



HIGHLIGHTS in EMATOLOGIA

Treviso, 17-18 novembre 2017

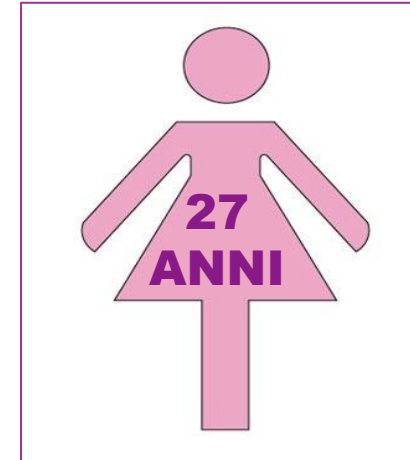
CASO CLINICO TREVIGIANO II

**Dott.ssa Francesca Cibien
Ospedale Cà Foncello Treviso**

ANAMNESI

LUGLIO 2007

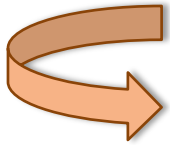
- ✓ **M. C. Sesso: femminile.**
- ✓ **19/02/1980**
- ✓ **Genitori viventi in buona salute.**
- ✓ **1 fratello in buona salute.**
- ✓ **Menarca a 10 anni.**
- ✓ **Ciclo mestruale mantenuto regolare con pillola estro-progestinica.**
- ✓ **Nubile ma convive con partner.**
- ✓ **Professione: estetista.**
- ✓ **Anamnesi patologica remota positiva per salmonellosi a 8 mesi.**



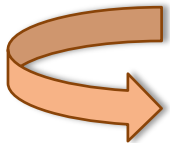
ANAMNESI

PATOLOGICA PROSSIMA

- **Maggio 2007: comparsa di tumefazione all'arto superiore sinistro non dolente alla palpazione**
- **Non sintomi sistemici**



Esami ematochimici: Leucociti 11.040/mmc (neutrofili 75%, linfociti 18%, monociti 4%, eosinofili 2%, basofili 0%), emoglobina 13.1 g/dl, piastrine 371.000/mmc. LDH 271 U/L. VES 53 mm.



Ecocolordoppler venoso: non trombosi venosa profonda.

TAC TORACE

(29/05/2007)

Plurimi pacchetti linfadenomegalici mediastinici intorno al fascio vascolare succlavio e lungo decorso dei vasi epiaortici di sinistra fino in finestra aorto-polmonare (diametro massimo di 55 mm); ulteriori linfonodi isolati di più piccole dimensioni (diametro assiale massimo di circa 2 cm) fra parete toracica e muscolo piccolo pettorale sinistro, pervi vasi succlavi.



Agobiopsia linfonodale pacchetto finestra aorto-polmonare
sotto guida TAC:

esame non diagnostico.

TORACOTOMIA ESPLORATIVA SINISTRA

TC torace di centraggio per biopsia: massa mediastinica con interessamento della cupola pleurica e del lobo superiore del polmone



**Biopsia massa mediastinica:
Linfoma di Hodgkin classico, tipo sclerosi nodulare**

STADIAZIONE LINFOMA

- ◆ **BIOPSIA OSSEA (3/7):** esente da localizzazione di malattia.
- ◆ **TAC-PET (14/7):** accumulo di tracciante in alcune piccole sedi stazioni linfonodali laterocervicale e sovraclaveare sinistra ed in altre adenopatie in parte conglomerate in sede sottocarenale e mediastinica (la maggiore di 8 x 5 cm); più discreta ai tessuti molli della regione ascellare sinistra verosimilmente compatibili con la recente biopsia.
- ◆ **VES: 53 mm.**



PROGRAMMA TERAPEUTICO

6 ABVD



RT Mediastino

I LINEA DI TERAPIA

LUGLIO 2007

2 ABVD completati ad agosto 2007

◆ Early TAC-PET (11/9): persistenza di iperaccumulo a stazioni linfonodali del mediastino e alla parete toracica sinistra, nonché in sede laterocervicale inferiore omolaterale.

◆ VES 21 mm



II LINEA DI TERAPIA OTTOBRE 2007

2 IGEV terminati a novembre 2007 + Staminoaferesi

- ❖ **Esame obiettivo: persistenza di adenopatia sovraclaveare sinistra di dimensioni invariate (circa 2 cm).**



CONFERMA ISTOLOGICA DICEMBRE 2007

Biopsia linfonodo sovraclaveare sinistro:
Linfoma di Hodgkin classico, sclerosi nodulare

TIPIZZAZIONE HLA GENNAIO 2008



III LINEA

GENNAIO 2008

- ◆ 4 BEACOPP a “DOSES-ESCALATED” ALTERNATI a “DOSES-STANDARD” terminati a marzo 2008 con buona risposta parziale dopo i primi 2 cicli.
- ◆ PET-TAC (19/2): discreto iperaccumulo del tracciante in 2 sole stazioni linfonodali, ascellare e sovraclaveare sinistro del diametro massimo di 1 cm.
- ◆ VES 42 mm/h.



TRAPIANTO AUTOLOGO

APRILE 2008

- ◆ Procedura autotrapiantologica condizionata con BEAM.
- ◆ PET-TAC (5/6/2008): RISPOSTA COMPLETA.



CONSOLIDAMENTO RADIOTERAPICO

AGOSTO 2008

**Radioterapia su massa mediastinica
di 3060 cGY**



RIASSUNTO TERAPEUTICO

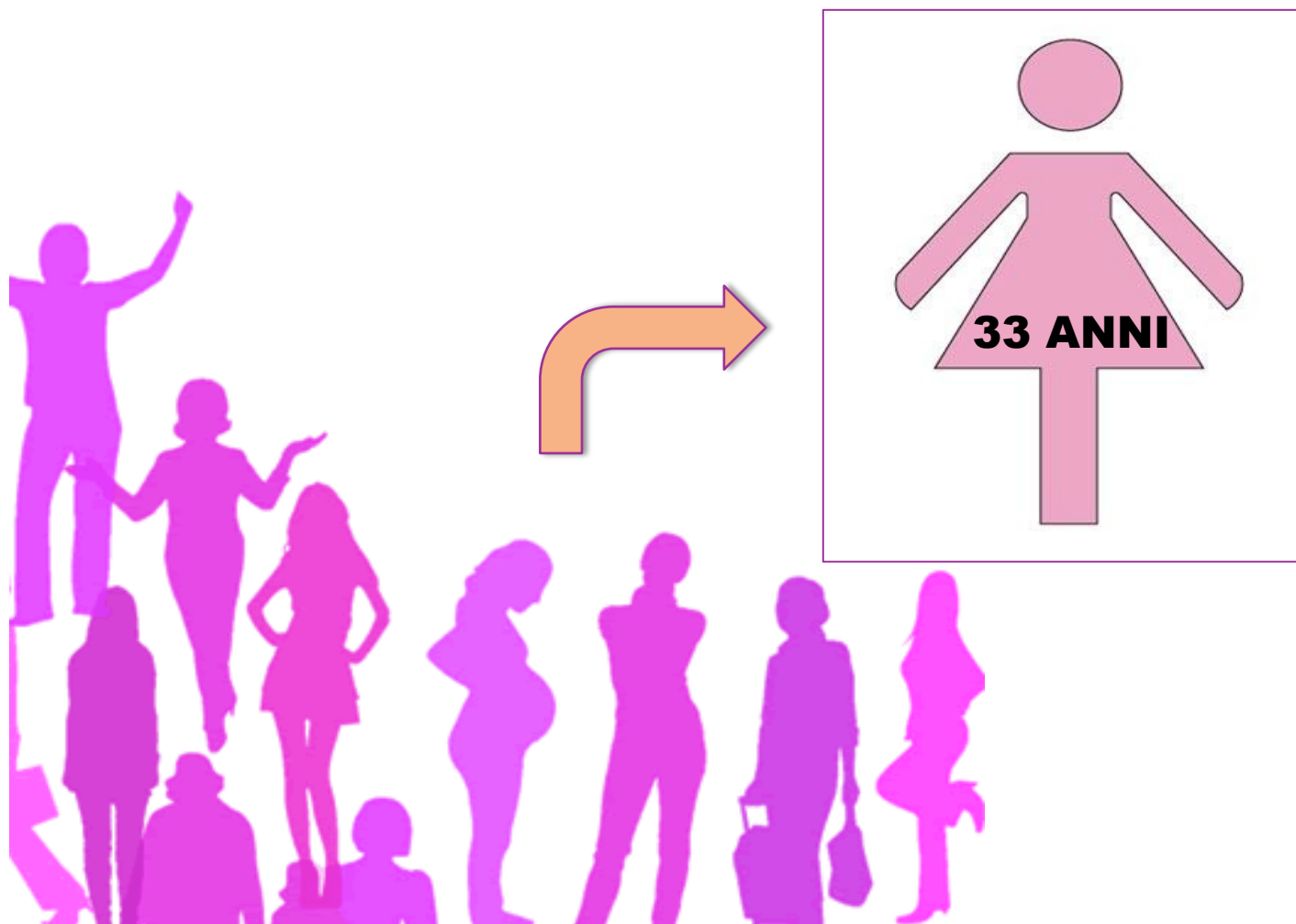
- ◆ 2 ABVD
- ◆ 2 IGEV
- ◆ 4 BEACOPP (2 “doses escalated” e 2 “doses standard”)
- ◆ BEAM come terapia di condizionamento autotrapianto di PBSC



❖ RADIOTERAPIA mediastinica 3060 cGy

2013

...5 ANNI DOPO...



10 MAGGIO 2013

PARTO

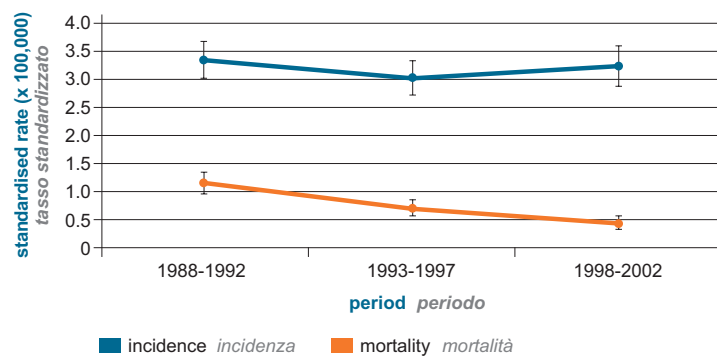
GRAVIDANZA BIGEMELLARE BICORIALE

con parto indotto alla 37 settimana

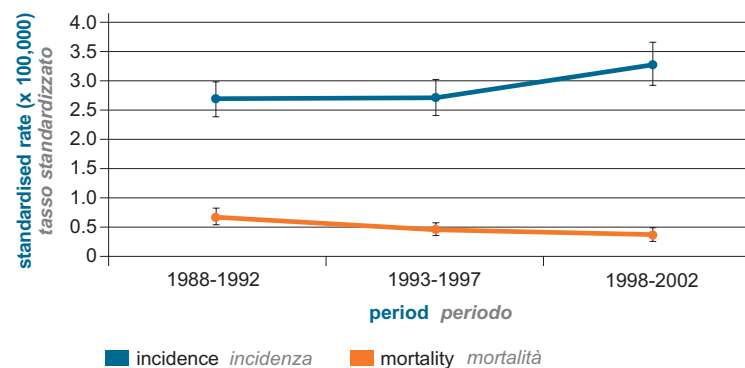
Diagnosi di dimissione		Parto Distocico con A.V. del I	
Travaglio di parto indotto con Propess		Parto Eutocico del II gemello	
Rigidità Piano Perineale		Associazione d'arto del I° gemello	Ipocinesia uterina
da cui è nato/a	Maschio	2870	Vivo/a
	Maschio	2335	Vivo/a
è stata sottoposta a		Apgar	
Episiotomia Episiorrafia		9	10
Scivolamento uterino		9	10
Terapia marziale e.v		Assistenza Parto Spontaneo del II	
		Applicazione di Ventosa Kiwi su I	

REGISTRO DEI TUMORI LINFOMA DI HODGKIN

♂ Maschi Males



♀ Femmine Females



From Cancer Patient to Cancer Survivor

LOST IN TRANSITION

AN AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY AND
INSTITUTE OF MEDICINE SYMPOSIUM

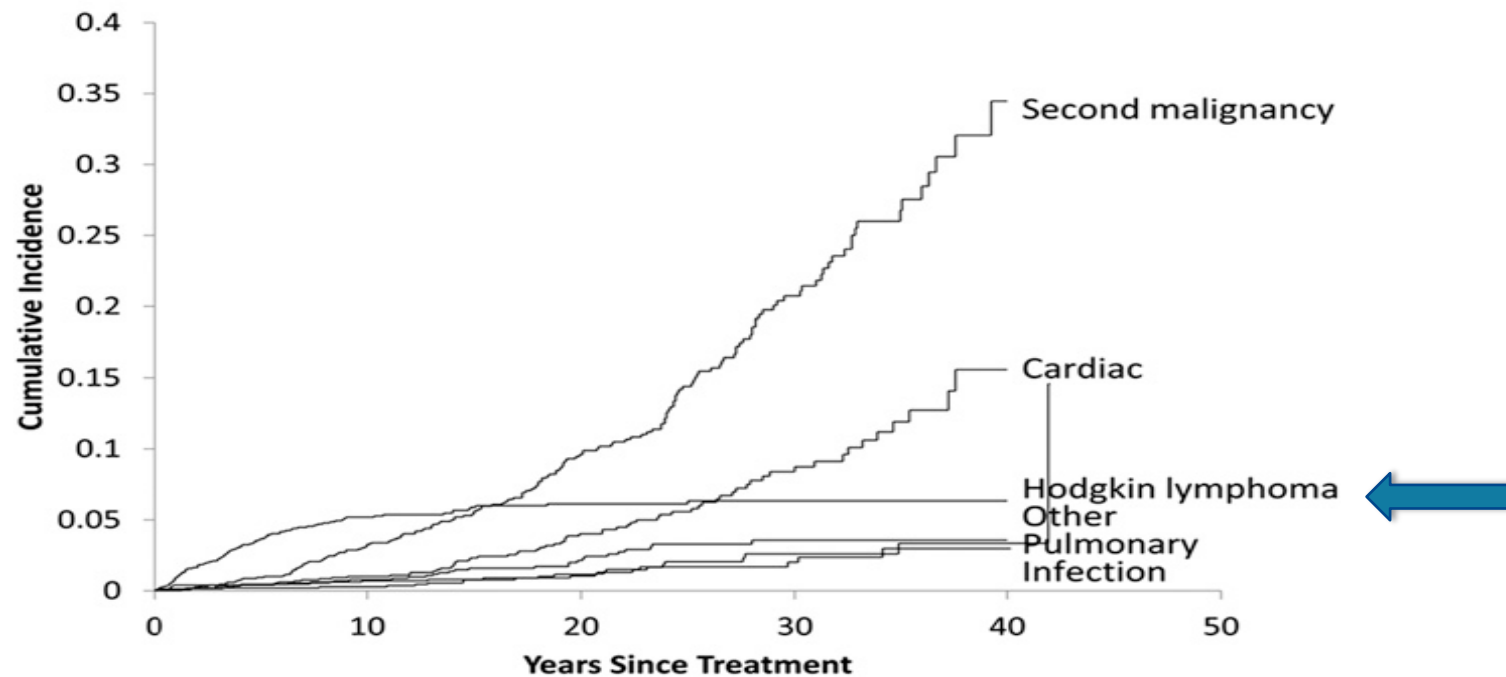


INSTITUTE OF MEDICINE AND
NATIONAL RESEARCH COUNCIL
OF THE NATIONAL ACADEMIES

Hewitt M. et al
*“From cancer
patient to
cancer
survivor : lost in
transition”*
*National
Academies
Press 2005*

EFFETTI COLLATERALI A LUNGO TERMINE MORTALITA'

Cumulative Incidence of Cause-Specific Mortality



1542 pazienti trattati dal 1967 al 2007 per LH “Early-stage”

“Current survivorship recommendation for patient with Hodgkin Lymphoma; focus on late effects” Andrea K. Blood nov. 2014

EFFETTI COLLATERALI A LUNGO TERMINE QUALITY OF LIFE (QOL)

- **IPOTIROIDISMO**
- **XEROSTOMIA**
- **ATROFIA MUSCOLO-SCHELETRICA**
- **ANOMALIE DELLO SVILUPPO**
- **INFERTILITA'**
- **MALATTIE VASCOLARI NON CORONARICHE**
- **PATOLOGIE POLMONARI**

"Current survivorship recommendation for patient with Hodgkin Lymphoma; focus on late effects" Andrea K. Blood nov. 2014

Treatment exposures	NCCN guidelines for monitoring for late effects after 5 y in HL survivors	Selected COG follow-up guidelines (relevant to HL survivors)
Neck irradiation	<p>Thyroid function: yearly TSH</p> <p>Carotid artery disease screening: consider carotid ultrasound at 10-y intervals after treatment completion</p>	<p>Thyroid function: yearly TSH, free T4</p> <p>Thyroid nodule/cancer screening: yearly thyroid examination</p> <p>Carotid artery disease screening: yearly examination for diminished carotid pulses, carotid bruits, and abnormal neurologic examination</p> <p>Dental health: dental examination and cleaning every 6 mo; supportive care with saliva substitutes, moistening agents, and sialogogues (pilocarpine); regular dental care including fluoride applications</p> <p>Skin cancer screening: yearly dermatologic examination of irradiated fields</p>
Chest irradiation	<p>Cardiac risk factor screening: annual lipids, annual blood pressure, aggressive management of cardiovascular risk factors, consider stress test/echocardiogram at 10-y intervals after treatment completion</p> <p>Breast cancer screening: initiate annual breast cancer screening 8-10 y after treatment or at age 40, whichever comes first, if chest or axillary irradiation; MRI in addition to mammography for women who received chest irradiation between ages 10 and 30</p> <p>Lung cancer screening: consider chest imaging for patients at increased risk for lung cancer</p>	<p>Cardiac risk factor screening: fasting glucose and lipid profile every 2 y; if abnormal, refer for ongoing management</p> <p>Cardiac screening: baseline electrocardiogram (include evaluation of QTc interval) at entry into long-term follow-up, repeat as clinically indicated; baseline echocardiogram at entry into long-term follow-up, then periodically based on age at treatment, radiation dose, and cumulative anthracycline dose</p> <p>Breast cancer screening: yearly breast self-examination beginning at puberty until age 25, then every 6 mo; yearly mammogram and breast MRI beginning 8 y after radiation or at age 25, whichever occurs last</p> <p>Lung cancer screening: imaging and surgery and/or oncology consultation as clinically indicated</p> <p>Pulmonary function screening: baseline chest x-ray and pulmonary function tests (including DLCO and spirometry) at entry into long-term follow-up, repeat as clinically indicated in patients with abnormal results or progressive pulmonary dysfunction</p> <p>Skin cancer screening: yearly dermatologic examination of irradiated fields</p>
Alkylating chemotherapy		<p>Reproductive health evaluation: baseline FSH, LH, estradiol at age 13 and as clinically indicated in patients with delayed puberty, irregular menses, primary or secondary amenorrhea, and/or clinical signs and symptoms of estrogen deficiency; baseline FSH, LH and testosterone at age 14 and as clinically indicated in patients with delayed puberty or clinical signs and symptoms of testosterone deficiency</p>
Anthracyclines		<p>Cardiac screening: baseline electrocardiogram (include evaluation of QTc interval) at entry into long-term follow-up, repeat as clinically indicated; baseline echocardiogram or MUGA scan at entry into long-term follow-up, then periodically based on age at treatment, radiation dose, and cumulative anthracycline dose</p>
Bleomycin		<p>Pulmonary function screening: baseline chest x-ray and pulmonary function tests (including DLCO and spirometry) at entry into long-term follow-up, repeat as clinically indicated in patients with abnormal results or progressive pulmonary dysfunction</p>

"Current survivorship recommendation for patient with Hodgkin Lymphoma; focus on late effects" Andrea K. Blood nov. 2014



Ministero della Salute
Dipartimento generale della comunicazione e delle grandi campagne internazionali



Fertility Day



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Futuro
FERTILE ?

**FIGLI SI NASCE,
GENITORI SI DIVENTA.**





Fertility issues in patients with hematologic malignancies

Alison W. Loren¹

¹Perelman School of Medicine of the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA

ASH 2015

- 1 milione di “survivors” in USA da patologie ematologiche (LNH, LH, LAM, LAL) e 130.000 nuovi casi di emopatie diagnosticate ogni anno.

Età < 50 anni: 64% LH, 75% LAL.

Guarigione:

- circa 80% in LH
- 40-90% in LAL

- 108.900 “survivors” in USA nel 2009 trapiantati, 242.000 previsti nel 2020 con età inferiore a 40 anni al momento del trapianto
 - 45% trapianto allogenico
 - 25% trapianto autologo

VOLUME 31 · NUMBER 19 · JULY 1 2013

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

A S C O S P E C I A L A R T I C L E

Fertility Preservation for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update

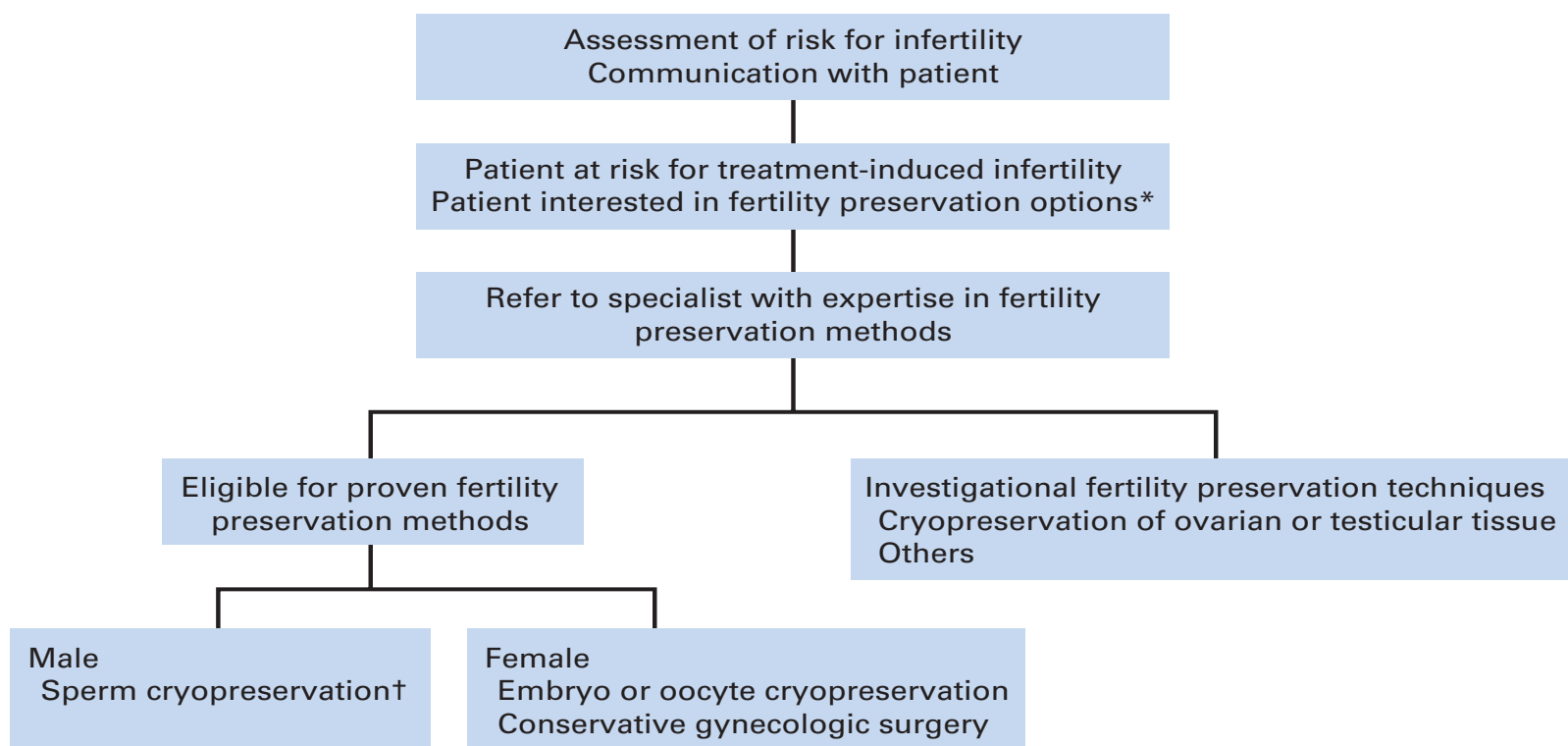
*Alison W. Loren, Pamela B. Mangu, Lindsay Nohr Beck, Lawrence Brennan, Anthony J. Magdalinski,
Ann H. Partridge, Gwendolyn Quinn, W. Hamish Wallace, and Kutluk Oktay*

LINEE GUIDA ASCO JCO 2013

LIMITI

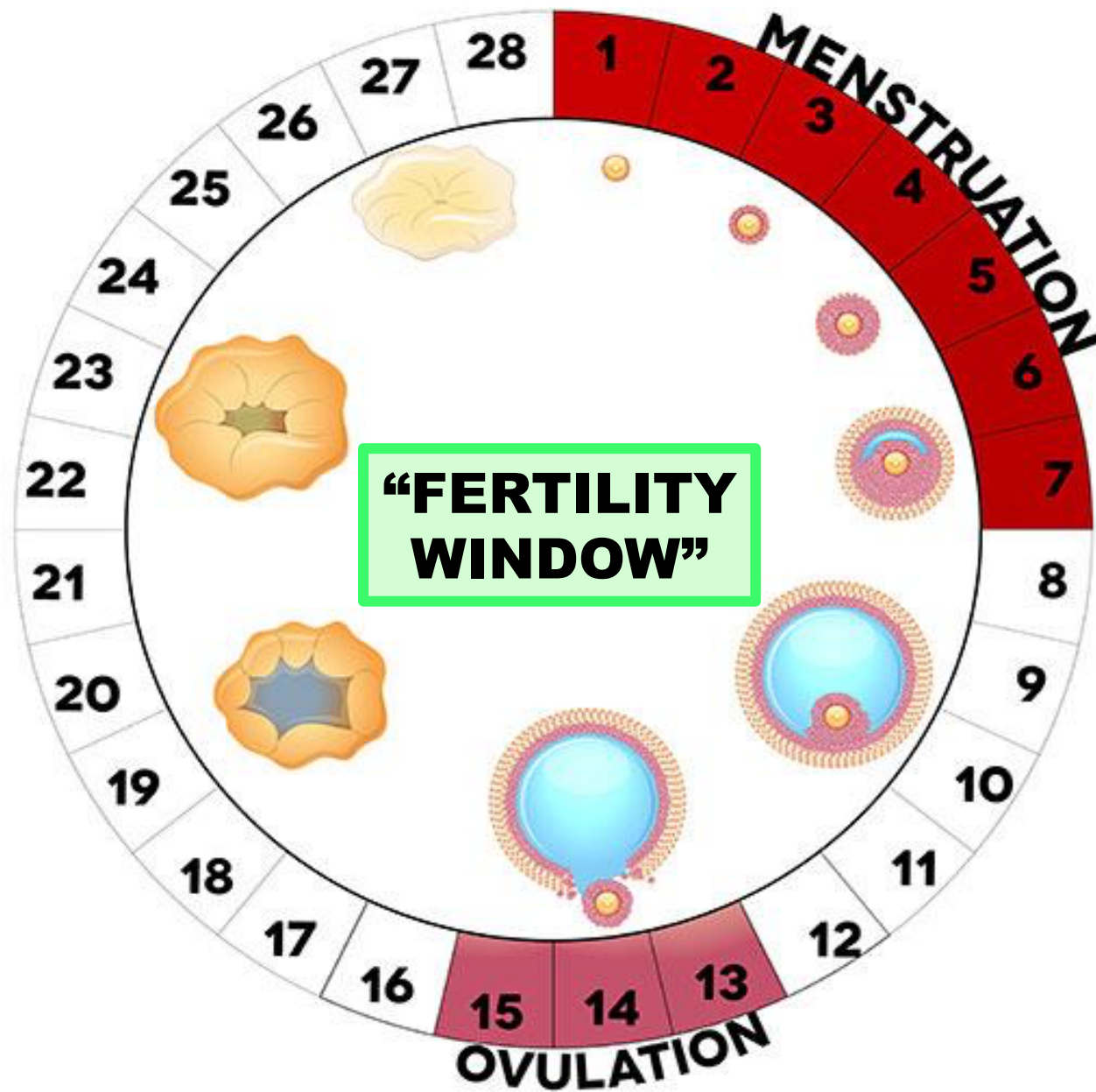
- **Scarsa disponibilità in letteratura di studi randomizzati e/o su grandi popolazioni**
- **Scarsa applicazione nei pazienti neoplastici delle metodi di preservazione della fertilità**
- **Scarsa attenzione nella valutazione dei potenziali effetti sia positivi sia negativi legati alla preservazione della fertilità**
- **Necessità di nuovi studi riguardanti l'uso di tessuti criopreservati e la riproduzione postuma**
- **Necessità di dimostrare con ulteriori studi svolti su popolazioni più rappresentative la mancata efficacia della soppressione ormonale per il mantenimento della fertilità**
- **Approfondimento sull'impatto emozionale dell'infertilità**
- **Studio delle opzioni di preservazione della fertilità offerte ai pazienti neoplastici in gruppi di diversa etnia, razza o classe socioeconomica.**

LINEE GUIDA ASCO JCO 2013



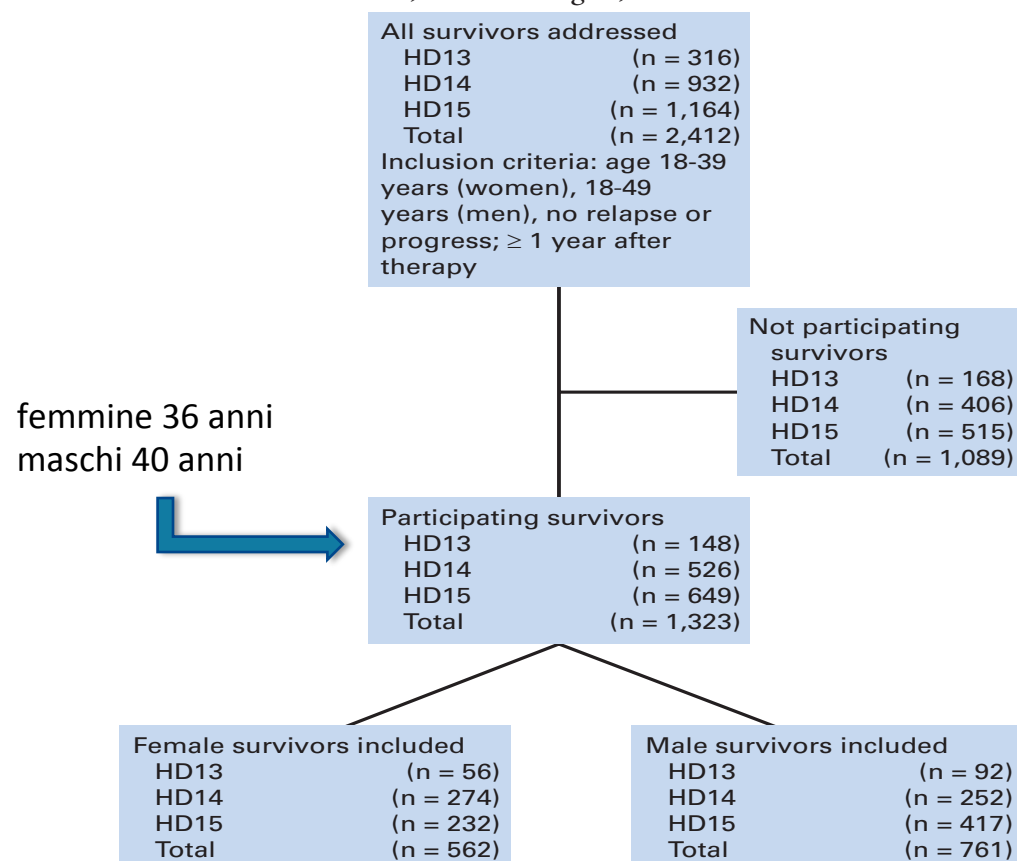
PROBLEMATICHE APERTE:

- **Stima del peso giocato dai diversi fattori sulla fertilità**
- **Come stimolare il paziente a riflettere sull'infertilità nonostante la recente diagnosi di neoplasia**
- **Scelta del momento giusto per indirizzare il paziente al collega esperto della preservazione della fertilità**



Gonadal Function and Fertility in Survivors After Hodgkin Lymphoma Treatment Within the German Hodgkin Study Group HD13 to HD15 Trials

Karolin Behringer, Horst Mueller, Helen Goergen, Indra Thielen, Angelika Diana Eibl, Volker Stumpf, Carsten Wessels, Martin Wiehlputz, Johannes Rosenbrock, Teresa Halbsguth, Katrin S. Reiners, Thomas Schober, Jorg H. Renno, Michael von Wolff, Katrin van der Ven, Marietta Kuehr, Michael Fuchs, Volker Diehl, Andreas Engert, and Peter Borchmann



HD13 “Early favorable” 2 ABVD con VS senza bleomicina

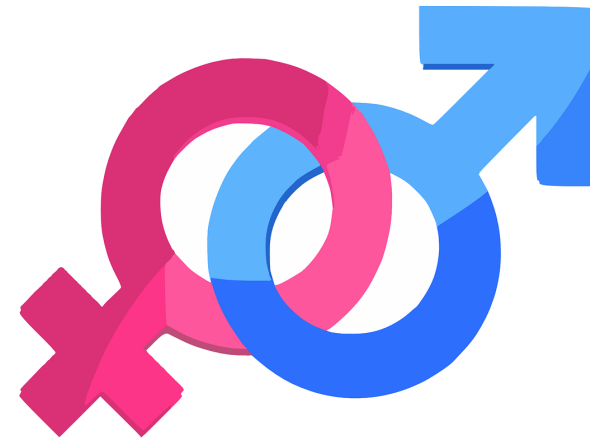
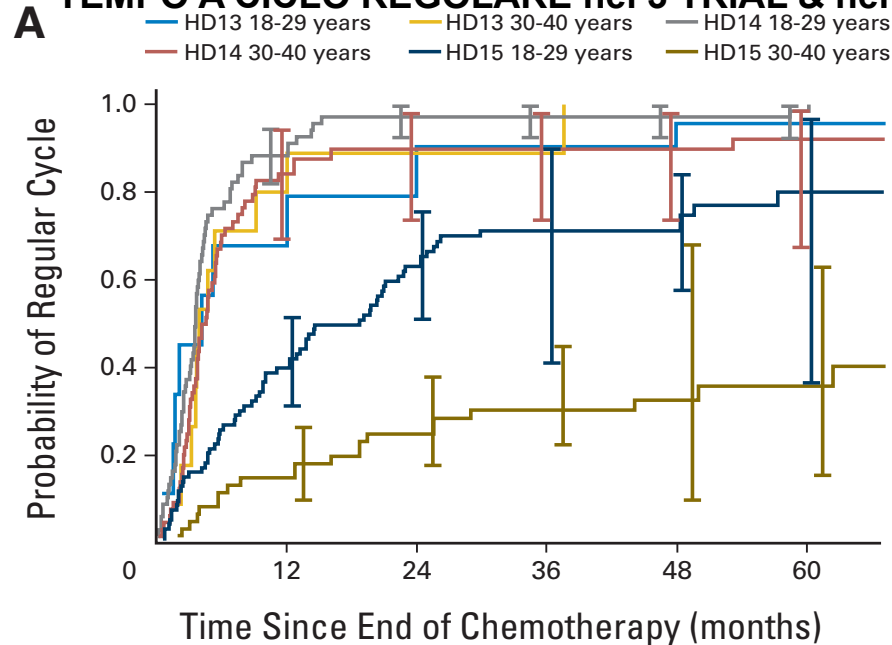
HD14 “Early unfavorable” 4 ABVD VS 2 BEACOPP escalated +2 ABVD

HD15 “Advanced-stage” 6-8 BEACOPP escalated VS 8 BEACOPP-14

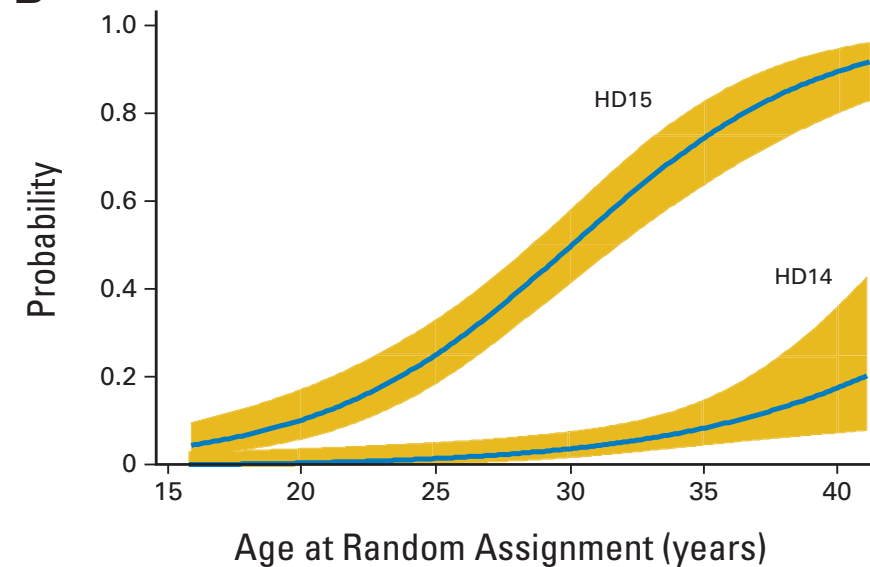
- ✓ Questionari per valutare sintomi di ipogonadismo
- ✓ Analisi ormonali (nelle donne III giorno del ciclo mestruale o al termine dell'assunzione della pillola estro-progestinica) con dosaggio di FSH, LDH, estradiolo, testosterone, ormone anti-Mulleriano (AMH), inibina B.

FOLLOW UP 46-48 mesi dal termine della chemioterapia

A TEMPO A CICLO REGOLARE nei 3 TRIAL & nei 2 GRUPPI DI ETA'



B % di AMENORREA 4 ANNI DOPO CHEMIOTERAPIA

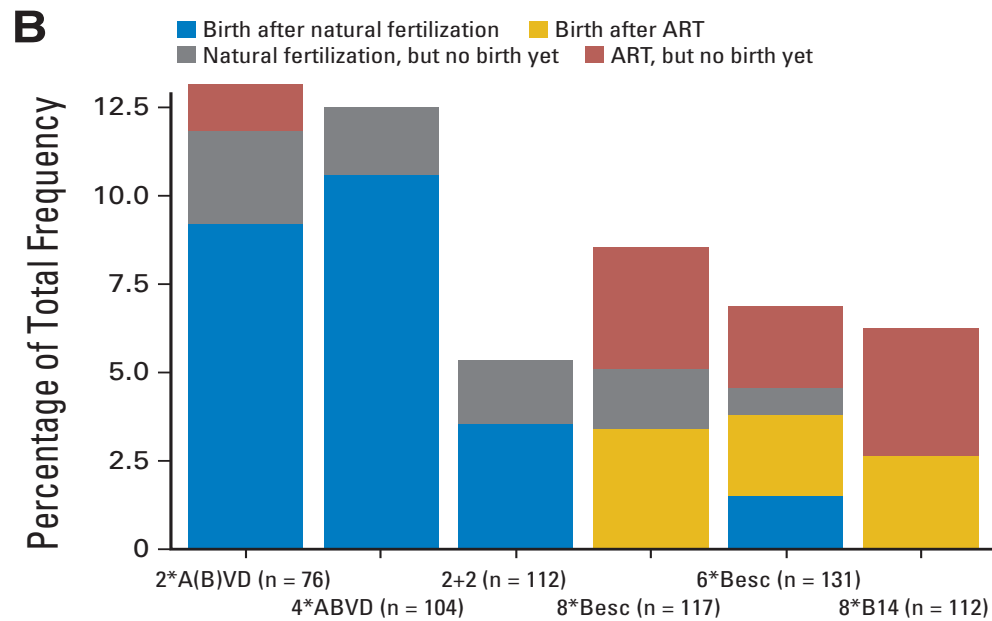
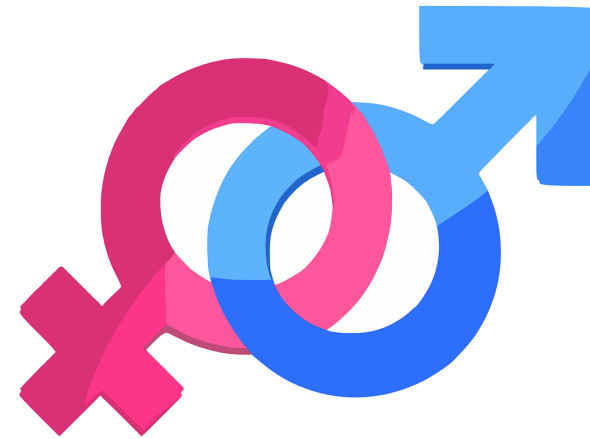
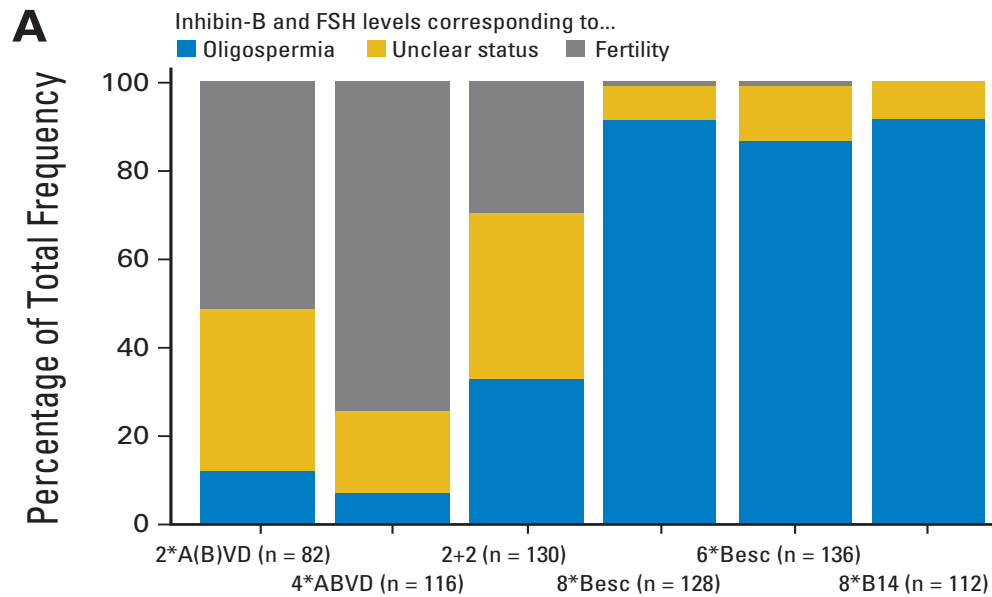


Livelli di AMH e FSH significativamente più elevati nelle pazienti con malattia in stadio precoce e trattate con meno cicli o con chemioterapia meno intensiva

&

nelle pazienti trattate con ABVD di età inferiore a 30 anni

“Gonadal function and fertility after Hodgkin lymphoma treatment within the German Hodgkin Study Group HD13 to HD15 Trials” Behringer K. Et al JCO 2013



OLIGOSPERMIA
elevati livelli di Inibina B e FSH

Valori medi di testosterone rimangono nei range di normalità in tutti i tipi di trattamento

“Gonadal function and fertility after Hodgkin lymphoma treatment within the German Hodgkin Study Group HD13 to HD15 Trials” Behringer K. Et al JCO 2013

OUTCOME = GRAVIDANZA DOPO TERAPIA

✓ % di nascite


“EARLY-STAGE” THERAPY	“ADVANCED-STAGE” THERAPY
15%	6.5%
7.2%	3.3%

% DESIRE FOR CHILDREN	52%	32%
% PARENTHOOD	15%	12%

✓ Pazienti con età > 30 anni alla diagnosi soffrono di sintomi menopausali da 3 a 4 volte più della coorte di riferimento costituita da donne tedesche di età compresa tra 45 e 60 anni.

“Gonadal function and fertility after Hodgkin lymphoma treatment within the German Hodgkin Study Group HD13 to HD15 Trials” Behringer K. Et al JCO 2013

The risk of preterm birth and growth restriction in pregnancy after cancer

Kathleen P. Hartnett ¹, Kevin C. Ward^{1,2,4}, Michael R. Kramer¹, Timothy L. Lash^{1,4}, Ann C. Mertens^{3,4,5}, Jessica B. Spencer⁶, Amy Fothergill¹ and Penelope P. Howards^{1,4}

Cancer	Total births	N	Preterm birth < 37 weeks		Preterm birth < 32 weeks		LBW (< 2,500g)		Very LBW (< 1,500g)		LBW at term		SGA	
			RR	N	RR	N	RR	N	RR	N	RR	N	RR	
Brain	104	11	1.1 (0.6, 1.9)	1	–	7	–	2	–	1	–	16	1.7 (1.1, 2.8)	
Breast, all	754	110	1.3 (1.1, 1.6)	22	1.5 (1.0, 2.5)	96	1.4 (1.2, 1.8)	24	1.8 (1.1, 2.8)	23	1.1 (0.7, 1.7)	89	1.1 (0.9, 1.3)	
Breast, invasive (no DCIS)	598	94	1.3 (1.1, 1.7)	18	1.7 (1.0, 2.8)	82	1.6 (1.3, 2.0)	20	2.1 (1.3, 3.6)	21	1.4 (0.9, 2.2)	78	1.2 (0.9, 1.5)	
Breast, DCIS only	156	16	0.9 (0.6, 1.5)	4	–	14	1.2 (0.7, 2.0)	4	–	2	–	11	0.7 (0.4, 1.3)	
Cervix uteri	131	37	2.8 (2.1, 3.7)	13	5.4 (3.1, 9.6)	28	2.8 (2.0, 4.0)	10	4.3 (2.3, 8.2)	1	–	10	0.7 (0.4, 1.4)	
Hodgkin lymphoma	293	29	1.1 (0.7, 1.5)	1	–	19	1.0 (0.6, 1.5)	2	–	4	–	27	1.0 (0.7, 1.4)	
Leukemia	63	14	2.1 (1.3, 3.5)	3	–	10	2.2 (1.2, 4.1)	2	–	1	–	10	1.5 (0.8, 2.7)	
Melanoma	981	85	0.9 (0.8, 1.2)	15	1.7 (0.9, 3.0)	50	0.9 (0.7, 1.3)	9	–	14	0.9 (0.5, 1.5)	61	0.8 (0.6, 1.1)	
Non-Hodgkin lymphoma, nodal	95	10	1.1 (0.6, 2.1)	3	–	9	–	2	–	2	–	5	–	
Non-Hodgkin lymphoma, extranodal	63	7	–	1	–	11	2.0 (1.1, 3.5)	0	–	5	–	16	2.3 (1.5, 3.6)	
Thyroid	970	101	1.0 (0.8, 1.2)	14	1.1 (0.6, 1.9)	64	1.0 (0.7, 1.3)	16	1.4 (0.8, 2.4)	19	0.9 (0.6, 1.5)	82	0.9 (0.7, 1.1)	

“The risk of preterm birth and growth restriction in pregnancy after cancer” Hartnett K. et al International Journal of Cancer 2017



A I L
ASSOCIAZIONE ITALIANA
CONTRO LE LEUCEMIE-LINFOMI E MIELOMA
ONLUS
TREVISO