

LINFOMI HODGKIN E NON-HODGKIN

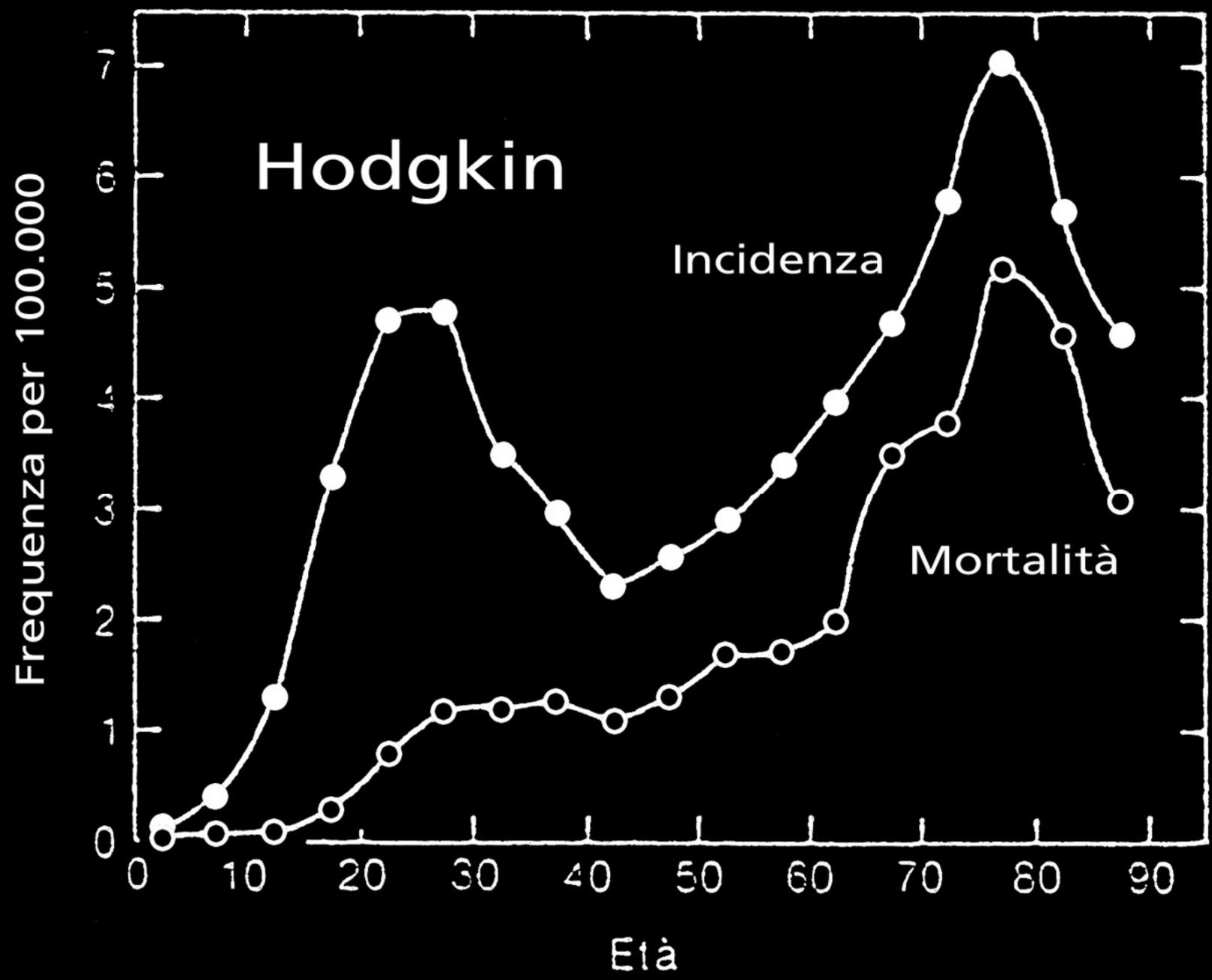
	HODGKIN	NON-HODGKIN																
➤ Derivazione cellulare	incerta	90% B 10% T (forme rare)																
➤ Tipo di diffusione	per contiguità	a distanza																
➤ Sede della malattia (frequenza)	<table border="0"> <tr> <td rowspan="5" style="font-size: 3em; vertical-align: middle;">}</td> <td>localizzata</td> <td>frequente</td> <td>infrequente</td> </tr> <tr> <td>extranodale</td> <td>infrequente</td> <td>frequente</td> </tr> <tr> <td>mediastino</td> <td>frequente</td> <td>infrequente</td> </tr> <tr> <td>addominale</td> <td>infrequente</td> <td>frequente</td> </tr> <tr> <td>ossea</td> <td>infrequente</td> <td>frequente</td> </tr> </table>	}	localizzata	frequente	infrequente	extranodale	infrequente	frequente	mediastino	frequente	infrequente	addominale	infrequente	frequente	ossea	infrequente	frequente	
}	localizzata		frequente	infrequente														
	extranodale		infrequente	frequente														
	mediastino		frequente	infrequente														
	addominale		infrequente	frequente														
	ossea	infrequente	frequente															
➤ Segni clinici di tipo B	frequenti	infrequenti																
➤ Traslocazioni cromosomiche	non descritte	frequenti																
➤ Approccio alla stadiazione	esteso	limitato																
➤ Possibilità di guarigione	elevata	discreta																

Thomas Hodgkin



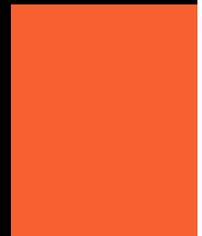
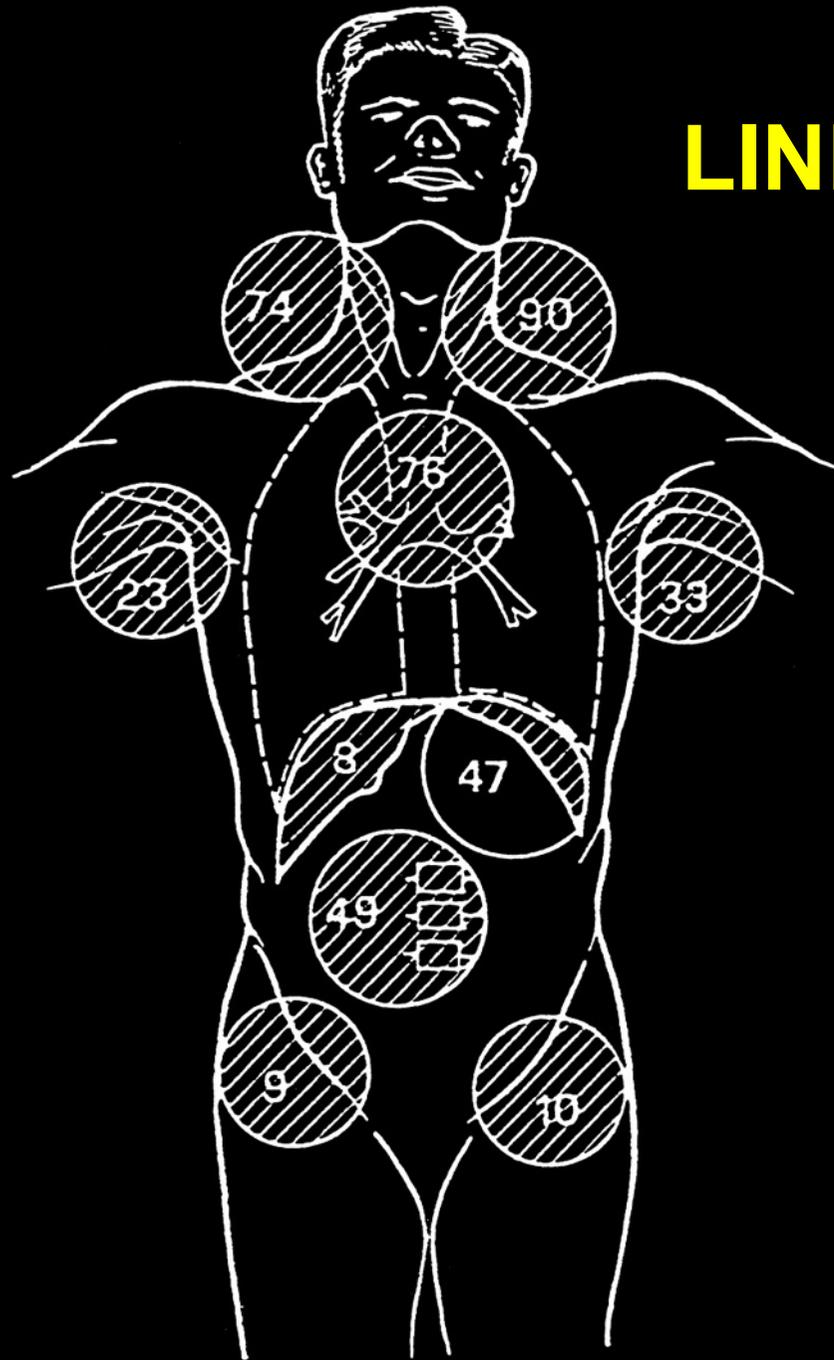
Patologo inglese, descrisse nel 1832 la malattia che porta il suo nome

www.fisiokinesiterapia.biz



LINFOMI DI HODGKIN

SEDI COINVOLTE



LINFOMA DI HODGKIN

VARIETA' ISTOLOGICHE

Prevalenza linfocitaria	7%
Sclerosi nodulare	64%
Cellularità mista	24%
Deplezione linfocitaria	5%



LINFOMA DI HODGKIN

VARIETA' CLINICHE

SINTOMI A

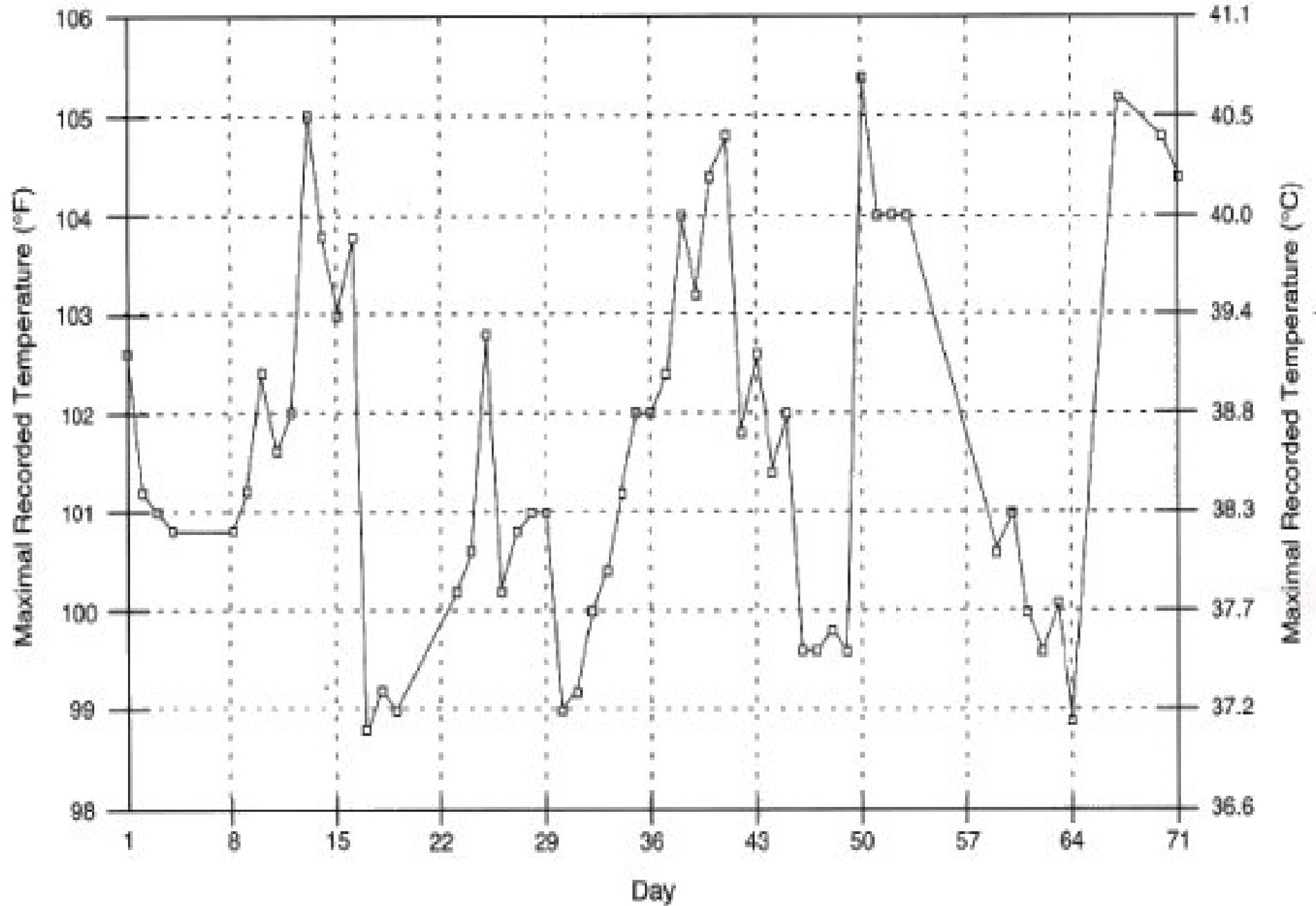
- Nessuna sintomatologia

SINTOMI B

Uno o più dei seguenti sintomi:

- febbre ($> 38^{\circ}\text{C}$)
- calo ponderale ($>10\%$ in 6 mesi)
- sudorazioni profuse (notturne)

Pel-Ebstein Fever



LINFOMA DI HODGKIN

STADIAZIONE

STADIO CLINICO

- **Valutazione anamnestica**
- **Valutazione obiettiva**
- **Esami di laboratorio:** VES, es. emocromocitometrico, LDH, cupremia, fibrinogenemia, esami funzionalità epatica e renale, protidogramma, dosaggio Ig, intradermoreazioni, tipizzazione linfocitaria, Ac anti-HIV
- **Diagnostica per immagini** (Rx-grafie, TAC, RMN, Scintigrafie, Linfografia,)

STADIO PATOLOGICO

- **Biopsia osteomidollare**
- **Biopsie epatiche e spleniche (laparoscopia)**
- **Biopsie dei linfonodi addominali**

LINFOMA DI HODGKIN

INDAGINI DI STADIAZIONE

- **Rx-grafia del torace**
- **TAC toracica e addominale**
- **Biopsia osteomidollare**

- **Ecotomografia addominale**
- **Linfografia pedidia**
- **Laparoscopia (biopsie fegato e milza)**
- **Laparotomia con splenectomia e biopsie linfonodali multiple**

- **Risonanza magnetica nucleare**
- **Scansione con gallio (mediastino)**
- **Scansione con tecnezio (scheletro)**
- **Endoscopie, Pielografia discendente**

STADIAZIONE DEI LINFOMI

Classificazione di COTSWOLDS,1990 (ANN ARBOR modificata)

Stadio I Interessamento di una singola regione linfonodale superficiale (I) o di un singolo organo extralinfatico (IE)

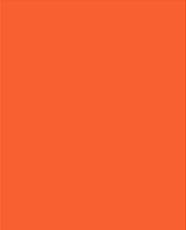
Stadio II Interessamento di due o più regioni linfonodali poste tutte o sopra o sotto il diaframma (II_{2,3},etc.); eventuale estensione ad un organo extralinfatico contiguo (IIE)

Stadio III Interessamento di regioni linfonodali poste sia sopra che sotto il diaframma; eventuale estensione ad un organo extralinfatico contiguo (IIIE)

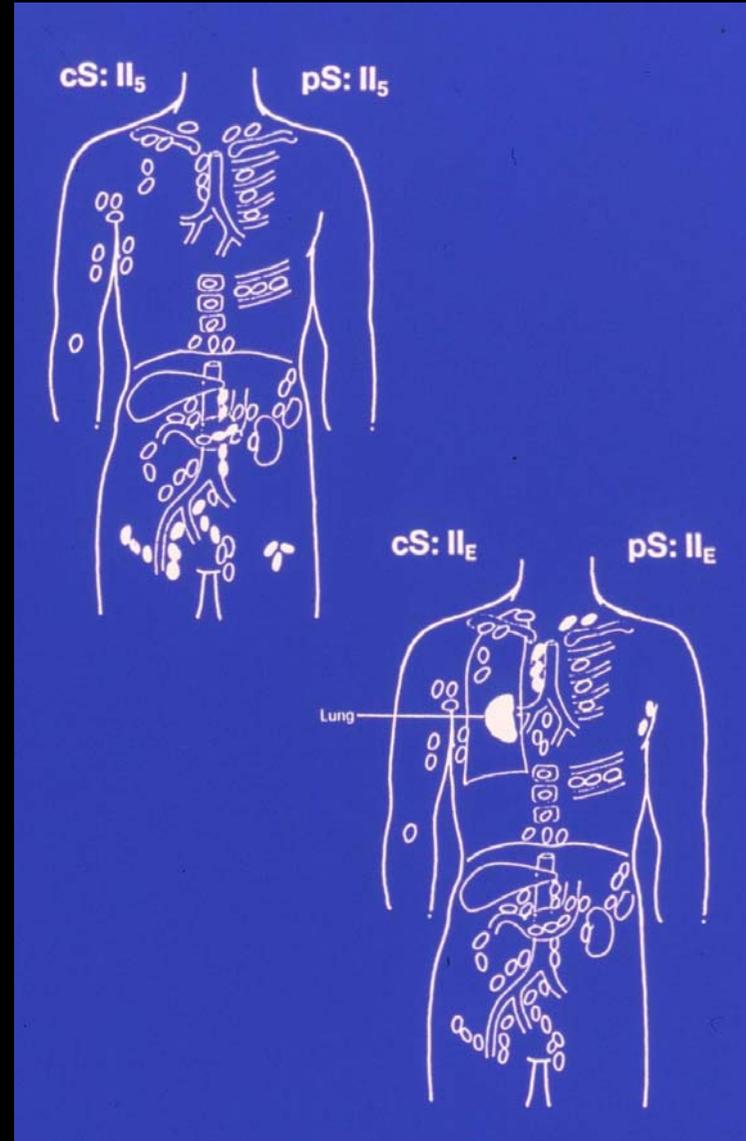
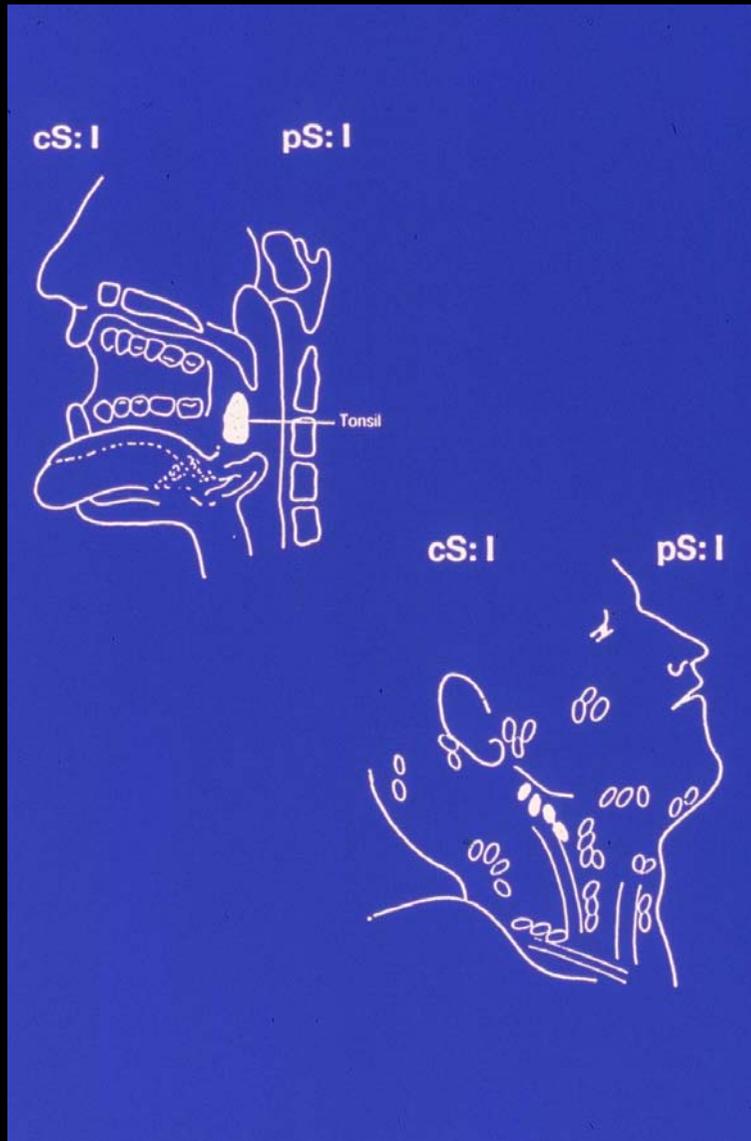
III1 Interessamento di regioni linfonodali dell'ilo epatico, splenico o tripode celiaco

III2 Interessamento di regioni linfonodali a livello mesenterico, iliaco e para-aortico

Stadio IV Interessamento diffuso di uno o più organi extralinfatici, con o senza interessamento linfonodale

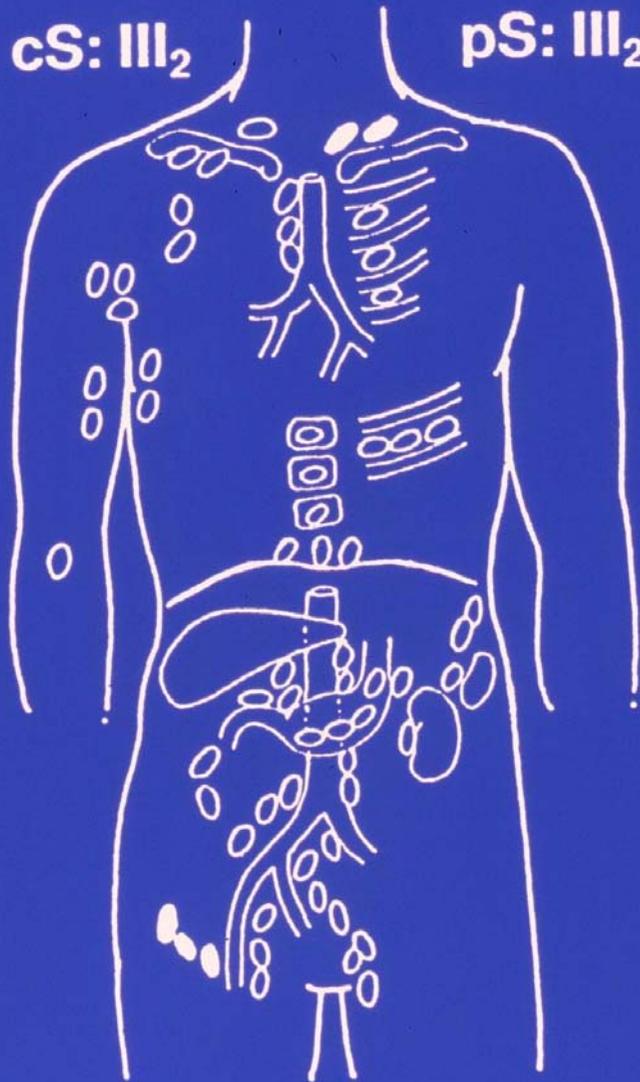


HODGKIN: STADI INIZIALI

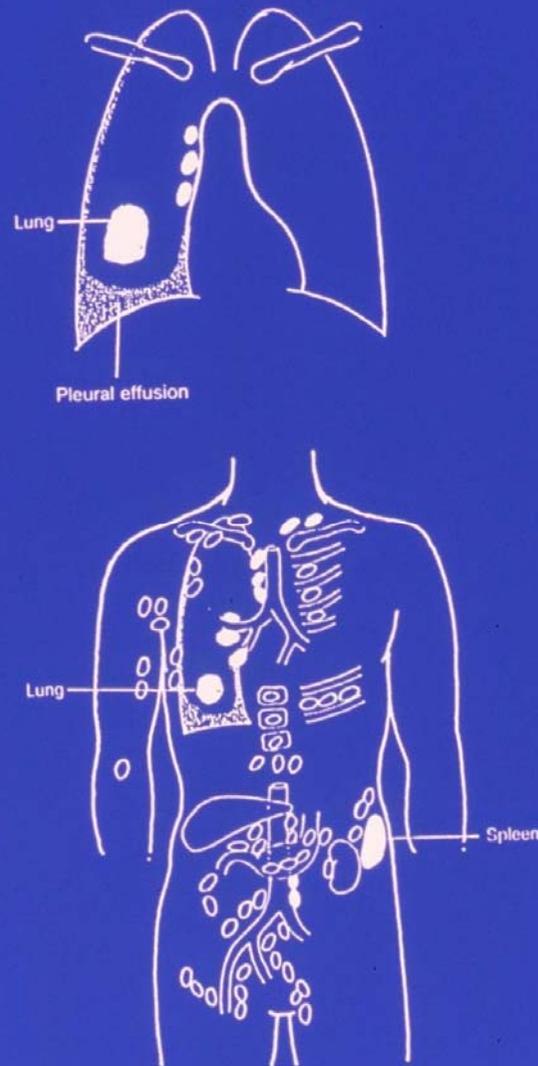


HODGKIN: STADI AVANZATI

cS: III₂ pS: III₂

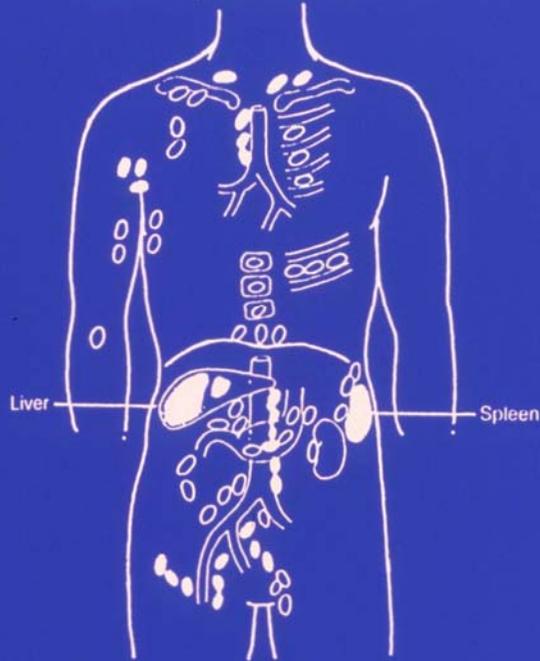


cS: III_{E+S} = pS: III_{E+S}

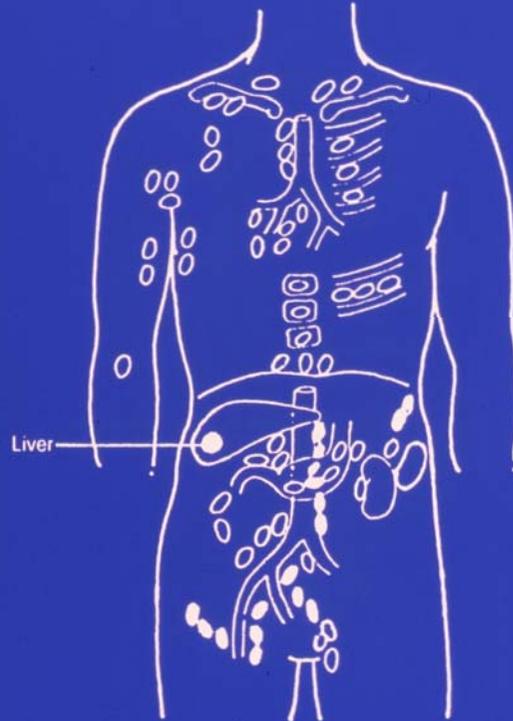


HODGKIN: STADI AVANZATI

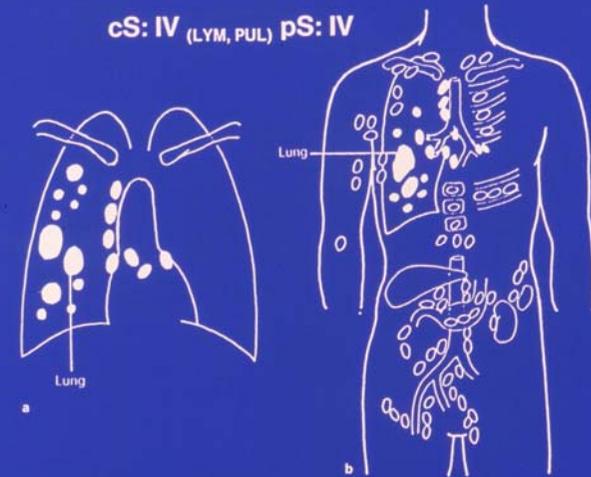
cS: IV_(LYM, HEP) pS: IV

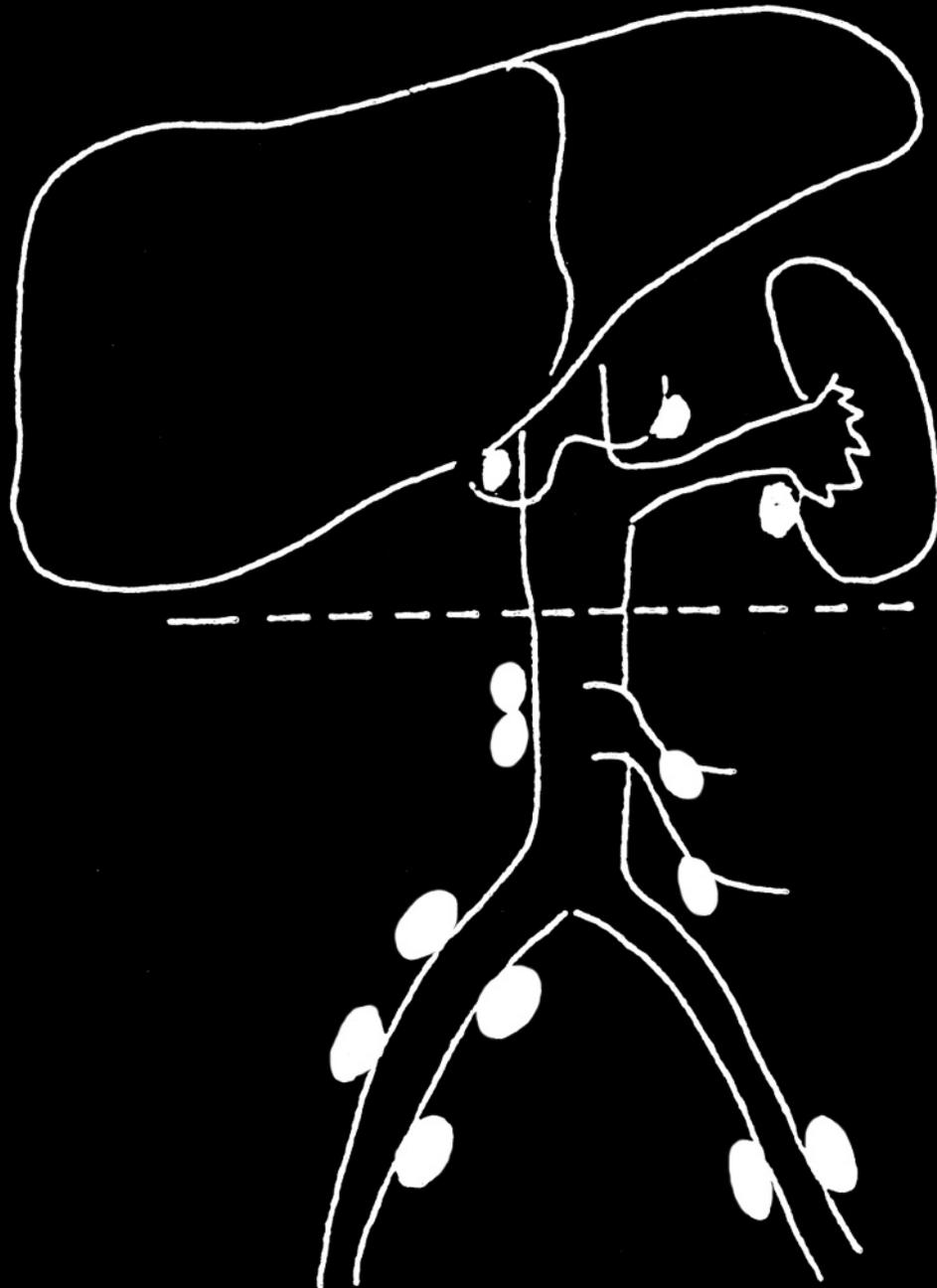


cS: IV_(LYM, HEP) pS: IV



cS: IV_(LYM, PUL) pS: IV





Rappresentazione delle regioni linfonodali in addome che mostra la demarcazione fra stadio III1 (interessamento della parte alta dell'addome: milza, linfonodi dell'ilo splenico, ilo epatico e asse celiaco), e III2 (interessamento dei linfonodi più bassi: paraortici, iliaci, inguinali).

STADIAZIONE DEI LINFOMI

Classificazione di COTSWOLDS,1990 (ANN ARBOR modificata)

DESIGNAZIONI AGGIUNTIVE

- A** nessun sintomo
- B** febbre ($> 38^{\circ}\text{C}$), calo ponderale ($>10\%$ in 6 mesi), sudorazioni profuse (notturne)
- X** "Bulky disease" (massa mediastinica $> 1/3$ del diametro del torace, o almeno una massa linfonodale > 10 cm)
- E** Coinvolgimento di una sede extranodale contigua o prossimale al sito linfonodale coinvolto con interessamento di:
 - L: polmone
 - H: fegato
 - B: ossa
 - M: midollo

MORBO DI HODGKIN: TEORIA DELLA DIFFUSIONE PER CONTIGUITÀ

FATTI INSPIEGABILI

- Tendenza a “saltare” il mediastino
linfonodi sovraclaveari sin. → linfonodi periaortici
- Precoce (talvolta isolato) coinvolgimento splenico
(la milza non ha linfatici afferenti)
- Simultaneo coinvolgimento di stazioni non comunicanti
es: le ascelle

M. DI HODGKIN : PRESENTAZIONE

PRESENTAZIONE EXTRANODALE PRIMITIVA:

MOLTO RARA (< 1% DEI CASI) ECCEPTE CHE NELL' AIDS

- ❖ POLMONE
- ❖ S.N.C.
- ❖ CUTE
- ❖ TESSUTO LINFOIDE TRATTO G.-I.

M. Hodgkin: Stratificazione degli stadi in rapporto alla diagnosi istologica (%)

	PL	SN	CM	DL
IA + IB	47	8	12	9
IIA + IIB	38	52	34	14
IIIA + IIIB	14	29	41	41
IVA+ IVB	1	11	13	36
TOTALE	100	100	100	100

M. Hodgkin: Stratificazione dei sintomi in rapporto agli stadi (% pazienti)

	A	B	A+ B
I	11.4	0.8	12.1
II	34.1	12.4	46.5
III	17.5	13.1	30.6
IV	3.3	7.4	10.7
TOTALE	66.3	33.7	100

LINFOMA DI HODGKIN

Fattori prognostici sfavorevoli

- ❑ Stadio: III e IV
- ❑ Varietà clinica: B (ev. presenza di più sintomi)
- ❑ Istotipo: deplezione linfocitaria (Ki-1 related, CD30)
- ❑ Età: > 60 anni
- ❑ Sesso: maschile
- ❑ VES aumentata
- ❑ Massa tumorale rilevante: bulky disease (X)
- ❑ Più sedi linfonodali interessate
- ❑ Mancata remissione dopo chemioterapia
- ❑ Ricaduta precoce dopo la remissione (prima di 1 anno)
- ❑ Trattamento inadeguato (bassa intensità di dose)

LINFOMA DI HODGKIN

Complicanze

- ❑ Infezioni acute (15% in fase pre-chemioterapica)
- ❑ Sindrome mediastinica
- ❑ Versamenti pleurici e pericardici
- ❑ Compressione del SNC
- ❑ Insufficienza renale
 - adenopatie lomboaortiche
 - invasione del parenchima
 - nefropatia uratica
- ❑ Insufficienza epatica
 - invasione del parenchima
 - compromissione delle vie biliari da adenopatie
- ❑ Anemia
- ❑ Problemi connessi con la gravidanza

LINFOMA DI HODGKIN

Terapia

- **Stadio IA e IIA limitato*:** Radioterapia (dopo laparotomia)
- **Stadio IB e IIB limitato*:** Radioterapia(dopo laparotomia)
/Chemioterapia
- **Stadio IE e IIE (A e B):** Chemioterapia e Radioter. Limitata
- **Stadio IIA avanzato*:** Chemioterapia e Radioter. Limitata
- **Stadio III e IV:** Chemioterapia e Radioter. su bulky

*Limitato: coinvolgimento di non più di due sedi contigue

LINFOMI NON HODGKIN

Presentazione

- Linfadenomegalia (>70%)

sedi classiche
Waldeyer
l. epitrocleari
l. mesenterici
sedi non usuali

- Sintomatologia riferibile a forme localizzate a

distretto gastro-intestinale (MALT)
polmone (BALT)
cute (SALT)
SNC
ossa
testicoli
sedi varie

- Sintomatologia di tipo B (≈15%)
(febbre, perdita di peso, sudorazioni notturne)

- Episodi infettivi

- Linfomi in corso di A.I.D.S.

LINFOMI EXTRANODALI PRIMITIVI

- Cute e tessuti molli
- Apparato respiratorio
 - ⑨ nasofaringe
 - ⑨ seni paranasali
 - ⑨ laringe
 - ⑨ albero tracheo-bronchiale
 - ⑨ polmone
 - ⑨ pleura
- Apparato digerente
 - ⑨ ghiandole salivari
 - ⑨ lingua
 - ⑨ orofaringe
 - ⑨ stomaco
 - ⑨ ileo
 - ⑨ cieco
 - ⑨ fegato
- Apparato urogenitale
 - ⑨ vescica
 - ⑨ prostata
 - ⑨ pene e testicoli
- Organi di senso
 - ⑨ occhio
- SNC
- Ossa e sinovie
- Ghiandole endocrine
 - ⑨ tiroide
 - ⑨ surrene
- Apparato cardiovascolare
 - ⑨ pericardio
 - ⑨ miocardio
 - ⑨ endocardio

DIFFERENZE CLINICHE TRA LINFOMI DI TIPO T o B

LINFOMI T

- Adolescenti e giovani adulti
- Frequente interessamento mediastinico e cutaneo
- Precoce disseminazione (es. sistema nervoso centrale)
- Recidiva con quadro leucemico

LINFOMI B

- Età avanzata (> 40 anni)
- Assenza di compromissione mediastinica
- Frequente coinvolgimento linfonodi intraaddominali e mesenterici
- Progressione delle lesioni relativamente lenta
- Recidive nella sede iniziale di malattia

Frekuensi Approssimativa dei Linfomi non-Hodgkin nell'Adulto

(presentazione nodale)

LINFOMI A CELLULE B

85 %

Linfoma centrollicolare

35%

Linfoma a grandi cellule B

30%

Linfoma mantellare

5%

B-CLL/SLL

5%

Immunocitoma/Waldenström

1-2%

MALT/Linfoma monocitoide

1-2%

Altri

<10%

LINFOMI A CELLULE T

15%

Linfoma a cellule T periferiche

5%

Linfoma anaplastico a grandi cellule

5%

Linfoma angioimmunoblastico

2%

Linfoma a precursori T

2%

Altri

1%

PRINCIPALI CARATTERISTICHE DEI LINFOMI AD ALTO E BASSO GRADO DI MALIGNITÀ

LINFOMI ALTO GRADO

- ❑ Frequente nei pazienti giovani
- ❑ Frequente presentazione in sede extranodale
- ❑ Decorso clinico aggressivo
- ❑ Sopravvivenza di breve durata se la terapia non è efficace
- ❑ Possibilità di guarigione con polichemioterapia intensiva
- ❑ Presenza di atipie/anaplasie cellulari

LINFOMI BASSO GRADO

- ❑ Raro nei pazienti < 30 anni
- ❑ Frequentemente generalizzato
- ❑ Decorso clinico indolente
- ❑ Sopravvivenza relativamente lunga
- ❑ Non guarigione con polichemioterapia
- ❑ Assenza di atipie cellulari

FATTORI PROGNOSTICI GENERALI NEI LINFOMI NON-HODGKIN

FAVOREVOLI

- Linfoma a cellule B
- Quadro istologico follicolare ma ben differenziato
- Quadro aggressivo ma pronta e durevole remissione completa
- Massa neoplastica limitata non localizzazioni "bulky"
- Assenza di segni sistemici
- Bassi livelli iniziali di LDH
- Età inferiore a 60 anni

SFAVOREVOLI

- Linfoma a cellule T
- Linfoma ad alto grado in fase avanzata di diffusione con localizzazioni "bulky"
- Progressione di malattia durante il trattamento o mancata remissione
- Ricaduta entro i primi 12 mesi; terapia di salvataggio inefficace
- Difficoltà di raggiungere un'alta intensità di dose
- Rilevanti segni sistemici
- Alti livelli iniziali di LDH e grave anemia
- Età superiore a 65 anni

LINFOMI NON HODGKIN

CLASSIFICAZIONI

- **Rappaport**
- **Lukes & Collins**
- **Kiel**
- **Working Formulation**
- **REAL Classification**
- **WHO**

LINFOMI NON-HODGKIN NELL'ADULTO

Formulazione operativa (Working Formulation, 1980) per uso clinico

Basso grado (33,8%)

- A. Linfoma maligno a piccoli linfociti coerente con LLC (3,6%)
- B. Linfoma maligno follicolare con prevalenza di piccole cellule indentate (22,5%)
- C. Linfoma maligno follicolare misto a piccole e grandi cellule indentate (7,7%)

Grado intermedio (37%)

- D. Linfoma maligno follicolare con prevalenza di grandi cellule (3,8%)
- E. Linfoma maligno diffuso a piccole cellule indentate (6,9%)
- F. Linfoma maligno diffuso misto a piccole e grandi cellule (6,7%)
- G. Linfoma maligno diffuso a grandi cellule (19,7%)

Alto grado (29,1%)

- H. Linfoma maligno a grandi cellule, immunoblastico (7,9%)
- I. Linfoma maligno linfoblastico (con o senza cellule convolute) (4,2%)
- J. Linfoma maligno a piccole cellule non indentate (tipo Burkitt e non-Burkitt) (5%)
- K. Gruppo miscelaneo (12%)
 - ⑨ Linfoma composito
 - ⑨ Micosi fungoide
 - ⑨ "Linfoma" istiocitico
 - ⑨ Plasmocitoma
 - ⑨ Linfoma inclassificabile
 - ⑨ Altri

UPDATED KIEL CLASSIFICATION

Linfomi/Leucemie di derivazione linfocitaria B

A BASSO GRADO DI MALIGNITÀ

- ⑨ Leucemia linfatica cronica
- ⑨ Leucemia prolinfocitica
- ⑨ Leucemia a tricoleucociti
- ⑨ Linfoplasma-citico/citoide (LP immunocitoma)
- ⑨ Plasmocitoma extramidollare
- ⑨ Centroblastico/centrocitico: follicolare ± diffuso, diffuso
- ⑨ Centrocitico

AD ALTO GRADO DI MALIGNITÀ

- ⑨ Centroblastico
- ⑨ Immunoblastico
- ⑨ A grandi cellule anaplastiche CD30+
- ⑨ Linfoma di Burkitt
- ⑨ Linfoblastico

FORME RARE

Linfomi/Leucemie di derivazione linfocitaria T

A BASSO GRADO DI MALIGNITÀ

- ⑨ Leucemia linfatica cronica
- ⑨ Leucemia prolinfocitica
- ⑨ A cellule cerebriformi: micosi fungoide e sindrome di Sezary
- ⑨ Linfoma linfoepitelioideo (linfoma di Lennert)
- ⑨ Linfoma simil-angioimmunoblastico
- ⑨ Linfoma della zona T
- ⑨ Linfoma a cellule T periferiche polimorfe, piccole (HTLV±)

AD ALTO GRADO DI MALIGNITÀ

- ⑨ Linfoma a cellule T periferiche polimorfe, medie-grandi (HTLV±)
- ⑨ Immunoblastico
- ⑨ A grandi cellule anaplastiche CD₃₀⁺
- ⑨ Linfoblastico

FORME RARE

CLASSIFICAZIONE DEI LINFOMI

"real" classification (ILSG, 1994)

□ Neoplasie B

I. Neoplasie Pre-B

Leucemie e linfomi Pre-B

II. Neoplasie B periferiche

1. B-CLL, PLL, SLL
2. L. linfoplasmocitoide/immunocitoma
3. L. mantellare
4. L. centrofollicolari
 - I (piccole cellule)
 - II (misto, piccole e grandi cellule)
 - III (grandi cellule) diffuso
5. L. B della zona marginale (L. extranodali)
6. L. splenico della zona marginale (L. a linfociti villosi)
7. HCL
8. Plasmocitoma
9. L. B mediastinico primitivo (timico)
10. L. di Burkitt
11. L. B ad alto grado, Burkitt-like

□ Neoplasie T ed NK

I. Neoplasie Pre-T

Leucemie e linfomi Pre-T

II. Neoplasie T ed NK periferiche

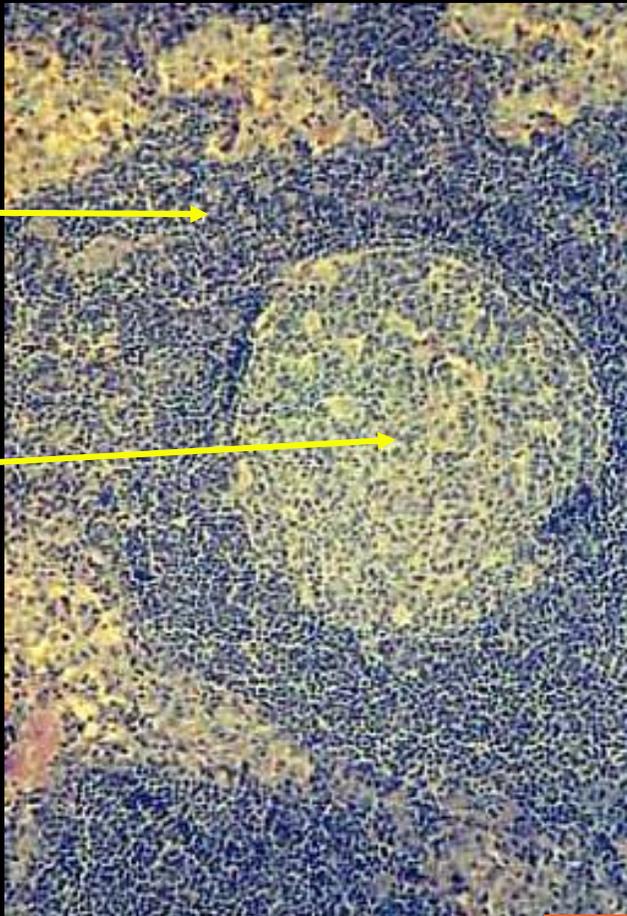
1. T-CLL, T-PLL
2. LDGL (tipo T ed NK)
3. Micosi fungoide/Sèzary
4. L. T periferici
 - I (piccole cellule)
 - II (misto, piccole e grandi cellule)
 - III (grandi cellule)

L. T pannicolo s.c., L. epatosplenico $\gamma\delta$
5. Linfadenopatia angioimmunoblastica
6. L. angiocentrico
7. L. intestinale a cellule T
8. ATL/ATLL
9. L. anaplastico (CD30)
10. L. anaplastico a grandi cellule (Hodgkin's-like)

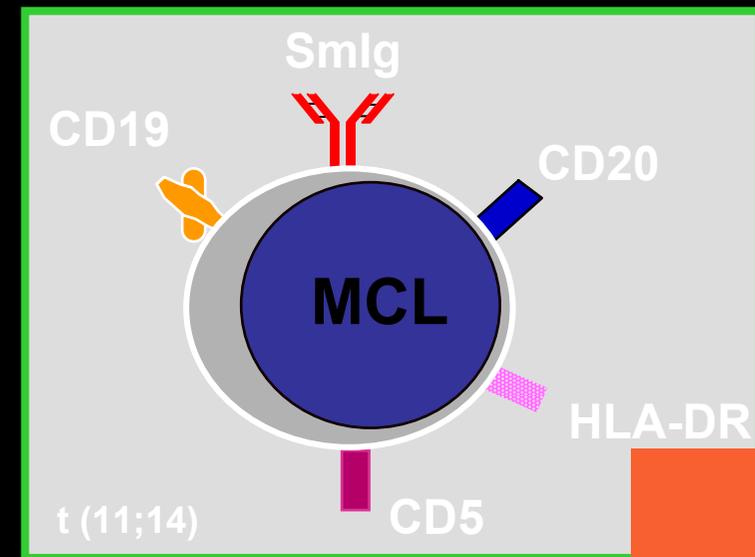
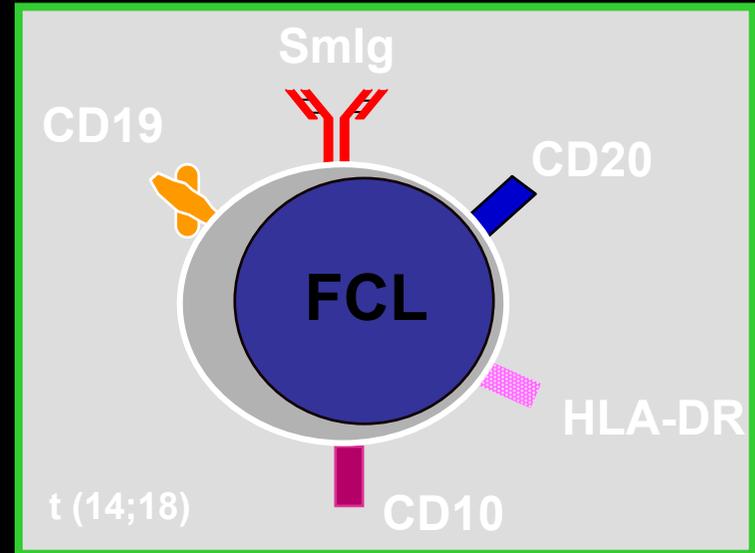
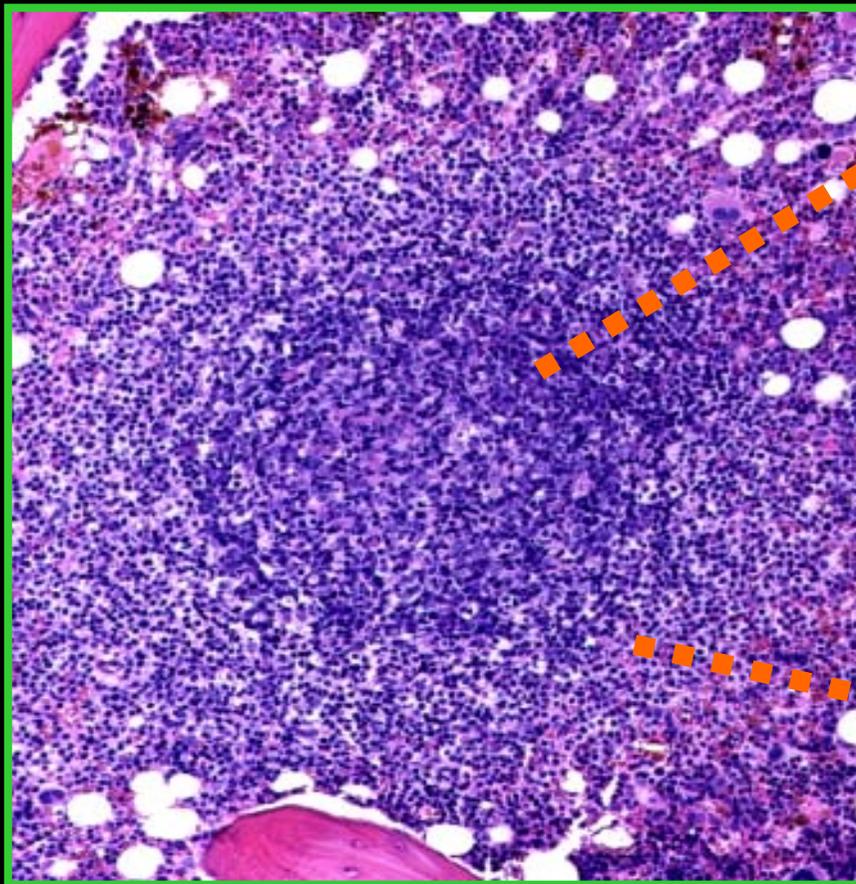
Linfonodo

Mantello o corona

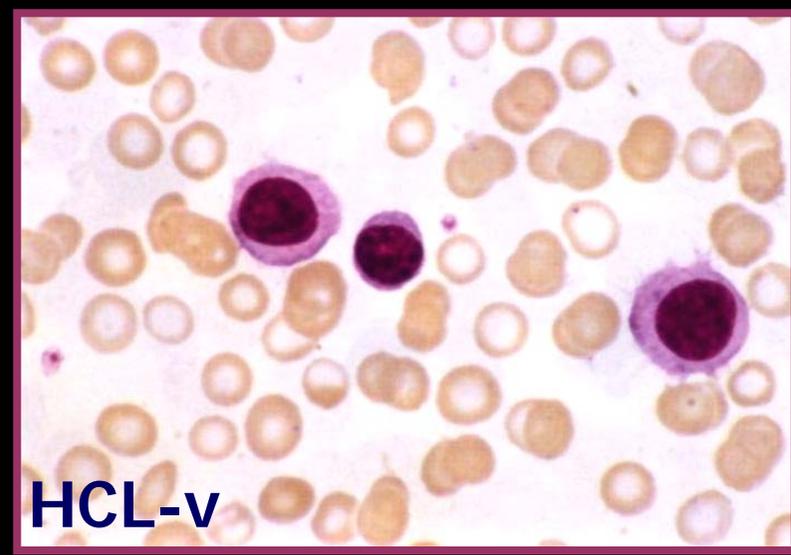
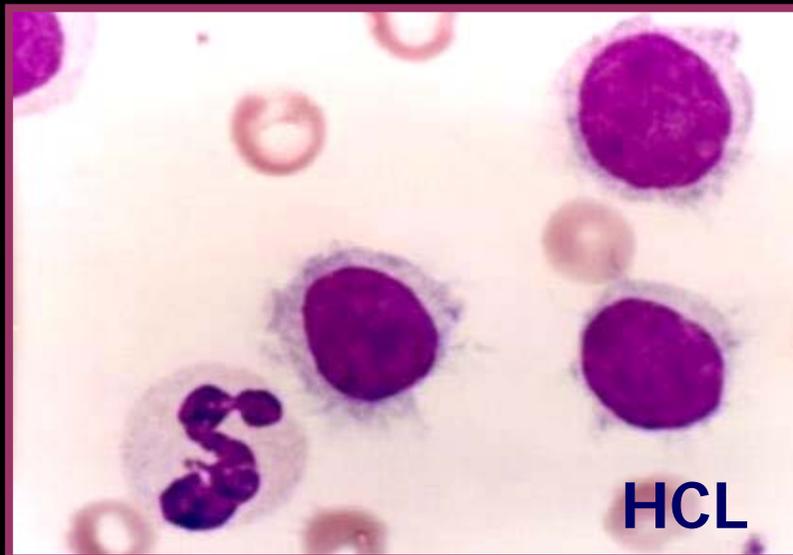
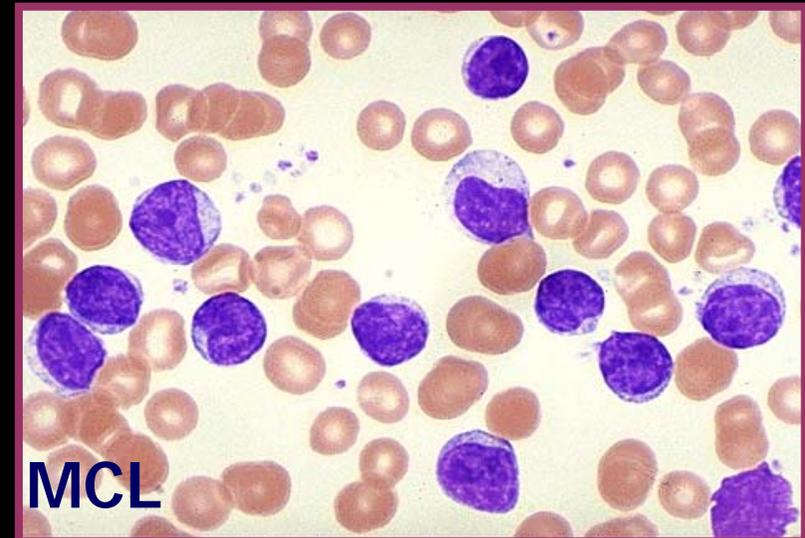
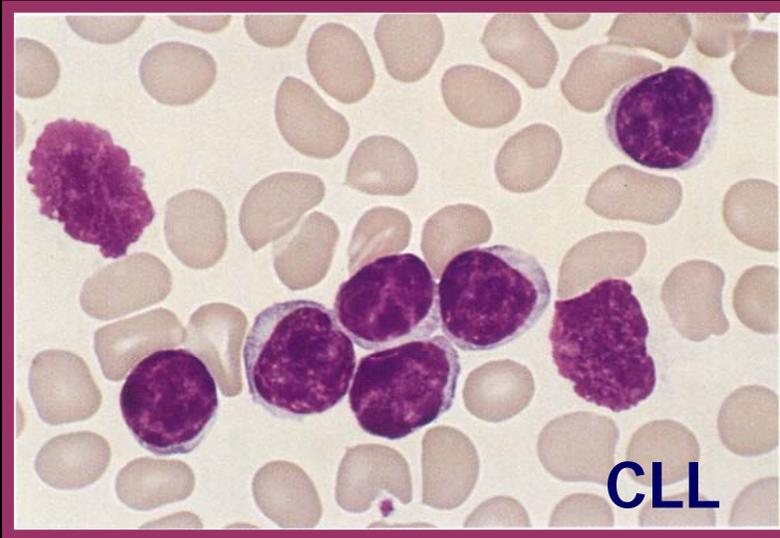
Centro germinativo



Origine dei Linfomi Centrofollicolari e Mantellari

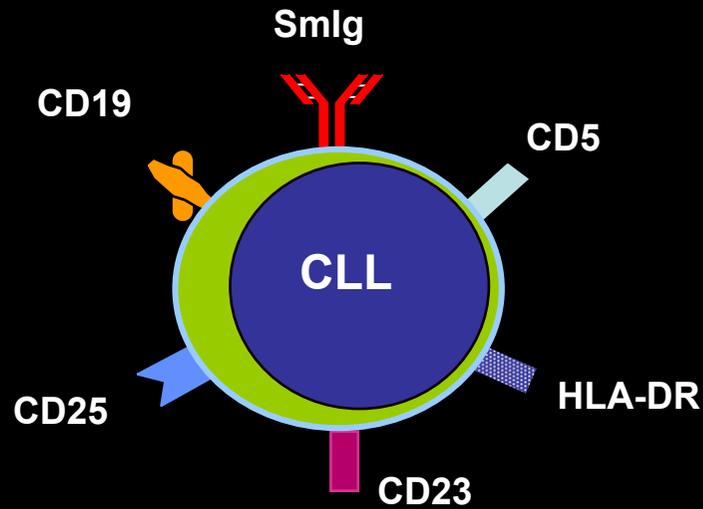


Diagnosi Differenziale delle Malattie Linfoproliferative Croniche B

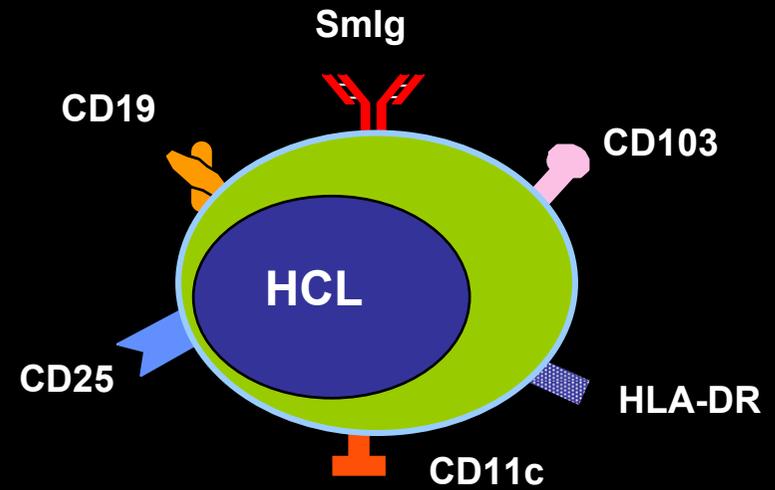


Phenotypic Profile of B-Cell Chronic Lymphoproliferative Disorders

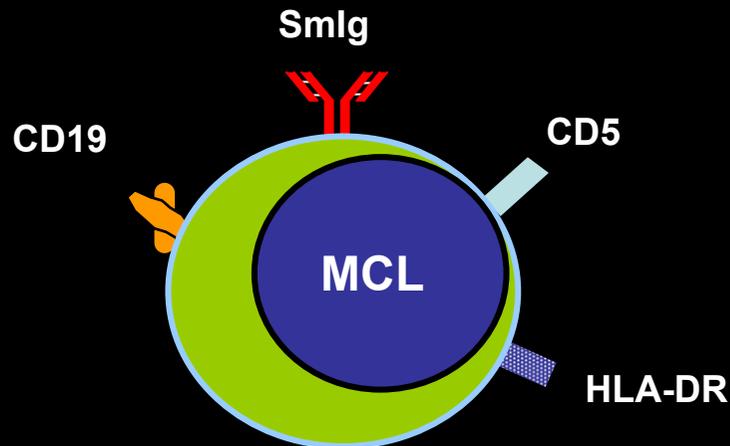
B-cell chronic lymphocytic leukemia



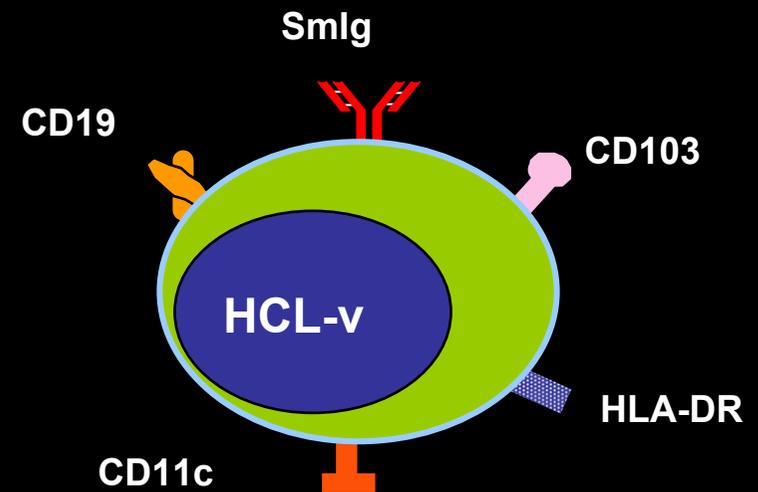
Hairy Cell Leukemia



Mantle Cell Lymphoma



Hairy Cell Leukemia-Variant



CARATTERISTICHE PRINCIPALI DEI LINFOMI NON-HODGKIN IN PAZIENTI HIV POSITIVI

- Si osservano negli stadi avanzati dell'A.I.D.S. (Stadio 4D)
- La patogenesi è probabilmente correlata ad infezione latente da EBV dei B linfociti
- Sono generalmente linfomi ad alto grado di tipo B
- Nella maggior parte dei casi si presentano come stadi III e IV
- Sedi usuali

{	linfonodali
	gastrointestinali
	ossei
	polmonari
	SNC
- Terapia (polichemioterapia): difficile raggiungere una corretta intensità di dose
- Prognosi grave (mediana di sopravvivenza < 6 mesi)
Recidive precoci.

INTERNATIONAL PROGNOSTIC INDEX

	RISCHIO RELATIVO	P
PAZIENTI DI TUTTE LE ETÀ		
età (<60 anni vs >60 anni)	1.96	<0.001
LDH (\leq nl. vs > nl.)	1.85	<0.001
P.S. (0-1 vs 2-4)	1.80	<0.001
stadio (I-II vs III-IV)	1.47	<0.001
sedi extranodali (1 vs > 1)	1.48	<0.001
PAZIENTI DI ETÀ < 60 ANNI		
stadio (I-II vs III-IV)	2.17	<0.001
LDH (\leq nl. vs > nl.)	1.95	<0.001
P.S. (0-1 vs 2-4)	1.81	<0.001

LINFOMI NON-HODGKIN

Terapia

- **Radioterapia** {
 - Stadio I alto grado
 - Stadio I e II basso grado
 - Palliativa
- **Chemioterapia** {
 - Stadio II alto grado
 - Stadi III e IV

CVP (ciclofosfamide, vincristina, prednisone)

CHOP (ciclofosfamide, adriamicina, vincristina, prednisone)

ProMACE (prednisone, methotrexate, adriamicina, ciclofosfamide, etoposide)

MACOP-B (methotrexate, adriamicina, ciclofosfamide, vincristina, prednisone, bleomicina)

BACOP (bleomicina, adriamicina, ciclofosfamide, vincristina, prednisone)

- **Altre opzioni terapeutiche**
 - ⑨ Trapianto di midollo
 - ⑨ Anticorpi monoclonali
 - ⑨ Modificatori della risposta biologica

NON-HODGKIN'S LYMPHOMA

CHOP

Days 1

CYCLOPHOSPHAMIDE
*750 mg/m², i.v.,
Day 1*



ADRIAMYCIN
*50 mg/m², i.v.,
Day 1*



VINCRISTINE
*1.4 mg/m², i.v.,
(maximum 2 mg),
Day 1*



PREDNISONE
*40 mg/m², p.o.
Days 1 to 5*



P.O.

Cycle Frequency

Repeated at 21 or 28 day intervals for at least 6 cycles or until two cycles after CR achieved.

R-CHOP

Days 1

RIRTUXIMAB
*375 mg/m², i.v.,
Day 1*



CYCLOPHOSPHAMIDE
*750 mg/m², i.v.,
Day 1*



ADRIAMYCIN
*50 mg/m², i.v.,
Day 1*



VINCRISTINE
*1.4 mg/m², i.v.,
(maximum 2 mg),
Day 1*



PREDNISONE
*40 mg/m², p.o.
Days 1 to 5*

P.O.



