

LINEE DI INDIRIZZO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICHE REGIONALI

LINFOMA DI HODGKIN

La presente Linea di Indirizzo Diagnostico-Terapeutica Regionale (LIDTR), promossa dalla Commissione sul LINFOMA DI HODGKIN, è stata inoltrata al Coordinatore Tecnico Scientifico della REV (Prof. Mauro Krampera) dal Dr. Andrea Visentin il 27/01/2025 (*prima versione*) e il 5/5/2025 (*dopo revisione esterna*).

N° rev: 0 (prima emissione)	Data di prima approvazione da parte della Commissione Coordinamento della REV: 25/9/2025
	Data di approvazione da parte della Regione e formalizzazione con nota regionale di gennaio 2026
	Data di applicazione: a partire da 30 giorni successivi alla data di approvazione

Contenuti

1. Glossario	Pag 3
2. Gruppo di lavoro	Pag 3
3. Scopo e Destinatari	Pag 4
4. Razionale	Pag 4
5. Riferimenti	Pag 4
6. Diagramma di flusso della LIDTR	Pag 5
6.1 Diagramma di flusso diagnostico	Pag 5
6.2 Flow chart trattamento del paziente in stadio iniziale senza fattori di rischio	Pag 6
6.3 Flow chart trattamento del paziente in stadio iniziale con fattori di rischio	Pag 6
6.5 Flow chart trattamento del paziente in stadio avanzato	Pag 7
6.6 Flow chart trattamento del paziente recidivato/refrattario	Pag 7
7. Le fasi e gli aspetti organizzativi del percorso	Pag 8
7.1 Accesso del paziente e valutazione iniziale	Pag 8
7.2 Informazione del paziente	Pag 8
7.3 Valutazione diagnostica	Pag 8
7.4 Stadiazione	Pag 9
7.5 Inquadramento prognostico	Pag 10
7.6 Definizione del piano terapeutico	Pag 11
7.6.1 Gestione della malattia in stadio iniziale	Pag 11
7.6.2 Gestione della malattia in stadio avanzato	Pag 12
7.6.3 Trattamento della malattia recidivata o refrattaria	Pag 13
7.6.4 Trattamento del paziente >60 anni	Pag 14
7.6.5 Considerazione sulla 18FDG PET-TC ad interim e di fine terapia	Pag 15
7.6.6 La radioterapia	Pag 15
7.6.7 Schemi terapeutici	Pag 18
7.7. Follow-up	Pag 21
8. Bibliografia	Pag 22
9. Modalità di diffusione	Pag 22
10. Valutazione e monitoraggio della LIDTR: indicatori	Pag 22
11. Verifiche, revisioni e raccolta dati	Pag 23
12. Allegato A	Pag 24
13. Allegato B	Pag 25

1. Glossario

18FDG PET-TC	= Positron Emission Tomography - Tomografia Computerizzata 18Fluorodesossiglucosio (FDG)
AIFA	= Agenzia Italiana Del Farmaco
A-AVD	= Brentuximab, Doxorubicina, Vinblastina, Dacarbazina
ABVD	= Doxorubicina, Bleomicina, Vinblastina, Dacarbazina
BEACOPP	= Bleomicina, Etoposide, Doxorubicina, Ciclofosfamide, Vincristina, Procarbazina, Prednisone
CTV	= Clinical Target Volume
DS	= Deauville Scale
ESMO	= European Society for Medical Oncology
GTV	= Gross Tumor Volume
HL	= Hodgkin Lymphoma
IFRT	= Involved Field Radiotherapy
INRT	= Involved Nodal Radiotherapy
iPET	= Interim 18FDG PET-TC
ISRT	= Involved Site Radiotherapy
ITV	= Internal Target Volume
MMG	= Medico Medicina Generale
NCCN	= National Comprehensive Cancer Network
PTV	= Planning Target Volume
RT	= Radioterapia
WHO	= World Health Organization

2. Gruppo di lavoro

Partecipanti	Struttura	Ruolo	Contatto
Dott. Andrea Visentin	UOC Ematologia AOU Padova	Ricercatore universitario, Coordinatore Commissione LH	andrea.visentin@unipd.it
Dott. Andrea Bernardinelli	UOC Ematologia AOUI Verona	Dirigente medico	andrea.bernardinelli@aovr.veneto.it
Dott. Marco Sorio	UOC Ematologia AOUI Verona	Dirigente medico	marco.sorio@univr.it
Dott. Piero Maria Stefani	UOC Ematologia ULSS 2 Treviso	Dirigente medico	pieromaria.stefani@aulss2.veneto.it
Dott.ssa Matilde Cacciatore	UOC Anatomia Patologia ULSS 2 Treviso	Dirigente medico	matilde.cacciatori@aulss2.veneto.it
Dott. Maurizio Cavallari	UOC Ematologia ULSS 3 Mestre	Dirigente medico	maurizio.cavallari@aulss3.veneto.it
Dott. Corrado Schiavotto	UOC Ematologia ULSS 8 Vicenza	Dirigente medico	corrado.schiavotto@aulss8.veneto.it
Dott.ssa Cristina Baiocchi	UOC Radioterapia ULSS 8 Vicenza	Direttore	matilde.baiocchi@aulss8.veneto.it

Dott.ssa Alida Sartorello	UOC Medicina Nucleare IOV Castelfranco Veneto	Direttore	alida.sartorello@iov.veneto.it
Prof. Livio Trentin	UOC Ematologia AOU Padova	Direttore	livio.trentin@unipd.it
Dr. Alessandro Cellini	UOC Ematologia AOU Padova	Assegnista	alessandro.cellini@phd.unipd.it
Dott.ssa Francesca Temporin	UOC Farmacia AOU Padova	Farmacista	francesca.temporin@aopd.veneto.it

3. Scopo e destinatari

La presente procedura illustra le varie fasi della gestione del paziente affetto da linfoma di Hodgkin (HL) classico, dal momento della diagnosi al follow-up post terapeutico. Sono utilizzatori della procedura stessa i medici specialisti Ematologi ed il personale sanitario che afferiscono ai Reparti di Ematologia e ai Servizi di Ematologia integrati nelle UO di Oncologia Medica e/o di Medicina Generale della Regione Veneto.

4. Razionale

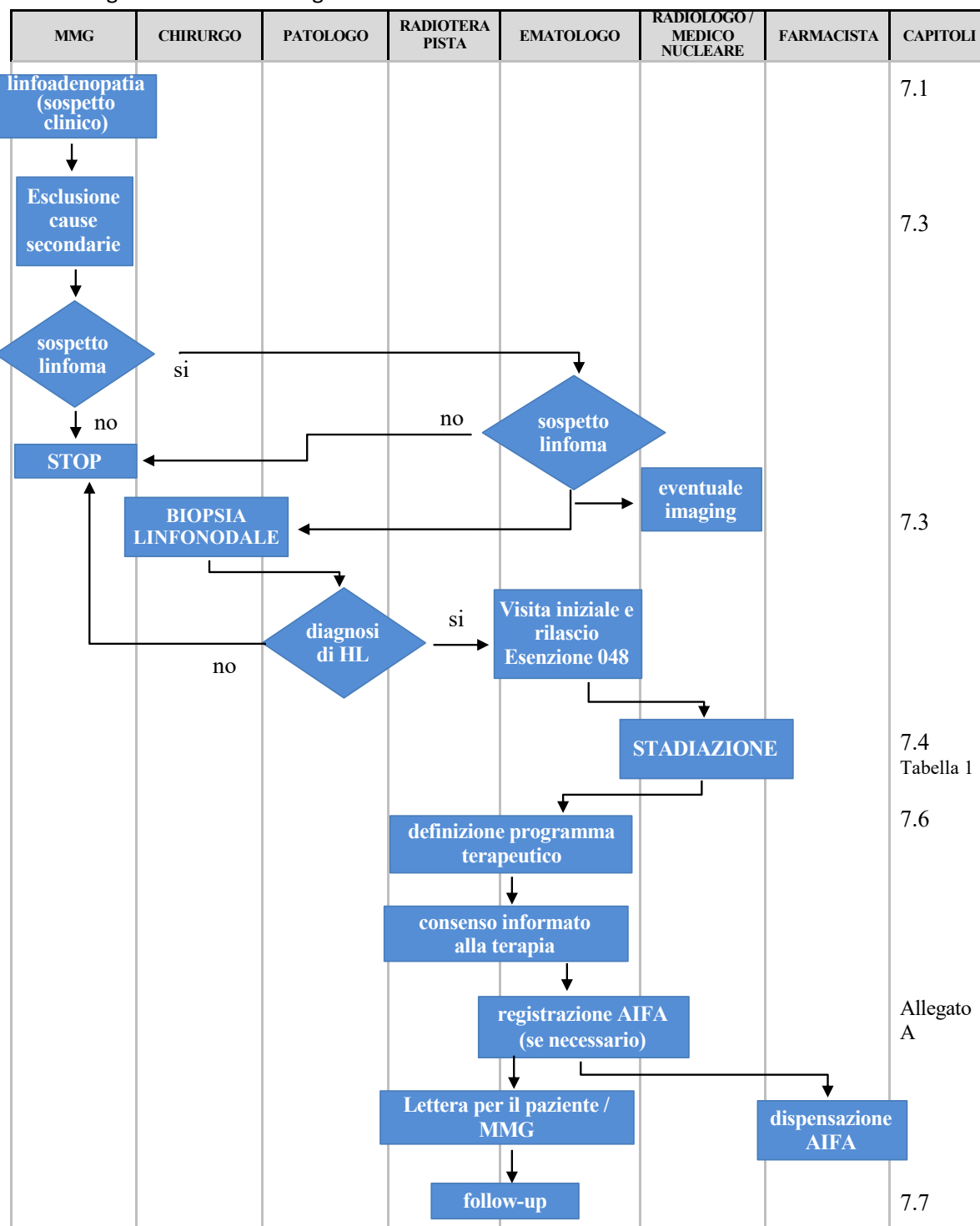
Il HL classico è una rara neoplasia derivata dalle cellule B mature della classificazione WHO 2024 [1-4], ma le sue peculiari caratteristiche istologiche e biologiche, la presentazione clinica e i brillanti successi raggiunti dai trattamenti negli ultimi decenni, ne fanno un'entità unica all'interno dei linfomi. L'incidenza del HL è di 2-3 casi/100.000 abitanti/anno in Europa e negli Stati Uniti, con una caratteristica distribuzione bimodale che mostra un primo picco d'incidenza tra i 15-35 anni e un secondo picco attorno ai 60 anni. A livello italiano (dati AIRTUM) l'incidenza si assesta attorno a 4 casi/100.000 abitanti/anno per i maschi e 3,3 per le femmine, con un incremento annuo stimato 3-4%.

5. Riferimenti

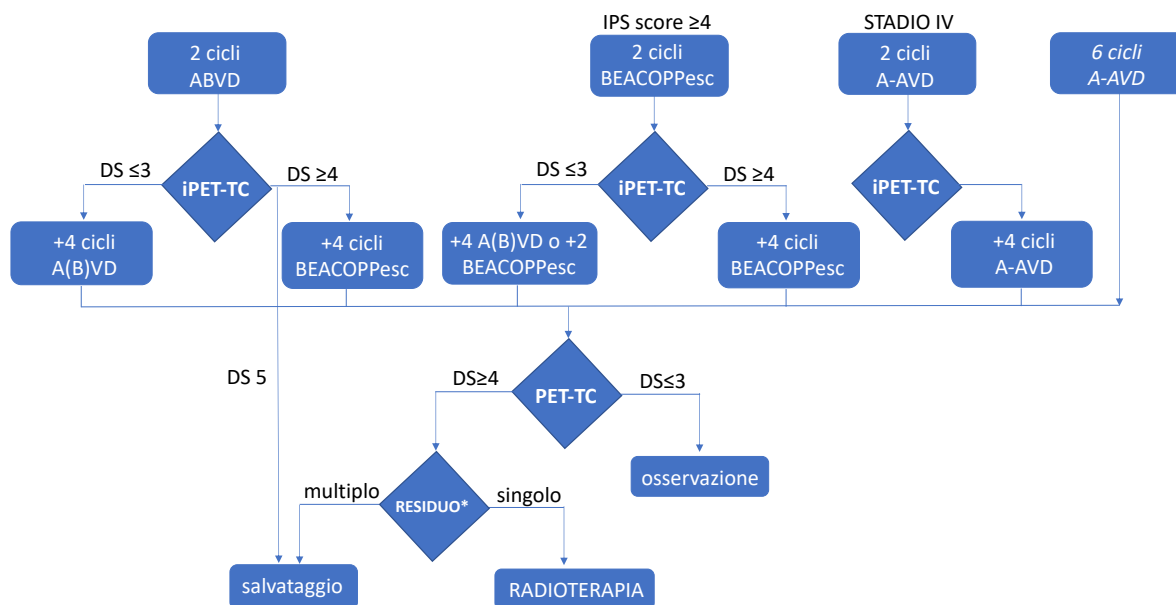
Linee guida del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [2], della Società Europea di Oncologia Medica (ESMO) [1], della società britannica di ematologia [3] sul linfoma di Hodgkin e le raccomandazioni regionali *evidence based* stilate dal gruppo di lavoro sui farmaci innovativi.

6. Diagramma di flusso della LIDTR

Diagramma di flusso diagnostico



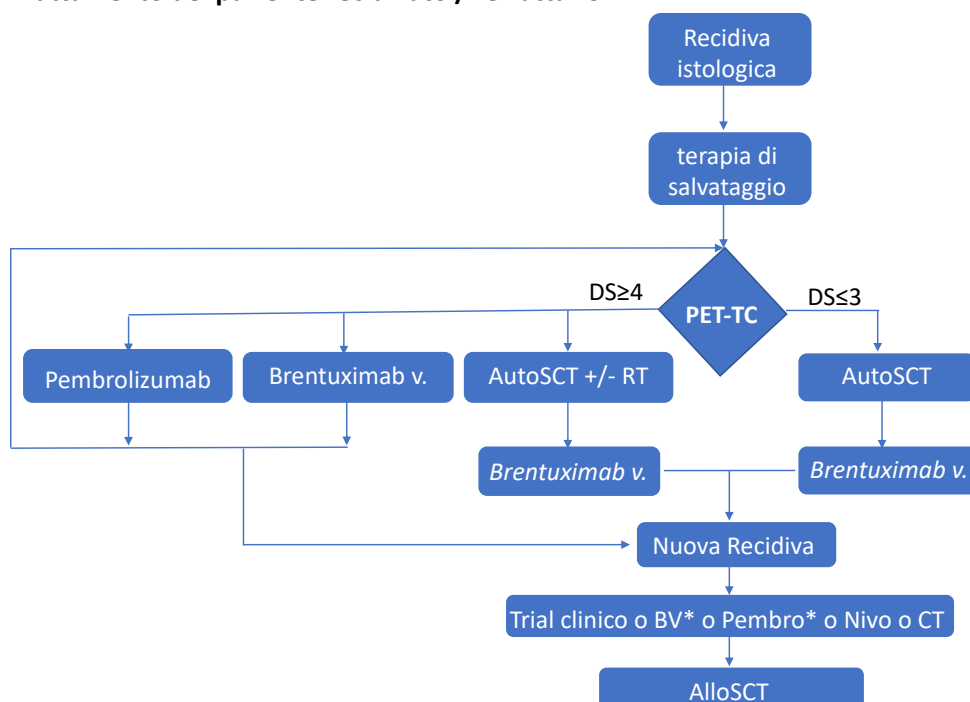
Trattamento del paziente in prima linea in stadio avanzato (IIB-III-IV)



ABVD = adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina; BEACOPP escalated = bleomicina, etoposide, adriamicina, ciclofosfamide, vincristina, procarbazine, prednisone; iPET-TC = interim 18FDG PET-TC; DS = Deauville Scale.

* se DS 5 al termine della chemioterapia è raccomandata la biopsia del residuo.

Trattamento del paziente recidivato / refrattario



AutoSCT = trapianto autologo di cellule staminali, BV = brentuximab vedotin, RT = radioterapia, CT = chemioterapia, AlloSCT = trapianto allogenico di cellule staminali. DS = Deauville Scale * se non eseguiti precedentemente

7. Le fasi e gli aspetti organizzativi del percorso

7.1 Accesso del paziente e valutazione iniziale

Nella maggioranza dei casi il paziente viene inviato dai Medici di medicina generale per il riscontro di linfadenopatie spesso in regione cervicale o sovraclavare (richiesta di visita urgente o breve - 10 giorni). Il Medico di medicina generale dovrebbe aver già escluso cause secondarie di linfadenopatie come per esempio infezioni batteriche, virus Epstein-Barr o virusi simil-monomucleosiche [1-3]. Talvolta il paziente giunge al Pronto Soccorso per il riscontro di masse mediastiniche sintomatiche o asintomatiche e/o sintomi sistemici (richiesta di visita urgente o breve - 10 giorni).

7.2 Informazione del paziente

Tutti i pazienti devono firmare il consenso al trattamento dei dati del proprio presidio ospedaliero, essere informati sulla propria diagnosi, la prognosi, le indicazioni al trattamento, efficacia ed effetti collaterali delle terapie, norme comportamentali generali (quali ad esempio farsi valutare dal curante prima di contattare lo specialista, importanza delle vaccinazioni, stile di vita sano dato il maggior rischio di seconde neoplasie e cardiopatie, visita cardiologica nei soggetti sottoposti sia a chemio che radioterapia). I pazienti giovani in età fertile dovrebbero essere sottoposti a una valutazione endocrino-ginecologica per criopreservazione del seme o degli ovociti, poiché alcuni regimi chemioterapici soprattutto alla recidiva possono compromettere la fertilità. Nell'eventualità il centro valuti di offrire questa opzione, sarà cura dello stesso centro archiviare e rendere disponibile nella documentazione clinica, formale evidenza che tale aspetto è stato comunicato, i motivi clinici per i quali eventualmente non sia stato possibile provvedere alla criopreservazione o alternativamente, in caso di rifiuto del paziente, un'attestazione sottoscritta dal paziente che dichiarerà che non intende avvalersi di tale opzione.

7.3 Valutazione diagnostica

La diagnosi di linfoma di Hodgkin (LH) richiede una biopsia escissione di un linfonodo patologico. La scelta del linfonodo da biopsiare dipende dalle dimensioni e dalla sede delle linfadenopatie, quelle superficiali come i linfonodi laterocervicali richiedono un accesso chirurgico meno invasivo, e della SUVmax determinato dalla 18FDG PET-TC. Per masse profonde, il cui accesso chirurgico può essere complicato, può essere eseguita una agobiopsia eco o TC guidata. L'esecuzione di citoaspirato deve essere considerata come controindicata in modo assoluto [4].

DIAGNOSI ISTOLOGICA

Per un corretto inquadramento diagnostico della patologia è fondamentale che il materiale inviato in Anatomia Patologica sia adeguato e rappresentativo. La classificazione WHO 2024 [4] riconosce solo il Linfoma di Hodgkin classico ed in base alla composizione del *milieu* cellulare di accompagnamento identifica 4 sottotipi: sclerosi nodulare, cellularità mista, deplezione linfocitaria, ricco in linfociti. Le classificazioni precedenti riconoscevano anche il Linfoma di Hodgkin a predominanza linfocitaria nodulare (NLPHL) che si distingue dalla forma classica per le caratteristiche morfologiche delle cellule neoplastiche (cellule di Hodgkin e Reed-Sternberg nella forma classica CHL, cellule della predominanza linfocitaria nel NLPHL) di cui sono stati distinti 6 pattern di crescita/distribuzione delle cellule

diagnostiche e delle cellule di accompagnamento [4]. La WHO 2024 ha riclassificato il NLPPL come Linfoma dei linfociti B nodulare a predominanza linfocitaria.

Le indagini immunoistochimiche sul preparato istologico sono volte alla identificazione del sottotipo istologico, della variante/pattern di crescita e della diagnosi differenziale con altri processi linfoproliferativi. Un algoritmo immunoistochimico di base per l'identificazione delle cellule neoplastiche deve prevedere l'utilizzo di CD30, CD15, PAX5, CD20, CD3. Altri marcatori (CD79a, BOB1, OCT2, MUM1, ALK) possono essere eventualmente aggiunti. In tutti i casi, è opportuno effettuare una ricerca per virus EBV mediante metodiche immunoistochimiche (LMP1) e di identificazione dell'EBV-*encoded small RNA* (EBER). Il British National Lymphoma Investigation (BNLI) *group* ha proposto un sistema di *grading* per la variante sclerosi nodulare sulla scorta dell'identificazione di alcuni parametri morfologici (tipo 2 definito per presenza di aree di deplezione linfocitaria all'interno dei noduli, aree con aspetti della variante fibroistiocitica, presenza di cellule di Hodgkin bizzarre/polimorfe; l'assenza di queste caratteristiche identifica il tipo 1). Alla diagnosi istologica di Linfoma di Hodgkin, seguirà una visita ematologica in cui il paziente verrà informato della malattia e della sua prognosi, dei trattamenti necessari e degli eventuali effetti collaterali. Verrà anche rilasciata l'esenzione 048.

ACCERTAMENTI ALLA PRIMA VISITA e considerati indispensabili:

- Raccolta dell'anamnesi (con particolare riferimento alla comparsa dei segni e sintomi)
- Esame obiettivo con valutazione dei parametri biometrici e vitali
- Emocromo completo con formula, VES, PCR, LDH, elettroforesi proteica, creatinina, AST, ALT, Bilirubina totale e diretta.

7.4 Stadiazione

ACCERTAMENTI PER LA STADIAZIONE DI MALATTIA

- TAC con m.d.c. del collo/torace/addome,
- 18 FDG PET-TC da base cranio a metà coscia (SUVmax),

L'esecuzione della 18FDG PET-TC, è importante sia per una corretta stadiazione sia per avere un esame basale da confrontare con i successivi [1-3]. Punti fondamentali di questo esame sono: estensione da base cranica a regione prossimale degli arti inferiori (specificare eventuali sedi extra), l'acquisizione 60 minuti dopo l'iniezione del radiofarmaco, digiuno almeno da 6 h e glicemia non superiore a 200 mg/dl. Particolare attenzione nella gestione dei pazienti diabetici. Se non è stata eseguita recentemente una TC diagnostica considerare l'esecuzione in unica seduta di 18FDG PET-TC e TC con mezzo di contrasto. Sulla base dei dati ottenuti è possibile definire lo stadio del HL [1-3].

Tabella 1. Stadiazione all'esordio secondo Lugano

Stadio	Definizione
I	Interessamento di singola regione linfonodale o singolo sito extralinfatico
II	Interessamento di due o più regioni linfonodali dallo stesso lato del diaframma con o senza estensione extranodale contigua
III	Interessamento di più regioni linfonodali su entrambi i lati del diaframma
IV	Interessamento disseminato di uno o più organi extralinfatici, con o senza interessamento linfonodale
Sintomi	A, no sintomi sistemici B, febbre > 38°C, sudorazione profusa, calo ponderale >10% nei 6 mesi precedenti)

7.5 Valutazione prognostica

Unitamente alla stadiazione è considerato indispensabile definire nel singolo caso la categoria di rischio specifica valutata su ben definiti fattori prognostici. Questo aspetto viene associato alla stadiazione clinica, permettendo di ottenere un profilo di rischio individuale molto accurato che ha notevole importanza nelle scelte terapeutiche.

Per i pazienti in stadio iniziale (I-IIA) è importante identificare la presenza di fattori di rischio (Tabella 2) e delle aree nodale (Tabella 3) perché un paziente senza fattori rischio può beneficiare di un numero ridotto di cicli di chemioterapia ed una dose minore di radioterapia. Il numero delle aree nodale è diverso dalle stazioni linfonodale [1-3].

Tabella 2. Fattori di rischio per lo stadio iniziale

EORTC	GHSG
Bulky mediastinico	Bulky mediastinico*
VES >50	VES >50
VES > 30 con sintomi B	VES > 30 con sintomi B
età ≥50 anni	malattia extranodale
>3 aree nodali	>2 aree nodali

* Singola massa linfonodale > 10 cm o nel caso di massa mediastine > di 1/3 del diametro toracico misurato su D4.

Tabella 3. Definizione delle aree nodali

	EORTC	GHSG
cervicali e sovraclaveari dx		
sottoclaveari/infrapettorali dx		
ascellari dx		
cervicali e sovraclaveari sx		
sottoclaveari/infrapettorali sx		
ascellari sx		
mediastinici		
ilo polmonare dx e sx		
celiaci, ilo splenico, paraortici		
mesenterici		
iliaci dx		
iliaci sx		
inguinali / femorali dx		
inguinali / femorali sx		

Tabella 4. International prognostic score IPS

Fattore di rischio	Valore (score = 1)
Albumina (g/dL)	< 4
Emoglobina (g/dL)	< 10.5
Sesso (M/F)	M
Età (anni)	≥ 45
Leucociti ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	≥ 15.000
Linfociti (% leucociti totali, μL)	< 8% o < 600

Per lo stadio avanzato, lo schema prognostico è l'*international prognostic score* IPS (Tabella 4). Secondo vecchi studi i casi più sfavorevoli hanno uno score IPS ≥ 3. Tuttavia nell'era dell'interim PET-TC il ruolo prognostico dell'IPS è diminuito [1-2].

7.6 Definizione del piano terapeutico

Il decorso del paziente con HL è molto variabile ed è influenzato principalmente dallo stadio di malattia dato che la maggior parte dei pazienti sono giovani e senza comorbidità. Tuttavia nel paziente adulto/anziano e/o con comorbidità la gestione del HL richiede un trattamento personalizzato per limitare le interazioni farmacologiche e l'insorgenza di effetti collaterali ai trattamenti [1-3]. Inoltre, il piano terapeutico deve limitare il più possibile gli effetti collaterali a breve e lungo termine.

Tabella 5. Accertamenti da eseguire nel paziente prima di iniziare un trattamento.

Esame	Indicazione
TC collo-torace-addome con e senza mdc	tutti i pazienti
18 FDG PET-TC total body	tutti i pazienti
Test per HIV e virus epatite B e C	tutti i pazienti
Test di gravidanza	Donne età fertile
Ecocardiografia	tutti i pazienti
Spirometria e test diffusione DLCO	pazienti candidati a terapie a base di bleomicina
Counseling fertilità	Maschi e donne età fertile
Posizionamento PICC	secondo la politica del centro
Tipizzazione HLA	pazienti < 70 anni prima della terza linea di terapia

7.6.1 Gestione della malattia in stadio iniziale

La principale modalità di trattamento del paziente con linfoma di Hodgkin in stadio iniziale è stata la terapia di combinazione chemio-radioterapica [1-3]. Entrambi i trattamenti sono efficaci nel determinare la remissione di malattia per cui anche i pazienti con un residuo PET-TC positivo al termine della chemioterapia beneficiano della radioterapia, perché in grado di indurre una remissione completa duratura evitando trattamenti più invasivi.

In alcune situazioni è possibile scegliere degli schemi terapeutici che omettano la radioterapia, es. campi molto grandi che includano il cuore e le mammelle. Il paziente deve essere informato che secondo alcuni studi l'omissione della radioterapia dopo ABVD determina un lieve aumento del rischio di recidiva di malattia [1-3].

Stadio iniziale senza fattori di rischio

Le opzioni terapeutiche possibili sono [1-3]:

- 2 cicli ABVD e radioterapia 20Gy (in questo caso non è prevista la PET-TC alla fine della chemioterapia)
- 2 cicli ABVD e interim PET (iPET). I pazienti con Deauville score (DS) ≤ 3 possono ricevere un ulteriore ciclo ABVD mentre i pazienti con DS 4-5 riceveranno 2 cicli BEACOPPesc. Seguirà la radioterapia a tutti i pazienti.
- 3 cicli ABVD e iPET. I pazienti con Deauville score (DS) ≤ 3 non riceveranno la radioterapia, mentre i pazienti con DS 4-5 riceveranno 1 ciclo BEACOPPesc e la radioterapia

Stadio iniziale con fattori di rischio.

Le opzioni terapeutiche possibili sono [1-3]:

- 2 cicli ABVD e iPET. I pazienti con Deauville score (DS) ≤ 3 riceveranno altri 2 cicli A(B)VD mentre i pazienti con DS 4-5 riceveranno 2 cicli BEACOPPesc. Al termine della chemioterapia i pazienti con PET finale negativa (DS ≤ 3) riceveranno la radioterapia 30Gy. I pazienti con singoli residui DS4-5 nello stesso campo riceveranno la radioterapia, mentre quelli con multipli residui riceveranno una terapia di salvataggio.
- 2 cicli ABVD e iPET. I pazienti con Deauville score (DS) ≤ 3 riceveranno 4 cicli AVD (senza bleomicina) senza radioterapia. I pazienti con DS 4-5 riceveranno 4 cicli BEACOPPesc e rivalutazione PET-TC. I pazienti con PET finale negativa (DS ≤ 3) e quelli con singoli residui positivi riceveranno la radioterapia 30Gy, mentre quelli con multipli residui riceveranno una terapia di salvataggio.
- 2 cicli BEACOPPesc e 2 cicli ABVD. Al termine della terapia i pazienti con DS ≤ 3 non riceveranno la radioterapia, mentre i pazienti con DS 4-5 riceveranno la radioterapia sui residui.

7.6.2 Gestione della malattia in stadio avanzato

I pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio avanzato (IIB, III, IV) sono generalmente trattati con sola chemio/chemioimmunoterapia [1-3]. Nelle linee guida la radioterapia viene indicata solo per i pazienti con singola area residua FDG PET-CT dopo chemioterapia con DS ≥ 4 [1-2]. Inoltre, è fortemente raccomandata la biopsia linfonodale in presenza di residui con DS=5 al termine della chemioterapia, prima di considerare il paziente refrattario al trattamento [1-3].

I principali regimi di terapia sono ABVD, BEACOPP escalated e A-AVD [1-2].

Dalla revisione della letteratura e da un'analisi Cochrane è emerso che lo schema BEACOPPescalated offre un migliore controllo della malattia, con un aumento della sopravvivenza libera da progressione di circa 5-7% ma una tossicità acuta (citopenie profonde e infezioni) e tardiva (sindromi mielodisplastiche, leucemie acute e tumori solidi) ben più elevata, senza differenza di sopravvivenza globale rispetto ad ABVD [3]. Lo studio HD18 del gruppo tedesco ha dimostrato nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio avanzato con PET-CT negativa dopo il 2° ciclo, è possibile ridurre il numero di cicli a 4 cicli BEACOPP escalated con efficacia non inferiore a 6 cicli, ma gravati da un numero minore di eventi avversi rispetto [5]. Confronti indiretti sembrano mostrare che la tossicità di 4 cicli BEACOPP escalated sia comunque ancora maggiore rispetto a 6 cicli ABVD.

I pazienti con linfoma di Hodgkin avanzato con iPET positiva (DS ≥ 4), presentano invece alti tassi di malattia refrattarie, ricadute precoci e una sopravvivenza libera di progressione del 20-30% a 5 anni [1-2, 6]. Alcuni studi internazionali multicentrici hanno dimostrato che l'intensificazione con BEACOPPescalated nei pazienti con PET-TC positiva dopo 2 cicli di ABVD riduce le refrattarietà/recidiva di malattia [7,8]. In un altro studio di fase 2 i pazienti con iPET positiva sono stati trattati con lo schema IGEV seguito dall'autotrapianto ottenendo degli ottimi controlli della malattia (75%) con un certo *bias* legato al fatto che una parte dei pazienti considerati iPET positivi alla revisione centralizzata aveva un Deauville score 3 [10]. In ogni caso, le sopravvivenze globali e libere di progressione dei pazienti con interim PET positiva rimangono inferiori a quelle dei pazienti con iPET negativa. La gestione dei pazienti con DS5 alla iPET-TC è ancora molto discussa, in questi casi il BEACOPPesc risulta meno efficace per cui sono da considerare terapie di salvataggio di seconda linea.

Tra gli studi che hanno analizzato il ruolo dell'attenuazione della terapia, lo studio RATHL ha dimostrato che è possibile omettere la bleomicina dopo 2 cicli ABVD nei pazienti con iPET negativa

(DS $\leq$ 3) senza impattare negativamente sulla malattia [8]. Uno studio del gruppo francese ha dimostrato che nei pazienti iPET negativa dopo 2 cicli BEACOPPesc è possibile passare ad ABVD senza impattare negativamente sull'outcome dei pazienti [11].

Lo studio di fase 3 Echelon-1 ha dimostrato che la combinazione A-AVD è in grado di aumentare la percentuale di risposta complete, la sopravvivenza libera di progressione e la sopravvivenza globale rispetto ad un trattamento con ABVD non basato sulla PET [5]. Questi miglioramenti sono più evidenti nei pazienti in stadio IV e con età < 60 anni. [6]. Il trattamento con A-AVD è approvato da AIFA solo per lo stadio IV di malattia e non è PET-*adapted*. I pazienti con iPET positiva dopo il secondo ciclo A-AVD sembrano avere un maggior rischio di malattia recidiva/refrattaria [5]

Diversi studi clinici hanno evidenziato che i pazienti con una iPET e PET-TC finale negative (DS $\leq$ 3) hanno una prognosi ottima anche senza radioterapia sulle linfadenopatie iniziali > 5cm [1-3].

Lo studio HD21 hanno dimostrato che lo schema BRECAD (brentuximab, etoposide, ciclofosfamide, adriamicina, dacarbazina e desametasone) è più efficace e gravato da meno effetti collaterali del BEACOPPesc [7]. Lo studio S1816 ha mostrato che N-AVD (nivolumab, adriamicina, vinblastina, dacarbazina) è più efficace e meglio tollerato rispetto a A-AVD, soprattutto nei pazienti pediatrici o con età > 60 anni [8]. Tuttavia questi regimi, al momento della revisione della LIDTR, non sono ancora rimborsati in Italia.

Le opzioni terapeutiche possibili sono [1,2,5]:

- 2 cicli ABVD e iPET. I pazienti con Deauville score (DS) $\leq$ 3 riceveranno altri 4 cicli A(B)VD mentre i pazienti con DS=4 riceveranno 4 cicli BEACOPPesc e quelli con DS=5 una terapia di salvataggio seguita dall'autotrapianto di cellule staminali.
- 2 cicli BEACOPPesc e iPET. I pazienti con Deauville score (DS) $\leq$ 3 riceveranno altri 2 cicli BEACOPPesc e quelli con DS 4-5 altri 4 cicli BEACOPPesc. Questo schema è preferibile in pazienti <60 anni e IPS $\geq$ 4.
- 6 cicli A-AVD. È consigliata eseguire una iPET per identificare i pazienti a maggior rischio di fallimento di fallimento della terapia.

Al termine della chemioterapia i pazienti con singoli residui positivi (DS $\geq$ 4) riceveranno la radioterapia. In caso di residui multipli con DS=5 è raccomandata la biopsia al fine di classificare correttamente il paziente come refrattario. Se la biopsia fosse negativa (non mostrasse residui linfomatosi) e raccomandato uno stretto monitoraggio.

7.6.3 Trattamento della malattia recidivata o refrattaria

È definita come malattia refrattaria quella che non risponde alla terapia di prima linea o che recidiva entro 60 giorni dalla fine della chemioterapia, mentre sono considerati recidivati quei casi in cui la malattia si ripresenta dopo almeno 60 giorni dall'ottenimento di una risposta completa [2]. In questi casi è fondamentale riuscire ad eseguire una nuova biopsia escissionale adeguata per avere la certezza della recidiva/persistenza di malattia ed escludere la presenza di altri tipi di linfomi quali ad esempio il linfoma *grey zone*.

Le principali chemioterapie di salvataggio includono schemi terapeutici contenenti gemcitabina-vinorelbina, come BEGEV (bendamustina, gemcitabina, vinorelbina), IGEV (ifosfamide, gemcitabina, vinorelbina), GVD (doxorubicina lipodomicale, gemcitabina, vinorelbina) o sali di platino, come DHAP

(desametasone, citarabina, cis-platino) o ICE (ifosfamide, carboplatino, etoposide) [1-3]. Ad oggi non esiste uno studio clinico che abbia confrontato tra loro le varie terapie di salvataggio. I tassi di risposta variano dal 60% al 80% con risposte inferiori nei pazienti chemiorefrattari alla prima linea di terapia [1]. La scelta della terapia di salvataggio dipende dalle politiche del centro. Vari studi di fase II hanno dimostrato che l'aggiunta di brentuximab vedotin o pembrolizumab alle terapie di salvataggio aumenta la quota di pazienti in risposta completa [1-2]. Tuttavia queste combinazioni non sono approvate da AIFA.

Come terza linea di terapia i farmaci disponibili sono il brentuximab vedotin o il pembrolizumab [1-3]. È da favorire il pembrolizumab nei casi di malattia primariamente refrattaria mentre nei restanti casi entrambe le opzioni sono adeguate [9].

I pazienti che alla rivalutazione dopo la seconda o successiva linea di terapia abbiamo raggiunto una remissione completa ($DS \leq 3$), se eleggibili, dovrebbero consolidare la risposta con un trapianto autologo di cellule staminali [1-3]. I pazienti in risposta parziale possono giovare di una radioterapia sul residuo di malattia, se il campo non è già stato precedentemente irradiato. Casi selezionati in risposta parziale con residui multifocali possono comunque ricevere il trapianto autologo di cellule staminali, informando il paziente del maggior rischio di recidiva [1-3]. Lo studio di fase III Aethera ha dimostrato che il consolidamento con brentuximab dopo il trapianto autologo riduce i rischi di recidiva per i pazienti che presentino almeno una delle seguenti caratteristiche: malattie refrattarie al primo trattamento, recidiva entro il primo anno, recidiva oltre il primo anno ma in sede extranodali [10]. Il consolidamento con brentuximab dovrebbe essere rimborsato a breve da AIFA.

I pazienti che recidivano dopo trapianto autologo o che non sono eleggibili per persistenza di malattia dopo almeno due trattamenti hanno una malattia molto aggressiva e dovrebbero essere valutati per la partecipazione a studi clinici. I pazienti possono ricevere brentuximab vedotin o pembrolizumab, se non ricevuti precedentemente, o nivolumab. Non esiste una chemioterapia raccomandabile come terza o successiva linea di terapia, è possibile utilizzare bendamustina o gemcitabina o a base di sali di platino [1-3]. I pazienti recidivati dopo trapianto autologo di cellule staminali e che raggiungono una nuova remissione completa ($DS \leq 3$) con i successivi trattamenti, se eleggibili, dovrebbero ricevere un trapianto allogenico di cellule staminali. Si rimanda alla LIDTR sul trapianto di cellule staminali per i criteri di eleggibilità al trapianto autologo/allogenico, la mobilizzazione delle cellule staminali, la terapia di condizionamento e la gestione del paziente trapiantato.

7.6.4 Trattamento del paziente >60 anni

Non esiste uno regime terapeutico specifico per i pazienti >60 anni. Lo schema A(B)VD è quello che offre i migliori risultati rispetto ad altri regimi (VEPEMB, CHOP, CLBVP) anche se gravato da una maggiore percentuale di eventi avversi, necessità di riduzione di dose e dilazione del trattamento rispetto ai pazienti giovani [1-3].

Nei pazienti in stadio iniziale è da favorire una terapia di combinazione con A(B)VD, per 2 o 4 cicli in assenza o presenza di fattori di rischio, rispettivamente, seguita dalla radioterapia. Nei pazienti in stadio avanzato prevede 6 cicli A(B)VD. È comunque consigliato eseguire una iPET al fine di identificare i pazienti a maggior probabilità di ottenere una remissione completa al termine del trattamento, non vi è tuttavia consenso sulla corretta gestione dei casi iPET+. La terapia con BEACOPP escalated non è

permissiva in pazienti >60 anni. È inoltre indicato omettere la bleomicina dal terzo ciclo dato l'elevato rischio di polmonite interstiziale.

Nei pazienti in stadio IV può essere utilizzato lo schema A-AVD. Anche in questo caso il trattamento è risultato meno efficace nei pazienti con età >60 anni [6]. In uno studio di fase 2 l'uso sequenziale di 2 dosi di brentuximab, 6 cicli AVD e altri 4 brentuximab ha mostrato dei risultati molto buoni nei pazienti >60 anni [11]. Altre combinazioni di chemioterapia includenti pembrolizumab o nivolumab benché efficaci, non sono rimborsati da AIFA.

La gestione del paziente anziano con malattia recidivata/refrattaria è spesso complessa perché il paziente il più delle volte non riesce a tollerare polichemioterapie e non è eleggibile ad un trapianto autologo o allogenico di cellule staminali a causa delle comorbidità [1-3]. La gestione del paziente anziano richiede dei trattamenti individuali personalizzati in base ai criteri di rimborsabilità di AIFA.

7.6.5 Considerazione sulla 18FDG PET-TC ad interim e di fine terapia.

Per poter eseguire un iPET è necessaria l'esecuzione di una 18FDG PET-TC di stadiazione. I parametri da tenere presente nell'esecuzione della cosiddetta iPET nella valutazione precoce dopo due cicli di chemioterapia: esecuzione iPET circa 10 giorni dopo la fine del II° ciclo di terapia, tempo di acquisizione: ± 10 min rispetto all'esame di base, attività iniettata paragonabile a quella impiegata in stadiazione, attenzione alle variazioni di peso del paziente e all'uso di fattori di crescita che determinano intensa captazione midollare. La PET-TC di fine trattamento dovrebbe essere eseguita dopo almeno 3-4 settimane dalla fine della chemioterapia e dopo almeno 3 mesi dalla fine della radioterapia. I fattori di crescita determinano intensa captazione midollare e se possibile andrebbero sospesi almeno 2 settimane prima dell'esame.

Nel referto della PET-TC è fortemente raccomandato esprimere un giudizio sulla risposta alla terapia in corso secondo i "Criteri di Lugano" riportando il Deauville score o in caso di pazienti trattati con inibitori di *checkpoint* immunitari quelli Lyrice (Allegato B).

7.6.6 La radioterapia

La Radioterapia (RT) è un importante modalità di trattamento dei pazienti affetti da Linfoma di Hodgkin (HL). La RT esclusiva a grandi campi estesi e a dosi elevate ha rappresentato per molti anni il trattamento standard per il HL.

L'introduzione nella pratica clinica di schemi di polichemioterapia efficaci, ha portato nel tempo allo sviluppo di approcci terapeutici chemio-radioterapici combinati che hanno consentito una progressiva riduzione sia dell'estensione dei volumi trattati che della dose erogata con l'intento di ridurre, nei pazienti lungo-sopravviventi, la tossicità tardiva e lo sviluppo di seconde neoplasie [RR nei trial GHSG HD1 e HD3-9 con FU di 6 aa: 3.3 (2.4-4.4) per i trattamenti combinati che includevano EF-RT e 1.6 (1.1-2.3) per i pazienti trattati con IF-RT]. Attualmente la modalità combinata di chemioterapia e radioterapia è considerata lo standard sia per le forme favorevoli che per quelle sfavorevoli.

La RT come singola modalità è riservata alle forme in stadio iniziale di NLPHL o, in casi selezionati di HL classico in stadio iniziale, in pazienti non candidabili ad un trattamento chemioterapico primario per comorbidità severe. In questi casi non frequenti di RT esclusiva, il *clinical target volume* (CTV) dovrà essere più ampio, rispetto ai pazienti trattati con chemio-radioterapia, per comprendere eventuale malattia microscopica o subclinica presente e non controllata dalla chemioterapia.

Negli HL classici in stadio iniziale, la RT è parte del programma terapeutico, dopo adeguato trattamento sistemico, in tutti i gruppi di età perché diminuisce le recidive anche nei pazienti con PET-TC negativa. Nei pazienti con malattia avanzata la RT può essere utile per trattare il residuo post-chemioterapia. In questi casi il GTV sarà auspicabilmente ridotto dopo la chemioterapia rispetto a quello presente alla diagnosi, per questo motivo è particolarmente importante per il radioterapista disporre di esami di *imaging* correttamente eseguiti prima della chemioterapia per la migliore definizione del bersaglio al momento del trattamento radiante.

La RT trova indicazione anche nel trattamento della malattia refrattaria o recidivata; la complessità del trattamento deriva, in questi casi, dalla varietà e molteplicità dei trattamenti eseguiti nello specifico caso e dalla possibilità che si tratti di pazienti già irradiati e che possono quindi manifestare tossicità anche significative dal trattamento di salvataggio. Generalmente in questi casi la RT è indicata: quando la malattia persistente di malattia dopo chemioterapia di salvataggio o trapianto di cellule staminali è limitata a volumi ridotti, oppure quando la malattia si trova in stretta vicinanza di strutture critiche e si voglia prevenire o trattare complicanze gravi (es. compressione midollare, compressione della vena cava superiore, idronefrosi, sindrome mediastinica).

DOSE DI RADIOTERAPIA

La dose di radioterapia prescritta viene definita sulla base dei fattori di rischio clinico riportati nella tabella 2. Nei pazienti con variante classica, early-stage e in risposta completa dopo chemioterapia, la dose prevista è di 20 Gy se sono presenti caratteristiche favorevoli, mentre è di 30 Gy nei casi con caratteristiche sfavorevoli. Nei pazienti con residuo di malattia, è possibile considerare un incremento di dose a 36-40 Gy. L'omissione della RT dall'iter terapeutico del HL stadio iniziale deve essere discussa all'interno del Gruppo multidisciplinare e con il paziente valutando anche i rischi di recidiva e quelli rappresentati dall'aggiunta di ulteriori cicli di chemioterapia. Mentre la RT esclusiva può essere proposta nei pazienti non candidati a terapia combinata alla dose di 36-40 Gy.

Tabella 6 Dose al clinical target volume

Early-stage HL classico in RC dopo CT	
Favorevole	20 Gy in 10 sedute
Sfavorevole	30 Gy in 15 sedute
Residuo dopo CT	36-40 Gy in 18-20 sedute

In caso di ripresa di malattia che all'esordio era in stadio IA-IIA e in pazienti non irradiati, la dose sarà di 30-36 Gy per i pazienti in risposta completa dopo chemioterapia di salvataggio e 36-40 Gy nei casi di risposta parziale. In caso di malattia recidivata e in RC (DS 1-3) dopo chemioterapia di salvataggio, la RT viene eseguita subito prima il trapianto di cellule staminali o 4-12 settimane dopo trapianto autologo, a risoluzione della tossicità. Nei casi di risposta completa e DS 1-2 verranno somministrati 30 Gy; se in risposta metabolica, ma residuo >2,5 cm o DS 3, la dose sarà di 36 Gy. In caso di risposta parziale (DS 4) la RT dovrebbe essere erogata prima del trapianto di cellule staminali per ridurre al massimo la malattia residua alla dose sarà di 30-36 Gy sulle sedi di risposta completa e con un *boost* sulle sedi in risposta parziale per una dose totale di 36-40 Gy. In caso di persistenza di malattia dopo chemioterapia o progressione (DS 5) la RT può essere considerata, se fattibile e con tossicità accettabile, alle dosi di 40-45 Gy.

In generale i pazienti con recidiva disseminata non sono suscettibili di un trattamento radiante; solo quelli con un numero limitato di sedi recidivate possono essere sottoposti a RT se la tossicità attesa è ritenuta accettabile. I volumi da irradiare saranno quelli della sede di malattia recidivata e quelli contigui, soprattutto se la recidiva è avvenuta entro 6-12 mesi dal primo trattamento. In questi casi la dose sarà di 30-36 Gy, fino a 40 Gy se è presente una risposta parziale. Alcuni pazienti, non eleggibili al trapianto di cellule staminali per comorbidità, per età o per non risposta ad una adeguata terapia di salvataggio o in recidiva dopo trapianto, possono essere sottoposti a radioterapia in tutte le sedi di malattia, se la tossicità prevedibile è accettabile, ad una dose di 30-36 Gy se in risposta completa dopo terapia di salvataggio o 40 Gy in caso di risposte parziali. Se il paziente non può eseguire alcuna terapia di salvataggio, potrà essere indicata una radioterapia a dosi e volumi che saranno decisi secondo lo scopo della terapia (curativa o palliativa) e secondo l'estensione della malattia.

Nel caso in cui il paziente sia già stato sottoposto a trattamento radiante, è mandatorio il rispetto dei limiti di dose agli organi a rischio: polmoni bilaterali $V_{20} < 30\%$, $V_5 < 55\%$, dose media 13,5 Gy, dose cumulativa al cuore < 20 Gy. Infine, se non è possibile erogare una dose al target ≥ 18 Gy la RT non dovrebbe essere erogata.

VOLUMI e TECNICA DI RADIOTERAPIA

La pianificazione del trattamento radiante viene eseguita tenendo conto della precisa estensione della malattia definita sull'*imaging* ottenuto con TC simulatore o con PET-TC simulatore al momento della diagnosi o comunque prima dell'inizio della chemioterapia. Se la PET è acquisita separatamente o prima della simulazione o comunque non in posizione di trattamento, potrà essere eseguita la fusione di immagini con la TC di simulazione utilizzando software dedicati. È fortemente consigliato ottenere le informazioni per la pianificazione radioterapica da una PET, eseguita alla diagnosi, con il paziente in posizione di trattamento e con i sistemi di immobilizzazione poi usati per il trattamento. Molto importante è quindi il ruolo della diagnostica pre-trattamento, perché costituirà il riferimento per la definizione del volume da trattare con radioterapia.

È raccomandata l'ISRT (*Involved Site – RT*), concetto che determina volumi di trattamento più piccoli rispetto all'IFRT (*Involved Field – RT*) poiché ad essere compresa nel volume di irradiazione sarà solo la malattia visibile all'*imaging* pre-chemioterapia, considerando che quest'ultima abbia eradicato la malattia microscopica. Nei casi in cui l'*imaging* pre-chemioterapia sia ottimale, sarà possibile erogare il trattamento radiante secondo la tecnica INRT (*Involved Nodal – RT*) dove i volumi da irradiare sono ulteriormente ridotti ai singoli linfonodi positivi all'*imaging* pre-chemioterapia. In questo caso l'utilizzo dell'*imaging* PET-TC acquisito in posizione di trattamento, con i *device* di radioterapia e con le modalità di controllo del respiro con le quali il paziente eseguirà poi le sedute di terapia, è mandatorio.

Il *clinical target volume* (CTV) è rappresentato dall'originale *gross tumor volume* (GTV) definito prima della chirurgia o della chemioterapia, le strutture normali come polmoni, reni e muscoli che non sono interessati dalla malattia vanno esclusi. Nella definizione del CTV devono essere considerati: la qualità e l'accuratezza dell'*imaging* disponibile, potenziali interessamenti subclinici, la capacità di diffusione della malattia e i vincoli di dose degli organi circostanti. L'*internal target volume* (ITV) e il *planning target volume* (PTV) sono definiti secondo le raccomandazioni ICRU 62; si raccomanda l'utilizzo di 4D-

CT simulatori o di sistemi di contenzione del movimento per minimizzare il margine da aggiungere al CTV, soprattutto per le sedi che presentano significativi movimenti legati alle escursioni respiratorie. È raccomandato il contornamento in 3D del CTV, del PTV e anche degli organi a rischio. Si raccomanda di utilizzare la tecnica radiante che offre, in ogni singolo caso, la massima copertura del bersaglio minimizzando allo stesso tempo la dose agli organi critici con conseguente riduzione degli effetti collaterali acuti e in particolare di quelli tardivi. Auspicabile, pertanto, l'utilizzo di tecniche ad alta conformazione (IMRT, VMAT e Tomo), se possibile con ausilio di eventuali sistemi di controllo del respiro, con associata IGRT.

7.6.7 Schemi terapeutici

La maggior parte delle terapie di prima linea sono fortemente emetizzanti per cui i pazienti dovrebbero ricevere terapia antiemetica secondo le politiche del centro usando per esempio una combinazione di un inibitore delle neurochinine NK1, un antiserotoninergico 5-HT3 a lunga durata con o senza desametasone [2]. In alcuni casi si può valutare l'aggiunta di olanzapina.

Rimane una scelta del centro il posizionamento di cateteri PICC (catetere venoso centrale ad inserzione periferica) è raccomandato usare un accesso adeguato per la terapia infusiva.

ABVD

Giorni	Farmaci	Dosi
+1 e +15	Doxorubicina	25 mg/m ²
+1 e +15	Bleomicina	10 kU/m ²
+1 e +15	Vinblastina	6 mg/m ²
+1 e +15	Dacarbazina	375 mg/m ²

Aggiustamenti del dosaggio dei farmaci in base alla funzionalità epatica e renale.

Cl. Creatinina	Bleomicina	Doxorubina	Cl.Creatinina	Dacarbazina
> 50 ml/min	100%	100%	> 60 ml/min	100%
10-50 ml/min	75%	100%	45-60 ml/min	80%
< 10 ml/min	50%	da discutere	30 - 45 ml/min	75%
			< 10 ml/min	70%

Bilirubina (x il valore superiore)	AST o ALT (x limite superiore)	Doxorubina	Bilirubina (x limite superiore)	AST o ALT (x limite superiore)	Vinblastina
< 1	e < 2	100%	< 1.5	e < 1	100%
< 1	e 2-3	75%	1.5 -3	1.5 - 3.5	50%
1 - 2.5		50%	> 3	> 3.5	0%
2.5 -4		25%			
> 4		0%			

La presenza di neutropenia non controindica il riciclo della terapia.

Il rischio di polmonite interstiziale da bleomicina è maggiore in soggetti con età > 60 anni, fumatori, precedente radioterapia toracica, o che ricevano G-CSF.

BEACOPP escalated

Giorni	Farmaci	Dosi
+1	Doxorubicina	35 mg/m ²
+1	Ciclofosfamide	1250 mg/m ²
dal +1 al +3	Etoposide	200 mg/m ²
dal +1 al +7	Procarbazina	100 mg/m ²
dal +1 al +14	Prednisone	40 mg/m ²
+8	Bleomicina	10 kU/m ²
+8	Vincristina	1.4 mg/m ²

Aggiustamenti del dosaggio dei farmaci in base alla funzionalità epatica e renale.

Cl. Creatinina	Bleomicina	Ciclofosfamide	Cl. Creatinina	Etoposide
> 50 ml/min	100%	100%	> 60 ml/min	100%
10-50 ml/min	75%	75%	30 - 59 ml/min	85%
< 10 ml/min	50%	50%	15 - 29 ml/min	75%
			< 15 ml/min	50%

Bilirubina (x il valore superiore)	AST o ALT (x limite superiore)	Doxorubicina	Bilirubina (x limite superiore)	AST o ALT (x limite superiore)	Vinblastina	Etoposide
< 1	e < 2	100%	< 1.25	e < 1	100%	100%
< 1	e 2-3	50%	1.25 - 2.5	1 - 3	50%	50%
1 - 2.5		50%	> 2.5	> 3	0%	0%
2.5 - 4		25%				
> 4		0%				

Bilirubina (x limite superiore)	Procarbazina
< 2	100%
> 2	50%
> 5 o AST/ALT > 3.5	0%
> 2.5	Considerare di ridurre la dose di ciclofosfamide

La terapia è somministrata ogni 21 giorni e prima del riciclo di ogni ciclo i leucociti dovrebbero essere almeno 2.500/□l e le piastrine >80.000/□l.

Le dosi di etoposide e ciclofosfamide dovrebbero essere ridotte in casi del riscontro di almeno uno dei seguenti eventi avversi: leucopenia G4 (< 1.000/□l), piastrinopenia G4 (< 25.000/□l), infezioni G4, mucosite G4, qualsiasi evento avverso che causi almeno 2 settimane di ritardo. Nel caso in cui due degli eventi avversi compaiano in 2 cicli consecutivi, dovrebbe essere usato il livello 5.

Farmaci	Level 1 (escalated)	Level 2	Level 3	Level 4	Level 5 (baseline)
Ciclofosfamide	1250 mg/m ²	1100 mg/m ²	950 mg/m ²	800 mg/m ²	650 mg/m ²
Etoposide	200 mg/m ²	175 mg/m ²	150 mg/m ²	125 mg/m ²	100 mg/m ²

La profilassi con cotrimossazolo e aciclovir è raccomandata.

La presenza di neutropenie profonde al giorno +8 non controindica la somministrazione della terapia.

Il G-CSF è mandatorio dal giorno +9 al giorno +13.

A-AVD

Giorni	Farmaci	Dosi
+1 e +15	Brentuximab vedotin	1.2 mg/kg
+1 e +15	Doxorubicina	25 mg/m ²
+1 e +15	Vinblastina	6 mg/m ²
+1 e +15	Dacarbazina	375 mg/m ²

Sono raccomandati gli stessi aggiustamenti di dose in base alla funzionalità renale ed epatica descritti nello schema ABVD.

Dato il rischio aumentato di neutropenie severe e neutropenie febbrili, tutti i pazienti dovrebbero ricevere profilassi primaria con fattore di crescita G-CSF dal giorno +4/5.

Neuropatia periferica	Brentuximab vedotin	Vinblastina
Grado 1	1.2 mg/kg	75%
Grado 2	0.9 mg/kg	50%
Grado 3	0.9 mg/kg	0%
Grado 4	0%	0%

Data la maggiore efficacia del brentuximab vedotin rispetto alla vinblastina e che entrambi i farmaci possono causare neuropatia, considerare di ridurre prima la dose di vinblastina rispetto a quella di brentuximab. Fondamentale è la collaborazione con i colleghi neurologi e fisiatri.

BEGEV

Giorni	Farmaci	Dosi
+1 e +4	Gemcitabina	800 mg/m ²
+1	Vinorelbina	20 mg/m ²
+2 e +3	bendamustina	90 mg/m ²
dal giorno +1 al +4	Prednisone	100 mg

DHAP/DHAox

Giorni	Farmaci	Dosi
+1	Cis-Platino Carboplatino	100 mg/m ² 130 mg/m ²
+2 e +3	Citarabina	2000 mg/m ²
dal giorno +1 al +4	Desametoasone	40 mg

ICE

Giorni	Farmaci	Dosi
+2	Carboplatino	AUC 5
dal giorno +1 al +3	Etoposide	1000 mg/m ²
+2	Ifosfamide	2500 mg/m ² ogni 12 ore

GVP

Giorni	Farmaci	Dosi
+1 e +8	Gemcitabina	1000 mg/m ²
+1 e +8	Vinorelbina	20 mg/m ²
+1 e +8	Doxorubicina liposomiale	15 mg/m ²

BRENTUXIMAB

In monoterapia somministrato alla dose di 1.8mg/kg ogni 3 settimane

PEMBROLIZUMAB

In monoterapia somministrato alla dose di 200mg ogni 3 settimane

NIVOLUMAB

In monoterapia somministrato alla dose di 240mg ogni 3 settimane

7.7 Follow-up

Tabella 7. Follow-up del paziente con HL.

Monitoraggio e controllo	Tipo di accertamento	Periodicità/ raccomandazioni
Controllo clinico ematologico	Visita ematologica	Ogni 3 - 12 mesi nel paziente in remissione di malattia.
Esami ematochimici	Emocromo e biochimica Microbiologici	Ogni 3 - 12 mesi nel paziente in remissione di malattia.
Esami radiologici	18FDG PET-TC	Solo nel sospetto di recidiva di malattia [1-3]
Controllo istologico	Biopsia linfonodale	Solo nel sospetto di recidiva di malattia

Nei soggetti sottoposti a radioterapia del collo sono indicati controlli annuali del TSH, FT3 e FT4 e a intervallo di 10 anni controlli della pervietà dei vasi carotidei tramite ecocolordopplergrafia [1-3].

Per quanto riguarda il rischio cardiovascolare nei pazienti trattati con radioterapia sul mediastino e/o antraciline è indicato un controllo annuale dell'assetto lipidico, glicemia e della pressione arteriosa (ed eventuale trattamento), astensione al fumo di sigaretta, e dopo 10 anni una ecocardiografia cardiaca transtoracica [1-3].

Sempre dopo 10 anni dalla terapia o dopo i 40 anni di età le pazienti dovrebbero iniziare esami di screening annuale per neoplasie della mammella (mammografia o risonanza magnetica della mammella se di età <30 anni), per neoplasie del colon-retto (ricerca del sangue occulto fecale, colonscopia ogni 10 anni nei pazienti >50 anni) [1-3]. Sono anche da considerare controlli Rx del polmone o TC ad alta risoluzione nei soggetti a particolare rischio di sviluppare neoplasie polmonari (ad es. fumatori trattati con radioterapia sul polmone) [1-3].

Sono inoltre raccomandate le vaccinazioni annuali per influenza e SARS-CoV2 e quelle del piano vaccinale regionale.

Le frequenze suggerite delle visite possono essere soggette a variazioni in rapporto al quadro clinico del paziente.

8. Bibliografia

1. Eichnenauer DA, Aleman BMP, André M et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, Volume 29, iv19 - iv29
2. Hoppe RT, Advani RH, Ambinder RF et al, Hodgkin lymphoma NCCN Guidelines v1.2025.
3. Follows GA, Barrington SF, Bhuller KS et al. Guideline for the first-line management of Classical Hodgkin Lymphoma - A British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol*. 2022 197(5):558-572
4. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022 (36) 1720–1748 (2022).
5. Ansell SM, Radford J, Connors JM et al. Overall Survival with Brentuximab Vedotin in Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2022(387)310-320
6. Evens AM, Connors JM, Younes A et al. Older patients (aged ≥ 60 years) with previously untreated advanced-stage classical Hodgkin lymphoma: a detailed analysis from the phase III ECHELON-1 study. *Haematologica* 2022; 107(5).
7. Borchmann P., Ferdinandus J, Schneider G et al. Assessing the efficacy and tolerability of PET-guided BrECADD versus eBEACOPP in advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma (HD21): a randomised, multicentre, parallel, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*, Volume 404, Issue 10450, 341 - 352
8. Herrera AF, LeBlanc M, Castelino S et al. Nivolumab+AVD in Advanced-Stage Classic Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2024;391:1379-1389
9. Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A et al. Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2021 Apr;22(4):512-524.
10. Moskowitz CH, Walewski J, Nademanee A, et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. *Blood*. 2018;132(25):2639-2642.
11. Evens AM, Advani RH, Helenowski IB et al. Multicenter Phase II Study of Sequential Brentuximab Vedotin and Doxorubicin, Vinblastine, and Dacarbazine Chemotherapy for Older Patients With Untreated Classical Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2018 Oct 20;36(30):3015-3022.

9. Modalità di diffusione

Alle Direzioni aziendali, con indicazione alla diffusione interna aziendale con destinatari: tutte le UO coinvolte nel percorso di cura (Dirigenza medica e Coordinatori infermieristici). Ai professionisti sanitari che operano in ambito ematologico da parte della segreteria della REV, attraverso la mailing list della REV, ai medici di medicina generale. Pubblicazione sul sito della REV.

10. Valutazione e monitoraggio della LIDTR: indicatori

Al fine di monitorare l'effettiva applicazione della LIDTR sono stati individuati i seguenti indicatori:

- 1) Stadiazione di malattia con 18FDG PET-TC. Obiettivo >90%.
- 2) Utilizzo del brentuximab vedotin nei pazienti ≤ 60 anni con stadio IV di malattia. Obiettivo >90%.
- 3) Referti della 18FDG PET-TC interim e finale riportante il Deauville score. Obiettivo >90%.
- 4) Biopsia istologica in caso di recidiva di malattia. Obiettivo >70%

11. Verifiche, revisioni, raccolta dati

Sarà compito dei Poli Ematologici Regionali pianificare gli audit clinici per la verifica della effettiva applicazione della LIDTR e l'analisi degli scostamenti tra quanto previsto dalla LIDTR e quanto effettivamente attuato nell'organizzazione (prevedere almeno un audit /anno).

Revisione/aggiornamento della LIDTR: annuale.

Contatti utili

Dr. Andrea Visentin andrea.visentin@unipd.it

12. ALLEGATO A. Indicazioni ministeriali dei farmaci

TERAPIA	INDICAZIONI
Brentuximab vedotin	In prima linea in combinazione con AVD nei pazienti in stadio IV di malattia e con controindicazioni all'uso della bleomicina
	In prima linea nello schema sequenziale A-AVD-A (legge 648)
	In monoterapia dopo il trapianto autologo (non ancora rimborsato) o dopo almeno 2 linee di terapia quando il trapianto autologo non è indicato.
Pembrolizumab	In monoterapia in caso di recidiva dopo il trapianto autologo e terapia con brentuximab vedotin.
	In monoterapia dopo almeno 2 linee di terapia quando il trapianto autologo non è indicato.
	In combinazione con GVD (legge 648 non ancora autorizzata)
Nivolumab	In monoterapia in caso di recidiva dopo il trapianto autologo e terapia con brentuximab vedotin
	In combinazione con AVD (legge 648 non ancora autorizzata)

13. ALLEGATO B Valutazione risposta alla terapia

DEAUVILLE SCALE

Tutti gli esami PET-TC dovrebbero riportare il Deauville Score (DS):

- 1 no uptake
- 2 uptake $\leq$ mediastinum
- 3 uptake $>$ mediastinum but $\leq$ liver
- 4 uptake moderately $>$ liver
- 5 uptake markedly higher than liver and/or new lesions

CRITERI DI RISPOSTADI LUGANO

Tutti gli esami PET-TC di fine terapie dovrebbe riportare la risposta

- risposta metabolica completa (DS 1-3);
- risposta metabolica parziale (DS 4-5 ma riduzione dell'*uptake* rispetto al basale),
- malattia metabolica stabile,
- progressione metabolica di malattia (captazione superiore al basale o comparsa di nuove lesioni).

CRITERI LYRIC (lymphoma response to immunomodulatory therapy criteria)

Risposta completa, risposta parziale e di progressione sono le stesse della classificazione di Lugano.

Inoltre, è stata aggiunta la risposta indeterminata (IR) ai checkpoint immunitari nei seguenti casi:

- IR 1: aumento maggiore del 50% della somma dei prodotti del diametro di fino a 6 lesioni nelle prime 12 settimane senza peggioramento clinico. Questo può essere dovuto ad una risposta ritardata o un *flare* immunomediato. È consigliato ripetere una TC e PET-TC a distanza di 12 settimane.
- IR 2: comparsa di una nuova lesione o crescita di una o più di quelle esistenti maggiore di 50% in assenza di un quadro di progressione (aumento $>$ 50%). Questo fenomeno può comparire in qualsiasi momento del trattamento. È raccomandata una biopsia della nuova lesione.
- IR 3: aumento della captazione FDG senza aumento delle dimensioni della lesione tali da essere definita una progressione. Può essere dovuto all'attività immunologica della terapia.

La risposta indeterminata non indica una progressione di malattia ma spesso richiede una rivalutazione a 12 e/o la biopsia della lesione sospetta.