

I LINFOMI

I linfomi sono tumori che originano dalle cellule linfocitarie (linfociti B e linfociti T) dell'organismo. Queste cellule si trovano in diverse parti del corpo: nel sangue, nei linfonodi, nel tessuto linfatico e nel midollo osseo che le produce; dal punto di vista funzionale sono cellule molto diverse e rivestono un ruolo di primo piano nelle difese immunitarie.

I linfomi si distinguono in due principali famiglie: **linfomi Non Hodgkin (LNH)**, comprendenti almeno 50 sottotipi estremamente eterogenei tra loro per caratteristiche biologiche, genetiche e cliniche; e **linfomi di Hodgkin (LH)**, suddivisi in 4 sottotipi.

CAUSE

L'eziologia dei linfomi non è completamente nota, sebbene vengano chiamati in causa diversi fattori interni ed esterni, come la predisposizione familiare o l'esposizione a vari inquinanti ambientali. Tuttavia è certo che, indipendentemente dal meccanismo preciso, nelle cellule linfocitarie si attiva un processo di crescita incontrollata che porta alla formazione di linfociti anomali.

L'accumulo di queste cellule nei linfonodi dà origine ai linfomi.

EPIDEMIOLOGIA

I linfomi rappresentano circa il 55,6% di tutti i tumori del sangue nei Paesi occidentali, con un'incidenza di circa 20 nuovi casi ogni 100mila abitanti all'anno. Colpiscono prevalentemente adulti e anziani e, in Italia, costituiscono il 3% di tutti i tumori. I linfomi non Hodgkin sono il 5° tumore più frequente, e si stima che entro il 2030 potrebbero diventare le neoplasie ematologiche più diffuse a livello mondiale, poiché la loro incidenza è costantemente aumentata negli ultimi 20 anni.

Secondo il rapporto AIRTUM 2024, in Italia si registrano circa 13.271 nuovi casi di linfomi non Hodgkin ogni anno, con una frequenza maggiore dopo i 60-70 anni. I nuovi casi di linfoma di Hodgkin sono circa 2.218, con un picco nei giovani adulti (20-30 anni) e un secondo picco dopo i 60 anni.

TIPOLOGIA E PROGnosi

I linfomi non Hodgkin (LNH) comprendono oltre 50 forme differenti e vengono classificati secondo diversi criteri: in base all'origine cellulare (derivazione da linfociti B – la maggior parte dei casi – o da linfociti T/NK), alla localizzazione (forme nodali o extranodali), agli aspetti morfologici e molecolari (inclusi caratteri citogenetici e profili genetici), e al grado di maturità cellulare (cellule mature o immature). La classificazione più utilizzata a livello internazionale è quella dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO), che integra queste informazioni cliniche, morfologiche, immunofenotipiche e genetiche per definire con precisione le differenti entità di LNH.

Oltre a queste modalità di classificazione, una delle distinzioni principali riguarda il comportamento clinico della malattia, che suddivide i LNH in due gruppi principali:

- **Indolenti:** presentano un comportamento poco aggressivo; le cellule si moltiplicano lentamente e i pazienti possono convivere con la malattia per molti anni. I linfomi indolenti rappresentano circa il 45% dei casi di LNH.
- **Aggressivi:** si caratterizzano per una maggiore aggressività; le cellule tumorali proliferano rapidamente e, se non trattate, la malattia può risultare fatale in tempi brevi. Nonostante la maggiore aggressività, questi linfomi rispondono bene ai trattamenti e oggi più della metà dei pazienti può ottenere la guarigione.

DIAGNOSI, CLASSIFICAZIONE E TERAPIA

L'aumento di volume di un linfonodo, superficiale o profondo, rappresenta un segno caratteristico delle malattie linfoproliferative; questo può essere isolato oppure manifestarsi insieme a sintomi generali aspecifici come febbre, sudorazione notturna e prurito. La diagnosi definitiva si basa

sulla biopsia del linfonodo coinvolto e sulla successiva caratterizzazione istologica. Dopo la conferma diagnostica, si procede con la stadiazione della malattia, che prevede l'esecuzione di esami di laboratorio (analisi ematochimiche), metodiche di imaging (TAC, PET, ecografia, radiografia) e, se necessario, indagini endoscopiche, con l'obiettivo di definire l'estensione della patologia e lo stadio, indispensabili per valutare la prognosi e impostare la strategia terapeutica più appropriata.

Le opzioni terapeutiche per i linfomi non Hodgkin variano notevolmente in base al sottotipo istologico e alle caratteristiche cliniche della malattia. In generale, la terapia consiste nell'impiego di protocolli polichemioterapici spesso associati, specialmente nelle forme a cellule B, a terapie biologiche basate su anticorpi monoclonali diretti contro specifici antigeni presenti sulle cellule linfomatose, consentendo così una distruzione selettiva delle cellule tumorali. Questi approcci terapeutici permettono una guarigione definitiva in una quota significativa dei linfomi aggressivi e un controllo prolungato della malattia negli indolenti, come il linfoma follicolare. Negli ultimi anni si sono aggiunte nuove strategie, quali gli anticorpi bispecifici e le CAR-T, che hanno ulteriormente ampliato le opportunità di trattamento, in particolare per le forme refrattarie o recidivanti.

LINFOMA DIFFUSO A GRANDI CELLULE B (DLBCL) E LINFOMA FOLLICOLARE

Il **linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL)** è il sottotipo più comune tra i linfomi non Hodgkin (LNH). Si tratta di una neoplasia a rapido accrescimento (alto grado) e di comportamento aggressivo. Il nome deriva dal fatto che origina da linfociti B anomali, caratterizzati da dimensioni maggiori rispetto alle cellule B sane e da una disposizione "diffusa" (non a grappolo) osservabile al microscopio. Clinicamente, il DLBCL si presenta tipicamente con noduli linfonodali indolori, localizzati in varie sedi (collo, ascelle, inguine, addome) e a rapida crescita nell'arco di poche settimane; può inoltre coinvolgere organi extralinfatici come polmoni, milza, fegato e midollo osseo. Si stimano circa 150.000 nuovi casi all'anno a livello globale, e circa 4.400 nuovi casi annuali in Italia.

Il **linfoma follicolare (LF)** rappresenta il sottotipo più frequente tra i LNH indolenti (a crescita lenta) a cellule B. Il *Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI)* è uno strumento prognostico ampiamente utilizzato nella pratica clinica per stratificare i pazienti con linfoma follicolare in base al rischio. Il FLIPI si basa su vari fattori clinici e laboratoristici e assegna ai pazienti uno score che li colloca in gruppi di rischio. Questo score viene utilizzato per stimare la probabilità di sopravvivenza a lungo termine e per guidare le decisioni terapeutiche.

I pazienti con linfoma follicolare recidivato o refrattario a più linee terapeutiche costituiscono una popolazione con alto bisogno clinico insoddisfatto (*unmet need*), per la quale sono necessari trattamenti innovativi con meccanismi d'azione differenti e potenzialmente curativi. In questo contesto, gli anticorpi bispecifici, come epcoritamab (diretto contro gli antigeni CD3 e CD20), rappresentano una delle immunoterapie più promettenti per il LF: questi farmaci sono in grado di legare contemporaneamente le cellule tumorali e le cellule T, potenziando la citotossicità immunomediata.

Fonti

- AIRTUM 2024
- LymphomaAction. High-grade non-Hodgkin lymphoma book. 2024. Disponibile in: <https://lymphoma-action.org.uk/sites/default/files/media/documents/2024-07/High-grade%2520non-Hodgkin%2520lymphoma%2520book.pdf> Ultimo accesso Febbraio 2026
- Lymphoma Action. Diffuse large B-cell lymphoma. 2025. <https://lymphoma-action.org.uk/information-support/types-lymphoma/non-hodgkin-lymphoma/diffuse-large-b-cell-lymphoma> Ultimo accesso Febbraio 2026
- Freedman A, Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2020 update on diagnosis and management. *Am J Hematol.* 2020 Mar;95(3):316-327. Doi: 10.1002/ajh.25696
- Merryman R, et al. Advancements in the Management of Follicular Lymphoma: A comprehensive Review. *Turk J Haematol.* 2024; 41(2):69-82. Doi: 10.4274/tjh.golmas.2024.2024.0015.
- Solal-Céligny P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood.* 2024; 104(5): 1258-65. Doi: 10.1182/blood-2003-12-4434.
- Salles G, et al. A retrospective cohort study of treatment outcomes of adult patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (RECORD-FL). *Hemasphere.* 2022; 6(7): e745. Doi: 1097/H59.0000000000000745.
- Falchi L, et al. Bispecific antibodies for the treatment of B-cell lymphoma: promises, unknowns, and opportunities. *Blood.* 2023; 141(%): 467-480. Doi: 10.1182/blood.2021011994.