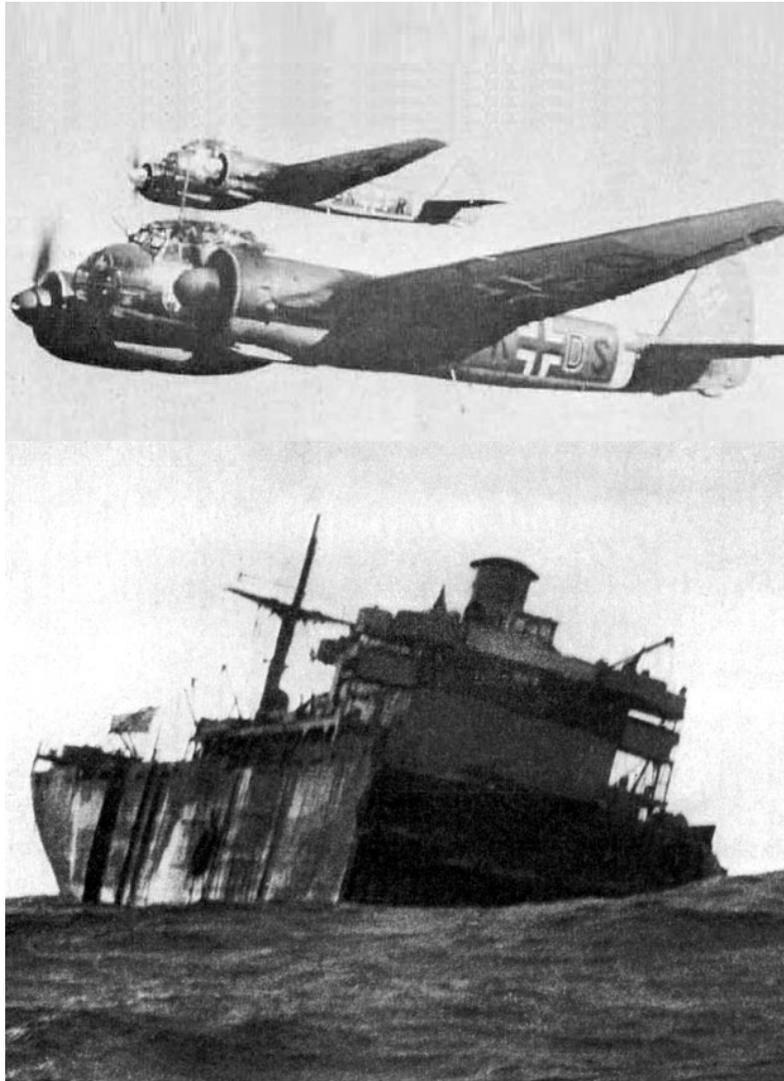
**Il Gas mostarda, da allora venne chiamato iprite dal nome della località.**

**I pochi soldati sopravvissuti dopo essere stati esposti al gas mostarda mostravano segni di ipoplasia del midollo osseo ed erano soggetti a frequenti infezioni.**



**Ypres (Belgio), 1919**

# L' «INCIDENTE» DI BARI



**Il 2 dicembre 1943, il porto di Bari venne bombardato dalla Luftwaffe.**

**Le conseguenze più gravi furono causate dallo scoppio della nave americana John Harvey che trasportava segretamente un carico di 100 tonnellate di bombe all'iprite.**

# L' «INCIDENTE» DI BARI

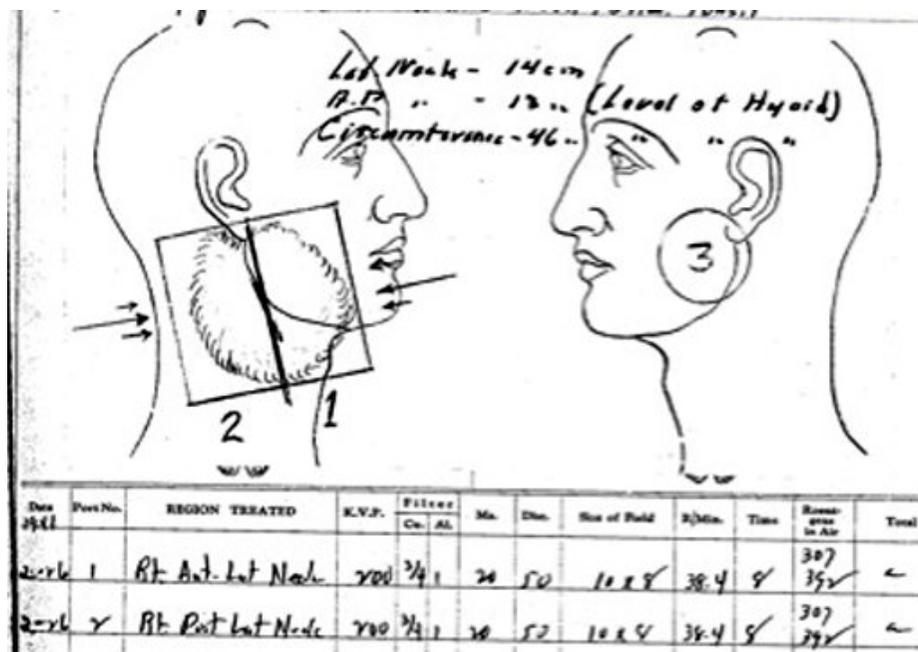
**Una grande quantità di sostanze tossiche contaminò le acque del porto, provocando circa mille vittime tra civili e militari.**

**Le autopsie mostrarono che i principali bersagli del gas erano i globuli bianchi e il tessuto linfatico.**



[http://med-dept.com/testimonies/images/nicholas\\_dangelo/bari\\_raid.jpg](http://med-dept.com/testimonies/images/nicholas_dangelo/bari_raid.jpg)

# LA MOSTARDA AZOTATA



**Il primo trattamento chemioterapico del cancro fu fatto nel 1942 all'ospedale di Yale-New Haven (USA). A un paziente affetto da linfoma vennero somministrate iniezioni di azotiprite (il gas mostarda) nel corso di un programma per la ricerca di antidoti contro le armi chimiche.**

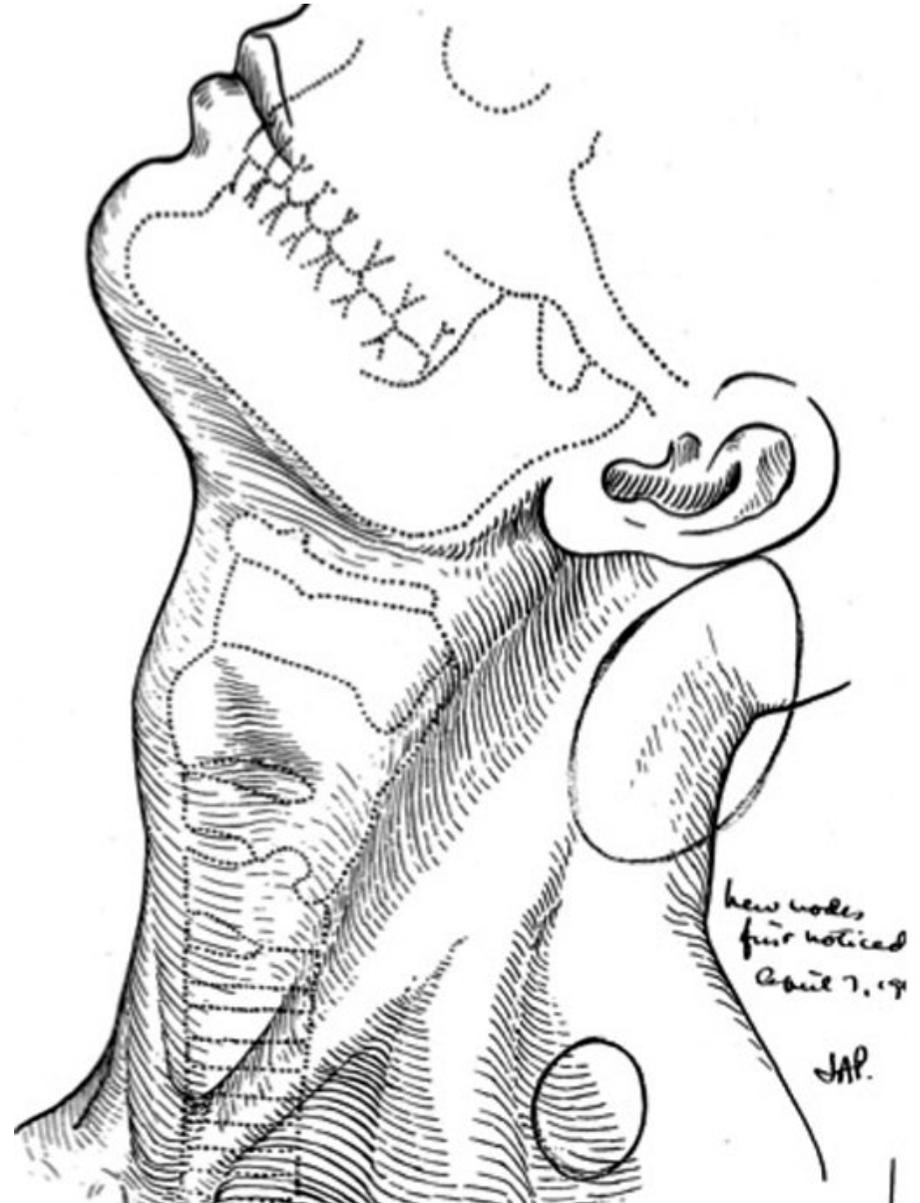
**Per ragioni di sicurezza militare il caso fu pubblicato solo nel 1946.**

# «THE PROOF OF PRINCIPLE»

**Le linfoghiandole ingrossate  
regredirono anche se solo per  
poche settimane.**

**Il principio però era dimostrato:  
una sostanza chimica poteva far  
regredire il cancro.**

**Anche le cellule normali del  
sangue diminuirono in seguito al  
trattamento.**



# AGENTI ALCHILANTI

Goodman LS, Wintrobe MM, Dameshek W, Goodman MJ, Gilman A, McLennan MT.

Nitrogen mustard therapy.

Use of methyl-bis(beta-chloroethyl)amine hydrochloride and tris(beta-chloroethyl)amine hydrochloride for **Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia** and certain allied and miscellaneous disorders. JAMA. 1946 Sept. 21; 132(3):126-32.

The present preliminary communication concerns the clinical use of halogenated alkyl amines in the treatment of lymphosarcoma, Hodgkin's disease, leukemia and a limited number of allied and miscellaneous disorders. In all, 67 patients have been studied. These include 7 patients<sup>2</sup> treated by L. S. Goodman and Alfred Gilman at the New Haven Hospital; 34 patients treated by M. M. Wintrobe and Margaret T. McLennan at the Salt Lake County General Hospital; 16 patients treated by William Dameshek, Boston, and 10 patients treated by M. J. Goodman, Portland, Ore. The types of diseases treated are shown...

# ANTIFOLATI

- § nel 1947 un altro medico di nome Farber partendo dall'idea allora dominante che l'acido folico favorisse la crescita del cancro tratta con metotrexate bambini affetti da leucemia linfatica e riesce per la a ottenere remissioni
- § Oggi abbiamo una decina di classi e un centinaio di farmaci antitumorali

# LA NASCITA DELLA POLICHEMIOTERAPIA

- § alla fine degli anni '50 si documenta che la polichemioterapia é più efficace degli agenti singoli nelle leucemie dei bambini
- § nei primi anni '60 vengono sviluppati gli schemi CHOP per i linfomi non-Hodgkin e MOPP per il linfoma di Hodgkin
- § in pochi anni si assiste ad un rapido cambiamento della prognosi: queste malattie fino ad allora letali possono guarire con la chemioterapia...

[CANCER RESEARCH 29, 2272-2280, December 1969]

## Evidence That Drugs in Multiple Combinations Have Materially Advanced the Treatment of Human Malignancies

Edward S. Henderson and Richard J. Samaha

*Leukemia Service, Medicine Branch, National Cancer Institute, NIH, Bethesda, Maryland 20014*

Is combination chemotherapy superior to single drug therapy in the treatment of cancer? The straightforwardness of this question, implicit in the title of this talk, belies its complexity. Lacking a simple explanation of cancer, I must dissect the query and my rejoinders into the many ramifications of treatment—its purpose, its phases, and its results—cognizant that no one conclusion, affirmative or negative, will of itself suffice.

In the most general sense, combinations of therapies, whether drugs and/or other modalities, will always play an important role in the management of diseases for which there exists no single specific and totally effective treatment. When one treats patients with certain cancers, rheumatoid arthritis, hypertension, diabetes mellitus, or tuberculosis, to mention just a few examples, one is frequently unable to control the total disease process by any single means, and a cure is often unobtainable. Single agents may suffice during parts of the illness, but from time to time multiple agents are invaluable. In each instance the identification of a single, totally effective treatment would quickly render the combination obsolete, as has occurred with many bacterial infections and a handful of neoplasms. In other morbid conditions, for example, multiple sclerosis, infectious hepatitis, and most disseminated cancers, no therapy is known to definitely and specifically alter the natural course of the illness, and in these situations combinations have been equally unimpressive.

These examples outline some of the indications for combination therapy: (a) the illness does not regularly respond to any single form of treatment, but (b) it can be modified partially by at least two modalities of therapy.

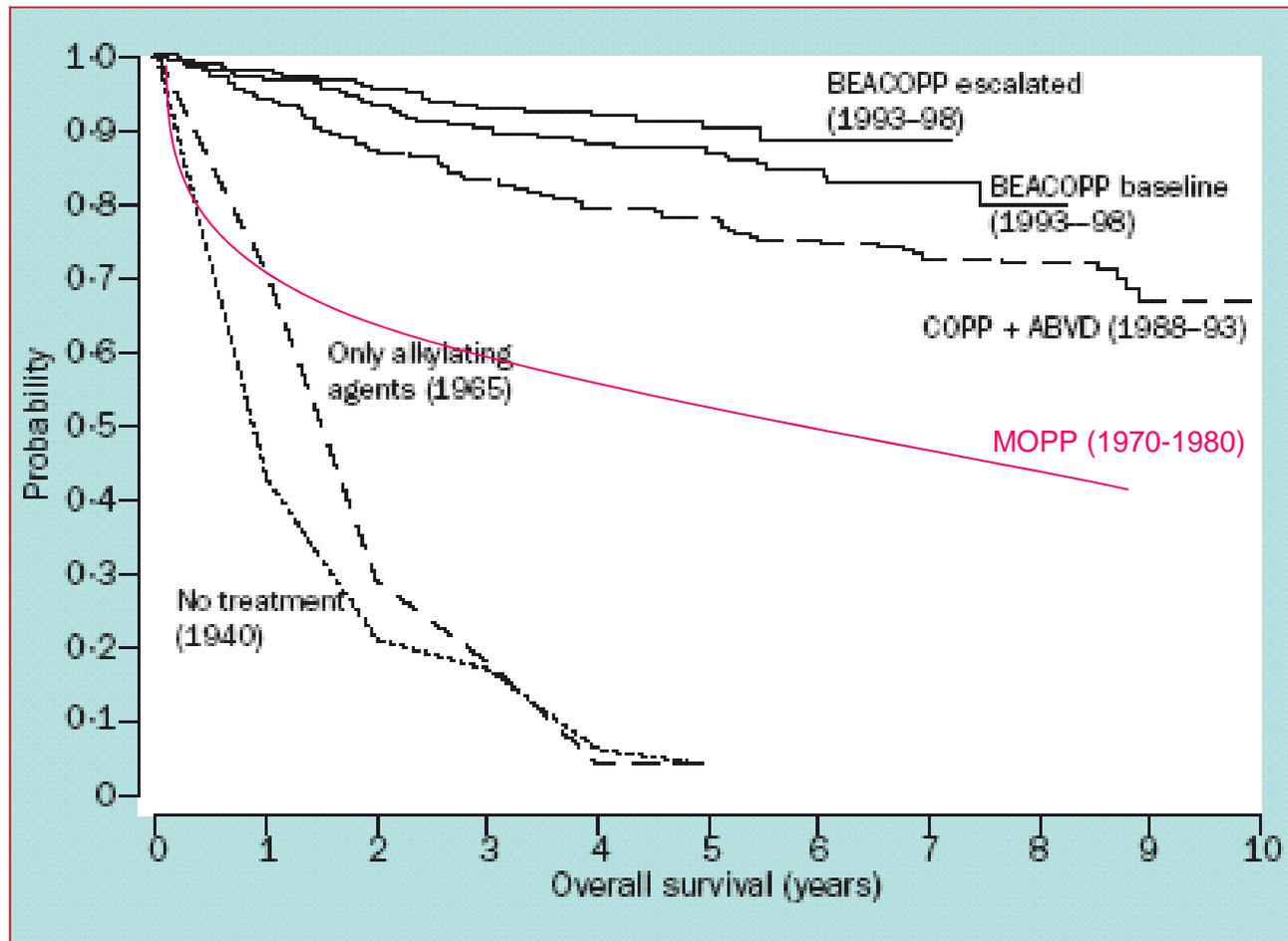
Combination chemotherapy has most frequently been explored in the treatment of leukemia, but it has also provided benefit in certain solid tumors. Evaluation of therapy in solid tumors, similar to comparative studies of leukemia chemotherapy, has been hampered in many studies by: (a) lack of sufficient suitable patients, (b) inability to determine the full extent of disease, (c) difficulty in establishing criteria of response, and (d) uncontrolled variation in dosage and spacing of therapeutic agents (such as radiation therapy). Despite the aforementioned handicaps, the use of combinations of drugs with or without radiation therapy has provided sufficient data in certain malignancies other than leukemia either to suggest or to prove the superiority of combined therapy *versus* single agents. In most instances, the duration of a complete objective response or tumor-free interval has been used as the criterion

of effectiveness; however, in some studies, survival time has been the sole reported index of therapy.

Table 1 illustrates the results of several reported studies dealing with neuroblastoma, retinoblastoma, Wilms' tumor, testicular neoplasms, Hodgkin's disease, and other malignant lymphomas. In the studies of metastatic neuroblastoma, combination chemotherapy or a single agent was used in addition to surgery and radiation therapy. Pinkel *et al.* (41) and James *et al.* (30) found that combinations of vincristine and cyclophosphamide gave results superior to those achieved earlier with either drug alone by the same investigators (29, 40) and by others (46, 52). A larger cooperative study supported these findings (12). The use of combined-agent therapy in bilateral retinoblastoma has been reported by Hyman *et al.* (27, 42-44). Prior to the institution of chemotherapy in these patients, orthovoltage radiation therapy was given to the less involved eye after enucleation of the more involved eye (42). Subsequently, Reese *et al.* (43, 44) found an increased response when triethylenemelamine was added to radiation therapy. Since the report of Farber *et al.* (13) which showed that the addition of actinomycin D to radiation therapy improved the response rate of metastatic Wilms' tumor, several investigators have examined the role of actinomycin D as an adjunct to surgery and radiation therapy in resectable tumors. Some of the analyses were made by retrospective comparison with conventionally treated patients. However, these and prospective studies have consistently shown the superiority of the addition of actinomycin D to X-ray in obtaining clinical control of hypernephroma, although survival studies are not yet conclusive (5, 13, 14, 26).

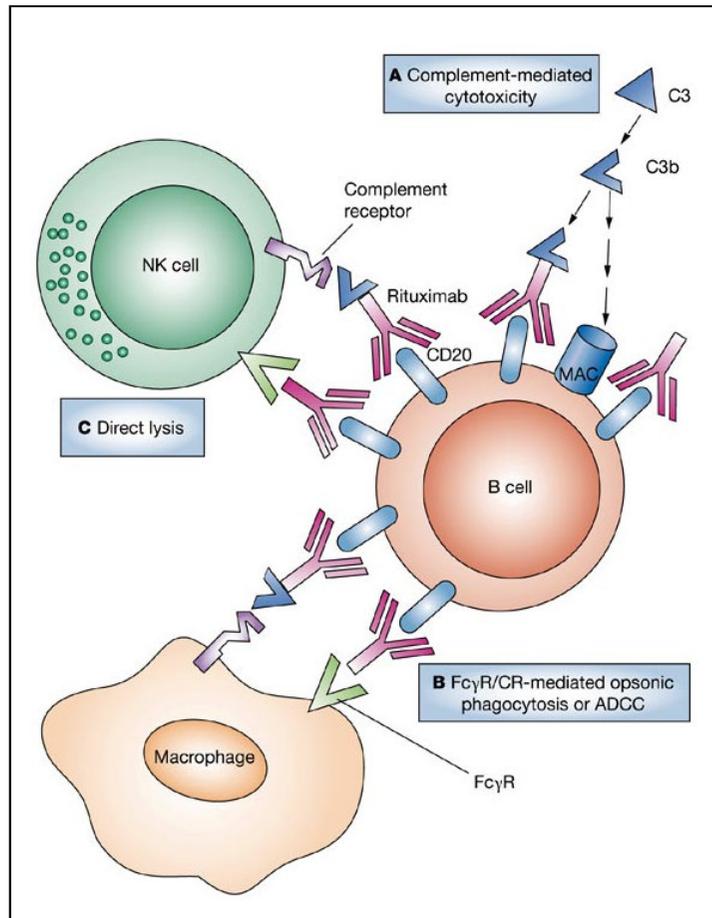
Following the demonstrated effectiveness of combination of drugs in childhood acute leukemia, combined vinca alkylid-alkylating agent therapy was evaluated in advanced Hodgkin's disease and shown to significantly improve the complete remission rate obtained with single drugs (6, 32). A recent study comparing cyclophosphamide alone with prednisone and low- and high-dose combinations of cyclophosphamide and vincristine demonstrated the superiority of combined over single-agent therapy in lymphosarcoma and reticulum cell sarcoma (25). More intensive combinations, which have included various associations of alkylating agents, Methotrexate, vinca alkyloids, prednisone, and procarbazine, and X-irradiation, have shown still greater effectiveness in Hodgkin's disease (10, 15, 39, 49) and other lymphomas (47). Therapeutic trials of combinations of drugs in disseminated

# PROGNOSI DEI LINFOMI DI HODGKIN IN STADIO AVANZATO



modified from: Diehl et al. Lancet Oncol 2004

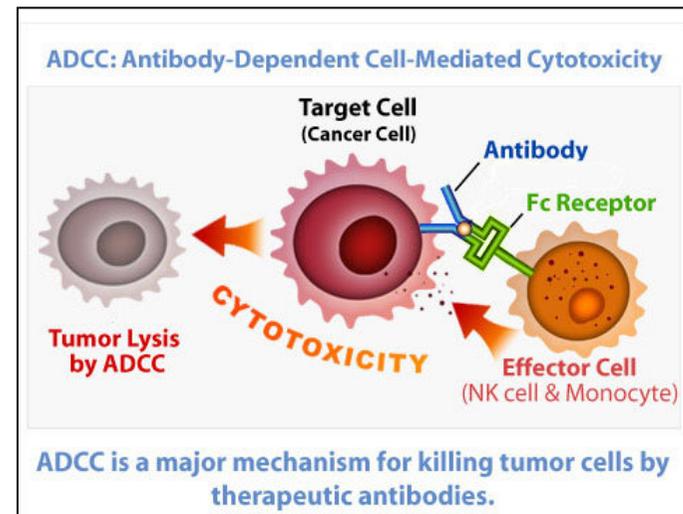
# ANTICORPI MONOCLONALI



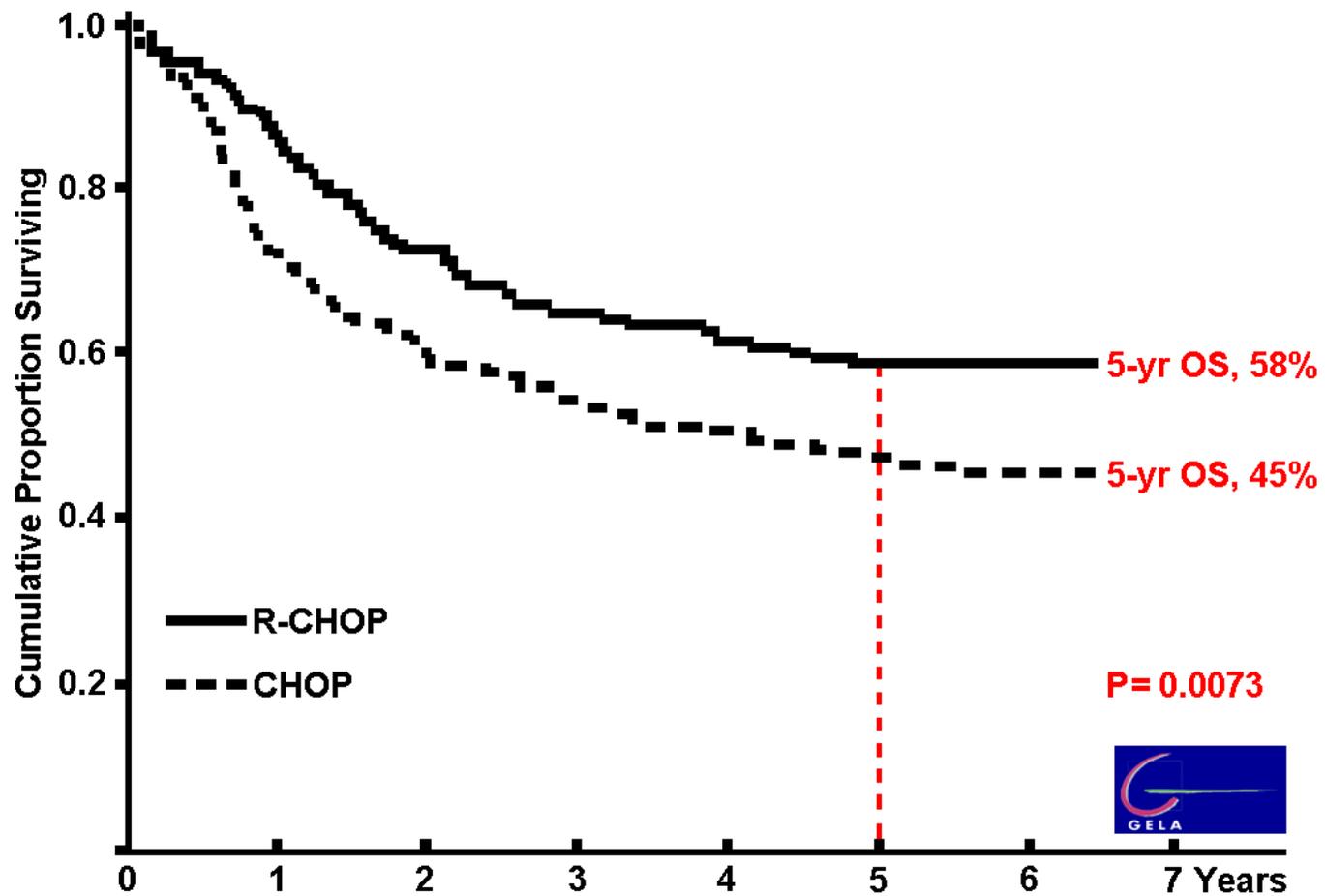
**Molecole biologiche in grado di “riconoscere” e individuare antigeni tumorali specifici**

**Possono essere coniugati con una molecola radioattiva**

**Possono essere utilizzati in combinazione con la chemioterapia**

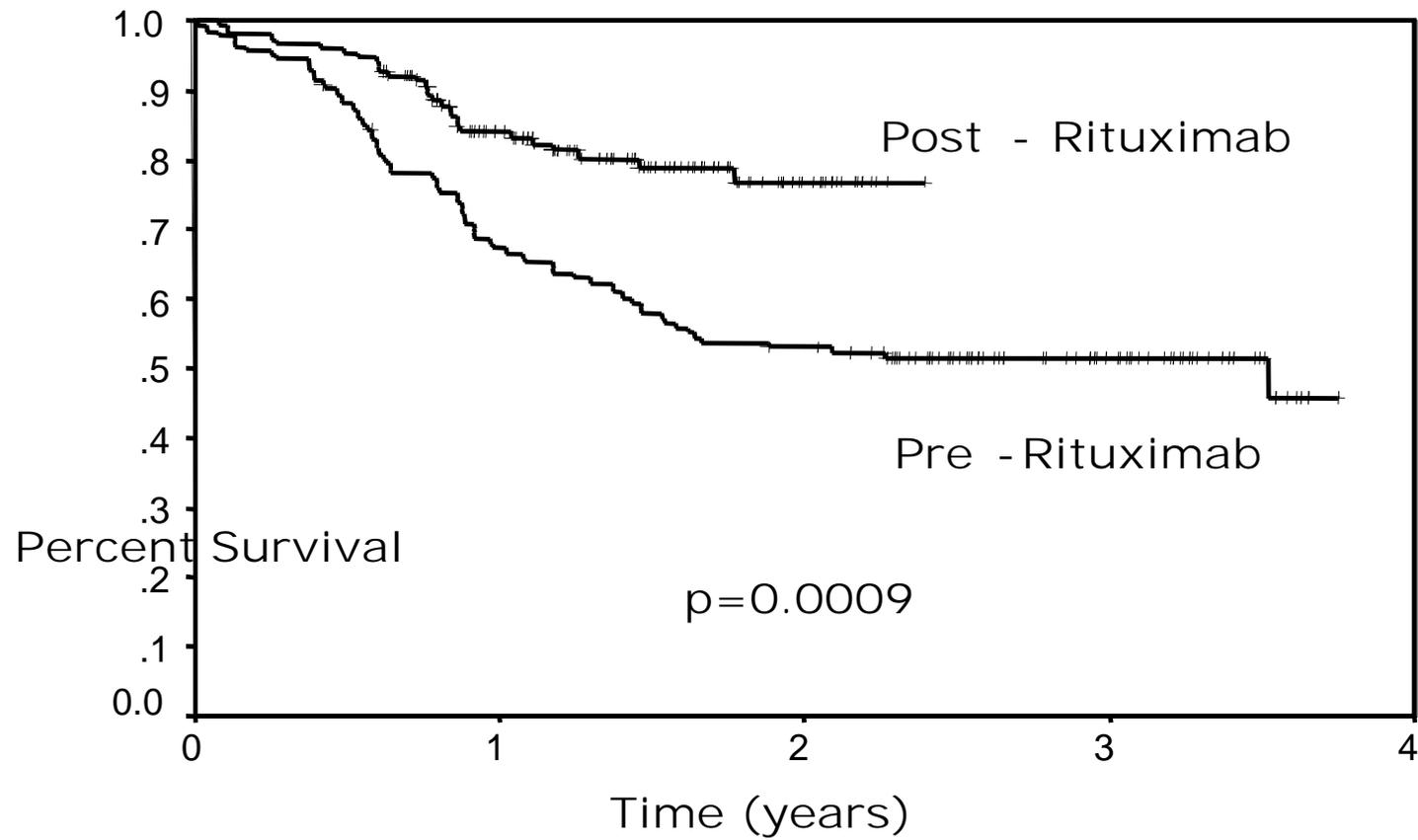


# CHOP vs CHOP PLUS RITUXIMAB

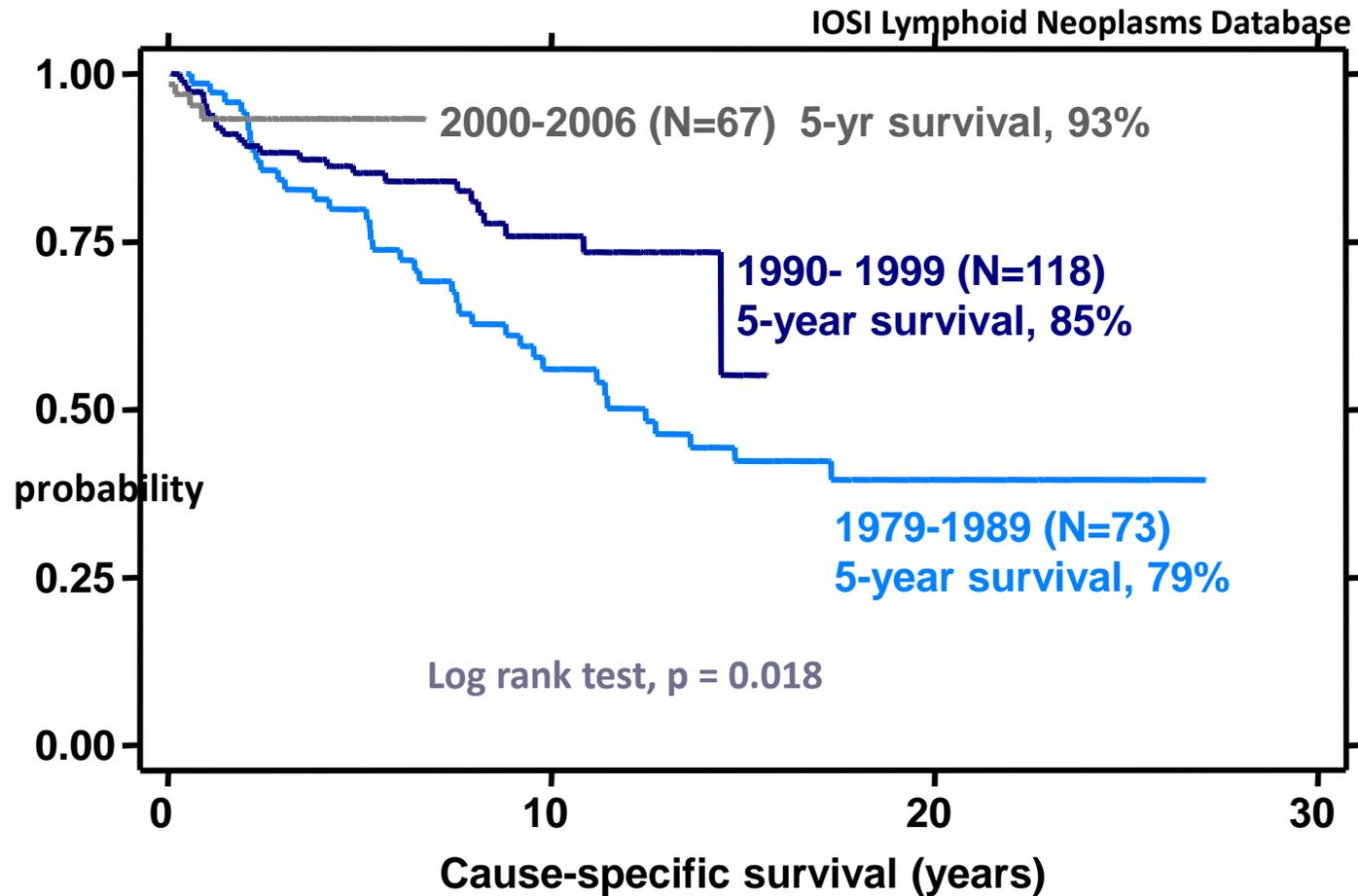


Feugier et al, JCO, 2005

# SOPRAVVIVENZA DEI LINFOMI NELLA COLUMBIA BRITANNICA



# MORTALITÀ PER LINFOMA FOLLICOLARE



# A VOLTE CI VUOLE UN PO' DI TEMPO...

- 1960:** *Nowell e Hungerford* descrivono il cromosoma Ph+ nella LMC
- 1973:** *Rowley* identifica la t(9;22)
- 1980s:** t(9;22) → *bcr/abl*
- 1993-97:** produzione e sviluppo preclinico di imatinib
- 1998:** primo studio di fase 1 con imatinib
- 2001:** imatinib sul mercato

- 1975:** *Köhler e Milstein* descrivono la tecnica per la produzione di anticorpi monoclonali
- 1984:** Premio Nobel a *Köhler e Milstein*
- 1997:** Prima registrazione di un anticorpo monoclonale per la terapia del cancro: *Rituximab* per i linfomi follicolari

# IL PARADIGMA DEI LINFOMI (E DELLE LEUCEMIE)

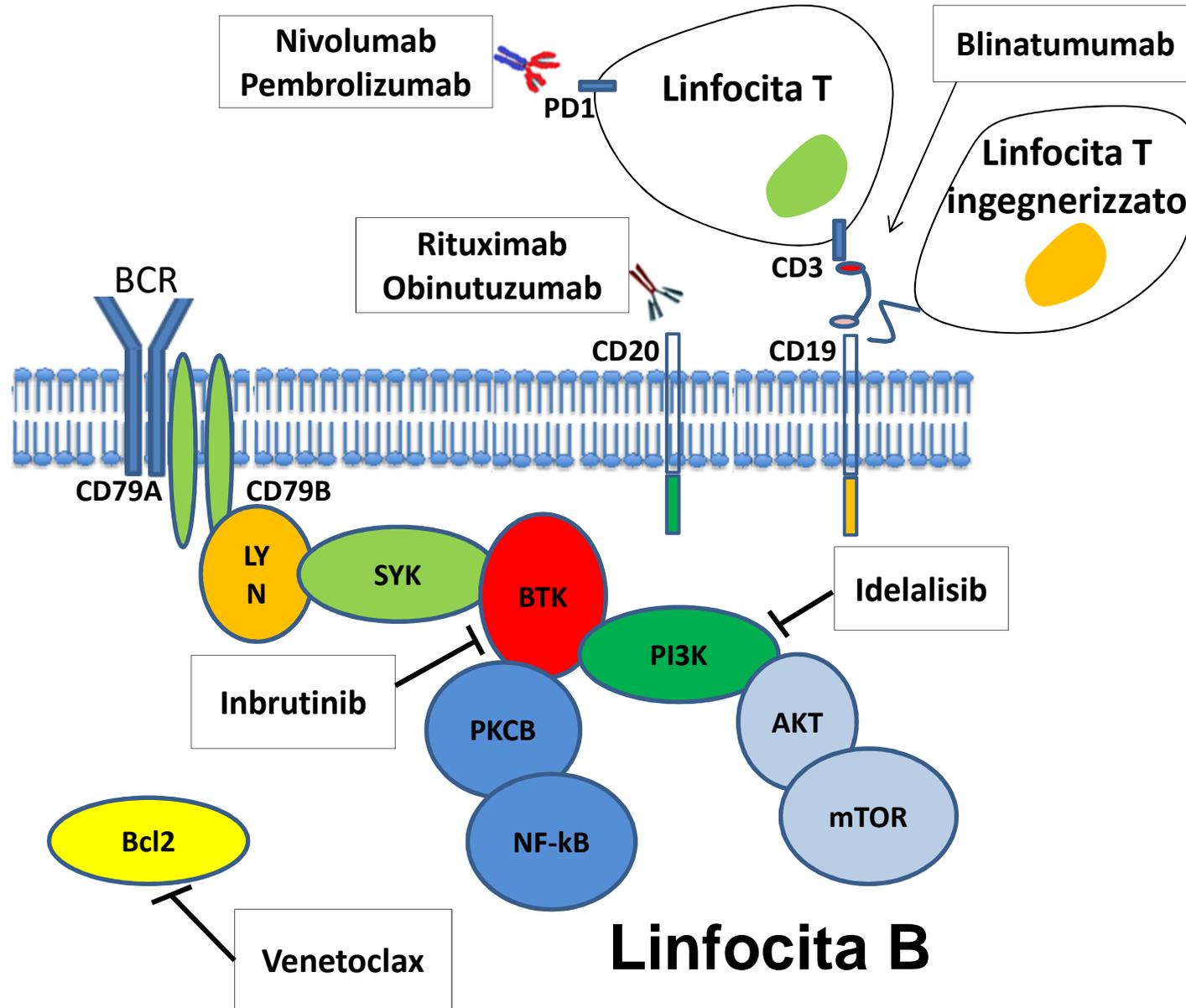
§ **Modello a partire da cui sono stati sviluppate le strategie terapeutiche successivamente applicate anche agli altri tumori:**

- chemioterapia
- anticorpi monoclonali
- farmaci «a bersaglio molecolare»

§ **Modello sperimentale che ha permesso di comprendere meccanismi fondamentali dello sviluppo dei tumori**

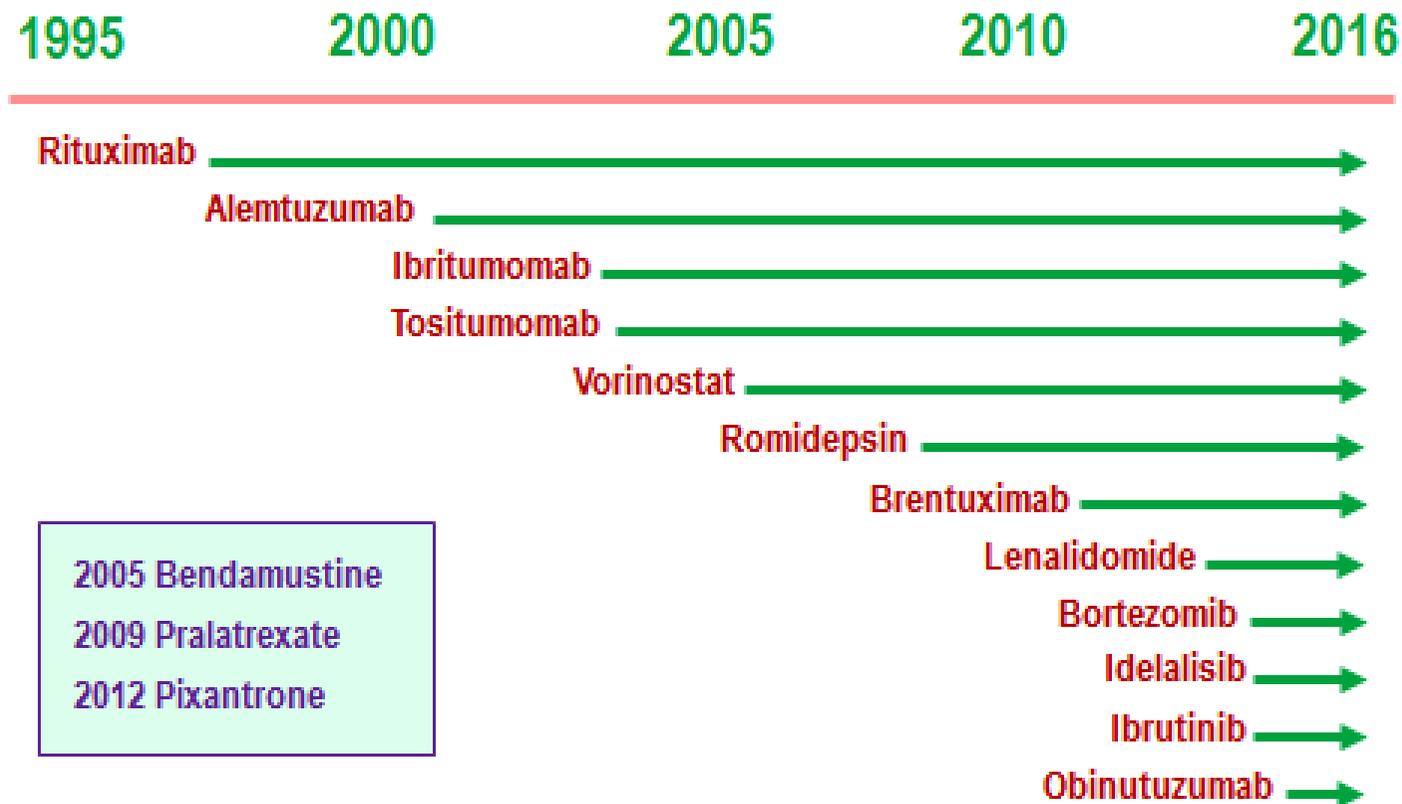
- Alterazioni cromosomiche e attivazione di «oncogeni»
- «profili di espressione genica» e nuove classificazioni dei tumori

# Tanti farmaci con azione innovativa



# Farmaci registrati in Europa/USA per i linfomi

## Lymphoma drugs registered by EMA/FDA

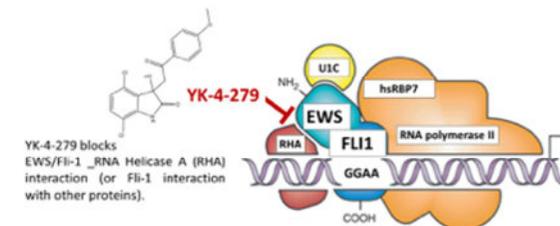
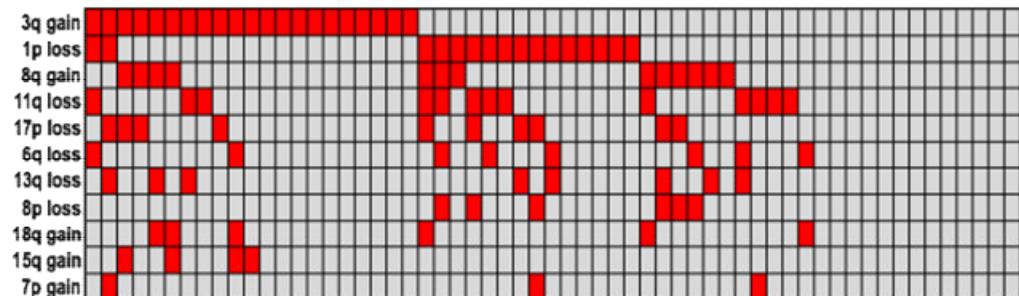


# DUE AREE DI RICERCA IN LABORATORIO

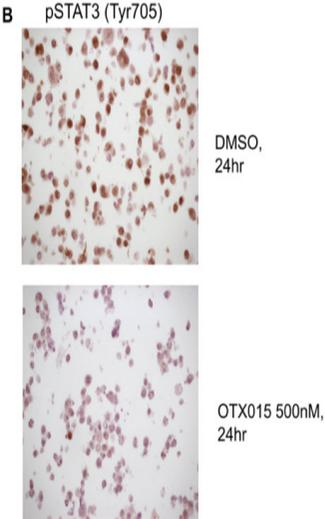
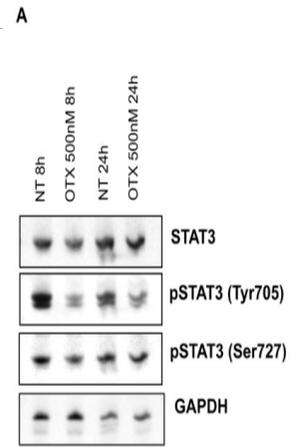
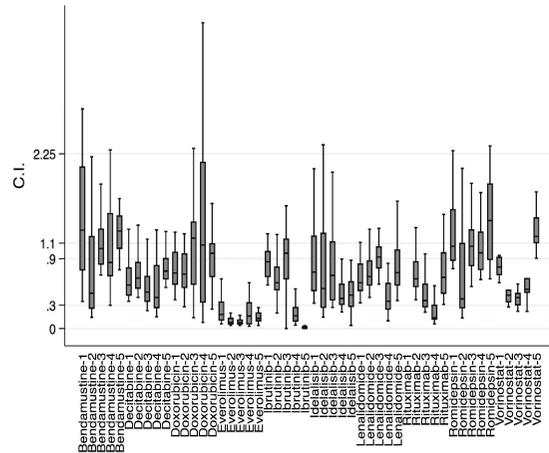
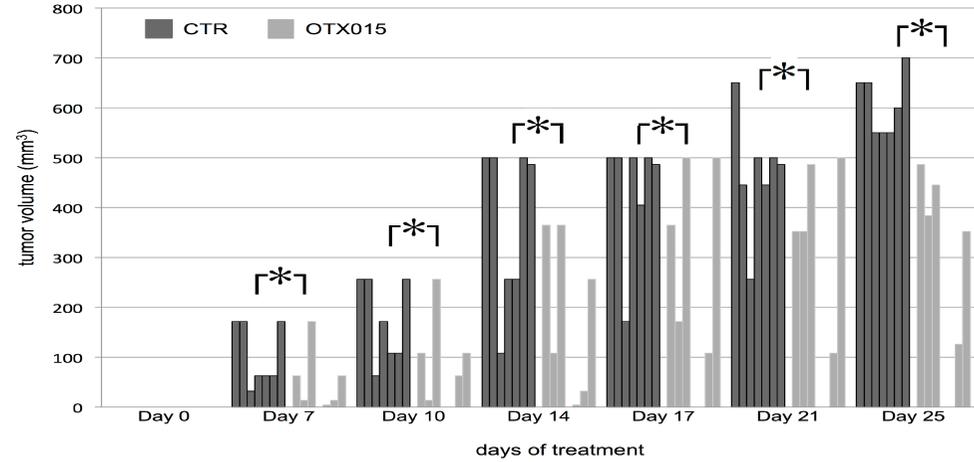
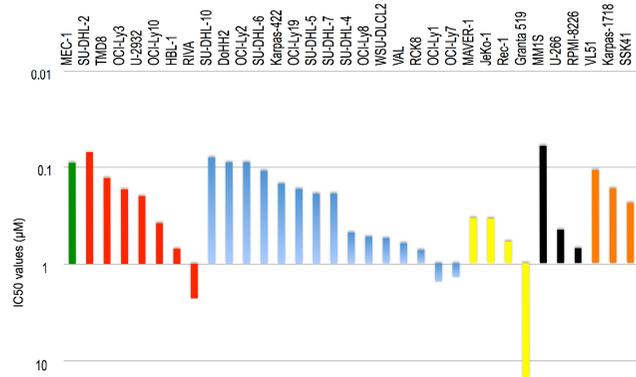
## § Identificazione di alterazioni genetiche o epigenetiche in linfomi

- Come bersagli terapeutici
- Come strumenti per predire la prognosi o la risposta alle terapie

## § Sviluppo di nuovi farmaci

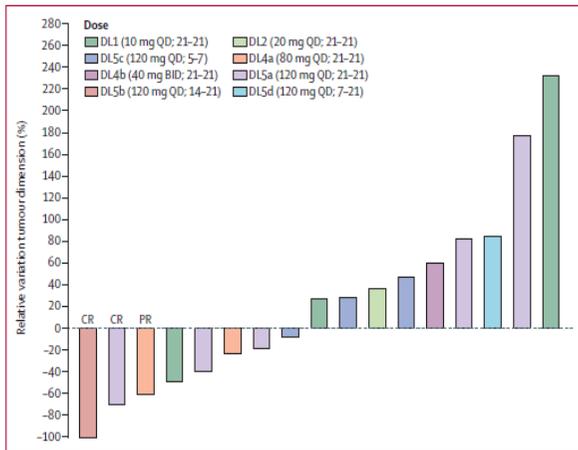
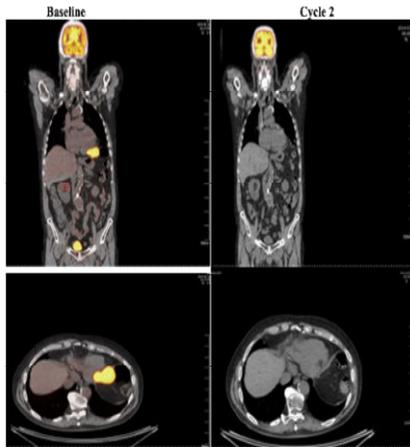


# NUOVO FARMACO SVILUPPATO ALLO IOSI



Boi, Gaudio, Bonetti et al, Clin Cancer Res 2015

# NUOVO FARMACO TESTATO ALLO IOSI

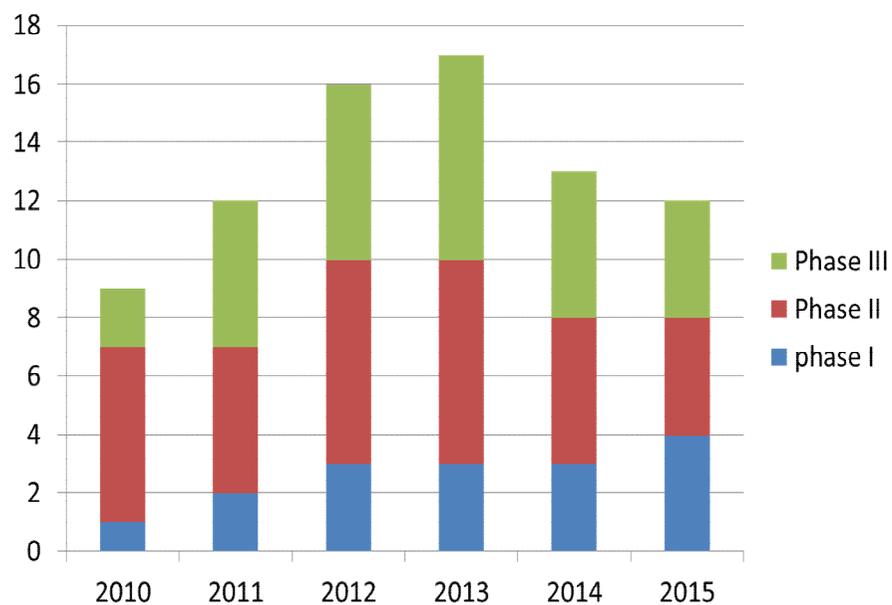


Amorim, Stathis et al.  
Lancet Haematology 2016

§ nuovo farmaco che modifica l'espressione di alcuni geni testato allo IOSI

§ Attivo in pazienti con uno specifico tipo di linfoma che non rispondeva ad altre cure

# IN PRIMA LINEA NELLA RICERCA CLINICA NEL CAMPO DEI LINFOMI

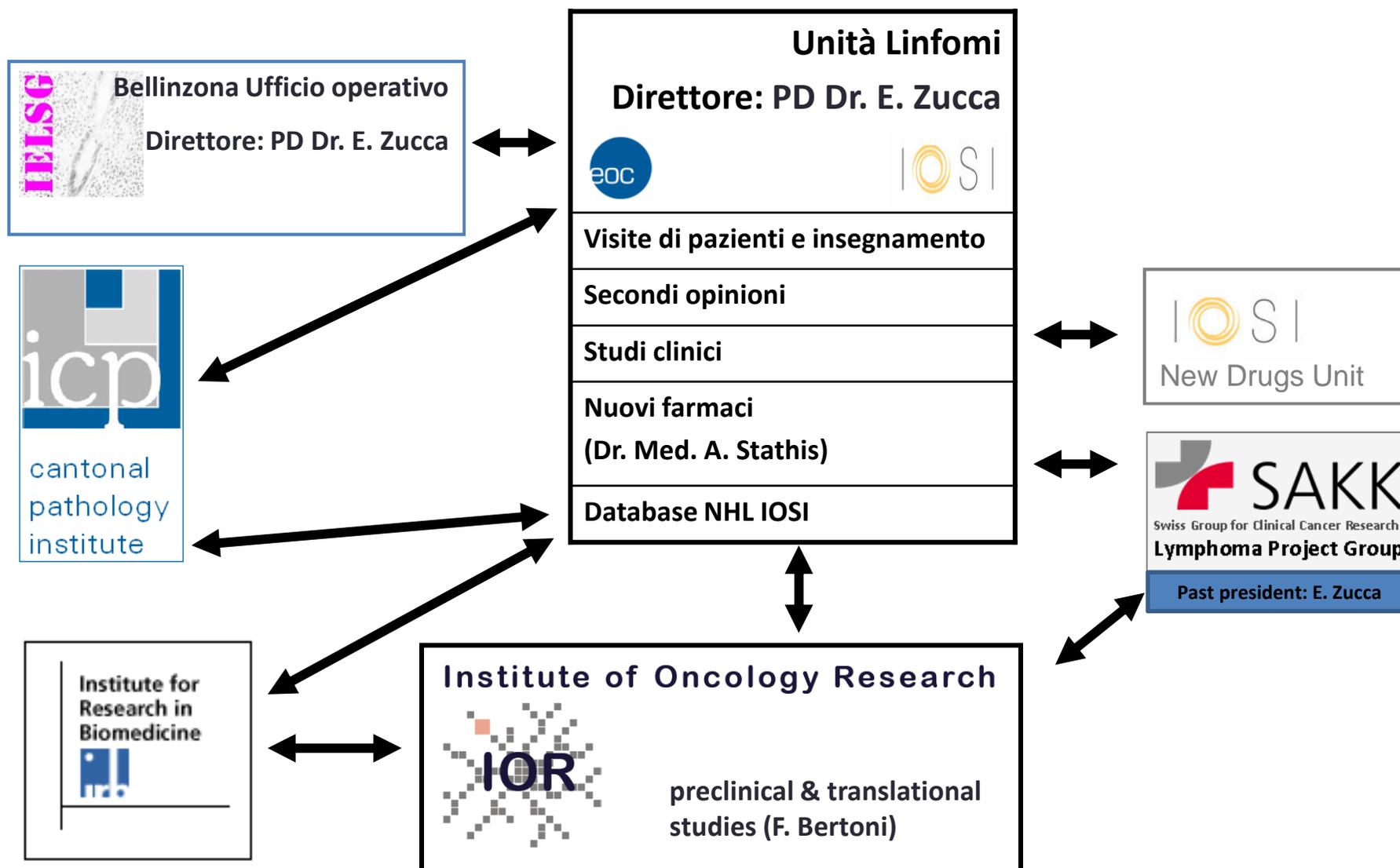


Numero studi clinici sui linfomi allo IOSI

§ Attraverso la partecipazione a studi clinici con nuovi farmaci o nuove combinazioni di terapie

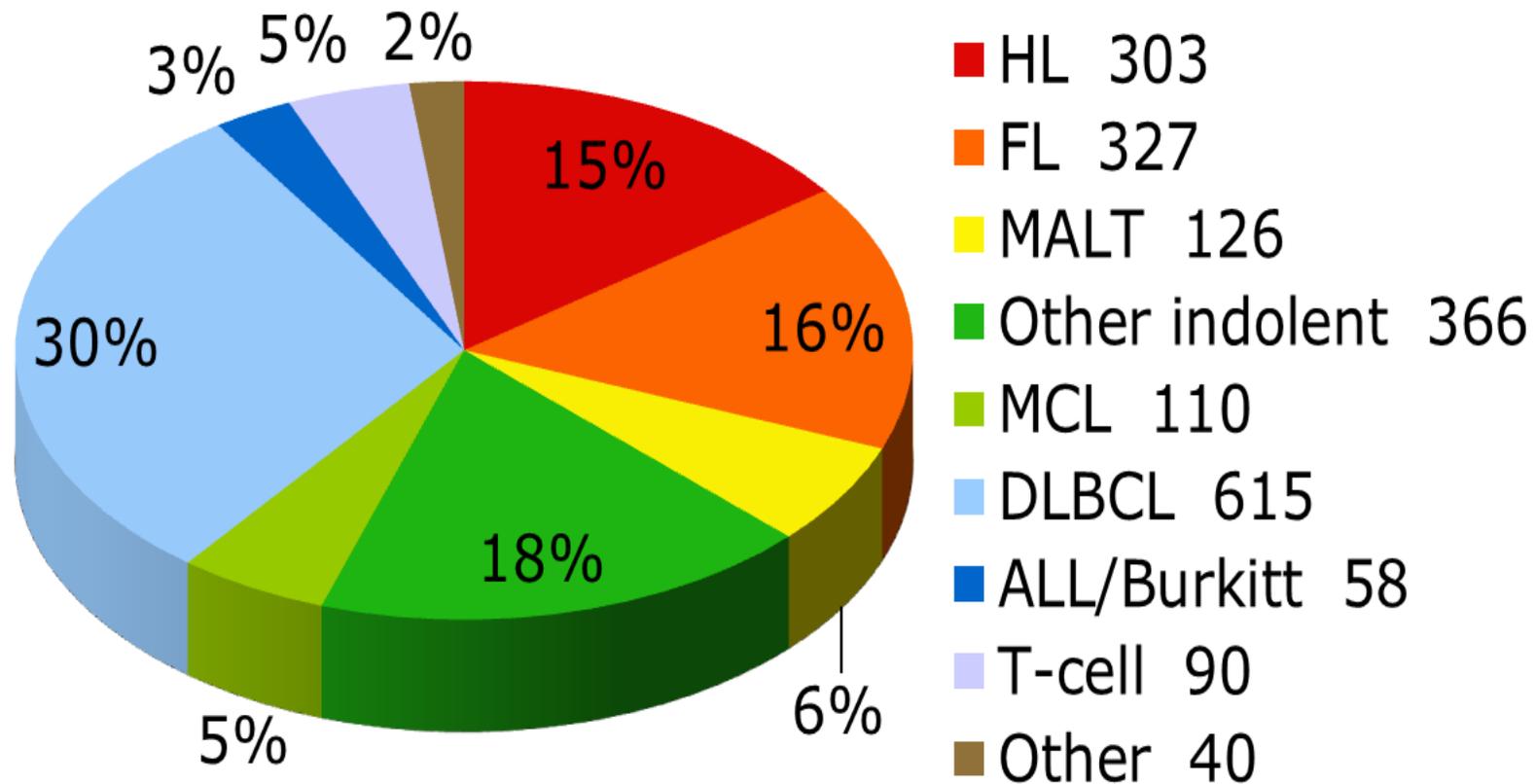
§ Tutti i protocolli sono approvati dal Comitato Etico cantonale

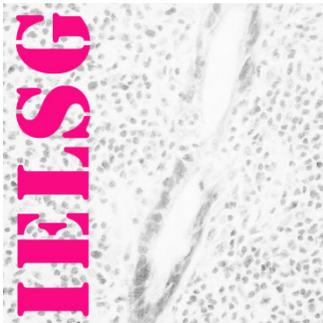
# UNITÀ LINFOMI: IL NETWORK



# DATABASE LINFOMI 1980-2014

[~2500 pazienti, Follow-up mediano di ~10 anni]





# GRUPPO PER LO STUDIO DEI LINFOMI EXTRANODALI

- § circa 300 istituti dai 5 continenti
- § 36 studi clinici completati e diversi studi attualmente attivi con la partecipazione di circa 7000 pazienti
- § ufficio operativo presso lo IOSI (Bellinzona) coordina le attività (*Clinical Trial Unit*)

# CONGRESSO INTERNAZIONALE LINFOMI

- Il più importante congresso mondiale per i linfomi
- Si svolge a Lugano dal 1981
- Nel 2015, più di 3000 partecipanti da tutto il mondo
- Il congresso riunisce per una settimana i massimi esperti nella biologia, diagnosi e cura dei linfomi



Comitato organizzativo locale: F. Cavalli, M. Ghielmini, E. Zucca, F. Bertoni, A. Moccia, D. Rossi, A. Stathis, G. Stüssi