

**LINFOMA DI HODGKIN,  
NUOVO STANDARD OF CARE  
NEI PAZIENTI NAIVE  
IN STADIO AVANZATO**

**CASO CLINICO 1**

**Alessandro Broccoli**  
**Istituto di Ematologia «L. e A. Seràgnoli»**  
**Università di Bologna**

***T.M. (♀), 39 anni***

### **ANAMNESI PATOLOGICA REMOTA**

- Appendicectomizzata e tonsillectomizzata.
- Intervento per tendinopatia della cuffia dei rotatori.

### **ANAMNESI PATOLOGICA RECENTE**

- Da marzo 2019, comparsa di dolore localizzato in sede sternale, clavicolare e coxo-femorale, persistente, in associazione a linfadenopatia sovraclaveare destra, teso-elastica, con tendenza all'aumento di volume.
- Eseguita **biopsia linfonodale** (14/05/2019): linfoma di Hodgkin, varietà classica, sclerosi nodulare.
- **TC torace-addome** (12/05/2019): multiple adenomegalie in sede mediastinica (6,7 x 5 cm); area litica di 1,7 x 2 cm al manubrio sternale in sede paramediana destra con erosione della corticale e minima invasione dei tessuti molli limitrofi. Non adenopatie addominali.
- **Biopsia osteomidollare** (03/06/2019): negativa per affezione sostitutiva.
- **PET** (04/06/2019): intenso iperaccumulo in sede mediastinica anteriore e supero-anteriore; adenopatie ipermetaboliche in sede giugulare destra, sovraclaveare omolaterale e sottopettorale destra; adenopatie ipermetaboliche in sede iliaca esterna sinistra. Patologico iperaccumulo a carico di un'area litica al versante destro del manubrio sternale e a livello del piccolo trocantere del femore sinistro. Piccole aree ipermetaboliche a carico del parenchima splenico.
- **Conclusioni**: linfoma di Hodgkin, varietà classica, stadio IV A con interessamento scheletrico e splenico.

## *Quale atteggiamento terapeutico di prima linea?*

- A) ABVD x 6 cicli
- B) ABVD x 6 cicli + radioterapia su mediastino e sedi ossee PET positive all'inizio
- C) ABVD x 6 cicli + radioterapia su residui PET positivi se presenti
- D) BEACOPP standard/BEACOPPesc
- E) Brentuximab – AVD
- F) PET-*guided* ABVD
- G) Altro

## ***Quale atteggiamento terapeutico di prima linea?***

- A) ABVD x 6 cicli**
- B) ABVD x 6 cicli + radioterapia su mediastino e sedi ossee PET positive all'inizio
- C) ABVD x 6 cicli + radioterapia su residui PET positivi se presenti
- D) BEACOPP standard/BEACOPPesc
- E) Brentuximab – AVD
- F) PET-*guided* ABVD
- G) Altro

## Terapia PET-guidata nel linfoma di Hodgkin: treatment escalation

	Pts.	Clinical data	PET (+2) positive	Intensification (adherence)	Final PET neg	PFS	Toxicity (gr. 3-4)
<b>Johnson 2016</b>	1135	Age: 32 aa Bulky: 33% B sympt: 61% Stage III-IV: 59%	16% (Deauville)	BEACOPP (95%)	74%	68% (3 yrs) [85% A(B)VD] $\Delta = 17\%$	Hematol: 72% Infections: 37%
<b>Press 2016</b>	331	Age: 32 aa Bulky: 18% B sympt: 62% Stage III-IV: 100%	18% (Deauville)	BEACOPP (92%)	55%	64% (2 yrs) [82% ABVD] $\Delta = 18\%$	Hematol: NR Infections: 42%
<b>Zinzani 2016</b>	512	Age: 33 aa Bulky: 35% B sympt: 64% Stage III-IV: 81%	20% (Juweid)	HDT HSCT (79%)	72%	74% (2 yrs) [81% ABVD] $\Delta = 7\%$	Hematol: 72% Infections: 16%
<b>Gallamini 2018</b>	780	age: 31 aa Bulky: 58% B sympt: 81% Stage III-IV: 64%	19% (Deauville)	BEACOPP (99%)	54%	60% (3 yrs) [87% ABVD] $\Delta = 27\%$	Hematol: 76% Infections: 10%

Johnson P. *N Engl J Med*, 2016; 374: 2419-2429 — Press OW. *J Clin Oncol*, 2016; 34: 2020-2027  
Zinzani PL. *J Clin Oncol*, 2016; 34: 1376-1385 — Gallamini A. *J Clin Oncol*, 2018; 36: 454-462

## *Terapia di prima linea*

- Inizia terapia secondo schema **ABVD** in data 05/07/2019, con programma di eseguire 6 cicli in regime di Day Hospital.
- Terapia ben tollerata, con riduzione della sintomatologia dolorosa ossea.
- **Rivalutazione PET+2** (28/08/2019): permane intensa captazione in sede mediastinica anteriore (SUVmax 14,5), compatibile con residuo di malattia (riduzione dimensionale a 3,3 x 3 cm). Ulteriori aree di focale iperfissazione al mediastino anteriore, a carico di un linfonodo del cavo ascellare profondo di destra e alla base del collo a destra. Ipercaptazione a carico di area litica del manubrio dello sterno (SUVmax 14,5) e del trocantere sinistro.
- I reperti ipermetabolici vengono confermati all'esame TC.
- **Conclusioni**: stabilità di malattia dopo i primi due cicli ABVD.

## ***Ripetereste la biopsia linfonodale?***

- A) Sì (perché...)
- B) No: non aggiunge elementi decisivi al prosieguo dell'*iter* terapeutico
- C) No: è sufficiente il dato PET a confermare la presenza di malattia
- D) Altro

## ***Ripetereste la biopsia linfonodale?***

**A) Sì (perché...)**

B) No: non aggiunge elementi decisivi al prosieguo dell'*iter* terapeutico

C) No: è sufficiente il dato PET a confermare la presenza di malattia

D) Altro



## *Come procedereste dal punto di vista terapeutico?*

- A) Modifica terapia sulla base del risultato della biopsia (se eseguita): come, in questo caso?
- B) Proseguire con 2 cicli ABVD e rivalutare con PET (se non eseguita biopsia o se conferma Hodgkin)
- C) Proseguire con programma terapeutico invariato (a completare 6 cicli ABVD)
- D) PET-guided approach: intensificazione del trattamento (come?)

## *Come procedereste dal punto di vista terapeutico?*

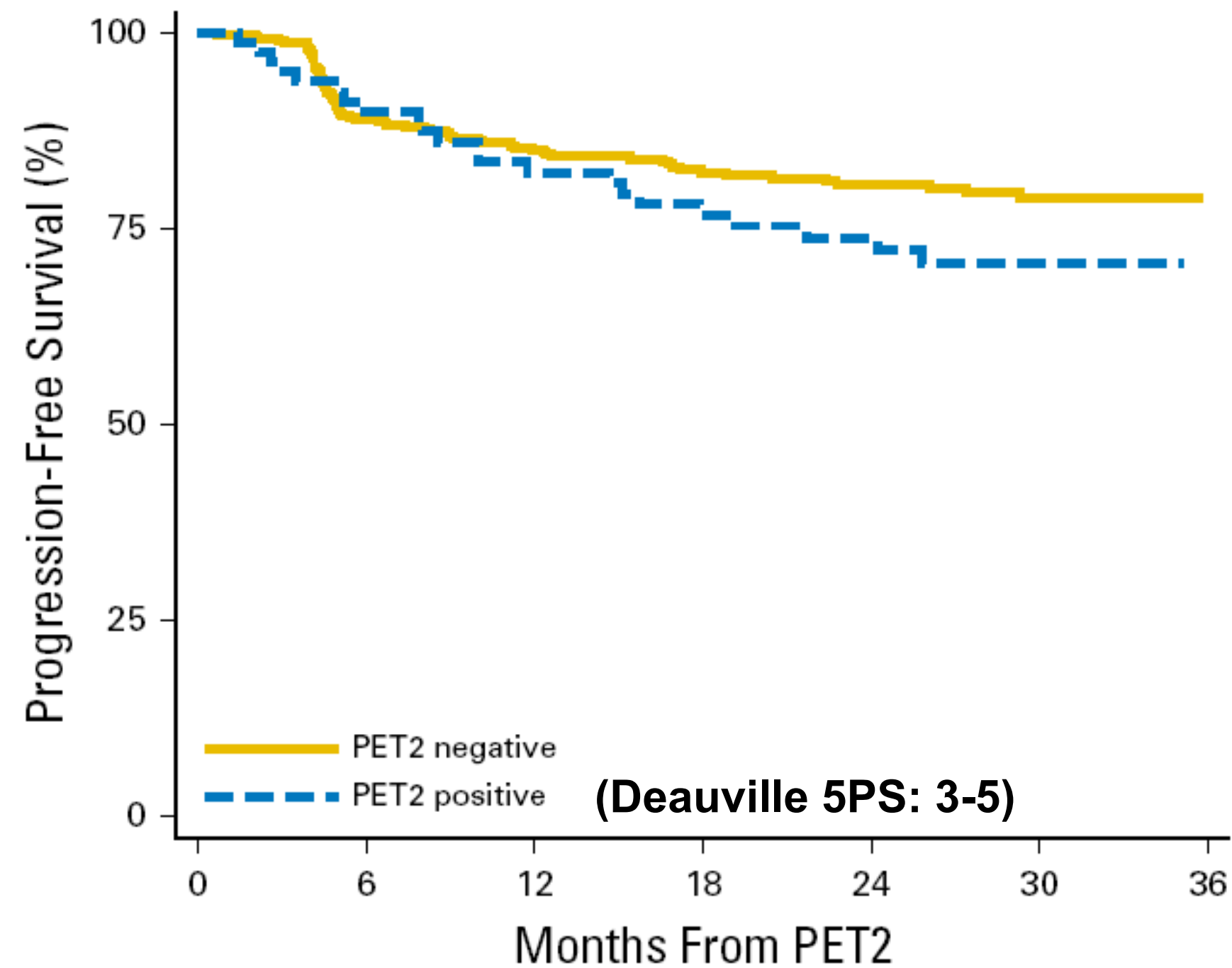
- A) Modifica terapia sulla base del risultato della biopsia (se eseguita): come, in questo caso?
- B) Proseguire con 2 cicli ABVD e rivalutare con PET (se non eseguita biopsia o se conferma Hodgkin)
- C) Proseguire con programma terapeutico invariato (a completare 6 cicli ABVD)
- D) *PET-guided approach*: intensificazione del trattamento (come?)**

## *Terapia di seconda linea*

- Si ripete biopsia linfonodale mediastinica con approccio mediastinoscopico, successivamente allargato per sanguinamento cavale superiore. Il pezzo operatorio comprende un piccolo frammento di tessuto polmonare. Conferma istologica di linfoma di Hodgkin, varietà classica (linfonodi, polmone).
- **Conclusioni:** persistenza di malattia linfomatosa dopo 2 cicli ABVD, con interessamento nodale, polmonare, scheletrico, splenico.
- Inizia terapia secondo schema **BeGeV** (28/10/2019), con intento di citoriduzione, mobilizzazione e raccolta delle cellule staminali da sangue periferico e successivo autotrapianto.
- Rivalutazione **PET dopo 2 cicli BeGeV** (13/12/2019): riduzione della captazione a livello del reperto adenopatico mediastinico (SUVmax 6,1); riduzione dell'area di lisi ossea al manubrio dello sterno (SUVmax 3,1) e a livello del trocantere femorale sinistro. Normalizzazione dei reperti adenopatici precedentemente descritti.
- Prosegue con ulteriori 2 cicli BeGeV, completando i 4 cicli in data 24/01/2020. Mobilizza nel sangue periferico e raccoglie  $5,3 \times 10^6$  cellule CD34<sup>+</sup>/kg.
- Rivalutazione **PET dopo 4 cicli BeGeV** (25/02/2020): normalizzazione metabolica del residuo tissutale in sede mediastinica anteriore. Si confermano aree di osteolisi tenuemente captanti in sede sternale (SUVmax 2,4) e al piccolo trocantere di sinistra (SUVmax 2,5). Deauville 2.
- **Conclusioni:** linfoma di Hodgkin in remissione completa.

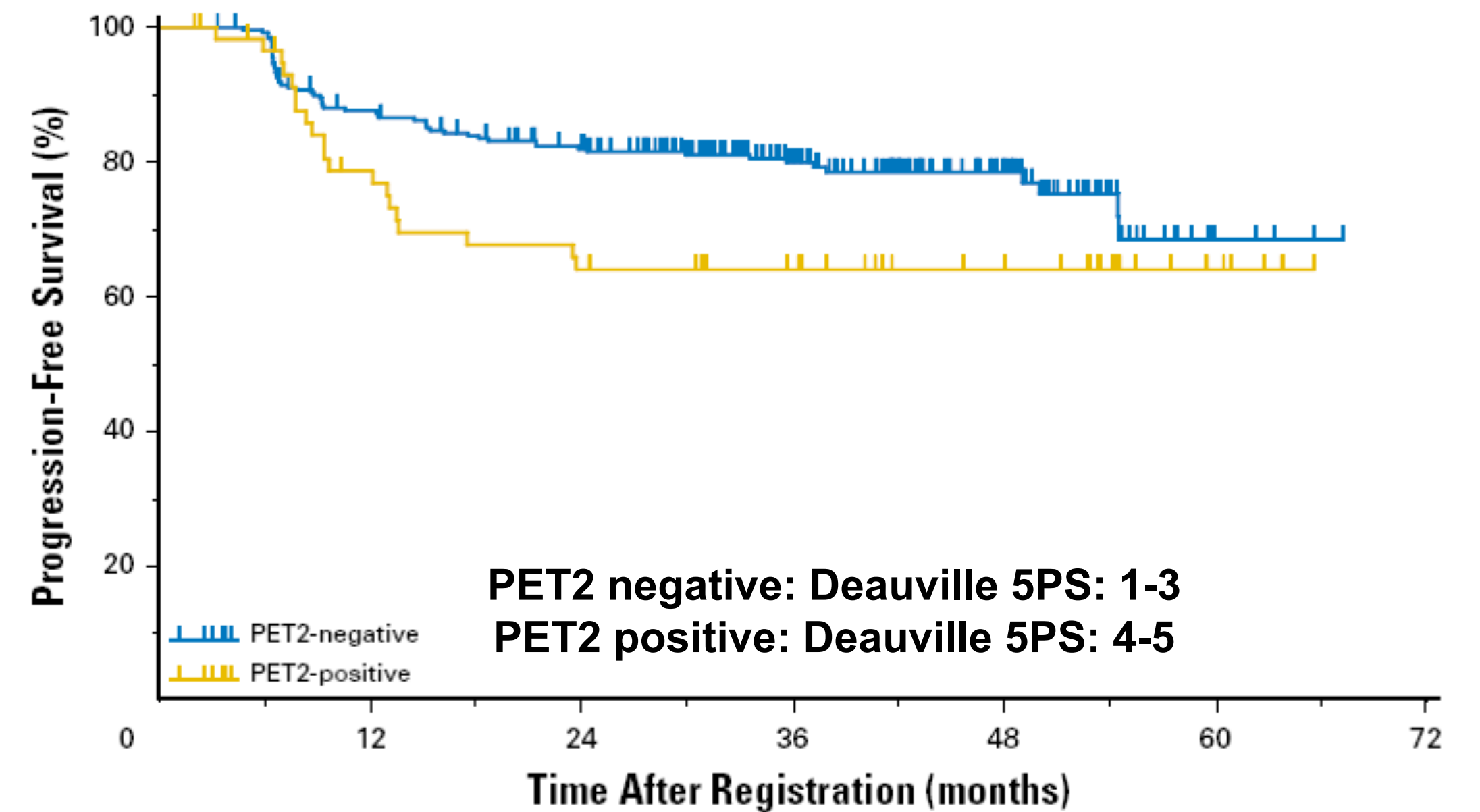
# Terapia PET-guidata nel linfoma di Hodgkin: treatment escalation

Interim Positron Emission Tomography Response-Adapted Therapy in Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Phase II Part of the HD0801 Study



**PET2 positive patients moving to ASCT**

US Intergroup Trial of Response-Adapted Therapy for Stage III to IV Hodgkin Lymphoma Using Early Interim Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography Imaging: Southwest Oncology Group S0816



**PET2 positive patients moving to BEACOPP<sub>esc</sub>**

## *Trapianto autologo*

- Ricoverata in reparto degenza e sottoposta a condizionamento mieloablativo **BEAM**, con reinfusione di  $4,5 \times 10^6$  cellule CD34<sup>+</sup>/kg in data 15/04/2020. Neutropenia febbrile risolta con terapia antibiotica ad ampio spettro. Recupero emopoietico al +10 (neutrofili > 500/mmc e piastrine > 20.000/mmc).
- Rivalutazione **PET post-trapianto autologo** (12/06/2020): non aree di patologico iperaccumulo. Deauville 2.
- Rivalutazione **PET di follow-up** (03/12/2020): non aree di patologico iperaccumulo. Deauville 2.
- Clinicamente bene nel corso del successivo follow-up, non segni di ripresa di malattia (+3 anni).

## ***Nel 2023, avreste trattato diversamente questa paziente?***

- A) La mia scelta sarebbe stata comunque ABVD x 6 cicli
- B) La mia scelta sarebbe stata BEACOPP standard/BEACOPPesc
- C) La mia scelta sarebbe stata Brentuximab – AVD
- D) La mia scelta sarebbe stata *PET-guided* ABVD
- E) Altro

***Nel 2023, avreste trattato diversamente questa paziente?***

- A) La mia scelta sarebbe stata comunque ABVD x 6 cicli
- B) La mia scelta sarebbe stata BEACOPP standard/BEACOPPesc
- C) La mia scelta sarebbe stata Brentuximab – AVD**
- D) La mia scelta sarebbe stata *PET-guided* ABVD
- E) Altro

***Trattando la paziente con Brentuximab – AVD, avreste eseguito la PET+2?***

A) Sì

B) No



***Trattando la paziente con Brentuximab – AVD, avreste eseguito la PET+2?***

**A) Sì**

**B) No**

## ***Quale valore dare alla PET+2 nel paziente in terapia con Brentuximab – AVD?***

- A) Unicamente prognostico, non fa modificare l'atteggiamento terapeutico se positiva
- B) Ritengo adeguato un approccio PET-guided con intensificazione del trattamento successivo se la PET+2 è positiva
- C) Non so
- D) Altro

## *Quale valore dare alla PET+2 nel paziente in terapia con Brentuximab – AVD?*

- A) Unicamente prognostico, non fa modificare l'atteggiamento terapeutico se positiva
- B) Ritengo adeguato un approccio PET-guided con intensificazione del trattamento successivo se la PET+2 è positiva
- C) Non so**
- D) Altro

Stage III-IV →

**Preferred regimen:**  
ABVD x 2 cycles

Restage with PET/CT

Deauville 1-3 → AVD x 4 cycles (per RATHL)

Deauville 4-5 → Escalated BEACOPP x 3 cycles (per RATHL)

Restage with PET/CT

Deauville 1-3 → Escalated BEACOPP x 1 cycle (per RATHL) ± ISRT

Deauville 4-5 → Biopsy

Negative → [ ]

Positive → [ ]

or

**Other recommended regimen:**  
Brentuximab vedotin + AVD (use with caution in patients aged >60 y; contraindicated in those with neuropathy)

or

**Useful in certain circumstances:**  
Escalated BEACOPP  
(in select patients if IPS ≥4, aged <60 y)