

Università degli Studi di Brescia – Corso di laurea in Medicina e Chirurgia
Corso integrato di Malattie del Sangue

Casi clinici ematologia



*Unit of Blood Diseases and Bone Marrow Transplantation
Program of Cell Therapies and Research in Hematology
University of Brescia & ASST Spedali Civili of Brescia*



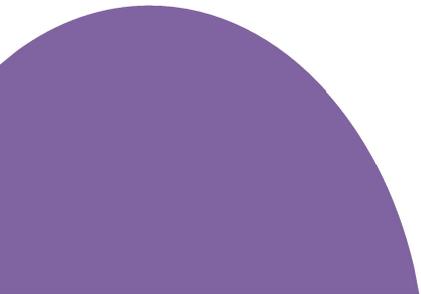
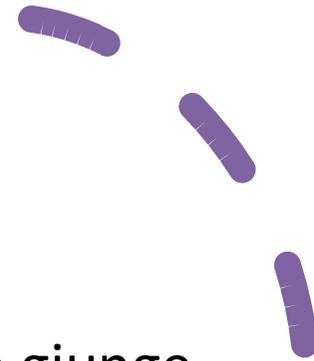
Sistema Socio Sanitario
 Regione
Lombardia
ASST Spedali Civili

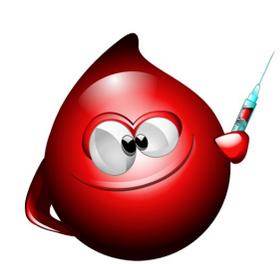
22/04/2024

Caso clinico



Paziente di 32 anni che giunge alla vostra attenzione per la comparsa di un «rigonfiamento» a livello sottomandibolare destro, che ha notato facendo la doccia.





Domanda...

Come procedereste, come primo passo?

Anamnesi dettagliata

Anamnesi

- **Epoca di insorgenza, durata ed evoluzione della adenopatia.** CUT-OFF di circa 4 settimane:

La presenza di un linfonodo di dimensioni aumentate che non diminuiscono nell'arco di **4-6 settimane**, o non si normalizzano completamente nell'arco di 8-12 settimane, costituisce, secondo diversi autori, motivo per approfondire il percorso diagnostico.

evoluzione della adenopatia:

- Andamento dimensionalmente “**fluttuante**” nei mesi precedenti, come nei linfomi indolenti: linfocitico e follicolare, B-LLC, e a volte nel L. di Hodgkin
- Andamento in **progressiva crescita** (metastasi di tumore solido)

Anamnesi

Presenza di altri sintomi e segni associati, locali o generalizzati:

- **febbre, sudorazione notturna e perdita di peso,(prurito):** linfomi, TBC
- **febbre, stanchezza ed artralgia:** patologia autoimmune
- **Calo ponderale, anoressia, astenia, sintomi loco-regionali o a distanza:** metastasi di tumore solido

Anamnesi

Presenza di infezioni o possibile esposizione ad infezioni.

Valutare:

- presenza di sintomi legati a infezioni delle prime vie respiratorie, problemi dentari, infezioni della cute, punture di insetto, graffi o morsi di animali (convivenza con animali), lesioni cutanee, dermatiti in atto o pregresse
- Precedente contatto con pazienti con malattie infettive, casi di tubercolosi accertata o sospetta
- Farmaci: terapia in corso con **FENITOINA** (quadro simile al L. di Hodgkin, postulato addirittura un ruolo nella patogenesi), **ISONIAZIDE (pseudo-linfomi)**

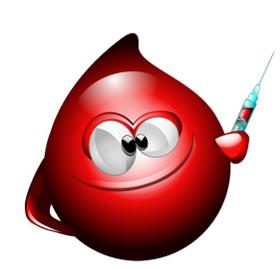
Anamnesi

- **Familiare:** malattie autoimmuni, metaboliche, onco-ematologiche in famiglia, nazionalità
- **Fisologica:** stile di vita, fumo-alcool-stupefacenti, abitudini sessuali, viaggi recenti

Caso clinico



- Riferisce da quattro mesi circa astenia, associata a frequente prurito cutaneo. Inoltre è calata di peso nell'ultimo anno (circa 7 kg – peso abituale =65 Kg), e dichiara calo dell'appetito pur non avendo modificato la dieta. Contestualmente ha notato il progressivo incremento del linfonodo sottomandibolare destro.
- Ha presentato due settimane fa dolore al collo subito dopo aver bevuto del vino con gli amici. Non fuma.
- Partner stabile, non viaggi recenti
- AFAM: padre 75 anni pregresso IMA, madre 68 anni diabetica, ipertesa. Figlia unica



Domanda...

Come procedereste a questo punto?

Esame obiettivo

Esame obiettivo

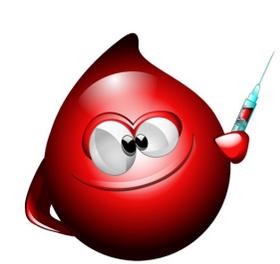
Accurata valutazione locale e loco-regionale:

- Valutazione dei tessuti sovrastanti e circostanti (delle zone di drenaggio linfatico)
- Consistenza, elasticità, fissità a tessuti circostanti, segni di eventuale flogosi
- Tendenza alla conglomerazione (metastasi-linfomi di alto grado, LH)
- **Dolorabilità**
- Accurata valutazione di tutte le sedi linfonodali superficiali, del **fegato** e della **milza**.
- in caso di interessamento dei linfonodi cervicali vanno esaminati tiroide, occhi, orecchie, cavità orale e faringe.
- Attenzione alla cute (esclusione di melanoma)
- Circoli venosi collaterali (es. “edema a mantellina”)

Caso clinico



- Linfonodo sottomandibolare di 3,5 x 2,5 cm, di consistenza lignea, non dolente alla palpazione
- Linfonodi ascellari ed inguinali bilaterali circa 1 cm, non mobili, non dolenti
- Cavo orale in ordine in assenza di lesioni; torace-cuore nulla di significativo, addome piano, trattabile alla palpazione superficiale e profonda, non epatomegalia, milza a 4 cm dall'arcata costale
- Non edemi declivi, non sindrome emorragica in atto



Domanda...

Come ragionereste a questo punto?

Adenopatia

Criterio **dimensionale** (LN > 1 cm), ma deve essere rapportato alla sede:

- a livello inguinale normale anche 1,5 cm.
- a livello sovraclaveare o epitrocleare può considerarsi patologico anche se 0,5 cm o meno
- Occorre considerare il criterio dimensionale assieme alla consistenza e rapporto con altri LN e tessuti sottostanti e vicini.
- LN > 2 cm viene considerato unanimemente come patologico

- Un'adenomegalia viene definita come **localizzata (o regionale)** quando è limitata a 1 o due regioni contigue.
- Adenomegalia **generalizzata**: ingrossamento di 2 o più regioni linfonodali non contigue, spesso accompagnata da **epato-splenomegalia**.

Diagnosi differenziale

Primo fattore da tenere in considerazione:

ETA'

Età pediatrica: forte prevalenza delle forme reattive-infettive (iperplasia reattiva). In varie casistiche con effettuazione di biopsia, **eziologia neoplastica < 15% dei casi**

Attenzione alle localizzazioni sovraclavicolari !

Al di sotto dei 30 anni: l'80% delle linfadenopatie è benigno

A di sopra ai 40 anni (specialmente nei fumatori): il 75% delle linfadenopatie sono neoplastiche: linfomi, metastasi di carcinomi.

LINFOADENOMEGALIE

Classificazione eziologica

Reattive {

- infettive 75%
- autoimmunitarie 15%
- metaboliche
- tossico-medicamentose
- aspecifiche

Neoplastiche 10%

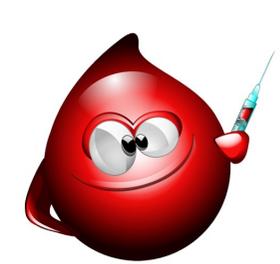
E.O Linfadenomegalia sospetta per :

Malattia infettiva-infiammatoria

- Dimensioni < 2cm
- Consistenza elastica
- Senza tendenza alla coesione
- non adesa ai piani superficiali né profondi
- Dolente
- Dolorabile
- Con carattere suppurativo

Malattia neoplastica

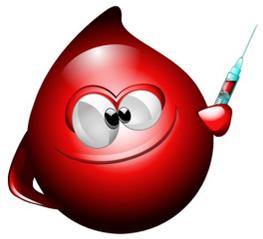
- Dimensioni >2cm
- Consistenza “lignea”
- Tendenza alla conglomerazione
- Adesa ai piani superficiali e profondi
- Non dolenti
- Non dolorabili



Domanda...

Come procedereste a questo punto?

Esami di laboratorio



Esami di laboratorio

| <i>Esame</i> | <i>Risultato</i> | <i>Valori riferimento</i> |
|---------------------|-------------------------|----------------------------------|
| Globuli bianchi | 6040 | 4.000-10.000/mmc |
| Neutrofili | 52.5% | 40-74% |
| Linfociti | 39.1% | 20-45% |
| Monociti | 5.4% | 3,4-9% |
| Globuli rossi | 4,65 | X10 ⁶ /mmc |
| Emoglobina | 12,8 | 12-16 g/dL |
| MCV | 86 | 82-99 fL |
| MCH | 30 | 27-31 pg |
| MCHC | 34 | 32-36% |
| Piastrine | 284.000 | 150-400.000/mmc |
| AST | 85 | 18-39 U/L |
| ALT | 92 | 10-35 U/L |
| Bilirubina | 0.5 | <1,20mg/dL |
| Creatinina | 0.5 | 0,60-1,00 mg/dl |
| PCR | 95 | 0,5-1 g/L |
| VES | 125 | 2-20 mm/h |
| LDH | 485 | 0-225 U/L |

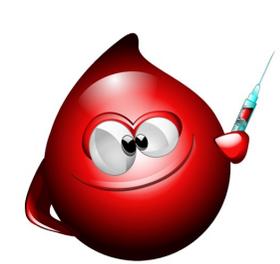
Cosa notate negli esami?

Rialzo di LDH ed indici di flogosi

Sierologie (HAV, HBV, HCV, HIV, CMV; EBV, ecc) negative

Esami di laboratorio

- Es. emocromocitometrico, VES, PCR, LDH, β 2M, elettroforesi proteica, Ig sieriche, GOT/GPT
- Anticorpi anti-CMV, Mono-test e/o sierologia per EBV, rosolia, toxoplasma, anti-HIV, anti-HCV
- **Markers oncologici** orientativi per neoplasie epiteliali in casi selezionati (CA15.3 e CEA per LN con caratteristiche metastatiche dell'**ascella**; CEA, CA19.9 per metastasi LN **sovraclaveari**, specie se a sx)



Domanda...

Come procedereste a questo punto?

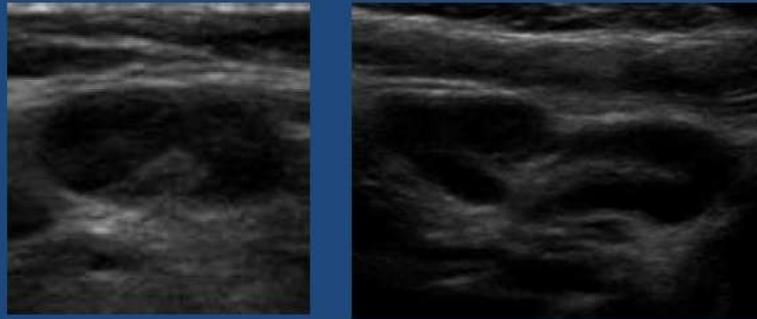
Esami strumentali

Esami strumentali

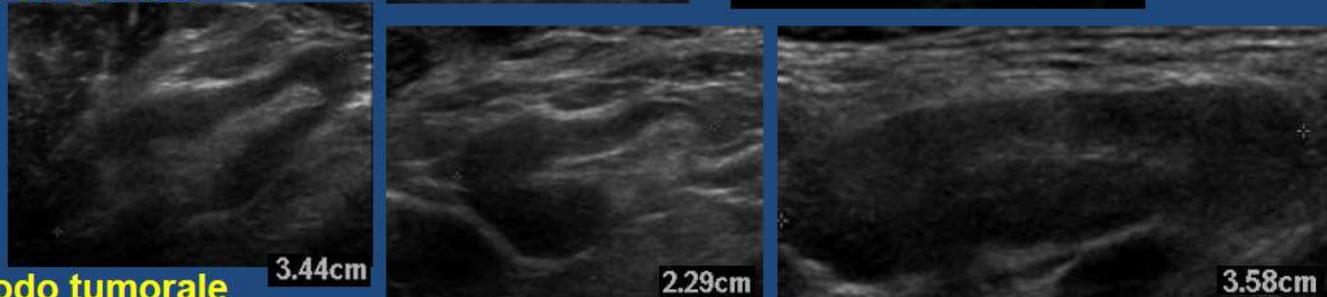
- **ECOGRAFIA locale:** secondo alcuni studi sensibilità e specificità maggiore della palpazione. Permette la valutazione dei tessuti perinodali e vede LN < 1 cm. A volte può causare allarmismo ed ansia ingiustificata
- **ECO-Doppler ed ECOGRAFIA MDC:** informazioni sulla vascolarizzazione del LN, possibilità di visualizzare aree di necrosi, irregolarità della vascolarizzazione, più anarchica sia al centro che alla periferia del LN con aspetto iperperfuso nelle metastasi linfonodali
- **Rx torace:** studio del mediastino, esclusione di T. polmonari

Linfoadenopatie - Parametri strutturali Ilo, Ecogenicità e Omogeneità

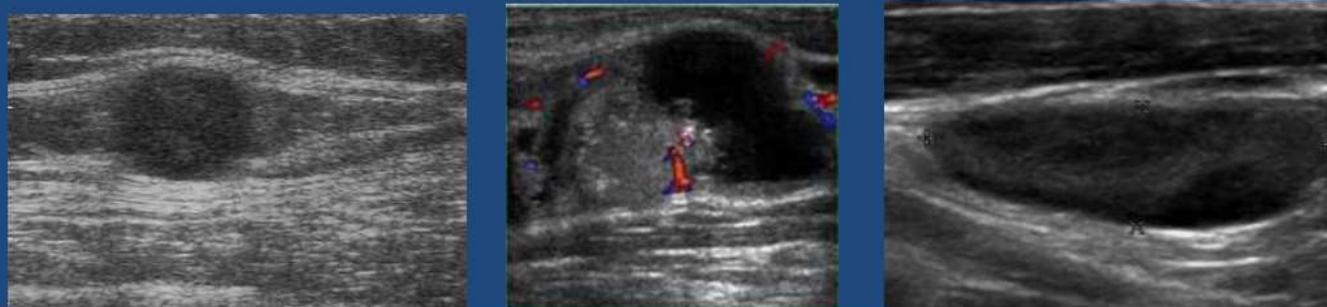
Linfonodo normale

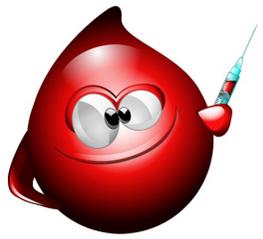


Linfonodo reattivo



Linfonodo tumorale





Domanda...

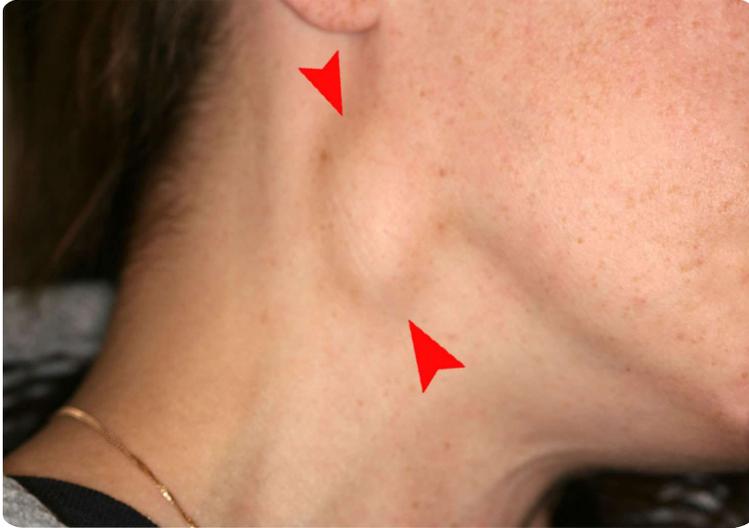
Come procedereste per cercare una diagnosi?

In letteratura, la biopsia è raccomandata come procedura diagnostica in presenza di:

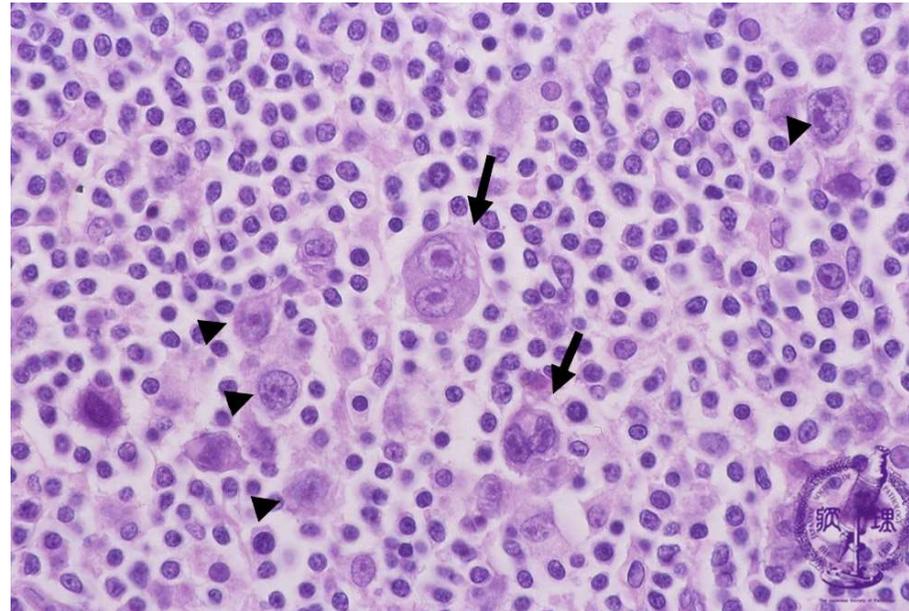
- mancata diminuzione delle dimensioni linfonodali **entro 4-6 settimane**, o mancata normalizzazione delle sue dimensioni nell'arco di 8-12 settimane
- mancata diminuzione delle dimensioni linfonodali dopo un ciclo di terapia antibiotica (**non dare mai cortisonici !!!**)
- ingrossamento dei linfonodi sovraclaveari
- linfonodi duri, fissi o non doloranti
- presenza di segni e sintomi generalizzati, che non suggeriscono un'infezione (sospetti per neoplasia o linfoma)
- febbre da più di 1 settimana, sudorazione notturna, perdita di peso maggiore del 10%

L'agoaspirato linfonodale non è indicato per l'alto tasso di falsi negativi, spesso la quantità di tessuto prelevata non è sufficiente e non consente di ottenere dettagli sulla struttura del linfonodo

Caso clinico

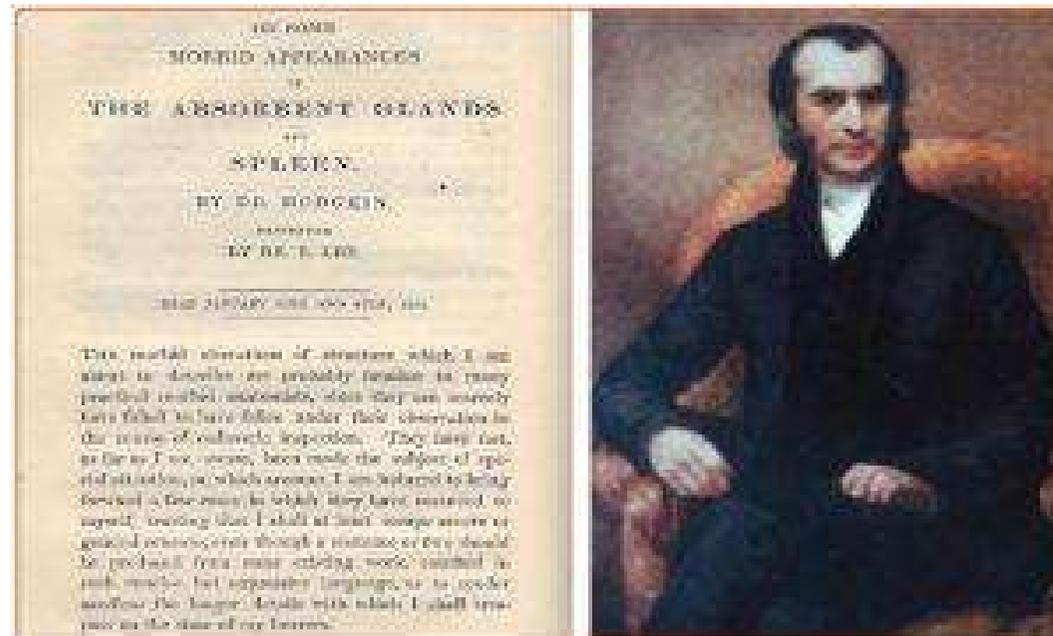


- Eseguita biopsia escissionale del linfonodo sottomandibolare destro
- **Esame istologico: linfoma di Hodgkin classico, variante scleronodulare**



Linfoma di Hodgkin

- Neoplasia linfoproliferativa di derivazione linfocitaria B
- Incidenza di circa 2-3 casi/100.000 abitanti/anno in Europa e negli Stati Uniti, con una caratteristica distribuzione bimodale (primo picco d'incidenza tra i 20-30 anni e un secondo picco attorno ai 60 anni).
- Più frequente nella razza bianca; nei paesi in via di sviluppo predilige l'infanzia, nei paesi più sviluppati la fascia d'età più colpita è rappresentata dall'adolescenza e dai giovani adulti.
- Fattori di rischio ipotizzati sono gli eventi infettivi, con predilezione per l'infezione da EBV, e da fattori genetici predisponenti.
- Stati di immunodeficit, come l'infezione da HIV, possono essere predisponenti
- Meno rilievo, i fattori di rischio occupazionali o ambientali.

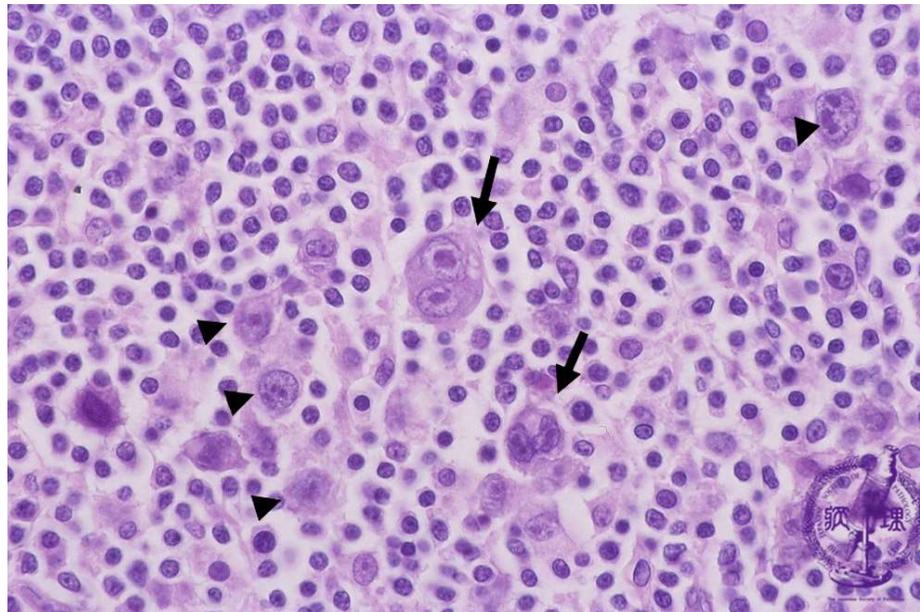


Linfoma di Hodgkin

Il LH si caratterizza per la presenza delle cellule neoplastiche (**cellula di Reed-Sternberg** e cellula di Hodgkin per la variante classica, cellula LP – *Lymphocyte Predominant* – per la variante a predominanza linfocitaria) all'interno di un ampio microambiente polimorfo reattivo (composto da eosinofili, linfociti, plasmacellule, fibroblasti e fibre collagene), di cui le cellule neoplastiche rappresentano spesso solo una minima parte (circa 1%)

Nella classificazione WHO del 2008 il LH veniva compreso nel capitolo delle neoplasie linfoidi a cellule B e viene suddiviso in due gruppi:

- **linfoma di Hodgkin a predominanza linfocitaria nodulare (NLPLH)** che rappresenta circa il 5% di tutti i LH
- **linfoma di Hodgkin classico (cLH)** che comprende 4 sottotipi morfologici:
 - LH sclero-nodulare 75-80%
 - LH a cellularità mista 20-25%
 - LH ricco in linfociti 5%
 - LH a deplezione linfocitaria <1%



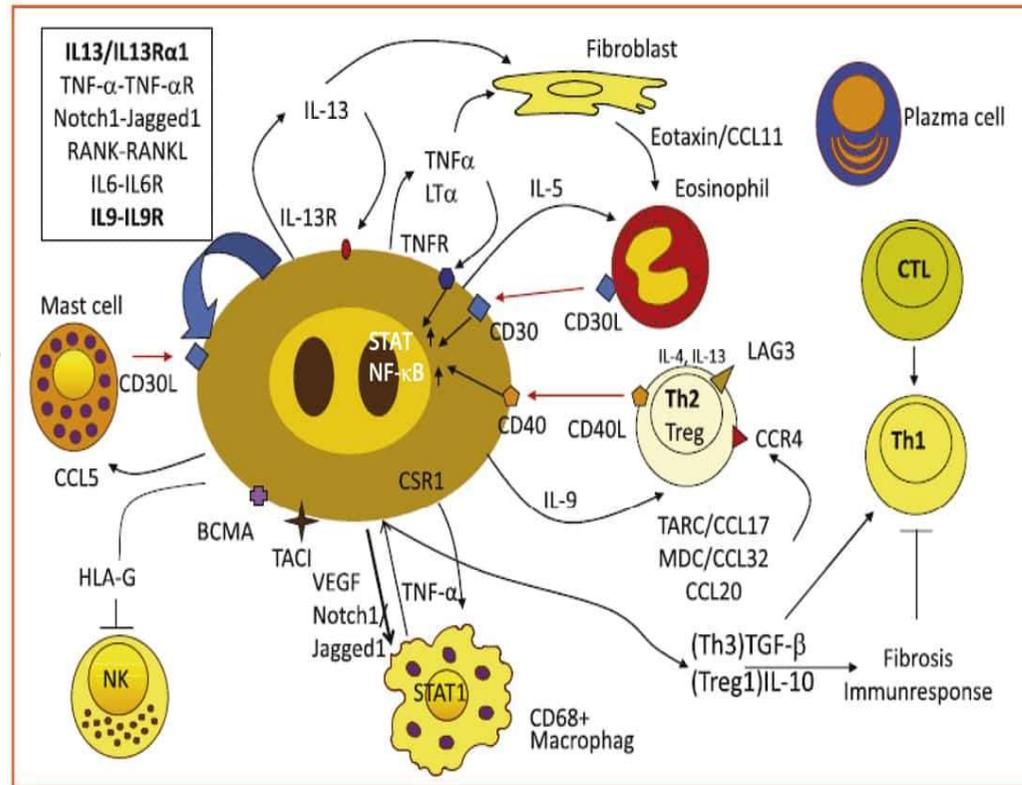
Linfoma di Hodgkin

L'espressione di numerosi marcatori di linea B e l'architettura istologica che simula la struttura follicolare orientano per un'origine di queste cellule da elementi del centro germinativo.

Studi di *gene expression profiling* (GEP) collocano la cellula LP nel processo differenziativo tra il centro germinativo e il pool delle cellule B di memoria

Le cellule neoplastiche rappresentano solo una minima percentuale nel contesto tumorale.

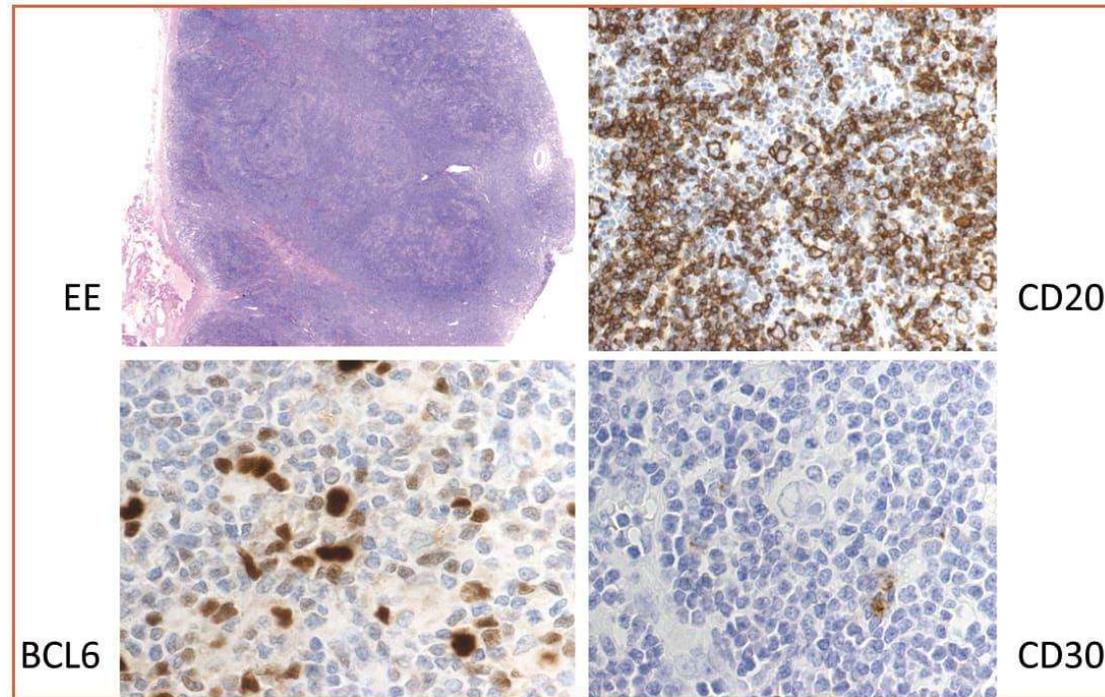
Le cellule di RS instaurano un complesso *cross-talk* con gli elementi non neoplastici del microambiente sia attraverso interazioni cellula-cellula sia attraverso la produzione di citochine e chemochine, amplificando i meccanismi di proliferazione e automantenimento della cellula neoplastica ed il mascheramento immunologico attraverso la modulazione della risposta immune, andando ad agire sui linfociti B (soprattutto nel NPLHL) e T (helper, citotossici e regolatori) presenti nel microambiente.



Linfoma di Hodgkin

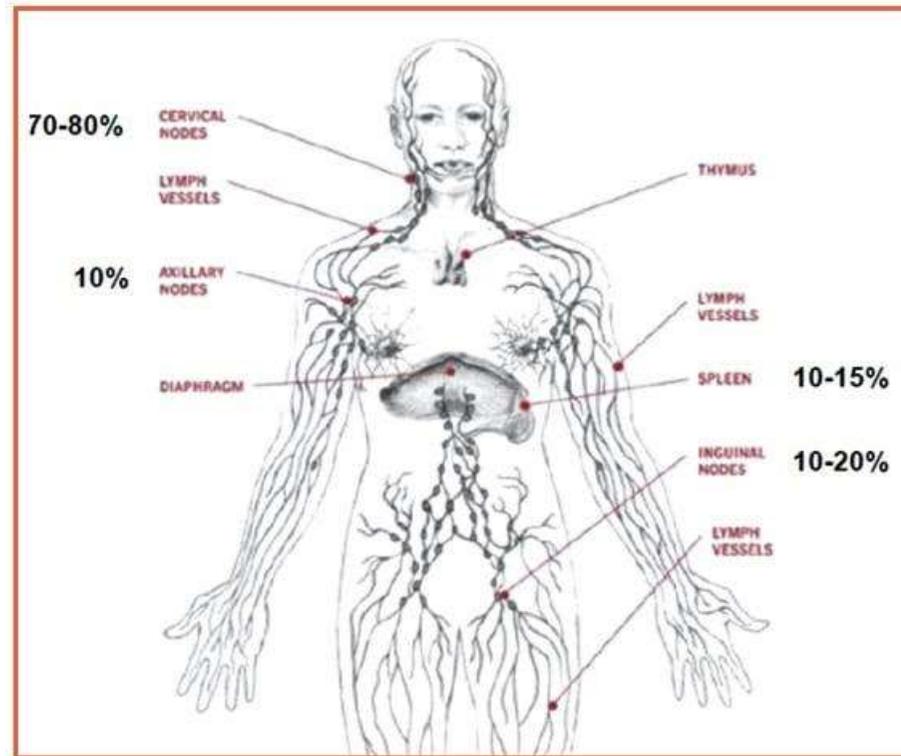
Il LH classico e quello a predominanza linfocitaria nodulare presentano caratteristiche immunofenotipiche differenti, utili in chiave diagnostica soprattutto nella distinzione da altre forme linfomatose ed espressione del differente percorso patogenetico alla base di queste due entità.

| Marcatore | NLPHL | cHL |
|---------------------------------------|-------|-------------------------------|
| CD45 | + | - |
| CD19 | + | - |
| CD20 | + | +/- (30%, bassa intensità) |
| CD22 | + | +/- |
| CD79a | + | - |
| CD15 | - | + (70% casi) |
| CD30 | - | + |
| OCT-2 e BOB.1 | + | - |
| PAX-5 | + | + |
| PU.1 | + | - |
| Marcatori T | - | +/- |
| Marcatori EBV (LMP1, EBER) | - | + (30-40% casi) |



Linfoma di Hodgkin

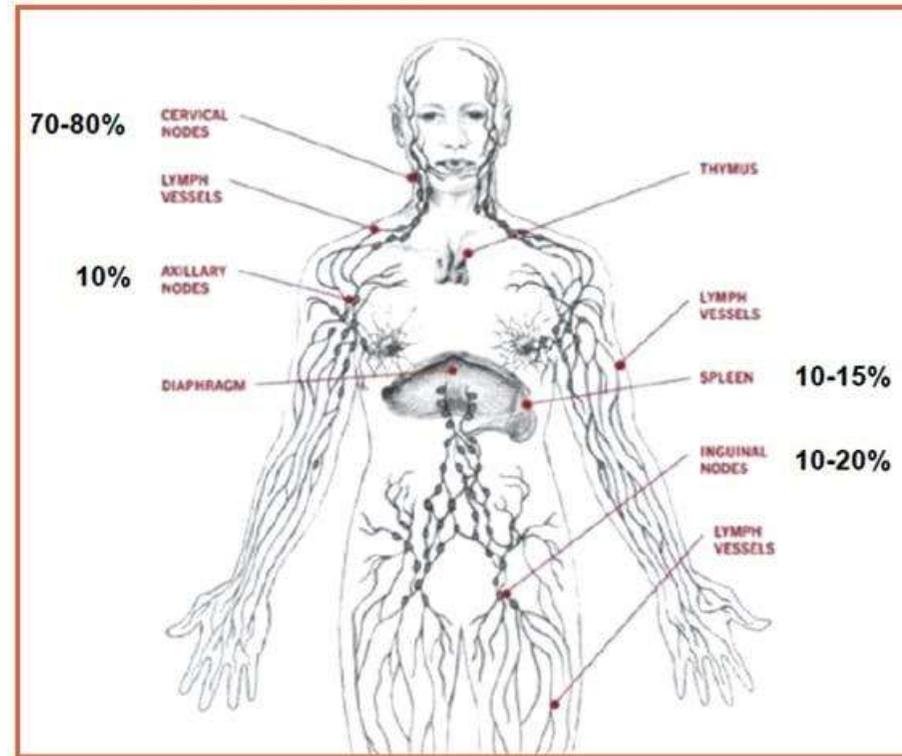
- **Linfoadenomegalie superficiali** associate o meno a sintomatologia sistemica.
- Le sedi linfonodali maggiormente interessate sono quelle cervicali e sovraclaveari (70-80%), meno frequentemente quelle ascellari (10%) e inguinali (10-20%).
- I linfonodi sono normalmente di consistenza **dura-parenchimatosa**, non dolenti e inizialmente mobili rispetto ai piani profondi. In seguito tendono alla confluenza e all'adesione in profondità



- **L'interessamento mediastinico** è frequente (45% dei pazienti con stadio I/II sovradiaframmatico) e spesso può presentarsi come voluminosa massa (*bulky*), ben evidenziabile con radiografia del torace. Possono associarsi sintomi da ingombro mediastinico come tosse secca e stizzosa, dispnea, disfagia, ostruzione bronchiale fino a quadri clinici rilevanti come la sindrome della vena cava superiore, la comparsa di versamento pleuro-pericardico e fenomeni di atelettasia polmonare.
- **Altri interessamenti d'organo**: milza 10-15%, fegato 10%, polmone 6%, scheletro 5%, altre sedi 10%.

Linfoma di Hodgkin

- Sviluppo per **contiguità linfatica** coinvolgendo progressivamente le varie stazioni linfonodali e successivamente per **contiguità assiale** interessando il mediastino e le regioni sottodiaframmatiche. Il coinvolgimento d'organo può avvenire per contiguità o per diffusione ematogena (fegato e midollo osseo).
- I sintomi caratteristici (definiti "sistemici") del LH, presenti in circa il 25-30% dei pazienti, sono:
 - febbre**: usualmente serotina, può essere continua, remittente o ciclica (febbre di Pel-Ebstein)
 - sudorazioni notturne**: usualmente particolarmente abbondanti e non necessariamente correlate alla temperatura corporea
 - perdita di peso**: si considera significativa una perdita di peso di almeno il 10% nei 6 mesi precedenti all'esordio, in assenza di altre cause evidenti.
- Altri sintomi possono essere:
 - prurito**: *sine-materia*, diffuso e talora particolarmente intenso. Spesso i pazienti presentano lesioni diffuse da grattamento
 - rara è la comparsa di **dolore** in sede di linfadenomegalie dopo l'assunzione di alcolici.



Linfoma di Hodgkin

Nel percorso di stadiazione vanno integrati elementi clinico-anamnestici e dati di tipo laboratoristico-strumentale:

- **Anamnesi**

- **Esame obiettivo completo**

- **Esami di laboratorio:** emocromo completo con formula, VES, PCR, fosfatasi alcalina, ionemia, esami di funzionalità renale ed epatica, LDH, sierologia per HBV, HCV, HIV e test di gravidanza per le donne in età fertile.

Le indagini biumorali possono evidenziare un aumento degli indici di flogosi, una lieve/moderata anemia su base infiammatoria (rara da infiltrazione midollare) e una moderata neutrofilia ed eosinofilia; può esser presente anche linfopenia.

- **Indagini radiologiche:**

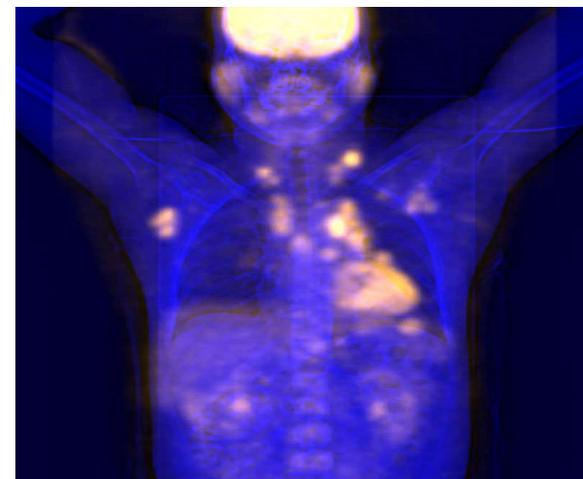
- Rx torace ed ecografia (addome e/o ecografia mirata su strutture d'interesse)

- TC collo-torace-addome-pelvi

- **¹⁸FDG-PET**

- ECG ed ecocardiogramma

- Spirometria (se comorbidità polmonari note)



Linfoma di Hodgkin

Il sistema di **stadiazione** per il LH è stato proposto per la prima volta nel 1971 alla Conferenza di Ann Arbor ed è stato poi parzialmente modificato nel Meeting di Costwolds nel 1988

Stadiazione del Linfoma di Hodgkin (Ann Arbor, 1971, Cotswold mod. 1988).

| | |
|-------------------|--|
| Stadio I | Una singola regione linfonodale (I) o una singola sede extralinfonodale (IE) |
| Stadio II | Due o più regioni linfonodali situate dallo stesso lato del diaframma (II) oppure una o più regioni linfonodali e una sede extralinfonodale poste dallo stesso lato del diaframma (IIE) |
| Stadio III | Più regioni linfonodali situate da entrambi i lati del diaframma (III). Tale interessamento linfonodale può eventualmente associarsi a compromissione localizzata della milza (IIIS) o di un organo extralinfonodale (IIIE) o di entrambe queste sedi (IIIES) |
| Stadio IV | Interessamento diffuso o disseminato di una o più sedi extralinfonodali con o senza compromissione linfonodale |
| Sintomi sistemici | Ogni stadio viene sottoclassificato in A o B a seconda dell'assenza o della presenza di almeno uno dei seguenti di sintomi: <ul style="list-style-type: none">• perdita di peso non spiegata > del 10% negli ultimi 6 mesi• febbre superiore a 38 °C non imputabile a processi infettivi• sudorazioni notturne. |
| Mal. extra-nodale | Si definisce E lo stadio I-III in caso di una singola limitata localizzazione extranodale per contiguità da una sede linfonodale adiacente. Sono considerati organi extralinfonodali tutte le possibili sedi all'infuori di linfonodi, milza, timo, anello di Waldeyer, appendice, placche di Peyer. L'interessamento del fegato o del midollo osseo indica sempre che la malattia è in stadio IV |
| Malattia Bulky | Massa palpabile o addominale ≥ 10 cm Massa mediastinica di diametro massimo $>1/3$ del diametro del torace misurato a livello di T5-T6 |

Linfoma di Hodgkin

Recentemente è stato proposto un aggiornamento delle raccomandazioni per la valutazione e stadiazione iniziale sia per il LH che per i linfomi non Hodgkin (Classificazione di Lugano), che incorpora le nuove tecniche di *imaging* ed in particolare la FDG-PET,

Il linfoma di Hodgkin presenta un'elevata avidità per il FDG (97-100% dei casi) e per tale motivo la ¹⁸FDG-PET si è rapidamente affiancata negli ultimi anni alle classiche metodiche radiologiche di stadiazione.

Presenta maggior sensibilità nell'identificare le lesioni extranodali, come ad esempio quelle ossee, con una bassa percentuale di falsi positivi.

Tale risultati hanno portato recentemente all'abolizione della biopsia osteomidollare nei casi di LH se eseguita una FDG-PET all'esordio di malattia .

| Revised Staging System for Primary Nodal Lymphomas | | |
|--|---|--|
| Stage | Involvement | Extranodal (E) Status |
| Limited | | |
| I | One node or a group of adjacent nodes | Single extranodal lesions without nodal involvement |
| II | Two or more nodal groups on the same side of the diaphragm | Stage I or II by nodal extent with limited contiguous extranodal involvement |
| II bulky* | II as above with "bulky" disease | Not applicable |
| Advanced | | |
| III | Nodes on both sides of the diaphragm; nodes above the diaphragm with spleen involvement | Not applicable |
| IV | Additional noncontiguous extralymphatic involvement | Not applicable |

NOTE. Extent of disease is determined by positron emission tomography-computed tomography for avid lymphomas and computed tomography for nonavid histologies. Tonsils, Waldeyer's ring, and spleen are considered nodal tissue.
*Whether stage II bulky disease is treated as limited or advanced disease may be determined by histology and a number of prognostic factors.

Linfoma di Hodgkin

Elevate percentuali di guarigione (circa il 75-90% dei pazienti) grazie all'introduzione di efficaci regimi polichemioterapici integrati a tecniche radioterapiche .

Tappa fondamentale nello sviluppo chemioterapico è stata l'introduzione nel 1975 dello schema **ABVD** (**adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina**), proposto da Bonadonna e collaboratori, che ha soppiantato, grazie al miglior profilo di tossicità, i precedenti regimi (MOPP, COPP).

Dal punto di vista radioterapico invece è da sottolineare il passaggio da trattamenti radioterapici a campi estesi a metodiche più limitate e mirate.

Esiste tuttavia una percentuale non trascurabile di pazienti (10-30%) resistenti al trattamento di prima linea o con recidiva precoce.

Alcuni schemi di terapia come il **BEACOPP** standard e intensificato (utilizzato soprattutto nei paesi dell'area tedesca) e lo Stanford V , basati sull'intensificazione di dose (BEACOPP intensificato) e sull'aggiunta di etoposide, sono stati sviluppati allo scopo di migliorare i risultati terapeutici soprattutto nelle forme avanzate o con caratteristiche prognostiche sfavorevoli.

| Acronimo | Farmaci | Dosi (mg/m ²) | Giorni | Frequenza |
|-----------------------|----------------|---------------------------|-----------------------|--------------|
| ABVD | Adriamicina | 25 mg/m ² ev | 1, 15 | Ogni 4 sett. |
| | Bleomicina | 10 mg/m ² ev | 1, 15 | |
| | Vinblastina | 6 mg/m ² ev | 1, 15 | |
| | Dacarbazina | 375 mg/m ² ev | 1, 15 | |
| Stanford V | Doxorubicina, | 25 mg/m ² ev | 1, 15, 29, 43, 57, 71 | |
| | Vinblastina | 6 mg/m ² ev | 1, 15, 29, 43, 57, 71 | |
| | Mecloretamina | 6 mg/m ² ev | 1, 29, 57 | |
| | Vincristina | 1,4 mg/m ² ev | 8, 22, 36, 50, 64, 78 | |
| | Bleomicina | 5 mg/ m ² ev | 8, 22, 36, 50, 64, 78 | |
| | Etoposide | 60 mg/m ² ev | 15, 43, 71 | |
| | Prednisone | 40 mg/m ² os | qod per 12 settimane | |
| BEACOPP standard | Bleomicina | 10 mg/m ² ev | 8 | ogni 21 gg |
| | Etoposide | 100 mg/m ² ev | 1-3 | |
| | Doxorubicina | 25 mg/m ² ev | 1 | |
| | Ciclofosfamide | 650 mg/m ² ev | 1 | |
| | Vincristina | 1,4 mg/m ² ev | 8 | |
| | Procarbazina | 100 mg/m ² os | 1-7 | |
| | Prednisone | 40 mg/m ² os | 1-14 | |
| BEACOPP intensificato | Bleomicina | 10 mg/m ² ev | 8 | ogni 21 gg |
| | Etoposide | 200 mg/m ² ev | 1-3 | |
| | Doxorubicina | 35 mg/m ² ev | 1 | |
| | Ciclofosfamide | 1250 mg/m ² ev | 1 | |
| | Vincristina | 1,4 mg/m ² ev | 8 | |
| | Procarbazina | 100 mg/m ² os | 1-7 | |
| | Prednisone | 40 mg/m ² os | 1-14 | |
| | G-CSF | 150 mg/m ² sc | dal giorno 8 | |

Linfoma di Hodgkin

Sulla base della stadiazione e di determinati fattori di rischio clinico, i pazienti sono suddivisi in stadi limitati, intermedi, avanzati, per cui esistono algoritmi di chemio-radioterapia più o meno intensificati con rivalutazioni di malattia ad interim mediante PET-TC con FDG (Deauville score)

Pet scan Deauville score

| | Score | Pet scan findings |
|---------------------------------|-------|--|
| Complete response | 1 | No uptake |
| | 2 | Uptake is \leq mediastinal (chest region) blood pool |
| | 3 | Uptake is \geq mediastinal blood pool but \leq liver |
| Partial response or progression | 4 | Uptake more than the liver |
| | 5 | Uptake markedly higher than liver +/- new disease sites |

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

| | EORTC/LYSA | GHSG |
|------------------------|--|---|
| Treatment group | | |
| Limited stages | CS I-II without risk factors (supradiaphragmatic) | CS I-II without risk factors |
| Intermediate stages | CS I-II with ≥ 1 risk factors (supradiaphragmatic) | CS I, CS IIA with ≥ 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 |
| Risk factors | | |
| | A: Large mediastinal mass ^a B: Age ≥ 50 years C: Elevated ESR ^b D: ≥ 4 nodal areas ^c | A: Large mediastinal mass ^a B: Extranodal disease C: Elevated ESR ^b D: ≥ 3 nodal areas ^c |

^aLarge mediastinal mass: mediastinum-to-thorax ratio ≥ 0.35 (EORTC/LYSA); mediastinal mass larger than one-third of the maximum thoracic width (GHSG).

^bElevated ESR: > 50 mm/h without B symptoms, > 30 mm/h with B symptoms (B symptoms: fever, night sweat, unexplained weight loss $> 10\%$ over 6 months).

^cNodal areas: involvement of ≥ 4 out of 5 supradiaphragmatic nodal areas (EORTC/LYSA); involvement of ≥ 3 out of 11 nodal areas on both sides of the diaphragm (GHSG).

CS, clinical stage; EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ESR, erythrocyte sedimentation rate; GHSG, German Hodgkin Study Group; HL, Hodgkin lymphoma; LYSA, Lymphoma Study Association.

Linfoma di Hodgkin

Gli ultimi anni hanno invece visto l'avvento di nuovi approcci terapeutici basati sull'utilizzo di anticorpi monoclonali coniugati (**brentuximab-vedotin**) o su farmaci modulanti la risposta immunitaria come **nivolumab** e **pembrolizumab**.

Vari farmaci e strategie terapeutiche sono inoltre in fase di studio

- farmaci immunomodulatori come lenalidomide
- inibitori dell'istone deacetilasi: panobinostat
- inibitori delle vie di segnale: terapia con linfociti T esprimenti recettori antigenici chimerici (CAR)
 - PI3K/AKT/mTOR
 - JAK-STAT
 - NF-kB
- anticorpi monoclonali bispecifici.

