

# I LINFOMI NON-HODGKIN AGGRESSIVI DELL'ANZIANO: PROGNOSI E TERAPIA

*Sante Tura*

*Istituto di Ematologia e Oncologia Medica "Seràgnoli", Università di Bologna*

Grazie al progressivo miglioramento dei presidi diagnostico-stadiativi ed a causa del costante aumento di incidenza della patologia linfomatosa in generale e negli individui di età superiore ai 60 anni in particolare, i linfomi non-Hodgkin dell'anziano occupano oggi un posto di sempre maggior rilievo in campo oncoematologico. Ciò è soprattutto vero per le forme aggressive, per le quali tanto la prognosi *quoad vitam* quanto le strategie terapeutiche devono quotidianamente essere investigate in pazienti ancora in buone condizioni fisiche, ma per i quali l'età di per se è stata identificata come fattore prognostico sfavorevole. Quest'ultima considerazione può essere spiegata compiutamente solo tenendo conto di alcune variabili che spesso sfuggono al processo decisionale relativo a questi pazienti: la possibilità di una maggior tossicità legata al trattamento e quella di una biologia della malattia in qualche modo più aggressiva. Fino ad un recente passato ne è derivata una sostanziale riluttanza a stadiare completamente, quando non addirittura a completarne l'iter diagnostico, ed a trattare con intento curativo cospicue coorti di pazienti ultrasessantenni.

Durante il corso degli ultimi 15 anni si è assistito da un lato all'evolversi di un trend sempre meno caratterizzato dall'atteggiamento mentale paziente anziano-trattamento palliativo da parte del medico e dall'altro dal conseguimento di risultati via via sempre più incoraggianti sia in termini di ottenimento della remissione completa che di incremento della sopravvivenza libera da malattia a 5 anni.

E' evidente che, prima ancora di addentrarsi in una disamina sul come trattare il paziente anziano portatore di linfoma aggressivo, non si possa prescindere dall'identificarlo correttamente.

## Quali sono i pazienti anziani portatori di linfoma ?

In termini di co-morbilità e di raffronto fra età biologica ed età anagrafica, esistono dati in supporto del fatto che l'aspettativa di vita per i pazienti anziani, a fronte di una certa frequenza di malattie associate all'età, resta piuttosto alta, essendo pari a circa 15 anni per i settantenni, ad 8 anni per gli ottantenni ed a 5 anni per i novantenni. Ne consegue che, nel caso specifico dei linfomi aggressivi, un approccio terapeutico a carattere potenzialmente curativo dovrebbe essere visto come adeguato nella maggior parte dei casi. In questo senso, ovviamente, un'attenta e possibilmente standardizzata valutazione dell'età biologica attraverso l'impiego di scale specifiche (per esempio: RDRS2 di Linn, SPMSQ di Pfeiffer, ADLA di Katz) dovrebbe essere perseguita vigorosamente, invece di continuare a basarsi empiricamente sulla più immediata ma pur sempre meno indicativa età anagrafica.

In termini farmacocinetici, va ricordato che il fisiologico processo di invecchiamento si associa ad alterazioni significative della distribuzione del grasso corporeo e dell'acqua, nonché del più o meno accentuato peggioramento della funzione epatica e renale. Nel caso

specifico dei pazienti anziani con linfoma aggressivo poi, bisogna tenere conto dell'aumentata tossicità da farmaci (per esempio cardiotoxicità da antracicline, tossicità polmonare da bleomicina ed ematologica da adriamicina, metotrexate, etoposide e vinblastina, nonché la maggior severità dei processi mucosici); in aggiunta, il rischio di reazioni avverse a farmaci può aumentare fino a 7 volte, per lo più per mancanza di specifiche informazioni relative alla compatibilità farmaco-paziente, piuttosto che per problemi legati alla collaborazione del paziente stesso.

In termini psicosociali, le relazioni familiari ed una sostanziale integrazione del paziente anziano nel contesto sociale influenzano sempre e comunque la possibilità di trattarlo nella maniera più consona ed adeguata. Nello stesso tempo, va da sé, che la lucidità ed il livello culturale del paziente giocano a loro volta un ruolo determinante sul potenziale livello di collaborazione.

Quanto al rapporto medico-paziente in termini di attitudine reciproca, con tutto il fardello di considerazioni legate talora al pregiudizio e talora alla realtà, si osserva non di rado che il paziente anziano tende ad essere privato di qualsiasi trattamento di potenziale successo nonostante una sostanziale assenza di controindicazioni maggiori. Più spesso, peraltro, questo paziente viene sottotrattato e meno spesso riferito ad un centro specializzato o curato con un approccio multidisciplinare rispetto ai pazienti più giovani.

### Possono essere trattati come i pazienti più giovani ?

Quando e dove, in passato, si è ritenuto di potere o di dovere trattare i pazienti anziani con linfoma aggressivo, l'età senile è stata fissata più spesso oltre i 60 anni e logicamente, prima di sperimentare approcci polichemioterapici per così dire *ad hoc*, si è tentato di curare i malati con le stesse armi in uso per i pazienti al di sotto di quell'età.

Risultati contraddittori sono stati ottenuti quando si consideri la percentuale di casi in cui si è riusciti ad indurre la remissione completa. Se da un lato, infatti, schemi come CHOP ed alcuni CHOP-like si rivelavano statisticamente più efficaci nei pazienti giovani che negli anziani, utilizzando protocolli di polichemioterapia di terza generazione quali il CAP/BOP od il MACOP-B tali differenze scemavano. Ancora più evidente era la scarsità di rilevanza del fattore età quando si procedeva alla valutazione della sopravvivenza libera da malattia, in quanto solo alcuni protocolli CHOP-like evidenziavano differenze a vantaggio della coorte di pazienti più giovani. Al contrario però, in termini di sopravvivenza globale, tutti i protocolli di polichemioterapia mostravano chiari vantaggi per i pazienti più giovani, come del resto poteva essere facilmente prevedibile a prescindere dal più o meno evidente successo iniziale del trattamento.

A questo punto si rese necessario analizzare più minuziosamente un parametro che, se da un lato interessa qualunque coorte di pazienti, per quelli anziani diventa imprescindibile ai fini di un completo inquadramento nosografico della malattia e di ogni suo potenziale tipo di terapia: la mortalità correlata al trattamento. Se Armitage già nel 1984 poteva sottolineare in tutta la sua evidenza tale problema, quantificandolo in un 30% dei casi trattati con lo schema CHOP, gli studi che si sono succeduti per circa un decennio hanno dimostrato che, utilizzando i protocolli aggressivi in uso per i pazienti più giovani, anche in condizioni di terapia di supporto ottimale, non si riusciva a ridurre la mortalità trattamento-associata al di sotto del 10%.

Ne è scaturita una intensificazione della ricerca clinica volta a disegnare regimi di chemioterapia efficaci e possibilmente meno tossici al fine di impiegarli esclusivamente per i pazienti anziani con linfoma aggressivo (1-8).

### Cosa ci hanno insegnato i trials randomizzati ?

Gli schemi di polichemioterapia disegnati appositamente per i pazienti anziani con linfoma aggressivo si caratterizzano per due peculiarità fondamentali: l'essere di più breve durata ed il non contenere metotrexate e doxorubicina allo scopo di ridurre incidenza ed intensità di mucositi e cardiomiopatia. Gli schemi concepiti allo scopo di non rinunciare comunque al contributo delle antracicline si sono poi avvalsi a seconda dei casi di mitoxantrone, pirarubicina, aclarubicina od idarubicina.

Negli ultimi 5 anni diversi studi randomizzati sono stati portati avanti con l'intento di identificare modalità terapeutiche alternative ed efficaci. Nel 1994 Kitamura (9) ha paragonato 3 coorti di pazienti ultrasessantacinquenni (in totale 420) trattati rispettivamente con gli schemi THP-COP, LD-CHOP e THP-COPE. Nessuna differenza statisticamente significativa è stata riscontrata in termini di percentuale di remissioni complete, mentre il primo schema si è caratterizzato per una sopravvivenza globale a 3 anni appena significativamente superiore. È seguito lo studio di Sonneveld (10), in cui oggetto della comparazione erano gli schemi CHOP e CNOP. A fronte di differenze statisticamente significative a favore del primo in termini di percentuale di remissioni complete indotte e di sopravvivenza globale a 3 anni, irrilevanti si osservavano le differenze relative alla dose-intensity ed alla sopravvivenza libera da malattia. Nello stesso anno, questa volta su pazienti ultrasessantenni, Meyer (11) dimostrava non esservi alcuna differenza significativa, in termini di remissioni complete, dose-intensity e sopravvivenza libera da progressione a 2 anni, fra i pazienti trattati secondo lo schema CHOP e quelli che ricevevano una sua versione modificata nei dosaggi e somministrata settimanalmente. Bastion (12) e Tirelli (13), ambedue su coorti di pazienti prevalentemente ultrasessantenni, hanno infine confrontato rispettivamente il primo gli schemi CVP e CTVP, il secondo quelli CHOP e VMP. Nel primo caso l'aggiunta della pirarubicina è stata efficace, in termini statistici, sia per ciò che concerne le remissioni complete che in termini di sopravvivenza globale a 5 anni. Nel secondo la significatività statistica in favore dello schema CHOP è stata evidenziata in termini di risposta globale, remissioni complete, sopravvivenza libera da progressione e globale entrambe a 2 anni.

Limitatamente alle forme localizzate in stadio I o II, è doveroso citare gli studi di Vose (14) e di Oguchi (15). Nel primo caso, pazienti ultrasessantenni sono stati trattati alternativamente con lo schema CAP-BOM per 6 cicli, con lo schema CAP-BOM per 3 cicli + radioterapia sulle sedi di malattia, oppure solo con la radioterapia sulle sedi di malattia, con una sopravvivenza libera da malattia a 5 anni pari rispettivamente al 35%, 47% e 10%. Nel secondo studio, peraltro non randomizzato, pazienti ultrasessantacinquenni ricevevano radioterapia sia sulle sedi di malattia (40 Gy) che sulle altre (30 Gy) dopo una polichemioterapia secondo lo schema ACOP o MACOP-B. Questo trattamento aggressivo ha comportato risultati estremamente interessanti: 100% di remissioni complete, con una sopravvivenza globale a 5 anni pari all'82% ed una sopravvivenza libera da malattia a 5 anni pari al 70%.

## I fattori di crescita possono essere d'aiuto ?

Il passo successivo, virtualmente obbligato, è stato quello di verificare se, al di là dei costi, l'impiego dei fattori di crescita emopoietici potesse servire a ridurre la tossicità senza sacrificare l'efficacia dei trattamenti polichemioterapici.

I primi studi randomizzati disegnati in tal senso risalgono al 1994, quando Bertini (16) e Zagonel (17) testarono l'impiego del G-CSF in associazione rispettivamente con gli schemi P-VEBEC e CHVmP/VB. Nel primo caso i pazienti che ricevettero il fattore di crescita ottennero un vantaggio statisticamente significativo in termini di incidenza della neutropenia e di dose intensity, ma non per ciò che riguarda la percentuale di remissioni complete ottenute e la sopravvivenza libera da ricaduta. Nel secondo il vantaggio statistico si concretizzò, oltre che in termini di incidenza della neutropenia, anche in termini di ritardi della chemioterapia e degli episodi infettivi. Nessun vantaggio, al contrario, è stato osservato per quanto concerne le remissioni complete ottenute.

Uno studio più recente (18), non randomizzato, merita infine di essere citato perché Gomez ha deciso di associare al classico schema CHOP il GM-CSF invece del G-CSF. I dati più interessanti emersi sono un 62% di remissioni complete, un 95% relativo alla dose intensity ed un 43% di cicli di chemioterapia durante i quali si è sviluppata una neutropenia febbrile; la mortalità legata al trattamento si è attestata intorno all'8%.

## L'esperienza di Bologna

Il primo tentativo di disegnare un protocollo polichemioterapico *ad hoc* per pazienti anziani con linfoma ad alto grado di aggressività presso l'Istituto Seràgnoli risale ai primi anni '90, con risultati pubblicati nel 1993 (19). Con l'obiettivo di aumentare il tasso di remissioni complete senza per questo perdere in sicurezza e fattibilità, fu messo a punto lo schema VNCOP-B, un regime MACOP-B-like che si caratterizza per la sua minor durata, le dosi ridotte e, soprattutto, per la sostituzione di adramicina e metotrexate rispettivamente con mitoxantrone e VP-16. L'aggiunta in tutti i casi di G-CSF completava lo schema terapeutico predisposto per questo studio pilota. Dei 29 pazienti arruolati presso il nostro istituto, 22 ottennero la remissione completa (76%) e 5 la remissione parziale (17%), con una sopravvivenza libera da ricaduta calcolata a 5 anni pari al 59% (13 pazienti su 22). Ciò ha costituito la base di partenza per allestire uno studio prospettico multicentrico e randomizzato volto a comparare l'efficacia dello schema VNCOP-B immodificato, ma eseguito rispettivamente con o senza l'ausilio del fattore di crescita. Il trial ha coinvolto 12 centri italiani dal marzo 1993 al giugno 1995 ed ha portato all'arruolamento di 149 pazienti valutabili (20).

I 77 pazienti arruolati nel braccio G-CSF e i 72 che non hanno ricevuto il fattore di crescita sono stati stratificati senza il riscontro di sostanziali differenze in termini di: età (pressochè identici range e mediana) e distribuzione per sesso, sintomi sistemici, stadio all'esordio, malattia bulky all'esordio, elevata LDH, performance status, interessamento extranodale, istologia.

Quanto ai risultati clinici, nessuna reale differenza è stata riscontrata in termini di dose-intensity (95% vs 85%) e di ottenimento della remissione completa (60% vs 58%) o parziale (23% vs 22%), mentre altamente significative sotto il profilo statistico sono risultate le differenze in termini di incidenza della neutropenia (23% vs 55%;  $p = 0,00005$ ) e degli episodi infettivi ( $p = 0,004$ ).

Recentemente abbiamo rivisitato l'intera casistica di pazienti trattati con VNCOP-B negli studi da noi coordinati durante il periodo 1992-1997 (21). Si tratta complessivamente di 350 pazienti di età compresa fra 60 ed 87 anni (mediana 69), perfettamente ripartiti fra i due sessi e nei due terzi dei casi senza sintomi sistemici all'esordio. Circa il 40% dei pazienti si era presentato in II ed in IV stadio, mentre il restante 20% era esordito in III stadio. Poco meno di un terzo dei pazienti mostrava almeno una localizzazione "bulky" all'esordio ed altrettanti un incremento patologico della LDH. Un interessamento extranodale è stato osservato in circa il 60% dei pazienti, 18% dei quali con infiltrazione midollare. Da un punto di vista istologico infine, la metà dei casi riguardava linfomi centroblastici, mentre progressivamente meno rappresentati erano nell'ordine gli immunoblastici, gli anaplastici a grandi cellule ed i linfomi a cellule T periferiche.

In termini di risultati clinici, ben l'83% dei pazienti ha ottenuto una remissione completa (58%) o parziale (25%), con una sopravvivenza libera da malattia mediana pari a 36 mesi (range: 9-72). Da notare che il numero delle remissioni complete non differiva sostanzialmente stratificando i pazienti in 3 gruppi secondo l'età: 60-69, 70-79 e >80 anni.

L'analisi statistica univariata ha permesso di identificare nell'esordio "bulky" ( $p<0,02$ ), nel cattivo performance status ( $p<0,01$ ) e nello stadio avanzato ( $p<0,01$ ) fattori prognostici sfavorevoli al conseguimento della remissione completa. Quella multivariata, invece, ha segnalato l'importanza della malattia localizzata, o stadio iniziale ( $p<0,001$ ), e del buon performance status ( $p<0,0002$ ) ai fini dell'ottenimento di una più lunga sopravvivenza, tanto globale quanto libera da ricaduta. Altamente significativa in rapporto con la prognosi dei pazienti si è infine rivelata la loro stratificazione in gruppi secondo i criteri dell' IPI ( $p = 0,001$ ).

Il VNCOP-B è un regime polichemioterapico che consente di ottenere nei pazienti anziani con linfoma aggressivo una percentuale di remissioni complete solo leggermente inferiore rispetto ai pazienti più giovani.

I pazienti che grazie a questo schema ottengono la remissione completa hanno buone probabilità di sopravvivere a lungo termine.

Non vi è a tutt'oggi alcuna evidenza di tossicità severa o permanente ad esso associata.

Più in generale, l'uso di trattamenti disegnati "su misura" per i pazienti anziani, sia attraverso modifiche posologiche e farmacologiche che l'impiego di fattori di crescita emopoietici, permette di ottimizzare l'approccio terapeutico e di ottenere una remissione completa in più della metà dei pazienti trattati, con prospettiva di guarirne oltre un terzo.

### *Bibliografia*

1. Grogan L et al. Comparable prognostic factors and survival in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with standard-dose adriamycin-based regimens. *Ann Oncol* 5: 47, 1994.
2. O'Connell MJ et al. Initial chemotherapy doses for elderly patients with malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 4: 1418, 1986.
3. Sonneveld P et al. Full-dose chemotherapy in elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma. A feasibility study using a mitoxantrone-containing regimen. *Br J Cancer* 62: 105, 1990.

4. Tirelli U et al. A prospective study of a new combination chemotherapy regimen in patients older than 70 years with unfavorable non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 10: 228, 1992.
5. O'Reilly SE et al. Low-dose ACOP-B and VABE. Weekly chemotherapy for elderly patients with advanced-stage diffuse large-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 9: 741, 1991.
6. Tirelli U et al. Non-Hodgkin's lymphoma in the elderly: prospective studies with specifically devised chemotherapy regimens in 66 patients. *Eur J Cancer Clin Oncol* 23: 535, 1987.
7. McMaster ML et al. A brief-duration combination chemotherapy for elderly patients with poor-prognosis non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 67: 1487, 1991.
8. Martelli M et al. a prospective study of a new weekly chemotherapy regimen for elderly aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 11: 2362, 1993.
9. Kitamura K et al. Improved survival with THP-COP compared to CHOP for non-Hodgkin's lymphoma in the elderly: a Japanese cooperative study. *Blood* 84: 164a, 1994.
10. Sonneveld P et al. Comparison of doxorubicin and mitoxantrone in the treatment of elderly patients with advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma using CHOP versus CNOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 13: 2530, 1995.
11. Meyer RM et al. Randomized phase II comparison of standard CHOP with weekly CHOP in elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 13: 2386, 1995.
12. Bastion Y et al. Elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: disease presentation, response to treatment, and survival-a Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Study on 453 patients older than 69 years. *J Clin Oncol* 15: 2945, 1997.
13. Tirelli U et al. CHOP is the standard regimen in patients  $\geq 70$  years of age with intermediate-grade and high-grade non-Hodgkin's lymphoma: results of a randomized study of the European Organization for research and treatment of cancer lymphoma cooperative study group. *J Clin Oncol* 16: 27, 1998.
14. Vose J et al. Elderly patients with localized diffuse large non-Hodgkin's lymphoma (NHL): improved results with initial chemotherapy. *Blood* 84: 1519, 1994.
15. Oguchi O et al. Non Hodgkin's lymphoma (stage I-II) of the elderly: usefulness of local and regional irradiation or reduced dose chemotherapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 37: 87, 1997.
16. Bertini M et al. P-VEBEC: a new 8-weekly schedule with or without rG-CSF for elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Ann Oncol* 5; 895, 1994.
17. Zagonel V et al. Cost-benefit of granulocyte colony-stimulating factor administration in older patients with non-Hodgkin's lymphoma treated with combination chemotherapy. *Ann Oncol* 5; 127, 1994.
18. Gomez H et al. Elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with CHOP chemotherapy plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor:

- identification of two age subgroups with differing hematologic toxicity. *J Clin Oncol* 16; 2352, 1998.
19. Zinzani PL et al. VNCOP-B regimen in the treatment of high-grade non-Hodgkin's lymphoma in the elderly *Haematologica* 78: 378, 1993.
  20. Zinzani PL et al. Randomized trial with or without granulocyte colony-stimulating factor as adjunct to induction VNCOP-B treatment of elderly high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 89: 3974, 1997.
  21. Zinzani PL et al. Elderly aggressive-histology non-Hodgkin's lymphoma: first-line VNCOP-B regimen experience on 350 patients. *Blood* 94: 33, 1999.