

UNIVERSITÁ DEGLI STUDI DI PADOVA



SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI SALUTE DELLA DONNA E DEL BAMBINO

Direttore: Prof. Giorgio Perilongo

CLINICA DI ONCOEMATOLOGIA PEDIATRICA

Direttore: Prof.ssa Alessandra Biffi

TESI DI LAUREA

Ruolo della PET/RM nella diagnosi di Infarti Ossei nei
Linfomi di Hodgkin pediatrici

Relatore: Prof.ssa Alessandra Biffi

Correlatori: Dott.ssa Marta Pillon

Dott.ssa Chiara Giraudo

Laureanda: Liliya Spampinato Gotsyak

Anno accademico 2021/2022

INDICE

1. ABSTRACT	1
1.1 Abstract in italiano	1
1.2 Abstract in inglese	3
2. INTRODUZIONE	5
2.1 Caratteristiche generali dei linfomi pediatrici	5
2.2 Linfoma di Hodgkin (LH)	5
2.2.1 Epidemiologia ed eziologia	5
2.2.2 Presentazione clinica	7
2.2.3 Diagnosi e classificazione	8
2.2.4. Stadiazione	10
2.2.5 Trattamento del linfoma di Hodgkin pediatrico: il protocollo EuroNet-PHL-C2	12
2.2.5.1 Livelli di trattamento	14
2.2.5.2 Risposta al trattamento	15
2.2.6 Prognosi del LH	16
2.3 ¹⁸ FDG-PET nel Linfoma di Hodgkin	18
2.3.1 FDG-PET e criteri nella valutazione della risposta alla terapia	18
2.3.2 PET/RM nella popolazione pediatrica	22
2.3.2.1 PET/RM nella diagnosi precoce dei danni indotti da chemioterapia	23
2.4 Lesioni ossee	25
2.4.1 Infarti Ossei (IO)	25
2.4.2 Osteonecrosi (ON) nella LLA	28
2.4.3 Osteonecrosi nei LH	31
3. OBIETTIVI	33
3.1 Primari	33
3.2 Secondari	33
4. MATERIALI E METODI	35
4.1 Popolazione	35
4.2 Acquisizione PET/RM	36
4.3 Analisi delle immagini PET/RM	37
4.4 Imaging degli IO	38
4.5 Analisi statistica	38
5. RISULTATI	41
5.1 Popolazione generale	41

5.2 Pazienti con IO	43
6. DISCUSSIONE	55
7. CONCLUSIONI	59
8. BIBLIOGRAFIA	61

1. ABSTRACT

1.1 Abstract in italiano

Introduzione. Il linfoma di Hodgkin (LH) è una tra le neoplasie con miglior prognosi dell'età pediatrica, ma è gravata dalla possibilità di sviluppare effetti avversi iatrogeni, come gli Infarti Ossei (IO). L'IO è una lesione dell'osso causata dalla perdita o riduzione dell'afflusso di sangue con insorgenza di ischemia.

Obiettivi. L'obiettivo principale dello studio è valutare mediante un'analisi retrospettiva il ruolo diagnostico della PET/RM nella diagnosi precoce di IO in una coorte monocentrica di pazienti di età pediatrica affetti da LH e trattati secondo il protocollo EuroNet-PHL-C2. Obiettivi secondari sono l'analisi di eventuali fattori predisponenti allo sviluppo di IO, l'impatto clinico di quest'ultimi e l'evoluzione di tali lesioni ossee.

Materiali e metodi. È stata effettuata la valutazione delle immagini PET/RM eseguite per la stadiazione e rivalutazione di malattia di una coorte di pazienti pediatrici affetti da LH classico. Le indagini strumentali PET/RM, eseguite secondo il protocollo di trattamento, erano previste alla diagnosi, dopo i due cicli di induzione OEPA (ERA-PET) e, in caso di risposta inadeguata alla terapia, al termine della terapia (LRA-PET), per stabilire la necessità di procedere con trattamento radioterapico. In alcuni pazienti sono state effettuate ulteriori rivalutazioni tramite PET/RM nel corso del follow-up clinico nel sospetto di ripresa/refrattarietà di malattia. La risposta alla terapia è stata valutata mediante i criteri di Deauville e il parametro SUV_{max} ; l'acquisizione è stata effettuata mediante un tomografo PET/RM ibrido 3 Tesla. La comparsa di IO è stata valutata come la comparsa di lesione midollare circondata da un confine serpiginoso e tortuoso; nelle immagini in T1 tale bordo è caratterizzato da un segnale di bassa intensità, mentre nelle immagini in T2 o STIR caratterizzato da un segnale ad alta intensità.

Risultati. Tra il 2017 ed il 2022 sono stati arruolati 56 pazienti affetti da LH classico. Tre pazienti sono stati esclusi dallo studio perché non eleggibili. Globalmente sono stati analizzati 20 maschi e 33 femmine, con un'età mediana alla diagnosi di 15.1 anni (range: 8.2 – 17.9 anni). Il follow up mediano è stato di 1.97 anni (range, 0.5-4.8 anni). Dei 53 pazienti, 10 (19%) hanno sviluppato IO, 6 maschi e 4 femmine. Tutti i pazienti alla diagnosi erano asintomatici. La maggior parte dei

pazienti (80%) era normopeso; solo uno praticava attività sportiva precedentemente alla diagnosi e nessuno di loro ha sviluppato trombosi nel corso del trattamento. I pazienti sono stati assegnati equamente al livello di trattamento TL2 (5 pazienti) e TL3 (5 pazienti). Gli IO si sono evidenziati in 5 (50%) pazienti all'ERA-PET, dopo i primi due cicli OEPA, in 1 (10%) paziente alla LRA-PET e in 4 (40%) pazienti successivamente nel corso del follow-up. I 10 pazienti hanno sviluppato 26 lesioni ossee, tutte con un decorso serpiginoso e nel 90% non captanti il ^{18}F FDG alla PET. Le sedi maggiormente coinvolte sono state le ossa lunghe, in particolare a livello dell'omero prossimale, del femore prossimale e distale e della tibia prossimale. Il 90% dei pazienti ha presentato coinvolgimento delle ossa lunghe, di questi il 33% a carico degli arti superiori ed il 66% a carico degli arti inferiori. Gli IO si sono presentati prevalentemente come localizzazione multifocale: 3 pazienti hanno sviluppato 2 lesioni, 2 pazienti hanno sviluppato 3 lesioni, 2 pazienti ne hanno sviluppate 4 e 1 paziente ne ha sviluppate 5; solamente 2 pazienti (20%) hanno sviluppato una singola lesione. L'analisi statistica condotta sui fattori prognostici alla diagnosi o legati al trattamento non ha evidenziato alcuna correlazione con la comparsa di IO. Nel corso del follow-up clinico nessuno dei pazienti con IO ha sviluppato complicanze come dolore o ridotta mobilità articolare.

Conclusioni. Gli IO sono lesioni micro-ischemiche causate da alterazioni vascolari probabilmente indotte dalla terapia, la cui patogenesi è ancora in fase di studio. La tecnica migliore per la loro diagnosi è la PET/RM che è una tecnica imaging combinata specifica e sensibile nell'individuare lesioni ossee. Gli IO sono lesioni ossee asintomatiche, autolimitanti, che non tendono ad essere evolutive, a differenza di lesioni ossee come l'osteonecrosi (ON). Con l'estensione dell'utilizzo della PET/RM nei pazienti oncologici pediatrici, se si osserva la comparsa di IO non deve destare preoccupazione, dal momento che si tratta di lesioni temporanee che potrebbero regredire o rimanere stabili senza impattare sulla qualità di vita. In base ai nostri dati, riteniamo che queste lesioni possano essere monitorate con follow-up clinico durante e dopo la terapia.

1.2 Abstract in inglese

Introduction. Hodgkin's lymphoma (HL) is one of the neoplasms with the best prognosis for pediatric patients, but is affected by the possibility of developing iatrogenic adverse effects, such as Bone Infarcts (BI). The BI is a bone injury caused by the loss or reduction of the blood supply and consequent ischemia.

Objectives. The aim of this study is to evaluate the diagnostic role of PET/MRI in the early diagnosis of BI in a single-center cohort of pediatric patients affected by HL and treated according to EuroNet-PHL-C2 protocol. Secondary objectives are the retrospective analysis of prognostic factors at diagnosis or related to the treatment for the development of BI, the clinical impact of this bone lesions and the role of MRI in the follow-up.

Materials and methods. We performed the evaluation of PET/MRI images for staging and disease re-evaluation of a cohort of pediatric patients with classical HL. The PET/MRI investigations, performed according to the treatment protocol, were performed at diagnosis, after two OEPA induction cycles (ERA-PET) and, in case of inadequate response to therapy at the end of therapy (LRA-PET) to establish the need of radiotherapy treatment. Additional re-evaluations by PET / MRI were performed in some patients during clinical follow-up due to suspect of residual disease or disease recurrence. Response to therapy was assessed using the Deauville criteria and the SUV_{max} parameter; the acquisition was carried out using a 3 Tesla hybrid PET/MRI tomograph. The BI was diagnosed as a preserved bone marrow signal surrounded by a serpiginous line, this border generates low signal on T1-weighted images and high signal on T2-weighted or STIR images.

Results. In the period between 2017 and 2022, we enrolled 56 patients with classic HL. Three patients were excluded as ineligible. We analyzed 20 males and 33 females, with a median age at diagnosis of 15.1 years (range: 8.2 – 17.9). 10 patients (19%) developed BI, in particular 6 males and 4 females. All patients were asymptomatic at the moment of diagnosis. Most of the patients (80%) were normal-weight; only one practiced sports and none of them developed thrombosis during the treatment. Patients were equally assigned to the treatment level TL2 (5 patients) and TL3 (5 patients). BI occurred in 5 patients (50%) on ERA-PET, after the first two OEPA cycles, in 1 patient (10%) on LRA-PET and in 4 patients (40%) subsequently during the follow-up. The patients developed 26 bone lesions, all with

a serpiginous border and in 90% absence of ^{18}F FDG uptake on PET. The most involved sites were the long bones, in particular the proximal humerus, the proximal and distal femur and the proximal tibia. The 90% of the patients (n=9) had long bone involvement, of which 33% involved the upper limbs and 66% involved the lower limbs. The BI had multifocal localization: 3 patients developed 2 lesions, 2 patients developed 3 lesions, 2 patients developed 4 and 1 patient developed 5 lesions; only 2 patients (20%) developed a single lesion. The statistical analysis on prognostic factors at diagnosis or related to treatment did not show any correlation with the appearance of BI. During the clinical follow-up, none of the patients with BI developed complications such as pain or reduced joint mobility.

Conclusions. The Bis are micro-ischemic lesions caused by vascular alterations probably induced by therapy, whose pathogenesis is still under study. The best technique for their diagnosis is PET/MRI, which is a combined imaging technique specific and sensitive in identifying bone lesions. BIs are asymptomatic, self-limiting bone lesions, which do not tend to be progressive, unlike bone lesions such as osteonecrosis (ON). With the extension of the use of PET-MRI in pediatric cancer patients, if BIs are observed it should not cause concern, since these are temporary injuries that could regress or remain stable without affecting the quality of life. Based on our data, we believe these lesions can be monitored with clinical follow-up during and after therapy.

2. INTRODUZIONE

2.1 Caratteristiche generali dei linfomi pediatrici

Le neoplasie linfoidi sono un vasto gruppo di tumori ematologici caratterizzati dall'espansione incontrollata di cloni di linfociti che, sulla base delle caratteristiche cliniche, istologiche e molecolari, vengono suddivise in due gruppi principali: i linfomi di Hodgkin (LH) e i linfomi non-Hodgkin (LNH). I LH comprendono una variante classica (LH classico) e una forma nodulare a prevalenza linfocitaria (NLPHL).^[1]

I LH costituiscono il 12-15% dei tumori dell'età pediatrica-adolescenziale, preceduti in termini di frequenza dalle leucemie acute e dalle neoplasie del Sistema Nervoso Centrale.

Lo sviluppo di terapie molto efficaci ha reso i tumori linfoidi tra le neoplasie più curabili dell'età pediatrica.

2.2 Linfoma di Hodgkin (LH)

Il LH è una neoplasia linfoide derivante da linfociti B del centro germinativo, caratterizzata dalla proliferazione di cellule mono o multinucleate di grande taglia, associate ad una ricca componente leucocitaria non-neoplastica. Il LH fu descritto per la prima volta nel 1832 dal Dr. Thomas Hodgkin^[2], ma solo la comprensione della sua derivazione linfoide nel 1994, grazie al lavoro di Kuppers et al.^[3], ha permesso di definirlo correttamente come linfoma, e non genericamente come morbo o malattia.

2.2.1 Epidemiologia ed eziologia

Il LH è il tumore maligno più frequente negli adolescenti e giovani adulti, ed il terzo più comune sotto i 15 anni d'età^[4]. La sua incidenza nei Paesi sviluppati si attesta attorno a 11 casi per milione all'anno nei soggetti al di sotto dei 20 anni, pur con incidenze diverse a seconda delle varie fasce d'età, e rende conto dal 5 all'8,8% di tutti i tumori ^[5] e di circa il 40% dei linfomi dell'età pediatrica^[6]. La malattia presenta una distribuzione bimodale^[1,7,8] con un primo picco tra i 15 e i 35 anni nel giovane adulto ed un secondo picco > 55 anni di età. È raro nei bambini di età inferiore ai 5 anni.

Il LH pediatrico è più frequente nel sesso maschile ^[15,9], con un rapporto M:F variabile a seconda della regione geografica e della fascia d'età.

Sono poco chiari i fattori di rischio che concorrono allo sviluppo della malattia, e la causa rimane sconosciuta. Nell'insorgenza di malattia sembrano giocare un ruolo fondamentale fattori di natura genetica, ambientale, immunitaria, ed infettiva non ancora del tutto chiaramente compresi.^[10]

I fratelli gemelli dello stesso sesso di pazienti affetti da Linfoma di Hodgkin presentano un rischio dieci volte maggiore di sviluppare la malattia. In particolare, i gemelli monozigoti presentano un rischio maggiore di sviluppare la malattia rispetto ai gemelli dizigoti, per cui emerge come possa esserci una causa genetica nello sviluppo del linfoma.

Le forme famigliari costituiscono un 4,5% e sono associate a specifici polimorfismi genici localizzati nella regione HLA del cromosoma 6, tali specifici assetti HLA inducono risposte immunitarie anomale in grado di selezione cloni linfoidi che vanno incontro a trasformazione neoplastica.^[11]

Per quanto riguarda la componente immunitaria, dal momento che il LH sembra svilupparsi più di frequente in soggetti con deficit immunitari congeniti o acquisiti, vi è anche la possibilità che un difetto dell'immunità possa predisporre allo sviluppo del linfoma, rendendo l'organismo meno resistente a fattori esterni.

Nella patogenesi della malattia sicuramente concorre un'abnorme risposta immunitaria ad un'infezione. Studi epidemiologici e sierologici hanno identificato il virus di Epstein Barr (EBV) come agente eziologico in questione, riscontrando il genoma virale nei campioni. Vari studi finora condotti dimostrano come vi sia un rischio effettivamente aumentato che pazienti in passato affetti da mononucleosi infettiva e con elevati titoli di anti-EBV possano successivamente sviluppare un LH rispetto ai soggetti inseriti nei gruppi di controllo. Sono state dimostrate proteine nucleari appartenenti ad EBV in approssimativamente il 40% dei pazienti con LH classico, tra le quali EBNA-1 (Epstein-Barr nuclear antigen 1) e LMP-1 (latent membrane protein 1). È possibile ad esempio che LMP-1 si comporti come un oncogene in grado di favorire un'aumentata espressione di svariate citochine, molecole di adesione, e Bcl-2, volto quest'ultimo ad inibire o comunque ad alterare significativamente l'apoptosi cellulare.^[12]

Una quota significativa di LH si sviluppa in condizioni di immunodeficienza, tale stato è correlato ad un elevato rischio di infezioni d EBV e disordini linfoproliferativi EBV-correlati. Nei deficit immunologici primari (PID) i pazienti sviluppano reazioni immunologiche abnormi e inefficaci che promuovono la proliferazione di cloni neoplastici EBV-positivi. Alcune PID causate da alterazioni delle risposte cellulo-mediate contro EBV sono associate ad un incrementato rischio di disordini linfoproliferativi EBV-correlati.^[13]

Alcuni LH dell'età pediatrica sono associati a deficit immunologici acquisiti, come l'infezione da HIV con linfomi clinicamente aggressivi, immunosoppressione dopo trapianto d'organo o per malattia autoimmune.^[14]

2.2.2 Presentazione clinica

La clinica di un LH comprende effetto massa dovuto alle adenopatie e sintomi sistemici di carattere paraneoplastico.

L'esordio della malattia è caratterizzato da adenomegalie ingravescenti e non dolenti in sede laterocervicale, mediastinica, ascellare o para-aortica. Il coinvolgimento di stazioni linfonodali contigue presenta una progressione "a colata" in senso cranio-caudale. I linfonodi ingrossati sono spesso asimmetrici e di consistenza duro-parenchimatosa, inizialmente mobili e successivamente tendenti a confluire tra loro aderendo in maniera tenace ai piani circostanti.

È molto comune un coinvolgimento mediastinico, in particolare nella variante a sclerosi nodulare. Se le linfadenopatie a livello del mediastino sono di dimensioni limitate possono rimanere a lungo asintomatiche; se invece assumono dimensioni significative, fino alla definizione di presenza di *massa mediastinica bulky*, possono determinare compressione dei vasi mediastinici e della trachea. La presenza di quest'ingombro a livello mediastinico comporta sintomi da compressione come tosse secca e stizzosa da stenosi tracheale, difficoltà respiratoria, disfagia, edema a mantellina da compressione della vena cava superiore, sindrome mediastinica.

Per mediastino bulky s'intende una massa mediastinica anteriore la cui larghezza massima, valutata mediante radiografia in proiezione posteroanteriore o metodica TC, sia superiore ad un terzo del diametro toracico misurato a livello tipicamente di T5 ($M/T > 0,33$).

Il LH del bambino e dell'adolescente si accompagna in un quarto dei casi anche a localizzazioni epatospleniche; altre localizzazioni profonde possono interessare più raramente polmoni, pleura, pericardio, osso e midollo. Raramente vi possono essere manifestazioni riconducibili ad infiltrazione midollare, con anemia, neutropenia, trombocitopenia.^[4] Le localizzazioni scheletriche secondarie che occorrono per via ematogena soprattutto nelle fasi avanzate tendono a provocare dolore per interessamento della corticale, mentre le alterazioni ossee per continuità causano tendenzialmente reazioni periostali a livello vertebrale. Generalmente le localizzazioni polmonari conseguono a malattia mediastinica o ilare, per diffusione linfatica peribronchiale. L'impegno mediastinico, specie se di tipo bulky, può provocare versamenti pleurici o pericardici.

Un terzo circa dei pazienti presenta sintomi sistemici^[4,9], questi vengono classificati in sintomi B e sintomi non-B, quest'ultimi non hanno alcun valore prognostico e non vengono presi in considerazione nella stadiazione della malattia.

I sintomi B includono febbre superiore a 38,3°C persistente o ricorrente nel mese precedente la diagnosi, profuse sudorazioni notturne, calo ponderale superiore al 10% del peso corporeo nei sei mesi precedenti la diagnosi. La febbre non presenta caratteristiche univoche e non si riscontra in tutti i pazienti, si associa generalmente alle fasi più avanzate della malattia.

Tra i sintomi non-B si annoverano prurito intenso - refrattario ai trattamenti convenzionali e che tende a migliorare sotto trattamento chemio-radioterapico, dovuto verosimilmente a liberazione di istamina, peptidi vasoattivi, prostaglandine -, astenia generalizzata, e dolore in sede di malattia.

In particolare, nel paziente pediatrico è fondamentale durante l'approccio diagnostico considerare la clinica (durata dell'adenopatia, la severità dei sintomi associati, eventuale storia di infezioni, malattie autoimmuni o vaccinazioni), l'obiettività (numero, sede e dimensioni delle adenopatie, alterazioni cutanee) ed i test di laboratorio e radiologici. La conferma diagnostica viene effettuata mediante esame istologico su biopsia linfonodale.

2.2.3 Diagnosi e classificazione

Una volta posto il sospetto diagnostico di possibile malattia oncologica, il gold standard per porre diagnosi di LH è la biopsia linfonodale. La biopsia permette la

valutazione del linfonodo e delle cellule patognomoniche di Hodgkin e Reed-Sternberg (RS) nel loro preciso contesto linfonodale architetturale.^[9]

Nelle fasi iniziali è fondamentale come supporto diagnostico anche la radiografia del torace, per valutare il coinvolgimento a livello mediastinico. A completamento delle indagini di diagnostica per immagini hanno un ruolo imprescindibile esami quali la TC (estesa a collo, torace, addome e pelvi ed, eventualmente, anche all'anello del Waldeyer) e la 18F-FDG PET.

Gli esami di laboratorio maggiormente indicati sono l'esame emocromocitometrico completo con formula leucocitaria, emoglobinemia, piastrine, PCR, VES, LDH, ALP, sideremia, ferritinemia, fibrinogenemia, albuminemia, bilirubinemia, AST, ALT, elettroforesi proteica, azotemia, creatininemia, uricemia, PT. Obbligatorie sono anche le indagini microbiologiche.

La classificazione anatomopatologica del LH utilizzata è quella proposta dalla WHO nel 2008^[15], che suddivide il LH in due sottogruppi: il LH a prevalenza linfocitaria nodulare e il LH classico. Il LH classico a sua volta comprende i sottotipi scleronodulare, cellularità mista, deplezione linfocitaria, e la variante ricca in linfociti. Nella forma classica si identificano le cellule RS, le quali non esprimono CD45, bensì presentano una forte espressione di CD15 e CD30; in un terzo dei casi esse si rivelano anche CD20+.

Il LH classico a sclerosi nodulare si caratterizza per la presenza di tralci sclerojalini tendenti a delimitare noduli linfoidi nel linfonodo, i quali possono presentare al loro interno anche focolai di necrosi e risultano composti, oltre che dalle cellule RS, anche da una cospicua componente reattiva. Vi è una componente significativa di collagene e stroma fibroso. Le cellule neoplastiche si caratterizzano per avere un citoplasma relativamente ampio, chiaro, e retratto per artefatti di fissazione, e appaiono collocate quasi come in una nicchia, pertanto vengono definite "cellule lacunari". La sede di presentazione più frequente è a livello mediastinico anteriore.

Il LH classico a cellularità mista si distingue per una popolazione reattiva di aspetto misto (*granulociti neutrofili, eosinofili, plasmacellule, istiociti epitelioidi, linfociti T*) e di cellule RS, che tendono entrambe a sovvertire il parenchima linfonodale stesso, in assenza di tralci sclerotici. Le cellule patologiche si presentano con due

nuclei affrontati, “a specchio”, altre presentano citoplasma fortemente eosinofilo con nuclei picnotici e nucleoli evidenti (cellule “mummificate”).

Il LH classico a deplezione linfocitaria è tra le forme meno frequenti in assoluto, e si accompagna ad una prognosi generalmente più infausta in ragione della sua presentazione tipicamente in stadio avanzato di malattia (stadio III o IV) con frequente coinvolgimento midollare e sintomi sistemici B.

Il LH classico ricco in linfociti si distingue, infine, per la popolazione prevalente di piccoli linfociti accompagnati da cellule RS associate ad eosinofili e processi sclerotici.

2.2.4. Stadiazione

La stadiazione del LH si basa sulla Classificazione di Ann-Arbor^[16] del 1971 successivamente rivista e modificata a Cotswolds^[17] nel 1988, e prende in considerazione differenti parametri:

- interessamento linfonodale;
- sintomi B;
- malattia bulky;
- interessamento di organi non-linfoidi, da estensione extra-nodale di malattia linfonodale, come l’interessamento polmonare, o da diffusione ematogena con localizzazioni spleniche e midollari.

Il sistema di Ann Arbor identifica quattro stadi:

1. Stadio I: la malattia è localizzata ad una singola stazione linfonodale o ad un singolo organo extra-linfatico.
2. Stadio II: la malattia interessa due o più stazioni linfonodali dallo stesso lato del diaframma (con o senza coinvolgimento di un organo extra-linfatico); oppure una o più regioni linfonodali e una sede extralinfonodale (in forma localizzata) poste dallo stesso lato del diaframma.
3. Stadio III: la malattia interessa più stazioni da entrambi i lati del diaframma. Tale interessamento linfonodale può eventualmente associarsi a compromissione localizzata della milza, di un organo extralinfonodale, o di entrambi.
4. Stadio IV: interessamento diffuso o disseminato di una o più sedi extralinfonodali, con o senza compromissione linfonodale.

Ogni stadio viene subclassificato in A o B a seconda dell'assenza (A) di sintomi sistemici, o della presenza (B) di almeno uno dei seguenti: febbre, sudorazioni, calo ponderale.

L'interessamento contiguo di un organo o sede extralinfatica non significa IV stadio, ma si specifica col suffisso E (*extralinfatico, appunto*) lo stadio di appartenenza (I, II, III).

L'interessamento degli organi extralinfatici deve essere indicato come segue secondo quanto richiesto dal protocollo terapeutico EuroNet-PHL-C2:

- Interessamento pleurico: se una lesione nodale adiacente infiltra la pleura o la parete toracica e l'infiltrato e/o la lesione nodale adiacente è positivo alla PET. Il versamento pleurico non è considerato un *E-lesion*.
- Interessamento pericardico: se una lesione nodale adiacente infiltra il pericardio e l'infiltrato e/o lesione nodale adiacente è positivo alla PET. Il versamento pericardico non è considerato una *E-lesion*.
- Interessamento polmonare: sono presenti due o più piccoli focolai tra 2 mm e 10 mm all'interno del polmone o è presente almeno un focolaio intrapolmonare di diametro ≥ 10 mm. Se tutte lesioni riguardano esclusivamente un polmone, allora si considera tale organo coinvolto; tuttavia, se anche all'interno dell'altro polmone vi è un piccolo focolaio, allora si considerano entrambi i polmoni coinvolti.
- Interessamento epatico: se è presente almeno una lesione focale positiva alla PET che viene confermata dalla TAC o dalla RM o dall'ecografia.
- Interessamento scheletrico: è presente coinvolgimento del midollo osseo se a livello scheletrico si riscontrano due o più lesioni positive alla PET, indipendentemente dalla positività alla TAC o alla RM.

Si presume un coinvolgimento osseo se la lesione scheletrica positiva alla PET mostra una tipica correlazione tumorale alla TAC (oppure presenta maggior assorbimento nella scintigrafia ossea).

La biopsia osteomidollare non è più un'indagine obbligatoria dal momento che il coinvolgimento del midollo viene valutato mediante 18FDG-PET.

Ai fini di stadiazione della malattia giocano un ruolo fondamentale le tecniche di imaging, in particolare la tomografia a emissione di positroni con fluoro-desossiglucosio associata a tomografia assiale computerizzata (PET-TC) o a risonanza

magnetica nucleare (FDG PET-RM), che hanno permesso di ridurre il ricorso alla biopsia osteo-midollare. Poiché le lesioni dell'LH presentano una elevata avidità per l'FDG nella quasi totalità dei casi, la FDG-PET ha guadagnato il ruolo di metodica standard nella stadiazione della malattia. La FDG-EPT permette di valutare l'eventuale presenza e l'entità di malattia extranodale, che si configura nel coinvolgimento di fegato, milza, polmoni, midollo osseo ed osso corticale.

2.2.5 Trattamento del linfoma di Hodgkin pediatrico: il protocollo EuroNet-PHL-C2

Il linfoma di Hodgkin è un neoplasma altamente curabile, con una sopravvivenza a 10 anni oltre l'80%, dopo trattamento con chemioterapia associata o meno a radioterapia.

L'EuroNet-PHL-C2 è il nuovo protocollo europeo adottato nella popolazione pediatrica affetta da LH classico, si tratta di uno studio internazionale, multicentrico, randomizzato e controllato. Gli obiettivi del nuovo protocollo sono:

- ridurre l'indicazione alla radioterapia (RT) nei pazienti con nuova diagnosi di LH classico, senza compromettere i tassi di guarigione;
- impiegare una chemioterapia intensificata negli stadi intermedio e avanzato al fine di compensare la riduzione dell'utilizzo della radioterapia.

Nel trial sono stati reclutati 2200 pazienti con diagnosi di LH classico di età < 18 anni, con una durata del follow-up di 5 anni dall'inizio del trattamento. Il protocollo è stratificato sulla base del rischio e adattato alla risposta terapeutica al fine di adattare il trattamento al singolo paziente e ridurre le complicanze a lungo termine.

La stratificazione del rischio è stata affinata rispetto al precedente studio EuroNet-PHL-C1: i gruppi di trattamento TG (TG1, TG2, TG3) sono stati riassegnati ai livelli di trattamento (TL), con riassegnazione dei pazienti TG1 (*stadio precoce con fattori di rischio*) nei gruppi TL2. I pazienti sono stati dunque stratificati in tre livelli: TL1, TL2 e TL3, rispettivamente per lieve, moderato e avanzato LH. In particolare, i livelli di trattamento sono stati così definiti:

- TL1: corrisponde al precedente TG1 senza fattori di rischio;
- TL2: comprende il TG1 con fattori di rischio ed il TG2;
- TL3: comprende il TG3.

	Stage (Ann Arbor)			
Risk factor	I, IIA	IIB	IIIA	IIIB, IV
No risk factor	TL-1	TL-2	TL-3	
ESR ≥ 30 mm/h				
Bulk ≥ 200 ml				
E-lesions				

Figura 1: assegnazione del livello di trattamento (TL) sulla base della classe di rischio di appartenenza (VES, massa bulky, presenza di e-lesions).

In termini di trattamento dell'LH tutti i pazienti vengono sottoposti a due cicli di induzione con OEPA, seguiti dalla valutazione con FDG-PET dell'ERA, ossia la risposta precoce alla terapia. Tutti i pazienti allo stadio intermedio (TL-2) e avanzato (TL-3) vengono randomizzati rispettivamente per 2 o 4 cicli di COPDAC-28 oppure destinati alla terapia di consolidamento con DECOPDAC-21. Al fine di evitare un ritardato intervento è necessario effettuare la randomizzazione terapeutica non appena viene effettuata l'assegnazione al gruppo TL.

Il protocollo stabilisce che pazienti con PET negativa dopo due cicli OEPA (AR, risposta adeguata alla terapia) non debbano ricevere la RT. L'AR è stata definita come remissione metabolica (FDG-PET negativa) combinata con una parziale remissione morfologica.

Nel nuovo protocollo la valutazione della risposta PET non utilizza più i vecchi criteri IHP, bensì utilizza i punteggi di Deauville. I punteggi Deauville 1-2-3 vengono considerati negativi, mentre punteggi 4-5 vengono considerati positivi. Grazie all'aumento della soglia di positività alla FDG-PET a Deauville 4+, si è riusciti a mantenere la sopravvivenza EFS a 5 anni al 90% o superiore.

Il trattamento di questi pazienti è stato così articolato:

- Un ciclo di COPDAC-28 per i pazienti TL1;
- Due cicli di COPDAC-28 o due cicli DECOPDAC-21 per i pazienti TL2;
- Quattro cicli COPDAC-28 o quattro cicli DECOPDAC-21 per i pazienti TL3;

I pazienti con risposta inadeguata all'ERA (IR) devono essere sottoposti ad una combinazione di DECOPDAC-21 e radioterapia limitata ai siti positivi alla FDG-

PET al termine della chemioterapia, trattamento comparabile alla terapia standard COPDAC-28 combinata a radioterapia dei nodi coinvolti. Il trattamento di questi pazienti è stato così articolato:

- Radioterapia standard (19,8 Gy) dopo due cicli OEPA per i pazienti TL1;
- Due cicli COPDAC-28 per i pazienti TL2 e quattro cicli COPDAC-28 per i pazienti TL3 combinati a radioterapia (19,8 Gy) dei nodi coinvolti. In caso di LRA (*late response assessment*) ai pazienti viene somministrata una dose booster di radioterapia a 10 Gy;
- Per i pazienti che necessitano di trattamento intensificato vengono somministrati due cicli DECOPDAC-21 per i pazienti TL2 e quattro cicli DECOPDAC-21 per i pazienti TL3, combinati a radioterapia (28,8 Gy) dei siti FDG-PET positivi.

L'introduzione di un nuovo protocollo ha il fine di ottimizzare il trattamento per ridurre le sequele a lungo termine come l'infertilità maschile attribuita a procarbazine, neoplasie secondarie indotte da radioterapia, complicanze cardiovascolari da combinazione di antracicline e radioterapia. Per far fronte al problema dell'infertilità maschile la procarbazine è stata rimossa completamente dal piano terapeutico, e sostituita con l'etoposide.

La radioterapia è il principale fattore di rischio per lo sviluppo di tumori solidi secondari (SST) e gli effetti collaterali sembrano essere dose – dipendenti. Il rischio di sviluppare un SST aumenta dopo un periodo di latenza di 20 anni, impattando sulla sopravvivenza globale (OS) con una riduzione dal 94% all'87%.

2.2.5.1 Livelli di trattamento

Livello di trattamento 1 (TL1)

Tutti i pazienti ricevono due cicli di induzione con OEPA.

In caso di risposta AR all'ERA-PET i pazienti ricevono un ciclo di COPDAC-28, tale ciclo di consolidamento dovrebbe iniziare entro una settimana dall'ERA-PET (fino al massimo tre settimane).

In caso di risposta IR all'ERA-PET è necessario irradiare i linfonodi in tutti i siti inizialmente coinvolti. La radioterapia dovrebbe iniziare il prima possibile.

Il follow-up inizia a sei settimane dal completamento del trattamento.

Livello di trattamento 2 e 3 (TL2 – TL3)

Tutti i pazienti ricevono due cicli di induzione con OEPA.

I cicli OEPA sono seguiti da due (TL2) o quattro (TL3) cicli di consolidamento COPDAC-28 o DECOPDAC-21 a seconda della randomizzazione.

I pazienti con risposta AR alla ERA-PET non devono effettuare trattamento radioterapico.

I pazienti con risposta IR all'ERA-PET devono essere sottoposti a radioterapia dei linfonodi in tutti i siti inizialmente coinvolti, ed una dose boost in caso di residui positivi alla LRA-PET o DECOPDAC-21 intensificato e radioterapia in caso di siti positivi con residui morfologici alla LRA-PET.

2.2.5.2 Risposta al trattamento

Valutazione della risposta precoce

La ERA-PET viene effettuata a 14-17 giorni dall'ultima dose di Prednisone/Prednisolone nel ciclo OEPA.

Per tutti i siti di malattia con visibile assorbimento aumentato del tracciante FDG deve essere determinato lo score di Deauville. Dopodiché si procede alla determinazione del valore qPET. La decisione sull'indicazione alla radioterapia viene formulata sulla base dello score di Deauville, integrato con il valore qPET.

Si parla di risposta ERA-PET positiva se almeno un sito presenta un Deauville 4+, il quale equivale ad un valore $qPET \geq 1,3$; altrimenti si parla di risposta negativa. Rispetto al precedente protocollo la risposta morfologica viene stabilita sulla base del volume di riferimento più ampio iniziale. Si parla di *massa bulky* se il volume di riferimento più ampio supera i 200 mL. La risposta è inadeguata se la riduzione del volume della massa è inferiore rispetto al 50% del volume iniziale.

- **Risposta inadeguata:** score di Deauville ≥ 4 , equivalente ad un $qPET \geq 1,3$ e/o riduzione del volume della massa $< 50\%$ e/o almeno un sito nodale con diametro ≥ 2 cm e valore qPET non valutabile per la presenza di tessuto adiposo bruno.
- **Risposta adeguata:** se i criteri per la risposta inadeguata non vengono rispettati. In questo caso i pazienti non devono ricevere trattamento radioterapico.

Valutazione della risposta tardiva

La LRA-PET viene eseguita 14-17 giorni dall'ultima dose di Prednisone / Prednisolone del 2° ciclo di COPDAC28 per il TL2 e del 4° ciclo per il TL3, oppure al termine del ciclo DECOPDAC21.

Per la valutazione della risposta tardiva vengono presi in considerazione solamente i siti con residui morfologici ≥ 1 cm.

Si parla di LRA-PET positiva se lo score Deauville è 4+, ossia un qPET $\geq 1,3$.

Tutti i pazienti in TL2 o TL3 randomizzati a COPDAC28 ricevono un'irradiazione boost di 10 Gy nei siti positivi alla LRA-qPET. Tutti i pazienti in TL2 o TL3 randomizzati a DECOPDAC21 ricevono irradiazione solamente ai siti positivi alla LRA-PET.

Progressione e ricaduta

Si sospetta progressione o ricaduta di malattia in caso di:

- Almeno una massa coinvolta aumentata di più del 25% rispetto alla migliore risposta precedente, o
- Insorgenza di nuove lesioni linfatiche o extra-linfatiche,
- Ricorrenza di sintomi B che non possono essere spiegati diversamente.

La conferma diagnostica di progressione o ricaduta può essere effettuata solamente con la biopsia.

La recidiva di malattia può essere:

- **Progressione primaria:** se si verifica entro tre mesi dalla fine del trattamento;
- **Recidiva precoce:** se si verifica da > 3 mesi a 12 mesi dopo la fine del trattamento.

2.2.6 Prognosi del LH

Dalla letteratura emerge come il LH in età pediatrica sia ad elevato successo terapeutico, con percentuali di sopravvivenza a lungo termine anche superiori al 90%^[4,1,8,7,9]. Ciò lo rende uno dei tumori pediatrici più curabili, in seguito ovviamente a trattamento chemioterapico da solo o eventualmente associato a radioterapia.

A causa della sua elevata curabilità e la sua presentazione nel soggetto giovane risulta importante considerare l'impatto dannoso che la terapia stessa può avere, nel breve e nel lungo termine. La tossicità iatrogena da farmaci è generalmente gestibile e di breve durata; quella a lungo termine invece può essere pericolosa per la vita.

L'adriamicina (*doxorubicina*) può causare miocardiopatia irreversibile con aggravamento in insufficienza congestizia, la bleomicina può causare fibrosi polmonare, gli agenti alchilanti (*come la dacarbazina*) possono comportare sterilità. Frequente è anche l'insorgenza di ipotiroidismo come complicanza della radioterapia. A causa del trattamento chemio- e radioterapico, inoltre, vi può essere un aumentato rischio di sviluppare successivamente delle conseguenze sia di tipo ematologico (sindromi mielodisplastiche, leucemie acute, linfomi non Hodgkin), che di tipo neoplastico solido (nelle sedi radiotrattate).

In ambito pediatrico non esiste uno score universale di stratificazione prognostica, diversamente dall'adulto in cui il rischio clinico è valutato mediante lo score internazionale IPS (*International Prognostic Score*). L'IPS score comprende sette parametri clinico-laboratoristici, di cui i fattori prognostici negativi comprendono sesso maschile, età ≥ 45 anni, uno stadio IV di malattia, ridotti livelli di emoglobina e di albumina sierica, presenza di leucocitosi e di linfocitopenia.^[19]

Per superare la carenza di uno score universale l'AIEOP ha proposto un sistema prognostico basato sui dati raccolti con il protocollo LH-2004.

La valutazione prognostica si basa su 4 parametri:

1. stadio IV di malattia;
2. conta piastrinica ($>450 \times 10^3/\mu\text{L}$);
3. conta degli eosinofili circolanti ($>0,5/\text{L}$);
4. livelli sierici di ferritina ($\geq 209 \text{ mg/dl}$).

Il numero di parametri positivi correla con la sopravvivenza libera da progressione (*progression free survival* [PFS]: 91,6% in pazienti senza fattori di rischio; 0% in pazienti con tutti i fattori di rischio).

Un ulteriore sistema prognostico (CHIPS, *Childhood Hodgkin International Prognostic Score*) è stato recentemente elaborato a partire dai database del *Children Oncology Group*. Tale score si basa sulla valutazione dello stadio di malattia, presenza/assenza di masse *bulky*, livelli sierici di albumina, presenza/assenza di febbre.^[20]

Nello studio retrospettivo Pizzi et al. 2020^[21] è stata presa in considerazione la rilevanza prognostica dell'istologia, in particolare della classificazione NS dei LH pediatrici. I LH-NS1 costituiscono i linfomi con morfologia classica, ossia cellule HRS sparse in un ricco sfondo infiammatorio costituito da piccoli linfociti, plasmacellule ed eosinofili. I LH-NS2 sono caratterizzati da grandi aggregati di cellule HRS oppure sclerosi tumorale massiva con abbondanti istiociti e cellule HRS scarsamente riconoscibili. I LH-NS2 presentano una prognosi significativamente peggiore rispetto ai LH-NS1. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi prospettici per valutare il ruolo prognostico del grading NS.

Riassumendo I fattori prognostici generalmente considerati come indicatori di una prognosi più infausta sono lo stadio clinico avanzato (III e IV), la presenza di sintomi B, il sesso maschile, un'istologia a cellularità mista o deplezione linfocitaria, una VES elevata, un numero elevato di stazioni linfonodali interessate, e grosse masse mediastiniche (bulky disease).^[1]

2.3 ¹⁸FDG-PET nel Linfoma di Hodgkin

La PET con ¹⁸F-FDG è una metodica di imaging molecolare fondamentale nel processo diagnostico di molte patologie e può essere integrata con tomografo TAC (PET/TC) o risonanza magnetica (PET/RM). La PET è ormai di utilizzo routinario nei linfomi dell'adulto^[22,23], ed è stata inserita come metodica di stadiazione e valutazione della risposta alla terapia nella Classificazione di Lugano del 2014. La PET è ampiamente utilizzata per la stadiazione e valutazione anche nel paziente pediatrico.^[24]

2.3.1 FDG-PET e criteri nella valutazione della risposta alla terapia

La FDG-PET si è rivelata un potente indicatore prognostico nella valutazione precoce della risposta al trattamento nel Linfoma di Hodgkin, dal momento che permette di evidenziare una risposta metabolica alla terapia prima che vi sia una risposta anatomica.^[25,26] In ambito pediatrico i dati a favore del valore prognostico di tale indagine sono limitati, ma sono comunque in linea con i risultati ottenuti negli adulti.

Di norma la valutazione dell'indagine PET è affidata al giudizio qualitativo dell'esperto medico nucleare. Tuttavia, esistono dei parametri semiquantitativi che

possono essere impiegati in una definizione più oggettiva dei casi dubbi e che si pongono come possibile strumento utile al confronto tra i vari specialisti e in ambito di letteratura. Tra i vari parametri più diffusamente accettati vi sono il *Deauville score* e lo *Standardized Uptake Value (SUV)*.

I criteri di Deauville^[27] vengono utilizzati per definire la risposta adeguata o inadeguata in modo univoco e standardizzato, essi prevedono l'utilizzo di una scala a cinque punti per valutare il segnale PET di uptake nei confronti del compartimento sanguigno nel mediastino e del fegato. I criteri di Deauville stabiliscono che l'assorbimento residuo del ¹⁸FDG non deve essere valutato direttamente sulla base di valori di captazione come il SUV, bensì ponendolo a confronto con organi non coinvolti all'interno della stessa immagine in modo da ridurre la variabilità correlata alle acquisizioni e quella fisiologica.

Vengono definiti come riportato in tabella 1:

Tabella 1: Criteri di Deauville

Punteggio	Definizione
1	Nessun uptake superiore al background
2	Uptake $\leq$ al pool mediastinico
3	Uptake $>$ al pool mediastinico ma $\leq$ al fegato
4	Uptake moderatamente aumentato rispetto al fegato
5	Uptake marcatamente aumentato rispetto al fegato

Un secondo criterio per esprimere l'attività metabolica è il SUV (*Standardized Uptake Volume*), calcolato come la concentrazione di attività del radiofarmaco in una regione di interesse corporea, normalizzata alla attività somministrata e alla corporatura del paziente.

$$SUV = \frac{\text{Attività target} / \text{Massa target}}{\text{Attività totale somministrata} / \text{Massa corporea}}$$

Di solito viene utilizzato e maggiormente indicato nelle valutazioni il valore più elevato di SUV a livello delle lesioni di interesse (indicato come SUV_{max}).

Per la scelta della soglia sono stati descritti diversi metodi, tra i quali quello suggerito da EANM raccomanda l'utilizzo di una soglia al 41% del SUV_{max} misurato all'interno di un volume di interesse (VOI, Volume Of Interest).

La quantificazione del SUV può, secondo alcuni Autori, fornire indicazioni anche di tipo prognostico in alcune neoplasie e valutare nel tempo l'evoluzione della malattia dal punto di vista metabolico-funzionale e la sua risposta alla terapia.^[28] Tale parametro, tuttavia, non è da tutti accettato in maniera univoca anche perché nella sua determinazione intervengono molteplici variabili riferibili alle caratteristiche del paziente (ad esempio l'iperglicemia in corso di diabete mellito), alla procedura di iniezione del radiofarmaco e di esecuzione dell'esame, alle specifiche tecniche del tomografo PET, e alle metodiche di correzione dei dati iniziali acquisiti.

Il gruppo di Lipsia ha recentemente proposto una estensione semiquantitativa dello score di Deauville, chiamata qPET, definito dal rapporto tra il SUV_{peak} della lesione più captante, inteso come il valore medio di SUV nel pixel più caldo ed i tre adiacenti, ed il SUV_{mean} del fegato, ottenuto posizionando una VOI di forma cuboide e volume fisso di 30 ml in corrispondenza del lobo epatico destro. Il valore $qPET = 1.3$ è stato indicato come valore soglia sensibile da considerare negli studi in cui si desideri una riduzione del trattamento.

Tali criteri vengono impiegati nel protocollo EuroNet-PHL-C2 per poter definire AR o IR alla ERA-PET, in modo da indirizzare il percorso terapeutico.

Per poter definire una risposta alla terapia inadeguata allora si deve riscontrare un valore di Deauville 4+ alla ERA-PET, equivalente ad un valore $qPET \geq 1,3$.

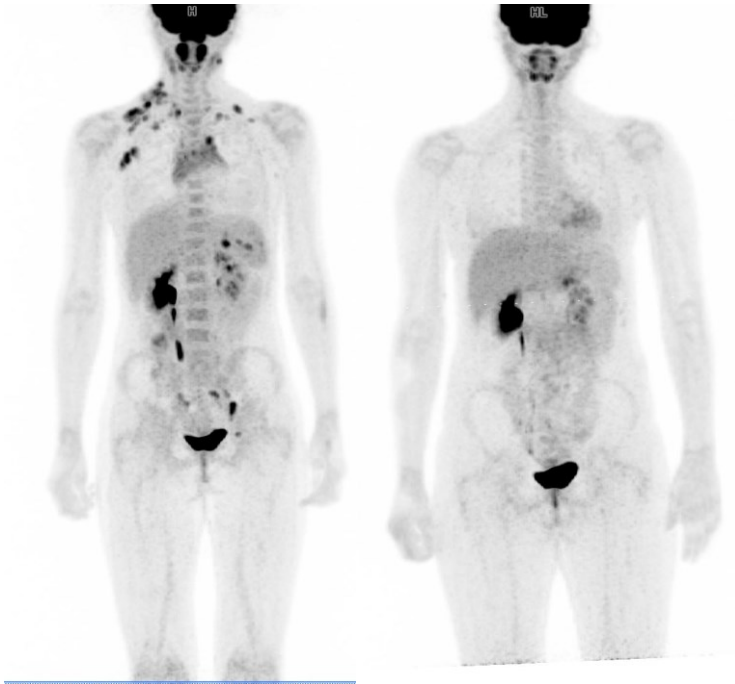


Figura 2: a sinistra PET/RM effettuata alla diagnosi di una paziente di 12 anni, dove si possono notare le sedi di malattia captanti il ^{18}F FDG. A destra PET/RM effettuata al termine della terapia che documenta la remissione metabolica completa.

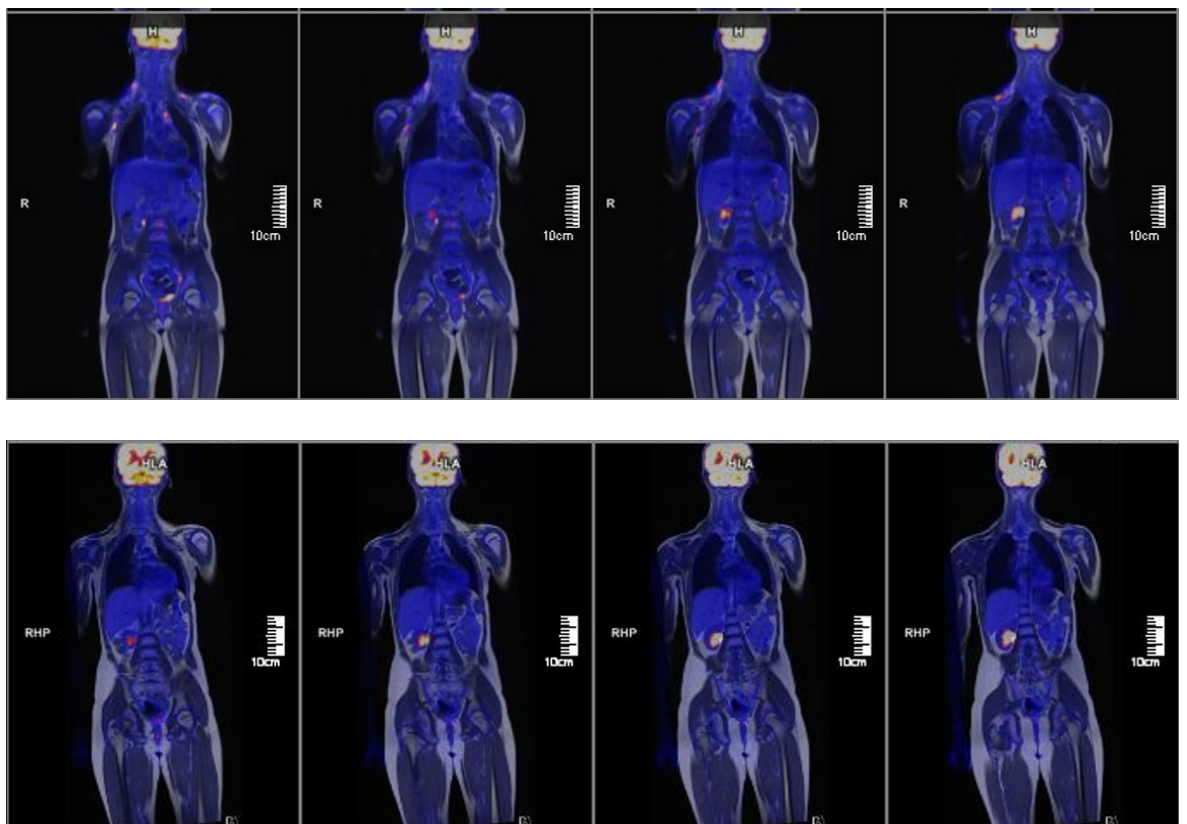


Figura 3: immagini PET/RM fuse della stessa paziente di 12 anni che documentano in alto la malattia alla diagnosi, con le sedi captanti, ed in basso la remissione completa dalla malattia.

2.3.2 PET/RM nella popolazione pediatrica

La PET combinata alla RM posta a confronto con la PET/TC si è rivelata una metodica affidabile e precisa ^[29,30,28] tanto quanto quest'ultima, in particolare per quanto riguarda le caratteristiche qualitative e quantitative e l'accuratezza diagnostica, sia nella popolazione adulta che in quella pediatrica. È emerso come la PET/RM sia superiore alla PET/TC nel caratterizzare le lesioni dei tessuti molli.^[28, 29]

Nella popolazione pediatrica affetta da LH vi sono alcuni siti di difficile caratterizzazione, come l'anello di Waldeyer e la milza. Nei protocolli pediatrici è necessaria la conferma diagnostica mediante RM per documentare un coinvolgimento splenico della malattia.

I vantaggi^[31] dell'utilizzo di un'indagine imaging combinata sono che riduce significativamente i tempi di esecuzione, aspetto fondamentale in una popolazione con limitata compliance come quella pediatrica, e acquisendo due indagini contemporaneamente riduce il numero di esami da effettuare, e quindi il numero di sedazioni a cui il paziente verrebbe sottoposto^[32]. L'acquisizione simultanea di due immagini produce una miglior sovrapposizione anatomica delle strutture, oltre al fatto che la qualità dell'immagine PET viene migliorata dalla correzione per il movimento basata sulla RM.

Il vantaggio più importante della PET/RM rispetto alla PET/TC resta la riduzione dell'esposizione alle radiazioni ionizzanti del 50-70%. È un aspetto cruciale da tenere in considerazione, dal momento che l'esposizione a radiazioni ionizzanti durante l'infanzia è correlata ad un aumentato rischio di sviluppare complicanze a lungo termine, come le seconde neoplasie. I pazienti pediatrici, avendo un'aspettativa di vita maggiore rispetto ad un adulto, vengono sottoposti ad un numero maggiore di indagini di follow-up, cosa che gli espone anche a maggiori dosi cumulative di radiazioni.

In sintesi, i vantaggi della PET/RM rispetto alla PET/TAC sono:

- ridotta esposizione alle radiazioni;
- ridotto numero di sedazioni e tossicità da anestesia generale;
- durata dell'indagine, che può essere effettuata nell'arco di una giornata;

- acquisizione simultanea di immagini da parte di due tecniche imaging che autonomamente sono essenziali nella stadiazione e nella valutazione della risposta al trattamento nei pazienti oncologici pediatrici.

2.3.2.1 PET/RM nella diagnosi precoce dei danni indotti da chemioterapia

Lo studio pilota Ashok J. Thruvath et al ^[33] del 2017 ha analizzato l'utilizzo dell'indagine PET/RM in una sessione di imaging nella valutazione di lesioni indotte da trattamento chemioterapico a livello di organi come cuore, cervello e articolazioni in pazienti pediatrici sopravvissuti al cancro. Nella popolazione pediatrica il danno indotto dal trattamento sui tessuti in via di sviluppo ha un impatto maggiore rispetto ad un adulto, dal momento che tale popolazione presenta un'aspettativa di vita maggiore. Le morbidità indotte dal trattamento includono deterioramento neurocognitivo dovuto alla terapia con metotrexate (MTX) (incidenza, 48%), cardiomiopatia da terapia con antracicline (incidenza, fino al 56%) e osteonecrosi da terapia a base di corticosteroidi (incidenza, 10%–22%). Vi è una finestra temporale che intercorre tra l'assunzione della terapia e lo sviluppo di tali morbidità cliniche, che permetterebbe l'adozione di strategie correttive che vadano ad impattare sull'eventuale danno d'organo. Ecco perché è fondamentale l'adozione di tecniche di imaging che consentano una diagnosi precoce, come la tomografia computerizzata combinata a risonanza magnetica (PET/RM).

Nello studio Ashok sono stati arruolati 10 pazienti pediatrici sopravvissuti a cancro che avevano recentemente completato la chemioterapia (tempo medio di 18,7 mesi) tra Aprile e Luglio del 2016, di cui cinque ragazzi (età media 16 anni) e cinque ragazze (età media 14 anni). I criteri di inclusione sono stati diagnosi di leucemia, linfoma o sarcoma, utilizzo di un protocollo chemioterapico comprendente MTX ad alte dosi (1000 mg/m²), antracicline (300 mg/m²) e/o corticosteroidi (2000 mg/m²).

La valutazione del sistema muscolo-scheletrico è stata effettuata con lo score di Hip Harris ed è stata effettuata la classificazione sulla base del grado dei sintomi: asintomatico, lieve, moderato, grave. Dopo 1-10 giorni di sorveglianza clinica i pazienti sono stati sottoposti all'indagine PET/RM a 3T ed un'ora prima dell'imaging è stato iniettato per via endovenosa fluorodesossiglucosio 18 F. Sono

stati processati in ordine: la testa, le articolazioni di anca e ginocchio, infine il cuore. Le immagini di risonanza sono state acquisite simultaneamente ai dati della PET. La presenza o assenza di lesioni osteonecrotiche a carico delle articolazioni di anca e ginocchio è stata classificata secondo quanto segue:

- Risultati normali;
- Lesioni isolate a carico di metafisi o diafisi, non associate ad alcun rischio di collasso articolare;
- Lesioni epifisarie < 15% della superficie ossea, considerate a basso rischio di collasso articolare;
- Lesioni epifisarie > 15% della superficie ossea o fratture subcondrali, considerate a rischio di collasso articolare.

I dati di imaging sono stati poi correlati con le dosi cumulative del trattamento e gli esami clinici. Otto dei dieci pazienti ha presentato risultati anomali a livello di cervello, cuore e osso, e sei pazienti hanno sviluppato sintomi clinici.

In cinque pazienti sono state riscontrate 25 lesioni osteonecrotiche, quattro dei quali hanno ricevuto dosi elevate della terapia combinata comprendente MTX, antracicline e corticosteroidi.

Le sequenze *T1 fast spin-echo* e le sequenze *short T1 inversion-recovery* hanno permesso di individuare un numero maggiore di lesioni rispetto all'imaging *diffusion-weighted* e alla PET. Quattro dei pazienti hanno sviluppato lesioni epifisarie, ed uno di essi ha sviluppato frattura subcondrale. Non è stata riscontrata una correlazione tra la dose di corticosteroidi somministrati ed il numero delle lesioni osteonecrotiche o lo score di gravità della RM. Inoltre, non è stata riscontrata una correlazione significativa tra lo score di gravità della RM ed i sintomi clinici.

In accordo con la letteratura è stato riscontrato che lesioni osteonecrotiche possono essere rilevate mediante sequenze *T1 fast spin-echo* e sequenze *short T1 inversion-recovery*.

L'imaging combinato PET/RM è sicuramente costoso e non sempre disponibile; perciò, sono necessari studi successivi che dimostrino se la PET sia essenziale nell'imaging di cervello, cuore, osso di alcuni pazienti o tutti.

In conclusione, i risultati imaging di tale studio in pazienti sopravvissuti di cancro possono aiutare nella diagnosi di danni a carico di cervello, cuore e osso prima che si manifestino i sintomi clinici, nella selezione di interventi su misura e nella preservazione della salute.

2.4 Lesioni ossee

Tra lesioni ossee secondarie al trattamento in pazienti pediatrici con LH rientrano gli Infarti Ossei e l'Osteonecrosi. Si tratta di due entità cliniche differenti ma accomunate dallo stesso processo fisiopatologico, ossia la morte cellulare ischemica a livello dell'osso. In entrambe le lesioni è fondamentale per la diagnosi l'imaging, in particolare la RM, essendo più specifica e sensibile nell'individuare alterazioni precoci a carico dell'osso.

2.4.1 Infarti Ossei (IO)

L'IO è una condizione che deriva da una riduzione o perdita dell'apporto di sangue all'osso con conseguente necrosi dell'area interessata^[34]. Se la "necrosi avascolare" riguarda l'osso subcondrale a livello epifisario, predispone al rischio di collasso con devastanti conseguenze per le articolazioni. Se il coinvolgimento è metafisario o diafisario non si hanno severe conseguenze, ed in particolare nel 77% dei casi riguarda gli arti inferiori, a livello del femore distale, della tibia e dell'omero prossimale.

All'origine fisiopatologica di tale entità clinica sono state elaborate differenti ipotesi eziologiche:

- un'occlusione vascolare;
- alterato metabolismo lipidico;
- embolo grassoso;
- fenomeni di coagulazione intravascolare;
- stress meccanico.

Il midollo osseo delle ossa lunghe è ricco di tessuto adiposo, con piccoli vasi che nutrono il midollo suscettibili ad alterazioni vascolari come l'embolia, avvalorando l'ipotesi di un'origine vascolare della necrosi ossea^[34]. L'IO colpisce le aree di midollo in cui abbondano gli adipociti.

Dal punto di vista delle manifestazioni cliniche, queste lesioni sono solitamente asintomatiche, in alcuni casi si possono presentare con dolore o limitazione dei movimenti. È difficile stabilire il momento dell'esordio dell'IO, dal momento che non vi sono sintomi che possano suggerirne l'insorgenza.

La diagnosi di IO si basa essenzialmente sull'imaging^[34], in particolare è noto che la radiografia semplice non è in grado di rilevare le fasi precoci di un processo osteonecrotico. Le precoci variazioni alla radiografia non sono specifiche e possono erroneamente destare preoccupazione quando si accompagnano ad aree di osso mal definito. L'RX standard risulta utile nelle fasi avanzate delle alterazioni ossee quando compaiono sclerosi periferica e lucenza centrale, in particolare nel momento in cui il processo di necrosi ossea comporta collasso articolare da coinvolgimento epifisario delle ossa lunghe.

La TAC assume importanza nella valutazione della localizzazione del collasso articolare e della sua estensione; tuttavia, è carente in termini di sensibilità nel rilevare le lesioni osteonecrotiche ai primi stadi.

La RM è considerata la tecnica di imaging più sensibile e specifica per l'identificazione degli IO, ed è in grado di rilevare le lesioni a solo una settimana dall'insorgenza dell'insulto vascolare. È un'indagine fondamentale per effettuare una diagnosi precoce e più accurata, oltre a permettere una documentazione dell'evoluzione nelle varie fasi della necrosi.

Mitchell et al hanno classificato gli IO in quattro classi:

- I. Classe A o stadio precoce: segnale di tipo grasso, in cui il segnale eguaglia quello del grasso con iperintensità in T1 e isointensità – fino a lieve iperintensità nelle immagini T2;
- II. Classe B: segnale di tipo sangue, con iperintensità in T1 e T2;
- III. Classe C: segnale di tipo liquido, con ipointensità in T1 e iperintensità in T2;
- IV. Classe D: segnale di tipo fibroso con ipointensità in tutte le sequenze;

L'aspetto tipico della necrosi del midollo osseo alla RM è un'area focale di midollo giallo, il cui segnale è di normale intensità, circondata da una linea a basso segnale conseguente a sclerosi reattiva dei margini della lesione. Tale linea presenta solitamente andamento serpiginoso, ad anello, a mezzaluna o a fascia. Il midollo osseo infartuato preserva il segnale, dal momento che il midollo grasso devitalizzato mantiene il segnale in T1-T2 negli stadi non avanzati. Il bordo invece presenta un ridotto segnale nelle immagini T1W; nelle immagini T2 può essere visibile un "segno a doppio bordo" nell'interfaccia tra osso infartuato e osso

normale, pari al bordo sclerotico che incontra il tessuto di granulazione riparativo più idratato.^[35]

Nelle fasi avanzate, con la comparsa di fenomeni di collasso articolare, il segnale della lesione diventa meno omogeneo a livello dell'area infartuata; in particolare bassa intensità in T1W e intensità variabile in T2W.

La RM è emersa negli ultimi due decenni come una tecnica imaging estremamente potente nel rilevare i disordini del sistema muscolo-scheletrico. Il follow-up con RM svolge un ruolo fondamentale nel monitoraggio della progressione delle lesioni.

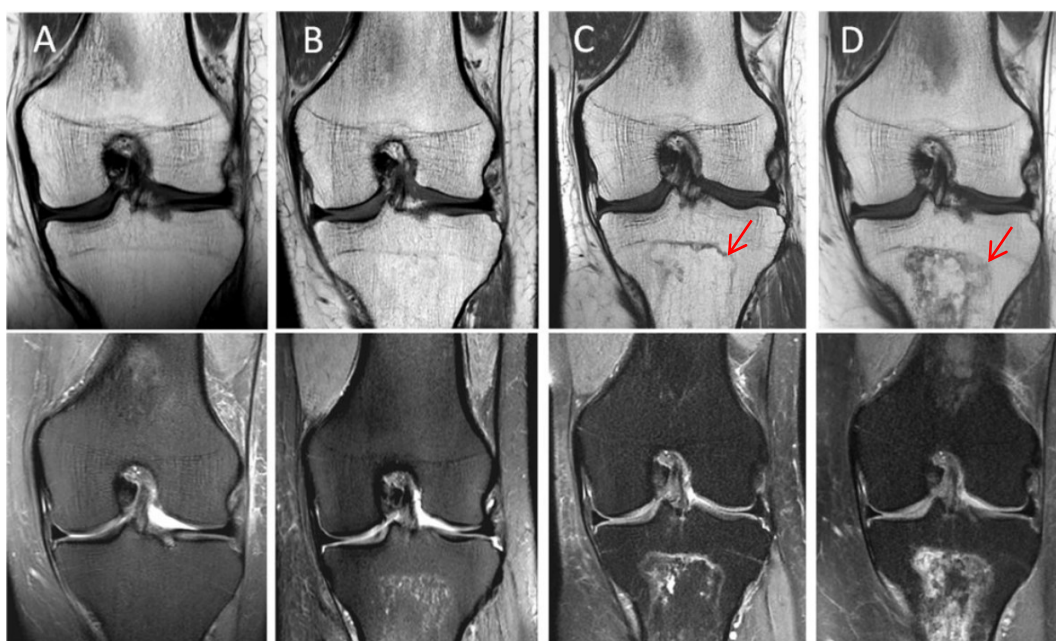


Figura 4: le immagini illustrano l'evoluzione di un IO alla RM.^[34]

L'IO presenta caratteristiche fisiopatologiche e diagnostiche analoghe all'osteonecrosi (ON), che rappresenta per l'appunto un infarto focale dell'osso, causato da specifici fattori eziologici o idiopatico. L'ON è un processo di morte degli elementi cellulari del midollo a seguito di una lesione vascolare (in particolare a seguito di embolizzazione da coaguli di sangue o emboli lipidici, trombosi intravascolare e compressione extravascolare). L'ON può causare dolore, limitazione del movimento e collasso articolare. La diagnosi viene effettuata mediante RX standard e RM, quest'ultima è molto più sensibile e specifica.

2.4.2 Osteonecrosi (ON) nella LLA

L'ON rappresenta un effetto collaterale molto comune tra quelli correlati alla terapia della leucemia linfoblastica acuta (LLA) pediatrica, ed è in questo ambito che è stata ampiamente studiata. La severità di questa complicanza può variare da quadri asintomatici a quadri clinici debilitanti caratterizzati da forte dolore, limitata mobilità articolare, fino alla distruzione articolare, che impatta negativamente sulla qualità di vita dei pazienti (QoL).

La prevalenza ed i fattori di rischio dell'ON correlata alla LLA^[36] variano ampiamente a seconda dello studio considerato, e questo è imputabile all'utilizzo di metodi di indagine differenti, al reclutamento di coorti di differente età, al tipo e alla dose cumulativa di corticosteroidi impiegato nel trattamento.

La patogenesi dell'osteonecrosi correlata a LLA non è ancora del tutto chiara, è presumibilmente di carattere multifattoriale, in cui molteplici fattori concorrono al danno osseo. I principali fattori eziologici di ON nei bambini affetti da LLA sono il trattamento con prednisone (PRED) e desametasone (DEXA), in combinazione con metotrexate (MTX) ed asparaginasi.

All'origine del danno osseo vi è un insufficiente apporto di ossigeno all'osso, correlato a trombo-embolismo intravascolare (il quale causa un'obliterazione intraluminale), aumentata pressione midollare (la quale causa un'obliterazione extraluminale) e danno diretto a carico dei vasi.

La presenza di emboli grassosi provenienti dal circolo epatico causa un'occlusione ischemica della microcircolazione ossea, con conseguente danno cellulare e formazione di edema midollare. Il tutto comporta la necrosi ischemica di aree metabolicamente più attive, e quindi più vulnerabili alla ridotta perfusione, come l'epifisi.

La proliferazione intra-midollare dei lipociti e l'ipertrofia lipidica degli osteociti, accompagnata da proliferazione degli istiociti, contribuiscono all'aumento della pressione intra-midollare. L'osso è un compartimento inelastico che non può andare incontro ad espansione in caso di aumentata pressione, e reagisce a quest'ultima con una sindrome compartimentale intraossea con riduzione dell'afflusso di sangue ed emostasi intraossea. Nell'infante la presenza della placca epifisaria contribuisce

a donare elasticità all'osso, permettendo di compensare un eventuale aumento di pressione, condizione che non si verifica nell'adolescente.

In definitiva un ridotto apporto vascolare ed un danno cellulare degli endotelioцити e delle cellule muscolari lisce vasali promuovono un quadro di stasi vascolare, ischemia ed arteriopatia.

Le aree dell'osso maggiormente colpite sono quelle più vulnerabili, come l'epifisi e la metafisi.

I glucocorticoidi inducono un graduale accumulo lipidico all'interno degli osteociti^[37], promuovendo l'apoptosi di questi, sopprimono la differenziazione in osteoblasti delle cellule staminali, aumentano la differenziazione delle cellule staminali in lipociti a sfavore del processo di osteogenesi. I glucocorticoidi hanno inoltre un impatto sui livelli di antitrombina e proteina S, favorendo un quadro di iper-coagulabilità e quindi formazione di trombi, che possono occludere i vasi intraossei, compromettendo la perfusione di un distretto osseo.

Tra i fattori di rischio studiati che sembrerebbero correlare con un'aumentata incidenza di ON si annoverano:

- Et : in particolare, gli adolescenti con un'et  maggiore di 10 anni presentano un'aumentata incidenza;
- Sesso: in particolare il sesso femminile nell'ambito dei pazienti con LLA.

Questi fattori di rischio suggeriscono una correlazione tra fattori ormonali e di crescita e la patogenesi dell'ON. Durante la pubert  aumentano i livelli di estrogeni, i quali hanno un effetto pro-coagulatorio e quindi espongono ad un aumentato rischio di tromboembolismo venoso. Sia gli estrogeni che il testosterone favoriscono un quadro di trombofilia a sfavore della fibrinolisi.

- Dose cumulativa di corticosteroidi.
- Iperlipidemia ed ipercolesterolemia.
- Razza caucasica;
- Body Mass Index (BMI)^[41]: in particolare un BMI elevato correla con un'aumentata incidenza.
- Fattori genetici e polimorfismi: i geni correlati con un'aumentata suscettibilit  di sviluppare osteonecrosi sono PAI-1, VDR, TYMS, CYP3A, ACP1.

La diagnosi di ON^[38] viene effettuata mediante RM, indagine imaging che permette di individuare reperti caratteristici prima che si manifestino i sintomi, consentendo una diagnosi precoce. L'aspetto più caratteristico della lesione è l'interfaccia tra osso vivo e osso morto, ossia una sottile linea sinuosa che circoscrive e delimita chiaramente la zona di necrosi. Il bordo della lesione presenta un segnale a bassa intensità nelle immagini pesate in T1 (T1W) ed un segnale ad alta intensità nelle immagini STIR. Nelle immagini pesate in T2 il bordo presenta un aspetto tipico definito a "doppio contorno", con un contorno esterno a bassa intensità ed un contorno interno ad alta intensità. L'area centrale di necrosi presenta invece segnale istointenso a quello del midollo giallo.

In caso di frattura subcondrale con collasso articolare è fondamentale invece il supporto diagnostico della RX standard o della TAC, quest'ultime sono poco specifiche invece per la diagnosi precoce di ON.

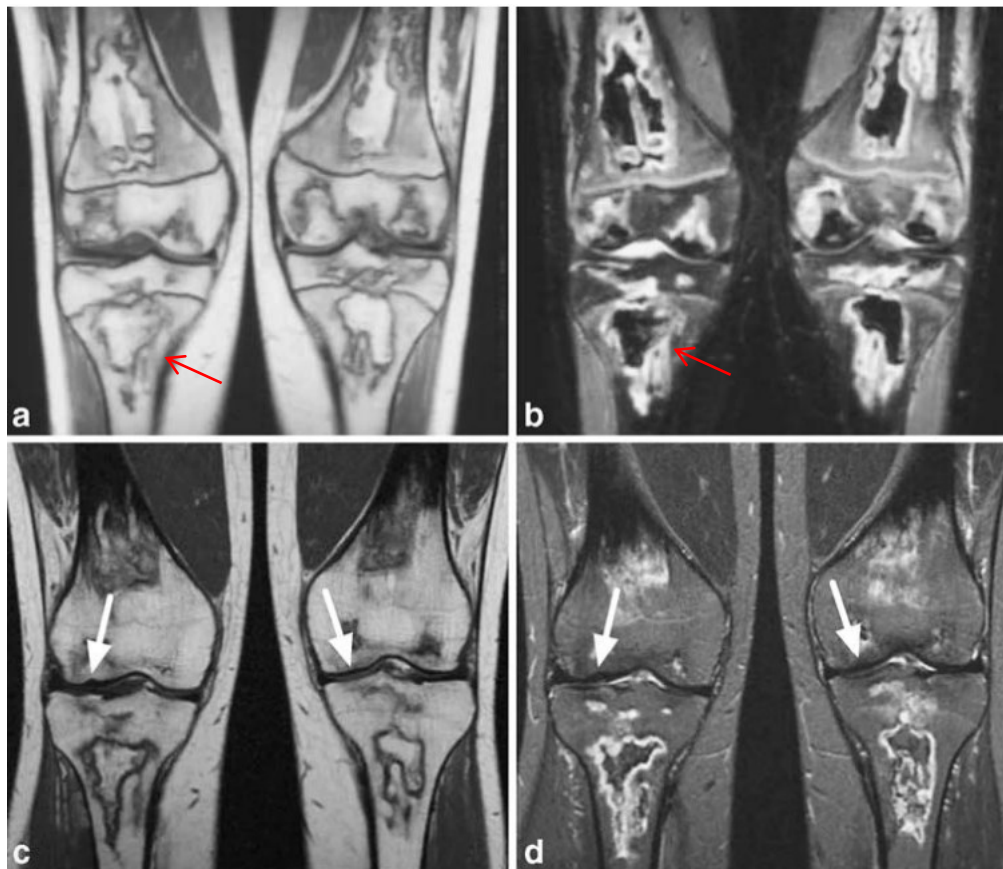


Figura 5: le immagini (a) e (b) illustrano un quadro di ON bilaterale a carico di diafisi, metafisi, epifisi del femore distale e della tibia prossimale. Le immagini (c) e (d) è visibile la deformazione della superficie articolare. ^[38]

Lo studio retrospettivo AIEOP-2018^[39] della società italiana di onco-ematologia pediatrica ha arruolato 3691 pazienti affetti da leucemia linfoblastica acuta, tra gli 1 ed i 17 anni di età, diagnosticati tra il Settembre del 2000 ed il Dicembre del 2011. Dallo studio è emersa un'incidenza di ON del 2,4%, per cui 99 pazienti su 3691 hanno sviluppato ON post-terapia. Di questi pazienti l'84% ha sviluppato ON sintomatica. L'età media di incidenza di ON è stata 13.5 anni, avvalorando l'ipotesi per cui gli adolescenti (> 10 anni) siano più esposti al rischio di sviluppare tale complicanza. L'incidenza cumulativa tra i soggetti ≥ 10 anni differenziata sulla base del sesso è stata del 12.9% per le femmine e 9.1 per i maschi.

2.4.3 Osteonecrosi nei LH

A differenza della LLA l'ON come complicanza legata alla terapia è stata poco studiata nei linfomi Hodgkin pediatrici.

In uno studio prospettico condotto da Annemieke S. Littooi et al^[40] del 2016, sono stati reclutati pazienti con più di 8 anni con diagnosi accertata di LH trattati con il protocollo EuroNet-PHL. I pazienti sono stati sottoposti a RM totale allo stadio iniziale di malattia, dopo due cicli OEPA e al termine del trattamento, dopo due o 4 cicli di COPDAC-28.

Nelle immagini RM l'ON è stata definita come area di midollo circondata da una linea a basso segnale di intensità nelle immagini pesate in T1 e nelle sequenze STIR pesate in T2.

Sono stati reclutati 25 pazienti, tra il marzo del 2011 e l'aprile del 2015, ma un paziente è stato escluso per la presenza di ON alla RM pre-trattamento. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a RM dopo due cicli di chemioterapia.

L'ON è stata diagnosticata in 10 pazienti, di cui 8 pazienti sono stati diagnosticati con la RM post 2 cicli di trattamento e 2 pazienti sono stati diagnosticati solo al termine della terapia. In 4 pazienti su 10 era presente coinvolgimento delle epifisi. Nessuno dei pazienti presentava collasso articolare al momento degli RM-scan.

Il tempo di follow-up medio dei pazienti è stato di 11 mesi, ed un paziente ha sviluppato dolore all'anca dopo 2 cicli di chemioterapia.

È importante sottolineare come la RM stia emergendo come tecnica di imaging alternativa alla FDG-PET/TAC nella valutazione dei pazienti con linfoma pediatrico. La FDG-PET/TAC è poco specifica e sensibile per la diagnosi di ON precoce. Lo studio ha concluso il primato della RM nella diagnosi di ON epifisaria precoce, in modo da indirizzare i pazienti con osteonecrosi a trattamenti che prevengano il collasso osseo ed il danno articolare.

Sono necessarie ulteriori indagini prospettiche con follow-up a lungo termine in gruppi di pazienti più numerosi, in modo da documentare i fattori di rischio ed il decorso temporale di questa condizione patologica.

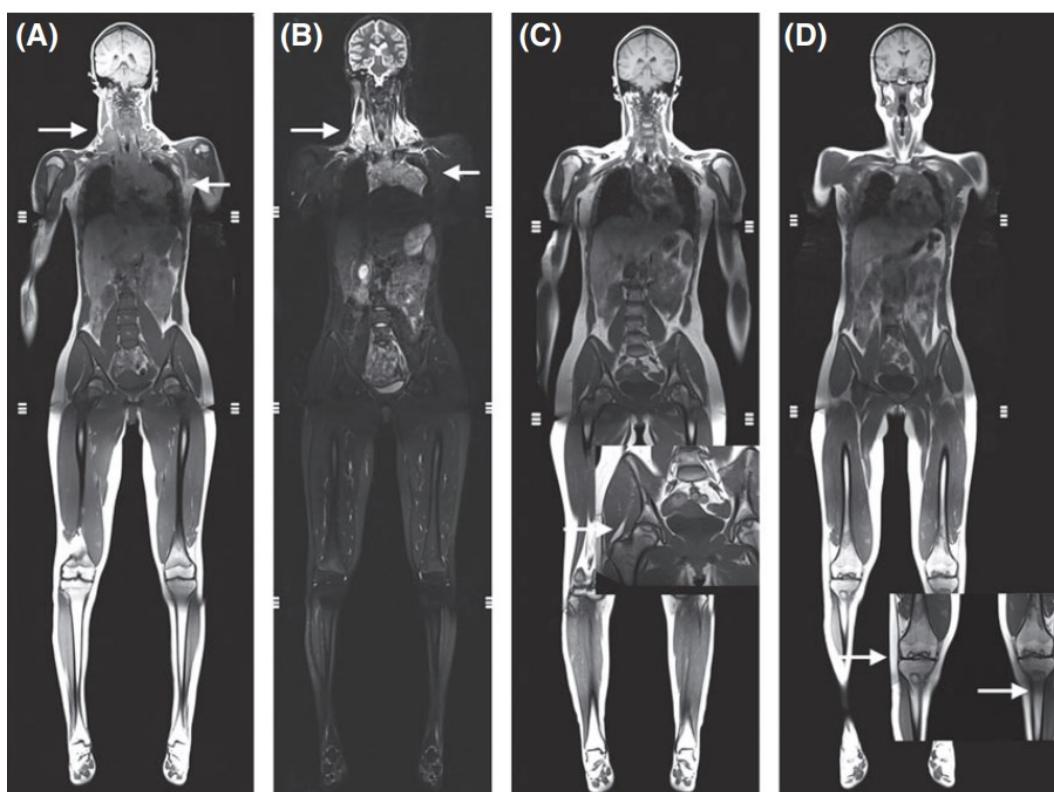


Figura 6: immagini RM di una paziente di 15 anni; alla RM dopo i due cicli OEPA la paziente ha sviluppato ON a livello del femore prossimale – distale bilaterale e a livello della tibia prossimale. ^[40]

3. OBIETTIVI

3.1 Primari

Valutare il ruolo diagnostico della ^{18}F FDG PET/RM nell'individuazione di Infarti Ossei (IO) in una coorte di pazienti pediatrici trattati per LH classico secondo il protocollo EuroNet-PHL-C2 e seguiti presso il Reparto di Oncoematologia Pediatria di Padova, mediante un'analisi retrospettiva della casistica presa in esame.

3.2 Secondari

- Analisi di eventuali fattori predisponenti allo sviluppo di IO: età, sesso, BMI, attività sportiva, traumatismi, trombofilia o condizioni predisponenti allo sviluppo di trombosi.
- Impatto clinico delle suddette lesioni ed evoluzione nel tempo.

4. MATERIALI E METODI

4.1 Popolazione

Il presente studio ha preso in considerazione 56 pazienti pediatrici di età inferiore ai 18 anni affetti da LH diagnosticato mediante indagine istopatologica da Marzo 2017 a Novembre 2021, presso la Clinica di Oncoematologia Pediatrica - Dipartimento della Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova. Dei 56 pazienti considerati 3 sono risultati non arruolabili nello studio per secondo tumore o comorbidità.

I pazienti sono stati trattati secondo il protocollo EuroNet-PHL-C2 a seconda del TL, previa raccolta del consenso informato da parte dei genitori.

Al termine dei due cicli di induzione con OEPA tutti i pazienti sono stati sottoposti ad indagine ERA-PET in cui è stata valutata la risposta iniziale alla terapia, giudicata come AR o IR. Al termine del trattamento chemioterapico i pazienti giudicati IR alla ERA-PET sono stati sottoposti ad una LRA-PET, al fine di valutare la risposta tardiva alla terapia e stabilire la necessità di trattamento radioterapico in caso di risposta IR.

Requisiti fondamentali per l'inclusione nello studio:

- conferma istologica di diagnosi di LH classico;
- età inferiore ai 18 anni;
- consenso informato scritto;
- test di gravidanza negativo nelle 2 settimane prima dell'inizio del trattamento per le femmine;
- in corso di follow-up;

I criteri di inclusione sono stati soddisfatti in 53 pazienti su 56.

Criteri di esclusione dallo studio:

- precedente trattamento chemioterapico o radioterapico per altri tumori;
- LH precedentemente trattato;
- diagnosi di LH a predominanza linfocitaria;
- presenza simultanea di altre malignità;
- ipersensibilità ai farmaci;

- patologie severe concomitanti come la sindrome immuno-deficitaria;
- positività all'HIV nota;
- appartenenza ad un paese in cui non è possibile effettuare un follow-up a lungo termine;
- gravidanza o allattamento;
- partecipazione ad altri trial.

Per ciascun paziente reclutato sono stati considerati i seguenti dati clinici:

- sesso, BMI (sono stati considerati come cutoff: < 25 che identifica un soggetto normopeso, tra 25-30 che identifica un soggetto sovrappeso, >30 che identifica un soggetto obeso), età alla diagnosi;
- anamnesi relativa a svolgimento di attività sportiva agonistica precedente alla diagnosi di LH;
- variante istologica del LH, stadio della malattia alla diagnosi e presenza/assenza di massa bulky (tumore con diametro maggiore $>1/3$ del diametro del torace a livello di T5-T6 o ≥ 10 cm se in sede extra-toracica);
- presenza /assenza di sintomi B (calo ponderale $> 10\%$ nei 6 mesi precedenti la diagnosi, sudorazioni notturne, febbre);
- coinvolgimento linfonodale ed Extralinfatico, in particolare osseo;
- il livello di trattamento TL;
- risposta adeguata o inadeguata alla ERA/PET e alla LRA/PET;
- comparsa di progressione o ricaduta di malattia;
- sviluppo di Infarti Ossei nel corso delle indagini imaging PET/RM;
- presenza/assenza di trombosi durante il trattamento;

4.2 Acquisizione PET/RM

Tutte le indagini PET/RM sono state acquisite con un tomografo integrato PET/RM a 3 Tesla (Biograph mMR, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) dedicato all'attività clinica.

A tutti i pazienti è stata somministrata un'attività di ^{18}F -FDG di circa 3 MBq/Kg, in accordo con le Linee Guida nazionali ed europee. Le immagini sono state acquisite dopo un periodo di digiuno di almeno 6 ore.

I dati PET sono stati acquistati nella modalità *list mode* con una durata di 5 minuti per lettino, per un numero totale di 4-6 di lettini, a seconda delle dimensioni del paziente.

Sono state applicate correzioni per le coincidenze random, per la normalizzazione giornaliera, per il tempo morto e per lo scatter (dispersione). La correzione per l'attenuazione è stata ottenuta mediante le sequenze RM-Dixon, utilizzando l'approccio MLAA (Siemens Maximum-Likelihood Activity and Attenuation).

Le acquisizioni sono state ricostruite con l'algoritmo in tre dimensioni Ordinary Poisson Ordered Subset Expectation Maximization (tre iterazioni, 21 subsets, matrice 172x172, con un filtro gaussiano di 4 mm).

Il protocollo per l'acquisizione delle immagini RM prevede sequenze pesate in T2 Turbo Spin Echo coronali, sequenze Turbo Inversion Recovery Magnitude assiali e sequenze pesate in T1 Fat Sat transassiali.

4.3 Analisi delle immagini PET/RM

Tutte le immagini PET/RM sono state valutate con il programma dedicato SIEMENS SYNGO-VIA, eseguendo una valutazione qualitativa e calcolando il SUV delle eventuali lesioni.

Nella valutazione della risposta alla terapia alla ERA-PET per poter definire una risposta IR devono essere rispettati i seguenti criteri:

- Deauville 4+ alla ERA-PET;
- Riduzione del volume della massa bulky < 50% rispetto al volume iniziale;
- Un sito nodale con diametro ≥ 2 cm.

Analogamente, alla LRA-PET, che valuta la risposta tardiva alla terapia, per definire una risposta inadeguata si deve riscontrare un Deauville 4+. Nella LRA-PET vengono presi in considerazione solo i siti con residui morfologici ≥ 1 cm.

Il qPET non è stato valutato nei nostri dati poiché necessita di un programma specifico, che non era presente nel nostro centro.

4.4 Imaging degli IO

Alla PET gli IO non captano il ^{18}F FDG, quindi non presentano attività metabolica, per cui per queste lesioni non viene calcolato il parametro SUV.

L'aspetto tipico dell'Infarto Osseo alla RM è un'area focale di midollo giallo, il cui segnale è di normale intensità, circondata da una linea a basso segnale conseguente a sclerosi reattiva dei margini della lesione. Tale linea presenta solitamente andamento serpiginoso, ad anello, a mezzaluna o a fascia. Il midollo osseo infartuato preserva il segnale, dal momento che il midollo grasso devitalizzato mantiene il segnale in T1-T2 negli stadi non avanzati (grasso mummificato).

Il bordo invece presenta un ridotto segnale nelle immagini T1W; nelle immagini T2 può essere visibile un “segno a doppio bordo” nell'interfaccia tra osso infartuato e osso normale, pari al bordo sclerotico che incontra il tessuto di granulazione riparativo più idratato. Tuttavia, nella maggior parte dei casi tale segno a doppio bordo deriva da un artefatto chimico.

4.5 Analisi statistica

I dati sono stati raccolti retrospettivamente in forma anonima mediante consultazione diretta delle cartelle cliniche (previo consenso informato) presso l'Archivio di Oncoematologia pediatrica di Padova e inseriti in un file excel creato appositamente per lo studio.

È stata condotta un'analisi descrittiva su tutta la popolazione dei pazienti affetti da LH e in particolare dei pazienti affetti da IO. Le variabili quantitative sono state espresse come media, mediana, range o in valore percentuale. Le variabili qualitative sono state descritte in modalità dicotomica.

Per l'analisi statistica è stato utilizzato il test Chi-quadrato o il test di Fisher per le variabili quantitative e il T di Student per le variabili continue al fine di valutare possibili associazioni tra i dati raccolti. La differenza tra i parametri è considerata statisticamente significativa con un p-value $< 0,05$.

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il software statistico SAS (SASPC, versione 9.4, SAS institute, Cary, NC).

5. RISULTATI

5.1 Popolazione generale

Nel nostro studio sono stati arruolati 56 pazienti affetti da LH classico in trattamento secondo il protocollo EuroNet-PHL-C2. Di questi, 3 sono stati esclusi per secondo tumore o comorbidità. Il follow up mediano è stato di 1.97 anni (range, 0.5-4.8 anni).

I pazienti sono stati assegnati al rispettivo livello di trattamento TL (1,2,3) a seconda dello stadio della malattia.

Le caratteristiche demografiche e cliniche dei 53 pazienti sono riportate in Tabella

La coorte è composta da 20 maschi e 33 femmine, con un'età mediana alla diagnosi di 15,1 anni (*range*: 8,2 – 17,9 anni).

Solamente 12 pazienti svolgevano attività sportiva agonistica prima della diagnosi (22,6%), mentre la maggioranza, ossia il 77% non praticava sport. Nel valutare il BMI dei 53 pazienti, il 5,6% è risultato sovrappeso e solamente 1 paziente aveva un BMI superiore a 30.

L'istotipo più frequente è quello scleronodulare, con 50 pazienti su 53 (94,3%), a fronte di 2 pazienti LH a cellularità mista, e di 1 paziente LH ricco in linfociti.

Nell'attribuzione dello stadio sono stati assegnati 31 pazienti allo stadio II (58,5%), 10 allo stadio III (18,8%), 12 allo stadio IV (22,6%). Il 26,4% dei pazienti ha esordito con sintomi B, mentre la maggioranza, ossia il 73,6% non presentava sintomi B all'esordio.

Alla ERA-PET 35 pazienti (70%) hanno avuto una risposta AR, mentre 15 pazienti (30%) hanno avuto una risposta IR. Coloro che hanno avuto risposta IR alla ERA-PET sono stati sottoposti a LRA-PET al termine della terapia, e di questi 10 pazienti (66%) sono risultati AR, mentre 5 pazienti (33%) hanno avuto una risposta IR.

11 pazienti su 53 hanno effettuato trattamento RT (20,7%).

Per quanto riguarda il TL, 5 pazienti sono stati assegnati al TL1 (9,4%), 26 pazienti al TL2 (49%), 22 pazienti al TL3 (41,5%).

Il 75,5% dei pazienti non presentava massa mediastinica bulky alla diagnosi (n = 40).

Oltre al coinvolgimento linfonodale, 18 pazienti (33,9%) presentavano coinvolgimento extralinfatico. Milza, polmone, fegato, e osso risultavano coinvolti in 11 (20,7%), 10 (18,8%), 2 (3,7%), 6 (11,3%) casi rispettivamente.

Tabella II: caratteristiche demografiche e cliniche dei 53 pazienti

Popolazione generale		
Numerosità:	53	
Sesso:		
Maschi	20	38%
Femmine	33	62%
F:M	1,65	
Età (anni):		
Mediana:	15,1	
Range:	8,2 – 17,9	
BMI:		
Normale	48	90%
Sovrappeso	3	5,6%
Obesità	2	3,7%
Attività sportiva:		
Si	12	22,6%
No	41	77,3%
STADIO:		
I [A/B]	0	0%
II [A/B]	31	58,5%
III [A/B]	10	18,8%
IV [A/B]	12	22,6%
Livello di trattamento (TL):		
TL1	5	9,4%
TL2	26	49%
TL3	22	41,5%

Tabella III: altre caratteristiche demografiche e cliniche dei 53 pazienti.

Sede:		
Linfonodale	53	100%
Milza	11	20,7%
Extralinfatico	18	33,9%
Polmone	10	18,8%
Fegato	2	3,7%
Osso	6	11,3%
Sintomi B:		
Si	14	26,4%
No	39	73,6%
Istologia:		
Scleronodulare	50	94,3%
Ricco in linfociti	1	1,8%
Cellularità mista	2	3,7%
Bulky:		
Si	13	24,5%
No	40	75,5%
Trombosi:		
Si	4	7,5%
No	49	92,4

5.2 Pazienti con IO

I pazienti che hanno sviluppato infarti ossei sono stati 10 (18,9%), in particolare 6 maschi e 4 femmine, con un'età mediana alla diagnosi di 16,3 anni (*range*: 9,4-17,9).

La maggior parte dei pazienti è risultata normopeso, ed 1 solo paziente è risultato obeso.

Solamente 1 paziente praticava attività sportiva agonistica precedentemente alla diagnosi di malattia.

Il 50% dei pazienti (n=5) si trovava allo stadio II, il 20% allo stadio III (n=2), e il 30% allo stadio IV (n=3). Il 50% presentava all'esordio massa bulky. Il 20% dei pazienti presentava localizzazione ossea alla diagnosi.

Il 50% dei pazienti è stato trattato secondo il livello TL2 ed il 50% è stato trattato con il livello TL3.

Oltre al coinvolgimento linfonodale, 5 pazienti (50%) presentavano coinvolgimento extralinfatico. Milza, polmone, fegato, e osso risultavano coinvolti in 1 (20,7%), 2 (10%), 1 (10%), 2 (20%) casi rispettivamente.

Nei pazienti con Infarti Ossei la variante istologica preponderante è stata quella scleronodulare (90%), solo 1 paziente presentava variante ricca in linfociti (10%).

Nessuno dei pazienti ha sviluppato trombosi nel corso del trattamento.

I pazienti sono equamente distribuiti nella randomizzazione del trattamento, 5 pazienti hanno effettuato COPDAC-28 e 5 pazienti hanno effettuato DECOPDAC-21.

Il 60% dei pazienti ha avuto una risposta AR alla ERA-PET, mentre il restante 40% è stato sottoposto a LRA-PET per IR. Il 40% ha effettuato RT.

Tabella IV: caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti che hanno sviluppato IO e dei pazienti che non gli hanno sviluppati.

Infarti Ossei Si			Infarti Ossei No		p-value
Numerosità:	10		43		
Sesso:					
Maschi	6	60%	14	32,5%	0.15
Femmine	4	40%	29	67,4%	
M:F	1,5		0,5		
Età:					
Mediana:	16,3		15,0		0.45
Range:	9,4-17,9		9,4-17,9		
BMI:					
Normale	8	80%	40	93,1%	0.43
Sovrappeso	1	10%	3	6,9%	
Obesità	1	10%	0	0%	
Attività sportiva:					
Si	1,0	10%	11,0	25,5%	0.42
No	9,0	90%	32,0	74,4%	
Stadio:					
I [A/B]	0	0%	0	0%	0.79
II [A/B]	5	50%	26	60,4%	
III [A/B]	2	20%	8	18,6%	
IV [A/B]	3	30%	9	20,9%	
Livello di trattamento:					
TL1	0	0%	5	11,6	0.92
TL2	5	50%	21	48,8%	
TL3	5	50%	17	39,5%	
Istologia:					
Scleronodulare	9	90%	41	95,3%	0.45
Ricco in linfociti	1	10%	0	0%	
A cellularità mista	0	0%	2	4,6%	

Tabella V: continuazione caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti con IO e pazienti senza IO.

Infarti Ossei Si			Infarti Ossei No		
Sede:					
Linfonodale	10	100%	43	100%	1.0
Milza	1	10%	10	23,2%	
Extralinfatico	5	50%	13	30,2%	
Polmone	2	20%	8	18,6%	
Fegato	1	10%	1	2,3%	
Osso	2	20%	4	9,3%	
Sintomi B:					
Si	2	20%	12	27,9%	1.0
No	8	80%	31	72,1%	
Bulky:					
Si	5	50%	17	39,5%	0.72
No	5	50%	26	60,4%	
Trombosi:					
Si	0	0%	4	9,3%	1.0
No	10	100%	39	90,7%	
Random: ¹					
COPDAC-28	5	50%	27	62,8%	0.27
DECOPDAC-21	5	50%	11	25,5%	
Evento:					
Si	1	10%	2	4,6%	0.47
No	9	90%	41	95,3%	
Sede ossea alla diagnosi:					
Si	2	20%	4	9,3%	0.32
No	8	80%	39	90,7%	
RT:					
Si	4	40%	6	13,9%	0.19
No	6	60%	36	83,7%	
Risposta AR a ERA-PET:					
Si	6	60%	32	74,4%	0,27
No	4	40%	11	25,6%	

¹ mancanti i dati di 5 pazienti.

Gli IO sono lesioni micro-ischemiche che all'imaging non presentano attività metabolica alla PET, quindi non sono captanti il ^{18}F FDG, iperintense nelle sequenze sensibili ai fluidi con decorso serpiginoso.

I 10 pazienti in questione hanno sviluppato in totale 26 lesioni ossee, tutte con un decorso serpiginoso.

Due pazienti su 10 sono risultati sulla base del valore BMI e dell'età categorizzabili come sovrappeso e obeso rispettivamente, in quest'ultimi l'assetto lipidico era alterato. I restanti 8 pazienti sono risultati normopeso, senza alterazioni del profilo lipidico.

In tutti i pazienti sono stati effettuati i dosaggi ormonali, non sono state riscontrate anomalie. Due dei 10 pazienti erano in fase prepuberale, i restanti 8 pazienti erano puberi.

Le sedi maggiormente coinvolte sono state le ossa lunghe, in particolare omero prossimale, femore prossimale e distale e tibia prossimale. Il 90% dei pazienti (9 su 10) ha presentato coinvolgimento delle ossa lunghe, di questi il 33% a carico degli arti superiori ed il 66% a carico degli arti inferiori. Le ossa lunghe rappresentano la sede d'elezione di localizzazione degli infarti ossei, che tendono ad interessare la regione meta-diafisaria.

In particolare, per quanto riguarda gli arti superiori le lesioni a carico dell'omero prossimale sono state 5, non vi è stato interessamento dell'omero distale.

A livello degli arti inferiori le lesioni a carico femore prossimale sono state 9, le lesioni a carico del femore distale 4 e 2 lesioni a carico della tibia prossimale.

Risulta come la sede maggiormente coinvolta (45%) sia stato il femore prossimale.

Tabella VI: sedi di IO a carico delle ossa lunghe.

Infarti Ossei nelle ossa lunghe (N = 20)		
Arti superiori		
Omero prossimale	5	25%
Omero distale	0	
Arti inferiori		
Femore prossimale	9	45%
Femore distale	4	20%
Tibia prossimale	2	10%
Tibia distale	0	

Ulteriori sedi coinvolte, con minor frequenza, sono state le vertebre in 1 paziente, la pelvi in 4 pazienti, e la scapola in 1 paziente.

Due dei pazienti che hanno sviluppato IO presentavano coinvolgimento osseo nella fase di stadiazione della malattia; in un caso lo sviluppo degli IO ha interessato le stesse sedi della malattia a livello osseo, mentre nell'altro caso gli IO si sono sviluppati in altre sedi indipendentemente dal coinvolgimento osseo. Laddove gli IO hanno interessato le stesse sedi della malattia, in fase di diagnosi alla PET gli IO sono risultati captanti il ^{18}F FDG, mentre normalmente non dovrebbero presentare ipermetabolismo.

Gli IO tendono ad avere una localizzazione multifocale:

- 2 pazienti hanno sviluppato una singola lesione;
- 3 pazienti hanno sviluppato 2 lesioni;
- 2 pazienti hanno sviluppato 3 lesioni;
- 2 pazienti hanno sviluppato 4 lesioni;
- un paziente ha sviluppato 5 lesioni.

I pazienti sulla base time-point di comparsa e del numero di lesioni sviluppate sono così suddivisi:

- 1 lesione: riscontrata in 1 paziente all'ERA-PET ed in 1 paziente nel follow up;
- 2 lesioni: riscontrate in 2 pazienti all'ERA-PET ed in 1 paziente nel follow-up;

- 3 lesioni: in 1 paziente all'ERA-PET ed in 1 paziente nel follow up;
- 4 lesioni: in 1 paziente all'LRA-PET ed in 1 paziente nel follow-up;
- 5 lesioni: in 1 paziente all'ERA-PET.

I pazienti sulla base del livello di trattamento e del numero di lesioni sviluppate sono così suddivisi:

- 5 pazienti sono stati trattati in TL2: di questi 3 hanno sviluppato 1-2 lesioni, rispettivamente 1 in COPDAC-28 e 2 in DECOPDAC-21; 2 hanno sviluppato 3-4-5 lesioni, rispettivamente 1 in COPDAC-28 e 1 in DECOPDAC-21;
- 5 pazienti sono stati trattati in TL3: di questi 2 hanno sviluppato 1-2 lesioni, rispettivamente 1 in COPDAC-28 e 1 in DECOPDAC-21; 3 hanno sviluppato 3-4-5 lesioni, rispettivamente 2 in COPDAC-28 e 1 in DECOPDAC-21.

Tabella VII: distribuzione dei pazienti con 1-2 lesioni e 3-4-5 lesioni sulla base del livello di trattamento.

			N° pazienti con 1-2 lesioni	N° pazienti con 3-4-5 lesioni
Livello di trattamento	TL2	COPDAC-28	1	1
		DECOPDAC-21	2	1
	TL3	COPDAC-28	1	2
		DECOPDAC-21	1	1

Dei 10 pazienti 5 hanno sviluppato IO all'ERA-PET, dopo i primi due cicli OEPA, 1 paziente ha sviluppato le lesioni ossee alla LRA-PET e 4 pazienti successivamente nel corso del follow-up. Non tutti i pazienti hanno effettuato indagini PET/RM nel corso del follow-up clinico, solamente coloro che presentavano risposta IR alle PET/RM di valutazione della risposta alla terapia. Nei

pazienti che hanno ottenuto una risposta AR alla terapia non sono state effettuate PET/RM nel corso del follow-up poiché è stato raccomandato dal gruppo multidisciplinare di radiologi di non allarmarsi di fronte al riscontro di tali lesioni ossee.

Durante il follow-up clinico dei pazienti, molti hanno ripreso le normali attività quotidiane e alcuni anche l'attività sportiva, senza sviluppare sintomi quali dolore o riduzione della mobilità, avvalorando l'ipotesi che l'IO sia una condizione non evolutiva che non si accompagna a complicanza, a differenza dell'ON.

Tabella VIII: sintesi delle caratteristiche delle lesioni sviluppate dai 10 pazienti con IO.

Sesso	TL	Localizzazione ossea all'esordio	Sede osseo	infarto	N° lesioni	PET/RM diagnostica
M	3	Si	Femore distale dx e sx Tibia prossimale	AAII	3	Follow-up
M	2	No	Ala iliaca Omero prossimale dx e sx Femore prossimale dx e sx	Pelvi AAS AAII	5	ERA/PET
F	3	No	Bacino Metafisi femore prossimale dx e sx	Pelvi AAII	3	ERA-PET
M	3	Si	Omero prossimale sx Articolazione sacro-iliaca (ale iliache) S2	Pelvi Vertebr e AAS	4	Follow-up
F	2	No	Osso iliaco	Pelvi	1	Follow-up
M	3	Si	Tibia prossimale sx Diafisi femorale distale sx	AAII	2	ERA e LRA- PET
F	2	No	Omero prossimale dx Femore prossimale dx e sx Scapola dx	AAS AAII Scapol a	4	LRA-PET
F	2	No	Diafisi femorale distale sx	AAII	1	ERA-PET
M	2	No	Diafisi femore sx medio-prossimale Metafisi omero sx	AAII AAS	2	ERA-PET
M	3	No	Femore prossimale dx e sx	AAII	2	Follow-up

Viene riportato qui il *case-report* di uno dei pazienti arruolati nello studio. La diagnosi di LH classico è stata effettuata nell'Ottobre del 2018 ed è stato assegnato al IVa stadio, per interessamento diffuso dei linfonodi sopra- e sottodiaframmatici, metastasi a livello del sottocute in sede presterale e a livello osseo. È stato assegnato al livello di trattamento TL3 con randomizzazione a quattro cicli COPDAC28.

Alla LRA-PET di valutazione della risposta al termine del trattamento la risposta è risultata inadeguata per cui è stato sottoposto a terapia di 2° linea con BEGEV (bendamustina, gemcitabina, vinoralbina, prednisone). Successivamente è stato sottoposto a trapianto di cellule staminali ematopoietiche autologo.

Nel corso del follow-up alla PET/RM di rivalutazione del Gennaio 2020 è risultata la comparsa di un'area ipermetabolica al terzo distale del femore sinistro, accentuato ipermetabolismo in sede femorale distale destra e tibiale prossimale sinistra, e nettamente accentuata captazione nella porzione medio-prossimale delle diafisi femorali; oltre alla comparsa di una formazione con analoghe caratteristiche alle precedenti a carico dell'ala iliaca sinistra.

Il paziente è stato poi sottoposto a terapia con Brentuximab vedotin per recidiva precoce di malattia con interessamento nodale ed extranodale.

Alla PET/RM di rivalutazione dell'Aprile 2020 è risultato lievemente ridotto il metabolismo delle note lesioni a livello dei femori e delle tibie, le lesioni più evidenti permangono a carico del femore distale destro e sinistro e dell'epifisi prossimale delle tibie; non era più evidente la formazione a livello dell'ala iliaca sinistra.

Il paziente ha sviluppato nel corso del trattamento neuropatia periferica, che rappresenta uno dei possibili effetti avversi alla terapia con Brentuximab.

Ha effettuato ulteriore PET/RM di rivalutazione nel Settembre 2021 a cui risultavano sostanzialmente invariate per numero ed estensione le note lesioni a carico degli AAII, le più evidenti a carico del femore distale destro e sinistro e alle epifisi prossimali delle tibie.

Questo caso clinico rappresenta un'eccezione rispetto agli altri casi di IO, dal momento che in questo caso gli IO alla diagnosi erano captanti il ^{18}F FDG; ciò è legato al fatto che gli IO sono comparsi a livello della stessa sede di malattia nell'osso.

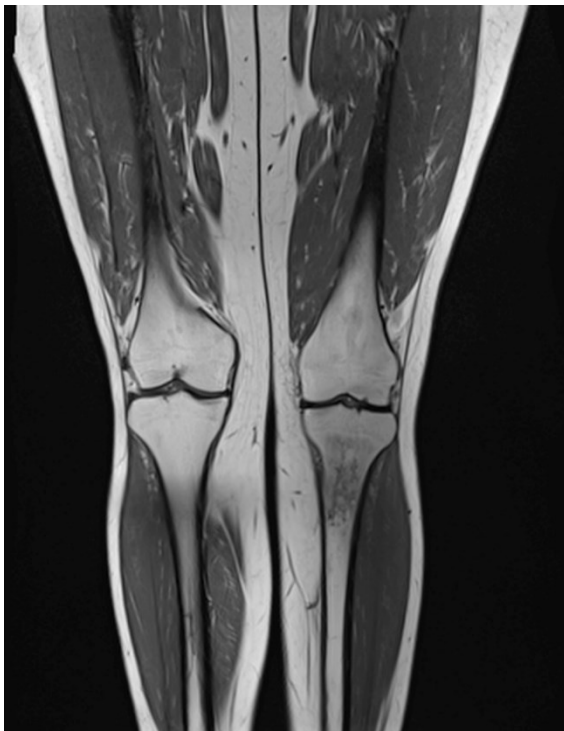


Figura 7: localizzazione di IO alla tibia sinistra nel caso clinico esaminato.

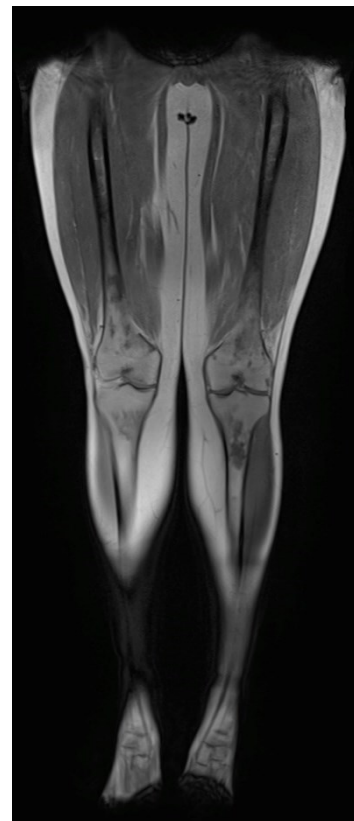


Figura 8: immagine di IO alla RM nel caso clinico esaminato.



Figura 9: indagine PET/RM di controllo effettuata nel corso del follow-up del caso clinico esaminato al fine di valutare l'eventuale ulteriore captazione delle sedi di IO, in particolare dei femori.

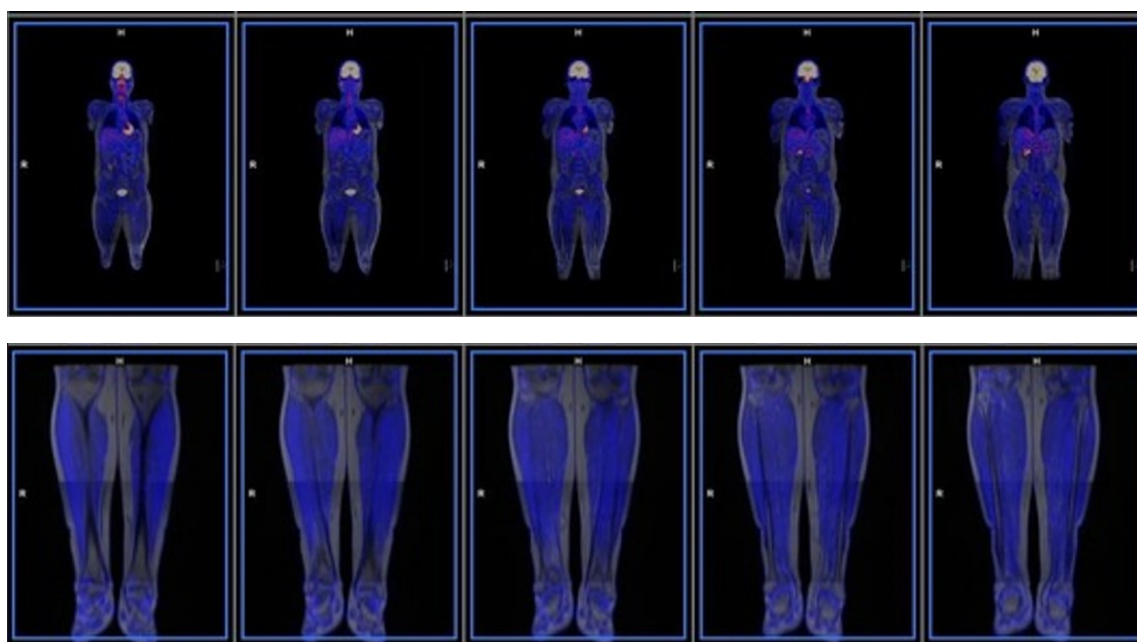


Figura 10: indagine PET/RM con sequenze fuse effettuata nel corso del follow-up del caso clinico esaminato al fine di valutare l'eventuale ulteriore captazione delle sedi di IO, in particolare dei femori.

6. DISCUSSIONE

Lo scopo del nostro studio retrospettivo è stato quello di valutare il valore diagnostico della PET/RM nell'individuazione degli IO in una coorte di 53 pazienti pediatrici affetti da LH classico e trattati secondo il protocollo nazionale EuroNet-PHL-C2. Gli IO sono lesioni micro-ischemiche causate da alterazioni vascolari micro-angiopatiche.

Le caratteristiche epidemiologiche della popolazione oggetto di studio sono risultate conformi a quanto riportato in letteratura con un'età mediana alla diagnosi di 15,12 (*range* 8,2-17,9) e una maggior prevalenza del sesso femminile, rapporto F.M=1,65. L'istotipo di LH maggiormente diagnosticato è stato quello scleronodulare (50/53; 94,3%). Il tempo mediano di *follow-up* è stato di 1,97 anni (*range* 0,5-4,8 anni).

In linea con quanto riportato in letteratura in tutti i pazienti la malattia ha esordito con coinvolgimento linfonodale e solo nel 33,9% dei casi vi è stato un coinvolgimento extralinfatico, in particolare di polmone (18,8%), fegato (3,7%) ed osso (11,3%). Lo studio della distribuzione secondo lo stadio di malattia ha documentato una prevalenza di casi diagnosticati in stadio II (58,8%).

Il nostro studio retrospettivo è il primo a mettere in luce la comparsa di IO durante le indagini imaging di PET/RM effettuate al fine di valutare la risposta alla terapia dei pazienti trattati. Coerentemente con quanto riportato in letteratura la PET/RM è risultata una tecnica imaging superiore rispetto alla PET/TAC nella caratterizzazione dei tessuti molli, oltre che permettere una riduzione dell'esposizione alle radiazioni ionizzanti nei pazienti pediatrici.^[28,29,32] L'Unità Operativa Medicina Nucleare di Padova è uno dei pochi centri in Europa ad aver implementato la PET/RM in ambito onco-ematologico ai fini diagnostici e prognostici.

Alla PET l'IO non presenta attività metabolica, quindi non capta il ¹⁸FDG, e alla RM è una lesione midollare isointensa centralmente circondata da un bordo serpiginoso ipointenso nelle immagini pesate in T1 (T1W) e nelle immagini pesate in T2 (T2W).^[34]

Dei 53 pazienti arruolati il 18,9% ha sviluppato IO, in particolare è stata riscontrata una maggior prevalenza nel sesso maschile (M:F=1,5). In tutti i pazienti gli IO presentavano decorso serpiginoso all'imaging.

Nel 50% dei casi gli IO sono comparsi in corso di ERA-PET, dopo i primi due cicli di terapia; mentre il 10% ha sviluppato IO alla LRA-PET, al termine della terapia. Nel 40% gli IO sono stati riscontrati nel corso del follow-up, in cui le indagini PET/RM sono state effettuate nei pazienti la cui risposta alla terapia era stata giudicata inadeguata (IR). Nei pazienti che hanno ottenuto una risposta AR alla terapia non sono state effettuate PET/RM nel corso del follow-up poiché nella discussione con il gruppo multidisciplinare è stato raccomandato non allarmarsi di fronte al riscontro di tali lesioni ossee e proseguire con il follow-up clinico.

Conforme a quanto riportato in letteratura^[34] le sedi maggiormente coinvolte sono state le ossa lunghe (90%), in particolare omero prossimale (25%), femore prossimale (45%) e distale (20%) e tibia prossimale (10%). Dunque, nel 33% gli IO hanno coinvolto gli arti superiori e nel 66% gli arti inferiori. I soggetti considerati nel nostro studio sono tutti in età pediatrico-adolescenziale e quindi in fase di accrescimento osseo, processo che si verifica a partire dalle fasi di accrescimento delle ossa lunghe. Si può quindi ipotizzare che le ossa lunghe siano maggiormente suscettibili allo sviluppo di lesioni ossee.

L'IO è una lesione con tendenza alla multifocalità^[35], anche i nostri pazienti nell'80% dei casi hanno sviluppato contemporaneamente più di una lesione. In particolare, il 50% dei pazienti ha sviluppato 1-2 lesioni simultaneamente e il restante 50% ha sviluppato 3-4-5 lesioni simultaneamente.

Abbiamo valutato l'esistenza di una correlazione tra il time-point di comparsa ed il numero di lesioni ed è emerso che nella nostra popolazione non esiste una correlazione tra il numero di lesioni ed il tempo di insorgenza in corso di PET/RM.

Abbiamo valutato l'esistenza di una correlazione tra il livello di trattamento (TL) e il numero di lesioni sviluppate, i pazienti sono risultati sostanzialmente ugualmente distribuiti, dimostrando come la numerosità delle lesioni non correli con il carico di terapia nei nostri dati.

Al riscontro di tali lesioni ossee ci si è posti il dubbio se considerarle uno stadio estremamente precoce di un'altra lesione ossea correlata alla terapia, ossia

l'osteonecrosi. L'ON è stata ampiamente studiata come complicanza del trattamento nella leucemia linfoblastica acuta (LLA), mentre sono pochi gli studi che hanno preso in considerazione lo sviluppo di ON nei LH pediatrici. Al pari degli IO anche l'ON in RM appare come un'area di midollo giallo circondata da un bordo a bassa intensità nelle immagini T1W, mentre nelle immagini in T2W il bordo presenta un doppio contorno e la porzione più interna del contorno può presentare un segnale ad alta intensità. [38]

IO e ON sembrerebbero tuttavia due entità cliniche differenti, sia per la localizzazione, meta-diafisaria per gli IO, epifisaria per l'ON, sia per l'impatto clinico e l'evoluzione di tali lesioni. In letteratura emerge come l'ON si accompagni frequentemente a sintomi come il dolore e la ridotta mobilità articolare, con quadri degenerativi debilitanti che possono evolvere in collasso articolare e necessità di intervenire mediante sostituzione protesica^[37]. Nel nostro caso invece tutti i pazienti erano asintomatici al momento dell'esordio degli IO e lo sono rimasti nel corso di tutto il follow-up clinico. Le lesioni sono rimaste stabili nel corso del follow-up, in particolare nei pazienti che hanno effettuato indagini PET/RM durante quest'ultimo. Quanto osservato può far dedurre che gli IO siano delle lesioni momentanee, autolimitanti, con possibilità di regredire nel tempo oppure permanere stabilmente in sede, senza impattare clinicamente sulla qualità di vita dei pazienti. Di conseguenza non è stato necessario effettuare un follow-up con RM whole body per valutare la progressione delle lesioni, a differenza invece dell'ON in cui il follow-up con imaging è fondamentale al fine di documentare un eventuale collasso o frattura subcondrale. Alcuni dei nostri pazienti hanno anche iniziato a svolgere attività sportiva al termine del trattamento senza riscontrare una limitazione di quest'ultima.

Abbiamo analizzato la presenza di fattori predisponenti allo sviluppo di IO, dagli studi sull'ON era emerso come i fattori di rischio che predisponessero ad un'aumentata incidenza di lesioni fossero l'età, il sesso, la dose cumulativa di corticosteroidi, alterazioni dell'assetto lipidico, il BMI, alterazioni dell'assetto coagulativo e fattori genetici. [36]

Nel nostro studio abbiamo preso in considerazione i seguenti possibili fattori predisponenti allo sviluppo di IO: età, sesso, BMI, svolgimento di attività sportiva, assetto lipidico e ormonale, livello di trattamento, coinvolgimento osseo alla

diagnosi, presenza / assenza di trombosi durante il trattamento. Non è stata dimostrata un'associazione statisticamente significativa tra i fattori prognostici citati e la comparsa di IO.

In letteratura lo sviluppo di IO e ON è principalmente correlato alla terapia, in particolare alla dose cumulativa di corticosteroidi.^[35,36] Sono necessarie ulteriori indagini per determinare se nel protocollo EuroNet-PHL-C2 alcuni parametri di terapia potrebbero correlare con la comparsa di IO. In particolare, se sono presenti molecole che comportino un'alterazione del microcircolo osseo con conseguente micro-ischemia e sviluppo di IO.

7. CONCLUSIONI

Gli IO sono lesioni micro-ischemiche causate da alterazioni vascolari probabilmente indotte dalla terapia, la cui patogenesi è ancora in fase di studio. La tecnica migliore per la loro diagnosi è la PET/RM, che è una tecnica imaging combinata specifica e sensibile nell'individuare lesioni ossee.

Il nostro studio retrospettivo è il primo a mettere in luce la comparsa di IO in una coorte di pazienti pediatrici affetti da LH.

Gli IO sono lesioni ossee asintomatiche, autolimitanti, che non tendono ad essere evolutive, a differenza di lesioni ossee come l'osteonecrosi (ON). In base ai nostri dati non sono emersi fattori predisponenti allo sviluppo di IO, per cui ancora non è definita con certezza l'eziopatogenesi di tale lesione.

Con l'estensione dell'utilizzo della PET/RM nei pazienti oncologici pediatrici, se si osserva la comparsa di IO non deve destare preoccupazione, dal momento che si tratta di lesioni temporanee che potrebbero regredire o rimanere stabili senza impattare sulla qualità di vita. Anche l'analisi delle caratteristiche cliniche e radiologiche dei nostri pazienti ha dimostrato che la presenza di IO non deve allarmare e che per poterne monitorare l'evoluzione è sufficiente un follow-up clinico durante e dopo la terapia ed eventualmente l'impiego di RM whole-body.

In futuro sarebbe utile analizzare se alcuni dei farmaci impiegati nel protocollo EuroNet-PHL-C2 causino alterazioni vascolari a livello del microcircolo osseo comportando l'insorgenza di micro-ischemie e quindi IO.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Castoldi G., Liso V. *Malattie Del Sangue e Degli Organi Ematopoietici*. 6°. McGraw-Hill Education; 2013.
2. Med Chir Trans. Hodgkin on some morbid appearances of the absorbent glands and spleen.
3. Koppers R, Rajewsky K, Zhaot M, et al. *Hodgkin Disease: Hodgkin and Reed-Sternberg Cells Picked from Histological Sections Show Clonal Immunoglobulin Gene Rearrangements and Appear to Be Derived from B Cells at Various Stages of Development*. Vol 91.; 1994.
<https://www.pnas.org>
4. Hochberg J, Giulino-Roth L, Cairo MS. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Elsevier
5. Rico JF, Tebbi CK. Hodgkin lymphoma in children: a review. *Austin Journal of pediatrics*. Published online 2014.
6. Ferrari C, Asabella AN, Merenda N, et al. Pediatric Hodgkin Lymphoma. *Medicine (United States)*. 2017;96(5). doi:10.1097/MD.0000000000005973
7. Nagpal P, Akl MR, Ayoub NM, et al. *Pediatric Hodgkin Lymphoma- Biomarkers, Drugs, and Clinical Trials for Translational Science and Medicine*. Vol 7. www.impactjournals.com/oncotarget
8. Foltz LM, Song KW, Connors JM. Hodgkin's lymphoma in adolescents. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(16):2520-2526.
doi:10.1200/JCO.2005.04.5823
9. Hudson MM, Trippett TM. *Rudolph's Pediatrics: Hodgkin Lymphoma*. 22nd ed. McGraw-Hill-Medical
10. Linabery AM, Erhardt EB, Fonstad RK, et al. Infectious, autoimmune and allergic diseases and risk of Hodgkin lymphoma in children and adolescents: A Children's Oncology Group study. *International Journal of Cancer*. 2014;135(6):1454-1469. doi:10.1002/ijc.28785
11. Harty LC, Lin AY, Goldstein AM, et al. *HLA-DR, HLA-DQ, and TAP Genes in Familial Hodgkin Disease The Individual DRB1*. Vol 99.; 2002.
12. Dinand V, Malik A, Mohanty B, Chander B, Arya LS, Dawar R. *Low Apoptotic Index & Bak Expression in EBV-Associated Childhood Classical Hodgkin Lymphoma*.; 2009.
<https://www.researchgate.net/publication/41102469>
13. Hislop AD, Taylor GS, Sauce D, Rickinson AB. Cellular responses to viral infection in humans: Lessons from Epstein-Barr virus. *Annual Review of Immunology*. 2007;25:587-617.
doi:10.1146/annurev.immunol.25.022106.141553

14. Landgren O, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Autoimmunity and susceptibility to Hodgkin lymphoma: A population-based case-control study in Scandinavia. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(18):1321-1330. doi:10.1093/jnci/djj361
15. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. doi:10.1182/blood-2011
16. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. . *Cancer Res.* Published online November 1971.
17. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. *Report of a Committee Convened To Discuss the Evaluation and Staging of Patients with Hodgkin's Disease: Cotswolds Meeting.*; 1989.
18. Kluge R, Kurch L, Georgi T, Metzger M. Current Role of FDG-PET in Pediatric Hodgkin's Lymphoma. *Seminars in Nuclear Medicine.* 2017;47(3):242-257. doi:10.1053/J.SEMNUCLMED.2017.01.001
19. Irk D, Asenclever H. *A PROGNOSTIC SCORE FOR ADVANCED HODGKIN'S DISEASE A BSTRACT Background Two Thirds of Patients with Advanced.*; 1998.
20. Schwartz CL, Chen L, McCarten K, et al. Pediatric Blood & Cancer Childhood Hodgkin International Prognostic Score (CHIPS) Predicts event-free survival in Hodgkin Lymphoma: A Report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64:26278. doi:10.1002/pbc.26278
21. Pizzi M, Tazzoli S, Carraro E, et al. Histology of pediatric classic Hodgkin lymphoma: From diagnosis to prognostic stratification. *Pediatric Blood and Cancer.* 2020;67(5). doi:10.1002/pbc.28230
22. Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2018;29:iv19-iv29. doi:10.1093/annonc/mdy080
23. Hopkins Patricia Aoun J, Bello CM, Benitez CM, et al. *Hodgkin Lymphoma NCCN Guidelines ® 609 Journal of the National Comprehensive Cancer Network NCCN Hodgkin Lymphoma Panel Members.* Vol 15.; 2017.
24. Kluge R, Kurch L, Montravers F, Mauz-Körholz C. FDG PET/CT in children and adolescents with lymphoma. In: *Pediatric Radiology.* Vol 43. ; 2013:406-417. doi:10.1007/s00247-012-2559-z
25. Hutchings M, Mikhaeel NG, Fields PA, Nunan T, Timothy AR. Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Annals of Oncology.* 2005;16(7):1160-1168. doi:10.1093/annonc/mdi200

26. Biggi A, Gallamini A, Chauvie S, et al. International validation study for interim PET in ABVD-treated, advanced-stage Hodgkin lymphoma: Interpretation criteria and concordance rate among reviewers. *Journal of Nuclear Medicine*. 2013;54(5):683-690. doi:10.2967/jnumed.112.110890
27. Hasenclever D, Kurch L, Mauz-Körholz C, et al. qPET - A quantitative extension of the Deauville scale to assess response in interim FDG-PET scans in lymphoma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2014;41(7):1301-1308. doi:10.1007/s00259-014-2715-9
28. Tomasi G, Rosso L. PET imaging: implications for the future of therapy monitoring with PET/CT in oncology. *Current Opinion in Pharmacology*. 2012;12(5):569-575. doi:10.1016/J.COPH.2012.07.016
29. Gatidis S, Schmidt H, Gücke B, et al. Comprehensive Oncologic Imaging in Infants and Preschool Children with Substantially Reduced Radiation Exposure Using Combined Simultaneous ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging. *Investigative Radiology*. 2016;51(1):7-14. doi:10.1097/RLI.0000000000000200
30. Schäfer JF, Gatidis S, Schmidt H, et al. Simultaneous whole-body PET/MR imaging in comparison to PET/CT in pediatric oncology: Initial results. *Radiology*. 2014;273(1):220-231. doi:10.1148/radiol.14131732
31. States LJ, Reid JR. Whole-body PET/MRI applications in pediatric oncology. *American Journal of Roentgenology*. 2020;215(3):713-725. doi:10.2214/AJR.19.22677
32. Wilder RT, Flick RP, Sprung J, et al. 2008 ANESTHESIOLOGY/FAER SESSION: ANESTHESIA AND THE DEVELOPING BRAIN: IMPLICATIONS FOR OBSTETRICS AND PEDIATRICS Early Exposure to Anesthesia and Learning Disabilities in a Population-Based Birth Cohort.; 2009. <http://pubs.asahq.org/anesthesiology/article-pdf/110/4/796/368119/0000542-200904000-00021.pdf>
33. Theruvath AJ, Ilivitzki A, Muehe A, et al. A PET/MR Imaging Approach for the integrated assessment of chemotherapy-induced brain, heart, and bone injuries in pediatric cancer survivors: A pilot study. *Radiology*. 2017;285(3):971-979. doi:10.1148/radiol.2017170073
34. Barakat E, Guischer N, Dé Ric Houssiau F, Lecouvet FE. The “birth of death”: MRI step-by-step reveals the early appearance of a bone marrow infarct. doi:10.1177/2058460119834691
35. Parashari U, Khanduri S, Bhadury S, Sarkar P. MRI Manifestation and Early Diagnosis of Bone Infarct: A Rare Complication of Steroid Therapy for Pemphigus. *Malaysian Orthopaedic Journal*. 2011;5(2):50-53. doi:10.5704/moj.1107.013
36. Girard P, Auquier P, Barlogis V, et al. Symptomatic osteonecrosis in childhood leukemia survivors: Prevalence, risk factors and impact on

- quality of life in adulthood. *Haematologica*. 2013;98(7):1089-1097. doi:10.3324/haematol.2012.081265
37. Kunstreich M, Kummer S, Laws HJ, Borkhardt A, Kuhlen M. Osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2016;101(11):1295-1305. doi:10.3324/haematol.2016.147595
38. Karimova EJ, Kaste SC. MR imaging of osteonecrosis of the knee in children with acute lymphocytic leukemia. *Pediatric Radiology*. 2007;37(11):1140-1146. doi:10.1007/s00247-007-0579-x
39. Parasole R, Valsecchi MG, Silvestri D, et al. Correspondence: Osteonecrosis in childhood acute lymphoblastic leukemia: a retrospective cohort study of the Italian Association of Pediatric Haemato-Oncology (AIEOP). *Blood Cancer Journal*. 2018;8(12). doi:10.1038/s41408-018-0150-z
40. Littooi AS, Kwee TC, Enríquez G, et al. Whole-body MRI reveals high incidence of osteonecrosis in children treated for Hodgkin lymphoma. *British Journal of Haematology*. 2017;176(4):637-642. doi:10.1111/bjh.14452