

Congresso 2011



LE GIORNATE
ECOGRAFICHE 2011:

Aggiornamenti in tema di
Ecografia ed Imaging Integrato

4-9 Luglio 2011
HOTEL EXCELSIOR LA FONTE - ANCONA

Marcello Romano

Arnas "Garibaldi"
Catania



Inquadramento Clinico ed Imaging dei Linfomi

www.medinterna.net

Punti chiave

- Localizzazioni in qualunque organo
- Variabilità di *grading* e *staging* all'esordio
- Numerosi tipi/sottotipi di Linfoma, con prognosi e protocolli terapeutici diversi



- Eterogeneità della clinica e dell'*imaging*

M.Romano medger@virgilio.it www.medinterna.net Geriatria - Catania

CLINICA

- Febbre
- Indici flogosi
- Linfadenomegalia
- Splenomegalia
- Prurito
- Sudorazione
- Dimagrimento
- Astenia
- Sintomi d'organo
- Comorbidità

IMAGING

- Masse e/o ispessimenti
- Linfonodale
 - Linfoma
 - Flogosi
 - Metastasi
- Extra-linfonodale (con o senza linfadenopatia)
 - Linfoma
 - Flogosi
 - Metastasi



Overlap clinico e di imaging con altre patologie

M.Romano medger@virgilio.it www.medinterna.net Geriatria - Catania



Caso Clinico

- 49 aa, medico, non rilievi anamnestici remoti
- da un anno ricorrenti episodi di febbre continuo-remittente (38-40°), durata di 5-6 gg, cadenza mensile, con mialgie, astenia, sudorazione
- ricovero per febbre continua, sudorazione, dimagrimento, anemia
- lieve epatomegalia, no splenomegalia, nè linfadenomegalie
- rilievi laboratorio:
 - Hb 7g/dl - MCV 73, VES 1h 120, PCR 15.50, Fibrinogeno 434, Ferritina 6133, Onco-markers negativi

Esami batteriologici e parassitologici negativi

- Emocolture per gram+, gram- e miceti (3)
- Urinocolture gram+, gram- e miceti (3)
- Coproculture (2)
- Es. microscopico e colturale escreato
- Weil-Felix negativa
- Widal-Wright negative
- Ricerca BK urine negativa
- Ab anti Clamidia negativo
- Ab anti Micoplasma negativo
- Mantoux negativa
- Toxoplasma IgG 64
- Toxoplasma IgM negativo
- Ab anti-leishmania negativi
- Es. parassitologico feci

Virologia negativa

- Markers HBV, HCV, HBA: neg
- Citomegalovirus IgG: 128
- Citomegalovirus IgM: negativo
- Herpes Simplex 1 IgG: 64
- Herpes Simplex 1 IgM: negativo
- Herpes Simplex 2 IgG: 16
- Herpes Simplex 2 IgM: negativo
- HIV 1 e 2 Ab: negativo
- Ab anti-Coxsackhie A e B negativi

Immunologia negativa

- C3 e C4: nella norma
- Reuma test e Waler-Rose: negativi
- Assetto linfocitario: normale
- ANA-AMA-ASMA-ANCA-ENA: negativi
- Ab Anti-endomisio: negativo
- Ab Anti-gliadina IgG e IgM: negativi
- Ab anti-tiroridei: negativi
- Immunocomplessi circolanti: assenti

Esami strumentali negativi o aspecifici

- ECG: tachicardia sinusale
- Ecocardiogramma: ndr
- EGDS: ndr

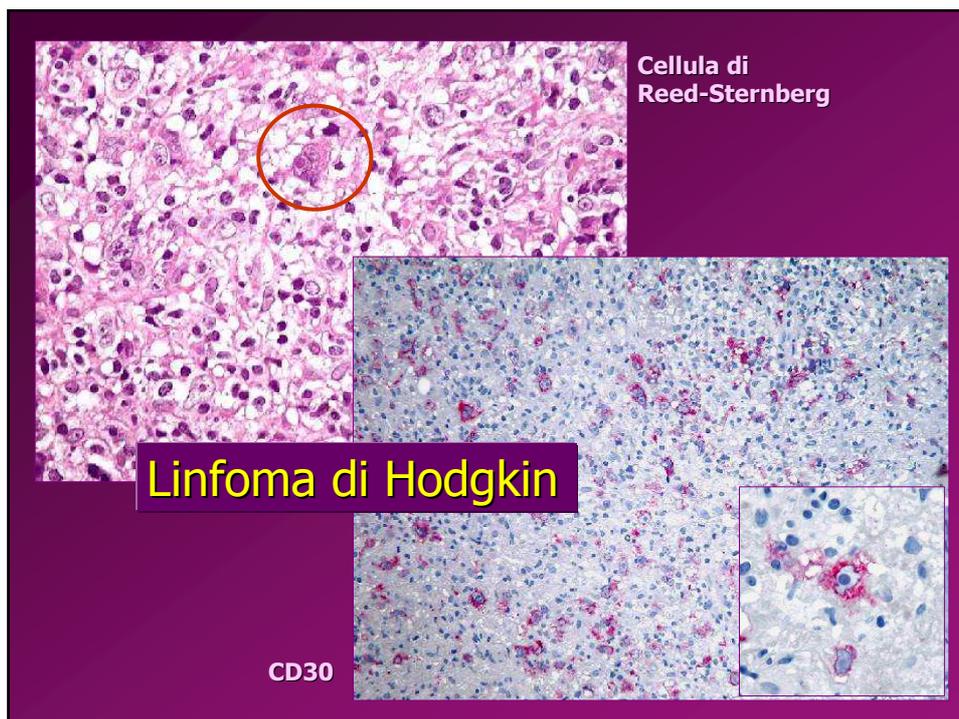
- Ecografia addome: lieve epatomegalia
- Ecografia tiroide: ndr
- TC torace, addome, pelvi: Ndr.
Non linfonodi patologici
- TC encefalo: ndr

Mielobiopsia (cresta iliaca)

- Cellularità ridotta (++-)
- Megacariociti numerosi nelle varie fasi maturative
- Iperplasia granuloblastica con “granulazioni tossiche”
- Deviazione macroblastica degli eritroblasti

Biopsia ossea (cresta iliaca)

- Cellularità 25%. Componente cellulare a distribuzione diffusa, costituita da piccoli linfociti.
- Granulopoiesi: prevalente.
- Eritropoiesi: in varia fase maturativi.
- Megacariocitopoiesi: adeguata.
- Trama reticolinica: diffusamente infittita nelle aree di infiltrazione.
- Caratterizzazione immunoistochimica → popolazione neoplastica: **CD30+; CD15+/-; CD3-; CD79a-; CD20-/+**



Linfomi: 5% delle neoplasie negli USA
50% dei Pz → età >60 anni

Classificazione Linfomi - REAL* modificata

**Revised European-American Lymphoma*

- HODGKIN (20%)
- NON HODGKIN (80%)

Classificazione REAL-WHO 2008

Revised European-American Lymphoma 2001, revisione 2008

N
H
O
N
D
G
K
I
N

1. Neoplasie dei precursori dei linfociti B
2. Neoplasie dei linfociti B maturi
3. Neoplasie dei precursori dei linfociti T
4. Neoplasie dei linfociti T ed NK maturi
5. Linfoma di Hodgkin

Ogni tipo
distinguibile in
sottotipi
secondo criteri
istologici e
citologici

↓
grading

N
O
N
H
O
D
G
K
I
N

- **I. Neoplasie dei precursori dei B linfociti**
- **II. Neoplasie dei linfociti B maturi**
 - Linfoma linfoplasmacitico
 - Linfoma della zona marginale extranodale (MALT)
 - **Linfoma follicolare**
 - Linfoma cutaneo primario centrollicolare
 - Linfoma mantellare
 - **Linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL)**
 - Linfoma diffuso a grandi cellule B associato all'infiammazione cronica
 - Granulomatosi linfomatoide
 - Linfoma mediastinico (timico) primario a grandi cellule B
 - Linfoma intravascolare primario a grandi cellule B
 - Linfoma a grandi cellule ALK-positivo (ALK: Anaplastic lymphoma kinase)
 - Linfoma plasmoblastico
 - Linfoma a grandi cellule B sviluppato in HHV8 associato alla malattia di Castleman multienterica
 - Linfoma di Burkitt
 - Linfoma a cellule B non classificabile con caratteristiche tra DLBCL e Burkitt
 - Linfoma a cellule B non classificabile con caratteristiche tra DLBCL e LLC
- **III. Neoplasie dei precursori dei T linfociti**
- **IV. Neoplasie dei linfociti T ed NK maturi**
 - Linfoma angioimmunoblastico a cellule T
 - Linfoma a cellule T periferiche, non altrimenti specificato
 - Linfoma a grandi cellule anaplastico
 - Linfoma a celluleNK/T extranodale, tipo nasale
 - Leucemia aggressiva a cellule NK
 - Linfoma blastico a cellule NK

H O D G K I N

▪ V. Linfoma di Hodgkin

1. Sclerosi nodulare
2. Cellularità mista
3. Ricco di linfociti
4. Deplezione linfocitaria
- + 5. Prevalenza linfocitaria *nodulare*

Classificazione clinica LNH

▪ indolenti (a grado basso)

- crescita lenta, meno sintomatici
- meno suscettibili di guarigione
- Es.: linfoma follicolare

▪ aggressivi (a grado alto)

- crescita rapida, più sintomatici e gravi
- più suscettibili di guarigione
- Es.: linfoma diffuso a grandi cellule B, I. Burkitt

Stadiazione

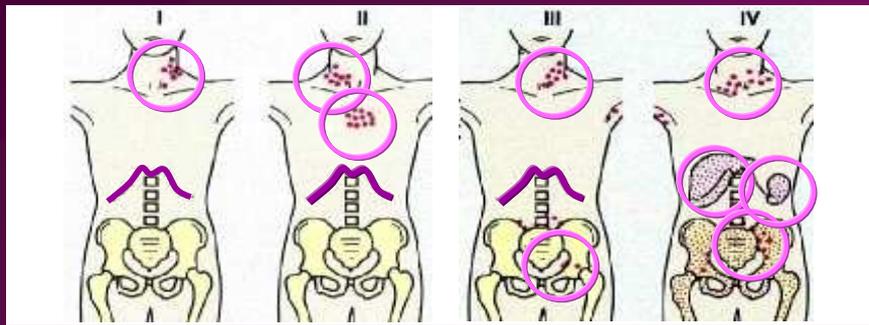
- Esame obiettivo completo
- Esami ematochimici
 - emocromo, funzione epatica e renale, LDH, B2 microglobulina
- Ricerca del sangue occulto fecale
- Visita ORL per valutazione dell' anello di Waldayer
- Tac torace + addome + pelvi con mdc
- PET
- BOM/ aspirato midollare
- Altri esami strumentali se clinicamente indicati
 - EGDS, colonscopia, RMN rachide, rachicentesi, ...

Stadiazione di Ann Arbor

Stadio	Sedi interessate
I A o B	una sola regione <u>linfonodale</u> (I) o un <u>singolo</u> organo o sito extralinfatico (IE)
II A o B	due o più regioni <u>linfonodali</u> dallo <u>stesso lato del diaframma</u> (II), oppure un solo organo o sito extralinfatico contiguo (IIE)
III A o B	più regioni <u>linfonodali</u> sopra e sotto il diaframma (III), con o senza interessamento di un organo o sito extralinfatico (IIIE) o della milza (IIIS) o di entrambi (IIIES)
IV A o B	<u>disseminato o multiplo di uno o più organi o siti extralinfatici</u> con o senza coinvolgimento di linfonodi Organi interessati indicati con un simbolo: H (fegato), L (polmoni), M (midollo), P (pleura), O (ossa), D (cute)

A o B: presenza o assenza di uno o più dei seguenti **sintomi**:
sudorazioni notturne, febbre, calo ponderale > 10% negli ultimi 6 mesi

Sono **regioni linfatiche**:
linfonodi, milza, timo, anello del Waldeyer, appendice, placche di Peyer

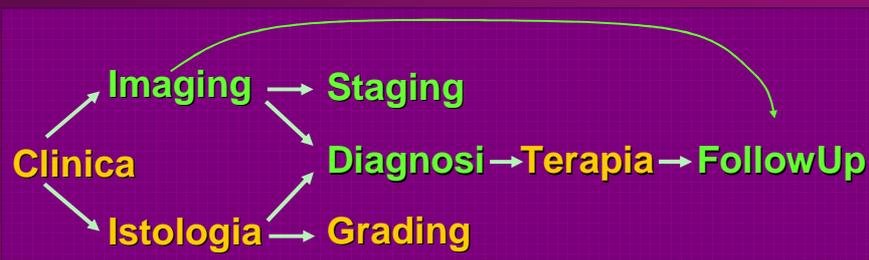


I
1 sopra o sotto diaframma

II
>1 sopra o sotto diaframma

III
>1 sopra E sotto diaframma

IV
disseminato



Parametri prognostici

	<i>Favorevoli</i>	<i>Sfavorevoli</i>
Età	<60 anni	>60 anni
Performance status (ECOG)	0-1	2 o più
Sintomi specifici *	Assenti	Presenti
Stadio	Localizzato (I o II)	Esteso (III o IV)
Grandezza del tumore	<10 cm	>10 cm
Siti extranodali	0-1	2 o più
Infiltrazione midollo	Assente	Presente
LDH	Normale	Aumentato
Albumina	> 3,5 g/L	<3,5 g/L
Beta2-microglobulina	<3 mg/L	> 3mg/L

* ↓ peso >10% nei 6 mesi precedenti, febbre, sudorazione notturna

Valutazione risposta alla terapia

- **Remissione Completa**
 - assenza di ogni segno clinico, radiologico e midollare di malattia
- **Remissione Parziale**
 - riduzione delle adenopatie superiore al 50% nelle 6 localizzazioni più importanti e stabilità delle restanti masse
 - PET post-terapia positiva per almeno una localizzazione
- **Malattia Stabile**
 - sostanziale stazionarietà delle masse presenti alla diagnosi
- **Progressione**
 - aumento superiore al 50% delle dimensioni delle lesioni linfomatose e/o comparsa di nuove localizzazioni

Follow up dopo terapia

- ogni 4 mesi nei primi 2 anni da remissione
- ogni 6 mesi tra III e V anno
- ogni anno tra V e X anno

- visita ed esame obiettivo
- esami ematochimici
 - emocromo, VES, LDH, AST, ALT, ALP, gGT, uricemia, creatinina, glicemia, elettroforesi sierica, B2 microglobulina
- Tac torace addome pelvi con mdc
- esami strumentali per particolari localizzazioni di linfoma
 - es. RMN rinofaringe, RMN rachide, EGDS con biopsie random, mammografia e/o eco mammaria...

Imaging non invasivo dei Linfomi



In tutti i distretti corporei



- Diagnosi
- Stadiazione
- Follow up

M.Romano medger@virgilio.it www.medinterna.net Geriatria - Catania

Quale Imaging ?

- **TAC torace addome e pelvi**
 - Metodica di routine per stadiazione e follow up
- **RM**
 - Studio distretti particolari (rinofaringe, rachide)
- **PET**
 - DD masse residue attive o cicatriziali
- **MN**
- **ECOGRAFIA**

M.Romano medger@virgilio.it www.medinterna.net Geriatria - Catania

Ruolo dell'Ecografia

- Non codificato nei protocolli oncoematologici
- Inadeguatezza per Staging

ma....

- Metodica I livello → diagnosi
 - Linfonodi superficiali e addominali
 - Tubo gastro-enterico
 - Parenchimi superficiali e addominali
- Supporto operativo
- Diagnosi di complicanze
 - TVP, infarto splenico, ascessi,
- Tecnologie emergenti
 - Elastosonografia
 - CEUS

*Adozione
in ambiente
clinico*

Criteri di Malignità linfonodale

- Dimensioni notevoli (>3 cm)
- Forma rotonda (Indice <2)
- Profilo irregolare
- Aspetto ipoecogeno
- Ecostruttura disomogenea
- Confluenza
- Ilo assente o deformato
- Segnali ecocolor irregolari, monchi o assenti
- Indice Resistenza arteriosa alto (no cutoff)

LN
sup

Assenza NON esclude malignità

EcoColor

Distribuzione segnali vasali

PowerDoppler con regolazione per flussi lenti



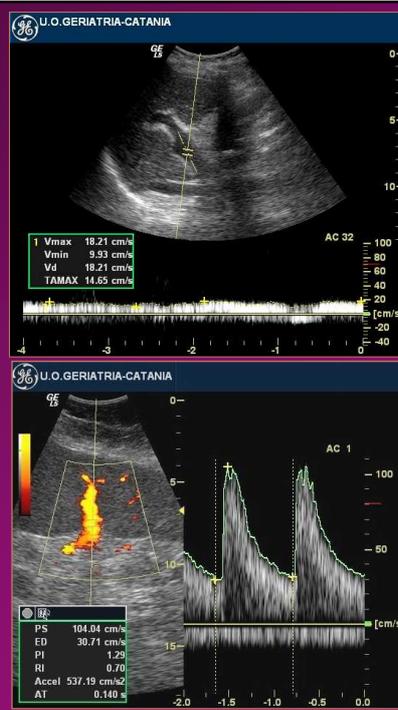
M.Romano medger@virgilio.it www.medinterna.net Geriatria - Catania

DD Splenomegalie: ruolo Eco-Doppler

Splenomegalia
congestizia vs ematologica
↓ ↓
Ridotto deflusso Aumentato afflusso

- ↓ velocità flusso venoso portale
- ↑ IR arteriosa splenica (>0.56)
- Accuratezza diagnostica 87%

Piscaglia F e Al: Scand J Gastroenter 2002



Aspetti eco - semeiologici
condivisi da patologie diverse



Contestualizzazione clinica
del reperto ecografico



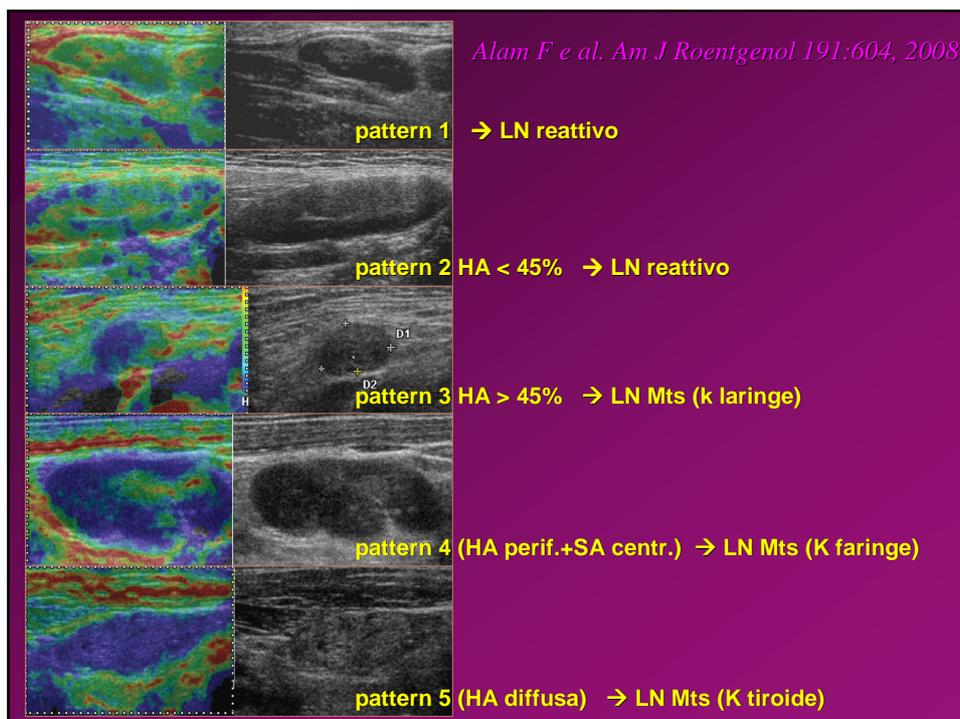
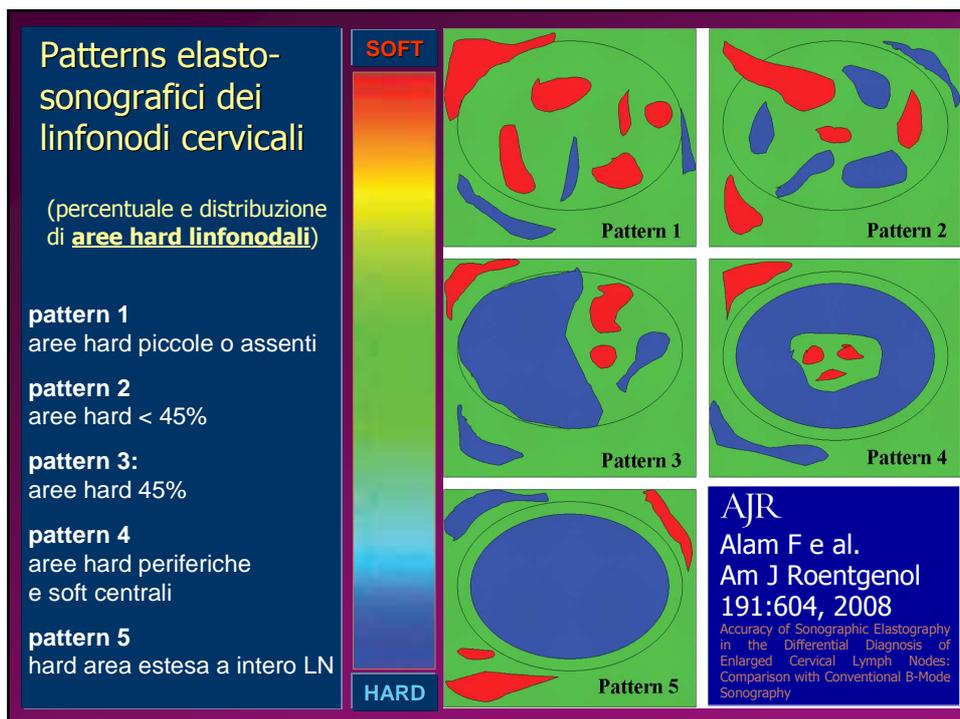
- Diagnosi
- Tipizzazione

M.Romano medger@virgilio.it www.medinterna.net Geriatria - Catania

Elastosonografia LN

- Scala 5 tipi come mammella
 - Tipo 1-2 (soft) → benigni
 - Tipo 3 → maligni
 - Tipo 4-5 (stiff) → maligni

Botar-Jid C e Al. Sonoelastography of superficial lymph node enlargement: benign vs malignant. Ultraschall in Med, suppl 1, OP15.5, 2008



Elastosonografia LN

- Soft → benignità
- Stiff → malignità
- Problemi aperti
 - Cutoff normalità / benignità / malignità
 - Variabilità apparecchiature e tecniche
 - Variabilità operatore-dipendente

Choi et al: Role of Sonographic Elastography in the Differential Diagnosis of Axillary Lymph Nodes in Breast Cancer. J Ultrasound Med. 30: 429, 2011

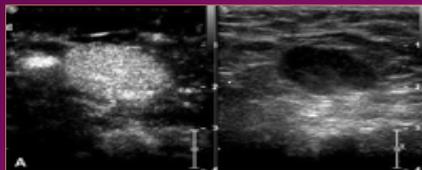
Lyshchik A e Al: Cervical lymph node metastases: diagnosis at sonoelastography-initial experience. Radiology. 243:258, 2007

CEUS linfonodi

- LN benigni: intenso enhancement omogeneo
- LN linfomi: intenso enhancement omogeneo, assenza perfusione
- LN metastatici: enhancement disomogeneo

DD LN benigni/maligni			
	Sensibilità	Specificità	Accuratezza
US convenzionale	51%	47%	55%
CEUS	84%	79%	80%

Yu M e Al: Clinical Application of Contrast-Enhanced Ultrasonography in Diagnosis of Superficial Lymphadenopathy. J Ultrasound Med 29:735, 2010



CEUS

- ☞ LN singolo
- ☞ LN adiacenti