



PSDTA Patologie Linfoproliferative

Allegato 1 : Percorso Diagnostico

**A cura del Gruppo di Studio Linfoma
Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta**

Anno di pubblicazione 2022

ESAMI DI DIAGNOSI, STADIAZIONE, RIVALUTAZIONE E FOLLOW-UP

1) DIAGNOSI:

RACCOLTA CAMPIONI:

Si specifica una corretta gestione dei campioni di pertinenza ematopatologica secondo quanto prescritto nelle raccomandazioni GIE riportate anche nelle Linee Guida AIOM.

Nello specifico:

- La biopsia linfonodale escissionale costituisce il “gold standard” sia per formulare una diagnosi di linfoma che per la ricerca dei diversi marcatori immunomolecolari prognostico-predittivi e terapeutici.
- In casi particolari con motivazioni esplicitate nello specifico dal medico richiedente l'esame e da riportarsi nelle notizie cliniche del referto istologico (linfonodi profondi difficilmente aggredibili chirurgicamente, soggetti particolarmente anziani e/o con rilevanti comorbidità) può essere valutata, quale alternativa, l'effettuazione di un'ago-biopsia con ago grosso (preferibilmente 16 g) tranciante eco/TAC guidata. Tuttavia, se la diagnosi con questa metodica è discordante con la clinica del paziente, sarà necessario rivalutare l'opzione chirurgica.
- L'aspirazione con ago sottile (“fine-needle”), è invece altamente sconsigliabile in quanto difficilmente in grado di fornire materiale quantitativamente adeguato anche per l'effettuazione di eventuali indagini ancillari.
- Sedi particolari:
 - Nei casi di localizzazione ORL è indicato eseguire un agospirato prima della biopsia esclusivamente nel fondato sospetto di una patologia neoplastica non emopoietica.
 - Nei casi con localizzazione polmonare quando la biopsia TC guidata è sconsigliata può essere valutata la biopsia in corso di broncoscopia.
 - Nei casi con sedi addominali perigastriche è possibile valutare una biopsia per via ecoendoscopica.
 - Nei casi sospetti di localizzazione gastrica è consigliabile l'esecuzione di macrobiopsie multiple di “mappatura” e ricerca HP con contestuale prelievo a fresco per indagini citofluorimetriche/molecolari.

Si sottolinea altresì l'importanza della gestione del campione che deve prevedere l'invio rapido del materiale a fresco nei casi in cui si preveda di effettuare partizioni dello stesso per studi citofluorimetrici e/o prelievi di materiale congelato, e laddove questo non sia attuabile o necessario la conservazione del materiale in adeguata quantità di liquido fissativo (circa 20 volte il volume del campione); la gestione dei campioni biotipici deve essere eseguita in accordo con il laboratorio di anatomia patologica che processerà il campione.

PRINCIPI DIAGNOSTICO-CLASSIFICATIVI

Una corretta diagnosi dei linfomi richiede una corretta applicazione dei più recenti principi classificativi coadiuvati dall'impiego di eventuali tecniche diagnostiche ancillari. In particolare, una moderna diagnostica isto-patologica dei linfomi richiede la conoscenza e la combinazione dei seguenti parametri:

- Morfologici;
- Profili fenotipici;
- Caratteristiche molecolari e citogenetica;
- Informazioni cliniche.

La diagnostica dovrà pertanto essere il più possibile standardizzata prevedendo l'utilizzo della più aggiornata nomenclatura internazionale.

Vanno indicate le indagini effettuate ad integrazione alla istomorfologia ed è necessaria specificare la descrizione del risultato di ciascuna determinazione in termini di positività (completa, focale etc...) ed in termini quantitativi laddove richiesto (es. c-MYC).

Si raccomanda di effettuare e indicare nel referto l'indice proliferativo (Ki67) in tutti i casi di linfoma non Hodgkin.

Secondo il parere del gruppo, in considerazione del tipo di diagnostica, delle variabili dei campioni e delle sopradescritte indicazioni, non si ravvede la necessità di formulare il referto utilizzando "schede analitiche standardizzate".

Raccomandazioni per la compilazione delle richieste di esame anatomopatologico di sospetta malattia linfoproliferativa:

- Materiale inviato: specificare organo e sede
- Indicazioni alla biopsia: indicare se adenopatia isolata o multipla (indicando le sedi coinvolte), indicare se coinvolgimento di milza o fegato, indicare i principali dati ematochimici pertinenti disponibili al momento della richiesta (emocromo, sierologia, indici di flogosi etc), indicare l'eventuale presenza di sintomi sistemici.
- Segnalazione di precedenti anamnestici pertinenti.
- Indicazione di un referente per contatti telefonici Richiesta di consulenze e convenzioni
- Consulenze: devono pervenire al Patologo scelto per la second opinion con la copia del referto già emesso da AP che detiene il caso. Il materiale inviato dovrebbe comprendere se possibile oltre i vetrini istologici già allestiti anche almeno un'inclusione in paraffina rappresentativa della neoplasia al fine di poter effettuare eventuali indagini integrative.

2) STADIAZIONE:

Le procedure elencate nella tabella seguente sono considerate obbligatorie per tutte le tipologie di linfomi in cui l'atteggiamento terapeutico conseguente abbia un intento curativo e non palliativo.

| ESAME | DLBCL/NHL AGGRESSIVI | FL | INDOLENTI NON FL | HL |
|--------------------------------------|-------------------------|---------------|--|---------------|
| TC collo-toraceaddome/pelvi con MDC° | Obbligatorio | Obbligatorio | eventualmente sostituibile con rx torace ed etg addome | Obbligatorio |
| PET total body | Obbligatorio | Obbligatorio | Non prevista | Obbligatorio |
| Biopsia osteomidollare | Fortemente raccomandata | Obbligatorio* | Fortemente raccomandata | Non prevista& |

° se controindicazioni alla TC con MDC, consigliata RMN whole body

* può essere omessa in pazienti anziani/fragili, o nei pazienti con PET positiva o laddove l'esito non comporti un approccio terapeutico differente

& da eseguirsi nei pazienti HIV positivi

VALUTAZIONE CLINICA

- Esame obiettivo e valutazione performance status (ECOG)
- Valutazione della presenza dei sintomi B: febbre, calo ponderale (perdita di più del 10% del peso in 6 mesi), sudorazione notturna, valutazione intolleranza all'alcool e prurito;
- Esami ematochimici:
 - routine comprendenti emocromo, VES, PCR, LDH, funzionalità renale ed epatica, uricemia, proteine totali, albumina, QPE, dosaggio Ig, albumina, ac. urico, dosaggio Vitamina D, esame urine completo, beta2 microglobulina;
 - test Quantiferon;
 - virologici per HBV (HBsAg, HBcAb IgG, HBsAb), HCV ed HIV;
 - valutazione morfologica e tipizzazione linfocitaria su sangue periferico se sospetto di leucemizzazione periferica;
- Test di gravidanza per le donne in età fertile;
- Valutazione di programma di criopreservazione nei pazienti in età fertile e candidati ad un programma di chemioterapia potenzialmente sterilizzante;
- ECG e ecocardiografia in tutti i pazienti in previsione di trattamento;
- Prove di funzionalità respiratoria con DLCO nei pazienti candidati a programmi ad alte dosi o contenenti bleomicina o che in anamnesi riferiscono patologie broncopneumopatiche;.
- Valutazione geriatrica multidimensionale (VGM) nei pazienti anziani:

| MISURA | FIT | UNFIT | FRAIL |
|--------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|
| ADL | 6 | 5* | ≤4* |
| IADL | 8 | 7-6* | |
| CIRS | 0 score = 3-4 <5 score= 2 | 0 score = 3-4 5-8 score = 2 | ≤5* 1 score = 3-4>8 score= 2 |
| ETA' | | ≥80 FIT | ≥80 UNFIT |

New Elderly Prognostic Index (EPI) EPI è disponibile sul sito della Fondazione Italiana Linfomi: <http://www.filinf.it/epi>

| Fattore | HR | 95% CI | p | Peso per EPI |
|---|------|-----------|--------|--------------|
| sCGA Gruppo1 [FIT – UNFIT<80] | 1.00 | | | 0 |
| sCGA Gruppo2 [UNFIT >80-FRAIL<80] | 1.93 | 1.49-2.50 | <0.001 | 2 |
| sCGA Gruppo3 [FRAIL, age 80+] | 2.74 | 2.07-3.62 | <0.001 | 3 |
| IPI 1 | 1.00 | | | 0 |
| IPI 2 | 1.55 | 0.99-2.44 | 0.055 | 1 |
| IPI 3-5 | 2.90 | 1.93-4.35 | <0.001 | 3 |
| Hb < 12 g/dl | 1.28 | 1.02-1.60 | 0.033 | 1 |

| Score | Group | N(%) | 3-yrOS | HR(95%CI) |
|------------|----------|---------|-----------|-----------------|
| 0-1 | 1 | 250(23) | 87(81-91) | 1.00 |
| 2-4 | 2 | 510(48) | 69(63-73) | 2.57(1.72-3.84) |
| 5-7 | 3 | 305(29) | 42(36-49) | 6.21(4.17-9.25) |
| | | 1065 | Group3vs2 | 2.41(1.91-3.05) |

PROCEDURE AGGIUNTIVE SU INDICAZIONE CLINICA:

- Vista cardiologica per i pazienti con una anamnesi positiva per patologie cardiache o fattori di rischio cardiovascolari (ipertensione, dislipidemia, obesità);
- Visita ORL e fibroscopia ORL per esame del Waldeyer nei pazienti con sospetto di localizzazione a tale livello;

- Esame chimico-fisico, citologico e con citoflussimetria del liquido cefalo-rachidiano: sempre nei pazienti con documentata localizzazione del linfoma a livello del sistema nervoso centrale, del testicolo, delle mammelle, delle regioni paravertebrali/vertebrali, se CNS IPI ≥ 4 ed inoltre nelle seguenti istologie: linfoma double hit, linfoma a cellule T, linfoma di Burkitt, linfoma linfoblastico, linfoma in HIV, linfoma mantellare variante blastoide. Nei linfomi aggressivi, se CNS IPI ≥ 4 , si consiglia TC cerebrale prima della puntura lombare, ma se quadro clinico sospetto per localizzazione cerebrale si consiglia RMN cerebrale;
- RMN mirata se dolore osseo o neuropatia;
- Ecografia testicolare in caso di sospetto di localizzazione testicolare, nei linfomi primitivi del sistema nervoso centrale o nei casi sistemici con localizzazioni al sistema nervoso centrale; - Studio del tratto gastroenterico in caso di sintomatologia specifica, PET positività.

3) RIVALUTAZIONE:

VALUTAZIONE RISPOSTA INTERMEDIA:

- Esame obiettivo e valutazione performance status (ECOG) ed assenza di sintomi;
- Esami ematochimici precedentemente alterati;
- TAC collo, torace, addome con mdc o RMN se controindicato il mdc (se significativi alla diagnosi);
- PET nel linfoma di Hodgkin (vedi PDTA specifico);
- PET nei NHL aggressivi se dubbi alla TAC

VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA FINALE AD UN TRATTAMENTO:

- Esame obiettivo e valutazione performance status (ECOG) e assenza di sintomi;
- Esami ematochimici di routine comprendenti emocromo, VES, PCR, LDH, funzionalità renale ed epatica, proteine totali, QPE, dosaggio Ig, beta2microglobulina;
- Esami radiologici:
 - TC collo, torace ed addome
 - PET total body nei linfomi FDG avidi
- Biopsia ossea nei casi positivi alla diagnosi;
- Ripetizione degli altri esami eseguiti (EGDS, colonscopia, RNM/TC encefalo, liquor...) risultati precedentemente positivi.

4) FOLLOW UP:

LINFOMA DI HODKGIN E DLBCL (probabilità di recidiva che si riduce nel tempo)

- Follow up clinico ogni 3 mesi per 2 anni, ogni 6 mesi per i successivi 3 anni, poi 1 volta all'anno;
- CT e PET non raccomandati di routine nel follow up, ma da valutare in caso di risposta completa dubbia o sospetti clinici;
- Esami ematochimici di routine da visionare durante il follow up clinico;
- TSH annuale nei pazienti sottoposti a RT in sede collo/torace, RX torace ed ecografia addome completo ogni 6 mesi per il primo anno, annuale dal 2-5 anno ed in ogni occasione clinica di dubbio.

NHL INDOLENTI NON FL, FL E MANTELLARI

- Follow up clinico ogni 3-6 mesi;
- CT e PET non raccomandati di routine nel follow up, ma da valutare in caso di risposta completa dubbia o sospetti clinici;
- Esami ematochimici di routine da visionare durante il FU clinico;
- RX torace ed ecografia addome completo ogni 6 mesi per il primo anno, annuale successivamente ed in ogni occasione clinica di dubbio.

MALT

- EGDS periodiche (vedi PDTA specifico)

5) RECIDIVA:

Se si ipotizza un approccio terapeutico con intento curativo e non contenitivo e/o palliativo la malattia deve essere studiata con le stesse modalità indicate alla diagnosi.

6) PROPOSTE PER REFERTI STRUTTURATI

REFERTO CLINICO

Scopo di migliorare la qualità della descrizione clinica di un paziente utilizzando un linguaggio standardizzato e un format predefinito che sia accurato, facilmente comprensibile e chiaro.

Un referto clinico standardizzato deve comprendere:

- Informazioni anagrafiche del paziente
- Anamnesi, comorbidità, allergie
- Sierologie HBV, HCV e HIV, Quantiferon
- ECOG e esame obiettivo
- Sintomi sistemici
- Indagini anatomo-patologiche
- Indagini immunofenotipiche
- Indagini molecolari
- Indagini radiologiche
- PET se indicata
- Ecocardiogramma
- Stadiazione
- Score prognostici
- Valutazione geriatrica multidimensionale
- Programma terapeutico

REFERTO RADIO-ONCOLOGICO per il LINFOMA

In attesa di revisione e convalida" da parte **del Gruppo Regionale S.I.R.M. Piemonte e Valle d'Aosta.**

Il referto della ¹⁸F-FDG PET/TC nei linfomi secondo le indicazioni contenute nel Documento AIMN "Raccomandazioni per la refertazione FDG-PET nei linfomi"

PET BASALE DI STADIAZIONE (b-PET)

- 1) I reperti PET devono essere descritti secondo un criterio visivo, in base a:
 - intensità di captazione (lieve, moderata, severa) in rapporto ai background di riferimento mediastinico ed epatico (Lieve \leq MBPS; Moderata $>$ MBPS \leq fegato, Severa/intensa $>$ fegato);
 - pattern di uptake (focale/diffuso; omogeneo/disomogeneo).
- 2) Se identificabile, deve essere indicato il correlato anatomico dei reperti PET (es: intensa captazione a carico di adenopatie site in mediastino prevascolare e in regione ilare polmonare).
- 3) Deve essere indicata la "Reference Lesion" (RL: la lesione o una delle lesioni a più elevata attività metabolica), con il relativo SUVmax. E' consigliabile corredare la RL di "tag" (numero di immagine, frecce, altro) che la rendano facilmente identificabile.
- 4) Nel caso di linfomi indolenti (es: follicolare) in presenza di lesioni PET ad indice di captazione molto variabile, oltre al SUVmax della RL è opportuno indicare anche il SUVmax della lesione o di una delle lesioni meno captanti.
- 5) CAPTAZIONI SCHELETRICHE FOCALI: se presenti, è necessario distinguere tra malattia midollare e malattia scheletrica, rispettivamente in assenza o in presenza di alterazioni strutturali (litiche/addensanti) alla TC di co-registrazione.
- 6) CAPTAZIONE SPLENICA: deve esserne indicato il pattern di distribuzione focale vs diffuso; se diffuso deve essere indicato se inferiore o superiore alla captazione epatica.
- 7) CONCLUSIONI: devono essere riportate le sedi di malattia in rapporto alla localizzazione d'organo (es. malattia nodale ed extranodale) e topografica (es: sopra e sottodiaframmatica).

NOTE: in presenza di reperti PET patologici, ma privi di correlato morfologico alla TC dico-registrazione (es: focale intensa captazione epatica in assenza di lesioni alla TC), è consigliabile una correlazione con imaging morfologico diagnostico, se non già eseguito. Analogamente, è raccomandabile descrivere eventuali reperti TC privi di correlato PET (ad esempio noduli polmonari non captanti), con le relative dimensioni.

PET DI RISTADIAZIONE in corso di terapia (i-PET) e al termine del trattamento (EoT-PET)

- 1) La lettura di una PET di ristadiatione deve essere fatta secondo i criteri di Deauville e la risposta al trattamento deve essere definita sulla base della Classificazione di Lugano.
- 2) E' necessario il confronto con una PET basale.
- 3) L'entità di captazione dei reperti PET deve essere classificata in lieve, moderata, severa in rapporto agli organi di riferimento (vedi PET basale).
- 4) Deve essere indicata la Reference Lesion (RL: lesione residua a più elevata attività metabolica in una sede di pregressa malattia), il relativo DS (Deauville score) ed il valore di SUVmax confrontato con il SUVmax della medesima lesione in basale.
La RL deve essere corredata di "tag" (numero di immagine, frecce, altro) che la rendano facilmente identificabile.
Il valore di DS deve essere unico ed univoco (es: DS 4 e non DS 3/4).

5) **CONCLUSIONI:** devono riportare la risposta al trattamento secondo la Classificazione di Lugano e richiamare il DS citato nel testo del referto (es: risposta metabolica parziale; DS 5). Si raccomanda di **NON** utilizzare altre forme espressive (buona, ottima, minima risposta, iniziali segni di progressione, ecc...) che potrebbero non essere di univoca interpretazione clinica.

6) CRITERI DI VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA SECONDO LA LUGANO CLASSIFICATION:

| Deauville Score della Reference lesion (RL) | SUV/max della RL ridotto rispetto a baseline | SUV/max della RL invariato rispetto a baseline | SUV/max della RL incrementato rispetto a baseline | Nuovi reperti FDG- avidi |
|---|--|--|---|--------------------------|
| 1 | CMR | CMR | CMR | * |
| 2 | CMR | CMR | CMR | * |
| 3 | CMR | CMR | CMR | * |
| 4 | PMR | SD | PD | PD |
| 5 | PMR | SD | PD | PD |

LEGENDA:

CMR: risposta metabolica completa

PMR: risposta metabolica parziale

SD: stabilità di malattia

PD: progressione di malattia

*: nuovi reperti in i-PET o f-PET (non presenti in b-PET) devono essere considerati con molta attenzione quando compaiono nel contesto di una CMR e non devono essere automaticamente interpretati come progressione di malattia

BIBLIOGRAFIA

1. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial Evaluation, Staging, and response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: the Lugano Classification. *J Clin Onc* 2014; 32:3059-67.
2. Raccomandazioni per la refertazione della FDG PET/CT nei pazienti con linfoma. Versione: 3/2020”(AIMN).
3. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol* 2014; 32:3048-58.
4. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, et al: Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26:116-125
5. Dreyling M, Ghielmini M, Marcus R, Salles G, Vitolo U, Ladetto M. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25(supp.3):iii76-iii82
6. Johnson SA, Kumar A, Matasar MJ et al. Imaging for Staging and response Assessment in Lymphoma. *Radiology* (2015) 276:323-38.
7. Eichenauer DA, Aleman BMP, André M et al. “Hodgkin Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up” *Ann Oncol* (2018) :iv19-iv29.
8. Bruce D. Cheson, Ansell S, Schwartz L et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood* (2016): 2489-2496.