



**SAPIENZA**  
UNIVERSITÀ DI ROMA

**AZIENDA OSPEDALIERA  
SANT' ANDREA**

FACOLTÀ DI MEDICINA E  
PSICOLOGIA



# CASO CLINICO

Meeting 06.03.2019

Dott.ssa Benedetta Bracci

# Caso clinico

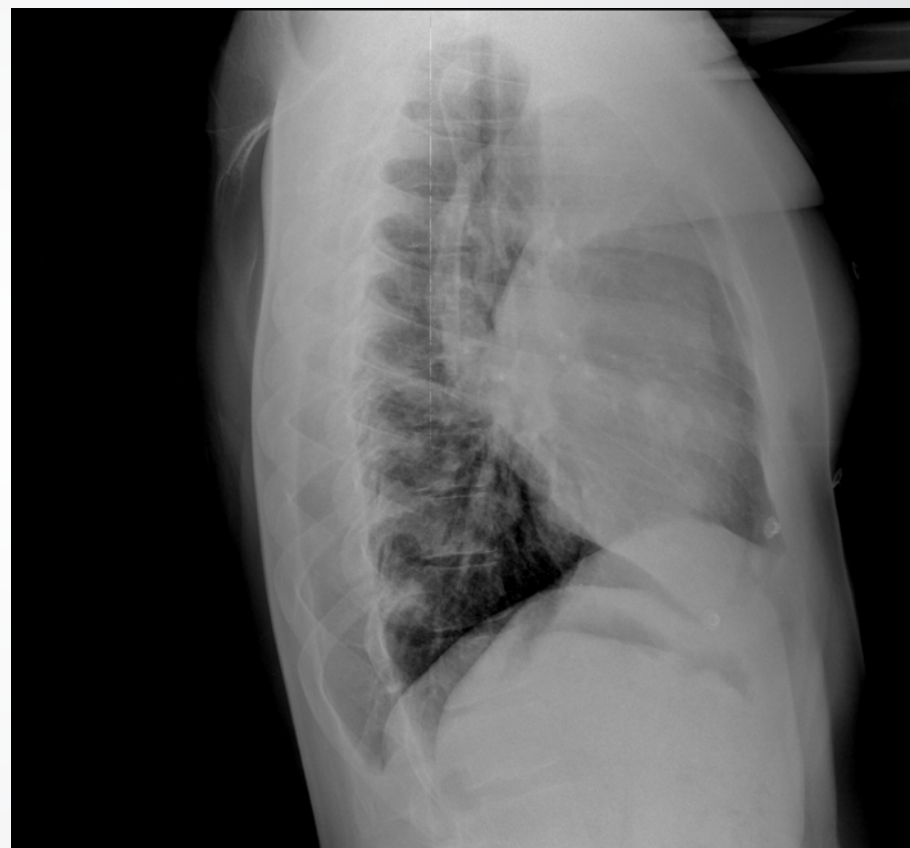
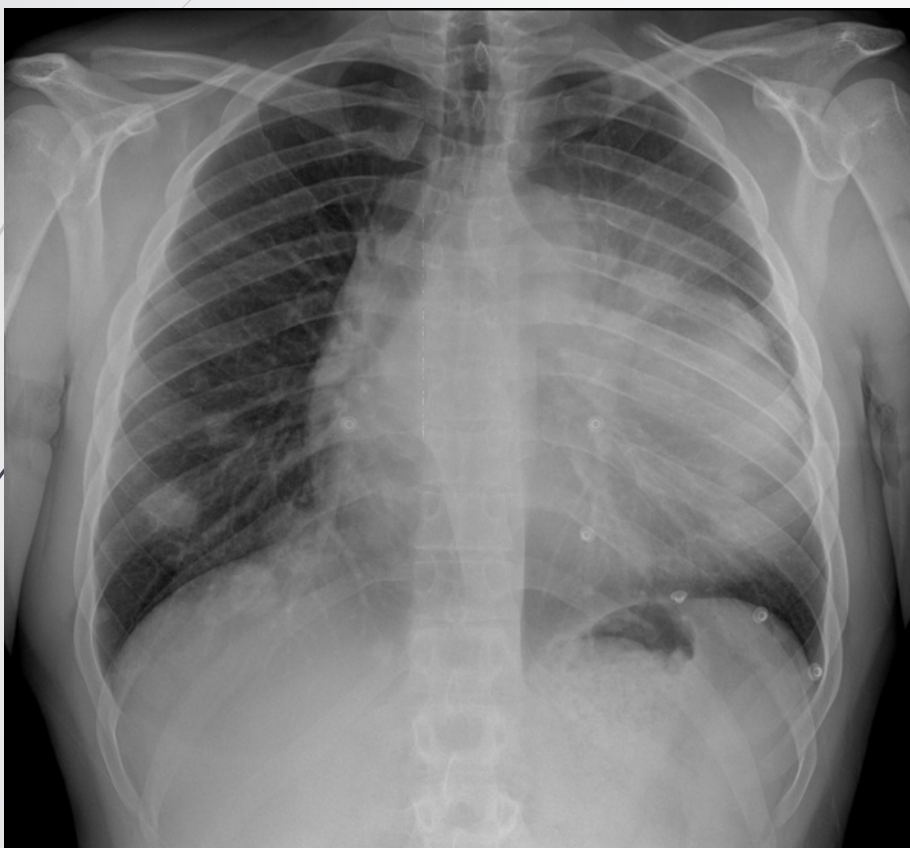
22.12.2018

Ragazzo di 20 anni giunge in PS con

- **Clinica, peggioramento** (esordio 40 gg prima):
  - ✓ Tosse secca
  - ✓ Dispnea
  - ✓ Febbre (fino a 39°)
  - ✓ Dolore toracico (> con insp profonda)
- **Emocromo:** Hb: 11,7 g/dL (↓)  
MCV 83,30 fL (↓)  
WBC 10,7 10<sup>3</sup>/uL  
**VES 39 mm/h** (↑)  
PCR 12,18 mg/dL (↑)  
HBV/HCV neg

# Rx torace in urgenza

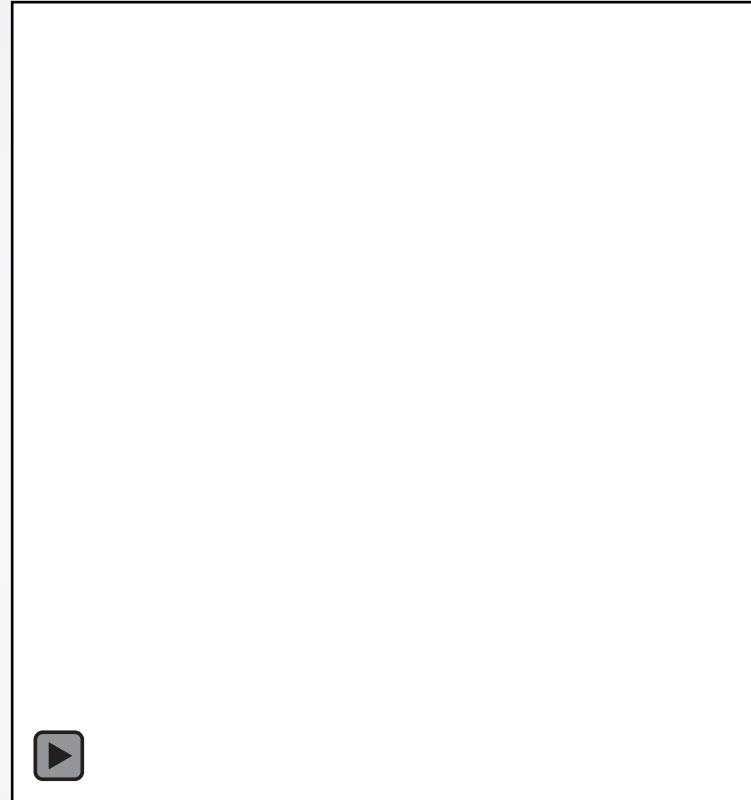
22.12.2018



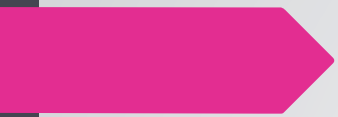
«Netto **slargamento dell'immagine mediastinica** a sinistra con radiopacità che occupa lo spazio retrosternale ed i campi polmonari medio ed inferiore. Controlateralmente si apprezzano nei campi polmonari medio ed inferiore alcune radiopacità grossolane. Il quadro descritto necessita di completamento con esame TC.»

# TC total body

24.12.2018



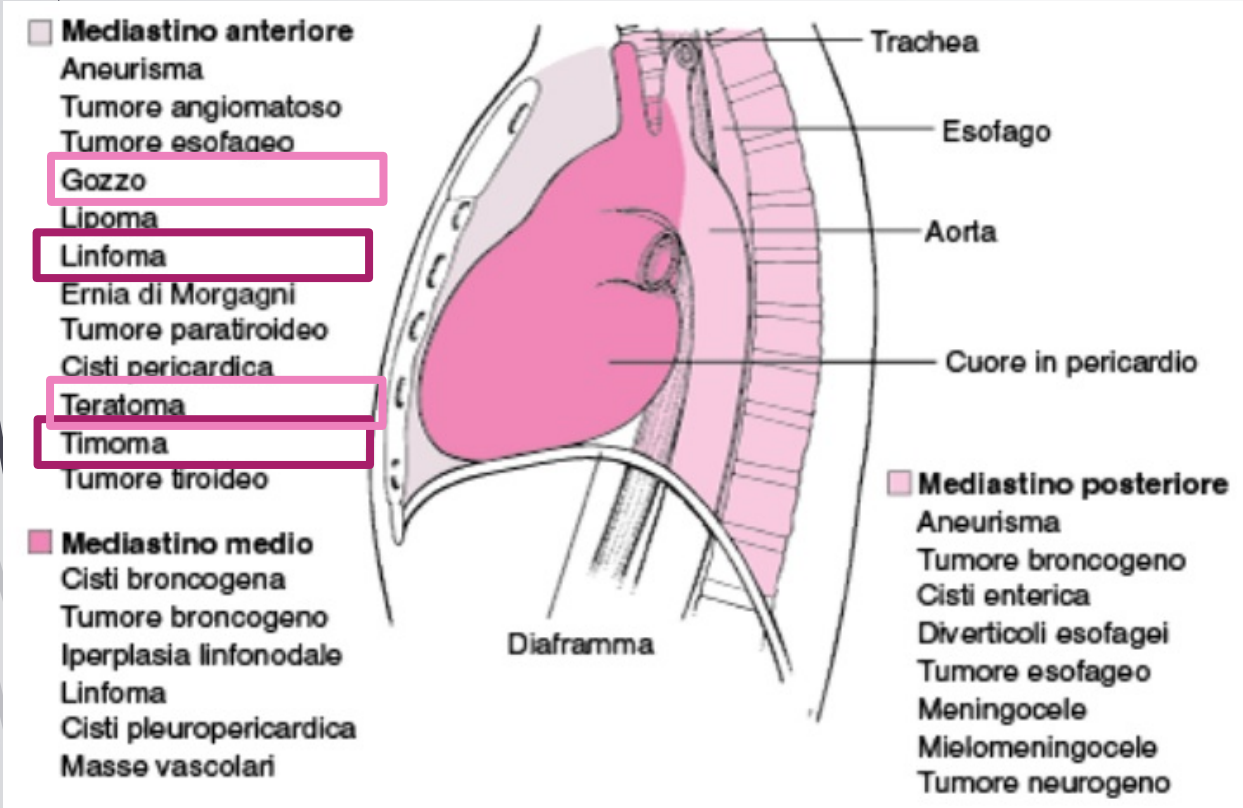
«Presenza di voluminosa **neoformazione mediastinica conglobata** che coinvolge tutte le stazioni mediastiniche, soprattutto il **mediastino antero-superiore** e si estende a colata a livello del tessuto epicardico anteriore sinistro, comprimendo e dislocando marcatamente il parenchima polmonare del lobo linguare; la neoformazione mediastinica presenta un **DT max di 20.4x14.7cm** comprime e disloca i vasi mediastinici senza apparentemente infiltrarli. Sono evidenti **linfadenopatie** non-conglomerate a livello del tessuto adiposo epicardico anteriore sia a destra che a sinistra (27mm). Presenza di **numeroso formazioni nodulari solide** (15 a dx e 2 a sn), la più voluminosa di 41mm del segmento postero-basale del **LID**»





# DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Nell'adulto...



## Le 4 T

- Thymus
- Terrible lymphoma
- Teratoma (germ cells tumor)
- Thyroid



Nel bambino...

<b>Mediastino anteriore</b>	Tiroide ectopica Linfoma Sarcoma Teratoma
-----------------------------	--

# TC total body

24.12.2018

«Conclusioni: Presenza di **voluminosa neoformazione conglobata mediastinica di aspetto bulky** con numerosi **noduli polmonari di natura metastatica**; il quadro è riferibile in ordine di probabilità a microcitoma polmonare, a neoplasia timica o a linfoma a grandi cellule B»

# Biopsia

15.01.2019

## MATERIALE ACCETTATO:

- a) neoformazione mediastinica
- b) definitivo estemporanea 22/19: neoformazione mediastinica

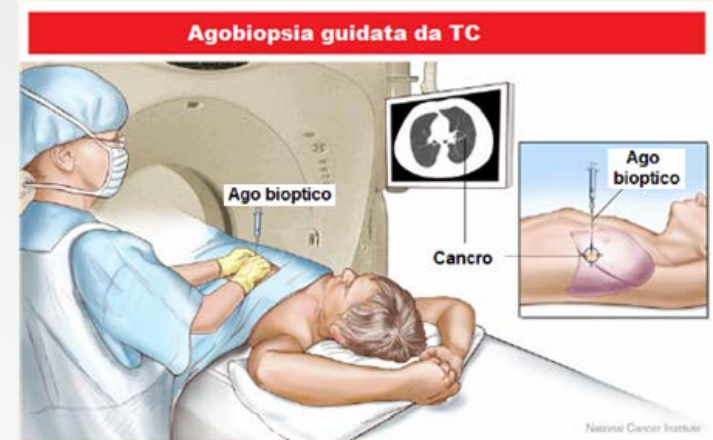
## DESCRIZIONE MACROSCOPICA:

- A) Frammenti multipli di tessuto del diametro in aggregato di 3cm.
  - B) Due frammenti di tessuto del diametro in aggregato di cm 2. (Cfr esame estemporaneo n° E/2019/22)
- Campionamento: 1)B, Definitivo estemporanea 2)B, restante materiale tutto incluso 3)A, tutto incluso.

**DIAGNOSI:** Frammenti di tessuto connettivo-fibroso con **noduli linfoidi CD3+** associati a grandi cellule **CD30+, CD15+, CD20-**.

Si segnala la presenza di alcune grandi cellule CD23+.

Il profilo immunofenotipico è indicativo per una diagnosi di localizzazione di **Hodgkin classico di tipo sclero-nodulare.**

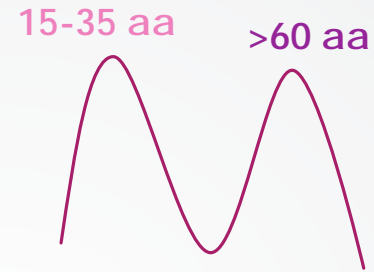




# LINFOMA DI HODGKIN

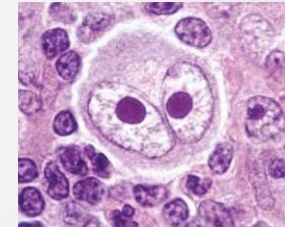
Incidenza bimodale

- 15-35 anni
- Dopo i 60 anni



Due varietà istopatologiche di LH:

- **Linfoma di Hodgkin classico (cHL) (90%)**
  - Immunohistochimica: CD15+ e CD30+  
CD45-
  - Cellula di Reed-Sternberg  
(cellula di Hodgkin o cellula lacunare)
- **Linfoma di Hodgkin a predominanza linfocitaria nodulare (5%)**
  - Immunohistochimica: CD20+ e CD45+  
CD15- e CD30 -
  - Cellule «popcorn»



# LINFOMA DI HODGKIN classico (cL)

4 varianti istologiche:

+ freq.

## Predominio linfocitario

- 5-15%
- prognosi migliore
- in genere no sintomi B

## Sclerosi nodulare

- 40-75%
- Mediastino
- F >
- Pz giovani
- Mts polmonari

## Cellularità mista

- 20-40%
- Prognosi negativa
- presenza di cellule infiammatorie

## Deplezione linfocitaria

- 5-15%
- Prognosi peggiore
- ↓ tutti elementi cellulari

PROGNOSI FAVOREVOLE

PROGNOSI SFAVOREVOLE

# CLINICA

Tumefazione linfonodale palpabile, **non dolente**

Sedi: linfonodi collo (sn+), mediastino (variante sclerosi nodulare ++)

**Sintomi B** (40%): 1. Febbre tumorale



2. Sudorazione notturna



3. Perdita di peso >10% del peso in 6 mesi



+ prurito

# DIAGNOSI

Table 1. Diagnostic work-up in HL

Diagnosis	Lymph node biopsy (or a biopsy from another organ with suspected affection)
Staging and risk stratification	Medical history and physical examination X-ray of the chest Contrast-enhanced CT scan of the neck, chest and abdomen PET Full blood cell count and blood chemistry, ESR HBV, HCV and HIV screening

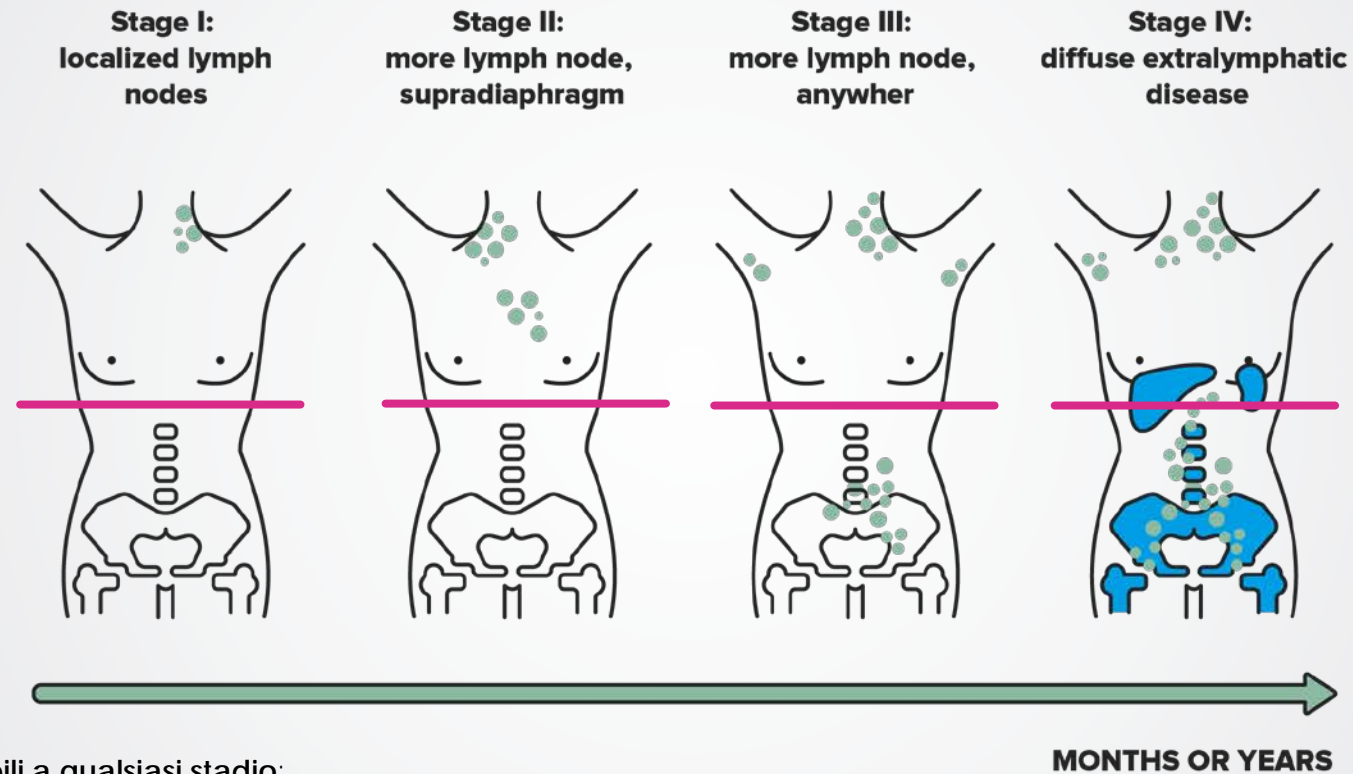
BIOPSIA ESCISSORIALE del linfonodo (WHO)

+

caratterizzazione **IMMUNOISTOCHEMICA**  
(CD30/CD15/CD20/CD3)

**Emocromo:** neutrofilia assoluta +/- linfocitopenia  
**VES** (fattore che incide sul trattamento)

# STAGING: Ann Arbor staging



Applicabili a qualsiasi stadio:

**A:** No symptoms.

**B:** Fever (temperature  $>38^{\circ}\text{C}$ ), drenching night sweats, unexplained loss of  $>10\%$  of body weight within the preceding 6 months.

**E:** Involvement of a single extranodal site that is contiguous or proximal to the known nodal site.

**S:** Splenic involvement.

**X:** Bulky ( $> 10\text{ cm}$ )

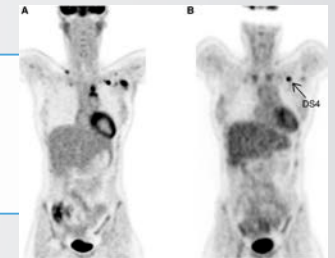


# STAGING con imaging

Rx torace e TC collo-torace-addome



PET 18F-FDG (alta sensibilità a livello di osso, fegato, milza)



Biopsia osteomidollare solo se non disponibile la PET

# PET-TC con 18F-FDG

30.01.2019



«Si documenta area di patologica fissazione: in ambito mediastinico a carico della voluminosa formazione conglobata maggiormente estesa alla regione antero-superiore, con infiltrazione del piano muscolare del grande pettorale sia a destra che a sinistra; a livello di multiple stazioni linfonodali mediastiniche, ascellari, retro e sottoclaveari bilateralmente; a carico di pressochè tutte le formazioni nodulari solide radiologicamente descritte allo studio TC [...].

Conclusioni: incrementata attività glicometabolica a livello di multiple stazioni linfatiche **sovradiaframmatiche**»

# FATTORI DI RISCHIO

Fattori di rischio adulti (EORTC/LYSA)	Fattori di rischio pediatrici (Society for Paediatric Oncology and Haematology)
Massa mediastinica estesa ( <i>bulky</i> )	Sintomi B
Età $\geq 50$ anni	Istologia (cell mista e deplezione linfocitaria)
Aumento VES $\geq 50$ senza sintomi B o $\geq 30$ con sintomi B	Sesso maschile
$\geq 4$ stz linfonodali	

# Suddivisione in gruppo di rischio e trattamento

**Table 2. Definition of HL risk groups according to the EORTC/LYSA and the GHSG**

	<b>EORTC/LYSA</b>	<b>GHSG</b>
<b>Treatment group</b>		
Limited stages	CS I-II without risk factors (supradiaphragmatic)	CS I-II without risk factors
Intermediate stages	CS I-II with $\geq 1$ risk factors (supradiaphragmatic)	CS I, CS IIA with $\geq 1$ risk factors CS IIB with risk factors C and/or D, but not A/B
Advanced stages	CS III-IV	CS IIB with risk factors A and/or B CS III/IV
<b>Risk factors</b>	A: Large mediastinal mass <sup>a</sup> B: Age $\geq 50$ years C: Elevated ESR <sup>b</sup> D: $\geq 4$ nodal areas <sup>c</sup>	A: Large mediastinal mass <sup>a</sup> B: Extranodal disease C: Elevated ESR <sup>b</sup> D: $\geq 3$ nodal areas <sup>c</sup>

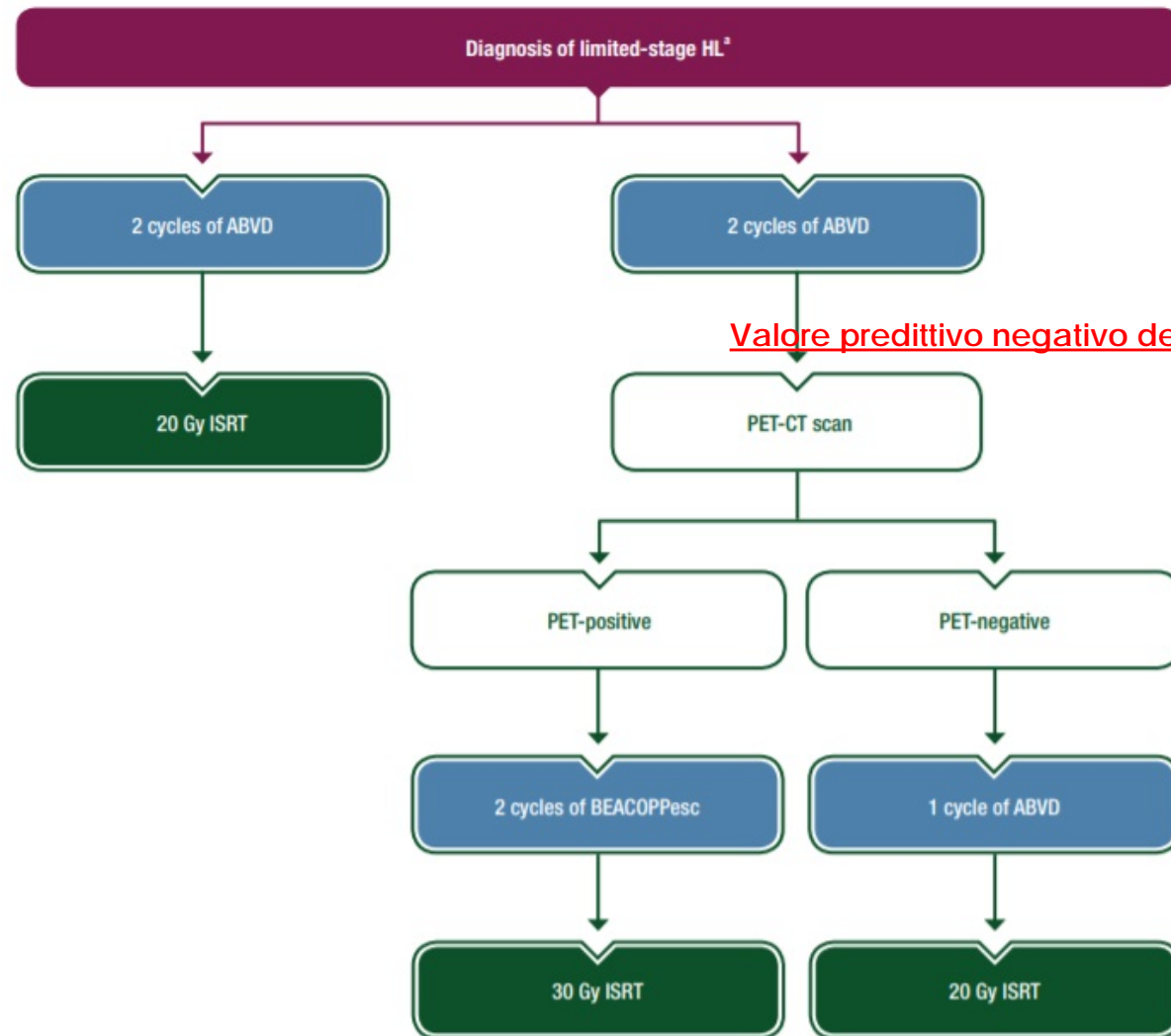
# TRATTAMENTO

Curabilità: 80%  
dei pazienti

Finalità  
CURATIVA del  
trattamento in  
TUTTI GLI STADI







**Figure 1.** Therapeutic algorithm for newly diagnosed, limited-stage HL in patients  $\leq 60$  years.

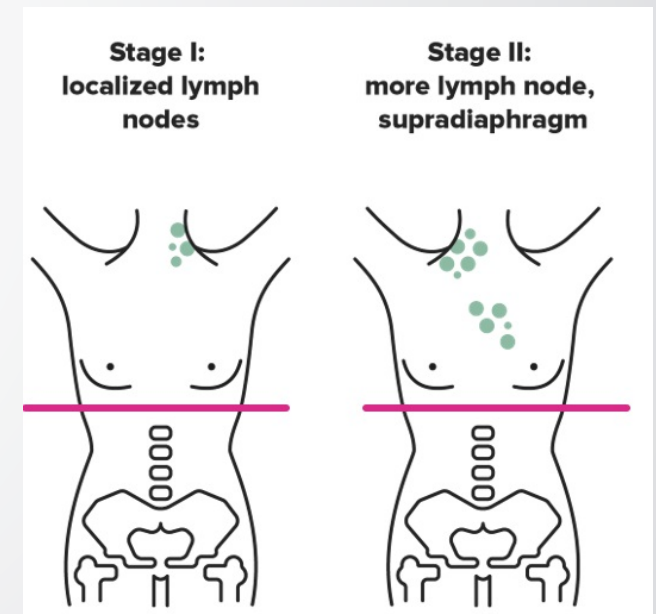
<sup>a</sup>Except for stage IA NLPHL without risk factors (treated with ISRT alone).

The figure includes one approach not guided by interim PET based on the GHSg HD10 study (left) and one PET-guided approach based on the EORTC/LYSA/FIL H10 study (right).

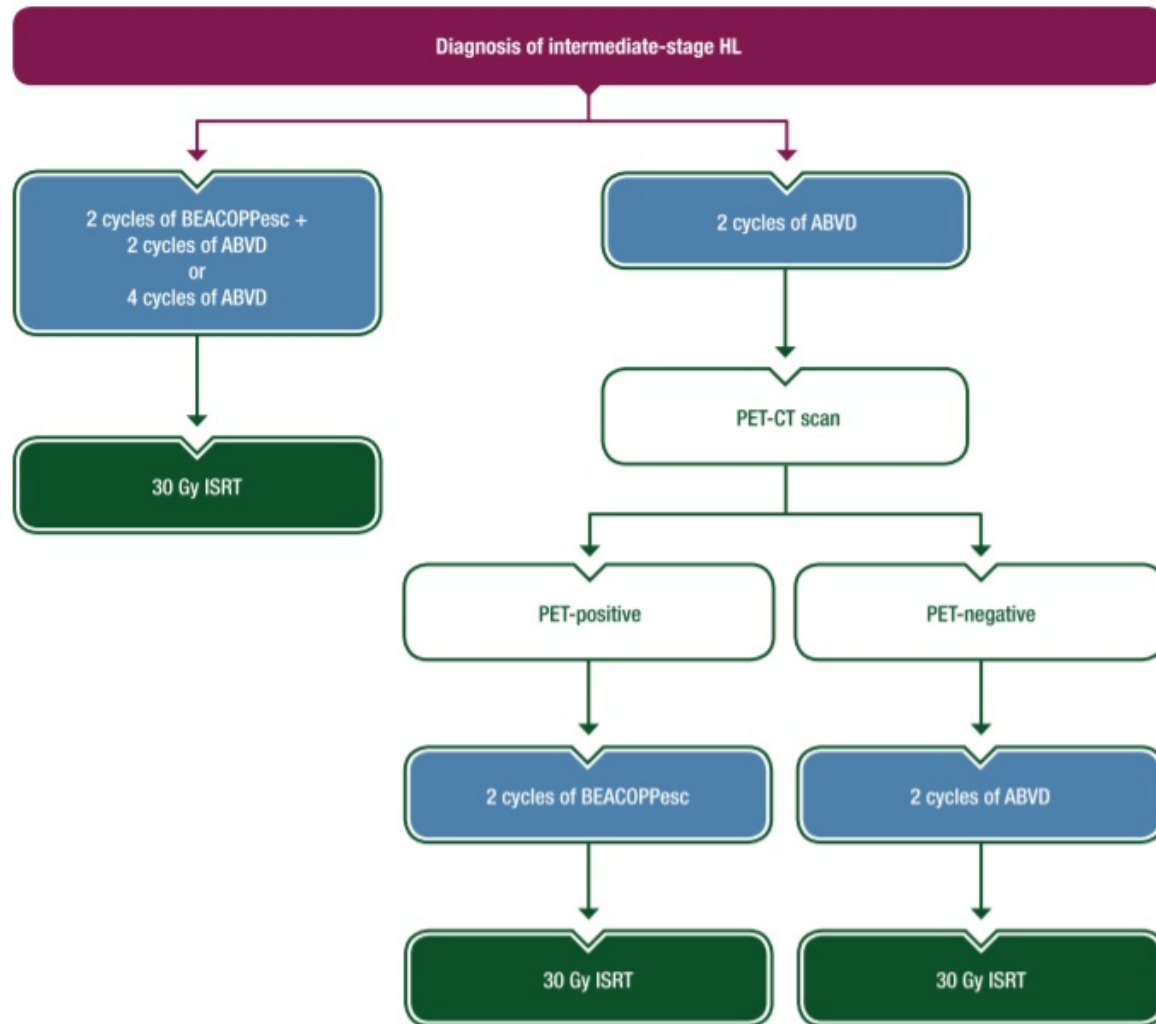
ABVD, doxorubicin/bleomycin/vinblastine/dacarbazine; BEACOPPesc, bleomycin/etoposide/doxorubicin/cyclophosphamide/vincristine/procarbazine/prednisone in escalated dose; CT, computed tomography; EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FIL, Fondazione Italiana Linfomi; GHSg, German Hodgkin Study Group; HL, Hodgkin lymphoma; ISRT, involved-site radiotherapy; LYSA, Lymphoma Study Association; NLPHL, nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma; PET, positron emission tomography.

## Stadio limitato (IA-IIA) (senza sintomi B né massa *Bulky*)

- 2 cicli ABVD  
(adriamicina/bleomicina/vinblastina/dacarbazina)
- + RT di campo (ISRT) 20Gy



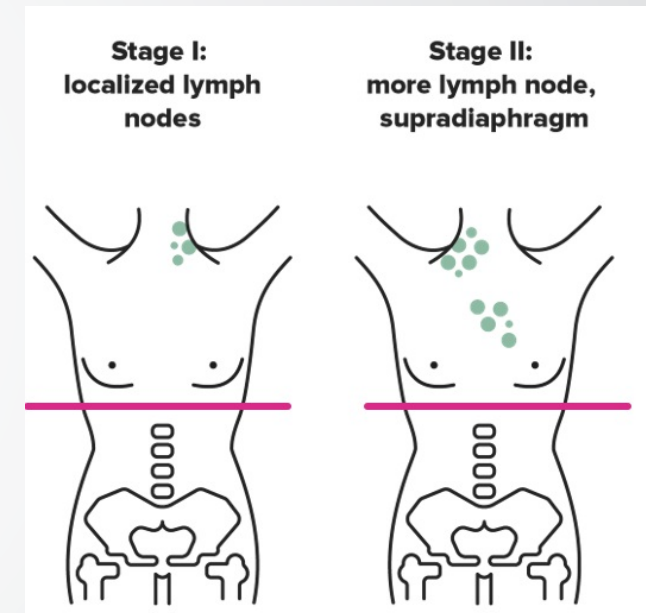
**A: No symptoms.**



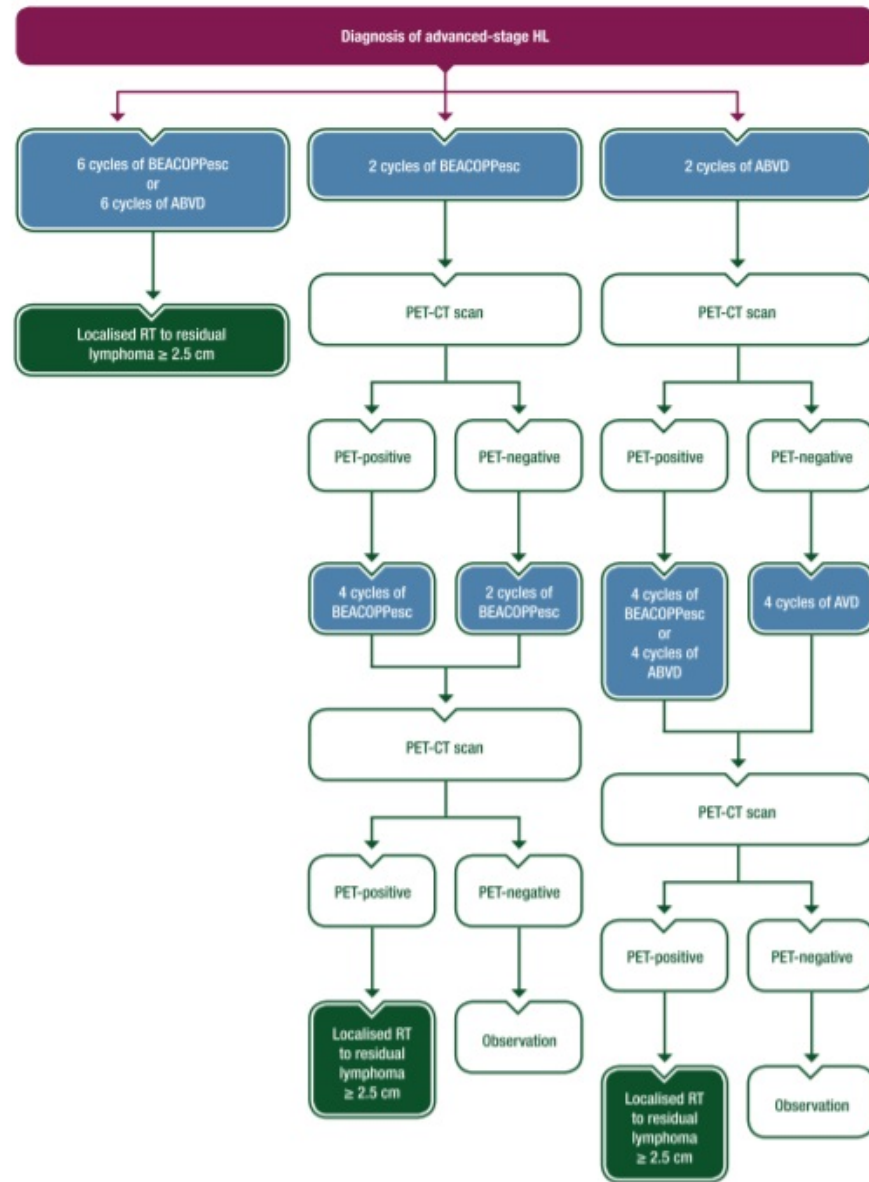
**Figure 2.** Therapeutic algorithm for newly diagnosed, intermediate-stage HL in patients  $\leq 60$  years. The figure includes one approach not guided by interim PET, based on the GHSg HD14 study (left) and one PET-guided approach based on the EORTC/LYSA/FIL H10 study (right). ABVD, doxorubicin/bleomycin/vinblastine/dacarbazine; BEACOPPesc, bleomycin/etoposide/doxorubicin/cyclophosphamide/vincristine/procarbazine/prednisone in escalated dose; CT, computed tomography; EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FIL, Fondazione Italiana Linfomi; GHSg, German Hodgkin Study Group; HL, Hodgkin lymphoma; ISRT, involved-site radiotherapy; LYSA, Lymphoma Study Association; PET, positron emission tomography.

## Stadio intermedio (I-II con >1 fdr)

- 4 cicli ABVD (adriamicina/bleomicina/vinblastina/dacarbazina)
- + RT di campo (ISRT) 30Gy

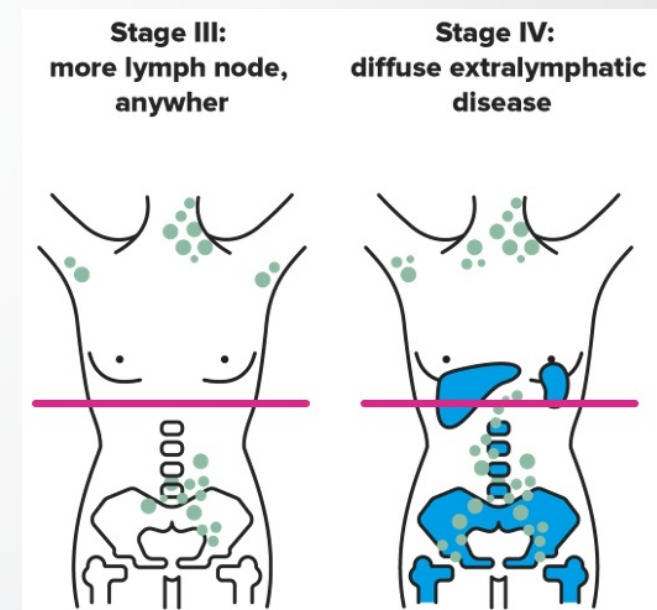


- ✓ Massa mediastinica estesa (*bulky*)
- ✓ Età  $\geq 50$  anni
- ✓ Aumento VES  $\geq 50$  senza sintomi B o  $\geq 30$  con sintomi B
- ✓  $\geq 4$  stz linfonodali



## Stadio avanzato (III-IV)

- 6 cicli ABVD  
(adriamicina/bleomicina/vinblastina/dacarbazina)
- +/- RT di campo (ISRT) 30Gy



**Figure 3.** Therapeutic algorithm for newly diagnosed, advanced-stage HL in patients  $\leq 60$  years. The figure includes one approach not guided by interim PET (left) and two PET-guided approaches based on the GHSG HD18 study (middle) and the RATHL study (right). ABVD, doxorubicin/bleomycin/vinblastine/dacarbazine; AVD, doxorubicin/vinblastine/dacarbazine; BEACOPPesc, bleomycin/etoposide/doxorubicin/cyclophosphamide/vincristine/procarbazine/prednisone in escalated dose; CT, computed tomography; GHSG, German Hodgkin Study Group; HL, Hodgkin lymphoma; PET, positron emission tomography; RT, radiotherapy.



## Trattamento delle recidive

- CT ad alte dosi
- Autotrapianto di cellule staminali (ASCT)



**Brentuximab vedotin** (anticorpo monoclonale anti-CD30)  
in caso di fallimento di ASCT



# FOLLOW-UP

- ▶ Prevalentemente clinico (ricadute e tossicità del trattamento)
  - ▶ Ogni 3 mesi (primi 2 anni)
  - ▶ Ogni 6 mesi (successivi 3 anni)
  - ▶ Ogni 12 mesi (dal 5 anno)

Per quanto riguarda le indagini strumentali, esistono pochi dati a supporto del ruolo della sorveglianza radiologica durante il follow-up; tali indagini devono pertanto essere eseguite a discrezione del medico. Il discorso è diverso per i pazienti arruolati in sperimentazioni cliniche in quanto, per il calcolo degli endpoint specifici dello studio (progression-free survival, event-free survival, ecc), è necessario eseguire una TAC ad intervalli pre-stabiliti. In ogni caso, sia che si tratti di pratica clinica sia di sperimentazioni, si dovrebbe tentare di limitare il più possibile l'esposizione del paziente a radiazioni non necessarie. Non vi è inoltre indicazione all'utilizzo della PET nel corso del follow-up.<sup>10</sup>



# Come classificare e trattare il nostro paziente?

Stadiazione: Ann Arbor (TC)



Stadio IV (MTS polmonari)

Gruppo di rischio e terapeutico



Stadio avanzato (III-IV) (massa *bulky*, sesso M, sintomo B, VES 39mm/h)

Terapia



- 6 cicli ABVD (adriamicina/bleomicina/vinblastina/dacarbazina)
- +/- RT di campo (ISRT) 30Gy




## Take home message



Imaging risulta fondamentale per la stadiazione e la stratificazione in gruppi di rischio e di trattamento



Nel follow-up la sorveglianza radiologica è di supporto alla clinica



Ruolo della PET-TC durante la stadiazione ed il trattamento dei pz



**Grazie per l'attenzione!**