



LINEE GUIDA

GESTIONE DEI PAZIENTI ADULTI AFFETTI DA LINFOMA DI HODGKIN CLASSICO

Versione 3.2025



Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida
Roma, 3 settembre 2025

Sommario

Acronimi	6
Abstract	8
Tabella riassuntiva delle raccomandazioni	8
Flow-chart	12
Linee guida Linfoma di Hodgkin	14
Obiettivi e scopo	14
A chi sono destinate queste linee guida	15
Come usare queste linee guida	15
Gradazione della qualità delle prove e interpretazione delle raccomandazioni	15
Introduzione	18
Descrizione del problema	18
Diagnosi, definizione del rischio e work-up pre-trattamento	18
Sospetto clinico	20
Work-up diagnostico	21
Tempistica della stadiazione	22
Anamnesi	22
Esame obiettivo	22
Diagnostica di laboratorio	22
Imaging	22
Stadiazione	23
Suddivisione in gruppi prognostici	26
Procedure per la valutazione del rischio di tossicità prima dell'inizio della terapia	27
Preservazione della fertilità	28
Raccomandazioni	33
Rivalutazione precoce con PET	33

Considerazioni per l'interpretazione del Deauville Score 4-5 alla PET eseguita dopo 2 cicli ABVD	33
Terapia degli stadi iniziali	33
RACCOMANDAZIONE 1: stadi iniziali favorevoli con PET negativa dopo 2 ABVD	33
Terapia degli stadi iniziali favorevoli quando è in uso la classificazione GHSG	35
RACCOMANDAZIONE 2: stadi iniziali sfavorevoli con PET negativa dopo 2 ABVD.....	36
RACCOMANDAZIONE 3: stadi iniziali favorevoli con PET positiva dopo 2 ABVD	38
RACCOMANDAZIONE 4: stadi iniziali sfavorevoli con PET positiva dopo 2 ABVD	38
Altre opzioni di trattamento negli stadi iniziali sfavorevoli quando sono presenti controindicazioni a radioterapia40	
Terapia degli stadi avanzati	41
Scelta dello schema terapeutico iniziale e strategie di trattamento PET-adapted	41
RACCOMANDAZIONE 5: BV-AVD vs ABVD negli stadi avanzati.....	45
Altre strategie di trattamento non PET-adapted negli stadi avanzati	46
RACCOMANDAZIONE 6: AVD vs ABVD negli stadi avanzati con PET2 negativa	47
Scheda di trattamento sequenziale con Brentuximab e AVD nei pazienti anziani con LH in stadio avanzato	48
RACCOMANDAZIONE 7: consolidamento con radioterapia negli stadi avanzati con bulky	49
Utilizzo dei fattori di crescita granulocitari	50
Indicazioni e dettagli tecnici della radioterapia nella terapia di 1° linea	51
Terapia della malattia recidivata o refrattaria.....	53
Work-up diagnostico, ristadiazione e indicazione a re-biopsia nella recidiva	53
Terapia di reinduzione e trapianto autologo.....	54
Modalità di esecuzione del trapianto autologo: eleggibilità e tempistica	56
Fitness per trapianto autologo	56
Regimi di condizionamento per trapianto autologo	56
Pazienti refrattari a terapia di salvataggio	59
Secondo trapianto autologo.....	60
RACCOMANDAZIONE 8: Pembrolizumab o BV dopo 2 linee di terapia	61
Indicazioni a radioterapia durante terapia di salvataggio.....	62
Ruolo del trapianto allogenico nel Linfoma di Hodgkin recidivato o refrattario.....	62
Popolazioni speciali.....	66
Linfoma di Hodgkin nel paziente anziano	66
Linfoma di Hodgkin nel paziente HIV+	70
Linfoma di Hodgkin e gravidanza.....	73
FOLLOW-UP.....	79
Individuazione precoce della recidiva.....	79

Individuazione precoce degli effetti tardivi del trattamento (seconde neoplasie).....	80
Individuazione precoce degli effetti tardivi del trattamento (tossicità d'organo)	84
Metodi.....	89
Composizione del panel	89
Interazione del panel e processi.....	90
Dichiarazione e gestione dei conflitti di interesse	91
Aspetti medico-legali	91
Identificazione di linee guida di elevata qualità metodologica e selezione della linea guida di riferimento	92
Valutazione delle evidenze e sviluppo delle raccomandazioni cliniche.....	93
Selezione dei quesiti clinici.....	94
Selezione degli outcomes	95
Valutazione degli EtD, integrazione dell'evidenza e formulazione delle raccomandazioni	95
Indicazioni di buona pratica clinica e procedure	97
Revisione esterna del documento	97
Programma di aggiornamento della linea guida	98
Adattamento locale della linea guida.....	98
Disseminazione, implementazione e monitoraggio	98
Dichiarazioni del produttore delle LG.....	100
Tabelle GRADE: evidence profile e evidence to decision framework.....	101
QUESITO 1	102
QUESITO 2.....	109
QUESITO 3.....	117
QUESITO 4.....	117

QUESITO 5.....	128
QUESITO 6.....	137
QUESITO 7.....	144
QUESITO 8.....	152
Valutazione AGREE II della linea guida GGPO.....	160
Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi.....	170
Selezione e votazione degli outcomes	175
Conflitti di interesse.....	176
Citazioni.....	187

Acronimi

ABVD	Doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina
AIOM	Associazione Italiana di Oncologia Medica
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Gruppo di lavoro delle società mediche scientifiche
BEACOPP	Bleomicina, etoposide, doxorubicina, ciclofosfamide, vincristina, procarbazine, prednisone
escBEACOPP	Bleomicina, etoposide, doxorubicina, ciclofosfamide, vincristina, procarbazine, prednisone a dosi intensificate (escalated)
BEAM	Carmustina, etoposide, citarabina, melphalan
COI	Conflict of interest - Conflitto di interesse
DHAP	Desametasone, cisplatino, Ara-C, prednisone
DFS	Disease-free survival - Tempo libero da malattia
EtD	Evidence to Decision
EFS	Event-free survival - Sopravvivenza libera da eventi
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Organizzazione europea per la ricerca e il trattamento del cancro
FDG	[18F] fluorodesossiglucosio
FFTF	Freedom from treatment failure - Sopravvivenza libera da fallimento del trattamento
GHSG	German Hodgkin Study Group – Gruppo Tedesco per lo studio dell'Hodgkin
GGPO	German Guideline Program in Oncology
GVHD	Graft-versus-host disease – Malattia del trapianto contro l'ospite
Hb	Emoglobina
HBV	Virus epatite B
HCT-CI	Hematopoietic cell transplantation-comorbidity index – Indice di comorbidità per il trapianto di cellule emopoietiche
HDT	High-dose therapy - Terapia ad alte dosi
HIV	Human immunodeficiency virus – Virus umano dell'immunodeficienza
IBP	Indicazione di Buona Pratica clinica
ICE	Ifosfamide, carboplatino, etoposide
IFRT	Involved field radiotherapy - Radioterapia sul campo coinvolto
IGEV	Ifosfamide, gemcitabina, vinorelbina
INRT	Involved nodal radiotherapy – Radioterapia sulla sede nodale coinvolta

IPS	International Prognostic Score - Punteggio Prognostico Internazionale
ISRT	Involved site radiotherapy - Radioterapia sulla sede coinvolta
LDH	Lattato Deidrogenasi
LG	Linea Guida
MDC	Mezzo di contrasto
NMA	Network Meta-Analysis
OS	Overall survival - Sopravvivenza globale
PET	Positron Emission Tomography - Tomoscintigrafia globale corporea ad emissione di positroni
PICO	Population Intervention Comparison Outcome
PFS	Progression-free survival - Sopravvivenza libera da progressione
PS	Performance status
RC	Remissione completa
RP	Remissione parziale
RS	Revisione Sistemica
RT	Radioterapia
SCT	Stem cell transplantation - Trapianto cellule staminali
SPD	Somma dei prodotti dei diametri
TC	Tomografia (assiale) computerizzata
TB	Tumor burden
TRM	Treatment-related mortality - Mortalità correlata al trattamento
VES	Velocità di eritrosedimentazione

Abstract

Le seguenti linee guida rappresentano un adattamento delle LG GGPO sul linfoma di Hodgkin (GGPO-LH) del 2020^{1,2} utilizzando un approccio GRADE – ADOLOPMENT.

Tabella riassuntiva delle raccomandazioni

QUESITO 1

Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio iniziale favorevole, con PET negativa dopo 2 cicli ABVD, è preferibile nessuna radioterapia o un consolidamento con radioterapia?

RACCOMANDAZIONE 1: stadi iniziali favorevoli con PET negativa dopo 2 ABVD

Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio iniziale favorevole, con PET negativa dopo 2 cicli ABVD, il panel raccomanda un consolidamento con radioterapia (*raccomandazione forte basata su un'alta certezza delle evidenze*)

NOTE: si raccomanda un consolidamento radioterapico “involved site” con una dose tra 20 e 30 Gy e frazionamento convenzionale

QUESITO 2

Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio precoce sfavorevole, con PET negativa dopo 2 cicli ABVD, è preferibile un trattamento con ulteriori 2 cicli ABVD seguiti da radioterapia o con ulteriori 4 cicli ABVD senza radioterapia?

RACCOMANDAZIONE 2: stadi iniziali sfavorevoli con PET negativa dopo 2 ABVD

Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio precoce sfavorevole, con PET negativa dopo 2 cicli ABVD, il panel suggerisce un trattamento con ulteriori 2 cicli ABVD seguiti da radioterapia rispetto ad altri 4 cicli ABVD senza radioterapia (*raccomandazione condizionata basata su una certezza delle evidenze moderata*).

NOTE: si raccomanda un consolidamento radioterapico “involved site” con una dose di 30 Gy e frazionamento convenzionale

QUESITO 3

Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio iniziale favorevole, con PET positiva dopo 2 cicli ABVD, è preferibile un trattamento con 2 cicli BEACOPP escalated seguiti da radioterapia o 1 ciclo ABVD seguito da radioterapia?

RACCOMANDAZIONE 3: stadi iniziali favorevoli con PET positiva dopo 2 ABVD

Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio precoce favorevole, con PET positiva dopo 2 cicli ABVD, il panel suggerisce il trattamento con 1 ciclo ABVD seguito da radioterapia o con 2 cicli BEACOPP escalated seguiti da radioterapia (*raccomandazione condizionata basata su una moderata certezza delle evidenze*).

NOTE: il consolidamento radioterapico raccomandato è di tipo “involved site” con una dose di 30 Gy e frazionamento convenzionale.

QUESITO 4

Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio precoce sfavorevole, con PET positiva dopo 2 cicli ABVD, è preferibile un trattamento con 2 cicli BEACOPP escalated seguiti da radioterapia o 2 cicli ABVD seguiti da radioterapia?

RACCOMANDAZIONE 4: stadi iniziali sfavorevoli con PET positiva dopo 2 ABVD

Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio precoce sfavorevole, con PET positiva dopo 2 cicli ABVD, il panel suggerisce il trattamento con 2 cicli ABVD seguiti da radioterapia o con 2 cicli BEACOPP escalated seguiti da radioterapia (*raccomandazione condizionata basata su una moderata certezza delle evidenze*).

NOTE: il consolidamento radioterapico raccomandato è di tipo “involved site” con una dose di 30 Gy e frazionamento convenzionale.

QUESITO 5

Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio avanzato (stadio III-IV), è preferibile un trattamento con 6 cicli Brentuximab-AVD o con 6 cicli ABVD?

RACCOMANDAZIONE 5: BV-AVD vs ABVD negli stadi avanzati

Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio avanzato il panel suggerisce un trattamento con 6 cicli Brentuximab-AVD piuttosto che 6 cicli ABVD (*raccomandazione condizionata basata su una moderata certezza delle evidenze*).[#]

Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio IV secondo Ann Arbor e con controindicazione a bleomicina il panel raccomanda un trattamento con 6 cicli Brentuximab-AVD piuttosto che 6 cicli ABVD (*raccomandazione forte basata su una moderata certezza delle evidenze*).[§]

NOTA #: In Italia Brentuximab-AVD è rimborsato per pazienti adulti non precedentemente trattati affetti da linfoma di Hodgkin (HL) CD30+ in Stadio IV non candidabili a trattamento con bleomicina.

NOTA: Pazienti anziani potrebbero avere un beneficio inferiore dal trattamento con BV-AVD (scheda concomitante) rispetto ad ABVD; per pazienti ≥ 60 anni con LH in stadio IV è possibile utilizzare l'associazione BV-AVD in una schedula di trattamento sequenziale (si veda la sezione "LH nel paziente anziano").

QUESITO 6

In pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio avanzato con ottenimento di PET negativa (DS 1-3) dopo 2 cicli ABVD, è preferibile eseguire altri 4 cicli AVD (omissione bleomicina) o altri 4 cicli ABVD?

RACCOMANDAZIONE 6: AVD vs ABVD negli stadi avanzati con PET2 negativa

In pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio avanzato con ottenimento di PET negativa (DS 1-3) dopo 2 cicli ABVD, il panel raccomanda di eseguire altri 4 cicli AVD (omissione bleomicina) piuttosto che 4 cicli ABVD (*raccomandazione forte basata su una moderata certezza delle evidenze*).

QUESITO 7

Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio avanzato e con bulky alla presentazione iniziale, che ottengono una negatività della PET dopo 6 cicli ABVD, è preferibile eseguire un consolidamento radioterapico sulla sede bulky d'esordio o nessun trattamento?

RACCOMANDAZIONE 7: consolidamento con radioterapia negli stadi avanzati con bulky

Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio avanzato e con bulky alla presentazione iniziale, che ottengono una negatività della PET dopo 6 cicli ABVD, il panel suggerisce di non eseguire nessun ulteriore trattamento (*raccomandazione condizionata basata su una moderata certezza delle evidenze*).

QUESITO 8

In pazienti con linfoma di Hodgkin refrattari-recidivati dopo 2 linee di terapia è preferibile un trattamento con Pembrolizumab o Brentuximab Vedotin?

RACCOMANDAZIONE 8: Pembrolizumab o BV dopo 2 linee di terapia

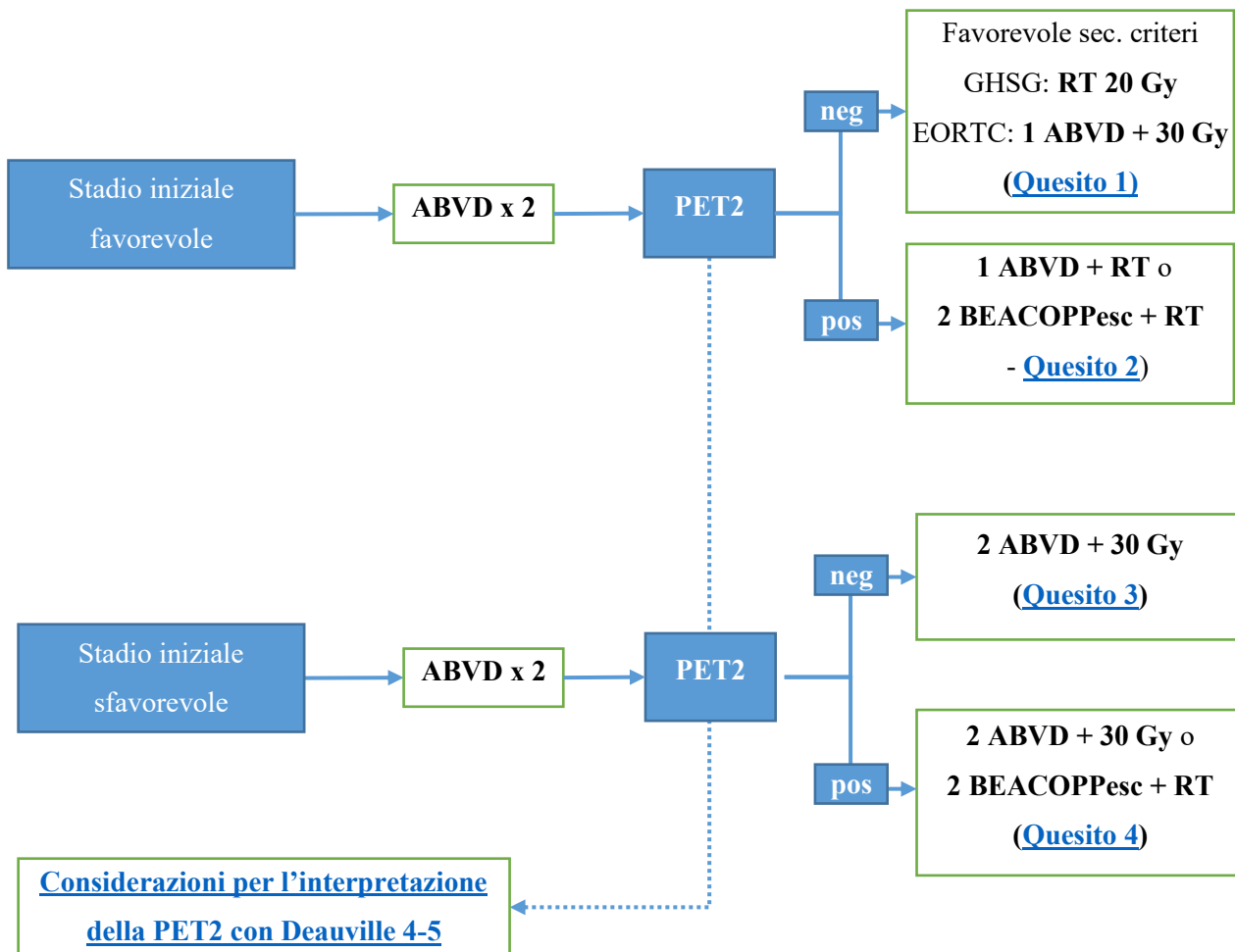
In pazienti con linfoma di Hodgkin refrattari-recidivati dopo 2 linee di terapia il panel suggerisce un trattamento con Pembrolizumab (*raccomandazione condizionata basata su una moderata certezza delle evidenze*)

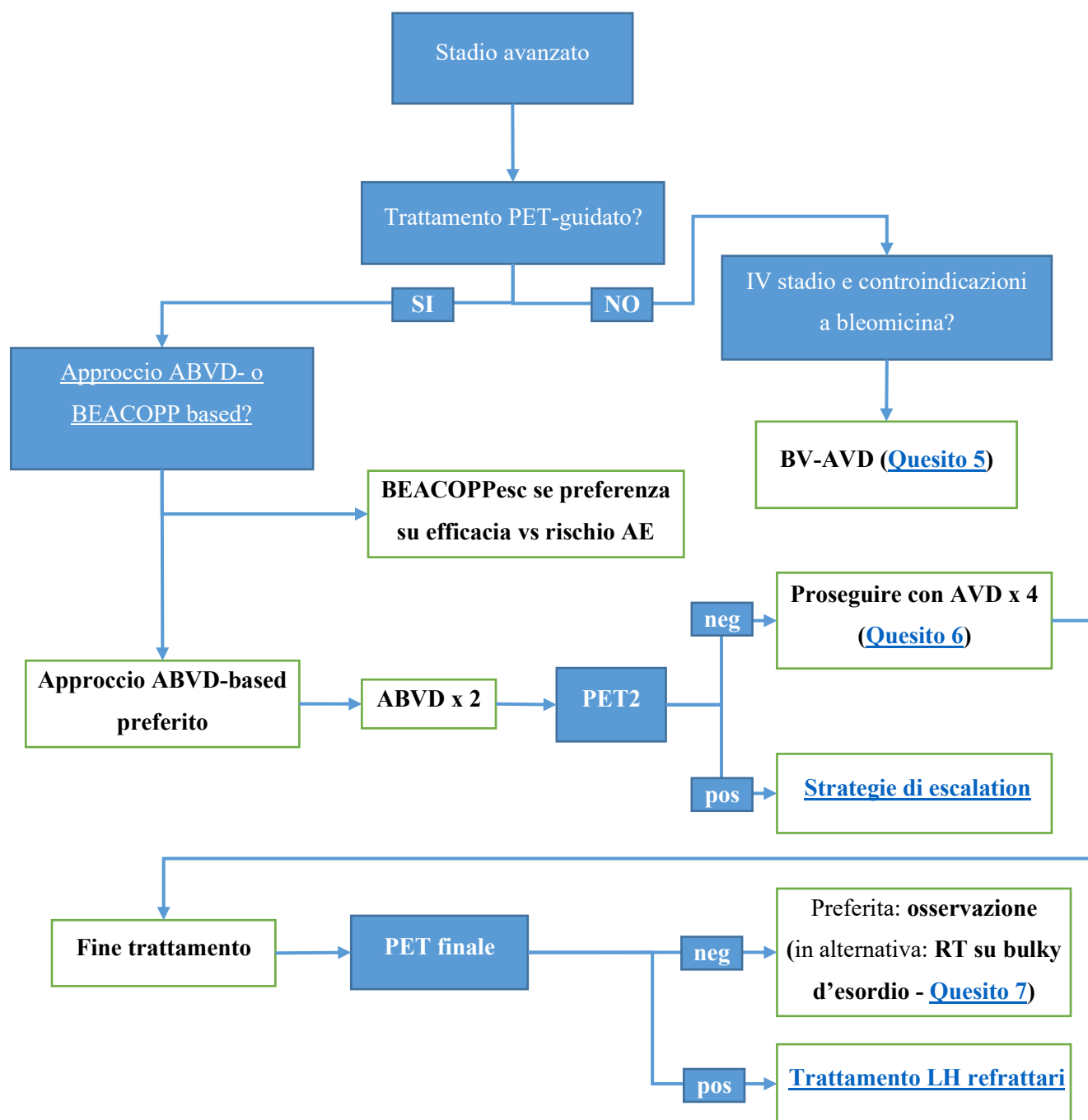
Flow-chart

GUIDA ALL'INTERPRETAZIONE DELLA FLOW-CHART

Le indicazioni di buona pratica clinica, i quesiti e le raccomandazioni prodotte sono inserite all'interno di un algoritmo di gestione del paziente con LH: quando la relativa raccomandazione è forte, viene riportata solo l'opzione raccomandata, mentre se la raccomandazione è condizionale, viene riportata l'opzione preferita e tra parentesi l'alternativa.

Diagnosi, definizione del rischio e work-up pre-trattamento





Linee guida Linfoma di Hodgkin

Obiettivi e scopo

Lo scopo di queste linee guida è di produrre raccomandazioni cliniche riguardo alla gestione dei pazienti adulti affetti da Linfoma di Hodgkin classico.

Il LH è un tumore del sistema emolinfopoietico caratterizzato da un primo picco di incidenza attorno ai 30 anni e da un secondo picco attorno ai 70 anni ed è la neoplasia più frequente nella fascia di età compresa tra i 20 e i 30 anni. Complessivamente il tasso di incidenza nei paesi industrializzati, tra cui l'Italia, si attesta a 3-4 casi per 100.000 abitanti per anno con un lieve eccesso di casi nei soggetti di sesso maschile. Grazie all'efficacia dei trattamenti disponibili il LH rappresenta uno dei maggiori successi dell'oncologia moderna come documentato dall'ottima sopravvivenza a 5 anni pari a circa il 90%. L'elevata curabilità del LH si riflette nell'elevata prevalenza pari a circa 70.000 soggetti viventi con pregressa diagnosi di LH, dato destinato ad aumentare in maniera costante nel tempo, fatto che pone l'attenzione sui potenziali effetti a lungo termine dei trattamenti chemio- e radioterapici utilizzati. Di conseguenza, è avvertita come una necessità fondamentale da parte della comunità scientifica la ricerca di personalizzazione delle terapie dei pazienti più giovani per i quali è indispensabile ridurre la morbidità e la mortalità indotta dalle terapie antitumorali. Il raggiungimento di tale obiettivo può avvalersi di tecniche diagnostiche avanzate come la FDG-PET per modulare l'intensità dei trattamenti, e sull'utilizzo di nuovi farmaci, tra cui spiccano gli anticorpi monoclonali (anti-CD30) e l'uso dell'immunoterapia con checkpoint inibitori (anti-PD1).

Questa LG si propone pertanto di valutare attentamente rischi e benefici clinici delle diverse opzioni terapeutiche in 1° linea al fine di individuare il trattamento più efficace gravato da minore tossicità a lungo termine. Nei pazienti con malattia refrattaria/recidivata la LG si propone di fornire l'orientamento evidence-based per la scelta della miglior terapia di salvataggio ottimizzando l'uso dei nuovi farmaci in aggiunta alle opzioni trapiantologiche (trapianto autologo e allogenico di cellule staminali).

L'obiettivo principale di queste linee guida è pertanto di sviluppare raccomandazioni che descrivano l'impatto sul paziente dei singoli trattamenti in termini di outcomes rilevanti in base alla revisione sistematica e alla valutazione critica dell'evidenza disponibile.

Le presenti LG non riguardano la gestione e il trattamento di pazienti pediatrici con LH. Inoltre non è trattata la gestione terapeutica e assistenziale della variante nodulare a predominanza linfocitaria del LH.

A chi sono destinate queste linee guida

La prospettiva della linea guida è quella del sistema sanitario, i destinatari sono i pazienti, gli utilizzatori sono gli operatori sanitari coinvolti e gli stakeholder.

Come usare queste linee guida

Il documento è stato organizzato in due sezioni:

- una sezione principale che riporta i metodi del processo di sviluppo della LG e, per ciascun quesito formulato dal panel, i risultati della ricerca bibliografica, la valutazione della qualità degli studi inclusi e le raccomandazioni prodotte.
- le appendici che riportano:
 - la selezione e la votazione degli outcomes
 - le tabelle di evidenza che riassumono la qualità delle prove per ogni esito considerato dal panel e gli Evidence to Decision Framework (EtD) in cui vengono esaminati i seguenti domini: bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili, risorse necessarie, costo efficacia, equità, accettabilità e fattibilità
 - la dichiarazione dei conflitti di interesse per ogni partecipante del panel e dei revisori esterni

Gradazione della qualità delle prove e interpretazione delle raccomandazioni

Per segnalare l'applicazione del metodo GRADE per lo sviluppo della raccomandazione, è stata utilizzata una formattazione specifica: lo sfondo del testo è azzurro nella parte del quesito e grigio nella parte della raccomandazione.

Le raccomandazioni sono inoltre corredate dalla gradazione della qualità delle evidenze e dalla forza della raccomandazione, la cui interpretazione è di seguito esplicitata.

GRADAZIONE DELLA QUALITÀ DELLE PROVE

- QUALITÀ ALTA: Alto grado di confidenza nei risultati. È molto improbabile che ulteriori studi possano cambiare la fiducia nella stima dell'effetto
- QUALITÀ MODERATA: Discreto grado di confidenza nei risultati. È possibile che ulteriori studi possano confermare o cambiare la fiducia nella stima dell'effetto
- QUALITÀ BASSA. I risultati sono poco credibili. È necessaria ulteriore ricerca per ottenere stime affidabili sugli effetti positivi e negativi dell'intervento.
- QUALITÀ MOLTO BASSA. I dati esaminati sono totalmente inaffidabili. Non è possibile fare affidamento sulle stime dell'effetto disponibili.

INTERPRETAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI

Il metodo GRADE esprime la forza delle raccomandazioni individuando 4 categorie mutuamente esclusive: “forte” e “debole”, a favore (positiva) o contro (negativa) l'uso di uno specifico intervento.

La forza della raccomandazione riflette la confidenza del panel nel giudicare che, per un particolare intervento, gli effetti benefici superino gli effetti indesiderabili (o viceversa per raccomandazioni negative).

Raccomandazione forte

- per i **clinici**: la maggior parte dei pazienti dovrebbe ricevere l'intervento raccomandato;
- per i **pazienti**: la quasi totalità dei pazienti correttamente informati si comporterà secondo quanto raccomandato e solo una piccola parte sceglierà diversamente;
- per i **decisori**: la raccomandazione può essere adottata per l'utilizzo delle risorse.

Raccomandazione condizionale (debole)

- per i **clinici**: dovrebbero considerare in modo completo e attento valori e preferenze dei pazienti che possono influenzare la scelta;
- per i **pazienti**: una buona parte dei pazienti correttamente informati si comporterà secondo quanto raccomandato ma una buona percentuale sceglierà diversamente;
- per i **decisori**: è necessario sviluppare discussione e coinvolgimento degli stakeholder

Per la formulazione di raccomandazioni “forti” e “condizionali” (a favore o contro), si è concordato di usare espressioni standard quali:

- Si raccomanda di utilizzare (raccomandazione “a favore forte”)
- Si suggerisce di utilizzare (raccomandazione “a favore condizionale”)
- Si suggerisce di non utilizzare (raccomandazione “contro condizionale”)
- Si raccomanda di non utilizzare (raccomandazione “contro forte”)

Introduzione

Descrizione del problema

Il linfoma di Hodgkin (LH) colpisce tipicamente soggetti giovani tra i 15 e i 35 anni con un secondo picco di incidenza osservato nei pazienti anziani oltre i 55 anni. Il LH rappresenta uno dei maggiori successi dell'oncologia, dal momento che con i moderni trattamenti la sopravvivenza dei pazienti si attesta a percentuali molto elevate, pari a circa il 90% a 5 anni. Con la riduzione dell'impatto del LH sull'aspettativa di vita, l'attenzione si è progressivamente spostata dalla ricerca di trattamenti efficaci alla gestione degli effetti collaterali delle cure. Dall'analisi a lungo termine di casistiche di pazienti con LH è infatti emerso un eccesso di eventi cardiovascolari e di secondi tumori imputabili ai trattamenti somministrati. La prevenzione di eventi tardivi è da considerarsi oggi una priorità nella gestione del paziente e viene gestita con la prescrizione di trattamenti radio-chemioterapici adattati al rischio valutato nel singolo paziente e con l'uso di tecnologie e schemi di trattamenti innovativi. In particolare, per la radioterapia, negli anni si è progressivamente passati dalle tecniche di trattamento a campi estesi degli anni '80, alla tecnica dei soli campi interessati (Involved Fields) degli anni '90 all'erogazione di radioterapia sulla sola sede di coinvolgimento adenopatico (Involved Site) o sui singoli linfonodi (Involved Nodes) utilizzate nei nostri giorni.³

In particolare, per il LH in stadio iniziale la moderna radioterapia prevede l'irradiazione delle sole stazioni linfonodali coinvolte all'esordio, valutate sia con PET-CT e TAC con mezzo di contrasto, secondo le definizioni di ISRT (involved site radiotherapy) e INRT (involved nodal radiotherapy). Il corretto "workflow" radioterapico per i pazienti affetti da linfoma di Hodgkin, in termini di dosi, volumi di trattamento e tecniche radioterapiche, è riassunto dettagliatamente da un documento di consenso dell'ILROG pubblicato recentemente.⁴

Alcune recenti pubblicazioni hanno evidenziato come la riduzione dei volumi di trattamento radiante garantiscano una importante riduzione del rischio di manifestare eventi tardivi radio-indotti. In particolare, un recente lavoro della British of Columbia su una popolazione di 734 donne affette da linfoma di Hodgkin ha evidenziato un analogo rischio di manifestare un secondo tumore mammario a 20 anni per le pazienti sottoposte a chemioterapia esclusiva (2.2%) e quelle sottoposte a trattamento combinato (3.1%) comprensivo di un trattamento radioterapico su volumi "ridotti" (IFRT-ISRT-INRT) in sostituzione della ormai superata irradiazione a mantellina.⁵

Diagnosi, definizione del rischio e work-up pre-trattamento

INDICAZIONI DI BUONA PRATICA CLINICA

1. Qualsiasi adenopatia senza altre cause evidenti che persiste per più di quattro settimane o che mostra una chiara progressione dovrebbe essere indagata mediante biopsia ed esame istologico.
2. La diagnosi istopatologica dovrebbe basarsi sulla biopsia escissionale di un linfonodo o, se necessario, su una biopsia di un altro organo principalmente colpito; in alternativa, può essere eseguita una agobiopsia con esame istologico
3. Dopo la conferma istologica della diagnosi, la stadiazione, le valutazioni della funzionalità d'organo e le procedure per la preservazione della fertilità dovrebbero essere completate entro 4 settimane.
4. Gli esami diagnostici iniziali dovrebbero includere l'anamnesi, l'esame obiettivo, gli esami di laboratorio, le procedure di imaging (PET-TC).
5. La biopsia osteo-midollare dovrebbe essere omessa per la stadiazione del paziente; può essere eseguita qualora vi sia un dubbio coinvolgimento osteomidollare alla PET/TC
6. Se vi è un sospetto clinico di coinvolgimento di un organo extranodale, è necessario procedere ad approfondimenti con esami appropriati per confermarne o meno il coinvolgimento (ad es. ecografia, TC, risonanza magnetica o biopsia, radiografie, endoscopie).
7. I test per valutare il rischio di tossicità (ECG, ecocardiogramma, funzionalità polmonare, TSH, funzione gonadica) dovrebbero essere eseguiti prima dell'inizio della terapia.
8. Se la pianificazione familiare non è completa o se vi è il desiderio di genitorialità futura, dovrebbero essere valutate e proposte misure di preservazione della fertilità per entrambi i sessi.
9. La raccomandazione di utilizzare misure di preservazione della fertilità nelle pazienti di sesso femminile adulte con linfoma di Hodgkin deve tenere conto dell'età e della potenziale gonadotossicità del trattamento (a seconda della dose, del principio attivo e del regime di chemioterapia e della eventuale radioterapia). Possono essere presi in considerazione interventi farmacologici (analoghi dell'ormone di rilascio delle gonadotropine insieme a contraccettivi ormonali combinati o estrogeni per via transdermica) e/o procedure di medicina riproduttiva (crioconservazione di ovociti maturi o congelamento del tessuto ovarico)
10. Ogni paziente maschio, indipendentemente dallo stadio, dovrebbe essere informato sulla possibilità di crioconservazione dello sperma prima di iniziare la terapia. Se non è possibile ottenere spermatozoi dall'eiaculato, esiste la possibilità di estrarre gli spermatozoi dal tessuto testicolare.

11. Sia per i maschi che per le femmine è raccomandato attendere 12 mesi dal termine del trattamento prima di intraprendere tentativi di concepimento, al fine di ridurre le complicità di un'eventuale gravidanza.

Sospetto clinico

In circa il 70% dei casi, il linfoma di Hodgkin si presenta con adenopatie indolenti, di consistenza dura. I linfonodi cervicali sono più frequentemente interessati (ca. 70% dei casi), meno frequentemente quelli ascellari (ca. 30%) o inguinali (ca. 10%). I linfonodi mediastinici sono interessati in circa il 60% e quelli retroperitoneali nel 25% dei casi. Il coinvolgimento sottodiaframmatico esclusivo è raro, rappresentando meno del 10% dei casi. Qualsiasi adenopatia senza altre cause evidenti che persiste per più di quattro settimane o che mostra una chiara progressione dovrebbe quindi essere indagata mediante biopsia ed esame istologico. Relativamente alle dimensioni linfonodali, un'adenopatia con un diametro dell'asse corto $> 1,5$ cm è generalmente classificata come sospetta.⁶

I cosiddetti sintomi B si verificano in circa il 40% dei pazienti:

- Temperatura corporea superiore a 38 °C non spiegata da altre cause
- Sudorazioni notturne (di intensità tale da richiedere il cambio di biancheria intima)
- Perdita di peso di oltre il 10% del peso corporeo negli ultimi 6 mesi non spiegata da altre cause

Possono essere inoltre presenti sintomi generali non specifici, quali astenia, inoltre prurito senza manifestazioni cutanee (prurito sine materia) e dolore ai linfonodi dopo aver bevuto alcolici (il cosiddetto "dolore da alcol", raro ma caratteristico del linfoma di Hodgkin).

Inoltre in casi specifici possono manifestarsi i seguenti sintomi:

- adenopatie mediastiniche possono causare tosse secca costante, dolore retrosternale, dispnea o in casi estremi, provocare una sindrome della vena cava superiore
- il coinvolgimento intra-addominale con, ad esempio, epato- o splenomegalia può portare a gonfiore e/o dolore addominale; pacchetti adenopatici in sede epatica o retroperitoneale possono causare colestasi o idroureteronefrosi.
- l'infiltrazione midollare può causare citopenie
- a seconda del coinvolgimento di altri organi o sedi, possono verificarsi anche sintomi neurologici, disturbi endocrini e algie scheletriche.

Work-up diagnostico

La diagnosi istopatologica dovrebbe basarsi sulla biopsia escissionale di un linfonodo o, se necessario, su una biopsia di un altro organo principalmente colpito.

Se possibile, la biopsia dovrebbe includere un intero linfonodo o materiale tissutale sufficiente, mentre un'aspirazione con ago sottile (citologia) è insufficiente a causa della piccola proporzione tra cellule di Hodgkin o Reed-Sternberg e cellularità totale e della impossibilità a valutare la struttura linfonodale. Qualora non fosse presente una sede linfonodale aggredibile o la sua exeresi chirurgica fosse problematica, la diagnosi può essere fatta su una “core biopsy” con multipli prelievi, eco- o TC-guidata o per via endoscopica, della sede anatomica meglio accessibile e maggiormente coinvolta dalla sospetta patologia linfoproliferativa.

Per una prima diagnosi istologica, la valutazione dovrebbe essere eseguita da parte di un patologo con particolare esperienza nel campo della diagnostica dei linfomi.⁷

La classificazione istologica del linfoma di Hodgkin si basa sulla classificazione della WHO (5° edizione)⁸ o della International Consensus Classification (ICC):⁹

1. Linfoma di Hodgkin classico (cHL): rappresenta circa il 95% dei casi ed è diviso in quattro sottotipi istologici:
 - a) Sclerosi nodulare: 65% dei casi
 - b) Cellularità mista: 25% dei casi
 - c) Ricco in linfociti: 4% dei casi
 - d) Deplezione linfocitaria: 1% dei casi
2. Linfoma di Hodgkin a predominanza linfocitaria nodulare (Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma, NLPHL; sinonimi: paraganuloma nodulare): rappresenta circa il 5% dei casi. Nell'International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms (ICC), il termine linfoma di Hodgkin a predominanza linfocitaria nodulare è stato cambiato in quello di linfoma a cellule B a predominanza linfocitaria nodulare (NLPBL). Al contrario, la classificazione WHO (5° edizione) ha ritenuto che il cambio di terminologia fosse ancora prematuro e ha preferito mantenere il termine di NLPHL.

La classificazione istologica dei 4 sottotipi di LH classico non ha avuto finora implicazioni terapeutiche

Tempistica della stadiazione

Le procedure di stadiazione dovrebbero essere completate rapidamente. Un'attenta pianificazione degli appuntamenti al momento della diagnosi può garantire il rispetto di una tempistica adeguata. Nel complesso, l'obiettivo dovrebbe essere il completamento delle procedure stadiative entro 2-3 settimane.¹⁰

Fase clinica

Anamnesi

L'anamnesi deve riportare i sintomi clinici, in particolare eventuali sintomi B che possono essere presenti. Il performance status dovrebbe essere riportato secondo la classificazione WHO / ECOG. È necessario richiedere informazioni su comorbidità gravi, altre malattie ematologiche maligne (anche in famiglia). È necessaria infine la valutazione della fragilità del paziente anziano utilizzando le scale di valutazione geriatrica più comunemente in uso (ADL, IADL, CIRS).

Esame obiettivo

Un attento esame obiettivo è indispensabile e richiede in particolare la ricerca di adenopatie superficiali, la palpazione della milza e del fegato. Devono essere documentate tutte le sedi classificate come coinvolte dal punto di vista clinico, anche se non vi è conferma istologica.

Diagnostica di laboratorio

Deve includere:

- Emocromo con formula leucocitaria
- Velocità di eritrosedimentazione (VES)
- Chimica clinica (GGT, AST, ALT, bilirubina, creatinina, acido urico, fosfatasi alcalina, LDH)
- Test degli anticorpi HIV1/2, marcatori di epatite B (HbsAg, Ab anti-HBs e anti-HBc) ed epatite C (Ab anti-HCV); in caso di sierologia positiva, è indicata la quantificazione della viremia
- Per tutte le donne in età fertile: test β -HCG

Imaging

Per una stadiazione accurata, possono essere previsti i seguenti esami:

- Rx torace: serve in presenza di coinvolgimento mediastinico per determinare il fattore di rischio "bulky" (in alternativa può essere utilizzata un'immagine TC corrispondente)
- Tomografia computerizzata (TC) con mezzo di contrasto (mdc) del collo, del torace e dell'addome completo: i linfonodi cervicali, ascellari, toracici e addominali di dimensioni superiori a 10 mm nell'asse corto e linfonodi inguinali di dimensioni superiori a 15 mm nell'asse corto sono sospetti per coinvolgimento, soprattutto se sferici, privi di ilo adiposo, con necrosi centrale e/o in numero aumentato. In caso di grave intolleranza/allergia al mezzo di contrasto, può essere valutata una metodica alternativa come ad esempio la risonanza magnetica.
- PET/TC total body: la TC (con o senza mdc) di collo, torace e addome/bacino può essere integrata alla PET come PET/TC.
- La biopsia osteo-midollare è raccomandata solo se il reperto PET/TC non è chiaro. Una meta-analisi (Adams et al.)¹¹ basata su 9 studi è giunta alla conclusione che è possibile ottenere un elevato livello di sensibilità e specificità per quanto riguarda il coinvolgimento del midollo osseo nella stadiazione iniziale usando soltanto la PET/TC. Poiché la probabilità di avere una PET negativa e un coinvolgimento del midollo osseo istologicamente positivo è molto bassa (1,1%), è possibile rinunciare alla biopsia osteomidollare nella stadiazione di routine.
- Organi extranodali: il sospetto di coinvolgimento di un organo extranodale, che non può essere confermato da TC e PET/TC, può essere chiarito con metodiche adeguate (es. ecografia, risonanza magnetica o biopsia). In caso di coinvolgimento osseo delle estremità, le radiografie convenzionali sono utili anche per valutare la stabilità meccanica.
- La ripetizione o duplicazione delle procedure di imaging dovrebbe sempre essere evitata, a meno che non si ottengano ulteriori informazioni dall'aggiunta di un'altra modalità di imaging.

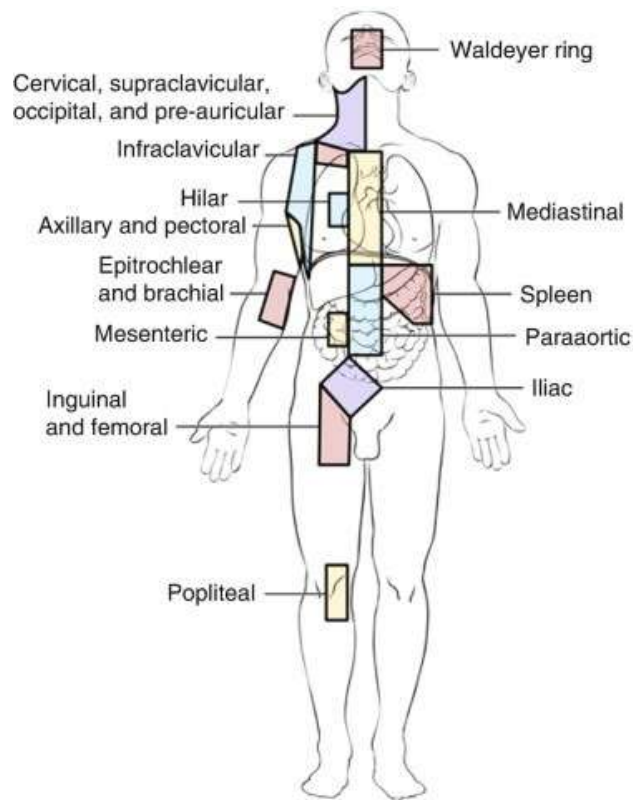
Stadiazione

La stadiazione deve essere eseguita sulla base della classificazione di Lugano (derivata dalla stadiazione di Ann Arbor modificata da Cotswold)^{12,13} tenendo conto di fattori di rischio ben definiti. Al fine di garantire un controllo di qualità della stadiazione iniziale, è incoraggiata la partecipazione in studi clinici.

STADIO	SEDI INTERESSATE
I	Unica regione linfonodale (I) o coinvolgimento limitato di una singola sede extranodale (IE).

II	Due o più regioni linfonodali dallo stesso lato del diaframma (II) o estensione locale extranodale contigua a una o più regioni linfonodali dallo stesso lato del diaframma (IIE).
III	Regioni linfonodali da entrambi i lati del diaframma (III), accompagnate o meno da un'estensione locale extranodale contigua (IIIE).
IV	Coinvolgimento diffuso o disseminato di uno o più organi extranodali, con o senza coinvolgimento linfonodale associato; o coinvolgimento isolato di organi extranodali in assenza di coinvolgimento linfonodale regionale adiacente, ma in concomitanza con malattia in siti distanti. Qualsiasi coinvolgimento del fegato o del midollo osseo, o coinvolgimento nodulare del/i polmone/i.

B	Temperatura corporea superiore a 38 °C non spiegata da altre cause Sudorazioni notturne (di intensità tale da richiedere il cambio di biancheria intima) Perdita di peso di oltre il 10% del peso corporeo negli ultimi 6 mesi non spiegata da altre cause
A	Assenza di tutte le condizioni B
E	Coinvolgimento extranodale: qualsiasi diffusione del tumore oltre gli organi del sistema linfatico. Il sistema linfatico comprende: i linfonodi, la milza, il timo, l'anello di Waldeyer, l'appendice cecale e le placche di Peyer.
Bulky	singola massa delle dimensioni ≥ 10 cm nel diametro maggiore o massa mediastinica $> 1/3$ del diametro trasverso del torace misurato con radiografia o TAC del torace a livello di D5-D6



Lymph nodes above the diaphragm

1. Waldeyer's ring
2. Cervical, supraclavicular, occipital, and pre-auricular
3. Infraclavicular
4. Axillary and pectoral
5. Mediastinal
6. Hilar
7. Epitrochlear and brachial

Lymph nodes below the diaphragm

8. Spleen
9. Mesenteric
10. Paraaortic
11. Iliac
12. Inguinal and femoral
13. Popliteal

Figura 1: Suddivisione delle regioni linfonodali secondo la stadiazione di Ann Arbor

Tabella 1: Raggruppamento delle regioni linfonodali secondo la stadiazione di Ann Arbor, GHSG ed EORTC

Definitions of Lymph Node Regions*

		Ann Arbor	EORTC	GHSG
Supradiaphragmatic Nodal Regions	R Cervical/SCL			
	R ICL/Subpectoral			
	R Axilla			
	L Cervical/SCL			
	L ICL/Subpectoral			
	L Axilla			
	Mediastinum			
	R Hilum			
	L Hilum			
Infradiaphragmatic Nodal Regions	Celiac/Spleen hilar			
	Paraortic			
	Mesenteric			
	R Iliac			
	L Iliac			
	R Inguinal/Femoral			
	L Inguinal/Femoral			

*Note that the EORTC includes the infraclavicular/subpectoral area with the axilla while the GHSG includes it with the cervical. Both EORTC and GHSG combine the mediastinum and bilateral hila as a single region.

Suddivisione in gruppi prognostici

Alla base dell'utilizzo di terapie adattate al rischio si trova la definizione di gruppi di pazienti a prognosi diversa. Per molti anni la definizione del rischio si è basata sull'utilizzo dello stadio di malattia e di altri fattori che hanno consentito di organizzare la scelta terapeutica su tre gruppi come mostrato in tabella: pazienti con malattia limitata favorevole, pazienti con malattia limitata sfavorevole e pazienti con malattia avanzata.

	GHSB	EORTC
FATTORI DI RISCHIO	a) bulky mediastino b) Malattia extranodale c) VES ≥ 50 senza sintomi B o ≥ 30 con sintomi B d) ≥ 3 sedi linfonodali	a) bulky mediastino b) età ≥ 50 anni c) VES ≥ 50 senza sintomi B o ≥ 30 con sintomi B d) ≥ 4 sedi linfonodali

STADIAZIONE	GHSB	EORTC
INIZIALI FAVOREVOLI	STADIO I-II senza fattori di rischio	STADIO I-II (sopradiafram.) senza fattori di rischio
INIZIALI SFAVOREVOLI	STADIO I o IIA con ≥ 1 fattore di rischio STADIO IIB con c) o d) ma senza a) e b)	STADIO I-II (sopradiaframmatico) con ≥ 1 fattore di rischio
AVANZATI	STADIO III o IV Stadio IIB se con a) e/o b)	STADIO III o IV

Altri modelli prognostici sono stati sviluppati per i casi in stadio avanzato ma ad oggi hanno trovato poco riscontro nella pratica clinica; il più utilizzato è l'International prognostic score" proposto dal gruppo tedesco e basato sulla valutazione di 7 semplici parametri clinici:¹⁴

- Livelli di albumina sierica < 4 g/dL;
- Livelli di emoglobina $< 10,5$ g/dL;

- Sesso maschile;
- Et  ≥ 45 anni;
- Malattia in stadio IV;
- Leucocitosi (conta dei leucociti $\geq 15.000/\text{mm}^3$;
- Linfocitopenia (linfociti $< 600/\text{mm}^3$ o $< 8\%$ dei leucociti, o entrambi).

Pi  recentemente grazie all'utilizzo della FDG-PET e alla dimostrazione del ruolo prognostico della risposta metabolica precoce al concetto di terapia adattata al rischio si   aggiunto quello di terapia adattata alla risposta.

Procedure per la valutazione del rischio di tossicit  prima dell'inizio della terapia

Prima di iniziare la terapia devono essere effettuati i seguenti esami, sia per valutare l'idoneit  del paziente al trattamento, sia per documentare la situazione iniziale in modo da poter poi valutare successivamente un'eventuale tossicit  correlata alla terapia:

- Elettrocardiogramma (ECG) ed ecocardiogramma-colordoppler a riposo
- Test di funzionalit  polmonare (spirometria e test di diffusione alveolo-capillare del CO)
- Funzionalit  tiroidea: TSH riflesso basale con dosaggio di FT3 e FT4 in caso di anormalit  di TSH

Se i test di funzionalit  cardiaca e polmonare evidenziano una controindicazione per l'impiego di antracicline convenzionali e/o bleomicina, tali farmaci dovranno essere evitati o sostituiti da farmaci alternativi permissivi per tali alterazioni.

Per quanto riguarda la funzionalit  gonadica, devono essere effettuati i seguenti esami:

- Donne: anamnesi mestruale, FSH, estradiolo, ormone antimulleriano, ecografia pelvica transvaginale con conta dei follicoli antrali se interessata a futura prole
- Uomini: spermioγραμμα (se pianificazione familiare incompleta)

Inoltre, se la pianificazione familiare non   stata completata nei pazienti desiderosi di futura prole   consigliata una consulenza per valutare le misure di preservazione della fertilit  pi  opportune.

Preservazione della fertilità

Per i pazienti giovani, il rischio di infertilità gioca un ruolo importante quando la pianificazione familiare non è ancora completa. Al momento della diagnosi iniziale, le informazioni sul rischio di infertilità indotta dalla terapia e sulle possibilità di preservazione della fertilità dovrebbero essere una parte essenziale della discussione tra medico e paziente, in modo da avviare in una fase precoce le procedure per la preservazione della fertilità. I pazienti dovrebbero essere indirizzati in centri specializzati per la preservazione della fertilità.

Una recente revisione sistematica (Viviani et al. 2021) ha riassunto le evidenze sugli effetti sulla fertilità dei trattamenti chemioterapici usati per il LH in termini di ripresa del ciclo, incidenza di amenorrea, gravidanze e misurazione di FSH, LH e AMH e incidenza di azoospermia.¹⁵

Behringer et al. hanno valutato la funzionalità gonadica in pazienti arruolati negli studi HD13-HD15 per almeno un anno dopo la fine del trattamento per LH: La ripresa del ciclo mestruale è stata riportata in più del 90% delle pazienti di sesso femminile trattate con ABVD, mentre in quelle trattate con eBEACOPP essa avveniva nell'82% delle pazienti con meno di 30 anni ma solo nel 45% di quelle con più di 30 anni.¹⁶

La somministrazione di analoghi del GnRH durante la terapia è oggetto di discussioni controverse. Non esistono validi studi randomizzati che dimostrino in modo affidabile l'effetto protettivo sull'ovaio di tale terapia in pazienti con linfoma di Hodgkin. Una revisione sistematica con metanalisi Cochrane sull'uso di analoghi del GnRH per la preservazione della fertilità nelle donne con cancro, ha concluso che gli analoghi del GnRH sono un'opzione nelle donne in età riproduttiva prima della chemioterapia, favorendo il mantenimento o il recupero del ciclo mestruale dopo il trattamento, Tuttavia, ciò non si è riflesso sulla fertilità, non essendo stata osservata alcuna differenza in termini di tassi di gravidanza (dati di 7 studi con 703 partecipanti, RR = 1.59, IC 95%: da 0.93 a 2.70).¹⁷

Procedure di preservazione della fertilità femminile

Negli ultimi anni sono stati fatti grandi progressi nel campo della crioconservazione degli ovociti maturi e del tessuto ovarico. Quale di queste tecniche può essere raccomandata a un giovane paziente Hodgkin prima della terapia dipende da vari fattori: stadio e intensità della terapia associata, età, condizioni cliniche del paziente e il tempo disponibile prima di iniziare la terapia. I due metodi possono anche essere usati in combinazione.¹⁸ La procedura di prelievo e crioconservazione

degli ovociti maturi richiede un periodo di stimolazione di circa due settimane, mentre la procedura di prelievo e crioconservazione del tessuto ovarico non richiede alcuna stimolazione. Essa è quindi una valida alternativa da considerare soprattutto quando non c'è tempo per la stimolazione ovarica. Il ritardo per l'avvio del trattamento antineoplastico è ridotto con questo metodo, ma è necessaria una laparoscopia per raccogliere il tessuto. Il tessuto ovarico viene prelevato da un'ovaia, processato immediatamente e congelato. Se si desidera avere figli dopo la terapia e la funzione ovarica non recupera sufficientemente, il tessuto può essere trapiantato ortotopicamente (nella regione dell'ovaio) mediante un secondo intervento laparoscopico, o eterotopicamente (altre sedi, ad es. sottocutanea). Finora sono stati segnalati un totale di 24 nati vivi, tutti dopo trapianto ortotopico.¹⁹ È emersa la preoccupazione che il tessuto ovarico possa contenere cellule tumorali che, una volta reimpiantate, possano causare recidive nelle pazienti, sebbene non sia stato ancora riportato alcun reimpianto di cellule tumorali nei pazienti con linfoma di Hodgkin. Tuttavia, se esiste il rischio che il tessuto ovarico possa contenere cellule maligne, deve essere esaminato attentamente per verificare la presenza di malattia.²⁰

Procedure di preservazione della fertilità maschile

Deve essere sottolineato che la qualità dello sperma in una quota dei pazienti maschi adulti con LH è significativamente ridotta rispetto ai controlli sani anche prima di avviare il trattamento.²¹ Il meccanismo alla base di tale disfunzione è ancora ignoto. Harel et al. hanno identificato anomalie dello sperma in una percentuale fino all'80% dei pazienti con HL; dopo ABVD, la percentuale di azoospermia variava tra lo 0 e l'8%, mentre con eBEACOPP si osservava tra il 90 e il 100% dei casi.²²

La crioconservazione dello sperma è una procedura standard nel trattamento dei pazienti oncologici e dovrebbe pertanto essere offerta a tutti gli uomini prima di iniziare la terapia.²³

La crioconservazione deve essere tentata anche prima della terapia con ABVD, poiché in caso di recidiva precoce la qualità e la quantità dello sperma potrebbero non essere ancora adeguate e la funzionalità gonadica potrebbe essere nuovamente minacciata dalla terapia della recidiva. La crioconservazione dovrebbe essere effettuata indipendentemente dalla concentrazione di spermatozoi ottenuta, poiché anche una modica quantità è sufficiente per l'iniezione intracitoplasmatica di spermatozoi (ICSI).²³ Nei pazienti con LH, una riduzione della fertilità correlata al tumore può essere già presente prima della terapia.²⁴ Se è presente un'azoospermia prima di iniziare terapia, si può tentare di estrarre

lo sperma dal tessuto testicolare attraverso la biopsia testicolare (TESE) o la biopsia di singoli tubuli seminiferi e la successiva estrazione e crioconservazione degli spermatozoi mediante la procedura microchirurgica di microTESE (microsurgical testicular sperm extraction).²⁵ Anche se l'azoospermia persiste dopo la terapia, esiste la possibilità di estrazione di spermatozoi testicolari.²⁶

Misure contraccettive

I farmaci usati per curare il linfoma di Hodgkin possono avere effetti dannosi sullo sviluppo del feto. Le donne e gli uomini in età fertile devono utilizzare metodi contraccettivi altamente efficaci per prevenire la gravidanza per tutta la durata del trattamento. Poiché vomito e diarrea possono essere effetti collaterali frequenti del trattamento chemioterapico, i contraccettivi orali da soli (ad es. contraccettivi orali contenenti estrogeni e progestinici) non sono sufficienti per prevenire in modo affidabile la gravidanza. Durante la terapia deve quindi essere utilizzata una doppia contraccezione (ad es. contraccezione orale da parte della donna e uso del preservativo da parte dell'uomo). Dopo la terapia, le misure contraccettive possono essere utilizzate singolarmente o in combinazione a seconda dei desideri del paziente. Alcuni studi sono stati in grado di dimostrare che finora non vi è alcun aumento del rischio di malformazioni per i figli di genitori che sono stati precedentemente trattati per tumori.^{27,28, 29, 30} Tuttavia eventuali effetti negativi su gravidanze intraprese subito dopo la terapia non possono essere valutati con precisione e pertanto non possono essere esclusi. Sia per i maschi che per le femmine è raccomandato attendere 12 mesi dal termine del trattamento prima di intraprendere tentativi di concepimento, al fine di ridurre le complicate di un'eventuale gravidanza.

Algoritmo decisionale

Sono disponibili delle recenti linee guida della Società Europea di Oncologia Medica (European Society for Medical Oncology)³¹ che riportano degli algoritmi decisionali per la preservazione della fertilità nei pazienti adulti oncologici. La classificazione del rischio riportata in questo documento identifica le donne con più di 30 anni sottoposte a 6-8 cicli di eBEACOPP come ad alto rischio di amenorrea (> 80%), le donne con meno di 30 anni sottoposte a 6-8 cicli di eBEACOPP a rischio intermedio (20-80%), mentre un basso rischio di amenorrea (< 20%) è predetto per le donne trattate con 2 cicli eBEACOPP o con ABVD.

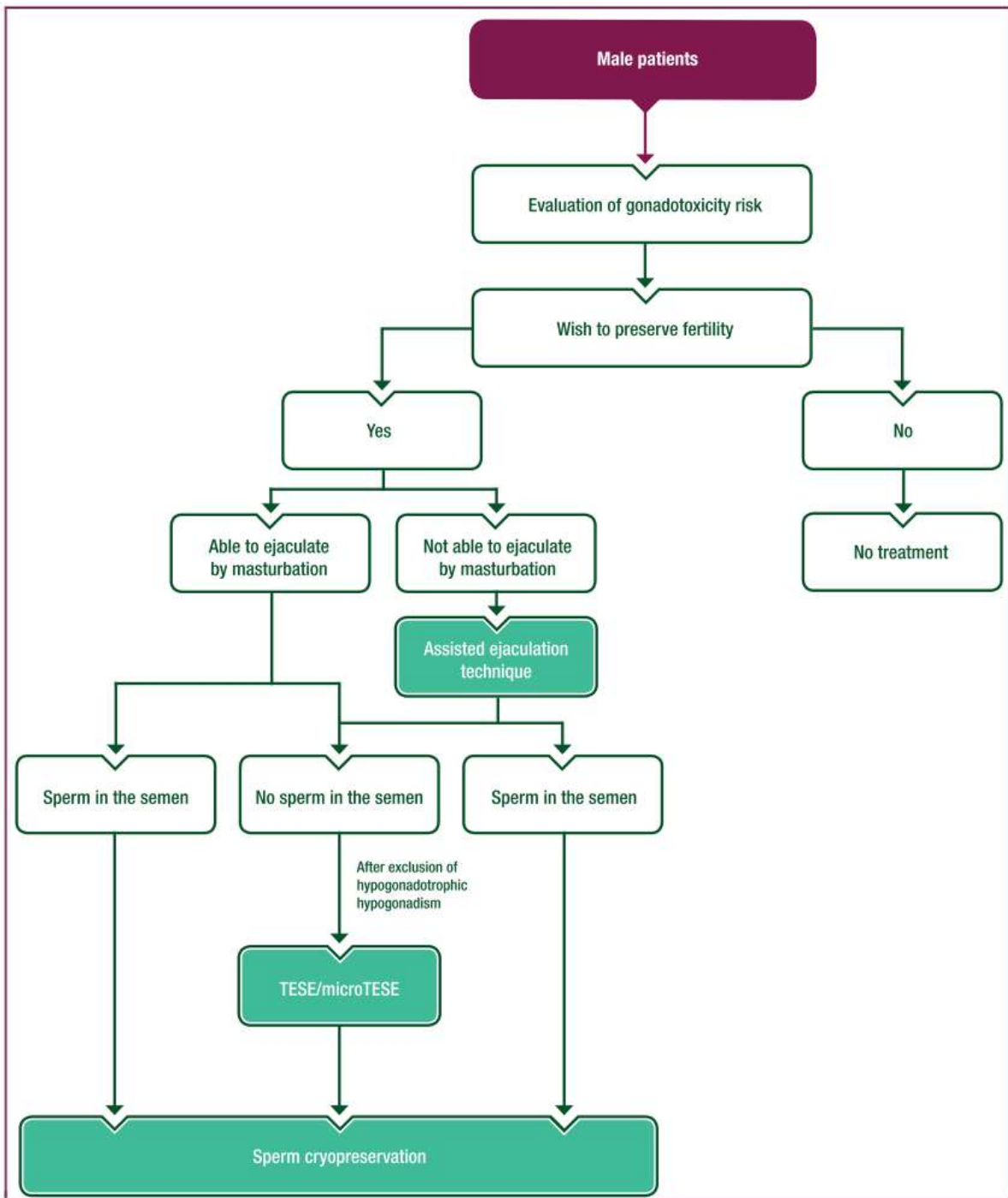


Figure 1. Management flowchart for fertility preservation in male patients.
microTESE, microsurgical testicular sperm extraction; TESE, testicular sperm extraction.

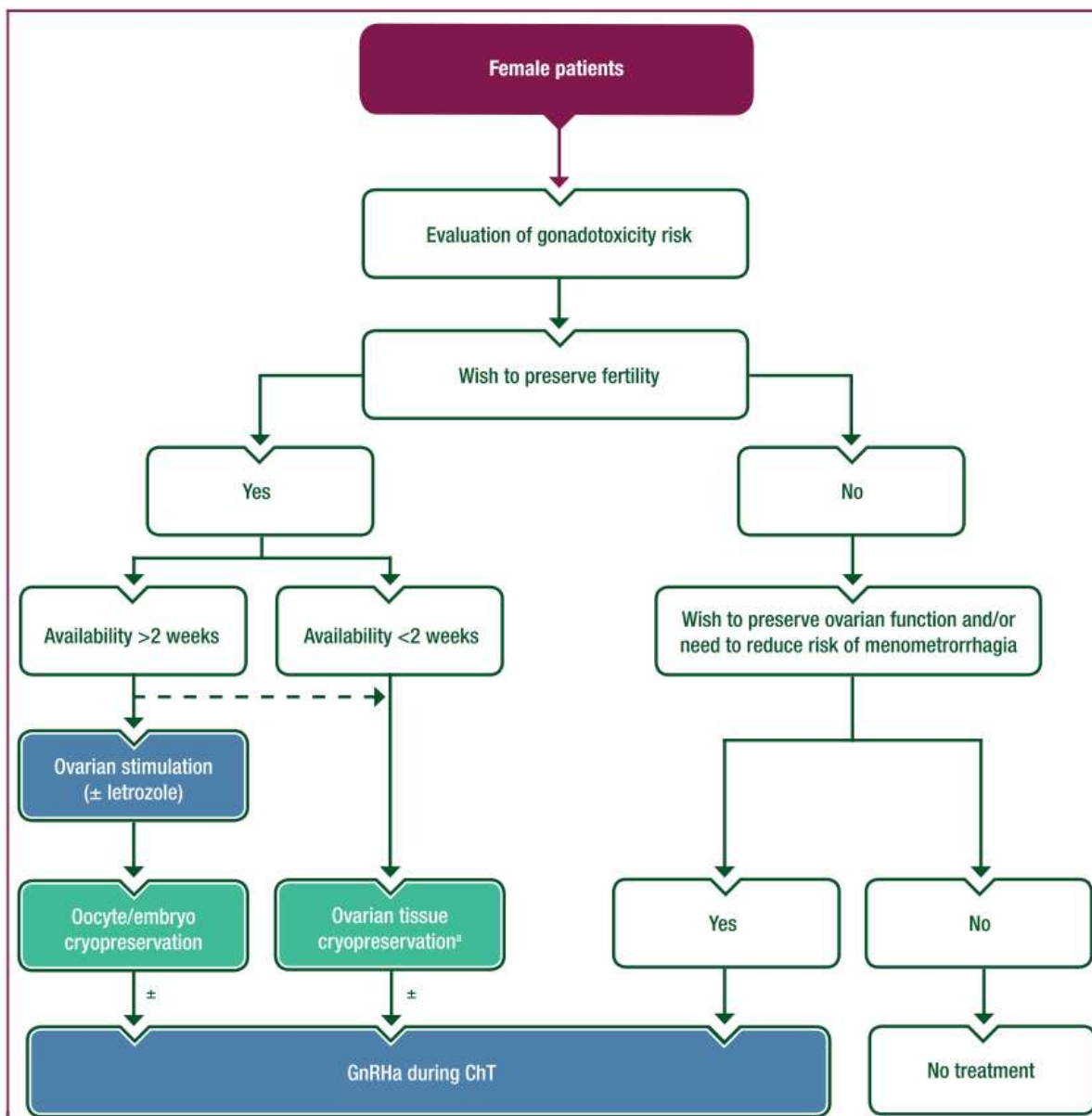


Figure 2. Management flowchart for ovarian function and/or fertility preservation in female patients.

ChT, chemotherapy; GnRHa, gonadotropin-releasing hormone agonist.

*To be offered preferably in women ≤36 years of age and to be considered with particular caution in cases of acute leukaemia, or any solid tumour or haematological disease with pelvic involvement.

Raccomandazioni

INDICAZIONE DI BUONA PRATICA CLINICA

Rivalutazione precoce con PET

In pazienti con Linfoma di Hodgkin, il panel raccomanda di eseguire una rivalutazione PET precoce dopo 2 cicli di terapia per ottimizzare il trattamento successivo, nel caso si decida di adottare una strategia PET-guidata, e/o per ottenere una migliore definizione prognostica.

Considerazioni per l'interpretazione del Deauville Score 4-5 alla PET eseguita dopo 2 cicli ABVD

All'interno della categoria con DS=4 rientrano situazioni estremamente eterogenee: alcune caratteristiche delle ipercaptazioni PET possono influenzare la scelta terapeutica successiva. Se infatti la interim PET è solo focalmente positiva e il LH presenta limitati fattori di rischio, potrebbe essere opportuno continuare con il programma terapeutico previsto e ripetere la PET al termine dello stesso. Se la PET rimane positiva è raccomandata una biopsia e/o l'intensificazione del trattamento. Se la PET post-chemioterapia è solo focalmente positiva, può essere presa in considerazione una RT di consolidamento, soprattutto se non è fattibile una biopsia. Una PET positiva con DS=5 richiede un approfondimento biotico per guidare la successiva terapia. Se la biopsia non è fattibile, è raccomandata un'intensificazione del trattamento.³²

Terapia degli stadi iniziali

QUESITO 1

Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio iniziale favorevole, con PET negativa dopo 2 cicli ABVD, è preferibile nessuna radioterapia o un consolidamento con radioterapia?

RACCOMANDAZIONE 1: stadi iniziali favorevoli con PET negativa dopo 2 ABVD

Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio iniziale favorevole, con PET negativa dopo 2 cicli ABVD, il panel raccomanda un consolidamento con radioterapia (*raccomandazione forte basata su un'alta certezza delle evidenze*)

NOTE: si raccomanda un consolidamento radioterapico "involved site" con una dose tra 20 e 30 Gy e frazionamento convenzionale

SINTESI DELL'EVIDENZA

Lo studio EORTC/FIL/LYSA H10F ha arruolato 754 pazienti con HL in stadio iniziale favorevole (7 dropout, 562 prima dell'emendamento di safety), dei quali 465 (82.7%) sono risultati negativi alla PET (DS 1-2) dopo 2 ABVD e randomizzati a 1 ulteriore ciclo ABVD + INRT o 2 cicli ABVD. Lo studio HD16 ha arruolato 1150 pazienti, di cui 1007 con PET2 centralizzata, dei quali 667(66.2%) con PET negativa (DS 1-2). 628 pazienti sono stati randomizzati a nessun trattamento o radioterapia IF 20 Gy. La metanalisi della PFS nei 2 studi ha mostrato un notevole aumento del rischio di eventi (ricidiva, progressione o morte da qualsiasi causa) con l'omissione del trattamento radioterapico (HR 2.64; 95%CI 1.60 – 4.36). La sopravvivenza globale tuttavia è risultata eccellente e non significativamente diversa nei 2 bracci in entrambi gli studi.

Pur se escluso dalla metanalisi per indirectness (tecniche radioterapiche obsolete), sono stati considerati anche i risultati dello studio NCIC-ECOG che ha randomizzato 405 pazienti con LH stadio iniziale a trattamento con ABVD per 4-6 cicli o a trattamento radioterapico esclusivo con STNI (sub-total nodal irradiation) per i pazienti con rischio favorevole o preceduto da 2 cicli ABVD per i pazienti con rischio sfavorevole: ad un follow-up di 12 anni, l'OS del braccio sola chemioterapia era del 94% vs 87% del gruppo con STNI (HR 0.50; 95%CI: 0.25 – 0.99; p=0.04); la FFTF (freedom from treatment failure) era 87% vs 92% (HR 1.91; 95%CI: 0.99 – 3.69; p=0.05); nel braccio dei pazienti trattati con sola chemioterapia si erano verificate 6 morti per HL o complicanze precoci del trattamento e 6 per altre cause, mentre nel braccio STNI 4 morti per LH o complicanze precoci e 20 per altre cause (10 secondi tumori).

Sono riportati descrittivamente anche i risultati dello studio CALGB50604, uno studio USA prospettico di fase II a singolo braccio in cui 164 pazienti con HL in stadio iniziale (149 inclusi nell'analisi finale) sono stati valutati con PET dopo 2 cicli ABVD e sottoposti, in caso di negatività (DS 1-3), a ulteriori 2 cicli ABVD o, in caso di positività (DS 4-5) a 2 cicli escBEACOPP seguiti da IFRT 30.6 Gy. Per i 135 pazienti PET2- (91%), la PFS a 3 anni era del 91%. Con un follow-up mediano di 3.8 anni, non si sono registrate morti nel gruppo dei pazienti PET2-. Di questo studio non stati riportati dati relativi a secondi tumori, eventi cardiovascolari, fertilità. L'interpretazione dei risultati di tale studio è inoltre limitata dall'assenza di un controllo e di stratificazione dei pazienti per fattore di rischio.

Relativamente agli effetti indesiderabili, nei 2 RCT considerati, non sono state rilevate differenze per quanto riguarda l'incidenza di seconde neoplasie o eventi avversi cardiovascolari con follow-up adeguati.

[Evidence profile e tabella EtD QUESITO 1](#)

GIUSTIFICAZIONE

Il panel ha optato per una raccomandazione forte contro l'intervento (omissione della RT): infatti gli studi analizzati hanno evidenziato una PFS significativamente peggiore nei bracci in cui si ometteva un consolidamento con radioterapia, principalmente per un aumento delle recidive nella sede di malattia; con le tecniche di radioterapia più attuali (ISRT o INRT) non sono stati evidenziati effetti avversi a lungo termine (secondi tumori o eventi cardiovascolari) riconducibili alla radioterapia. Considerando che i 2 RCT hanno utilizzato una soglia per la negatività della PET-2 (equivalente a un $DS \leq 2$) più conservativa rispetto a quella ritenuta convenzionale attualmente ($DS \leq 3$), è possibile che l'effetto dell'omissione della radioterapia sull'aumento del rischio di ricaduta sia ancora più accentuato. Questa raccomandazione esclude i pazienti con potenziali controindicazioni relative alla radioterapia, in cui è opportuno un trattamento personalizzato.

INDICAZIONE DI BUONA PRATICA CLINICA

Terapia degli stadi iniziali favorevoli quando è in uso la classificazione GHSG

Nei pazienti con LH in stadio localizzato favorevole secondo i criteri GHSG dovrebbe essere somministrato un programma ridotto di 2 cicli di chemioterapia ABVD seguiti da radioterapia a dosaggio ridotto di 20Gy invece di un trattamento convenzionale con più cicli ABVD seguiti da una radioterapia con dosi maggiori.

Nelle forme favorevoli (secondo i criteri del GHSG), uno studio randomizzato del gruppo tedesco su 1370 pazienti ha confrontato il trattamento che prevedeva la somministrazione di 4 cicli di ABVD associato a 30 Gy o 20 Gy di IFRT rispetto alla sola somministrazione di 2 cicli di ABVD seguiti sempre da 30 Gy o 20 Gy di radioterapia.³³ L'analisi a lungo termine dei risultati dello studio (mediana di follow up 79-91 mesi) non ha mostrato differenze significative fra 4 o 2 cicli di ABVD o nelle dosi di radioterapie erogate si in termini di sopravvivenza globale a 5 anni (97%vs 96%,) che in TTF (93%vs 91%) e PFS. Il vantaggio tuttavia veniva misurato in una riduzione di eventi legati alle tossicità tardive dei trattamenti.

Va sottolineato che lo studio escludeva tutti i pazienti con malattia a più alto rischio, rendendo ineleggibili per la randomizzazione i casi che presentavano un coinvolgimento di più di 3 siti nodali, malattia extranodale, bulky o la presenza di sintomi B.

QUESITO 2

Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio precoce sfavorevole, con PET negativa dopo 2 cicli ABVD, è preferibile un trattamento con ulteriori 2 cicli ABVD seguiti da radioterapia o con ulteriori 4 cicli ABVD senza radioterapia?

RACCOMANDAZIONE 2: stadi iniziali sfavorevoli con PET negativa dopo 2 ABVD

Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio precoce sfavorevole, con PET negativa dopo 2 cicli ABVD, il panel suggerisce un trattamento con ulteriori 2 cicli ABVD seguiti da radioterapia rispetto ad altri 4 cicli ABVD senza radioterapia (*raccomandazione condizionata basata su una certezza delle evidenze moderata*).

NOTE: si raccomanda un consolidamento radioterapico “involved site” con una dose di 30 Gy e frazionamento convenzionale

SINTESI DELL'EVIDENZA

Nello studio EORTC/FIL/LYSA è presente un confronto randomizzato nel gruppo dei pazienti con LH in stadio iniziale sfavorevole tra una terapia standard con 4 cicli ABVD seguita da radioterapia e una terapia sperimentale in cui i pazienti venivano sottoposti a interim PET dopo i primi 2 cicli ABVD: in caso di risposta metabolica proseguivano il trattamento con 4 ABVD (totale di 6 ABVD) senza radioterapia, mentre in caso di persistenza di malattia intensificavano con 2 cicli di BEACOPP seguiti da INRT. Nel braccio standard dello studio EORTC/FIL/LYSA H10U (ABVD+RT) sono stati inclusi 251 pazienti; nel gruppo sperimentale PET-guidato, 268 pazienti. Un totale di 23 eventi (braccio standard, sette eventi contro braccio sperimentale, 16 eventi). L'HR per PFS stimato era 2,42 (CI95% 80,4%, da 1,35 a 4.36). I tassi di PFS a 1 anno erano del 97,3% e del 94,7% nel braccio standard e sperimentale, rispettivamente. Poiché l'analisi di futilità ad interim è risultata statisticamente significativa per la PFS in entrambi i gruppi PET-negativi (stadi precoci favorevoli e sfavorevoli), il comitato indipendente di monitoraggio dei dati (IDMC) ha raccomandato di continuare a trattare tutti i pazienti nel braccio sperimentale PET-negativo come nel braccio standard (con ABVD + INRT).

Nello studio RAPID, 476/571 pazienti sono risultati negativi alla PET dopo 3 cicli ABVD: i pazienti randomizzati a IFRT 30 Gy hanno avuto una PFS a 3 anni (ITT) del 94.6% (CI95%: 91.5 – 97.7%) rispetto al 90.8% (CI95%: 86.9 – 94.8%) di quelli randomizzati a nessun ulteriore trattamento (HR 1.57; CI95% 0.84 – 2.97; p=0.16). Nell'analisi per-protocol (18 pazienti assegnati al gruppo RT non hanno eseguito RT, mentre 2 pazienti del gruppo NFT hanno ricevuto RT), la PFS del braccio RT era significativamente migliore del braccio NFT (HR 2.36; CI95% 1.13 – 4.95; p=0.02).

Per quanto riguarda gli effetti indesiderati, non sono emerse delle differenze significative relativamente alla frequenza di seconde neoplasie tra i 2 bracci dello studio EORTC/LYSA/FIL H10U. Relativamente alla cardiotossicità, è stata recentemente riportata

un'analisi basata sui dati dello studio RAPID che ha stimato l'eccesso di rischio cardiovascolare nei successivi 30 anni dei pazienti con LH in stadio iniziale sottoposti a IFRT: l'eccesso di mortalità cardiovascolare era dello 0.56%, l'eccesso di incidenza di malattie cardiovascolari del 6.2% e l'eccesso di mortalità per malattie solo cardiache dello 0.42% (0.79% se coinvolgimento mediastinico).

Sono stati inoltre considerati dati indiretti: l'associazione tra trattamento radioterapico e secondi tumori nel LH, in particolare con il tumore della mammella, è stata estensivamente indagata, di seguito si riportano alcuni risultati significativi:

- il rischio di tumore mammario è drasticamente aumentato nelle donne giovani che hanno ricevuto una radioterapia a mantellina (incidenza cumulativa fino a 48% in chi ha ricevuto ≥ 40 Gy a 14 anni di età). Non è chiaro quanto le moderne tecniche di radioterapia, che hanno ridotto le dosi e le aree di irradiazione, abbiano ridotto il rischio di seconde neoplasie: in un grande studio olandese il rischio di secondi tumori e di tumore mammario non sembrava ridursi nel periodo più recente analizzato (1989-2000) rispetto a quello più remoto (1965-1988). Tuttavia, è noto che esiste una relazione dose-risposta tra il volume e la dose di irradiazione e il rischio di tumore mammario; inoltre, una riduzione della durata di un'adeguata funzione ovarica dopo la radioterapia si associa a una significativa riduzione del tumore mammario.

[Evidence profile e tabella EtD QUESITO 2](#)

GIUSTIFICAZIONE

Il panel ha optato per una raccomandazione condizionale a favore del controllo (consolidamento con radioterapia): infatti, considerato il rischio di mortalità basale legato alla malattia nei pazienti con LH in stadio iniziale sfavorevole, l'efficacia del trattamento RT nel prevenire le ricadute e migliorare il controllo di malattia nella maggior parte dei pazienti è stata ritenuta prioritaria rispetto agli effetti indesiderati della RT, che appaiono di modesta entità nella maggior parte dei pazienti. Tuttavia, per il sottogruppo di pazienti in cui gli effetti indesiderati della radioterapia potrebbero risultare significativi (ad es. donne giovani <30 anni candidate a RT che coinvolga il tessuto mammario), il bilancio degli effetti potrebbe essere a favore di un trattamento solo chemioterapico (6 cicli in tutto), previa adeguata e corretta discussione con il singolo paziente.

QUESITO 3

Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio iniziale favorevole, con PET positiva dopo 2 cicli ABVD, è preferibile un trattamento con 2 cicli BEACOPP escalated seguiti da radioterapia o 1 ciclo ABVD seguito da radioterapia?

RACCOMANDAZIONE 3: stadi iniziali favorevoli con PET positiva dopo 2 ABVD

Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio precoce favorevole, con PET positiva dopo 2 cicli ABVD, il panel suggerisce il trattamento con 1 ciclo ABVD seguito da radioterapia o con 2 cicli BEACOPP escalated seguiti da radioterapia (*raccomandazione condizionata basata su una moderata certezza delle evidenze*).

NOTE: il consolidamento radioterapico raccomandato è di tipo “involved site” con una dose di 30 Gy e frazionamento convenzionale.

QUESITO 4

Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio precoce sfavorevole, con PET positiva dopo 2 cicli ABVD, è preferibile un trattamento con 2 cicli BEACOPP escalated seguiti da radioterapia o 2 cicli ABVD seguiti da radioterapia?

RACCOMANDAZIONE 4: stadi iniziali sfavorevoli con PET positiva dopo 2 ABVD

Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio precoce sfavorevole, con PET positiva dopo 2 cicli ABVD, il panel suggerisce il trattamento con 2 cicli ABVD seguiti da radioterapia o con 2 cicli BEACOPP escalated seguiti da radioterapia (*raccomandazione condizionata basata su una moderata certezza delle evidenze*).

NOTE: il consolidamento radioterapico raccomandato è di tipo “involved site” con una dose di 30 Gy e frazionamento convenzionale.

SINTESI DELL'EVIDENZA

Poiché è presente un unico studio di riferimento per entrambi i quesiti che non riporta dati separati per il rischio favorevole o sfavorevole, la sintesi delle evidenze è riportata insieme per i 2 quesiti. Quando differenti per i 2 gruppi considerati, le relative prove di evidenza o le considerazioni aggiuntive sono state esplicitate. L'interpretazione dei risultati dello studio H10 ai quesiti proposti deve considerare la diversa soglia di positività della PET-2 utilizzata nello studio (equivalente a DS 1-2) rispetto a quella attualmente impiegata (DS 1-3).

Il quesito dell'intensificazione del trattamento con escBEACOPP per i pazienti in stadio localizzato con interim PET positiva dopo i primi due cicli ABVD è stato affrontato dallo studio randomizzato H10 condotto da EORTC/FIL/LYSA. Il disegno dello studio prevedeva un confronto randomizzato tra due strategie terapeutiche alternative: una terapia standard con 3-4 cicli ABVD seguiti da

INRT è una terapia sperimentale in cui i pazienti venivano sottoposti a interim PET dopo i primi 2 cicli ABVD: in caso di risposta metabolica completa (DS 1-2), proseguivano il trattamento combinato con ABVD + INRT (nei pazienti con fattori di rischio la RT era stata omessa nel protocollo iniziale ma era stata reinserita dopo un emendamento di sicurezza), mentre in caso di persistenza di malattia (DS $\geq$ 3) intensificavano con 2 cicli di escBEACOPP seguiti da INRT. Lo studio EORTC/FIL/LYSA H10 ha arruolato 1950 pazienti in stadio iniziale, di cui 361 (18.5%) sono risultati positivi alla interim PET (97 con rischio favorevole: PET2+ 13.0%; 264 con rischio sfavorevole: PET2+ 22.4%). Per questo gruppo di pazienti la PFS a 5 anni è risultata pari al 77,4% per i casi trattati con ABVD + INRT, inferiore rispetto al 90,6% osservato per i pazienti trattati con escBEACOPP + INRT (p=0.002); tuttavia, nell'aggiornamento dello studio con follow-up a 10 anni (pazienti valutabili per follow-up a lungo termine: 1419 di 1950 iniziali), la differenza di PFS si assottigliava tra il gruppo trattato con BEACOPP (85.1%) e con ABVD (79.2%), non risultando più significativa (HR 0.67; CI95%: 0.37 – 1.20, p=0.18). La OS non è risultata significativamente diversa tra i 2 bracci (al follow-up di 10 anni 90.4% per il gruppo ABVD e 92.0% per il gruppo BEACOPP; HR 0.92, CI95%: 0.43 – 1.97).

Lo studio HD16, che ha arruolato solo pazienti in stadio iniziale senza fattori di rischio secondo i criteri GHSG, nel braccio sperimentale ha riportato solo dei dati relativi al trattamento con ABVD x 2 seguito da radioterapia 20 Gy nei pazienti PET2+ (DS 3-5). Lo studio HD16 ha arruolato 1150 pazienti con HL in stadio iniziale a rischio favorevole secondo i criteri GHSG, di cui 1007 con PET2 centralizzata, dei quali 340 (33.8%) con PET positiva (DS $\geq$ 3), tutti avviati a consolidamento con radioterapia IF 20 Gy: in questo gruppo, dopo un follow-up mediano di 64 mesi la PFS a 5 anni è risultata pari a 90.3% (95%CI: 86.9 – 93.6%), di poco inferiore ai pazienti con PET2 negativa (DS 1-2) sottoposti allo stesso trattamento di consolidamento con radioterapia IF 20 Gy (94.0%; 95%CI: 91.4 – 96.6%; p=0.012); la OS a 5 anni non era significativamente diversa tra i PET2+ e PET2- (98.6%, 95%CI: 97.2 – 100% e 98.4%, 95%CI 97.1 – 99.8%, rispettivamente, p=0.43). Utilizzando come soglia di positività DS $\geq$ 4, la differenza di PFS a 5 anni era più marcata tra PET2- (94.0%; 95%CI 91.9 – 96.0%) e PET+ (83.6%; 95%CI: 76.6 – 90.6%; p<0.0001).

[Evidence profile e tabella EtD QUESITO 3 e QUESITO 4](#)

GIUSTIFICAZIONE – STADI INIZIALI FAVOREVOLI

Il panel ha optato per una raccomandazione condizionata a favore sia del controllo (1 ciclo ABVD seguito da radioterapia) che dell'intervento (intensificazione con escBEACOPP seguita da radioterapia). Tale raccomandazione si applica, come dettagliato nella nota “Considerazioni per l'interpretazione del Deauville Score 4-5 dopo 2 cicli ABVD”, nei casi di focale positività alla PET-2 con DS=4. Inoltre, le conclusioni sono limitate dal fatto che esiste un unico studio di riferimento con un braccio di controllo non PET-guidato che non riporta dati scorporati per la presenza di fattori di rischio nei pazienti con PET2+ dopo 2 cicli ABVD; Il panel ha ritenuto che, per i pazienti senza fattori di rischio, considerato l'esito molto positivo in termini di PFS con la sola radioterapia (confermato anche

dallo studio HD16) e valutato inoltre che il maggior rischio di recidiva non impatta sulla sopravvivenza globale, la maggiore tossicità del BEACOPPesc in questo gruppo potrebbe essere considerata un sovratrattamento e quindi non preferibile al controllo. Inoltre i pazienti potrebbero valutare diversamente il rischio di progressione e gli eventi avversi del trattamento.

GIUSTIFICAZIONE – STADI INIZIALI SFAVOREVOLI

Il panel ha optato per una raccomandazione condizionata a favore sia del controllo (2 cicli ABVD seguiti da radioterapia) che dell'intervento (intensificazione con escBEACOPP seguita da radioterapia). Le conclusioni sono limitate dal fatto che esiste un unico studio di riferimento che non riporta dati scorporati per la presenza di fattori di rischio nei pazienti con PET2+ dopo 2 cicli ABVD. Nonostante gli outcome di PFS e OS siano globalmente inferiori nei pazienti con fattori di rischio (considerando un trattamento del braccio standard ABVD x 4 + RT), il panel ha valutato che i benefici dell'intensificazione nei pazienti PET2+ non siano abbastanza grandi e certi per giustificare i maggiori effetti indesiderabili che derivano dall'intensificazione con escBEACOPP. Tale raccomandazione si applica, come dettagliato nella nota "Considerazioni per l'interpretazione del Deauville Score 4-5 dopo 2 cicli ABVD", nei casi di focale positività alla PET-2 con DS 4: negli altri casi, si applicano le indicazioni relative al trattamento della malattia refrattaria che prevedono generalmente un trattamento intensificato.

INDICAZIONE DI BUONA PRATICA CLINICA

Altre opzioni di trattamento negli stadi iniziali sfavorevoli quando sono presenti controindicazioni a radioterapia

Il panel considera il trattamento con 2 cicli escBEACOPP seguiti da 2 cicli ABVD un'opzione terapeutica per il sottogruppo di pazienti in cui gli effetti indesiderati della radioterapia potrebbero risultare significativi (ad es. donne giovani < 30 anni candidate a RT che coinvolga il tessuto mammario) rappresentando una controindicazione almeno parziale alla RT: in tali casi il rapporto rischio beneficio delle due opzioni deve essere attentamente valutato da parte di un Tumor Board (che coinvolga l'emato-oncologo e il radioterapista) che dovrà quindi informare adeguatamente il paziente sull'esito delle valutazioni condotte.

Lo studio del GHSG HD 17³⁴ ha arruolato 1100 pazienti con LH di età compresa tra 18 e 60 anni in stadio iniziale con fattori di rischio secondo la classificazione GHSG. Lo studio prevedeva un trattamento con 2 cicli escBEACOPP seguiti da 2 cicli ABVD: al termine di tale trattamento i pazienti eseguivano una PET e venivano randomizzati ad un trattamento PET-guidato con omissione della radioterapia nel caso di PET negativa (DS 1-2), o consolidamento radioterapico indipendentemente dall'esito della PET, allo scopo di dimostrare la

non inferiorità del trattamento PET-guidato. Al termine della chemioterapia, la PET risultava positiva (DS 3-5) nel 33% e 32% dei gruppi standard e PET-guidato, rispettivamente. Dopo un follow-up mediano di 46.2 mesi, la PFS a 5 anni era pari a 97.3% (CI95%: 94.5 – 98.7%) nel gruppo standard vs 95.1% (CI95%: 92.0 – 97.0%) nel gruppo PET-guidato, con una differenza di 2.2% (CI95%: -0.9 – 5.3%) compresa nel margine di non inferiorità predefinito di 8%. Considerando una soglia di positività più alta (DS 4-5), la PET alla fine della chemioterapia era positiva nel 9% e 10% dei gruppi standard e PET-guidato, rispettivamente. Sono state effettuate analisi post-hoc nel gruppo dei pazienti sottoposti a radioterapia (646 pazienti che includevano i PET+ del gruppo sperimentale e tutti i pazienti del gruppo standard): nell'analisi multivariata, mentre la positività PET con $DS \geq 3$ non risultava significativa, la positività PET con $DS \geq 4$ emergeva come un fattore di rischio indipendente estremamente significativo per una peggiore PFS (HR 10.47; CI95%: 4.0 – 27.4, $p < 0.0001$). Pertanto, sebbene non formalmente dimostrato, è verosimile che, dopo 2 cicli escBEACOPP seguiti da 2 cicli ABVD, si possa estendere l'omissione della radioterapia anche nei casi con PET con $DS=3$ al termine di tale trattamento senza che ciò comporti un aumento clinicamente significativo del rischio di recidiva. In base a tali dati, il panel considera il trattamento con 2 cicli escBEACOPP seguiti da 2 cicli ABVD un'opzione terapeutica nei pazienti che presentano controindicazioni alla radioterapia.

Terapia degli stadi avanzati

INDICAZIONE DI BUONA PRATICA CLINICA

Scelta dello schema terapeutico iniziale e strategie di trattamento PET-adapted

Nei pazienti con LH in stadio avanzato, il panel suggerisce di privilegiare come standard di trattamento il regime ABVD rispetto a BEACOPPesc, considerando il maggior rischio di effetti avversi con BEACOPPesc e la disponibilità di terapie di salvataggio efficaci. Laddove il paziente abbia delle preferenze per una terapia con maggiore efficacia a fronte di un maggior rischio di tossicità, il regime BEACOPPesc è da considerarsi una valida alternativa.

Nel caso si decida di adottare una strategia di trattamento PET-adapted, il panel suggerisce l'avvio del trattamento con ABVD seguito da un'eventuale intensificazione della terapia in caso di PET-positività alla rivalutazione precoce, piuttosto che l'avvio del trattamento con escBEACOPP seguito da un'eventuale deintensificazione in caso di PET-negatività alla rivalutazione precoce.

Sono tre gli studi randomizzati che hanno confrontato la terapia ABVD con escBEACOPP nei pazienti con malattia avanzata.

I primi 2 studi sono stati condotti da gruppi italiani. Nello studio Michelangelo,³⁵ pazienti affetti da malattia in stadio IIB, III, IV o pazienti con $IPS \geq 3$, sono stati assegnati in modo randomizzato a ricevere 6-8 cicli di ABVD o 8 cicli di BEACOPP (4 cicli "escalated")

seguiti da quattro cicli standard) ciascuno seguito da RT in caso di malattia residua alla TC di valutazione a fine trattamento e/o se era presente malattia linfonodale bulky all'esordio. I pazienti che non raggiungevano la risposta completa o andavano incontro a recidiva/progressione erano candidabili a terapia di salvataggio con alte dosi seguiti da ASCT. Dopo un follow-up mediano di 61 mesi, i risultati hanno mostrato un maggior controllo di malattia in termini di sopravvivenza libera da progressione per il braccio BEACOPP rispetto ad ABVD (85% vs 73% rispettivamente, $p=0.004$). Tuttavia, lo studio non ha mostrato differenze significative nei tassi di sopravvivenza globale a 7 anni (OS 89% vs 84% per il gruppo BEACOPP e ABVD rispettivamente, $p=0.39$), dato che la maggior parte dei pazienti refrattari o recidivati veniva recuperato con la terapia di salvataggio ad alte dosi con trapianto di midollo osseo. Il regime ABVD ha tuttavia mostrato un profilo di tossicità migliore rispetto a BEACOPP.

Nello studio HD2000, 305 pazienti in stadio avanzato sono stati randomizzati a ricevere uno dei seguenti gruppi di trattamento: 6 cicli di ABVD, 6 cicli di BEACOPP (4 escalated e 2 standard) o 6 cicli di COPP-EBV-CAD.³⁶ Nei tre bracci il trattamento radiante di consolidamento era ammesso nei casi di malattia bulky o in presenza di residuo di malattia a fine trattamento. Nel lavoro originario, dopo un follow-up mediano di 41 mesi, il regime BEACOPP si è mostrato superiore per PFS rispetto ad ABVD (HR=0.50) ma è risultato associato a un più alto tasso di neutropenia severa ($p=0.016$) e di infezioni severe ($p=0.003$).

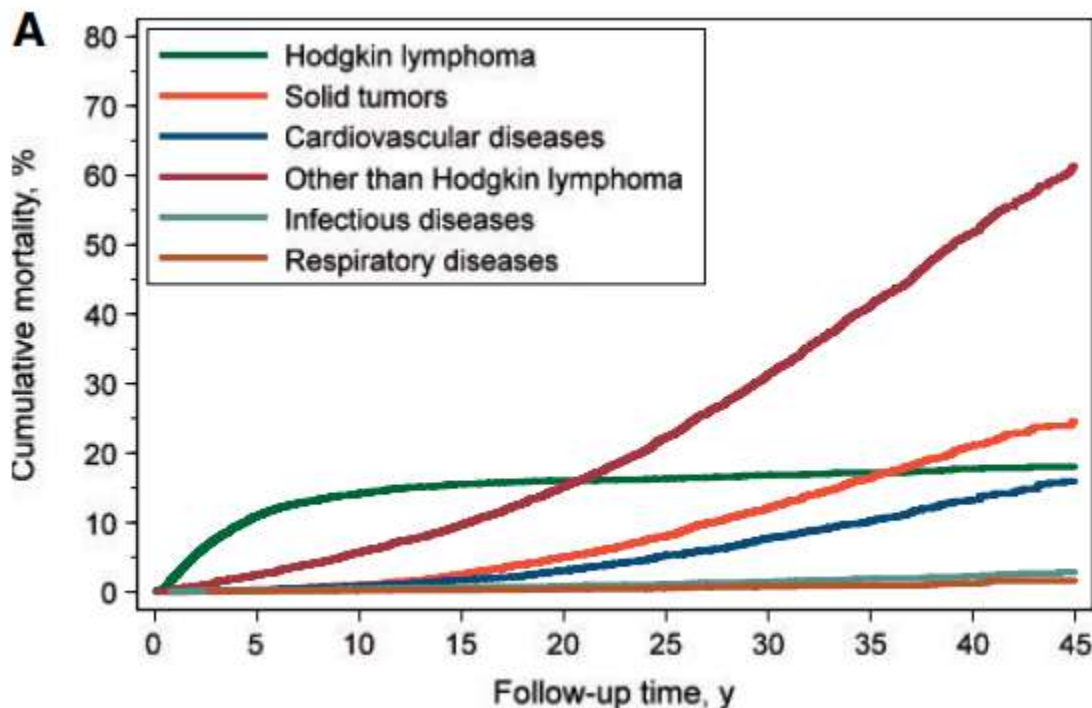
Nell'aggiornamento con un follow-up di 10 anni si è confermato il migliore controllo di malattia per i pazienti trattati con BEACOPP nel primo periodo di follow-up, ma è emerso anche un eccesso significativo di secondi tumori associati a BEACOPP rispetto ad ABVD (rischio cumulativo di secondi tumori a 10 anni pari allo 0.9% e 6.6% per ABVD e BEACOPP, $p = 0,027$).

Il terzo studio è stato pubblicato dal gruppo EORTC e ha confrontato 8 cicli di ABVD con 8 cicli di BEACOPP (4 intensificati + 4 standard) in 549 pazienti con LH in stadio avanzato.³⁷ I risultati presentati con un follow-up mediano di 3,6 anni hanno mostrato un vantaggio di BEACOPP in termini di PFS (83,4% vs 72,8%; $p=0.005$) senza tuttavia evidenziare differenze in termini di OS (86,7% e 90,3% a 4 anni: $p = 0,208$) e di event-free survival (63,7% e 69,3% a 4 anni; $p = 0.312$). Analogamente a quanto osservato per i due studi precedenti, la tossicità a carico di BEACOPP è risultata superiore rispetto ad ABVD con un maggior numero di interruzioni precoci di terapia (12 vs 26 per ABVD e BEACOPP), neutropenie febbrili (0.0% e 6.3%), neutropenie (31.6% e 64.7%), e trombocitopenie (0% e 7.8%).¹⁸¹

In conclusione, tutti gli studi pubblicati hanno riportato un buon controllo di malattia a lungo termine sia con BEACOPP che con ABVD, associando tuttavia al primo un minore profilo di tollerabilità.

Una network metanalisi del gruppo tedesco ha analizzato gli studi che avevano riportato la sopravvivenza globale dei pazienti con LH in stadio avanzato trattati con vari regimi chemioterapici tra cui ABVD e BEACOPPesc, utilizzando tecniche di network metanalisi per combinare i confronti diretti con le evidenze indirette. Il trattamento con 6 cicli ABVD era considerato il riferimento: la sopravvivenza globale risultava migliore per chi riceveva 6 cicli BEACOPPesc (HR 0.38, CI95% 0.20 – 0.75), che si traduceva in un vantaggio di OS

a 5 anni del 7% (CI95%: 3 – 10%) di BEACOPPesc (95%) rispetto ad ABVD (88%). I risultati di tale analisi sono limitati dal fatto di aver limitato l'osservazione ai primi 5 anni di follow-up: è infatti noto che i pazienti con LH lungosopravvivenenti hanno un'aspettativa di vita ridotta rispetto alla popolazione generale. Ciò che contribuisce a tale effetto è la mortalità legata al linfoma di Hodgkin, che è preponderante nei primi anni dopo il termine della terapia di 1° linea, ma che raggiunge un plateau a circa 10 anni; tuttavia l'incidenza cumulativa delle altre cause di morte diverse dal LH (in primo luogo secondi tumori e malattie cardiovascolari) mostra un incremento lineare e solo dopo 20 anni supera quella legata al LH, pur continuando ad aumentare, costituendo un serio rischio per la salute di giovani pazienti guariti da tenere in primaria considerazione nella scelta della terapia di 1° linea.³⁸



In seguito alle evidenze che hanno dimostrato inequivocabilmente l'eccellente ruolo prognostico della rivalutazione precoce con PET nel LH³⁹, il trattamento PET-guidato degli stadi avanzati del LH è diventato di fatto uno standard (pur senza una dimostrazione formale della sua superiorità rispetto a un trattamento non PET-guidato). Pertanto, la controversia tra utilizzo di ABVD e BEACOPPesc negli stadi avanzati si è trasformata in una questione diversa: se sia preferibile l'avvio del trattamento con ABVD seguito da un'eventuale intensificazione della terapia in caso di PET-positività alla rivalutazione precoce, o l'avvio del trattamento con BEACOPPesc seguito da un'eventuale deintensificazione in caso di PET-negatività alla rivalutazione precoce.

Relativamente alla prima possibilità, ovvero l'intensificazione del trattamento dopo 2 cicli ABVD in caso di PET positività, sono disponibili i risultati di 4 studi in cui tuttavia non è disponibile nessun confronto con la strategia PET-guidata di intensificazione (ad es. strategia non PET-guidata o de-intensificazione PET-guidata).

Nello studio RATHL era prevista l'intensificazione del trattamento con escBEACOPP o BEACOPP14 nei pazienti che non presentavano risposta metabolica completa all'interim PET (Deauville 4-5). Questa parte dello studio è stata condotta senza prevedere randomizzazioni ma con ipotesi di superiorità rispetto ai dati di letteratura. Dei 1119 pazienti sottoposti a interim PET dopo i primi due cicli ABVD, 172 pazienti sono stati considerati positivi (16%) e hanno ricevuto il trattamento intensificato con 4 cicli BEACOPP; a fine terapia la risposta metabolica completa (DS = 1-3) è stata osservata nel 74.4% dei casi. La PFS globale a 3 anni è stata pari a 82.6%; per i pazienti PET2+ è stata 67.5% senza differenze nel confronto non randomizzato tra BEACOPP escalated e BEACOPP14; per i pazienti PET2- pari a 85%.⁴⁰ Un'analisi dei dati condotta dopo un periodo di osservazione mediano di 7.3 anni ha documentato una PFS globale a 7 anni del 78.2% (CI95%: 75.6 - 80.5%) e una OS del 91.6% (CI95%: 89.7 - 93.2%).⁴¹

Lo studio condotto dal gruppo SWOG prevedeva un trattamento con 6 cicli di escBEACOPP per pazienti con PET positiva dopo 2 ABVD (DS 4-5). Lo studio ha valutato 331 pazienti, 60 dei quali positivi alla PET e 49 trattati con escBEACOPP. Dopo un follow-up mediano di 5.9 anni, la PFS globale a 5 anni era 74%: 66% per il gruppo dei pazienti PET2+ e 76% per i pazienti PET2-.⁴²

Lo studio condotto dalla Fondazione Italiana Linfomi (studio HD0801) prevedeva la somministrazione di terapia di salvataggio IGEV seguita da autotrapianto di midollo nei pazienti con PET-2 positiva. Dei 512 pazienti registrati, la positività dell'interim PET dopo 2 cicli (secondo criteri IHP corrispondente a DS ≥ 3) è stata riscontrata in 103 casi, 81 dei quali sono stati sottoposti al trattamento previsto (IGEV + ASCT). L'analisi condotta per intention to treat ha evidenziato una PFS a 2 anni del 76% per tutti i pazienti PET2-positivi, 81% per i pazienti PET2-negativi; la PFS globale a 2 anni era pari a 80%.⁴³

Nello studio del gruppo GITIL era invece prevista l'intensificazione con BEACOPP con randomizzazione tra lo schema convenzionale e lo stesso schema associato a Rituximab:⁴⁴ di 782 pazienti arruolati, 150 (19%) avevano una PET positiva e sono stati avviati a 4 x BEACOPPesc + 4 x BEACOPPstd con l'aggiunta o meno di Rituximab, la quale non ha determinato nessuna differenza in termini di PFS. La PFS a 3 anni dei pazienti trattati con BEACOPP dopo PET2+ era del 60%, mentre quella dei pazienti PET2- trattati con ABVD era 87%. La PFS globale a 3 anni era 82%.

Sono state condotte varie esperienze di deintensificazione dopo negatività della PET2 in pazienti avviati a terapia con BEACOPPesc,^{45,46} che tuttavia non vengono affrontate dettagliatamente in tale sede considerato l'orientamento del panel contrario all'utilizzo del escBEACOPP come regime di trattamento iniziale per il LH nello stadio avanzato.

Strategia	Braccio	N. Pz	% III-IV	% PET+	PFS
ABVD based					
RATHL	Intero studio (PET-adapted: esc + de-esc)	1201	58%	26%	83% (3y)
SWOG S0816	Intero studio (PET-adapted: esc)	425	100%	18%	79% (2y)
HD0607	Intero studio (PET-adapted: esc)	782	64%	19%	82% (3y)

HD0801	Intero studio (PET-adapted: esc)	512	80%	20%*	80% (2y)
BEACOPP based					
GHSB HD18	Intero studio (standard + PET-adapted)	1964	76%	48%*	92% (3y)
LYSA AHL 2011	Sperimentale (PET-adapted: de-esc)	410	88%	13%	86% (5y)

* PET2 positività definita come DS ≥ 3

QUESITO 5

Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio avanzato (stadio III-IV), è preferibile un trattamento con 6 cicli Brentuximab-AVD o con 6 cicli ABVD?

RACCOMANDAZIONE 5: BV-AVD vs ABVD negli stadi avanzati

Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio avanzato il panel suggerisce un trattamento con 6 cicli Brentuximab-AVD piuttosto che 6 cicli ABVD (*raccomandazione condizionata basata su una moderata certezza delle evidenze*).[#]

Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio IV secondo Ann Arbor e con controindicazione a bleomicina il panel raccomanda un trattamento con 6 cicli Brentuximab-AVD piuttosto che 6 cicli ABVD (*raccomandazione forte basata su una moderata certezza delle evidenze*).[§]

NOTA #: In Italia Brentuximab-AVD è rimborsato per pazienti adulti non precedentemente trattati affetti da linfoma di Hodgkin (HL) CD30+ in Stadio IV non candidabili a trattamento con bleomicina.

NOTA: Pazienti anziani potrebbero avere un beneficio inferiore dal trattamento con BV-AVD (scheda concomitante) rispetto ad ABVD; per pazienti ≥ 60 anni con LH in stadio IV è possibile utilizzare l'associazione BV-AVD in una scheda di trattamento sequenziale (si veda la sezione "LH nel paziente anziano").

SINTESI DELL'EVIDENZA

È disponibile uno studio randomizzato (ECHELON-1) che confronta il trattamento con ABVD e A+AVD in pazienti con LH in stadio avanzato (III e IV sec. Ann Arbor). Lo studio ha evidenziato un miglioramento significativo della OS e PFS a 6 anni per il braccio A+AVD vs ABVD (HR 0.59 con CI95% 0.40 – 0.88; HR 0.68 con CI95% 0.53 – 0.86 rispettivamente).

Il braccio che ha ricevuto la A+AVD ha mostrato una maggiore tossicità globale rispetto ad ABVD (eventi avversi seri 83% vs 66%); in particolare nel braccio A+AVD si è riscontrata una maggior incidenza di neuropatia periferica (67% vs 43%) ma minori eventi avversi respiratori (1.8% vs 6.7%). Non sono risultati significativamente diversi: le seconde neoplasie, la mortalità in corso di trattamento.

L'analisi della sopravvivenza globale in gruppi pre-specificati ha evidenziato che il beneficio del trattamento con A+AVD è maggiore nei pazienti < 60 anni (HR 0.51 con CI95% 0.29 – 0.89) rispetto ai pazienti ≥ 60 anni (HR 0.83 con CI95% 0.47 – 1.47). Una sottoanalisi dello studio ECHELON-1 ha confermato che nei pazienti ≥ 60 anni il trattamento con A+AVD non è significativamente superiore rispetto al trattamento con ABVD in termini di PFS a 5 anni (67.1% vs 61.6% rispettivamente; HR 0.82, CI95%: 0.49 – 1.36). Inoltre risultavano significativamente maggiori nel braccio A + AVD gli eventi avversi di neuropatia severa (18% vs 3%), di neutropenia febbrile (37% vs 17%), mentre la tossicità polmonare era maggiore nel braccio ABVD, in cui causava 3 morti rispetto a nessuna nel braccio A+AVD.

[Evidence profile e tabella EtD QUESITO 5](#)

GIUSTIFICAZIONE

Benchè il bilancio degli effetti sia favorevole all'intervento (sia per effetti desiderati di entità moderata e una riduzione di piccola entità degli effetti indesiderati), esiste una limitazione alla fattibilità per il trattamento con A+AVD dato che tale associazione in Italia è rimborsata solo per i LH in stadio IV con controindicazione a bleomicina: per tale motivo il panel ha optato per una raccomandazione condizionale. Tuttavia, per il sottogruppo dei pazienti con LH in stadio IV e con controindicazione a bleomicina, il panel ha espresso una raccomandazione forte a favore dell'intervento.

Infine è da notare che il beneficio del trattamento con A+AVD potrebbe essere inferiore nei pazienti ≥ 60 anni: in tale sottogruppo il panel ha evidenziato, come priorità per la ricerca, la necessità di ottenere dati a lungo termine, possibilmente all'interno di un confronto randomizzato, per la schedula di trattamento sequenziale con A + AVD.

INDICAZIONE DI BUONA PRATICA CLINICA

Altre strategie di trattamento non PET-adapted negli stadi avanzati

In considerazione degli studi in corso (Nivo-AVD, BrECADD, ABVD-DD-DI) l'atteggiamento terapeutico dei pazienti in 1° linea in stadio avanzato potrebbe essere modificato a breve.

QUESITO 6

In pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio avanzato con ottenimento di PET negativa (DS 1-3) dopo 2 cicli ABVD, è preferibile eseguire altri 4 cicli AVD (omissione bleomicina) o altri 4 cicli ABVD?

RACCOMANDAZIONE 6: AVD vs ABVD negli stadi avanzati con PET2 negativa

In pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio avanzato con ottenimento di PET negativa (DS 1-3) dopo 2 cicli ABVD, il panel raccomanda di eseguire altri 4 cicli AVD (omissione bleomicina) piuttosto che 4 cicli ABVD (*raccomandazione forte basata su una moderata certezza delle evidenze*).

SINTESI DELL'EVIDENZA

Nello studio RATHL, su 1214 pazienti registrati, 1119 sono stati sottoposti a interim PET dopo 2 cicli di ABVD. I pazienti PET negativi (Deauville 1-3: 84%) sono stati randomizzati 1:1 alla continuazione del trattamento con ulteriori 4 cicli di ABVD (per un totale di 6) o AVD. Dopo 41 mesi di follow up mediano non sono state registrate differenze significative in PFS ed OS a 3 anni nel confronto tra ABVD e AVD (PFS a 3 anni 85,7% vs 84,4%; OS a 3 anni 97,2% vs 97,6%). La differenza di 1.3% (CI95%: da -3.0% a +4.7%, cade all'interno del margine di non inferiorità predefinito del 5%). Un recente aggiornamento dopo 7.3 anni di follow-up mediano conferma l'assenza di differenze significative in PFS e OS a 7 anni nel confronto tra ABVD e AVD (PFS: 81.2% vs 79.2%; HR 1.10, CI95%: 0.82 – 1.47; OS: 93.2% vs 93.5%; HR 0.84, CI95%: 0.51 – 1.37).

Relativamente agli effetti indesiderabili, nel braccio in cui è stata omessa la bleomicina si è osservato un ridotto tasso di tossicità, in particolar modo di tipo respiratorio, inferiore rispetto allo standard con ABVD. Nell'aggiornamento a 7 anni dello studio RATHL continua a non osservarsi una differenza significativa di OS tra il gruppo randomizzato ad ABVD e ad AVD, probabilmente perché l'insufficienza respiratoria dovuta alla bleomicina è una rara causa di morte; tuttavia, se si considerano le morti legate al trattamento, è stato registrato solo un decesso nel gruppo assegnato ad AVD (dopo la terapia di salvataggio) rispetto a 8 nel gruppo assegnato ad ABVD (4 durante il trattamento iniziale, 4 dopo il salvataggio).

[Evidence profile e tabella EtD QUESITO 6](#)

GIUSTIFICAZIONE

Il panel ha optato per una raccomandazione forte basata su una certezza degli effetti moderata. Pur essendo un evento raro, la tossicità polmonare da bleomicina può avere un esito fatale ed ha un peso estremamente importante in una popolazione giovane altrimenti

destinata ad un'eccellente aspettativa di vita. Lo studio RATHL ha escluso una riduzione di efficacia clinicamente significativa con l'omissione della bleomicina.

INDICAZIONE DI BUONA PRATICA CLINICA

Schedula di trattamento sequenziale con Brentuximab e AVD nei pazienti anziani con LH in stadio avanzato

Nei pazienti anziani con LH in stadio IV il panel raccomanda il trattamento sequenziale con Brentuximab e AVD

Una sottoanalisi dello studio ECHELON-1 ha mostrato che, in pazienti con LH ≥ 60 anni, non è più rilevabile un significativo vantaggio in termini di PFS per i pazienti trattati con A+AVD rispetto ad ABVD; ciò è stato messo in relazione ad una maggiore tossicità della combinazione A+AVD in questa categoria di pazienti.⁴⁷ Sempre nei pazienti con LH ≥ 60 anni è stata testata con risultati molto promettenti una schedula di trattamento sequenziale in cui viene eseguito un trattamento per 2 cicli con Brentuximab Vedotin ogni 21 giorni, seguiti da 6 cicli AVD ogni 28 giorni, seguiti da altri 4 cicli con Brentuximab Vedotin ogni 21 giorni.⁴⁸ Lo studio, multicentrico di fase II, ha arruolato un totale di 48 pazienti di età mediana pari a 69 anni (range 60 – 88 anni), di cui 81% in stadio III e IV, 12% con perdita di una o più IADL: il 77% dei pazienti ha terminato i 2 Brentuximab di lead-in e 6 cicli AVD, mentre il 73% ha effettuato almeno 1 Brentuximab di consolidamento. Nei 42 pazienti valutabili al termine dei 6 cicli AVD, il tasso di risposta globale era del 95% e 90% per la risposta completa. La PFS e OS a 2 anni erano pari a 84% e 93% rispettivamente. Si osservava un outcome nettamente peggiore nei pazienti con CIRS ≥ 10 e con perdita di 1 o più ADL. Sulla base di questo studio l'AIFA ha inserito il trattamento sequenziale con Brentuximab-AVD nell'elenco istituito, ai sensi della Legge n. 648/96, per pazienti, di età pari o maggiore di 60 anni, non precedentemente trattati, affetti da linfoma di Hodgkin (HL) CD30+ in Stadio IV.

QUESITO 7

Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio avanzato e con bulky alla presentazione iniziale, che ottengono una negatività della PET dopo 6 cicli ABVD, è preferibile eseguire un consolidamento radioterapico sulla sede bulky d'esordio o nessun trattamento?

RACCOMANDAZIONE 7: consolidamento con radioterapia negli stadi avanzati con bulky

Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio avanzato e con bulky alla presentazione iniziale, che ottengono una negatività della PET dopo 6 cicli ABVD, il panel suggerisce di non eseguire nessun ulteriore trattamento (*raccomandazione condizionata basata su una moderata certezza delle evidenze*).

SINTESI DELL'EVIDENZA

Nello studio GITIL/FIL HD0607, 296 pazienti con una PET negativa sia dopo 2 che dopo 6 cicli ABVD che all'esordio presentavano una massa adenopatica bulky con diametro massimo >5 cm, sono stati randomizzati a ricevere un consolidamento radioterapico sulla massa bulky all'esordio oppure nessun trattamento radioterapico: dopo un follow-up mediano di 5.9 anni, si è osservata una PFS a 6 anni del 92% (CI95%: 88 – 97%) in quelli sottoposti a consolidamento radioterapico e del 90% (CI95%: 85 – 95%) in quelli arruolati nel braccio di osservazione ($p = 0.61$). La sottoanalisi in base alla dimensione della massa d'esordio non vedeva una superiorità statisticamente significativa della radioterapia in nessun sottogruppo considerato (5 -7 cm; 7 – 10 cm; > 10 cm).

Anche nello studio HD0801, che analogamente allo studio HD0607 valutava i pazienti con LH in stadio avanzato (IIB – IVB Ann Arbor) con massa all'esordio ≥ 5 cm e PET negativa dopo 6 cicli ABVD, il consolidamento con la radioterapia sulla sede di malattia bulky alla diagnosi non ha mostrato una superiorità significativa rispetto a nessun trattamento (PFS a 2 anni 91.3% vs 85.8%, HR 1.2; CI95% 0.5-3, $p=0.7$); lo studio tuttavia era sottodimensionato per identificare un beneficio $\leq 10\%$.

Nella metanalisi dei 2 studi, si conferma un maggior rischio di eventi di PFS per l'osservazione senza tuttavia raggiungere una significatività statistica.

Non si sono verificate differenze significative tra i 2 bracci in termini di eventi avversi acuti o seconde neoplasie. Tuttavia, sebbene gli studi in questione non abbiano evidenziato differenze significative sugli effetti indesiderabili a breve e medio termine, è noto che il trattamento radioterapico è associato a maggiori eventi avversi (ad es. cardiovascolari, secondi tumori) nel lungo termine.

[Evidence profile e tabella EtD QUESITO 7](#)

GIUSTIFICAZIONE

Il panel ha optato per una raccomandazione condizionale contro il consolidamento radioterapico: la metanalisi dei 2 studi randomizzati esclude una riduzione dell'efficacia della radioterapia clinicamente significativa. Tuttavia, poiché è noto che il trattamento radioterapico è associato a maggiori eventi avversi (ad es. cardiovascolari, secondi tumori) nel lungo termine senza una chiara soglia di effetto, il panel ha espresso una preferenza per omettere il trattamento radioterapico nella maggior parte dei pazienti. È da sottolineare che gli

studi inclusi consideravano soltanto pazienti in remissione completa metabolica sia dopo 2 che dopo 6 cicli ABVD; pertanto pazienti che ottengono solo una remissione metabolica parziale dopo 2 cicli ABVD e che non vengono avviati a intensificazione, dovrebbero essere considerati a più alto rischio di recidiva ed avviati a radioterapia.

INDICAZIONE DI BUONA PRATICA CLINICA

Utilizzo dei fattori di crescita granulocitari

L'uso profilattico di fattori di crescita (fattore stimolante le colonie di granulociti - G-CSF) dipende dal regime chemioterapico pianificato. Il panel suggerisce di non utilizzare di routine G-CSF in corso di ABVD.

Il panel raccomanda di utilizzare G-CSF in corso di BV-AVD, ~~esc~~BEACOPP (dalla giornata +4) e nella terapia di salvataggio delle ricadute.

Il panel raccomanda di non rinviare la somministrazione dei cicli ABVD in caso di neutropenia, dopo che sia stata esclusa la presenza di un elevato rischio infettivo o di un'infezione di grado ≥ 2 sec. CTCAE.

Un'analisi sistematica del Cochrane Haematological Malignancies Group ha dimostrato che l'uso profilattico di G-CSF (fattore stimolante le colonie di granulociti) nei pazienti con linfoma durante la chemioterapia convenzionale riduce il rischio di grave neutropenia, febbrile neutropenia e infezioni, ma non ha alcun effetto sulla sopravvivenza globale.⁴⁹ Il regime ABVD può essere somministrato senza l'uso di routine di G-CSF profilattico, in quanto il verificarsi di neutropenia febbrile è evento raro, valutabile nel 6-8% dei casi nelle casistiche più recenti.^{50,51,52,53} Nello studio prospettico su 33 pazienti e un totale di 327 trattamenti ABVD senza supporto di G-CSF, la neutropenia febbrile si è verificata in 2/33 pazienti pari al 6% dei pazienti e allo 0,6% dei trattamenti ABVD.⁵⁴

Al contrario, il protocollo BEACOPP è associato ad elevato rischio di neutropenia febbrile,⁵⁵ per cui è raccomandata la somministrazione profilattica di G-CSF.⁵⁶

Per quanto riguarda il trattamento con A+AVD, la maggior incidenza di neutropenia febbrile rispetto al gruppo ABVD può essere ridotta con la profilassi primaria con G-CSF, come dimostrato dal confronto, nello studio ECHELON-1, tra i pazienti che l'hanno eseguita rispetto a quelli che non l'hanno ricevuta (11% vs 21%, rispettivamente).

INDICAZIONE DI BUONA PRATICA CLINICA

Indicazioni e dettagli tecnici della radioterapia nella terapia di 1° linea

1. Il volume target dopo il completamento della chemioterapia nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio iniziale deve corrispondere alla radioterapia del sito interessato (Involved Site, Involved Nodal Radiotherapy).

Per quanto riguarda una presunta correlazione del rischio di tossicità tardiva, in particolare l'insorgenza di neoplasie secondarie e tossicità d'organo, in diversi studi è stata studiata un'ulteriore riduzione del volume target della radioterapia con radioterapia "involved site" (IS) o "involved node" (IN). Secondo la definizione dell'"International Lymphoma Radiation Oncology Group" (ILROG),⁴ il volume target clinico (clinical target volume, "CTV") dell'IS e dell'IN-RT si basa sul volume del linfoma prima dell'inizio della chemioterapia (gross tumor volume, "GTV"), tenendo conto della risposta dopo la chemioterapia più un adeguato margine di sicurezza clinicamente giustificato.

Il concetto di IN-RT è già stato applicato con successo nello studio prospettico randomizzato H10 dell'EORTC.⁵⁷ Per eseguire IN-RT in modo ottimale, è idealmente necessario utilizzare l'imaging medico-nucleare e con TC con contrasto prima della somministrazione della chemioterapia, già in posizione di irradiazione. In questo modo può avvenire una fusione e registrazione ottimale delle TC di stadiazione o PET/TC con la TC di pianificazione delle radiazioni. Poiché in molti casi questi requisiti non possono essere soddisfatti, è stato definito l'IS-RT, che consente e tiene conto anche di maggiori incertezze nella sovrapposizione dell'immagine.⁴ Molti successivi dati retrospettivi hanno confermato la validità dell'approccio INRT-ISRT in termini di controllo di malattia,^{58,59} e di potenziale riduzione della tossicità rispetto all'IFRT tradizionale.⁶⁰

2. La radiazione post-chemioterapia nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio iniziale favorevole, PET-2 negativi, deve essere eseguita con una dose prescritta di 20-30 Gy, possibilmente entro 4-6 settimane dalla fine della chemioterapia

Sulla base dei risultati dello studio GHSG HD10,³³ che ha mostrato la non inferiorità nel consolidamento dell'irradiazione IF con 20 Gy rispetto a 30 Gy dopo 2 o 4 cicli di ABVD, indipendentemente dall'esito della PET-2, la dose di 20 Gy è diventata lo standard nella malattia favorevole post 2 cicli ABVD. Nei pazienti con malattia favorevole PET-2 positiva, non vi sono dati circa un confronto tra RT 20 o RT 30 Gy, e sono necessari ulteriori studi per valutare quale sia in questi casi la miglior scelta terapeutica. Lo studio HD10 ha anche documentato un tasso significativamente inferiore di tossicità acuta con la dose di radioterapia ridotta (8,7% con 30 Gy vs. 2,9% con 20 Gy, $P < 0,001$). Non sono ad oggi disponibili dati a lungo termine sulla riduzione di tossicità cronica. Nei pazienti con malattia sfavorevole, in remissione completa post 4 cicli ABVD,

indipendentemente dall'esito della PET, lo studio HD11⁶¹ ha dimostrato come non sia percorribile ridurre la dose a 20 Gy, e lo standard rimane 30 Gy. Ad oggi non ci sono dati relativi a una possibile riduzione della dose di RT (da 30 Gy a 20 Gy) guidata dalla PET nella malattia sfavorevole dopo 4 ABVD.

3. La miglior tecnica di irradiazione (~~3DCRT, IMRT, protoni~~) per i pazienti con HL deve essere valutata tenendo conto dell'età, della presentazione anatomica, della distribuzione di dose, e deve sempre perseguire il miglior bilancio tra controllo di malattia e minor esposizione dei tessuti sani, con particolare attenzione all'insorgenza di tossicità tardive quali cardiotossicità (esposizione cardiaca e coronarica) e seconde neoplasie (in particolare carcinoma della mammella nella donne di età inferiore a 30 anni).

Numerosi studi di pianificazione hanno dimostrato che gli organi a rischio possono spesso essere maggiormente risparmiati con la radioterapia a intensità modulata (IMRTN) rispetto all'irradiazione pianificata 3D.^{58, 62, 63, 64} Tuttavia, volumi significativamente maggiori vengono irradiati nell'intervallo di basse dosi durante l'IMRT, quindi non si può escludere un aumento del tasso di tumori secondari indotti da radiazioni a seconda di modelli più datati.^{65, 66, 67} Tuttavia, i dati clinici pubblicati fino ad oggi non mostrano alcuno svantaggio dell'IMRT.^{68, 69} In termini di modellistica radiobiologica, non vi è alcun rischio aggiuntivo di induzione di tumori secondari con IMRT quando siano valutate le dosi integrali incorporando i dati più recenti sulla correlazione dose-risposta nella possibile induzione di tumori secondaria a radioterapia.⁷⁰ Se si utilizza l'IMRT, i polmoni e le mammelle femminili dovrebbero essere protetti utilizzando determinate tecniche (ad esempio la tecnica della "farfalla").^{62, 64, 65, 66, 67, 71} Quando si crea un piano IMRT, l'uso di un algoritmo preciso come l'algoritmo Monte Carlo sembra essere vantaggioso.⁷²

4. Per proteggere meglio gli organi a rischio (in particolare il cuore) durante l'irradiazione dei linfomi mediastinici, è necessario valutare l'ulteriore vantaggio della tecnica "breath hold"

Nel caso dell'irradiazione mediastinica, la tecnica della trattenuta del respiro con inspirazione profonda. (Deep inspiration breath hold, DIBH) può ridurre il carico di dose sui polmoni e sul cuore^{73, 74} e quindi presumibilmente anche la riduzione nel tasso di effetti collaterali tardivi.⁷⁵ Ciò vale in particolare per la pianificazione delle radiazioni con protoni.⁷⁶ Poiché i dati clinici iniziali mostrano anche che la tecnica DIBH è sicura,⁷³ il suo utilizzo dovrebbe essere preso in considerazione per qualsiasi irradiazione mediastinica.

5. L'uso dell'irradiazione protonica è al momento considerata una tecnica con limitate evidenze nel LH e può essere preso in considerazione solo in pazienti selezionati.

Studi di pianificazione hanno dimostrato che l'uso della radiazione protonica può proteggere meglio i polmoni, la mammella, il cuore e gli organi a rischio sottodiaframmatico.^{76,77,78,79,80,81} In particolare, l'esposizione nell'intervallo a basse dosi potrebbe essere ridotta rispetto all'IMRT.^{82,83,84} In questi studi a carattere teorico (in silico), la protonterapia non è stata però confrontata con tecniche IMRT ottimizzate per HL. Il vantaggio dei protoni è quindi al momento potenziale, e va valutato caso per caso qualora vi siano presentazioni che il team di Radio-Oncologia ritenga particolarmente a rischio nonostante una pianificazione avanzata con fotoni. Rientrano all'interno di questa categoria, secondo consensus di esperti (es. DEGRO), le presentazioni HL paracardiache estese o precardiache o nei casi in cui una tecnica di radioterapia non protonica abbia determinato una sovrapposizione rilevante del volume bersaglio e delle ghiandole mammarie. Al momento la radioterapia con protoni non è rimborsata e non rientra nei LEA per questo tipo di indicazioni in Italia, ma può essere utilizzata in casi particolari previa valutazione delle commissioni regionali dedicate.

Terapia della malattia recidivata o refrattaria

INDICAZIONE DI BUONA PRATICA CLINICA

Work-up diagnostico, ristadiazione e indicazione a re-biopsia nella recidiva

Dopo la rivalutazione al termine della terapia di prima linea, se negativa, la PET-TC deve essere eseguita solo in caso di sospetto clinico di recidiva.

Il panel è concorde nel raccomandare ai fini di una corretta diagnosi e stadiazione del LH recidivato/refrattario l'esecuzione di PET-TC con mezzo di contrasto.

Il panel è concorde nel raccomandare la necessità di una conferma istologica nel sospetto di recidiva/refrattarietà del LH; tuttavia, qualora tale atteggiamento ponesse il paziente ad un alto rischio per la procedura biotica o ad una tempistica non compatibile con la progressione di malattia, il panel suggerisce l'utilizzo di tecniche meno invasive con prelievi biotici multipli mediante agobiopsia TAC- o Eco-guidata per esame istologico. L'agoaspirato con esame citologico è sempre considerato inadeguato.

Il panel è concorde nell'indicare che qualora non sia possibile la conferma istologica o citologica di sospetta recidiva o persistenza del linfoma di Hodgkin, sia ragionevole considerare uno stretto monitoraggio con PET/TC o TAC con mezzo di contrasto per confermare o meno la progressione di malattia

Il vantaggio della PET-TC basale in caso di recidiva o progressione è analogo a quello che si ottiene in caso di diagnosi iniziale in termini di ottimizzazione della stadiazione (compresa la possibilità di evitare una biopsia del midollo osseo) e di stratificazione del rischio durante e dopo il completamento della terapia di salvataggio.⁸⁵

Il valore predittivo negativo stimato della PET-TC nell'escludere una malattia persistente o una ricaduta di malattia è circa 80-90%. Il tasso di falsi negativi del 10-20% è verosimilmente da attribuire all'incapacità della PET-TC di rilevare foci microscopici di malattia.⁸⁶

Il valore predittivo positivo della PET-TC nella valutazione della risposta alla terapia è più variabile ed è stimato attorno al 65%.^{87,88,89,90}

Poiché circa il 40% dei pazienti PET+ al termine della prima linea non avrà una recidiva, è necessario ottenere una conferma della recidiva o persistenza di malattia con esame istologico. Le cause di falsi positivi includono l'infiammazione post-chemioterapia /radioterapia, l'iperplasia timica, processi infettivi/infiammatori e la captazione del grasso bruno.⁹¹

In caso di impossibilità a procedere con la biopsia, è necessario soppesare le alternative: l'opportunità di un trattamento in assenza di diagnosi di recidiva o progressione e la necessità di ottenere una conferma della diagnosi prima di avviare il trattamento. In alternativa, se il paziente non presenta sintomi legati alla malattia, è ragionevole sottoporre il paziente ad esami PET/TC seriati di follow-up, in quanto gli esami PET/TC falsi positivi possono negativizzarsi nel tempo, mentre per i veri positivi l'evoluzione della patologia permetterà di identificare nuovi siti passibili di biopsia.⁸⁷

In sintesi, si può affermare che la PET-TC è fondamentalmente adatta per la diagnosi precoce di una recidiva qualora vi siano elementi clinici di sospetto. Infatti, sia il numero di recidive rilevate dalla PET-TC che il valore predittivo positivo della PET-TC variano considerevolmente nei diversi studi. Inoltre, non ci sono studi che dimostrino un vantaggio clinico di una diagnosi precoce nel corso del follow-up. Inoltre l'aumento dell'esposizione alle radiazioni dovuto ai frequenti esami PET/TC deve essere incluso nella valutazione del rapporto rischio-beneficio.⁹⁰ Considerando i dati disponibili, il ruolo della PET-TC di routine nel follow-up dopo la terapia di prima linea non è attualmente raccomandato e dovrà essere valutato con ulteriori studi.

INDICAZIONE DI BUONA PRATICA CLINICA

Terapia di reinduzione e trapianto autologo

Come regime terapeutico di reinduzione (salvataggio), i pazienti devono ricevere una terapia intensificata (preferenzialmente BeGEV) prima della terapia ad alte dosi.

I pazienti possono ricevere una terapia di salvataggio con un regime alternativo, ad es. DHAP/DHAOx, IGEV, ICE, ESHAP o GDP, prima della terapia ad alte dosi.

I pazienti devono ricevere una terapia ad alte dosi seguita da trapianto autologo di cellule staminali dopo la terapia di salvataggio.

Non esiste uno standard internazionale per la terapia di reinduzione (salvataggio). Numerosi studi hanno valutato diversi regimi di salvataggio prima della chemioterapia ad alte dosi. Poiché la maggior parte degli studi includeva relativamente pochi pazienti ed era costituita da popolazioni diverse (ad es. sia pazienti recidivati che refrattari), le comparazioni tra le diverse tossicità e risposta dei vari studi devono essere interpretate con cautela: infatti, ad ora non esiste uno studio che confronti direttamente l'efficacia e la tossicità delle diverse terapie di salvataggio. Pertanto, la scelta della terapia di salvataggio dovrebbe essere basata sulla tollerabilità e sul tasso di risposta (preferibilmente completa) in modo da portare il maggior numero possibile di pazienti al trapianto autologo. Tra i regimi chemioterapici di salvataggio utilizzati si annoverano: ESHAP, ICE, DHAP, GDP, GVD, IGEV, BeGEV (Tabella 2). Tra questi il regime BeGEV ha mostrato il maggior tasso di risposte complete (73%), senza mostrare differenze in termini di PFS e OS tra pazienti ricaduti o refrattari, per cui è stato considerato il regime di scelta.⁹² Attualmente sono in corso o sono stati recentemente pubblicati vari studi che hanno esplorato l'uso di regimi chemio-immunoterapici o anche solo con immunoterapia nel salvataggio del LH: poiché nessuno di tali regimi è indicato o rimborsato attualmente in Italia per il trattamento di 2° linea del LH, si ritiene che la trattazione di tali esperienze sia al di fuori dello scopo della presente LG.

Tabella 2: Risultati dei principali regimi chemioterapici di salvataggio (modificata da: Castagna L, Santoro A, Carlo-Stella C. Salvage Therapy for Hodgkin's Lymphoma: A Review of Current Regimens and Outcomes. J Blood Med. 2020 Oct 27;11:389-403.)

Studio	Regime	N	Refrattari	Valutazione PET/CT	ORR	CR	OS	PFS
Aparicio,⁹³ 1999	ESHAP	22	22%	CT	68%	41%	/	/
Moskowitz,⁹⁴ 2001	ICE	65	34%	CT	88%	26%	83% @ 43 m	68% @ 43 m
Josting,⁹⁵ 2002	DHAP	102	16%	CT	89%	21%	/	/
Baetz,⁹⁶ 2003	GDP	23	9%	CT	69%	17%	/	/
Moccia,⁹⁷ 2017	GDP	83	36%	CT	71%	7%	85% @ 2y	58% @ 2y
Josting,⁹⁸ 2010	DHAP	279	/	CT	70%	24%	80% @ 3 y	62% @ 3 y
Labrador,⁹⁹ 2014	ESHAP	82	50%	CT	67%	50%	74% @ 5 y	56 months
Bartlett,¹⁰⁰ 2007	GVD	91	/	CT	70%	19%	70% @ 4 y	52% @ 4 y

Santoro,¹⁰¹ 2007	IGEV	91	39%	CT	81%	53%	/	/
Santoro,¹⁰² 2016	BeGEV	59	46%	PET	83%	73%	77% @ 2 y	62% @ 2 y
Santoro,⁹² 2020	BeGEV	59	46%	PET	83%	73%	78% @ 5 y	59% @ 5 y

INDICAZIONE DI BUONA PRATICA CLINICA

Modalità di esecuzione del trapianto autologo: eleggibilità e tempistica

Nei pazienti con linfoma di Hodgkin recidivato-refrattario deve essere eseguita una PET/TC dopo la terapia di salvataggio prima del trapianto autologo per valutare la prognosi.

I pazienti con LH recidivato-refrattario che mostrano residui metabolici attivi all'interim PET eseguita in corso di terapia di salvataggio non dovrebbero essere avviati a chemioterapia ad alte dosi.

Il panel considera l'ottenimento di una risposta metabolica completa con PET l'obiettivo da perseguire con la terapia di salvataggio pre-trapianto.

Il panel raccomanda una tempistica tempestiva di autotrapianto nei pazienti in remissione completa metabolica e nei pazienti che abbiano ottenuto almeno una stabilizzazione della malattia con PET dopo almeno 2 linee di salvataggio.

Fitness per trapianto autologo

Il panel è concorde nell'offrire anche a pazienti con età >60 anni in buone condizioni fisiche e senza gravi comorbidità la chemioterapia ad alte dosi con trapianto autologo di cellule staminali in caso di recidiva o progressione di LH

Regimi di condizionamento per trapianto autologo

Il panel considera l'utilizzo dello schema BEAM (carmustina, etoposide, citarabina, e melphalan) come standard di riferimento del regime di condizionamento pre-trapianto autologo.

In caso di indisponibilità la Carmustina può essere sostituita da Bendamustina, Fotemustina, Lomustina, Mitoxantrone e Thiotepa. In alternativa possono essere utilizzati regimi come Melphalan 200 mg/m² in monoterapia o Melphalan-Etoposide.

In base ai dati disponibili la chemioterapia ad alte dosi seguita da autotrapianto di cellule staminali ha evidenziato un miglioramento statisticamente significativo della PFS e della EFS e un potenziale vantaggio di OS nei pazienti ricaduti/refrattari dopo una prima linea di terapia, che peraltro non raggiunge la significatività statistica per il ridotto numero di pazienti arruolati nei trials. Relativamente agli effetti collaterali, l'autotrapianto non si è dimostrato più tossico rispetto alla sola terapia convenzionale di salvataggio.¹⁰³

Due studi randomizzati,^{104,105} meta-analizzati in una revisione sistematica,¹⁰³ hanno mostrato la superiorità della chemioterapia ad alte dosi con trapianto di cellule staminali autologhe rispetto alla terapia convenzionale chemioterapia in pazienti con recidiva o linfoma di Hodgkin refrattario. Il primo studio è stato condotto dal British National Lymphoma Investigation (BNLI) e ha confrontato 2-3 cicli di mini-BEAM (BCNU [carmustina], etoposide, Ara-C [citarabina], melfalan) rispetto a BEAM seguito da trapianto autologo di cellule staminali. Il trapianto autologo di cellule staminali è risultato essere superiore in termini di EFS (53% contro 10% a tre anni)¹⁰⁴. Il secondo studio (HD-R1) è stato condotto dal GHSG in collaborazione con l'European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). I pazienti sono stati randomizzati tra 4 cicli di chemioterapia convenzionale (Dexa-BEAM) e 2 cicli di Dexa-BEAM seguiti da chemioterapia BEAM ad alte dosi e trapianto di cellule staminali autologhe. La valutazione finale con 144 pazienti valutabili ha mostrato che i pazienti chemiosensibili traggono beneficio dalla chemioterapia ad alte dosi (libertà dal fallimento del trattamento [FFTF] dopo tre anni 55% contro 34%).¹⁰⁵

Lo studio HD-R2 ha dimostrato che anche i pazienti che hanno ottenuto solo una remissione parziale o una stabilizzazione della malattia dopo la terapia di salvataggio hanno ottenuto buoni risultati con il trapianto autologo.⁹⁸

Una meta-analisi di 11 studi comprendente 745 pazienti affetti da LH ha evidenziato una PFS di 0-52% e un OS di 17-77% nei pazienti PET-positivi verso una PFS di 17-77% ed un OS di 78-100% nei pazienti PET-negativi.¹⁰⁶

I dati esposti e riassunti nella metanalisi già citata riguardano pazienti ≤ 60 anni e senza gravi comorbidità. Un'analisi retrospettiva monocentrica ha confrontato gli outcome del trapianto autologo in pazienti con LH recidivato-refrattario con più o meno di 60 anni.¹⁰⁷ La sopravvivenza globale a 3 anni è stata dell'88% nel gruppo > 60 anni e dell'84% nel gruppo dei più giovani, senza decessi correlati al trapianto. Di contro, un'analisi retrospettiva più ampia del German Hodgkin Study Group (GHSG) ha riportato un peggiore risultato della terapia ad alte dosi nei pazienti anziani rispetto alla chemioterapia convenzionale.¹⁰⁸ Ciò sottolinea la necessità di una valutazione approfondita dell'indicazione per la terapia ad alte dosi nei pazienti anziani, tenendo conto dell'età biologica e delle comorbidità.

Relativamente al regime di condizionamento pre-trapianto autologo, pur in mancanza di confronti diretti tra i vari regimi di condizionamento, poichè entrambi gli studi clinici randomizzati hanno utilizzato BEAM come regime di condizionamento ad alte dosi prima del trapianto, quest'ultimo dovrebbe essere considerato lo standard di riferimento.

A supporto di questa scelta il Center for International Blood and Marrow Transplant Research ha completato un'analisi di registro sugli outcomes dei pazienti trattati per linfoma, evidenziando una più alta mortalità associata ai regimi non-BEAM rispetto a BEAM nei pazienti affetti da LH (CBV high: hazard ratio [HR], 1.54; CBV low: HR, 1.53; BuCy: HR, 1.77; and TBI: HR, 3.39, P .001) secondaria ad un aumentato rischio di ricaduta associato ai regimi non-BEAM piuttosto che ad un'aumento della mortalità associata al trattamento.¹⁰⁹

Nei suddetti dati di registro PFS e OS a 3 anni sono risultati pari al 62% e al 79% in associazione a BEAM, al 60% e 73% in associazione a regime CBV low, al 57% e 68% in associazione a CBV high, al 51% and 65% in associazione a BuCy e al 43% e 47% in associazione a TBI.

In caso di indisponibilità della carmustina o di controindicazioni a BEAM diversi regimi alternativi sono stati testati (Tabella 3: Regimi di condizionamento per trapianto autologo nel LH alternativi a BEAM (modificato da: Isidori A, Christofides A, Visani G. *Leukemia & Lymphoma* 2016, 57:11, 2499-2509)) senza dimostrazione di una chiara superiorità di un singolo regime.

*Tabella 3: Regimi di condizionamento per trapianto autologo nel LH alternativi a BEAM (modificato da: Isidori A, Christofides A, Visani G. *Leukemia & Lymphoma* 2016, 57:11, 2499-2509)*

Study	Patient population	Median FU,months	PFS/DFS/EFS	Overall survival	TRM (%)
Benda-EAM					
Visani et al. 2011	R/R lymphoma (n=43), HL (n=15)	18	HL: Median DFS 19 months	HL: Median OS not reached	0
Visani et al. 2014	As above	43	3-year PFS 72%	Median OS not reached	NR
Noesslinger et al. ASH 2014	R/R lymphoma (n=38), HL (n=9)	22	1y PFS 72%	1y OS 85%	0
FEAM					
Musso et al. 2010	R/R lymphoma (n=84), HL (n=20)	13	1y PFS 83%	1y OS 88%	2
Musso et al. 2015	R/R HL (n=122)	21	2y PFS 73.8%	2y OS 85.2%	3
Olivieri et al. 2018	R/R lymphoma (n=1038), HL (n=274), FEAM=114	42	HL: 2y PFS 65%	HL: 2y OS 89%	1
LEAM					
Stuart et al. 2001	R/R HL (n=59)	38.4	3y EFS 52%	3y OS 57%	8
Perz et al. 2007	R/R HL (n=67)	67	5y PFS 64%	5y OS 68%	3
Ramzi et al. 2012	R/R HL (n=45)	27	2y DFS 77%	2y OS 84%	2

Sharma et al. 2013	R/R lymphoma (n=51), HL (n=25)		2y EFS 41%	2y OS 62.7%	12
TEAM					
Sellner et al. 2015	R/R lymphoma (n=1566), HL (n=346), TEAM=110	18	2.5y PFS 49%	2.5y OS 77%	1

INDICAZIONE DI BUONA PRATICA CLINICA

Pazienti refrattari a terapia di salvataggio

Il panel concorda che ai pazienti in progressione dopo una prima linea di salvataggio possa essere offerto un trattamento con Brentuximab Vedotin o Pembrolizumab (vedi Quesito e Raccomandazione 8) anche in base ai precedenti trattamenti effettuati. In alternativa a tali opzioni, è possibile somministrare una polichemioterapia con farmaci non cross-resistenti ai trattamenti eseguiti in precedenza (Tabella 2).

Il panel concorda che i pazienti in progressione o recidiva dopo terapia di salvataggio e brentuximab vedotin abbiano indicazione al trattamento con un anticorpo anti-PD1 (Nivolumab o Pembrolizumab).

Il panel concorda che, nel caso si ottenga una risposta completa dopo la seconda terapia di salvataggio, può essere offerto un consolidamento con trapianto autologo di cellule staminali (se non già eseguito in precedenza).

In uno studio di fase II con nivolumab, sono stati trattati pazienti con recidiva dopo chemioterapia ad alte dosi e trapianto autologo di cellule staminali, mostrando una ORR del 66,3% con buona tollerabilità;¹¹⁰ a 12 mesi la OS è stata del 95% e la PFS mediana di 14,7 mesi.¹¹¹ Uno studio di fase II con pembrolizumab in cui sono stati trattati 210 pazienti (di cui 129 avevano precedentemente ricevuto un trapianto autologo e brentuximab vedotin in sequenze diverse) ha prodotto risultati simili: l'ORR è stata del 69%.¹¹² I tassi di OS e PFS a 24 mesi sono stati del 90,9% e del 31,3%.¹¹³ Considerando l'ottimo profilo di tossicità e le PFS mediane ottenute con Nivolumab (14.7 mesi) e Pembrolizumab (13.7 mesi) che si confrontano molto favorevolmente con le altre opzioni di trattamento in questo setting di pazienti, i pazienti con recidiva dopo trapianto autologo e brentuximab vedotin dovrebbero ricevere una terapia con nivolumab o pembrolizumab (entrambi i farmaci sono approvati in Italia in questa situazione).

Brentuximab vedotin è stato valutato in uno studio di fase II in pazienti con linfoma di Hodgkin recidivato-refrattario dopo polichemioterapia e trapianto autologo: sono stati inclusi 102 pazienti, il 71% dei quali aveva una malattia refrattaria primaria. Il tasso di ORR è stato del 75% (95%CI: 64.9%-82.6%); il 34% dei pazienti ha raggiunto una risposta completa (95%CI: 25.2% - 44.4%). La

durata mediana della risposta per i pazienti che avevano raggiunto una risposta obiettiva è stata di 6.7 mesi (95% CI: 3.6-14.8 mesi); per i pazienti che avevano raggiunto una risposta completa, la durata della risposta è stata di 20.5 mesi (95% CI: 10.8 – non stimato). La stima della OS a 12 mesi era del 89%.¹¹⁴

Sono stati riportati dati incoraggianti in pazienti sottoposti a consolidamento con trapianto autologo dopo salvataggio con Brentuximab Vedotin¹¹⁵ o checkpoint inhibitors.¹¹⁶ In entrambi i casi, era la qualità della risposta all'ultimo trattamento e non la precedente chemiosensibilità a predire maggiormente l'outcome post-trapianto. Sulla base di tali evidenze, il panel ritiene che, nel caso si ottenga una risposta completa dopo la seconda terapia di salvataggio, debba essere offerto un consolidamento con trapianto autologo di cellule staminali (se non già eseguito in precedenza).

INDICAZIONE DI BUONA PRATICA CLINICA

Secondo trapianto autologo

Il panel concorda che ai pazienti con recidiva tardiva (almeno 3 anni) dopo il primo trapianto autologo possa essere offerta l'opzione di un secondo trapianto autologo.

In un'analisi retrospettiva di 40 pazienti affetti da linfoma (21 pazienti con LH) sottoposti a un secondo trapianto autologo di cellule staminali, la mortalità associata al trattamento al giorno 100 è risultata pari all'11% con PFS e OS a 5 anni pari al 30%.¹¹⁷ I pazienti che avevano ricevuto un secondo trapianto entro un anno dal primo hanno ottenuto una PFS a 5 anni pari a 0% rispetto al 32% dei pazienti che hanno ricevuto il secondo trapianto almeno un anno dopo. Pur con i limiti di un'analisi retrospettiva non randomizzata dell'esiguo numero di casi, un secondo trapianto autologo di cellule staminali rappresenta un'alternativa per pazienti selezionati in recidiva tardiva dopo trapianto autologo di cellule staminali.

QUESITO 8

In pazienti con linfoma di Hodgkin refrattari-recidivati dopo 2 linee di terapia è preferibile un trattamento con Pembrolizumab o Brentuximab Vedotin?

RACCOMANDAZIONE 8: Pembrolizumab o BV dopo 2 linee di terapia

In pazienti con linfoma di Hodgkin refrattari-recidivati dopo 2 linee di terapia il panel suggerisce un trattamento con Pembrolizumab (*raccomandazione condizionata basata su una moderata certezza delle evidenze*)

SINTESI DELL'EVIDENZA

Nello studio KEYNOTE-204 sono stati randomizzati 304 pazienti, di cui 151 a un trattamento con Pembrolizumab 200 mg EV q3w fino a progressione o tossicità e 153 a BV 1.8 mg/kg EV per un massimo di 16 cicli totali. Dopo un follow-up mediano di circa 26 mesi, si è osservata una PFS mediana di 13.2 mesi (CI95%: 10.9 – 19.4) nel braccio Pembrolizumab a 6 e di 8.3 mesi (CI95%: 5.7 – 8.8) nel braccio BV. Trattandosi di un'analisi ad interim, la sopravvivenza globale non è stata ancora riportata. La risposta globale al trattamento era del 65.6% nel braccio Pembrolizumab (risposta completa 25%) e 54.2% (risposta completa 24%) nel braccio BV, con una differenza di 11.2% (CI95%: 0.2 – 22.1%).

La qualità di vita risultava significativamente migliorata alla settimana 24 con Pembrolizumab rispetto a BV in tutte le scale di misurazione utilizzate, ovvero EORTC-QLQ-C30 (global health status), EQ-5D VAS score e EQ-5D utility score.

Non si sono verificate differenze significative tra i 2 bracci in termini di eventi avversi severi correlati al trattamento.

[Evidence profile e tabella EtD QUESITO 8](#)

GIUSTIFICAZIONE

Il panel ha optato per una raccomandazione condizionale a favore dell'intervento (Pembrolizumab) basata su una bassa certezza degli effetti. Infatti si è osservato un moderato vantaggio in termini di PFS per Pembrolizumab rispetto a BV e un miglioramento delle scale di qualità di vita. La certezza delle prove è limitata dalla diversità della popolazione oggetto dello studio (pazienti dalla 2° linea non eleggibili o che hanno fallito il trapianto autologo) rispetto a quella del quesito (pazienti dalla 3° linea potenzialmente candidabili a trapianto autologo di consolidamento); inoltre, il disegno in aperto potrebbe aver comportato un bias per le evidenze relative ad alcuni outcome critici (ad es. qualità di vita). Infine, considerato il maggior rischio di GVHD associato a Pembrolizumab e Nivolumab se utilizzati a ridosso di un trapianto allogenico, si suggerisce cautela nell'utilizzo di tali farmaci quando è previsto un trapianto allogenico di consolidamento.

INDICAZIONE DI BUONA PRATICA CLINICA

Indicazioni a radioterapia durante terapia di salvataggio

In caso di persistente PET-positività a livello di un residuo di malattia localizzato prima o dopo trapianto autologo, è possibile considerare un trattamento radioterapico.

Nell'ampio studio prospettico HD-R2 per il linfoma di Hodgkin recidivante, i pazienti che presentavano malattia residua dopo il completamento della chemioterapia ad alte dosi e che hanno ricevuto RT rappresentavano il 10% di tutti i pazienti.¹¹⁸ Poiché la prognosi dei pazienti recidivati-refrattari dopo la terapia di prima linea è infausta, i pazienti con malattia tumorale residua dovrebbero ricevere RT di consolidamento dopo il completamento della terapia per ridurre il rischio di recidiva. Nelle attuali linee guida dell'International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG),⁴ si raccomanda una dose di 30-36 Gy se la RT viene somministrata dopo chemioterapia ad alte dosi. È importante che la RT non ritardi alcuna terapia sistemica di consolidamento.

Josting e colleghi hanno esaminato retrospettivamente il successo del trattamento e i fattori prognostici in 100 pazienti con recidiva o progressione trattati con la sola RT.¹¹⁹ I sintomi B, lo stadio avanzato alla recidiva/progressione e il scarso basso Performance Status (PS) secondo Karnofsky erano fattori di rischio sfavorevoli. Nei pazienti con malattia localizzata alla recidiva/progressione, la durata della prima remissione era un significativo fattore di rischio favorevole. La RT da sola può essere presa in considerazione nei pazienti con recidiva tardiva localizzata che sono in buone condizioni generali e non presentano sintomi B. Ciò vale in particolare per i pazienti che hanno ricevuto la sola chemioterapia nelle fasi iniziali (ad es. nell'ambito dello studio HD16) e presentano una recidiva tardiva e localizzata.

INDICAZIONE DI BUONA PRATICA CLINICA

Ruolo del trapianto allogenico nel Linfoma di Hodgkin recidivato o refrattario

1. I pazienti con HL recidivato dopo trapianto autologo (ASCT) o refrattario ad almeno 2 linee di terapia e non suscettibili a trapianto autologo (per chemorefrattarietà), possono essere considerati per trapianto allogenico.

Nonostante l'introduzione nella pratica clinica di numerosi nuovi farmaci per trattamento del linfoma di Hodgkin (HL) recidivato dopo trapianto autologo (ASCT) o refrattario a molteplici linee di terapia e non suscettibile di trapianto autologo, la prognosi di questi pazienti, colpiti dalla malattia per lo più in giovane età, è severa e il trapianto allogenico di cellule staminali (allo-SCT) svolge ancora un ruolo importante nel controllo della crescita tumorale grazie all'effetto graft-versus-

host disease (GvHD)¹²⁰. Il timing di questa procedura è ancora fonte di discussione, venendo da alcuni riservato alle recidive post-ASCT non più responsive a farmaci quali brentuximab vedotin (BV) e inibitori del checkpoint immunitario (CPI), o alla malattia multiresistente e non suscettibile di ASCT, da altri come procedure di consolidamento del ASCT nei pazienti ad alto rischio di ricaduta (tandem auto-allo) o nei pazienti ricaduti dopo ASCT che hanno ottenuto una risposta clinica con BV e/o CPI. Purtroppo non sono stati condotti studi randomizzati sull'impiego di allo-SCT confrontato con altre strategie terapeutiche e i dati di letteratura derivano esclusivamente da studi retrospettivi o di registro^{121,122}.

2. I pazienti con HL recidivato o refrattario che sono candidati a trapianto allogenico devono essere trattati con condizionamento non mieloablativo.

La mortalità associata ad allo-SCT con condizionamento mieloablativo (MAC) è risultata elevata, sino al 51%, con un insoddisfacente controllo di malattia data l'elevata incidenza di ricadute, fino al 58% a 5 anni¹²³. Uno studio del International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR), condotto in 114 pazienti con linfoma trattati con regime di condizionamento MAC, ha documentato una mortalità correlata a trapianto (TRM) del 22% a 3 anni a fronte di un tasso di ricadute del 52%, senza differenze tra HL e altri istotipi di linfoma¹²⁴.

La superiorità dei regimi di condizionamento a intensità ridotta (RIC) rispetto ai regimi MAC è stata dimostrata in uno studio retrospettivo condotto dal gruppo cooperatore del European Bone Marrow Transplant (EBMT) in 168 pazienti. La mortalità non correlata a ricaduta (NRM) a un anno è risultata significativamente minore con RIC rispetto a MAC (23% vs 46%; P= 0.001) e la sopravvivenza globale (OS) a 5 anni è risultata sovrapponibile (28% vs 22%); inoltre lo sviluppo di GvHD cronica ha indotto una minore incidenza di ricadute¹²⁵.

3. Non è raccomandato il trapianto allogenico in pazienti che non hanno raggiunto almeno una risposta parziale con l'ultimo trattamento eseguito.

La superiorità dei regimi di condizionamento a intensità ridotta (RIC) rispetto ai regimi MAC è stata dimostrata in uno studio retrospettivo condotto dal gruppo cooperatore del European Bone Marrow Transplant (EBMT) in 168 pazienti. La mortalità non correlata a ricaduta (NRM) a un anno è risultata significativamente minore con RIC rispetto a MAC (23% vs 46%; P= 0.001) e la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e globale (OS) a 5 anni sono risultate sovrapponibili (PFS: 18% vs 20%; OS: 28% vs 22%; rispettivamente con RIC vs MAC); inoltre lo sviluppo di GVHD cronica ha indotto una minore incidenza di ricadute. I risultati di PFS e OS a lungo termine con allo-SCT sono ancora deludenti, ma alcuni pazienti

possono essere guariti^{126,127,128,129}. In particolare, analisi retrospettive hanno documentato che traggono maggior vantaggio da allo-SCT i pazienti con malattia chemiosensibile, ovvero quelli che hanno ottenuto una risposta completa o una buona risposta parziale con l'ultimo trattamento eseguito e che sono in buone condizioni generali¹³⁰. È auspicabile quindi che i giovani pazienti recidivati dopo trapianto autologo o quelli refrattari a più linee terapeutiche e non eleggibili per un trapianto autologo, in presenza di una buona risposta terapeutica almeno parziale all'ultimo trattamento eseguito e in buone condizioni generali, vengano avviati alla procedura di allo-SCT con condizionamento RIC. Tutti questi pazienti dovrebbero essere trattati nell'ambito di studi clinici.

Per quanto riguarda il limite di età, non vi sono dati disponibili a cui poter fare riferimento per il trattamento del HL refrattario-ricaduto con allo-SCT. Analogamente a quanto riportato dagli studi sui linfomi non Hodgkin aggressivi e sulle leucemie acute, il limite di età maggiormente accettato sembra essere quello di 70 anni nei pazienti senza comorbidità rilevanti basandosi su un'attenta valutazione geriatrica.^{131,132}

4. I pazienti con linfoma di Hodgkin recidivato che devono essere sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali e che non hanno un donatore familiare HLA-identico possono essere trapiantati con un donatore non familiare HLA-compatibile o con un donatore aploidentico.

Il donatore di un giovane paziente candidato ad allo-SCT può essere un fratello HLA identico o un donatore non familiare HLA compatibile (MUD) o un donatore aploidentico. LA PFS e OS del trapianto allogenico da donatore HLA identico o MUD sono risultati sovrapponibili.

I risultati terapeutici a lungo termine del trapianto MUD e aploidentico sono significativamente migliorati in questi ultimi anni grazie al costante miglioramento dei trattamenti pre-trapianto con l'impiego di nuovi farmaci quali ad esempio BV in monoterapia o associato a regimi meno citotossici, la somministrazione di regimi di condizionamento RIC, quali fludarabina e ciclofosfamide associato a irradiazione corporea totale (TBI) a basse dosi. Il trapianto aploidentico è attualmente una valida alternativa terapeutica grazie all'introduzione della profilassi con ciclofosfamide post-trapianto, soprattutto per i pazienti per i quali non è disponibile un donatore consanguineo o un MUD.^{133,134} Diversi studi retrospettivi e una revisione sistematica hanno suggerito risultati migliori in termini di PFS dopo trapianto aploidentico rispetto a HLA identici consanguinei o non consanguinei^{135,136}. Lo studio retrospettivo EBMT condotto in 709 pazienti con HL sottoposti ad allo-SCT (98 aploidentici, 338 HLA identici consanguinei e 273 MUD) ha documentato sopravvivenze sovrapponibili nei 3 gruppi; a 2 anni l'incidenza di ricaduta è stata del 39%, la PFS del 43% e OS del 67%, con un minor rischio di GVHD

cronica dopo trapianto aploidentico rispetto a MUD¹³⁷. Anche lo studio del CIBMTR, di confronto tra 139 pazienti sottoposti a trapianto aploidentico e 457 a trapianto da donatore HLA identico consanguineo, non ha documentato differenze significative nella PFS o OS, ma ha rilevato una minor incidenza di ricaduta dopo aploidentico. Il tasso di ricaduta a 1 anno è stato minore con trapianto aploidentico (32% vs 42%; HR=0.74, 95%CI=0.56-0.97, P=0.03), la mortalità non correlata a ricaduta a 1 anno non differiva significativamente (11% vs 6%), così come sono risultate sovrapponibili a 3 anni la PFS (57% vs 53%) e la OS (63% in entrambi i gruppi). Il trapianto aploidentico ha comportato un maggior rischio di GVHD acuta ma minore incidenza di GvHD cronica (a 1 anno: 23% vs 46%)¹³⁸.

Uno studio multicentrico retrospettivo ha dimostrato in 198 pazienti (65 trapianti aploidentici e 133 HLA identici consanguinei o MUD) una minore incidenza di ricadute a 2 anni dopo trapianto aploidentico vs HLA identico (24% vs 44%, P=0.008), una migliore PFS a 2 anni (63% vs 37%; P=0.03) senza differenze significative nella OS e MRM. In un'analisi multivariata, l'aver ottenuto la remissione completa pre-trapianto e il trapianto aploidentico sono risultati i principali fattori prognostici per il rischio di ricaduta e la PFS, mentre la giovane età e il trapianto aploidentico hanno condizionato i migliori risultati in termini di OS¹³⁹.

Il trapianto da donatore aploidentico rappresenta quindi una valida alternativa che permette di ottenere benefici terapeutici simili a quelli dei donatori HLA identici consanguinei o non. Degna di nota è in particolare la minore incidenza di ricaduta, che dovrà tuttavia essere confermata da studi prospettici, prima di poter consentire di raccomandare questa tipologia di trapianto rispetto agli altri.

5. Per i pazienti con linfoma di Hodgkin che devono essere sottoposti a trapianto allogenico è preferibile ricorrere alle cellule staminali periferiche allogeniche o al midollo osseo mentre non è raccomandato ricorrere alle cellule staminali di cordone ombelicale.

In merito alla fonte di cellule staminali emopoietiche allogeniche lo studio congiunto EBMT-CIBMTR-Eurocode ha riportato i risultati ottenuti in 740 pazienti con linfoma, di cui 283 con HL, documentando una superiorità delle cellule staminali emopoietiche periferiche (PB) o midollari (BM) aploidentiche rispetto alle cellule cordonali ombelicali (UCBT). Infatti, in tutta la coorte, a 4 anni la OS e PFS sono state del 49% e 36% con UCBT, 58% e 46% con BM e infine 59% e 52% con PB¹⁴⁰. L'impiego delle cellule staminali cordonali non è pertanto raccomandato nel HL.

6. I pazienti con linfoma di Hodgkin ricaduti o refrattari che hanno ricevuto i checkpoint inibitori (CPI), nivolumab e pembrolizumab, come ultima terapia di salvataggio, possono essere sottoposti a trapianto allogenico ma devono ricevere adeguata terapia immunosoppressiva con ciclofosfamide nella fase post-trapiantologica, per ridurre il rischio di GvHD acuta e cronica. È inoltre consigliabile lasciare un intervallo di almeno 8 settimane tra il termine della somministrazione dei CPI e la reinfusione delle cellule staminali.

I pazienti con linfoma di Hodgkin ricaduti o refrattari che hanno ricevuto i checkpoint inibitori (CPI), nivolumab e pembrolizumab, come ultima terapia di salvataggio, possono essere sottoposti a trapianto allogenico ma devono ricevere adeguata terapia immunosoppressiva con ciclofosfamide nella fase post-trapiantologica, per ridurre il rischio di GvHD acuta e cronica. È inoltre consigliabile lasciare un intervallo di almeno 8 settimane tra il termine della somministrazione dei CPI e la procedura trapiantologica.

La lunga emivita plasmatica di nivolumab e pembrolizumab può indurre una persistente attivazione dei T linfociti del donatore, aumentando il rischio di GVHD e di altre manifestazioni immuno-allergiche. Uno studio condotto in 39 pazienti che hanno ricevuto CPI prima di allo-SCT, confrontati con un gruppo di controllo storico non trattato con CPI, si è osservata una significativa riduzione dei linfociti T PD-1 positivi e delle Tregs¹⁴¹. L'impiego di ciclofosfamide nel post-trapianto è risultato in grado di ridurre il rischio di GVHD acuta di grado 2-4 e di ripristinare un profilo T linfocitario simile a quello di pazienti non esposti a nivolumab nel periodo pre-trapianto¹⁴².

In uno studio recente sono stati confrontati i risultati terapeutici di 37 pazienti che avevano ricevuto CPI rispetto a 68 pazienti che non avevano ricevuto CPI ma chemioterapia (non-CPI) prima di allo-SCT. Non sono state osservate differenze significative tra i due gruppi nell'incidenza a un anno di GvHD acuta né in quella a 2 anni di GvHD cronica. I risultati a 3 anni hanno documentato sopravvivenze simili nei due gruppi con un lieve trend verso una migliore PFS nel gruppo CPI (OS: 94% vs 78%; PFS: 90% vs 65%; P=0.05), mentre l'incidenza di ricaduta è stata $\leq 10\%$ in entrambi i gruppi¹⁴³.

Popolazioni speciali

INDICAZIONE DI BUONA PRATICA CLINICA

Linfoma di Hodgkin nel paziente anziano

Terapia di 1° linea

In pazienti con HL “fit” con età < 70 anni è proponibile un approccio simile a quello dei pazienti giovani. Un trattamento con regimi più intensi dell’ABVD non è invece consigliabile nella maggior parte dei pazienti e per eccesso di tossicità.

In pazienti di età ≥ 60 anni o con cardiopatia o pretrattati con antracicline è possibile sostituire nella terapia di 1° linea ABVD la doxorubicina classica con la formulazione liposomiale non-peghilata (schema MBVD).

In pazienti di età ≥ 60 anni in stadio IV non candidabili a bleomicina, è proponibile l’associazione di Brentuximab e AVD secondo una schedula di somministrazione sequenziale.

Per i pazienti con > 70 anni o con comorbidità significative o ridotta capacità funzionale, ma candidabili comunque a polichemioterapia, deve essere attentamente valutato il rapporto rischio-beneficio degli schemi di trattamento sopra indicati; in alternativa vari schemi con o senza antracicline possono essere proposti ed utilizzati in combinazione con la radioterapia (ad esempio AVD, CHOP, PVAG, ChIVPP, VEPMB).

Per i pazienti più anziani o più fragili, non candidabili a polichemioterapia, può essere utilizzata una monochemioterapia con farmaci che singolarmente si sono mostrati efficaci nel controllo della malattia. (ad es. gemcitabina o vinorelbina), con l’aggiunta di radioterapia ove possibile.

Il regime escBEACOPP va evitato in ogni caso per eccesso di tossicità. L’uso del G-CSF è generalmente raccomandato. L’utilizzo della Bleomicina va limitato il più possibile e in generale è sconsigliato dopo i primi 2 cicli di terapia (ABVD).

Terapia dei recidivati-refrattari

Non esiste uno standard di trattamento per il paziente anziano con LH recidivato-refrattario, pertanto viene suggerito un trattamento personalizzato. Se tollerabile, può essere proposta una polichemioterapia seguita da ASCT in casi selezionati (pur in assenza di studi prospettici). In alternativa possono essere utilizzati agenti chemioterapici convenzionali alternativi alla terapia di prima linea o terapia palliativa in pazienti fragili (la radioterapia palliativa può essere utilizzata in pazienti anziani fragili in recidiva anche da sola).

Gli studi di popolazione riportano che i pazienti con più di 60 anni rappresentano circa il 20% del totale dei pazienti con LH.¹⁴⁴ Nei trial clinici pubblicati e in particolare in quelli randomizzati i pazienti anziani sono rappresentati in percentuali inferiori e quindi sottostimati. Studi “ad hoc” per pazienti anziani sono molto pochi per la terapia di prima linea (e rari quelli randomizzati), e non sono stati condotti studi specifici per gli anziani in seconda linea. Inoltre i pazienti anziani rappresentano una popolazione eterogenea in termini di aspettativa di vita, morbidità e stato funzionale per cui è difficile

generalizzare l'approccio terapeutico al "paziente anziano". Pertanto, la valutazione iniziale deve comprendere, oltre ad una stadiazione classica completa, la valutazione delle comorbidità e dello stato funzionale, utili nella scelta terapeutica. In quest'ottica, anche l'utilizzo della PET ad interim può avere un ruolo, per evitare di sovra- o sottotrattare i pazienti.¹⁴⁵

Per questi diversi motivi una terapia standard per i pazienti anziani con LH non è stata definita.¹⁴⁶

Anche se l'outcome dei pazienti anziani con LH, variamente definiti come età > 60 o 65 anni, è migliorato nelle ultime decenni (soprattutto per il miglioramento delle metodiche diagnostiche e della terapia di supporto), rimane comunque inferiore a quello dei giovani, in particolare nei pazienti con più di 70 anni.¹⁴⁷ La prognosi peggiore degli anziani rispetto ai giovani sembra dipendere da diverse cause; è stata infatti attribuita alla presenza delle comorbidità e ad un Performance Status ridotto, e quindi a scarsa tolleranza alla terapia nei pazienti anziani, ma anche a differenze biologiche nella malattia stessa; ad esempio il ruolo dell'EBV sembra preminente nell'anziano, così come è più frequente l'istologia a cellularità mista.¹⁴⁸

Estrapolando i risultati dagli studi randomizzati del gruppo tedesco, lo schema classico ABVD utilizzato negli anziani in stadio localizzato ha dato risultati inferiori rispetto a quelli ottenuti nei giovani e con una maggior tossicità.¹⁴⁹ È inoltre emerso che la Bleomicina utilizzata nello schema ABVD risulta eccessivamente tossica negli anziani quando utilizzata per più di 2 cicli.¹⁵⁰ Altri studi hanno mostrato risultati inferiori con l'ABVD rispetto a quelli ottenibili nei giovani anche negli stadi avanzati.¹⁵¹

Uno studio di fase 2 multicentrico condotto dalla Fondazione Italiana Linfomi (FIL) ha valutato la sostituzione della doxorubicina classica nello schema ABVD con la formulazione liposomiale non-peghilata (schema MBVD) come terapia di 1° linea del LH classico in pazienti anziani o cardiopatici.¹⁵² per i soggetti in stadio I-IIA venivano eseguiti 3 cicli MBVD seguiti da radioterapia, mentre per gli stadi IIB-IV un totale di 6 cicli MBVD. Dei 47 pazienti arruolati con età mediana pari a 75 anni, 13 erano in stadio limitato: il tasso di CR in tutta la coorte era del 77% (100% negli stadi I-II e 68% negli stadi III-IV). La OS e PFS a 3 anni erano del 70% e 43% rispettivamente, mentre eventi cardiaci di grado 3-5 venivano riportati solo in 2 pazienti. Pertanto, sulla base di tali risultati l'AIFA ha autorizzato la rimborsabilità dello schema MBVD ai sensi della legge 648/96 per la 1° linea di pazienti con LH classico di età $\geq$ 60 anni o con cardiopatia o pretrattati con antracicline.¹⁵³

Per migliorare l'outcome dei pazienti anziani con l'intento di rendere meno tossica la terapia, diversi studi sono stati condotti con diverse combinazioni di chemioterapici, ma in tutti i casi l'efficacia è risultata ridotta rispetto al classico ABVD: ChlVPP, ChlVPP/ABV, ODBEP, CVP/CEB.¹⁴⁴ Uno schema disegnato per anziani (VEPEMB) utilizzato sia per LH localizzati che avanzati, dalla Fondazione Italiana Linfomi, in uno studio di fase III, ha mostrato un chiaro trend verso una PFS e una OS inferiore rispetto all'ABVD utilizzato come confronto.¹⁵⁴ In questo setting, lo schema CHOP è risultato fattibile e con risultati accettabili.¹⁴⁵ Uno schema disegnato dal gruppo tedesco per LH anziani con malattia avanzata (PVAG) ha mostrato, in 59 pazienti con malattia precoce sfavorevole o avanzata, un tasso di CR/CRu del 78% e una OS e PFS a 3 anni rispettivamente del 66% e 58%.¹⁵⁵

Inoltre, recentemente, il Brentuximab Vedotin (BV) è stato utilizzato upfront negli anziani, ma ha mostrato risposte di breve durata. È stato associato a dacarbazina o bendamustina in studi di fase II mostrando una maggior efficacia, ma tossicità eccessiva con l'associazione con la Bendamustina.¹⁴⁸ Peraltro, nello studio ECHELON-1 l'associazione BV-AVD si è dimostrata non superiore all'ABVD nei pazienti con età >60 anni e con una maggior tossicità.¹⁵⁶

In uno studio multicentrico di fase II è stata applicata una terapia sequenziale con BV e AVD, consistente in 2 cicli ogni 3 settimane con BV 1.8 mg/kg, seguiti da 4 cicli AVD e, in caso di risposta, da altri 4 cicli con BV 1.8 mg/kg ogni 3 settimane; sono stati arruolati 48 pazienti con un'età mediana di 69 anni (range 60-88). La PFS e l'OS a 2 anni sono risultate del 84% e del 93% rispettivamente; il 33% dei pazienti aveva sviluppato una neuropatia di grado 2, reversibile nella maggior parte di essi.¹⁵⁷ Sulla base di tali dati, l'AIFA ha autorizzato la rimborsabilità del trattamento secondo schedula sequenziale con BV-AVD ai sensi della legge 648/96 in pazienti con LH di età $\geq$ 60 anni in stadio IV non candidabili a bleomicina.¹⁵⁸

In conclusione, i risultati migliori si ottengono comunque in pazienti che possono ricevere schemi contenenti antracicline e mantenere un'adeguata intensità di dose.¹⁴⁵ Pertanto in pazienti "fit" con età < 70 anni è proponibile un approccio simile a quello dei pazienti giovani. Un trattamento con regimi più intensi dell'ABVD non è invece fattibile nella maggior parte dei pazienti per eccesso di tossicità.^{145,148} Per i pazienti con > 70 anni o con comorbidità significative o ridotta capacità funzionale, ma candidabili comunque a polichemioterapia, è possibile sostituire la doxorubicina classica con la formulazione liposomiale non peghilata (schema MBVD) o utilizzare vari schemi alternativi con o senza antracicline in combinazione o meno con la radioterapia.

Per i pazienti più anziani o più fragili, non candidabili a polichemioterapia, può essere utilizzata una monochemioterapia con farmaci che singolarmente si sono mostrati efficaci nel controllo della malattia, con l'aggiunta di radioterapia ove possibile.^{145,148,149}

Il trattamento dei pazienti recidivati o refrattari (R/R) risulta altamente complicato nei pazienti anziani.

Un'analisi retrospettiva ha mostrato che pazienti selezionati possono essere trattati con chemioterapia ad alte dosi e trapianto di cellule staminali autologhe, come viene fatto routinariamente nei pazienti giovani, ma ad oggi non ci sono criteri standard per decidere di avviare pazienti anziani alla terapia ad alte dosi.¹⁵⁹

In generale non esistono studi prospettici nel paziente anziano R/R, e in uno studio retrospettivo tedesco su 105 pz (età mediana 66 aa), l'OS a 3 anni andava dal 59% (in pazienti ritrattati con chemioterapia convenzionale e radioterapia) al 9% a seconda del rischio clinico al momento della recidiva/refrattarietà.¹⁶⁰ Pertanto, alcuni pazienti possono tollerare e beneficiare di schemi polichemioterapici simili a quelli usati in prima linea.

Per i pazienti più fragili un approccio palliativo appare appropriato, ad esempio con farmaci singoli che si sono dimostrati efficaci nel controllare i sintomi della malattia, quali lo steroide, la gemcitabina, la vinblastina, la bendamustina, l'etoposide, il chlorambucile, senza dimenticare l'utilizzo anche da solo della radioterapia locale laddove possibile.

Negli ultimi anni sono entrati nella disponibilità della terapia del LH il BV e gli inibitori del checkpoint, il cui utilizzo in linee precoci è ancora in fase di studio per gli anziani più fragili.

INDICAZIONE DI BUONA PRATICA CLINICA

Linfoma di Hodgkin nel paziente HIV+

La stadiazione del LH nei pazienti HIV+ prevede gli stessi esami utilizzati nel soggetto HIV –

Una PET basale è mandatoria in tutti i casi.

La biopsia osteomidollare è consigliata ma l'indicazione deve essere discussa caso per caso in assenza di studi ad hoc sul ruolo della PET sulla popolazione HIV+ e per l'elevata incidenza di localizzazione midollare nei soggetti HIV+, che può arrivare fino al 30-40% in alcune casistiche.

Le raccomandazioni per la terapia di I linea del LH nei soggetti HIV+ non differiscono sostanzialmente da quelle della popolazione generale e prevedono l'utilizzo della cART simultanea alla chemioterapia.

L'ABVD in associazione alla radioterapia può essere considerato lo schema di riferimento nei soggetti HIV+, con una strategia per stadio e fattori di rischio simile a quella dei pazienti HIV negativi. L'utilizzo di BV in prima linea secondo schema BV-AVD può essere considerato secondo i criteri di rimborsabilità AIFA.

La profilassi primaria con G-CSF, l'uso della profilassi anti-PJP per tutti i pazienti e la profilassi per mycobacterium avium in quelli gravemente compromessi ($CD4 < 50/mcl$ alla diagnosi) sono fortemente raccomandate così come una stretta collaborazione con gli specialisti di malattie infettive, anche per ottimizzare la scelta della cART, considerando le possibili interazioni tra cART e chemioterapia.

Le raccomandazioni per la terapia dei pazienti HIV+ con LH recidivato-refrattario non differiscono sostanzialmente da quelle della popolazione generale e prevedono schemi di seconda linea comunemente utilizzati nei soggetti HIV- seguiti da chemioterapia ad alte dosi e ASCT nei pazienti responsivi al salvataggio.

L'introduzione della terapia antiretrovirale di combinazione (cART) a partire dalla fine degli anni '90, ha modificato in maniera sostanziale la prognosi dei pazienti affetti da HIV, riducendo in maniera netta l'incidenza e la mortalità provocate dalle infezioni opportunistiche e dal sarcoma di Kaposi. Contemporaneamente si è assistito ad una riduzione più contenuta dell'incidenza dei linfomi non Hodgkin, mentre il linfoma di Hodgkin classico (LH) è apparso addirittura aumentare, e ciò è dovuto alla particolare patogenesi del LH, che richiede un certo numero di linfociti $CD4+$ per manifestarsi e più difficilmente si sviluppa in pazienti gravemente immunodepressi.^{161, 162, 163} L'utilizzo della cART, accompagnato dal recupero del sistema immunitario, ha reso possibile un approccio terapeutico ai linfomi in HIV (compreso il LH) sempre più simile a quello della popolazione generale HIV -.

Nei soggetti HIV + il LH si presenta pressochè nella totalità dei casi in associazione all'EBV, che sembra avere un ruolo determinante nella patogenesi della malattia, e il sottotipo istologico prevalente è la cellularità mista.¹⁶⁴ Inoltre, si caratterizza per una presentazione clinica più aggressiva rispetto alla popolazione HIV -, più spesso in stadio avanzato, con sintomi sistemici, e con interessamento frequente di sedi extranodali tra cui il midollo osseo. La conta dei linfociti $CD4+$ alla diagnosi è variabile tra 120 e 385/mcl.¹⁶⁴

La stadiazione dei pazienti prevede gli stessi esami utilizzati nel soggetto HIV -. Una PET basale è mandatoria in tutti i casi. Più discussa l'utilità della biopsia osteomidollare, ormai quasi abbandonata nella popolazione generale, dopo l'introduzione della PET, in assenza di studi ad hoc sulla popolazione HIV+ e per l'elevata incidenza di localizzazione midollare nei soggetti HIV+, che può arrivare fino al 30-40% in alcune casistiche.

Grazie alla cART si possono ora usare gli stessi farmaci chemioterapici comunemente usati nei pazienti HIV negativi. Diversi studi hanno dimostrato tassi di risposta e di sopravvivenza simili, grazie ad un tasso ridotto di infezioni opportunistiche e una migliore tollerabilità della chemioterapia, che può quindi essere somministrata in modo più efficace, a dosaggio adeguato, benchè questi dati siano basati in prevalenza su valutazioni retrospettive e su pochi studi di fase II.^{165,166,167}

Per questa ragione le raccomandazioni per la terapia del LH nei soggetti HIV + non differiscono sostanzialmente da quelle della popolazione generale e prevedono l'utilizzo della cART simultanea alla chemioterapia.¹⁶⁸

Il regime standard è considerato l'ABVD. Uno studio collaborativo UK ha mostrato che pazienti HIV+ trattati con ABVD hanno lo stesso outcome dei pazienti HIV-, con 74% di CR e 81% di OS a 5 anni.¹⁶⁵ Inoltre uno studio tedesco ha dimostrato la fattibilità di un approccio basato sulla stadiazione e sui fattori di rischio individuali come comunemente utilizzato nella popolazione generale; il ruolo della radioterapia è mantenuto anche nel setting del paziente HIV+.¹⁶⁹ Questo studio ha anche evidenziato che lo schema escBEACOPP va usato con estrema cautela nei soggetti HIV +, avendo riportato un numero non trascurabile di decessi per tossicità.

Un recente studio di fase II ha valutato il trattamento secondo schema BV-AVD in pazienti HIV+ con LH avanzato:¹⁷⁰ 41 pazienti sono stati trattati, 37 hanno completato il trattamento, ottenendo tutti una risposta completa (37/37). La PFS e OS a 2 anni sono state 86% e 92%, rispettivamente. La neuropatia periferica di grado 3 o superiore si è verificata nel 10% dei casi, la neutropenia febbrile nel 12%. Si è verificata una morte correlata al trattamento per infezione.

Se la PET all'esordio ha mostrato la sua validità anche nel setting del paziente HIV+,¹⁷¹ non ci sono dati sostanziali sull'utilizzo della interim PET, e un utilizzo di terapia PET-oriented fuori dagli studi clinici non appare giustificato.¹⁷²

In questo momento, pertanto, l'ABVD in associazione alla radioterapia può essere considerato lo schema di riferimento nei soggetti HIV+, con una strategia per stadio e fattori di rischio simile a quella dei pazienti HIV negativi.

Riguardo all'utilizzo dei nuovi farmaci (specificatamente Brentuximab Vedotin, BV, e inibitori del check-point, CP-I), se lo studio ECHELON-1 escludeva la partecipazione ai pazienti HIV +, un piccolo studio di fase I ha mostrato la fattibilità di BV-AVD in HIV e i CP-I (anti PD-1) sono stati utilizzati in alcuni pazienti e sono attualmente in fase di studio.^{173,174}

Per quanto riguarda la recidiva di malattia, è stato dimostrato da diversi gruppi che i pazienti HIV+ possono essere trattati con la stessa strategia utilizzata nei soggetti HIV-, compreso l'utilizzo della terapia ad alte dosi con trapianto di cellule staminali autologhe.¹⁷⁵

Nel trattare pazienti HIV+ con chemio o immunoterapia, in aggiunta all'utilizzo della terapia cART, va inoltre considerato uno stretto monitoraggio del paziente, e se l'utilizzo della profilassi antibatterica è controverso nelle fasi di neutropenia breve, la profilassi primaria con G-CSF, l'uso della profilassi anti-Pneumocystis Jirovecii per tutti i pazienti e la profilassi per mycobacterium avium in quelli gravemente compromessi vengono fortemente raccomandate così come una stretta collaborazione con gli specialisti di malattie infettive, anche per ottimizzare la scelta della cART, considerando le possibili interazioni tra cART e chemioterapia.¹⁶⁴

INDICAZIONE DI BUONA PRATICA CLINICA

Linfoma di Hodgkin e gravidanza

In gravidanza non sono indicate né la TAC né la PET, che dovranno essere sostituite dall'ecografia dell'addome completo e dei linfonodi di collo, ascelle e inguini bilaterali e dalla radiografia standard del torace nella sola proiezione postero-anteriore e con schermatura addominale. Dopo il primo trimestre, se è necessario disporre di immagini più dettagliate dell'estensione di malattia, è possibile eseguire la RMN senza l'impiego del mezzo di contrasto gadolinio, che passa la barriera placentare e può indurre fibrosi nefrogena sistemica.

Le pazienti con linfoma di Hodgkin in gravidanza devono essere seguite da un team multidisciplinare comprendente ematologo, ginecologo, esperto di patologia della gravidanza, ostetrico, anestesista e neonatologo.

A causa degli elevati rischi di eventi avversi (aborti spontanei e malformazioni fetali) il trattamento del linfoma di Hodgkin in gravidanza dovrebbe essere ritardato fino all'inizio del 2 trimestre, mantenendo la paziente in stretto controllo clinico.

Se la terapia per il linfoma di Hodgkin è assolutamente necessaria nel primo trimestre, le opzioni terapeutiche, inclusa l'interruzione terapeutica di gravidanza, devono essere discusse con la paziente come parte di un'analisi individuale dei rischi/benefici per la salute della madre e del feto.

Se la terapia è assolutamente necessaria nel primo trimestre, può essere presa in considerazione terapia steroidea con prednisolone o metilprednisolone a basse dosi e per brevi periodi oppure la monochemioterapia con vinblastina.

Se non è possibile ritardare il trattamento dopo il parto, nel secondo e terzo trimestre può essere somministrata la chemioterapia secondo schema ABVD, ma deve essere effettuato ogni 3 settimane un attento monitoraggio ostetrico con ecografia fetale e fetometria, ecocolordoppler fetale ed esame del liquido amniotico

La dose dei farmaci chemioterapici deve essere adattata al peso attuale della paziente

La somministrazione della chemioterapia va sospesa 3 settimane prima del parto, o al più tardi tra la 35 e la 37 settimana di gravidanza.

Il parto pretermine, soprattutto prima delle 32 settimane dovrebbe essere evitato.

Se necessario, la chemioterapia può essere somministrata subito dopo il parto spontaneo per via vaginale o una settimana dopo il parto cesareo.

La radioterapia dovrebbe essere evitata durante la gravidanza.

Il Linfoma di Hodgkin (HL) rappresenta circa il 6% di tutti i tumori diagnosticati in gravidanza, la cui incidenza varia da 1:1000 a 1:3000 gravidanze.^{176,177,178}

La gestione del HL in gravidanza richiede una stretta collaborazione di un team multidisciplinare che deve comprendere specialisti in emato-oncologia, ginecologia, ostetricia, malattie materno-fetali, anestesia e neonatologia. Al fine di un'ottimale gestione della salute materna e del feto, tutte le procedure vanno discusse approfonditamente con la madre, i cui desideri devono essere considerati prioritari.

Anche in gravidanza la diagnosi di HL deve essere posta sulla base di una biopsia linfonodale ove possibile escissionale o di un'agobiopsia.¹⁷⁹ Non sono riportati eventi avversi secondari alle procedure chirurgiche diagnostiche in gravidanza.¹⁸⁰

Stadiazione

Nella stadiazione è raccomandato eseguire solo quegli accertamenti che possono influenzare la scelta terapeutica e minimizzare l'esposizione del feto alle radiazioni ionizzanti, i cui rischi sono correlati all'età gestazionale e alla dose assorbita, quindi particolarmente elevati durante l'organogenesi e nel primo periodo di crescita fetale, minori nel secondo trimestre e minimi nel terzo.^{181,182} Tuttavia non vi è alcuna dose di radiazione ionizzante che può essere considerata sicuramente priva di rischio cancerogeno ed è fortemente raccomandato non esporre il feto a una dose complessiva ≥ 50 mGy. Pertanto non sono indicate in gravidanza né la TAC né la PET, che dovranno essere sostituite dall'ecografia dell'addome completo e dei linfonodi di collo, ascelle e inguini bilaterali e dalla radiografia standard del torace nella sola proiezione postero-anteriore e con schermatura addominale. Dopo il primo trimestre, se è necessario disporre di immagini più dettagliate dell'estensione di malattia, è possibile eseguire la RMN senza l'impiego del mezzo di contrasto gadolinio, che passa la barriera placentare e può indurre fibrosi nefrogena sistemica.¹⁸³ Pur non essendovi studi pubblicati che documentino un aumentato rischio di anomalie fetali, la somministrazione di gadolinio è controindicata nel primo trimestre e non raccomandata nel secondo e terzo trimestre di gravidanza, a meno che i benefici possano giustificare i potenziali rischi sul feto.¹⁸⁴ La RMN corporea totale (WB-RMN) rappresenta una valida opzione alternativa dato che non prevede l'impiego di gadolinio, e, soprattutto con la tecnica della diffusione (DWB), ha dimostrato un'accuratezza comparabile alla PET nell'individuazione di lesioni linfomatose, nella stadiazione e nella valutazione della risposta terapeutica.^{185,186,187} I limiti sono legati alla necessità di disporre di un'apparecchiatura di ultima generazione, ancora poco disponibile sul territorio nazionale. La biopsia osteomidollare in gravidanza va limitata ai casi di citopenie.¹⁷⁸

Il trattamento deve essere sempre personalizzato, tenendo conto dei desideri della madre, del trimestre di gravidanza, dell'età gestazionale del feto, dell'estensione di malattia e della rapidità evolutiva della neoplasia. Se il HL viene diagnosticato nel primo trimestre di gravidanza in stadio iniziale I A, IB o II A, può essere adottata una condotta di vigile attesa con stretto controllo clinico e, in assenza di rapida evidenza di progressione, il trattamento può essere ritardato fino all'inizio del secondo trimestre o postposto dopo il parto.^{178,188} Per i rari casi di linfoma in stadio avanzato con andamento rapidamente evolutivo e/o presenza di sindromi da compressione o congestione, che impongono un trattamento d'urgenza nel primo trimestre, andrà discussa con la madre l'opzione dell'interruzione terapeutica di gravidanza.¹⁸⁹ La somministrazione di una polichemioterapia nel primo trimestre di gravidanza è sconsigliata per gli elevati rischi teratogeni indotti dai chemioterapici durante la fase di organogenesi, ovvero fino alla conclusione della 10 settimana di gestazione, che si traducono in aborti spontanei o malformazioni.^{190,191,192,193} Al fine di rinviare l'inizio di un trattamento adeguato a un periodo successivo, può

essere somministrata terapia steroidea, prediligendo le due molecole che hanno un basso transfer placentare ovvero prednisolone o metilprednisolone, somministrando la dose efficace più bassa possibile e per il periodo di tempo più ridotto possibile.¹⁷⁷ Se necessario un trattamento chemioterapico, può essere impiegata la monochemioterapia con vinblastina alla dose di 6 mg/m² ogni 3-6 settimane, che è risultata gravata da minima tossicità acuta e fetale in piccole casistiche osservate per un lungo periodo di follow-up.^{188,189,194} Nel secondo o terzo trimestre, durante i quali si verifica la crescita e la maturazione dei vari organi fetali, la somministrazione di schemi chemioterapici non comprendenti antimetaboliti è possibile e relativamente sicura.^{177,188} Il rischio di malformazioni congenite è del 3% circa, simile a quanto si riscontra nella popolazione generale, ma si può osservare una ridotta crescita fetale intrauterina. Alcuni organi, tra cui il sistema nervoso centrale, il sistema emopoietico e gli occhi, sono potenzialmente più sensibili agli effetti tossici dei chemioterapici.^{183,186} La madre può andare incontro a complicanze della gravidanza quali oligoidramnios, gestosi e rottura prematura delle membrane. Pertanto le pazienti con HL in gravidanza devono essere sottoposte a uno stretto monitoraggio ostetrico comprendente ecografia e fetometria, ecocolordoppler fetale ed esame del liquido amniotico almeno ogni 3 settimane.

Lo schema chemioterapico ABVD è ritenuto il regime più sicuro e gravato da minori effetti tossici sul feto.^{185,195,196,197} L'impiego di antraciclina durante il 2 o 3 trimestre non si associa ad alterazioni della funzione cardiaca materna o fetale.^{188,198,199,200,201} Non vi sono dati sull'impiego in gravidanza dello schema BEACOPP intensificato, che includendo alte dosi di agenti alchilanti e procarbazine va evitato in gravidanza.¹⁷⁸ Parimenti non vi sono dati disponibili sull'impiego di brentuximab vedotin, i cui effetti teratogeni e tossici in gravidanza non sono noti e quindi anche il regime A-AVD è sconsigliato.¹⁹²

Non vi sono dati certi su quale sia la dose ottimale di chemioterapici da somministrare in gravidanza, data la minor concentrazione plasmatica, dovuta all'aumentato volume plasmatico, all'aumentata filtrazione e clearance renale e all'aumentata ossidazione epatica, che potrebbe ridurre l'efficacia.^{202,203} In assenza di studi adeguati, la raccomandazione è di utilizzare il peso corporeo attuale della paziente per calcolare la BMI e le dosi dei chemioterapici.^{204,205,206}

In considerazione del riscontro di alcuni casi di grave neutropenia settica neonatale, è raccomandato interrompere la somministrazione della chemioterapia 3 settimane prima della data presunta del parto, affinché i farmaci vengano adeguatamente escreti attraverso la placenta e vi sia il recupero emopoietico midollare del neonato.^{190,207} Per questo motivo non dovrebbe essere somministrata alcuna chemioterapia dopo la 35°-37° settimana, periodo in cui può verificarsi il parto spontaneo. La chemioterapia potrà essere ripresa subito dopo il parto vaginale e dopo una settimana dal parto cesareo.

In assenza di complicanze materno-fetali, il parto a termine, ovvero dopo la 37[°] settimana di gestazione, a maturità fetale raggiunta, è preferibile rispetto al parto pretermine, che si associa a un aumentato rischio di complicanze neonatali, quali la sindrome da distress respiratorio, l'enterocolite necrotizzante, l'emorragia intracranica, oltre al deficit nello sviluppo cognitivo. Il fattore prognostico più significativo di deficit di sviluppo cognitivo è rappresentato proprio dal parto pretermine.^{188,208} Il quoziente intellettivo è risultato aumentato di 11.6 punti per ogni mese aggiuntivo di gestazione. È fondamentale evitare il parto prima della 32 settimana di gestazione.

In alcune casistiche è stato segnalato un elevato tasso di parti pretermine, fino al 54%, nelle pazienti che hanno eseguito trattamento chemioterapico durante il secondo e/o terzo trimestre di gravidanza rispetto a quelle in cui la terapia è stata differita dopo il parto.²⁰⁹ Questo dato non è stato confermato da casistiche più recenti.

Analogamente è stato osservato un basso peso alla nascita dei nati di pazienti trattate in gravidanza ma spesso ciò si è verificato nei casi di nati prematuri.^{188,210}

La radioterapia (RT) è in genere sconsigliata in gravidanza e va rinviata, se possibile, dopo il parto.¹⁸² Nel primo trimestre e all'inizio della fase fetale può indurre malformazioni, ritardo di crescita intrauterina, morte intrauterina, ritardo mentale, sterilità e cataratta.^{211,212,213} Si è osservata anche un'aumentata incidenza di cancro in età infantile in rapporto alla dose erogata, indipendentemente dal periodo di gestazione durante l'esposizione. La RT è assolutamente sconsigliata nelle prime 15 settimane di gestazione, successivamente, in assenza di altre alternative terapeutiche, può essere erogata, valutando attentamente oltre alle caratteristiche di presentazione del HL, la prossimità del feto al campo di RT, il tipo di energia impiegata, la modalità e tecnica di erogazione, il volume e la dose da erogare e andrà adeguatamente schermato il feto. È indispensabile la stretta collaborazione tra il fisico, che dovrà approntare un'accurata analisi dosimetrica, e il radioterapista. La dose da erogare deve essere la più bassa possibile e va evitata l'erogazione di dosi >100mSv.²¹⁴ Anche se alcuni dati di casistiche storiche hanno dimostrato che è possibile e relativamente sicuro utilizzare la RT sopradiaframmatica, con schermatura di addome e pelvi, per migliorare il controllo locale negli stadi iniziali del HL e occasionalmente per finalità sintomatiche-palliative, considerando i dati limitati sulla sicurezza della RT e l'elevata efficacia del trattamento sistemico, è raccomandato, se possibile, rinviare il suo impiego, se necessario, dopo il parto.^{182,189,215} La RT può essere erogata dopo il parto nelle pazienti che hanno ricevuto chemioterapia in gravidanza considerando che l'intervallo ottimale tra la fine della chemioterapia e l'inizio della radioterapia non dovrebbe essere superiore alle 12 settimane.^{177,178}

La prognosi del HL diagnosticato in gravidanza è favorevole avendo tassi di sopravvivenza libera da malattia (PFS) e globale (OS) sovrapponibile a quelli di pazienti con HL diagnosticati non in gravidanza.^{180,192} In uno studio retrospettivo, condotto su 62 donne con HL in stadio iniziale diagnosticato in gravidanza, a 5 anni la PFS e OS sono risultate rispettivamente del 82.6% e 97.3% , sovrapponibili alla PFS del 88.3% e OS del 98.4% riscontrate in 142 controlli. Le percentuali di PFS e OS a 5 anni in 15 pazienti con HL in stadio avanzato in gravidanza sono state del 90.9% e 100%, rispettivamente, non significativamente diverse da quanto osservato in 69 controlli: 74% e 96.2%.²¹⁶

LH recidivato

La recidiva di HL in gravidanza è un'evenienza molto rara che deve essere affrontata da un team multidisciplinare e ogni opzione terapeutica va approfonditamente discussa con la paziente. La probabilità di avere una recidiva precoce, entro 6 mesi dl termine del trattamento di prima linea, in gravidanza è estremamente bassa, in considerazione del basso tasso di ricadute precoci del HL in genere e della transitoria disfunzione gonadica associata alla terapia ricevuta. Per la diagnosi e la stadiazione valgono le considerazioni già espresse per il HL alla diagnosi. Per quanto riguarda la terapia, i dati disponibili in letteratura sono scarsi e fanno riferimento per lo più a casi singoli. Va innanzitutto valutata l'urgenza di instaurare un trattamento, che, ove possibile va rinviato al 2 o 3 trimestre o dopo il parto. La scelta terapeutica dipenderà dall'età gestazionale, dalle caratteristiche ed estensione di malattia e dal trattamento eseguito in prima linea con particolare riguardo alla dose cumulativa di antracicline ricevuta. Se possibile è consigliabile optare per un ritrattamento con lo schema ABVD, se in prima linea sono stati erogati non più di 4 cicli.²⁰⁶ Gli schemi polichemioterapici di salvataggio comunemente utilizzati per HL recidivato, quali BeGEV, ICE, DHAP, ESHAP e combinazioni comprendenti Brentuximab Vedotin sono controindicati in gravidanza per l'elevato rischio di aborti spontanei, malformazioni fetali ed effetti cancerogeni, e vanno evitati.^{203,207} Pembrolizumab e nivolumab sono stati somministrati in pazienti con neoplasie solide e gravidanze inattese e in un case report di una paziente con HL refrattario in gravidanza, con esito favorevole per la madre e il feto.^{197,217}. Tuttavia questi farmaci non dovrebbero essere utilizzati in gravidanza per la potenziale interferenza con la tolleranza materno-fetale e il rischio di malattie autoimmuni nel feto.¹⁹⁷

In casi eccezionali può essere presa in considerazione, dopo il primo trimestre, la somministrazione in monochemioterapia di cispatino o di gemcitabina, che in casistiche numericamente esigue hanno indotto pochi eventi avversi fetali.²⁰⁷ Non vi sono dati disponibili in letteratura sulla sicurezza della chemioterapia ad alte dosi con reinfusione delle cellule staminali emopoietiche autologhe in gravidanza. L'elevato rischio di morte fetale e malformazioni impone che tale procedura venga

rinviata dopo il parto.²⁰⁶ Se necessaria per controllare una malattia refrattaria, in rapporto all'età gestazionale, vanno discusse con la paziente tutte le opzioni terapeutiche, inclusa l'interruzione terapeutica di gravidanza.

FOLLOW-UP

INDICAZIONE DI BUONA PRATICA CLINICA

Individuazione precoce della recidiva

1. I pazienti asintomatici dovrebbero essere seguiti ogni 3-6 mesi nel primo e secondo anno, ogni sei mesi dal terzo al quinto anno e annualmente successivamente al quinto anno con possibilità di proseguire i controlli con il proprio MMG
2. Ad ogni visita di follow-up dovrebbe essere raccolta un'anamnesi medica dettagliata, con particolare attenzione alla presenza di sintomi B o adenopatie di nuova comparsa, e un esame obiettivo con particolare attenzione alla palpazione delle stazioni linfonodali superficiali; dovrebbe essere inoltre eseguito un emocromo ed esami di biochimica.
3. Per il follow-up di pazienti asintomatici in remissione completa senza sospetto clinico di recidiva, non ci sono differenze di outcome tra pazienti con recidiva individuata mediante follow-up clinico oppure mediante follow-up strumentale, pertanto non è consigliato ricorrere all'utilizzo di metodiche strumentali quali la TAC o la PET dopo i primi 2 anni dalla RC. In particolare, la FDG-PET, che è gravata da un'incidenza elevata di falsi positivi, è altamente sconsigliata come metodica da utilizzare nel follow-up. Pur non essendovi dati sull'uso dell'ecografia nel follow-up, l'ecografia delle stazioni linfonodali di collo, ascelle e inguini bilaterali e dell'addome è giustificata da un consenso basato sull'esperienza clinica, in caso di coinvolgimento alla diagnosi di tali sedi.
4. Se c'è il sospetto clinico di una recidiva, deve essere eseguita una TAC Collo-Torace-Addome seguita eventualmente da una PET. Se vi è il sospetto di una recidiva sulla base di uno studio di imaging, è necessario ricercare una conferma istologica.

Il razionale su cui si basa l'utilizzo di un follow-up programmato è che le recidive di LH possono essere trattate con terapia di salvataggio con buona probabilità di ottenimento di una nuova remissione completa di malattia (80%) duratura nel tempo. Un attento monitoraggio per la diagnosi precoce di una recidiva è particolarmente necessario nei primi cinque anni dopo la fine della terapia. Due terzi di tutte le recidive si verificano entro i primi due anni e mezzo dopo la fine del trattamento di prima linea, il 90% entro i primi cinque anni. Il rischio di recidiva entro il primo anno dopo la terapia è particolarmente

elevato e di importanza prognostica, per cui gli intervalli tra i controlli devono essere più brevi. Nella maggior parte dei casi la recidiva viene riconosciuta per la presenza di sintomi e/o segni clinico-laboratoristici, inoltre non ci sono studi randomizzati che dimostrino che un'anticipazione strumentale della diagnosi di recidiva possa impattare favorevolmente sulla prognosi. Dati di un recente studio retrospettivo dimostrano che nel 44% dei casi le ricadute sono riscontrate dalla presenza di sintomi e/o anomalie di laboratorio.²¹⁸ Ci sono poche prove a favore dell'uso di test di laboratorio per diagnosticare la recidiva. Nel complesso, tuttavia, gli esami di laboratorio possono contribuire al rilevamento di danni iatrogeni correlati alla terapia e dovrebbero quindi essere eseguiti nell'ambito del follow-up.

Attualmente non ci sono prove concrete a favore o contro il follow-up regolare a lungo termine nei pazienti asintomatici in remissione completa utilizzando la TC. Un'analisi retrospettiva di Jakobsen et al., confrontando pazienti danesi e svedesi, ha mostrato che un regolare follow-up guidato da TC non era generalmente associato a una migliore sopravvivenza dopo l'ottenimento della remissione.²¹⁹ Guadagnolo et al. hanno sviluppato un modello di calcolo per lo screening di routine utilizzando la tomografia computerizzata per pazienti asintomatici sia in fase iniziale che avanzata. In questo caso è stato possibile dimostrare una ridotta aspettativa di vita aggiustata per la qualità a costi elevati per gli stadi iniziali, mentre un piccolo vantaggio è stato riscontrato per gli stadi avanzati. Gli autori pertanto raccomandano di non effettuare una tomografia computerizzata di routine nel follow-up.²²⁰ Anche la PET non viene raccomandata nel follow-up per l'aumentata possibilità di falsi positivi.²²¹

Individuazione precoce degli effetti tardivi del trattamento (seconde neoplasie)

1. I lungosopravvissenti al linfoma di Hodgkin dovrebbero essere incoraggiati a trarre vantaggio da tutti gli esami di screening per la diagnosi precoce del cancro.
2. I lungosopravvissenti al linfoma di Hodgkin dovrebbero essere incoraggiati ad astenersi dal fumare.
3. Le donne guarite dal LH dovrebbe essere informate sui possibili fattori di rischio e sulle modalità di diagnosi precoce per il tumore della mammella. Alle donne che avevano meno di 30 anni quando è stato diagnosticato per la prima volta il linfoma di Hodgkin e che sono state irradiate nell'area toracica dovrebbe essere offerta la partecipazione a programmi di screening intensificati in centri specializzati a partire da 8 anni dopo terapia.

In generale, tutti i lungosopravvissenti al LH dovrebbero essere incoraggiati a trarre vantaggio da tutti gli esami di screening offerti come parte della diagnosi precoce del cancro e all'astensione dal fumo.

In un'analisi retrospettiva di Schaapveld et al. in 3905 pazienti,²²² come nelle precedenti analisi di Aleman et al.²²³ è stato dimostrato che le neoplasie secondarie rappresentano un significativo rischio di mortalità per i lungosopravvivenenti al LH. In contrasto con il rischio di morte per LH che diventava trascurabile dopo 20 anni, si osservava una mortalità crescente nel tempo per neoplasie secondarie. Le neoplasie secondarie più impattanti includono le neoplasie ematologiche come la leucemia acuta mieloide (LAM), le sindromi mielodisplastiche (SMD), i linfomi non Hodgkin (LNH) e i tumori solidi come il carcinoma bronchiale, il carcinoma mammario e il carcinoma del colon.^{222, 224, 225, 226} Una revisione Cochrane di Franklin et al.,²²⁷ che includeva 16 studi, ha confermato un tasso inferiore di neoplasie secondarie con la sola chemioterapia rispetto alla chemioterapia associata a radioterapia di consolidamento (ad un follow-up di 8 anni tasso di neoplasie secondarie 4% vs 8%), soprattutto per quanto riguarda le leucemie acute secondarie. Per quanto riguarda la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la sopravvivenza globale (OS), tuttavia, gli autori non sono stati in grado di trarre alcuna conclusione sui vantaggi di una strategia terapeutica rispetto all'altra, a causa dell'eterogeneità dei dati. I pazienti che erano stati trattati con regimi terapeutici più intensivi negli stadi avanzati avevano un rischio aumentato di sviluppare LAM secondaria, tuttavia con una PFS migliore nei protocolli di chemioterapia più intensivi (PFS a 8 anni 75% vs 69% per la terapia basata su ABVD). A causa dell'eterogeneità delle casistiche, non è stato possibile stabilire se la riduzione del numero di cicli di chemioterapia, dell'estensione dei campi e/o della dose di RT avesse un effetto sul tasso di neoplasie secondarie. Il follow-up degli studi randomizzati, inclusi quelli considerati nella Cochrane, è ancora troppo breve per poter valutare l'effetto cancerogeno della RT, il cui tempo di latenza è almeno di 10 anni. Tuttavia è vero che gli studi dosimetri condotti su piccole casistiche hanno dimostrato che l'irradiazione di cuore e mammella è molto limitata con la moderna ISRT alla dose di 20 Gy (dose media al cuore < 5 Gy, alle mammelle 0.1 Gy).²²⁸ In considerazione dei risultati degli studi randomizzati chiaramente a favore del trattamento combinato con RT, questi risultati non dovrebbero attualmente avere alcuna influenza sulla scelta della strategia terapeutica. Relativamente ai carcinomi di colon-retto, polmone e mammella, sono soprattutto i lungosopravvivenenti al LH con anamnesi familiare positiva per tali tumori che hanno un rischio maggiore di sviluppare una neoplasia secondaria rispetto ai pazienti senza un rischio familiare.²²⁹

La LMA secondaria e la MDS hanno un periodo di latenza significativamente più breve rispetto ad altre neoplasie secondarie e sono rare, avendo un'incidenza compresa tra lo 0,5% e il 2%. Circa il 25% dei casi compare entro il primo anno e circa l'80% entro i primi cinque anni dopo il trattamento del LH. Il trattamento con agenti alchilanti è un importante fattore di

rischio.^{230,231,232,233} In uno studio retrospettivo di Josting et al. la sopravvivenza globale dopo due anni dalla diagnosi di LMA o MDS secondarie è stata dell'8%.²³¹

I linfomi non Hodgkin di solito compaiono dopo un periodo di latenza da 5 a 15 anni.^{234,235} Dal momento che possono essere distinti da una recidiva del LH solo con un nuovo esame istologico, questo dovrebbe essere sempre eseguito nel sospetto di un nuovo linfoma o di una recidiva di LH.

Il carcinoma polmonare rappresenta circa il 25% delle neoplasie secondarie.²³⁶ L'utilizzo della RT e di agenti alchilanti e procarbazine, oltre al fattore di rischio aggiuntivo rappresentato dal fumo, sembrano essere i maggiori responsabili di questa neoplasia secondaria dopo trattamento per il LH.²³⁷ Finora, tuttavia, non esiste uno studio randomizzato pubblicato che confronti l'outcome del carcinoma polmonare secondario con quello dei tumori primitivi. Tuttavia, analisi retrospettive suggeriscono una prognosi infausta per i pazienti con carcinoma bronchiale secondario. Il 70% dei decessi si è verificato entro 21 mesi dalla diagnosi, come riportato nel lavoro di Behringer et al.²³⁸ Per i pazienti senza altri fattori di rischio per lo sviluppo di carcinoma bronchiale, non ci sono attualmente dati che suggeriscano un miglioramento della sopravvivenza attraverso la diagnosi precoce. In uno studio pilota, 102 pazienti trattati almeno 5 anni prima per LH con chemioterapia comprendente agenti alchilanti e/o procarbazine associata o meno a RT sul torace, sono stati sottoposti a TAC Torace a basse dosi senza mezzo di contrasto (LDCT), analogamente alla procedura adottata per lo screening del tumore polmonare nella popolazione generale.²³⁹ Solo 3 su 35 pazienti fumatori avrebbe avuto i criteri per eseguire lo screening raccomandato alla popolazione generale. La TAC è risultata negativa nel 88.2% dei casi, dubbia nel 9.8% e positiva nel 2% dei casi. Pertanto saranno necessari studi su casistiche più ampie prima di poter raccomandare l'impiego della LDCT nello screening del tumore polmonare nei pazienti trattati per LH non forti fumatori.

Nelle donne con LH, il carcinoma mammario è la neoplasia secondaria più comune.²⁴⁰ Il rischio individuale dipende dall'età al momento della RT, dalla dose e dal volume di RT e aumenta a partire da un periodo di latenza di circa 8 anni dopo la RT sulla parete toracica.^{241, 242} In particolare, le giovani donne che avevano meno di 30 anni al momento della diagnosi di LH sono maggiormente a rischio.^{226,241, 243, 244, 245} Per le donne trattate all'età di 20 anni, è stato stimato un rischio cumulativo di cancro al seno a 20 anni del 3,1% (con RT a mantellina 35 Gy), 1,5% (con RT extended-field 20 Gy) e 1,1% (con IFRT 20 Gy); in confronto, l'incidenza attesa nella popolazione generale di pari età è dello 0,5%.²⁴¹ Nel lavoro di Moskowitz et al. 2014, l'incidenza cumulativa per i sopravvissuti al LH diagnosticato prima dei 21 anni all'età di 50 anni era del 35% (IC 95%, da 29 a 40%).²⁴⁶ In confronto, l'incidenza cumulativa di carcinoma mammario nei portatori della mutazione BRCA1

fino a 50 anni è del 43% (95% CI, 39-48%) e per i portatori della mutazione BRCA2 del 35% (95% CI, 29-41%). Pertanto anche alle donne che si sono sottoposte a RT sulla parete toracica o sulle ascelle, comprendente il tessuto mammario, in giovane età, in particolare alle donne con diagnosi di LH prima dei 30 anni, dovrebbe essere offerta l'opportunità di prendere parte a test di screening intensificati per il carcinoma mammario, dato che l'incidenza cumulativa è simile a quella dei portatori di mutazioni germinali nei geni ad alto rischio per il cancro al seno, BRCA1 e BRCA2.^{242, 247}

In considerazione della latenza allo sviluppo del carcinoma mammario secondario, lo screening dovrebbe avvenire a partire da 8 anni dopo la RT, ma non prima dei 25 anni.^{242,247} Sulla base dei dati attuali, l'uso della RM per la diagnosi precoce sembra giustificato:²⁴⁸ anche se in uno studio di Ng et al. la RMN non ha mostrato una sensibilità maggiore della mammografia, tuttavia, data la maggiore radiopacità della mammella giovanile, entrambi gli esami si completano a vicenda nella diagnosi precoce del cancro al seno.²⁴⁹ Per le pazienti che hanno ricevuto RT sulla parete toracica e/o sulle ascelle tra 10-30 anni di età è raccomandata l'esecuzione della RMN mammaria annuale fino ai 40 anni di età e successivamente un'ecografia e mammografia annuali.³²

Per le donne che avevano più di 30 anni al momento della diagnosi di LH, la necessità dello screening dopo la terapia e le sue modalità dovrebbero essere decise individualmente, tenendo conto di altri fattori di rischio, a condizione che le pazienti non abbiano ancora superato i 50 anni. Per i pazienti che avevano più di 30 anni al momento della diagnosi, non è stato dimostrato un aumento del rischio di cancro mammario dopo la RT.²⁵⁰ Poiché nel trattamento del LH vengono ora utilizzate dosi di radiazioni significativamente inferiori e campi di radiazioni significativamente più piccoli di quanto usato in passato e descritto nelle analisi con lungo follow-up, la ridotta tossicità conseguente all'attuale ridotta esposizione del tessuto mammario potrebbe non essere ancora evidenziata dagli studi, in quanto potrebbero essere necessari periodi di follow-up ancora più lunghi. Per le pazienti trattate con RT sulla parete toracica e/o sulle ascelle all'età di > 30 anni, si consiglia di eseguire Ecografia-Mammografia annuale, a partire da 8 anni dopo il termine della RT.

Nei lungosopravvissuti al LH trattati con RT sull'addome a dosi ≥ 30 Gy è stato documentato anche un aumentato rischio di carcinoma coloretale (rischio relativo (RR) 2.4), dopo un periodo di latenza generalmente superiore ai 10 anni.^{225,238,240} Tale rischio pare ulteriormente incrementato quando veniva somministrato trattamento combinato radio-e chemioterapico comprendente procarbazine a dosi cumulative elevate ($>8.4 \text{ g/m}^2$).²⁵¹ Il lavoro di Hodgson e collaboratori ha dimostrato che i sopravvissuti a lungo termine al LH hanno un rischio maggiore di sviluppare carcinoma coloretale da 10 a 15 anni prima rispetto alla popolazione generale.²⁴¹ Un'analisi dei pazienti americani con LH e tumori gastrointestinali secondari ha

mostrato una sopravvivenza globale ridotta rispetto ai pazienti de novo.²⁵² Pur non essendo disponibili attualmente dati prospettici che abbiano testato l'efficacia dello screening precoce, le linee guida NCCN raccomandano l'esecuzione della pancolonscopia a tutti i pazienti sottoposti a RT sull'addome dopo almeno 10 anni dal termine della RT e non prima dei 35 anni, da ripetere ogni 5 anni.²⁵³

Individuazione precoce degli effetti tardivi del trattamento (tossicità d'organo)

1. I sintomi di cardiopatia ischemica, insufficienza cardiaca e valvulopatie devono essere indagati a ogni appuntamento di follow-up, così come la presenza dei classici fattori di rischio cardiovascolari, per i quali è indicato il trattamento secondo le attuali indicazioni cardiologiche.

2. I pazienti asintomatici con ≥ 2 fattori di rischio cardiaci che sono stati trattati con radioterapia nell'area mediastinica e/o hanno ricevuto una terapia con antracicline devono eseguire entro tre mesi e a 12 mesi dalla fine del trattamento ecocardiogramma ed ECG ed entro 5 anni un test da sforzo; nei pazienti asintomatici di età < 45 anni alla diagnosi, senza o con un solo fattore di rischio cardiaco, sottoposti a radioterapia sul mediastino ≥ 20 Gy e trattamento con antracicline a dosi cumulative >200 mg/m², l'ecocardiografia e l'ECG devono essere eseguiti entro tre mesi, dopo uno e dopo cinque anni, mentre dopo 10 anni dovrebbe essere eseguito anche un test da sforzo; pazienti asintomatici che sono stati trattati con chemioterapia contenente antracicline senza radioterapia dovrebbero eseguire un ecocardiogramma ed ECG dopo 3 e dopo 12 mesi dal termine del trattamento e un test da sforzo dopo 10 anni. In caso di negatività, tali esami dovrebbero essere ripetuti ogni 5 anni.

Le malattie cardiache sono una delle principali cause di morte nei sopravvissuti a lungo termine al LH. Un ampio studio condotto nei Paesi Bassi su 1261 pazienti ha dimostrato che il rischio di mortalità cardiaca continua ad aumentare nel tempo e dopo 10 anni supera già il rischio di mortalità correlata al LH. In questo studio, le malattie cardiovascolari erano al secondo posto come rischio di mortalità a lungo termine dopo le neoplasie secondarie.²²³ Un rischio significativamente aumentato di sviluppare sequele cardiache come malattia coronarica, infarto miocardico, insufficienza cardiaca sistolica e diastolica, disfunzione valvolare, aritmie e malattia pericardica è stato confermato anche in altri studi.^{226,254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262,}

263, 264

Sia la RT mediastinica che il trattamento con antracicline sono responsabili dell'aumento del rischio di malattia coronarica e infarto del miocardio.^{255, 264, 265, 266, 267} In uno studio di Aleman et al. su 1474 lungosopravvissuti di LH, è stato mostrato

un rischio relativo (RR) di 3,6 con un eccesso di rischio assoluto (AER) di 25,6 per 10.000 anni-persona per l'infarto miocardico nel caso della sola RT. Il rischio aumentava dopo 10 anni e rimaneva elevato anche 25 anni dopo il trattamento.²⁵⁵ In ulteriori analisi è stato possibile dimostrare un aumento del rischio di 2,2-7,6 volte rispetto alla popolazione generale.^{264, 266, 267, 268} Si deve presumere una relazione dose-risposta: nella maggior parte degli studi su pazienti adulti con LH, è stato descritto un aumento del rischio per dosi > 35 Gy sul cuore.^{255, 260, 264, 265, 268} Dosi di RT > 30 Gy nell'area cardiaca aumentano il rischio di valvulopatie; con dosi di 20-30 Gy, si può prevedere un aumento del rischio a 30 anni di solo 1,4%.²⁶⁵ Un'analisi dei pazienti Hodgkin nei Paesi Bassi ha mostrato un rischio di insufficienza cardiaca con dosi di RT >25 Gy.²⁶⁹ Va notato, tuttavia, che dosi più basse sono state introdotte nella terapia del LH solo a metà degli anni '90 e che attualmente i dati di tossicità iatrogena delle attuali modalità terapeutiche sono scarsi. Kupeli et al. ha mostrato un aumento del rischio di coronaropatia (documentato alla TC coronarica) di 6,8 volte per i pazienti con esposizione alle RT > 20 Gy.²⁷⁰ Per quanto riguarda l'effetto delle antracicline sul rischio di infarto, i dati non sono chiari. Ad esempio, Swerdlow et al. ha dimostrato un rapporto di mortalità standardizzato di 7,8 per infarto del miocardio per il solo trattamento con ABVD e di 12.1 nel caso di ABVD associato a RT sovradiaframmatica.²⁶⁴ Negli studi di Aleman, Myrehaug, Hull e Galper non sono state trovate differenze significative per il rischio di infarto del miocardio quando il gruppo con la sola RT è stato confrontato con il gruppo con la terapia di combinazione con antracicline e RT.^{255, 261, 260, 263} Tuttavia, la terapia di combinazione sembra avere un effetto negativo sulla funzione ventricolare. Nello studio olandese, il rischio maggiore di sviluppare insufficienza cardiaca è stato riscontrato nel gruppo sottoposto a trattamento combinato.^{255, 271} Un'analisi retrospettiva dell'EORTC-GELA/LYSA ha mostrato un'associazione significativa tra gli eventi cardiovascolari e la dose cumulativa di antracicline e la RT.

Oltre al tempo, anche l'età e la presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare giocano un ruolo nello sviluppo di sequele iatrogene cardiache a lungo termine.^{255, 260, 261, 264, 270}

Alla luce di questi dati, esiste un'indicazione per un follow-up cardiaco mirato, soprattutto perché i pazienti giovani rischiano di sottostimare i sintomi cardiaci in età avanzata e la prognosi dello scompenso cardiaco conseguente al trattamento per LH non corrisponde a quella della popolazione generale.²⁷² Inoltre, i pazienti con LH mostrano raramente i sintomi tipici e fino al 3,1% dei pazienti asintomatici potrebbero avere stenosi coronariche critiche che richiedono un intervento urgente.^{259, 273}

Uno screening tempestivo è importante anche per evidenziare le disfunzioni valvolari. Wethal et al. hanno esaminato 116 pazienti 10 anni dopo la terapia e ha riscontrato un'insufficienza valvolare moderata nel 31% dei pazienti; 51 pazienti in

questa coorte sono stati rivalutati nel corso dello studio, con un follow-up mediano di 22 anni, dimostrando un netto peggioramento del danno valvolare già esistente, così come la comparsa di nuovi vizi valvolari; 3 pazienti sono stati addirittura sottoposti a sostituzione valvolare.²⁷⁴

In passato, la cardiotossicità indotta da antracicline era ritenuta irreversibile: ciò era dovuto anche al fatto che le moderne strategie per il trattamento dello scompenso cardiaco non erano disponibili nei primi studi al riguardo e che, negli anni successivi, tali pazienti sono stati esclusi dagli ampi studi randomizzati che valutavano l'impatto delle attuali terapie per l'insufficienza cardiaca. L'efficacia degli ACE-inibitori e dei betabloccanti nel trattamento della disfunzione cardiaca indotta da antracicline è stata valutata in modo prospettico in due ampi studi.^{275, 276} In 201 pazienti con cardiotossicità indotta da antracicline, è stata riscontrata una relazione inversa in termini di miglioramento della LVEF tra l'intervallo di tempo dalla fine della chemioterapia e l'inizio della terapia per l'insufficienza cardiaca. Il recupero della LVEF è stato osservato del 64% nei pazienti trattati precocemente (ovvero entro 2 mesi dalla fine della chemioterapia); in seguito, tuttavia, questa percentuale è rapidamente diminuita, senza alcun recupero completo dopo 6 mesi. Dopo 12 mesi, ottenere anche un miglioramento parziale della LVEF era quasi impossibile. Tali dati mostrano che la cardiotossicità non è irreversibile, ma che la reversibilità dipende dalla diagnosi precoce, che consente un trattamento tempestivo.²⁷⁶

3. Se il paziente è stato sottoposto a una radioterapia con possibile coinvolgimento della ghiandola tiroidea(collo e/o mediastino superiore) l'anamnesi di routine della visita di follow-up dovrebbe includere anche la valutazione dei sintomi dell'ipotiroidismo o dell'ipertiroidismo e annualmente andrebbe dosato il TSH riflesso.

L'ipotiroidismo subclinico o clinico è uno degli effetti tardivi più comuni della terapia per il LH sottoposto a RT sul collo e/o sul mediastino superiore verificandosi fino nel 35% dei casi. Non è chiaro se la combinazione di RT e chemioterapia contribuisca ad aumentare il rischio, sebbene si possa escludere un'aumentata incidenza di ipotiroidismo nel caso della sola chemioterapia.^{277, 278} Pertanto, l'ipotiroidismo e l'ipertiroidismo meritano un'attenzione speciale durante le cure di follow-up. Inoltre i pazienti con disfunzione tiroidea e pregressa RT sulla tiroide hanno un aumentato rischio di sviluppare carcinoma tiroideo.^{226, 236, 240, 249, 268}

4. L'anamnesi di routine della visita di follow-up dovrebbe indagare anche i sintomi della funzionalità polmonare. Un test di funzionalità polmonare con spirometria globale e determinazione della capacità di diffusione alveolo-capillare del

monossido di carbonio (DLCO) dovrebbe essere eseguito 12 mesi dopo la fine della terapia se la bleomicina e/o l'irradiazione del mediastino e/o dei polmoni facevano parte del trattamento.

La bleomicina può causare gravi danni ai polmoni sia durante la terapia che dopo la fine della terapia (Hirsch et al. 1996; Madabhavi et al. 2017; Martin et al. 2005; Ng et al. 2008; Sleijfer 2001) (Martin et al. 2005; Ng et al. 2008, Hirsch et al. 1996, Sleijfer 2001).^{279, 280, 281, 282, 283} Questi includono bronchiolite obliterante, ipersensibilità eosinofila e sviluppo di polmonite interstiziale. Nel peggiore dei casi, queste malattie possono progredire fino alla fibrosi polmonare.

L'irradiazione del mediastino, specialmente in combinazione con la chemioterapia contenente bleomicina, può anche contribuire alla polmonite da radiazioni e successivamente allo sviluppo della fibrosi polmonare.^{279, 282}

Secondo i dati attuali, si può presumere un'incidenza fino al 20% di tossicità polmonare. In uno studio di coorte su 52 pazienti pubblicato da Ng nel 2008, è stata riscontrata una DLCO persistentemente ridotta nel 35% dei pazienti sei mesi dopo la terapia di prima linea del LH. Un anno dopo la terapia, la riduzione della DLCO era ancora presente nel 25% dei pazienti.²⁸² Martino et al. hanno analizzato 141 pazienti e riscontrato lesioni da tossicità polmonare indotta da bleomicina nel 18% dei casi. Inoltre, è stata rilevata una differenza significativa nella OS dei pazienti che avevano sviluppato tossicità polmonare rispetto ai pazienti senza compromissione polmonare (63% vs. 90%, $p=0,001$). Questa differenza è dovuta a un totale di 6 pazienti deceduti entro 9 mesi dall'inizio della terapia a causa del danno indotto dalla bleomicina. Il tasso di mortalità per tossicità da bleomicina è stato del 4,2% nell'intera popolazione dello studio.²⁸¹

5. Dovrebbe essere indagato se i pazienti desiderano avere figli; in tal caso i pazienti dovrebbero essere indirizzati ad un ginecologo/andrologo o ad uno specialista in medicina della riproduzione.

6. Alle pazienti dovrebbero essere chieste informazioni sui cicli mestruali e, in caso di anomalie, dovrebbero essere indirizzate a un ginecologo per ulteriore diagnosi e trattamento; dovrebbero inoltre essere indagati i sintomi della menopausa precoce e, in caso di anomalie, indirizzate a un ginecologo o endocrinologo per ulteriori diagnosi e consigli.

7. I pazienti dovrebbero essere interrogati sulla presenza di sintomi di carenza di testosterone. Se ci sono anomalie, dovrebbe essere eseguita un'analisi ormonale o dovrebbe essere fissato un appuntamento con un endocrinologo o un andrologo.

La chemioterapia e la RT possono causare compromissione riproduttiva sia nei pazienti di sesso maschile che in quelli di sesso femminile. Negli uomini, dosi di radiazioni $\geq 1,2$ Gy sulle gonadi portano a una riduzione della spermatogenesi. Il trattamento chemioterapico può anche aumentare il rischio di infertilità in modo dose-dipendente quando si utilizzano agenti

alchilanti, in particolare procarbazina e ciclofosfamide. Al contrario, i regimi di trattamento senza agenti alchilanti come l'ABVD sembrano essere associati solo a un lieve aumento del rischio di infertilità.^{284, 285, 286, 287}

A seconda dell'uso e della dose di agenti alchilanti, il periodo di recupero dopo il completamento della chemioterapia è compreso tra 1 e 5 anni per il 70% dei pazienti; ma sono noti e documentati anche tempi di recupero più lunghi. La probabilità di recupero è massima durante i primi 24 mesi. Inoltre, la produzione di ormoni sessuali può essere compromessa nei maschi. Pertanto, Kiserud et al. hanno riscontrato ipogonadismo primitivo in un totale del 66% dei pazienti con LH esaminati.²⁸⁸

Oltre al tipo di terapia, anche l'età ha un'influenza decisiva sul rischio di infertilità nei pazienti. L'irradiazione gonadica da 2,5 a 5 Gy ha provocato sterilità permanente nel 30-40% delle donne di età compresa tra i 15 e 40 anni. Tuttavia, la stessa dose di radiazioni ha portato a una sterilità persistente nel 90% delle donne di età superiore ai 40 anni.²⁸⁹ Nel caso del trattamento chemioterapico, soprattutto quando si utilizzano agenti alchilanti, il rischio di sterilità aumenta ancora più nettamente dall'età di 30 anni rispetto a quanto si osserva nelle pazienti più giovani. Inoltre, il trattamento del LH oltre a indurre amenorrea e una ridotta riserva ovarica, può indurre una menopausa precoce.^{16, 21, 290, 291, 292, 293}

Pertanto, anche dopo il trattamento del LH, va indagata la ripresa della funzione gonadica e, in caso di sintomi, verificata con ulteriore diagnostica. In particolare, nel caso di desiderio di prole, dovrebbe essere fornita tempestiva consulenza da parte di un ginecologo, andrologo o specialista in medicina della riproduzione esperto nel trattamento di pazienti oncologici.²⁹⁴

Metodi

Composizione del panel

Panel di esperti

<i>Nome</i>	<i>Affiliazione</i>
Carmelo Carlo Stella (Chairman) <i>Ematologo</i>	Dipartimento di Oncologia ed Ematologia Humanitas Cancer Center Istituto Clinico Humanitas – IRCCS Via Manzoni, 56 - 20089 Rozzano (Milano)
Andres J. Ferreri <i>Oncologo</i>	Unità Linfomi IRCCS Ospedale San Raffaele Via Olgettina 60, 20132 - Milano, Italia
Andrea Filippi <i>Radioterapista</i>	SC Radioterapia Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori di Milano, Via Venezian, 1, 20133 Milano MI
Stefano Luminari (Rappresentante AIOM) <i>Oncologo</i>	UOC Ematologia, Azienda USL IRCCS, Viale risorgimento 80, 42123 Reggio Emilia
Giuseppe Petruzzelli (Rappresentante pazienti)	LA LAMPADA DI ALADINO ETS Via Dante, 108 - 20861 Brugherio (MB)
Alessandro Re <i>Ematologo</i>	Unità Semplice “Unità Linfomi”, SC Ematologia ASST Spedali Civili di Brescia P.le Spedali Civili 1, 25123 Brescia
Chiara Rusconi <i>Ematologo</i>	SC Ematologia, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori di Milano, Via Venezian, 1, 20133 Milano MI
Simonetta Viviani <i>Ematologo</i>	Divisione di Oncoematologia IEO Istituto Europeo di Oncologia-IRCCS Via Ripamonti 435-20141 Milano

Team metodologico

<i>Nome</i>	<i>Affiliazione</i>
Atto Billio <i>Metodologo</i>	Ematologia e TMO Ospedale Centrale S. Maurizio, Azienda Sanitaria dell'Alto Adige Via Lorenz Böhler, 5, 39100 Bolzano BZ
Jacopo Olivieri <i>Metodologo</i>	Clinica Ematologica - Centro Trapianti e Terapie Cellulari "Carlo Melzi" Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine Piazzale Santa Maria della Misericordia, 15 33100 Udine

Interazione del panel e processi

In data 21 gennaio 2022 il Team Metodologico ha coordinato una riunione virtuale durante la quale:

- è stata eseguita una formazione metodologica del Panel di esperti relativamente al sistema SNLG, all’approccio GRADE e ADOLOPMENT
- è stato condiviso lo scopo della linea guida e la scelta di adattamento utilizzando come riferimento le LG GGPO sul LH^{1,2} integrate con i quesiti relativi al LH presenti nelle LG AIOM 2018³
- sono stati discussi e adattati i quesiti derivati dalle LG GGPO e AIOM e proposti ulteriori quesiti dal panel

Successivamente, il panel degli esperti ha votato per confermare la lista dei quesiti proposti durante la riunione del 21/01/2022 e ha valutato e approvato la lista degli outcomes proposti per ogni quesito.

Nel corso delle successive riunioni, sono stati proposte e discusse (con una metodologia di consenso non basata sul sistema GRADE) le indicazioni di buona pratica clinica e le procedure da inserire nella LG.

Il Team Metodologico ha quindi inviato ai componenti del panel per la loro valutazione gli EtD di ogni singolo quesito approvato. Ha inoltre condiviso una formulazione delle indicazioni di buona pratica clinica e delle procedure corredate di un testo che includeva le evidenze a supporto delle stesse.

In data 31 maggio 2023 il Team Metodologico ha coordinato una riunione virtuale durante la quale sono state discussi gli EtD per ogni quesito e sono state formulate le raccomandazioni “adattate” o “rinnovate” relativamente ai quesiti selezionati. Il Team Metodologico ha presieduto alla votazione relativamente alla forza delle raccomandazioni da parte del Panel di esperti.

Dichiarazione e gestione dei conflitti di interesse

La gestione dei conflitti di interesse (COI) inerente a queste linee guida segue il Codice di Condotta della Società Italiana di Ematologia (luglio 2020) che è conforme alle direttive emanate dall'Istituto Superiore di Sanità descritte nel Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica scaricabile dal sito <https://snlg.iss.it>.

Per la definizione e la procedura dettagliata di gestione dei COI si rimanda all'Appendice "[Conflitti di interesse](#)".

In base alla policy SIE, tutti coloro che sono coinvolti nel processo di sviluppo delle LG sono tenuti a dichiarare tutti i loro interessi rilevanti allo scopo delle LG (finanziari e non finanziari, personali o istituzionali), completando un form standardizzato. Il comitato strategico ha esaminato ogni COI in base alla natura, tipologia, relazione specifica con lo scopo di queste LG, valore finanziario, periodo e durata. Se un interesse dichiarato è stato ritenuto potenzialmente un COI, le seguenti misure potevano essere applicate al soggetto portatore del COI:

- partecipazione totale con disclosure pubblica del COI
- esclusione parziale (ad es. esclusione limitata ai lavori relativi al COI dichiarato e/o solo dal processo decisionale ma non dalla discussione)
- esclusione totale dai lavori

La gestione del COI è stata applicata durante tutto il processo di sviluppo della LG. I partecipanti alla LG sono stati invitati ad aggiornare i form in caso di nuovi sopraggiunti COI.

In base agli interessi dichiarati e riportati sinteticamente in Appendice "[Conflitti di interesse](#)", i potenziali COI sono stati giudicati minimi o insignificanti; non sono stati rilevati COI potenzialmente rilevanti.

Aspetti medico-legali

Nonostante le premesse, data la peculiarità e la novità nel panorama nazionale del sistema GRADE per la formulazione delle LG sussiste il rischio di un travisamento da parte del lettore nell'interpretazione delle raccomandazioni. Questo aspetto è particolarmente rilevante in caso di utilizzo delle linee guida per contenziosi medico-legali. Viene qui sottolineato che la raccomandazione derivante dall'applicazione del metodo GRADE è la risultante del bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli di diverse alternative terapeutiche a fronte dei valori e delle preferenze del paziente.

Quando c'è relativa incertezza nella superiorità di un intervento rispetto ad un altro, il panel esprime una raccomandazione “condizionale” (o debole) a favore o contro il trattamento. Questo tipo di raccomandazione lascia spazio al processo decisionale condiviso tra medico e paziente e non deve quindi essere letta in chiave di obbligo di prestazione da parte del medico curante.

In questo senso le raccomandazioni non possono essere interpretate come “standard terapeutici” nemmeno quando sono classificate “forti” perchè anche in questo caso vanno considerate le circostanze e le preferenze uniche del singolo paziente.

Identificazione di linee guida di elevata qualità metodologica e selezione della linea guida di riferimento

I processi di adattamento della LG hanno seguito le fasi di sviluppo indicate nel manuale ADAPTE (Tabella 4. Fasi di sviluppo di una LG adattata secondo il manuale ADAPTE), dal momento che ADAPTE suggerisce il sistema di valutazione AGREE II raccomandato anche dal manuale SNLG (<http://www.snlg-iss.it>). Il sistema ADAPTE è stato integrato con l'approccio GRADE-ADOLOPMENT in particolare per quanto riguarda il modulo “Decide and Select”, dal momento che la LG identificata era stata sviluppata secondo il sistema GRADE:

PHASES	TASKS	ASSOCIATED MODULES	TIMELINE
Set Up Phase	PREPARE FOR ADAPTE PROCESS	Preparation	Jun 2021
Adaptation Phase	DEFINE HEALTH QUESTIONS	Scope and Purpose	Jul 2021
	SEARCH AND SCREEN GUIDELINES	Search and Screen	Sep 2021
	ASSESS GUIDELINES	Assessment	Sep 2021
	DECIDE AND SELECT	Decision and Selection	Jan 2022 – Jun 2023
	DRAFT GUIDELINE REPORT	Customization	Jul 2023 – Jul 2024
Finalization Phase	EXTERNAL REVIEW	External Review	Aug 2024
	PLAN FOR FUTURE REVIEW AND UPDATE	Aftercare planning	Aug 2024

	PRODUCE FINAL GUIDELINE	Final Production	Sep 2024
--	--------------------------------	-------------------------	-----------------

Tabella 4. Fasi di sviluppo di una LG adattata secondo il manuale ADAPTE

Dopo l'individuazione dell'argomento oggetto della LG da parte della società scientifica, si è provveduto a ricercare e selezionare le LG idonee all'adattamento.

I criteri di selezione preliminare delle LG eleggibili sono stati i seguenti:

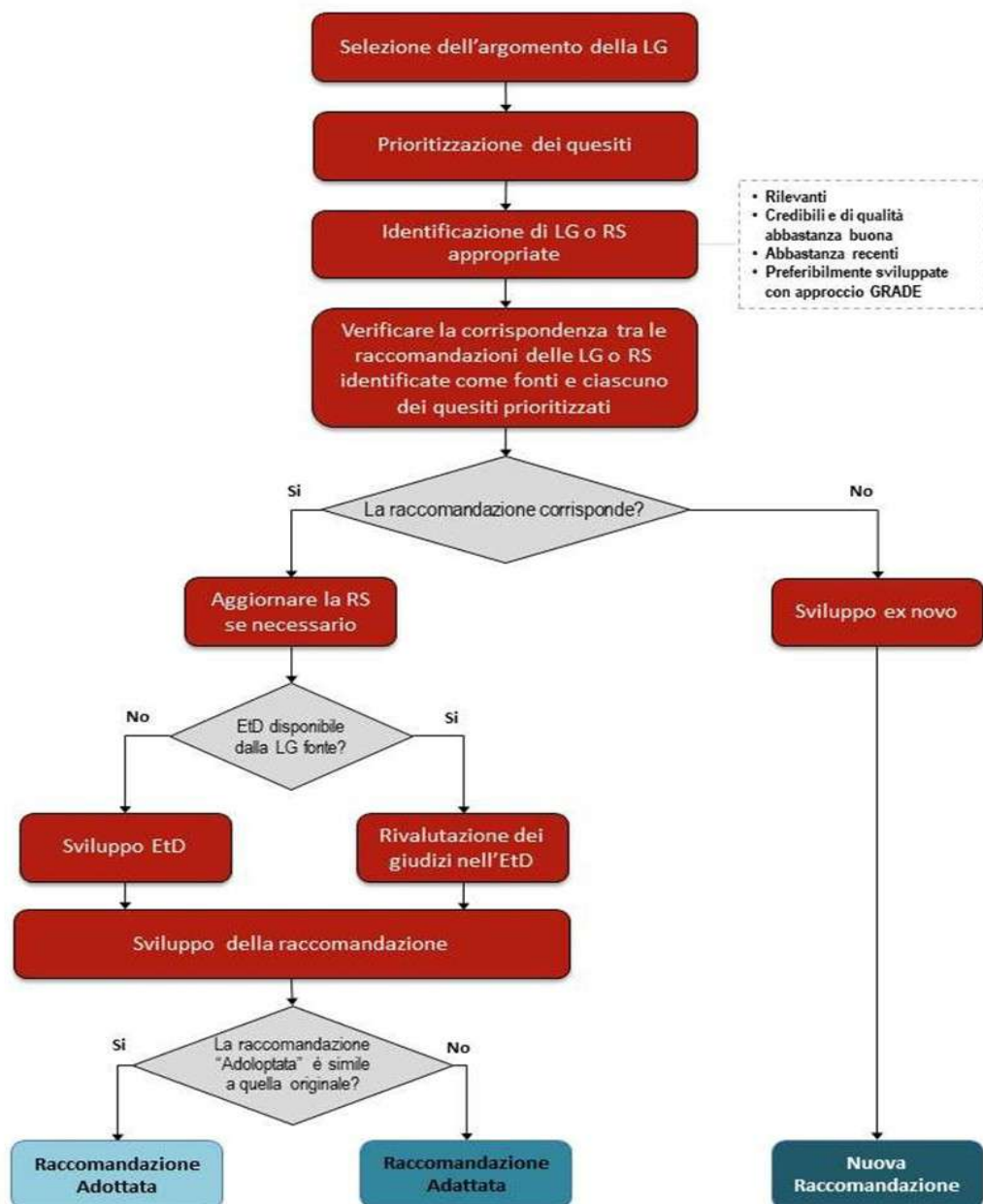
1. data di pubblicazione non antecedente al 1 gennaio 2020
2. quesiti clinici strutturati con griglia PICO (population, intervention, comparator, outcome)
3. applicazione della metodologia GRADE
4. stringhe di ricerca per le revisioni sistematiche esistenti e accessibili
5. EtD esistenti ed accessibili.

Solo la LG 2020 GGPO è risultata soddisfare tutti i criteri ed è stata quindi selezionata dal panel. La valutazione AGREE II della linea GPPO può essere consultata in appendice ([Valutazione AGREE II della linea guida GGPO](#)).

Valutazione delle evidenze e sviluppo delle raccomandazioni cliniche

L'approccio GRADE-ADOLOPMENT definito nel Manuale metodologico del Sistema Nazionale per le Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità (<http://www.snlg-iss.it>) e sinteticamente illustrato nella Figura 2. Processi per l'adattamento delle linee guida secondo l'approccio ADOLOPMENT, permette agli sviluppatori di linee guida di seguire un percorso strutturato e trasparente per sviluppare raccomandazioni de novo, adottare e/o adattare raccomandazioni di linee guida internazionali di elevata qualità metodologica utilizzando il GRADE Evidence-to-Decision (EtD) framework. Questo modello ha il vantaggio di favorire un uso più efficiente delle risorse nello sviluppo di linee guida evitando la necessità di reiterare processi laboriosi e dispendiosi come le revisioni sistematiche. La presente LG si basa sull'adattamento delle raccomandazioni prodotte nell'ambito della GPPO-LH.

Figura 2. Processi per l'adattamento delle linee guida secondo l'approccio ADOLOPMENT



Selezione dei quesiti clinici

I quesiti clinici alla base della LG GGPO, sviluppati secondo lo schema PICO, sono stati sottoposti al vaglio critico del panel di esperti per la valutazione dell'appropriatezza clinica in funzione dell'adattamento al contesto nazionale. Il panel è stato confrontato con i quesiti della LG GGPO integrati con la LG AIOM per mail e ha successivamente concordato il consenso mediante votazione. Nella Tabella 2 sono riportati i quesiti clinici approvati dal Panel di esperti e finalizzati dal Gruppo di lavoro della LG.

QUESITI APPROVATI

Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio precoce favorevole, con PET negativa dopo 2 cicli ABVD, è preferibile nessuna radioterapia o un consolidamento con radioterapia?
Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio precoce favorevole, con PET positiva dopo 2 cicli ABVD, è preferibile un trattamento con 2 cicli BEACOPP escalated seguiti da radioterapia o 1 ciclo ABVD seguito da radioterapia?
Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio precoce sfavorevole, con PET negativa dopo 2 cicli ABVD, è preferibile un trattamento con ulteriori 2 cicli ABVD seguiti da radioterapia o con ulteriori 4 cicli ABVD senza radioterapia?
Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio precoce favorevole, con PET positiva dopo 2 cicli ABVD, è preferibile un trattamento con 2 cicli BEACOPP escalated seguiti da radioterapia o 1 ciclo ABVD seguito da radioterapia?
Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio avanzato (stadio III-IV secondo Ann Arbor), è preferibile un trattamento con 6 cicli Brentuximab-AVD o con 6 cicli ABVD?
In pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio avanzato con ottenimento di PET negativa (DS 1-3) dopo 2 cicli ABVD, è preferibile eseguire altri 4 cicli AVD (omissione bleomicina) o altri 4 cicli ABVD?
Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio avanzato e con bulky alla presentazione iniziale, che ottengono una negatività della PET dopo 6 cicli ABVD, è preferibile non eseguire nessun trattamento o eseguire un consolidamento radioterapico sulla sede bulky d'esordio?
In pazienti con linfoma di Hodgkin refrattari-recidivati dopo 2 linee di terapia è preferibile un trattamento con Brentuximab Vedotin o con Pembrolizumab?

Tabella 5. Elenco dei quesiti approvati dal panel

Selezione degli outcomes

Il panel è stato confrontato con gli outcomes della LG GGPO relativi ai quesiti selezionati per mail e ha successivamente concordato il consenso mediante votazione (appendice “[Selezione e votazione degli outcomes](#)”).

Valutazione degli EtD, integrazione dell’evidenza e formulazione delle raccomandazioni

I framework EtD aiutano i panel di una LG a produrre raccomandazioni utilizzando le prove in modo strutturato e trasparente. Gli EtD informano il panel circa i vantaggi e gli svantaggi degli interventi o delle opzioni considerate e assicurano che il panel prenda in considerazione tutti gli aspetti (noti anche come criteri) importanti per prendere decisioni.

I framework EtD includono tre sezioni principali che vengono discusse in sequenza dal panel e che conducono dalle prove allo sviluppo di raccomandazioni: domanda, valutazione e conclusioni.

La sezione domanda contiene tutte le informazioni relative al quesito: popolazione, intervento(i), confronto(i), esiti principali, setting, prospettiva, background, conflitti di interesse. Per facilitare la comprensione e la fruibilità della LG, talora l'ordine PICO tra intervento e controllo è stato invertito; la corretta definizione è stata comunque sempre richiamata nelle giustificazioni delle raccomandazioni ed è esplicitata nella tabella all'inizio di ogni EtD.

La sezione valutazione include tutti i criteri rispetto ai quali il panel è chiamato ad esprimere un giudizio. Per ciascun criterio, all'interno della colonna 'ricerca delle prove di evidenza' è riportata una sintesi delle migliori prove di evidenza individuate per quel criterio e una descrizione del processo che è stato seguito per la loro identificazione.

L'aggiornamento della revisione sistematica della letteratura è riportato nell'appendice "[Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi](#)": come nella LG GPPO di origine, le stringhe di ricerca non sono specifiche per quesito.

Una descrizione della valutazione della qualità delle prove di evidenza (punti di forza e limiti delle evidenze) secondo l'approccio GRADE è disponibile nell'Appendice "[Tabelle GRADE: evidence profile ed EtD](#)".

Nell'Appendice sono riportati i framework EtD utilizzati per formulare la raccomandazione sui quesiti in oggetto. La sezione conclusioni include la raccomandazione formulata dal panel, specificandone la forza (forte o condizionata), la direzione (a favore o contro l'intervento) ed eventuali giustificazioni a supporto della raccomandazione. In questa sezione sono inoltre riportate le considerazioni di rilievo circa i sottogruppi, l'implementazione, il monitoraggio e valutazione e le priorità di ricerca. L'utilizzo del framework EtD garantisce che il panel consideri durante il processo decisionale i benefici, i rischi, ed il trade-off rischi/benefici che è associato all'utilizzo dell'intervento (criteri effetti desiderabili (benefici), effetti indesiderabili (rischi), bilancio degli effetti (trade-off)). Inoltre, il framework assicura che vi sia un legame esplicito tra prove (evidenze) e raccomandazioni, ben documentato e prodotto in maniera sistematica e trasparente. Infatti, prima di formulare la raccomandazione, il panel esamina la tabella riassuntiva dei giudizi presente all'interno dell'EtD. Questa tabella mostra tutti i giudizi che sono stati formulati dal panel basandosi sulle prove disponibili e rappresenta la base su cui sarà formulata la raccomandazione.

Relativamente ad ogni raccomandazione il panel ha assunto una prospettiva di popolazione raggiungendo il consenso sui seguenti punti:

1. La certezza dell'evidenza
2. Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli dei trattamenti confrontati
3. L'assunzione sui valori e le preferenze associati con la decisione.

Il panel ha inoltre considerato sistematicamente l'eventuale presenza di differenze di sesso o di genere nell'epidemiologia, nelle manifestazioni cliniche, nella risposta ai trattamenti e nella prognosi; ha prodotto, laddove necessario, raccomandazioni o indicazioni di buona pratica clinica sesso e genere specifiche in ambito di prevenzione, diagnosi e cura.

Il panel ha infine considerato l'impatto sull'utilizzo delle risorse associato con il singolo trattamento.

Indicazioni di buona pratica clinica e procedure

Le indicazioni di buona pratica clinica sono riferite a interventi o pratiche giudicate dal panel inequivocabilmente vantaggiose per il paziente e che tuttavia potrebbero non essere diffuse e adottate capillarmente sul territorio nazionale. Le indicazioni di buona pratica clinica rappresentano raccomandazioni per le quali è così ovvio il beneficio per cui risulterebbe inappropriato eseguire una valutazione sistematica per dimostrarne l'efficacia e che pertanto non dovrebbero essere sviluppate con una metodologia "GRADE".²⁹⁵ Sono pertanto raccomandazioni non basate su una revisione sistematica o valutazione formale delle evidenze, ma formulate comunque attraverso una metodologia di consenso del panel di esperti.²⁹⁶

Una procedura definisce la sequenza di azioni tecnico-operative eseguite dal professionista e rappresenta l'unità elementare del processo assistenziale, nel quale vengono erogate un numero variabile di procedure.

Nel corso del documento, le indicazioni di buona pratica clinica e le procedure sono segnalate con una particolare formattazione (sfondo del testo verde chiaro).

Revisione esterna del documento

Sono stati selezionati esperti esterni italiani sulla base della loro esperienza, pratica clinica ed eventuali pubblicazioni sul tema oggetto della LG. Sulla base della loro disponibilità sono stati identificati tre revisori.

Una versione draft della linea guida è stata inviata agli esperti per una revisione del contenuto e, in particolare, dell'interpretazione delle prove a supporto delle raccomandazioni.

Alcuni commenti sono stati inclusi nel documento mentre, per altri commenti minori, il team metodologico ha giustificato ogni eventuale disaccordo con i referee. Tutti gli esperti hanno dichiarato il loro conflitto di interessi.

Revisori esterni indipendenti

<i>Nome</i>	<i>Affiliazione</i>
Pier Luigi Zinzani <i>Ematologo</i>	Istituto di Ematologia “L.A. Seràgnoli” Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna via Massarenti 9, 40138, Bologna, Italy
Umberto Ricardi <i>Radioterapista</i>	Sezione Radioterapia, Dipartimento di Oncologia AO Città della Salute e della Scienza Via Genova 3, 10126 Torino

Fonte di finanziamento: nessun finanziamento.

Programma di aggiornamento della linea guida

Il panel ha discusso i criteri per l’aggiornamento di questa LG, concordando per una tempistica massima di 5 anni, intervallo che può essere ridotto nel caso di emergenza di nuove opzioni di trattamento disponibili nel contesto del SSN.

Adattamento locale della linea guida

L’implementazione locale di queste LG può essere ottenuta con la predisposizione di Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA), strumenti di governo clinico che permettono la contestualizzazione nella pratica clinica e assistenziale relativa a un ambito territoriale ben definito delle linee guida e delle raccomandazioni basate sulle evidenze scientifiche.

Disseminazione, implementazione e monitoraggio

Le LG sono generalmente considerate anche un mezzo per migliorare la qualità dell'assistenza sanitaria: costituiscono uno strumento per la pratica clinica basata sull'evidenza e pertanto, quando adottate e utilizzate da professionisti sanitari, sono in grado di ottimizzare la fornitura di assistenza (ad es. il comportamento del medico) e, di conseguenza, anche gli outcomes dei pazienti. Tuttavia lo sviluppo di LG non è di per sé sufficiente a garantire una modifica dei comportamenti dei professionisti sanitari che porti a un miglioramento degli outcomes, ma sono indispensabili strategie di disseminazione e implementazione delle LG, nonché di monitoraggio, per ottenere un effetto positivo sulla qualità dell'assistenza sanitaria.

La disseminazione di queste LG si avvale degli strumenti già disponibili della Società Italiana di Ematologia che ha supportato e coordinato lo sviluppo di queste LG, tra cui: pubblicazione sul sito SIE (www.siematologia.it), invio di mail alerts ai Soci e non Soci SIE che hanno prestato consenso ad essere informati sulle iniziative legate alla SIE, presentazione e discussione delle LG in occasione di convegni e/o riunioni organizzati o patrocinati dalla SIE.

Ai sensi della Legge 24/2017, viene attribuito un valore medico-legale alle LG inserite nel SNLG. Pertanto, l'implementazione di queste LG è raccomandata per ogni struttura sanitaria coerente con lo scopo di queste LG, nel momento in cui tali LG saranno inserite nel SNLG dopo la valutazione degli standard qualitativi e metodologici.

Relativamente al monitoraggio dell'applicazione di questa LG, è possibile utilizzare le decisioni relative a raccomandazioni forti e indicatori di buona pratica clinica come indicatori di monitoraggio considerando un benchmark $\geq 80\%$; relativamente alle raccomandazioni condizionali, considerando un benchmark $\geq 50\%$. Eventuali riscontri di indicatori inferiori ai benchmark suggeriti possono costituire motivo per revisione della relativa raccomandazione e/o approfondimento della mancata implementazione.

Dichiarazioni del produttore delle LG

La SIE (Società Italiana di Ematologia) ha pianificato e condotto il presente progetto senza finanziamenti esterni, né da entità for-profit né da entità no-profit.

Tutte le raccomandazioni cliniche della LG sono in linea con le leggi italiane vigenti, norme e regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza; pertanto non si ravvede un significativo potenziale impatto economico dell'applicazione di tali LG.

Le presenti LG non saranno presentate né pubblicate, né in tutto o in parte con logo SNLG, prima del completamento del processo di valutazione, fatte salve le procedure previste di consultazione pubblica prestabilite per la specifica linea guida comunicate al CNCG (per le LG in fase di sviluppo) e descritte nella sezione metodologica (LG complete).

Inoltre la SIE è disposta a fornire piena collaborazione e ogni documentazione aggiuntiva al CNCG, su sua specifica richiesta, inerente uno o più dei punti sopra delineati.

Tabelle GRADE: evidence profile e evidence to decision framework

QUESITO 1

EVIDENCE TO DECISION FRAMEWORK

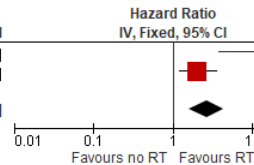
DOMANDA

Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio precoce favorevole, con PET negativa dopo 2 cicli ABVD, è preferibile nessuna radioterapia o un consolidamento con radioterapia?

POPOLAZIONE:	pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio precoce favorevole con ottenimento di PET negativa (DS 1-3) dopo 2 cicli ABVD
INTERVENTO:	non radioterapia
CONFRONTO:	consolidamento con radioterapia
ESITI PRINCIPALI:	OS, PFS, secondi tumori, eventi cardiovascolari, fertilità
SELEZIONE STUDI	RCT; in assenza studi osservazionali comparativi o a singolo braccio
SETTING:	SSN
PROSPETTIVA:	Paziente
CONFLITTI DI INTERESSE:	È stata applicata la policy sul conflitto di interessi SIE; non solo stati rilevati conflitti di interesse potenzialmente rilevanti

VALUTAZIONE

Problema Il problema rappresenta una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ No ☐ Probabilmente no ☐ Probabilmente sì ☒ Sì ☐ Varia ☐ Non so	La RT esclusiva a grandi campi estesi è stata per molte decadi il trattamento standard del LH classico in stadio iniziale.¹ Il ruolo della radioterapia ha subito un progressivo ridimensionamento per il riscontro di maggiori recidive a distanza negli stadi precoci dopo trattamento con la sola radioterapia (stadiazione inesatta) e l'incremento a distanza di tempo di neoplasie secondarie e malattie cardiovascolari in territorio irradiato.² I risultati promettenti del trattamento chemioterapico con ABVD hanno permesso di limitare l'applicazione della radioterapia e vari studi, nel corso delle ultime decadi, ne hanno proposto l'omissione a favore di un trattamento esclusivamente chemioterapico: uno studio randomizzato NCIC-ECOG che ha confrontato un trattamento con ABVD vs RT a campi estesi in pazienti con LH in stadio localizzato (n=405), dopo un follow-up medio di 12 anni ha	

	dimostrato la superiorità del trattamento chemioterapico rispetto alla RT esclusiva per un incremento dei decessi per cause diverse dal linfoma nei pazienti trattati con RT.³ Tuttavia la disponibilità della PET-TC e l'evoluzione del trattamento radioterapico con la progressiva riduzione dei campi di irradiazione (da extended field a involved field a involved site a involved node), hanno riproposto il quesito dell'utilità di un consolidamento con radioterapia o meno nei pazienti con ottenimento di PET negativa dopo 2 cicli ABVD.																									
Effetti desiderabili Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili attesi?																										
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																								
- o Irrilevanti - o Piccoli ● Moderati - o Grandi - o Variano - o Non so	Lo studio EORTC/FIL/LYSA H10F ha arruolato 754 pazienti con HL in stadio iniziale favorevole (7 dropout, 562 prima dell'emendamento di safety), dei quali 465 (82.7%) sono risultati negativi alla PET (DS 1-3) dopo 2 ABVD e randomizzati a 1 ulteriore ciclo ABVD + INRT o 2 cicli ABVD. Lo studio HD16 ha arruolato 1150 pazienti, di cui 1007 con PET2 centralizzata, dei quali 667(66.2%) con PET negativa (DS 1-2). 628 pazienti sono stati randomizzati a nessun trattamento o radioterapia IF 20 Gy. La metanalisi della PFS nei 2 studi ha mostrato un notevole aumento del rischio di progressione e morte con l'omissione del trattamento radioterapico (HR 2.64; 95%CI 1.60 – 4.36) <table><thead><tr><th>Study or Subgroup</th><th>log[Hazard Ratio]</th><th>SE</th><th>Weight</th><th>Hazard Ratio IV, Fixed, 95% CI</th><th>Hazard Ratio IV, Fixed, 95% CI</th></tr></thead><tbody><tr><td>André 2017</td><td>2.76</td><td>0.7286142</td><td>12.4%</td><td>15.80 [3.79, 65.89]</td><td></td></tr><tr><td>Fuchs 2023</td><td>0.71783979</td><td>0.27379961</td><td>87.6%</td><td>2.05 [1.20, 3.51]</td><td></td></tr><tr><td>Total (95% CI)</td><td></td><td></td><td>100.0%</td><td>2.64 [1.60, 4.36]</td><td></td></tr></tbody></table> Heterogeneity: Chi² = 6.88, df = 1 (P = 0.009); I² = 85% Test for overall effect: Z = 3.79 (P = 0.0002)  La sopravvivenza globale non è risultata significativamente diversa nei 2 bracci in entrambi gli studi. Pur se escluso dalla metanalisi per indirectness (tecniche radioterapiche obsolete), sono stati considerati anche i risultati dello studio NCIC-ECOG³ che ha randomizzato 405 pazienti con LH stadio iniziale a trattamento con ABVD per 4-6 cicli o a trattamento esclusivo con STNI (sub-total nodal irradiation) per i pazienti con rischio favorevole o preceduto da 2 cicli ABVD per i pazienti con rischio sfavorevole: ad un follow-up di 12 anni, l'OS del braccio sola chemioterapia era del 94% vs 87% del gruppo con STNI (HR 0.50; 95%CI: 0.25 – 0.99; p=0.04); la FFTF (freedom from treatment failure) era 87% vs 92% (HR 1.91; 95%CI: 0.99 – 3.69; p=0.05); nel braccio dei pazienti trattati con sola chemioterapia si erano verificate 6 morti per HL o complicanze precoci del trattamento e 6 per altre cause, mentre nel braccio STNI 4 morti per LH o complicanze precoci e 20 per altre cause (10 secondi tumori). Sono riportati descrittivamente anche i risultati dello studio CALGB50604,⁴ uno studio USA prospettico di fase II a singolo braccio in cui 164 pazienti con HL in stadio iniziale (149 inclusi nell'analisi finale) sono stati valutati con PET dopo 2 cicli ABVD e sottoposti, in caso di negatività (DS 1-3), a ulteriori 2 cicli ABVD o, in caso di positività (DS 4-5) a 2 cicli BEACOPP seguiti da IFRT	Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Weight	Hazard Ratio IV, Fixed, 95% CI	Hazard Ratio IV, Fixed, 95% CI	André 2017	2.76	0.7286142	12.4%	15.80 [3.79, 65.89]		Fuchs 2023	0.71783979	0.27379961	87.6%	2.05 [1.20, 3.51]		Total (95% CI)			100.0%	2.64 [1.60, 4.36]		Nello studio H10 l'interim PET è stata valutata con i criteri definiti dall'Harmonization Project che differiscono rispetto allo standard di Deauville poichè assegnano la positività per captazioni residue inferiori al riferimento del fegato raccomandato per escludere la risposta metabolica. È quindi possibile ipotizzare che applicando i criteri di Deauville, oggi definiti come standard, la percentuale di positività dell'interim PET in pazienti con malattia localizzata sia inferiore a quanto riportato. Nello studio HD16 la negatività della interim PET era considerata per i valori di Deauville score 1-2; il valore di 3 era considerato positivo.
Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Weight	Hazard Ratio IV, Fixed, 95% CI	Hazard Ratio IV, Fixed, 95% CI																					
André 2017	2.76	0.7286142	12.4%	15.80 [3.79, 65.89]																						
Fuchs 2023	0.71783979	0.27379961	87.6%	2.05 [1.20, 3.51]																						
Total (95% CI)			100.0%	2.64 [1.60, 4.36]																						

	30.6 Gy. Per i 135 pazienti PET2- (91%), la PFS a 3 anni era del 91%. Con un follow-up mediano di 3.8 anni, non si sono registrate morti nel gruppo dei pazienti PET2-. Non stati riportati dati relativi a secondi tumori, eventi cardiovascolari, fertilità.	
Effetti indesiderabili Quanto sostanziali sono gli effetti indesiderabili attesi?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non so	Non sono state rilevate differenze relativamente all'incidenza di seconde neoplasie o eventi avversi cardiovascolari.	
Qualità delle prove Qual è la qualità complessiva delle prove relative agli effetti?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ● Alta ○ Nessuno studio incluso	Studi randomizzati senza rilevanti criticità sulla certezza dell'evidenza.	
Valori Esiste una importante incertezza o variabilità rispetto al valore attribuito agli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Importante incertezza o variabilità	Escludendo i pazienti in cui è relativamente controindicata la radioterapia, considerata	

☐ Probabile importante incertezza o variabilità ☒ Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità ☐ Nessuna incertezza o variabilità importante	l'assenza di rilevanti effetti indesiderabili, non si ravvede una variabilità sui valori attribuiti dai pazienti agli esiti.	
Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ Favorisce il confronto ☒ Probabilmente favorisce il confronto ☐ Non favorisce nè l'intervento nè il confronto ☐ Probabilmente favorisce l'intervento ☐ Favorisce l'intervento ☐ Varia ☐ Non so		
Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ No ☐ Probabilmente no ☒ Probabilmente sì ☐ Sì ☐ Varia ☐ Non so	Nessun problema	
Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ No ☐ Probabilmente no	L'interpretazione della PET-TC secondo lo score di Deauville per una terapia PET-guidata potrebbe non essere disponibile in tutti i centri.	

● Probabilmente sì ○ Sì ○ Varia ○ Non so		
---	--	--

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Variano	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Variano	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE	molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabile importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna incertezza o variabilità importante			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce nè l'intervento nè il confronto	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento ●	Raccomandazione condizionata contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto ○	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento ○	Raccomandazione forte a favore dell'intervento ○
--	---	---	--	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio precoce favorevole, con PET negativa dopo 2 cicli ABVD, il panel raccomanda un consolidamento con radioterapia (raccomandazione forte basata su un'alta certezza delle evidenze)

Giustificazione

Considerazioni relative al sottogruppo

Priorità della ricerca

BIBLIOGRAFIA

1. Armitage JO: Early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 363:653 – 662, 2010
2. van Leeuwen FE, Ng AK. Long-term risk of second malignancy and cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016 Dec 2;2016(1):323-330.
3. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2012 Feb 2;366(5):399-408
4. Straus DJ, Jung SH, Pitcher B, et al. CALGB 50604: risk-adapted treatment of nonbulky early-stage Hodgkin lymphoma based on interim PET. Blood. 2018 Sep 6;132(10):1013-1021.
5. André MPE, Girinsky T, Federico M, et al. Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. J Clin Oncol. 2017 Jun 1;35(16):1786-1794.
6. Fuchs M, Jacob AS, Kaul H, et al. Follow-up of the GHSG HD16 trial of PET-guided treatment in early-stage favorable Hodgkin lymphoma. Leukemia. 2023 Oct 16.

Domanda: Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio precoce favorevole, con PET negativa dopo 2 cicli ABVD, è preferibile un consolidamento con radioterapia o nessuna radioterapia?
Setting: ospedale

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certezza dell'evidenza	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di bias	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	No RT	RT	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Sopravvivenza globale (OS) a 5 anni												
André 2017	studi randomizzati	non importante	non valutabile ^a	non importante	non valutabile ^a	nessuno	5y OS: 99.6%	5y OS:100%	na		⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
Fuchs 2017	studi randomizzati	non importante	non valutabile ^a	non importante	non valutabile ^a	nessuno	5y OS: 98.8 % (95%CI: 97.4 – 100)	5y OS: 98.3% (95%CI: 96.9 – 99.8)	HR 0.39 (0.10 a 1.42)			
Sopravvivenza libera da malattia (PFS) a 5 anni												
2 ^{1,2}	studi randomizzati	non importante	non valutabile ^a	non importante	non importante	nessuno	528	551	HR 2.64 (1.60 a 4.36)		⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
Seconde neoplasie												
2 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	14/538 (2.6%)	17/555 (2.6%)	RR 1.12 (0.56 a 2.22)	3 più per 1.000 (da 11 meno a 32 più)	⊕⊕⊕⊖ Moderata	CRITICO
Eventi avversi cardiovascolari												
2 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	1/538 (0.2%)	1/555 (0.2%)	RR 0.91 (0.06 a 14.56)	2 meno per 1.000 (da 24 meno a 353 più)	⊕⊕⊕⊖ Moderata	IMPORTANTE
Fertilità												
Non riportato												

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; RR: Risk ratio; RD: Risk difference; HR: Hazard ratio

Spiegazioni

- a. Un solo studio
- b. Eventi rari, numerosità scarsa

References

1. André MPE, Girinsky T, Federico M, Reman O, Fortpied C, Gotti M, Casasnovas O, Brice P, van der Maazen R, Re A, Edeline V, Fermé C, van Imhoff G, Merli F, Bouabdallah R, Sebban C, Specht L, Stamatoullas A, Delarue R, Fiaccadori V, Bellei M, Raveloarivahy T, Versari A, Hutchings M, Meignan M, Raemaekers J. Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. J Clin Oncol. 2017 Jun 1;35(16):1786-1794.

2. Fuchs M, Jacob AS, Kaul H, Kobe C, Kuhnert G, Pabst T, Greil R, Bröckelmann PJ, Topp MS, Just M, Hertenstein B, Soekler M, Vogelhuber M, Zijlstra JM, Keller UB, Krause SW, Dührsen U, Meissner J, Viardot A, Eich HT, Baues C, Diehl V, Rosenwald A, Buehnen I, von Tresckow B, Dietlein M, Borchmann P, Engert A, Eichenauer DA. Follow-up of the GHSG HD16 trial of PET-guided treatment in early-stage favorable Hodgkin lymphoma. Leukemia. 2023 Oct 16.

QUESITO 2

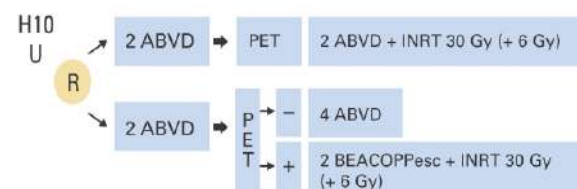
DOMANDA

Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio precoce sfavorevole, con ottenimento di PET negativa dopo 2 cicli ABVD, è preferibile un trattamento combinato con radioterapia o un regime di sola chemioterapia?

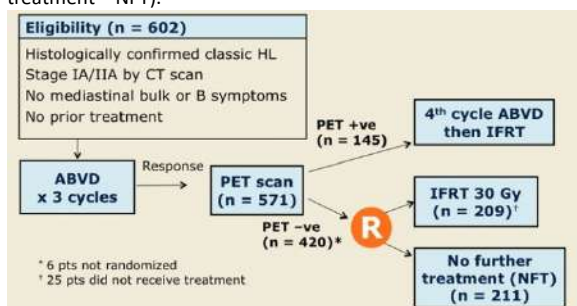
POPOLAZIONE:	pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio precoce sfavorevole con ottenimento di PET negativa (DS 1-3) dopo 2 cicli ABVD
INTERVENTO:	2 cicli ABVD + RT
CONFRONTO:	4 cicli ABVD
ESITI PRINCIPALI:	OS, PFS, secondi tumori, eventi avversi infettivi, eventi cardiovascolari, fertilità
SELEZIONE STUDI	RCT; in assenza studi osservazionali comparativi o a singolo braccio
SETTING:	SSN
PROSPETTIVA:	Paziente
CONFLICT OF INTERESTS:	È stata applicata la policy sul conflitto di interessi SIE; non solo stati rilevati conflitti di interesse potenzialmente rilevanti

VALUTAZIONE

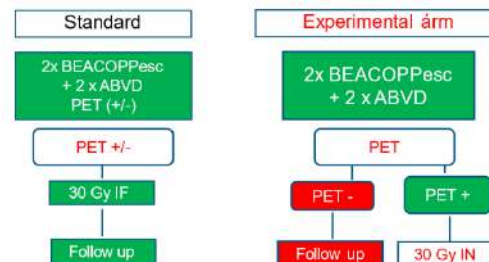
Problema Il problema rappresenta una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ No ☐ Probabilmente no ☐ Probabilmente sì ☒ Sì ☐ Varia ☐ Non so	Nel tentativo di ridurre la tossicità a lungo termine potenzialmente correlata alla RT (secondi tumori, tossicità cardiaca), diversi studi hanno valutato il ruolo della sola chemioterapia nel trattamento degli stadi iniziali. Nello studio EORTC/FIL/LYSA¹ è presente un confronto randomizzato nel gruppo dei pazienti con LH in stadio iniziale sfavorevole tra una terapia standard con 4 cicli ABVD seguita da radioterapia e una terapia sperimentale in cui i pazienti venivano sottoposti a interim PET dopo i primi 2 cicli ABVD: in caso di risposta metabolica proseguivano il trattamento con 4 ABVD (totale di 6 ABVD) senza radioterapia, mentre in caso di persistenza di malattia intensificavano con 2 cicli di BEACOPP seguiti da INRT.	Il problema come esposto dal quesito è stato affrontato solo nello studio EORTC/FIL/LYSA: infatti lo studio RAPID comprende una popolazione costituita principalmente da pazienti con stadio Ann Arbor I-II senza bulky, per gran parte sovrapponibile a pazienti con stadio iniziale favorevole secondo i criteri EORTC. Lo studio HD17 invece prevede una valutazione decisionale PET solo al termine della chemioterapia.



Nello studio RAPID², i pazienti in stadio iniziale (esclusi i pazienti con bulky) sono stati trattati con 3 cicli ABVD e sottoposti a PET: i pazienti PET- (DS=1-2) sono stati randomizzati tra un consolidamento con radioterapia IFRT 30 Gy e nessun ulteriore trattamento (no further treatment – NFT).



Nello studio HD17³, in pazienti con LH in stadio iniziale sfavorevole secondo i criteri GHSG, sono state confrontate una strategia non PET-guidata, in cui i pazienti erano tutti trattati con 2 BEACOPPesc seguiti da 2 ABVD e IFRT, e una strategia PET-guidata in cui i pazienti, dopo la chemioterapia con 2 x BEACOPPesc + 2 x ABVD, eseguivano la PET e venivano avviati a INRT in caso di PET+ (DS 3-5) o nessun ulteriore trattamento in caso di PET- (DS 1-2).



Effetti desiderabili

Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
- o Irrilevanti - o Piccoli	Nel braccio standard dello studio EORTC/FIL/LYSA H10U (ABVD+RT) sono stati inclusi 251 pazienti; nel gruppo sperimentale PET-guidato, 268 pazienti. Un totale di 23 eventi (braccio	Nello studio RAPID, 476/571 pazienti sono risultati negativi alla PET dopo 3 cicli ABVD: i pazienti randomizzati a IFRT 30

● Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non so	standard, sette eventi contro braccio sperimentale, 16 eventi). L'HR per PFS stimato era 2,42 (CI95% 80,4%, da 1,35 a 4.36). I tassi di PFS a 1 anno erano del 97,3% e del 94,7% nel braccio standard e sperimentale, rispettivamente. Poiché l'analisi di futilità ad interim è risultata statisticamente significativa per la PFS in entrambi i gruppi PET-negativi (stadi precoci favorevoli e sfavorevoli), il comitato indipendente di monitoraggio dei dati (IDMC) ha raccomandato di continuare a trattare tutti i pazienti nel braccio sperimentale PET-negativo come nel braccio standard (con ABVD + INRT).	Gy hanno avuto una PFS a 3 anni (ITT) del 94.6% (CI95%: 91.5 – 97.7%) rispetto al 90.8% (CI95%: 86.9 – 94.8%) di quelli randomizzati a nessun ulteriore trattamento (HR 1.57; CI95% 0.84 – 2.97; p=0.16). Nell'analisi per-protocol (18 pazienti assegnati al gruppo RT non hanno eseguito RT, mentre 2 pazienti del gruppo NFT hanno ricevuto RT), la PFS del braccio RT era significativamente migliore del braccio NFT (HR 2.36; CI95% 1.13 – 4.95; p=0.02).
---	---	--

Effetti indesiderabili

Quanto sostanziali sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Grandi ○ Moderati ● Piccoli ○ Irrilevanti ○ Variano ○ Non so	Non sono emerse delle differenze significative relativamente alla frequenza di seconde neoplasie tra i 2 bracci dello studio EORTC/LYSA/FIL H10U. Relativamente alla cardiotossicità, è stata recentemente riportata un'analisi basata sui dati dello studio RAPID che ha stimato l'eccesso di rischio cardiovascolare nei successivi 30 anni dei pazienti con LH in stadio iniziale sottoposti a IFRT: l'eccesso di mortalità cardiovascolare era dello 0.56%, l'eccesso di incidenza di malattie cardiovascolari del 6.2% e l'eccesso di mortalità per malattie solo cardiache dello 0.42% (0.79% se coinvolgimento mediastinico). Sono stati inoltre considerati dati indiretti: l'associazione tra trattamento radioterapico e secondi tumori nel LH, in particolare con il tumore della mammella, è stata estensivamente indagata, di seguito si riportano alcuni risultati significativi: - il rischio di tumore mammario è drasticamente aumentato nelle donne giovani che hanno ricevuto una radioterapia a mantellina (incidenza cumulativa fino a 48% in chi ha ricevuto ≥ 40 Gy a 14 anni di età)⁵. Non è chiaro quanto le moderne tecniche di radioterapia, che hanno ridotto le dosi e le aree di irradiazione, abbiano ridotto il rischio di seconde neoplasie: in un grande studio olandese⁶ il rischio di secondi tumori e di tumore mammario non sembrava ridursi nel periodo più recente analizzato (1989-2000) rispetto a quello più remoto (1965-1988). Tuttavia, è noto che esiste una relazione dose-risposta tra il volume e la dose di irradiazione e il rischio di tumore mammario; inoltre, una riduzione della durata di un'adeguata funzione ovarica dopo la radioterapia si associa a una significativa riduzione del tumore mammario.^{7,8,9}	Il rischio di tumore mammario resta rilevante nelle donne giovani (<30 anni) sottoposte a radioterapia mediastinica o toracica che coinvolga il tessuto mammario. L'eccesso di cardiotossicità legato alla RT è modesto e deve essere confrontato con il noto incremento del rischio derivante dall'aumento delle dosi cumulative di doxorubicina¹⁰ qualora si decidesse di sostituire la RT con 2 ulteriori cicli di ABVD.

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove relative agli effetti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
---------	---------------------------------	---------------------------

○ molto bassa ○ Bassa ● Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	Un solo studio randomizzato senza rilevanti criticità sulla certezza delle evidenze: il braccio di studio con sola chemioterapia è stato terminato dopo l'analisi ad interim in considerazione della chiara superiorità del trattamento con chemioterapia + RT sull'outcome PFS.	Considerando il livello di confidenza elevato in outcome critici più comprensivi, la presenza di un livello inferiore di confidenza in outcome critici che valutano aspetti parcellari, che sono comunque inclusi negli outcome più comprensivi, non determina un abbassamento del livello di confidenza (e qualità) globale
Valori Esiste una importante incertezza o variabilità rispetto al valore attribuito agli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Importante incertezza o variabilità ● Probabile importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità ○ Nessuna incertezza o variabilità importante	Secondo una survey online trasversale che includeva un esperimento di scelta discreta (Discrete Choice Experiment - DCE), su le preferenze di trattamento di prima linea nei pazienti con LH negli Stati Uniti, il rischio di progressione a 2 anni (sopravvivenza libera da progressione) aveva la massima importanza relativa per i pazienti (31,3%) quando si consideravano i trattamenti di prima linea, seguito da sopravvivenza globale a 2 anni (OS; 26,9%) e dagli effetti avversi del trattamento.¹¹	
Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Favorisce il confronto ● Probabilmente favorisce il confronto ○ Non favorisce nè l'intervento nè il confronto ○ Probabilmente favorisce l'intervento ○ Favorisce l'intervento ○ Varia ○ Non so	Considerato il rischio di mortalità basale legato alla malattia nei pazienti con LH in stadio iniziale sfavorevole, l'efficacia del trattamento RT nel prevenire le ricadute e migliorare il controllo di malattia nella maggior parte dei pazienti è stata ritenuta prioritaria rispetto agli effetti indesiderati della RT, che appaiono di modesta entità nella maggior parte dei pazienti.	Per il sottogruppo di pazienti in cui gli effetti indesiderati della radioterapia potrebbero risultare significativi (donne giovani <30 anni candidate a RT che coinvolga il tessuto mammario), il bilancio degli effetti è a favore di un trattamento solo chemioterapico.

Accettabilità		
L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ No ☐ Probabilmente no ☐ Probabilmente sì ☒ Sì ☐ Varia ☐ Non so	Nessun problema	

Fattibilità		
È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ No ☐ Probabilmente no ☒ Probabilmente sì ☐ Sì ☐ Varia ☐ Non so	L'interpretazione della PET-TC secondo lo score di Deauville per una terapia PET-guidata potrebbe non essere disponibile in tutti i centri.	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevante	Piccolo	Moderata	Grande		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grande	Moderata	Piccola	Irrilevante		Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE	molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabile importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna incertezza o variabilità importante			

	GIUDIZI						
BILANCIO DEGLI EFFETTI	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce nè l'intervento nè il confronto	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto ○	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento ●	Raccomandazione forte a favore dell'intervento ○
--	---	---	---	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio precoce sfavorevole, con PET negativa dopo 2 cicli ABVD, il panel suggerisce un trattamento con ulteriori 2 cicli ABVD seguiti da radioterapia rispetto ad altri 4 cicli ABVD non seguiti da radioterapia (raccomandazione condizionata basata su una certezza delle evidenze moderata)

Giustificazione

Considerato il rischio di mortalità basale legato alla malattia nei pazienti con LH in stadio iniziale sfavorevole, l'efficacia del trattamento RT nel prevenire le ricadute e migliorare il controllo di malattia nella maggior parte dei pazienti è stata ritenuta prioritaria rispetto agli effetti indesiderati della RT, che appaiono di modesta entità nella maggior parte dei pazienti.

Considerazioni relative al sottogruppo

Per il sottogruppo di pazienti in cui gli effetti indesiderati della radioterapia potrebbero risultare significativi (donne giovani <30 anni candidate a RT che coinvolga il tessuto mammario), il bilancio degli effetti è a favore di un trattamento solo chemioterapico.

Priorità della ricerca

1. André MPE, Girinsky T, Federico M, et al. Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. J Clin Oncol. 2017 Jun 1;35(16):1786-1794.

2. Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R, Johnson P, Wimperis J, Culligan D, Popova B, Smith P, McMillan A, Brownell A, Kruger A, Lister A, Hoskin P, O'Doherty M, Barrington S. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015 Apr 23;372(17):1598-607.
3. Borchmann P, Plütschow A, Kobe C, Greil R, Meissner J, Topp MS, Ostermann H, Dierlamm J, Mohm J, Thieme J, Söckler M, Kerkhoff A, Ahlborn M, Halbsguth TV, Martin S, Keller U, Balabanov S, Pabst T, Vogelhuber M, Hüttmann A, Wilhelm M, Zijlstra JM, Moccia A, Kuhnert G, Bröckelmann PJ, von Tresckow B, Fuchs M, Klimm B, Rosenwald A, Eich H, Baues C, Marnitz S, Hallek M, Diehl V, Dietlein M, Engert A. PET-guided omission of radiotherapy in early-stage unfavourable Hodgkin lymphoma (GHSG HD17): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Feb;22(2):223-234.
4. Cutter DJ, Ramroth J, Diez P, Buckle A, Ntents G, Popova B, Clifton-Hadley L, Hoskin PJ, Darby SC, Radford J, Illidge T. Predicted Risks of Cardiovascular Disease Following Chemotherapy and Radiotherapy in the UK NCRI RAPID Trial of Positron Emission Tomography-Directed Therapy for Early-Stage Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2021 Nov 10;39(32):3591-3601.
5. Swerdlow, A.J., Cooke, R., Bates, A., Cunningham, D., Falk, S.J., Gilson, D., et al., 2012. Breast cancer risk after supradiaphragmatic radiotherapy for Hodgkin's lymphoma in England and Wales: a National Cohort Study. *J. Clin. Oncol*. 30 (22), 2745 – 2752.
6. Schaapveld M, Aleman BM, van Eggermond AM, Janus CP, Krol AD, van der Maazen RW, Roesink J, Raemaekers JM, de Boer JP, Zijlstra JM, van Imhoff GW, Petersen EJ, Poortmans PM, Beijert M, Lybeert ML, Mulder I, Visser O, Louwman MW, Krul IM, Lugtenburg PJ, van Leeuwen FE. Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2015 Dec 24;373(26):2499-511.
7. De Bruin ML, Sparidans J, van't Veer MB, Noordijk EM, Louwman MW, Zijlstra JM, van den Berg H, Russell NS, Broeks A, Baaijens MH, Aleman BM, van Leeuwen FE. Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: lower risk after smaller radiation volumes. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 10;27(26):4239-46.
8. van Leeuwen FE, Klokman WJ, Stovall M, Dahler EC, van't Veer MB, Noordijk EM, Crommelin MA, Aleman BM, Broeks A, Gospodarowicz M, Travis LB, Russell NS. Roles of radiation dose, chemotherapy, and hormonal factors in breast cancer following Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Jul 2;95(13):971-80.
9. Travis LB, Hill DA, Dores GM, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Holowaty E, Glimelius B, Andersson M, Wiklund T, Lynch CF, Van't Veer MB, Glimelius I, Storm H, Pukkala E, Stovall M, Curtis R, Boice JD Jr, Gilbert E. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *JAMA*. 2003 Jul 23;290(4):465-75.
10. Kremer LC, van Dalen EC, Offringa M, Ottenkamp J, Voûte PA. Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long-term follow-up study. *J Clin Oncol*. 2001 Jan 1;19(1):191-6.
11. Khan N, Feliciano J, Müller K, et al. Patient preferences for first-line treatment of classical Hodgkin lymphoma: a US survey and discrete choice experiment. *Leuk Lymphoma*. 2020 Nov;61(11):2630-2637.

Domanda: nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio precoce sfavorevole, con ottenimento di PET negativa dopo 2 cicli ABVD, è preferibile un trattamento combinato con radioterapia o un regime di sola chemioterapia?

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certezza dell'evidenza	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di bias	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	ABVD	ABVD + RT	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Sopravvivenza globale (per protocol) – gruppo intero EORTC/LYSA/FIL												
1 ¹	studi randomizzati	non importante	non valutabile ^a	non importante	non valutabile ^a	nessuno	5y OS: 98.3% (95%CI: 96.0-99.3)	5y OS: 96.7% (95%CI: 92.9-97.8)	HR 0.46 (0.16 – 1.35)	18 più per 1.000 (da 11 meno a 28 più)	⊕⊕⊕⊖ Moderata	CRITICO
Sopravvivenza libera da malattia (PFS) gruppo intero EORTC/LYSA/FIL												
1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non valutabile ^a	nessuno	5y PFS: 89.6% (95%CI: 85.5-92.6)	5y PFS: 92.1% (95%CI: 88.0 – 94.8)	HR 1.45 (0.8 – 2.5)	31 più per 1.000 (da 14 meno a 99 più)	⊕⊕⊕⊖ Moderata	CRITICO
Sopravvivenza libera da malattia (PFS), prima dell'emendamento EORTC/LYSA/FIL												
1 ²	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non valutabile ^a	nessuno	1y PFS: 89.6% (95%CI: 95.2-98.5)	1y PFS: 94.7% (95%CI: 92.1-96.5)	HR 2.42 (1.35 – 4.36)	79 più per 1.000 (da 20 più a 176 più)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
Seconde neoplasie EORTC/LYSA/FIL												
1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non valutabile ^a	nessuno	9/302	10/292	HR 1.15 (0.47 – 2.79)	4 più per 1.000 (da 24 meno a 33 più)	⊕⊕⊕⊖ Moderata	CRITICO
Fertilità, eventi avversi cardiovascolari, eventi avversi infettivi												
Non riportati												

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; RR: Risk ratio; RD: Risk difference; HR: Hazard ratio

Spiegazioni

a. Un solo studio

References

1.

André MPE, Girinsky T, Federico M, Reman O, Fortpied C, Gotti M, Casasnovas O, Brice P, van der Maazen R, Re A, Edeline V, Fermé C, van Imhoff G, Merli F, Bouabdallah R, Sebban C, Specht L, Stamatoullas A, Delarue R, Fiaccadori V, Bellei M, Raveloarivahy T, Versari A, Hutchings M, Meignan M, Raemaekers J. Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. J Clin Oncol. 2017 Jun 1;35(16):1786-1794.

2.

Raemaekers JM, André MP, Federico M, Girinsky T, Oumedaly R, Brusamolino E, Brice P, Fermé C, van der Maazen R, Gotti M, Bouabdallah R, Sebban CJ, Lievens Y, Re A, Stamatoullas A, Morschhauser F, Lugtenburg PJ, Abruzzese E, Olivier P, Casasnovas RO, van Imhoff G, Raveloarivahy T, Bellei M, van der Borgh T, Bardet S, Versari A, Hutchings M, Meignan M, Fortpied C. Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: Clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. J Clin Oncol. 2014 Apr 20;32(12):1188-94.

QUESITO 3

QUESITO 3 – STADI INIZIALI FAVOREVOLI

Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio iniziale favorevole, con PET positiva dopo 2 cicli ABVD, è preferibile un trattamento con 2 cicli BEACOPP escalated seguiti da radioterapia o 1 ciclo ABVD seguito da radioterapia?

POPOLAZIONE:	pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio precoce favorevole con PET positiva (DS 4-5) dopo 2 cicli ABVD
INTERVENTO:	2 cicli BEACOPP escalated + RT
CONFRONTO:	1 ciclo ABVD + RT
ESITI PRINCIPALI:	OS, PFS, secondi tumori, eventi avversi infettivi, eventi cardiovascolari, fertilità
SELEZIONE STUDI	RCT; in assenza studi osservazionali comparativi o a singolo braccio
SETTING:	SSN
PROSPETTIVA:	Paziente
CONFLICT OF INTERESTS:	È stata applicata la policy sul conflitto di interessi SIE; non solo stati rilevati conflitti di interesse potenzialmente rilevanti

QUESITO 4

QUESITO 4 – STADI INIZIALI SFAVOREVOLI

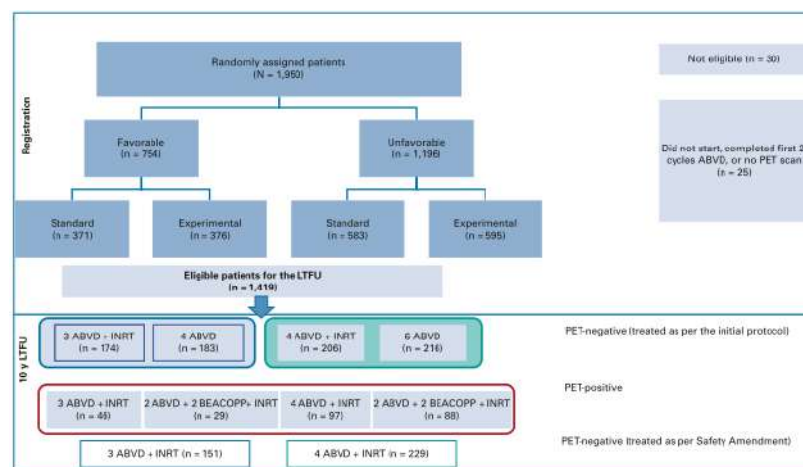
Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio precoce sfavorevole, con PET positiva dopo 2 cicli ABVD, è preferibile un trattamento con 2 cicli BEACOPP escalated seguiti da radioterapia o 2 cicli ABVD seguiti da radioterapia?

POPOLAZIONE:	pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio precoce sfavorevole con PET positiva (DS 4-5) dopo 2 cicli ABVD
INTERVENTO:	2 cicli BEACOPP escalated + RT
CONFRONTO:	2 cicli ABVD + RT
ESITI PRINCIPALI:	OS, PFS, secondi tumori, eventi avversi infettivi, eventi cardiovascolari, fertilità
SELEZIONE STUDI	RCT; in assenza studi osservazionali comparativi o a singolo braccio
SETTING:	SSN
PROSPETTIVA:	Paziente
CONFLICT OF INTERESTS:	È stata applicata la policy sul conflitto di interessi SIE; non solo stati rilevati conflitti di interesse potenzialmente rilevanti

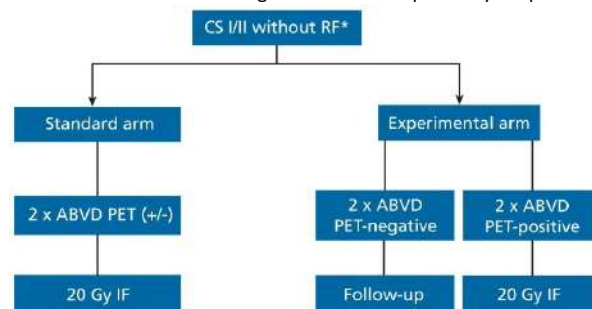
Poiché è presente un unico studio di riferimento per entrambi i quesiti che non riporta dati separati per il rischio favorevole o sfavorevole, è riportata un'unica tabella per la valutazione dei domini EtD. Quando differenti per i 2 gruppi considerati, le relative prove di evidenza o le considerazioni aggiuntive sono state esplicitate.

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema rappresenta una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
No Probabilmente no Probabilmente sì Sì Varia Non so	Il quesito dell'intensificazione del trattamento con BEACOPP per i pazienti in stadio localizzato con interim PET positiva dopo i primi due cicli ABVD è stato affrontato dallo studio randomizzato H10 condotto da EORTC/FIL/LYSA.¹ Il disegno dello studio prevedeva un confronto randomizzato tra due strategie terapeutiche alternative: una terapia standard con 3-4 cicli ABVD e una terapia sperimentale in cui i pazienti venivano sottoposti a interim PET dopo i primi 2 cicli ABVD: in caso di risposta metabolica (DS 1-2) proseguivano il trattamento combinato con ABVD + INRT, mentre in caso di PET positiva (DS 3-5) intensificavano con 2 cicli di BEACOPP seguiti da INRT. Nello studio, la valutazione della PET avveniva dopo centralizzazione delle immagini e lettura indipendente da parte di medici nucleari esperti. Nell'aggiornamento con follow-up mediano di 9.5 anni, 1419 pazienti sono risultati valutabili, di cui 260 con PET2 positiva.² H10 F R 2 ABVD PET 1 ABVD + INRT 30 Gy (+ 6 Gy) 2 ABVD PET - 2 ABVD + 2 BEACOPPesc + INRT 30 Gy (+ 6 Gy) H10 U R 2 ABVD PET 2 ABVD + INRT 30 Gy (+ 6 Gy) 2 ABVD PET - 4 ABVD + 2 BEACOPPesc + INRT 30 Gy (+ 6 Gy)	



Lo studio HD16,³ che ha arruolato solo pazienti in stadio iniziale senza fattori di rischio secondo i criteri GHSG, nel braccio sperimentale ha riportato solo dei dati relativi al trattamento con ABVD x 2 seguito da radioterapia 20 Gy nei pazienti PET2+ (DS 3-5).



Effetti desiderabili

Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
PER RISCHI FAVOREVOLI: ☐ Irrilevante ☒ Piccolo ☐ Moderata ☐ Grande ☐ Varia ☐ Non so	Lo studio EORTC/FIL/LYSA H10 ¹ ha arruolato 1950 pazienti, di cui 361 (18.5%) sono risultati positivi alla interim PET (97 con rischio favorevole: 13.0%; 264 con rischio sfavorevole: 22.4%). Per questo gruppo di pazienti la PFS a 5 anni è risultata pari al 77,4% per i casi trattati con ABVD + INRT, inferiore rispetto al 90,6% osservato per i pazienti trattati con BEACOPP (p=0.002); tuttavia, nell'aggiornamento dello studio con follow-up a 10 anni, la differenza di PFS si assottigliava tra il gruppo trattato con BEACOPP (85.1%) e con ABVD (79.2%), non risultando più significativa (HR 0.67; CI95%: 0.37 – 1.20).	Nello studio H10 l'interim PET è stata valutata con i criteri definiti dall'Harmonization Project che differiscono rispetto allo standard di Deauville poichè assegnano la positività per captazioni residue inferiori al riferimento del fegato raccomandato per escludere la risposta metabolica. È quindi possibile ipotizzare che applicando i criteri di Deauville, oggi definiti come standard, la percentuale di

PER RISCHI SFAVOREVOLI: ○ Irrilevante ● Piccolo ○ Moderata ○ Grande ○ Varia ○ Non so	La OS non è risultata significativamente diversa tra i 2 bracci (al follow-up di 10 anni 90.4% per il gruppo ABVD e 92.0% per il gruppo BEACOPP; HR 0.92, CI95%: 0.43 – 1.97). Lo studio HD16² ha arruolato 1150 pazienti con HL in stadio iniziale a rischio favorevole secondo i criteri GHSG, di cui 1007 con PET2 centralizzata, dei quali 340 (33.8%) con PET positiva (DS ≥3), tutti avviati a consolidamento con radioterapia IF 20 Gy: in questo gruppo la PFS a 5 anni è risultata pari a 90.3% (95%CI: 86.9 – 93.6%), di poco inferiore ai pazienti con PET2 negativa (DS 1-2) sottoposti allo stesso trattamento di consolidamento con radioterapia IF 20 Gy (94.0%; 95%CI: 91.4 – 96.6%; p=0.012); la OS a 5 anni non era significativamente diversa tra i PET2+ e PET2- (98.6%, 95%CI: 97.2 – 100% e 98.4%, 95%CI 97.1 – 99.8%, rispettivamente, p=0.43). Utilizzando come soglia di positività DS ≥4, la differenza di PFS a 5 anni era più marcata tra PET2- (94.0%; 95%CI 91.9 – 96.0%) e PET+ (83.6%; 95%CI: 76.6 – 90.6%; p<0.0001).	positività dell'interim PET in pazienti con malattia localizzata sia inferiore al 18.5% registrato nello studio, limitando almeno in parte la trasferibilità dei risultati. Analoga considerazione è valida per lo studio HD16, per cui la positività PET2 era data per DS≥3. I pazienti in stadio iniziale favorevole secondo i criteri GHSG (più stringenti) devono essere considerati a prognosi migliore rispetto alla stessa classe di rischio secondo i criteri EORTC: pertanto i buoni risultati di efficacia ottenuti con la strategia ABVD x 2 + 20 Gy nei pazienti PET2+ devono essere considerati limitatamente alla definizione dello stadio iniziale favorevole secondo i criteri GHSG.
Effetti indesiderabili Quanto sostanziali sono gli effetti indesiderabili attesi?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Grande ● Moderata ○ Piccola ○ Irrilevante ○ Varia ○ Non so	Il braccio BEACOPP ha mostrato una significativa maggiore incidenza di neutropenia febbrile ed altri eventi avversi infettivi severi. Relativamente alla fertilità, sono stati utilizzati i dati dello studio HD14 che confrontava 4 cicli ABVD + IFRT 30 Gy con 2 cicli BEACOPPesc + 2 cicli ABVD + IFRT 30 Gy: poiché il braccio con BEACOPPesc era stato sottoposto in misura maggiore a GnRH analoghi (29% vs 19%) ed il trattamento con GnRH analoghi risultava associato molto significativamente con una maggiore probabilità di gravidanza (OR 12.87, p=0.001), è stato riportato l'OR relativo alla variabile ABVDx2 vs 2+2 dell'analisi multivariata: non emergono pertanto differenze significative sulla fertilità tra i 2 trattamenti dopo correzione con fattori confondenti.	Dei 260 pazienti (143 nel gruppo ABVD+INRT e 117 nel gruppo escBEACOPP + INRT) analizzati nel follow-up a 10 anni dello studio EORTC,² si sono evidenziati 30 eventi di PFS (6 morti non relate a HL e 24 ricadute) nei pazienti del gruppo ABVD + INRT e 18 eventi (6 morti non relate a HL e 12 ricadute) nel gruppo escBEACOPP + INRT: la differenza di rischio dovuta a ricaduta è quindi inferiore al 10% e il NNT superiore a 10. Il panel ha ritenuto che non sia giustificato sottoporre più di 10 pazienti ad un trattamento intensificato più tossico per evitare 1 ricaduta generalmente curabile.
Qualità delle prove Qual è la qualità complessiva delle prove relative agli effetti?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ molto bassa ○ Bassa ● Moderata - Alta ○ Nessuno studio incluso	Studio randomizzato senza rilevanti criticità sulla certezza dell'evidenza	
Valori		

Esiste una importante incertezza o variabilità rispetto al valore attribuito agli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Importante incertezza o variabilità ○ Probabile importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità ○ Nessuna incertezza o variabilità importante	Secondo una survey online trasversale che includeva un esperimento di scelta discreta (Discrete Choice Experiment - DCE), su le preferenze di trattamento di prima linea nei pazienti con LH negli Stati Uniti, il rischio di progressione a 2 anni (sopravvivenza libera da progressione) aveva la massima importanza relativa per i pazienti (31,3%) quando si consideravano i trattamenti di prima linea, seguito da sopravvivenza globale a 2 anni (OS; 26,9%) e dagli effetti avversi del trattamento chemioterapico.⁴	I pazienti potrebbero valutare diversamente il rischio di progressione e gli eventi avversi del trattamento. In particolare per i pazienti senza fattori di rischio, visto l'outcome comunque molto positivo con la sola radioterapia di consolidamento, molti pazienti potrebbero preferire questa opzione rispetto all'intensificazione con BEACOPPesc, che comporterebbe maggiori effetti avversi.
Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
PER RISCHI FAVOREVOLI: ○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ● Non favorisce né l'intervento né il confronto ○ Probabilmente favorisce l'intervento ○ Favorisce l'intervento ○ Varia ○ Non so PER RISCHI SFAVOREVOLI: ○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ● Non favorisce né l'intervento né il confronto ○ Probabilmente favorisce l'intervento ○ Favorisce l'intervento ○ Varia ○ Non so	Klimm et al. hanno riportato l'impatto dei fattori di rischio valutati secondo i criteri GHSG ed EORTC sugli outcome nei pazienti con LH in stadio iniziale trattati con ABVD x 4 + RT 20-30Gy: per entrambi i sistemi di valutazione la presenza dei fattori di rischio peggiorava significativamente la PFS a 5 anni (GHSG: -9.4% con HR 2.61, 95% CI 1.74 – 3.91; EORTC -6.7% con HR 2.10, 95% CI 1.41 – 3.13) e anche la OS a 5 anni (GHSG: -2.6% con HR 2.51, 95% CI 1.27 – 4.95; EORTC -3.3% con HR 4.59, 95% CI 1.92 – 10.98).⁵	Il panel ha ritenuto che, per i pazienti senza fattori di rischio, considerato l'esito molto positivo in termini di PFS con la sola radioterapia e valutato inoltre che il maggior rischio di recidiva non impatta sulla sopravvivenza globale, la maggiore tossicità del BEACOPPesc in questo gruppo potrebbe essere considerata un sovratrattamento e quindi non preferibile al controllo. Nonostante gli outcome di PFS e OS siano globalmente inferiori nei pazienti con fattori di rischio (considerando un trattamento del braccio standard ABVD x 4 + RT), il panel ha valutato che i benefici dell'intensificazione nei pazienti PET2+ (alla luce dell'update a 10 anni dello studio EORTC) non siano abbastanza grandi e certi da giustificare l'adozione preferenziale di tale strategia.
Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no	Nessun problema	

● Probabilmente sì ○ Sì ○ Varia ○ Non so		
Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente sì ○ Sì ○ Varia ○ Non so	L'interpretazione della PET-TC secondo lo score di Deauville per una terapia PET-guidata potrebbe non essere disponibile in tutti i centri.	

RIASSUNTO DEI GIUDIZI – STADI INIZIALI FAVOREVOLI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevante	Piccolo	Moderata	Grande		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grande	Moderata	Piccola	Irrilevante		Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE	molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabile importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna incertezza o variabilità importante			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce nè l'intervento nè il confronto	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE: STADI INIZIALI FAVOREVOLI

Raccomandazione forte contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto ●	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento ○	Raccomandazione forte a favore dell'intervento ○
--	---	---	--	---

CONCLUSIONI: STADI INIZIALI FAVOREVOLI

Raccomandazione

Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio precoce favorevole, con PET positiva dopo 2 cicli ABVD, il panel suggerisce il trattamento con 1 ciclo ABVD seguito da radioterapia o con 2 cicli BEACOPP escalated seguiti da radioterapia (raccomandazione condizionata basata su una moderata certezza delle evidenze)

Giustificazione

Le conclusioni sono limitate dal fatto che esiste un unico studio di riferimento che non riporta dati scorporati per la presenza di fattori di rischio nei pazienti con PET2+ dopo 2 cicli ABVD; Il panel ha ritenuto che, per i pazienti senza fattori di rischio, considerato l'esito molto positivo in termini di PFS con la sola radioterapia e valutato inoltre che il maggior rischio di recidiva non impatta sulla sopravvivenza globale, la maggiore tossicità del BEACOPPesc in questo gruppo potrebbe essere considerata un sovratrattamento e quindi non preferibile al controllo. Inoltre i pazienti potrebbero valutare diversamente il rischio di progressione e gli eventi avversi del trattamento. Tali conclusioni sono inoltre rafforzate dall'ottimo outcome dei pazienti in stadio favorevole secondo i criteri GHSG trattati con la sola radioterapia nello studio HD16.

Considerazioni relative al sottogruppo

nessuna

Priorità della ricerca

Dati sul trattamento senza intensificazione nei pazienti con LH in stadio iniziale favorevole secondo i criteri EORTC.

RIASSUNTO DEI GIUDIZI – STADI INIZIALI SFAVOREVOLI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevante	Piccolo	Moderata	Grande		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grande	Moderata	Piccola	Irrilevante		Varia	Non so

	GIUDIZI						
QUALITÀ DELLE PROVE	molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabile importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna incertezza o variabilità importante			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce nè l'intervento nè il confronto	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE: STADI INIZIALI SFAVOREVOLI

Raccomandazione forte contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto ●	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento ○	Raccomandazione forte a favore dell'intervento ○
--	---	--	--	---

CONCLUSIONI: STADI INIZIALI SFAVOREVOLI

Raccomandazione

Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio iniziale sfavorevole con PET positiva (DS 4-5) dopo 2 cicli ABVD, il panel suggerisce il trattamento con 2 cicli BEACOPPesc o con 2 cicli ABVD seguiti da radioterapia di consolidamento (raccomandazione condizionata basata su una moderata certezza delle evidenze)

Giustificazione

Le conclusioni sono limitate dal fatto che esiste un unico studio di riferimento che non riporta dati scorporati per la presenza di fattori di rischio nei pazienti con PET2+ dopo 2 cicli ABVD. Il panel ha ritenuto che, considerato l'aggiornamento del follow-up a 10 anni dello studio EORTC in cui il vantaggio di PFS per il gruppo intensificato non risulta statisticamente significativo e valutato inoltre che il maggior rischio di recidiva non impatta sulla sopravvivenza globale, la maggiore tossicità del BEACOPPesc in questo gruppo potrebbe essere considerata un sovratrattamento e quindi non preferibile al controllo. Inoltre i pazienti potrebbero valutare diversamente il rischio di progressione e gli eventi avversi del trattamento.

Considerazioni relative al sottogruppo

Priorità della ricerca

BIBLIOGRAFIA

1. André MPE, Girinsky T, Federico M, et al. Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J Clin Oncol*. 2017 Jun 1;35(16):1786-1794.
2. Federico M, Fortpied C, Stepanishyna Y, Gotti M, van der Maazen R, Cristinelli C, Re A, Plattel W, Lazarovici J, Merli F, Specht L, Schiano de Colella JM, Hutchings M, Versari A, Edeline V, Stamatoulas A, Girinsky T, Ricardi U, Aleman B, Meulemans B, Tonino S, Raemaekers J, André M. Long-Term Follow-Up of the Response-Adapted Intergroup EORTC/LYSA/FIL H10 Trial for Localized Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2024 Jan 1;42(1):19-25.
3. Fuchs M, Jacob AS, Kaul H, et al. Follow-up of the GHSG HD16 trial of PET-guided treatment in early-stage favorable Hodgkin lymphoma. *Leukemia*. 2023 Oct 16.
4. Klimm B, Goergen H, Fuchs M, von Tresckow B, Böll B, Meissner J, Glunz A, Diehl V, Eich HT, Engert A, Borchmann P. Impact of risk factors on outcomes in early-stage Hodgkin's lymphoma: an analysis of international staging definitions. *Ann Oncol*. 2013 Dec;24(12):3070-6.
5. Khan N, Feliciano J, Müller K, et al. Patient preferences for first-line treatment of classical Hodgkin lymphoma: a US survey and discrete choice experiment. *Leuk Lymphoma*. 2020 Nov;61(11):2630-2637.

Evidence Profile

Domanda: nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio precoce favorevole, con PET positiva dopo 2 cicli ABVD, è preferibile un trattamento con 2 cicli BEACOPP escalated seguiti da radioterapia o 1 ciclo ABVD seguito da radioterapia?

Domanda: nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio precoce sfavorevole, con PET positiva dopo 2 cicli ABVD, è preferibile un trattamento con 2 cicli BEACOPP escalated seguiti da radioterapia o 2 cicli ABVD seguito da radioterapia?

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certezza dell'evidenza	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di bias	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	1-2 ABVD + RT	2 BEACOPPesc + RT	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Sopravvivenza globale (OS) a 5 anni												
1 ¹	studi randomizzati	non importante	non valutabile ^a	non importante	non valutabile ^a	nessuno	5y OS: 89.3% (95%CI: 83.4 – 93.2) n=192	5y OS:96.0% (95%CI: 91.1 – 98.2) n=169	HR 0.45 (0.19-1.07)	57 meno per 1.000 (da 86 meno a 7 più)	⊕⊕⊕⊖ Moderata	CRITICO
Sopravvivenza globale (OS) a 10 anni												
1 ²	studi randomizzati	non importante	non valutabile ^a	non importante	non valutabile ^a	nessuno	10y OS: 90.4% (95%CI: 84.0 – 94.3) n=143	10y OS:92.0% (95%CI: 84.1 – 96.0) n=117	HR 0.92 (0.43 – 1.97)	7 meno per 1.000 (da 54 meno a 84 in più)	⊕⊕⊕⊖ Moderata	
Sopravvivenza libera da malattia (PFS) a 5 anni												
1 ¹	studi randomizzati	non importante	non valutabile ^a	non importante	non valutabile ^a	nessuno	5y PFS: 77.4% (95%CI: 70.4 – 82.9) n=192	5y PFS: 90.6% (95%CI: 84.7 – 94.3) n=169	HR 0.42 (0.23 a 0.74)	124 meno per 1.000 (da 169 meno a 53 meno)	⊕⊕⊕⊖ Moderata	CRITICO
Sopravvivenza libera da malattia (PFS) a 10 anni												
1 ²	studi randomizzati	non importante	non valutabile ^a	non importante	non valutabile ^a	nessuno	10y PFS: 79.2% (95%CI: 71.4 – 85.1) n=143	10y PFS: 85.1% (95%CI: 76.5 – 90.8) n=117	HR 0.67 (0.37 a 1.20)	125 meno per 1.000 (da 63 meno a 36 in più)	⊕⊕⊕⊖ Moderata	
Seconde neoplasie a 5 anni												
1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non valutabile ^a	nessuno	4/192	4/169	RR 1.14 (0.29 a 4.47)	3 più per 1.000 (da 28 meno a 33 più)	⊕⊕⊕⊖ Moderata	CRITICO
Seconde neoplasie a 10 anni												
1 ²	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non valutabile ^a	nessuno	7/138	6/96	RR 1.23 (0.43 a 3.55)	12 più per 1.000 (da 49 meno a 72 più)	⊕⊕⊕⊖ Moderata	

Eventi avversi infettivi (neutropenia febbrile)												
1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	Effetto grande	2/192 (1.1%)	40/169 (23.7%)	RR 22.72 (5.58 a 92.6)	226 più per 1.000 (da 161 più a 292 più)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Eventi avversi infettivi (altre infezioni di grado 3-4)												
1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	2/192 (1.1%)	9/169 (5.6%)	RR 5.1 (1.12 a 23.3)	43 più per 1.000 (da 6 più a 80 più)	⊕⊕⊕⊖ Moderata	IMPORTANTE
Fertilità (probabilità di gravidanze aggiustata per fattori concomitanti)												
1 ³	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	130	122	OR 0.5 ^a (0.18 a 1.37; p=0.18)	Non stimabile	⊕⊕⊕⊖ Moderata	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; RR: Risk ratio; RD: Risk difference; HR: Hazard ratio

Spiegazioni

- a. Un solo studio
- b. Sono stati utilizzati i dati dello studio HD14 che confrontava 4 cicli ABVD + IFRT 30 Gy con 2 cicli BEACOPPesc + 2 cicli ABVD + IFRT 30 Gy: poiché il braccio con BEACOPPesc era stato sottoposto in misura maggiore a GnRH analoghi (29% vs 19%) ed il trattamento con GnRH analoghi risultava associato molto significativamente con una maggiore probabilità di gravidanza (OR 12.87, p=0.001), è stato riportato l'OR relativo alla variabile ABVDx2 vs 2+2 dell'analisi multivariata: non emergono pertanto differenze significative sulla fertilità tra i 2 trattamenti dopo correzione con fattori confondenti.

Bibliografia

1. André MPE, Girinsky T, Federico M, et al. Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. J Clin Oncol. 2017 Jun 1;35(16):1786-1794.

2. Federico M, Fortpied C, Stepanishyna Y, Gotti M, van der Maazen R, Cristinelli C, Re A, Plattel W, Lazarovici J, Merli F, Specht L, Schiano de Colella JM, Hutchings M, Versari A, Edeline V, Stamatoulas A, Girinsky T, Ricardi U, Aleman B, Meulemans B, Tonino S, Raemaekers J, André M. Long-Term Follow-Up of the Response-Adapted Intergroup EORTC/LYSA/FIL H10 Trial for Localized Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol. 2024 Jan 1;42(1):19-25.

3. Behringer K, Thielen I, Mueller H, et al. Fertility and gonadal function in female survivors after treatment of early unfavorable Hodgkin lymphoma (HL) within the German Hodgkin Study Group HD14 trial. Ann Oncol. 2012 Jul;23(7):1818-25.

QUESITO 5

DOMANDA

Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio avanzato (stadio III-IV secondo Ann Arbor), è preferibile un trattamento con 6 cicli Brentuximab-AVD o con 6 cicli ABVD?

POPOLAZIONE:	pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio avanzato
INTERVENTO:	6 cicli Brentuximab-AVD
CONFRONTO:	6 cicli ABVD
ESITI PRINCIPALI:	OS, PFS, eventi avversi respiratori, neuropatia periferica, pazienti refrattari, eventi avversi infettivi, fertilità, seconde neoplasie, eventi avversi seri, mortalità durante il trattamento
SELEZIONE STUDI	RCT; in assenza studi osservazionali comparativi o a singolo braccio
SETTING:	SSN
PROSPETTIVA:	Paziente
CONFLICT OF INTERESTS:	È stata applicata la policy sul conflitto di interessi SIE; non solo stati rilevati conflitti di interesse potenzialmente rilevanti

VALUTAZIONE

Problema Il problema rappresenta una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ No ☐ Probabilmente no ☐ Probabilmente sì ☒ Sì ☐ Varia ☐ Non so	Brentuximab Vedotin (BV) è un anticorpo monoclonale anti-CD30 coniugato con MMAE (monometilauristatina E), una molecola citotossica ad azione sui microtubuli. Poiché il CD30 è espresso dalle cellule di Reed-Sternberg, il BV è stato testato nel LH, inizialmente in pazienti recidivati-refrattari: lo studio pilota ha mostrato un tasso di risposta globale del 75% e di risposta completa del 34% in pazienti che avevano fallito il trapianto autologo; a 5 anni la sopravvivenza globale era del 41% e la sopravvivenza libera da progressione pari al 22%. ¹ Tali risultati hanno sollecitato l'utilizzo di Brentuximab linee di terapia più precoci. Il trattamento del LH in stadio avanzato è considerato un ambito con potenziali margini di miglioramento, dal momento le opzioni terapeutiche con ABVD o BEACOPP escalated sono ritenute poco efficaci o troppo tossiche, rispettivamente.	

Effetti desiderabili		
Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili attesi?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Irrilevante ○ Piccolo ● Moderata ○ Grande ○ Varia ○ Non so	È disponibile uno studio randomizzato (ECHELON-1)² che confronta il trattamento con ABVD e A+AVD in pazienti con LH in stadio avanzato (III e IV sec. Ann Arbor). Lo studio ha evidenziato un miglioramento significativo della OS e PFS a 6 anni per il braccio A+AVD vs ABVD (HR 0.59 con CI95% 0.40 – 0.88; HR 0.68 con CI95% 0.53 – 0.86 rispettivamente). L'analisi della sopravvivenza globale in gruppi pre-specificati ha evidenziato che il beneficio del trattamento con A+AVD è maggiore nei pazienti < 60 anni (HR 0.51 con CI95% 0.29 – 0.89) rispetto ai pazienti ≥ 60 anni (HR 0.83 con CI95% 0.47 – 1.47). Una sottoanalisi dello studio ECHELON-1³ ha confermato che nei pazienti ≥ 60 anni il trattamento con A+AVD non è significativamente superiore rispetto al trattamento con ABVD in termini di PFS a 5 anni (67.1% vs 61.6% rispettivamente; HR 0.82, CI95%: 0.49 – 1.36). Vedi SOF per ulteriori dettagli.	In pazienti ≥ 60 anni è stata testata con risultati molto promettenti una schedula di trattamento sequenziale in cui viene eseguito un trattamento con 2 cicli con Brentuximab Vedotin ogni 21 giorni, seguiti da 6 cicli AVD, seguiti da altri 4 cicli con Brentuximab Vedotin ogni 21 giorni, ottenendo una PFS a 2 anni pari a 84%.⁴
Effetti indesiderabili		
Quanto sostanziali sono gli effetti indesiderabili attesi?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Grande ○ Moderata ● Piccola ○ Irrilevante ○ Varia ○ Non so	Il braccio che ha ricevuto la A+AVD ha mostrato una maggiore tossicità globale rispetto ad ABVD (eventi avversi seri 83% vs 66%); in particolare nel braccio A+AVD si è riscontrata una maggior incidenza di neuropatia periferica (67% vs 43%) ma minori eventi avversi respiratori (1.8% vs 6.7%). Non sono risultati significativamente diversi: le seconde neoplasie, la mortalità in corso di trattamento. In una sottoanalisi dello studio ECHELON-1 in pazienti ≥ 60 anni risultavano significativamente maggiori nel braccio A + AVD gli eventi avversi di neuropatia severa (18% vs 3%), di neutropenia febbrile (37% vs 17%), mentre la tossicità polmonare era maggiore nel braccio ABVD, in cui causava 3 morti rispetto a nessuna nel braccio A+AVD. Vedi SOF per ulteriori dettagli.	
Qualità delle prove		
Qual è la qualità complessiva delle prove relative agli effetti?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ molto bassa ○ Bassa	Un unico studio randomizzato senza rilevanti criticità sulla certezza dell'evidenza	

● Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso		
Valori Esiste una importante incertezza o variabilità rispetto al valore attribuito agli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Importante incertezza o variabilità ○ Probabile importante incertezza o variabilità ● Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità ○ Nessuna incertezza o variabilità importante	Una survey online trasversale che includeva un esperimento di scelta discreta (Discrete Choice Experiment - DCE), ha indagato le preferenze di trattamento di prima linea nei pazienti con LH negli Stati Uniti; Hanno partecipato 141 pazienti (età media 35,0 anni). Nel DCE, il rischio di progressione a 2 anni (sopravvivenza libera da progressione) aveva la massima importanza relativa per i pazienti (31,3%) quando si consideravano i trattamenti di prima linea, seguito da sopravvivenza globale a 2 anni (OS; 26,9%), la tossicità polmonare (23,3%) e la neuropatia periferica durante il trattamento (18,5%). Le analisi del tasso marginale di sostituzione hanno dimostrato che era necessario un aumento dello 0,44% e dello 0,09% dell'OS a 2 anni affinché i pazienti accettassero un aumento dell'1% del rischio di progressione della malattia a 2 anni e della neuropatia periferica, rispettivamente. Era necessario un aumento del 6% dell'OS a 2 anni per accettare un rischio di tossicità polmonare del 7% anziché del 2%. In sintesi, i pazienti con LH hanno valutato gli attributi di sopravvivenza come più importanti della tossicità correlata al farmaco quando si considerano i trattamenti di prima linea.	
Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ○ Non favorisce né l'intervento né il confronto ○ Probabilmente favorisce l'intervento ● Favorisce l'intervento ○ Varia ○ Non so		
Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente sì ○ Sì ● Varia	Nessun problema	

o Non so		
Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
o No o Probabilmente no o Probabilmente sì o Sì ● Varia o Non so	L'associazione A+AVD in Italia è rimborsata solo per lo stadio IV e per pazienti con controindicazione a bleomicina	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevante	Piccolo	Moderata	Grande		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grande	Moderata	Piccola	Irrilevante		Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE	molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabile importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna incertezza o variabilità importante			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce né l'intervento né il confronto	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
O	O	O	●	O

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio avanzato il panel suggerisce un trattamento con 6 cicli Brentuximab-AVD piuttosto che 6 cicli ABVD (raccomandazione condizionata basata su una moderata certezza delle evidenze)

Giustificazione

Il braccio di controllo potrebbe non corrispondere alla pratica clinica (trattamento non PET-adapted, con bleomicina). L'associazione A+AVD in Italia è rimborsata solo per lo stadio IV e per pazienti con controindicazione a bleomicina

Considerazioni relative al sottogruppo

Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio IV secondo Ann Arbor e con controindicazione a bleomicina il panel raccomanda un trattamento con 6 cicli Brentuximab-AVD piuttosto che 6 cicli ABVD (FORTE)

Pazienti anziani potrebbero avere un beneficio inferiore dal trattamento con BV-AVD rispetto ad ABVD.

Priorità della ricerca

Ottenere dati a lungo termine, possibilmente all'interno di un confronto randomizzato, per la schedula di trattamento sequenziale con A + AVD nei pazienti ≥ 60 anni.

1. Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma., J Clin Oncol, 2012, vol. 30 18(pg. 2183-2189)
2. Ansell SM, Radford J, Connors JM, Długosz-Danecka M, Kim WS, Gallamini A, Ramchandren R, Friedberg JW, Advani R, Hutchings M, Evens AM, Smolewski P, Savage KJ, Bartlett NL, Eom HS, Abramson JS, Dong C, Campana F, Fenton K, Puhlmann M, Straus DJ; ECHELON-1 Study Group. Overall Survival with Brentuximab Vedotin in Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 2022 Jul 28;387(4):310-320.
3. Evens AM, Connors JM, Younes A, Ansell SM, Kim WS, Radford J, Feldman T, Tuscano J, Savage KJ, Oki Y, Grigg A, Pocock C, Długosz-Danecka M, Fenton K, Forero-Torres A, Liu R, Jolin H, Gautam A, Gallamini A. 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 May 1;107(5):1086-1094.

4. Evens AM, Advani RH, Helenowski IB, Fanale M, Smith SM, Jovanovic BD, Bociek GR, Klein AK, Winter JN, Gordon LI, Hamlin PA. 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.
5. Khan N, Feliciano J, Müller K, He M, Tao R, Korol E, Dalal M, Rebeira M, Matasar M. Patient preferences for first-line treatment of classical Hodgkin lymphoma: a US survey and discrete choice experiment. *Leuk Lymphoma*. 2020 Nov;61(11):2630-2637.

Domanda: Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio avanzato (stadio III-IV secondo Ann Arbor), è preferibile un trattamento con 6 cicli Brentuximab-AVD o con 6 cicli ABVD?

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certeza dell'evidenza	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di bias	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	ABVD	A+AVD	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Sopravvivenza globale (OS) a 6 anni

1 ¹	studi randomizzati	non importante	importante ^a	non importante	non importante	nessuno	6y OS: 89.4% (95%CI: 86.6 – 91.7)	6y OS:93.9% (95%CI: 91.6 – 95.5)	HR 0.59 (0.40 a 0.88)	45 meno per 1.000 (da meno a più)	 Moderata	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	-------------------------	----------------	----------------	---------	--------------------------------------	-------------------------------------	---------------------------------	---	---	---------

Sopravvivenza libera da malattia (PFS) a 6 anni

1 ¹	studi randomizzati	non importante	importante ^a	non importante	non importante	nessuno	6y PFS: 74.5% (95%CI:)	6y PFS: 82.3% (95%CI:)	HR 0.68 (0.53 a 0.86)	78 meno per 1.000 (da meno a più)	 Moderata	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	-------------------------	----------------	----------------	---------	----------------------------	----------------------------	---------------------------------	---	---	---------

Eventi avversi respiratori dovuti a interstiziopatia (standardized MedDRA query)

1 ¹	studi randomizzati	non importante	importante ^a	non importante	non importante	nessuno	44/659 (6.7%)	12/662 (1.8%)	RR 0.27 (0.14 a 0.51)	49 meno per 1.000 (da 70 meno a 27 meno)	 Moderata	IMPORTANTE
----------------	--------------------	----------------	-------------------------	----------------	----------------	---------	---------------	---------------	---------------------------------	--	---	------------

Neuropatia periferica di ogni grado (standardized MedDRA query)

1 ¹	studi randomizzati	non importante	importante ^a	non importante	non importante	nessuno	286/659 (43.4%)	442/662 (66.8%)	RR 1.53 (1.39 a 1.70)	233 più per 1.000 (da 182 più a 286 più)	 Moderata	IMPORTANTE
----------------	--------------------	----------------	-------------------------	----------------	----------------	---------	-----------------	-----------------	---------------------------------	--	---	------------

Eventi avversi infettivi di grado 3 o superiore

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certeza dell'evidenza	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di bias	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	ABVD	A+AVD	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1 ¹	studi randomizzati	non importante	importante ^a	non importante	non importante	nessuno	66/659 (10.0%)	116/662 (17.5%)	RR 1.75 (1.32 a 2.32)	75 più per 1.000 (da 38 più a 112 più)	⊕⊕⊕⊖ Moderata	IMPORTANTE

Fertilità (numero di pazienti/partner con gravidanze)

1 ¹	studi randomizzati	non importante	importante ^a	non importante	non importante	nessuno	95/659 (14.4%)	103/662 (15.6%)	RR 1.08 (0.83 a 1.40)	11 più per 1.000 (da 27 meno a 50 più)	⊕⊕⊕⊖ Moderata	IMPORTANTE
----------------	--------------------	----------------	-------------------------	----------------	----------------	---------	----------------	-----------------	--------------------------	---	------------------	------------

Seconde neoplasie

1 ¹	studi randomizzati	non importante	importante ^a	non importante	non importante	nessuno	32/659 (4.9%)	23/662 (3.5%)	RR 0.72 (0.42 a 1.20)	14 meno per 1.000 (da 35 meno a 8 più)	⊕⊕⊕⊖ Moderata	IMPORTANTE
----------------	--------------------	----------------	-------------------------	----------------	----------------	---------	---------------	---------------	--------------------------	---	------------------	------------

Eventi avversi severi

1 ¹	studi randomizzati	non importante	importante ^a	non importante	non importante	nessuno	434/659 (65.9%)	549/662 (82.9%)	RR 1.26 (1.18 a 1.34)	171 più per 1.000 (da 124 più a 217 più)	⊕⊕⊕⊖ Moderata	IMPORTANTE
----------------	--------------------	----------------	-------------------------	----------------	----------------	---------	-----------------	-----------------	--------------------------	---	------------------	------------

Mortalità durante il trattamento

1 ¹	studi randomizzati	non importante	importante ^a	non importante	non importante	nessuno	7/659 (1.1%)	9/662 (1.4%)	RR 1.28 (0.48 a 3.41)	3 più per 1.000 (da 9 meno a 15 più)	⊕⊕⊕⊖ Moderata	IMPORTANTE
----------------	--------------------	----------------	-------------------------	----------------	----------------	---------	--------------	--------------	--------------------------	---	------------------	------------

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; RR: Risk ratio; RD: Risk difference; HR: Hazard ratio

Spiegazioni

a. Un solo studio

References

Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, Ansell SM, Kim WS, Gallamini A, Younes A, Alekseev S, Illés Á, Picardi M, Lech-Maranda E, Oki Y, Feldman T, Smolewski P, Savage KJ, Bartlett NL, Walewski J, Chen R, Ramchandren R, Zinzani PL, Cunningham D, Rosta A, Josephson NC, Song E, Sachs J, Liu R, Jolin HA, Huebner D, Radford J; ECHELON-1 Study Group. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018 Jan 25;378(4):331-344. doi: 10.1056/NEJMoa1708984 Importa titolo nel progetto Citavi in base a questo DOI.

Straus DJ, Dlugosz-Danecka M, Connors JM, Alekseev S, Illés Á, Picardi M, Lech-Maranda E, Feldman T, Smolewski P, Savage KJ, Bartlett NL, Walewski J, Ramchandren R, Zinzani PL, Hutchings M, Munoz J, Lee HJ, Kim WS, Advani R, Ansell SM, Younes A, Gallamini A, Liu R, Little M, Fenton K, Fanale M, Radford J. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHELON-1): 5-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2021 Jun;8(6):e410-e421.

Ansell SM, Radford J, Connors JM, Dlugosz-Danecka M, Kim WS, Gallamini A, Ramchandren R, Friedberg JW, Advani R, Hutchings M, Evens AM, Smolewski P, Savage KJ, Bartlett NL, Eom HS, Abramson JS, Dong C, Campana F, Fenton K, Puhmann M, Straus DJ; ECHELON-1 Study Group. Overall Survival with Brentuximab Vedotin in Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022 Jul 28;387(4):310-320.

QUESITO 6

DOMANDA

In pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio avanzato con ottenimento di PET negativa (DS 1-3) dopo 2 cicli ABVD, è preferibile eseguire altri 4 cicli AVD (omissione bleomicina) o altri 4 cicli ABVD?

POPOLAZIONE:	pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio avanzato con ottenimento di PET negativa (DS 1-3) dopo 2 cicli ABVD
INTERVENTO:	4 cicli AVD
CONFRONTO:	4 cicli ABVD
ESITI PRINCIPALI:	OS, PFS, eventi avversi seri, eventi avversi respiratori, seconde neoplasie
SELEZIONE STUDI	RCT; in assenza studi osservazionali comparativi o a singolo braccio
SETTING:	SSN
PROSPETTIVA:	Paziente
CONFLICT OF INTERESTS:	È stata applicata la policy sul conflitto di interessi SIE; non solo stati rilevati conflitti di interesse potenzialmente rilevanti

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema rappresenta una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ No ☐ Probabilmente no ☐ Probabilmente sì ☒ Sì ☐ Varia ☐ Non so	La tossicità polmonare da bleomicina è ben nota in pazienti con LH trattati con regimi contenenti bleomicina e comporta una riduzione significativa della sopravvivenza globale, soprattutto nei pazienti > 40 anni. Pertanto la possibilità di de-escalare il trattamento sulla base della PET-TC con l'omissione della bleomicina potrebbe avere un impatto favorevole sulla tossicità del trattamento. ¹	
Effetti desiderabili		
Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili attesi?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☒ Irrilevante ☐ Piccolo	Nello studio RATHL, ² su 1214 pazienti registrati, 1119 sono stati sottoposti a interim PET dopo 2 cicli di ABVD. I pazienti PET negativi (Deauville 1-3: 84%) sono	Nello studio RATHL sono stati arruolati anche pazienti con stadio IIA sfavorevole per bulky (circa 1/3 dei pazienti), che secondo

☐ Moderata ☐ Grande ☐ Varia ☐ Non so	stati randomizzati 1:1 alla continuazione del trattamento con ulteriori 4 cicli di ABVD (per un totale di 6) o AVD. Dopo 41 mesi di follow up mediano non sono state registrate differenze significative in PFS ed OS a 3 anni nel confronto tra ABVD e AVD (PFS a 3 anni 85,7% vs 84,4%; OS a 3 anni 97,2% vs 97,6%). La differenza di 1.3% (CI95%: da -3.0% a +4.7%, cade all'interno del margine di non inferiorità predefinito del 5%. Un recente aggiornamento dopo 7.3 anni di follow-up mediano conferma l'assenza di differenze significative in PFS e OS a 7 anni nel confronto tra ABVD e AVD (PFS: 81.2% vs 79.2%; HR 1.10, CI95%: 0.82 – 1.47; OS: 93.2% vs 93.5%; HR 0.84, CI95%: 0.51 – 1.37).³ Vedi SOF per ulteriori dettagli.	EORTC sarebbero classificati come early unfavourable e quindi candidati a terapia combinata con 4 ABVD + 30 Gy di ISRT
---	--	---

Effetti indesiderabili

Quanto sostanziali sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ Grande ☐ Moderata ☒ Piccola ☐ Irrilevante ☐ Varia ☐ Non so	Il braccio che ha ricevuto la bleomicina ha mostrato un ridotto tasso di tossicità, in particolar modo di tipo respiratorio, inferiore rispetto allo standard con ABVD. Nell'aggiornamento a 7 anni dello studio RATHL continua a non osservarsi una differenza significativa di OS tra il gruppo randomizzato ad ABVD e ad AVD, probabilmente perché l'insufficienza respiratoria dovuta alla bleomicina è una rara causa di morte; tuttavia, se si considerano le morti legate al trattamento, è stato registrato solo un decesso nel gruppo assegnato ad AVD (dopo la terapia di salvataggio) rispetto a 8 nel gruppo assegnato ad ABVD (4 durante il trattamento iniziale, 4 dopo il salvataggio).³ Vedi SOF per ulteriori dettagli.	

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove relative agli effetti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ molto bassa ☐ Bassa ☒ Moderata ☐ Alta ☐ Nessuno studio incluso	Un solo studio randomizzato senza rilevanti criticità sulla certezza dell'evidenza	

Valori		
Esiste una importante incertezza o variabilità rispetto al valore attribuito agli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ Importante incertezza o variabilità ☐ Probabile importante incertezza o variabilità ☐ Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità ☒ Nessuna incertezza o variabilità importante	Una survey online trasversale che includeva un esperimento di scelta discreta (Discrete Choice Experiment - DCE), ha indagato le preferenze di trattamento di prima linea nei pazienti con LH negli Stati Uniti; Hanno partecipato 141 pazienti (età media 35,0 anni). Nel DCE, il rischio di progressione a 2 anni (sopravvivenza libera da progressione) aveva la massima importanza relativa per i pazienti (31,3%) quando si consideravano i trattamenti di prima linea, seguito da sopravvivenza globale a 2 anni (OS; 26,9%), la tossicità polmonare (23,3%) e la neuropatia periferica durante il trattamento (18,5%). Le analisi del tasso marginale di sostituzione hanno dimostrato che era necessario un aumento dello 0,44% e dello 0,09% dell'OS a 2 anni affinché i pazienti accettassero un aumento dell'1% del rischio di progressione della malattia a 2 anni e della neuropatia periferica, rispettivamente. Era necessario un aumento del 6% dell'OS a 2 anni per accettare un rischio di tossicità polmonare del 7% anziché del 2%. In sintesi, i pazienti con LH hanno valutato gli attributi di sopravvivenza come più importanti della tossicità correlata al farmaco quando si considerano i trattamenti di prima linea.⁴	
Bilancio degli effetti		
Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ Favorisce il confronto ☐ Probabilmente favorisce il confronto ☐ Non favorisce né l'intervento né il confronto ☒ Probabilmente favorisce l'intervento ☐ Favorisce l'intervento ☐ Varia ☐ Non so		
Accettabilità		
L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ No ☐ Probabilmente no ☐ Probabilmente sì ☒ Sì ☐ Varia	Nessun problema	

☐ Non so		
Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ No ☐ Probabilmente no ☐ Probabilmente sì ☒ Sì ☐ Varia ☐ Non so	L'interpretazione della PET-TC secondo lo score di Deauville per una terapia PET-guidata potrebbe non essere disponibile in tutti i centri.	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevante	Piccolo	Moderata	Grande		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grande	Moderata	Piccola	Irrilevante		Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE	molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabile importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna incertezza o variabilità importante			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce nè l'intervento nè il confronto	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto ○	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento ○	Raccomandazione forte a favore dell'intervento ●
--	---	---	--	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

In pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio avanzato con ottenimento di PET negativa (DS 1-3) dopo 2 cicli ABVD, il panel raccomanda di eseguire altri 4 cicli AVD (omissione bleomicina) piuttosto che 4 cicli ABVD (raccomandazione forte condizionata basata su una moderata certezza delle evidenze)

Giustificazione

Pur essendo un evento raro, la tossicità polmonare da bleomicina può avere un esito fatale ed ha un peso estremamente importante in una popolazione giovane altrimenti destinata ad un'eccellente aspettativa di vita. Lo studio RATHL ha escluso una riduzione di efficacia clinicamente significativa con l'omissione della bleomicina.

Considerazioni relative al sottogruppo

nessuna

Priorità della ricerca

nessuna

1. Martin WG, Ristow KM, Habermann TM, Colgan JP, Witzig TE, Ansell SM. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2005 Oct 20;23(30):7614-20.
2. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al.: Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 374:2419-2429, 2016
3. Luminari S, Fossa A, Trotman J, Molin D, d'Amore F, Enblad G, Berkahn L, Barrington SF, Radford J, Federico M, Kirkwood AA, Johnson PWM. Long-Term Follow-Up of the Response-Adjusted Therapy for Advanced Hodgkin Lymphoma Trial. J Clin Oncol. 2024 Jan 1;42(1):13-18.
4. Khan N, Feliciano J, Müller K, He M, Tao R, Korol E, Dalal M, Rebeira M, Matasar M. Patient preferences for first-line treatment of classical Hodgkin lymphoma: a US survey and discrete choice experiment. Leuk Lymphoma. 2020 Nov;61(11):2630-2637.

Evidence Profile

Domanda: In pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio avanzato con ottenimento di PET negativa DS 1-3) dopo 2 cicli ABVD, è preferibile eseguire altri 4 cicli ABVD o altri 4 cicli AVD (omissione bleomicina)?

Certainty assessment							Ne di pazienti		Effetto		Certezza dell'evidenza	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di bias	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	ABVD	AVD	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Sopravvivenza globale (OS) a 3 anni

1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non valutabile ^a	nessuno	3y OS: 97.2% (95%CI: 95.1 – 98.4)	3y OS: 97.6% (95%CI: 95.6 – 98.7)	RD 0.004	4 meno per 1.000 (da meno a più)	 Moderata	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	-----------------------------	---------	--------------------------------------	--------------------------------------	-----------------	--	---	---------

Sopravvivenza libera da malattia (PFS) a 3 anni

1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non valutabile ^a	nessuno	3y PFS: 85.7% (95%CI: 82.1 – 88.6)	3y PFS: 84.4% (95%CI: 80.7 – 87.5)	HR 1.13 (0.81 a 1.57) RD -0.016 (-0.032 a 0.053)	16 più per 1.000 (da 33 meno a 53 più)	 Moderata	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	-----------------------------	---------	---------------------------------------	---------------------------------------	---	--	---	---------

Eventi avversi respiratori

1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non valutabile ^a	nessuno	15/468 (3.2%)	3/457 (0.7%)	OR 0.20 (0.06 a 0.65)	33 meno per 1.000 (da 51 meno a 16 meno)	 Moderata	IMPORTANTE
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	-----------------------------	---------	---------------	--------------	---------------------------------	--	--	------------

Secondo neoplasie

1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non valutabile ^a	nessuno	13/470 (2.8%)	11/465 (2.4%)	OR 0.85 (0.39 a 1.88)	4 meno per 1.000 (da 24 meno a 16 più)	 Moderata	IMPORTANTE
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	-----------------------------	---------	---------------	---------------	---------------------------------	--	---	------------

Eventi avversi severi

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certeza dell'evidenza	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di bias	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	ABVD	AVD	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non valutabile ^a	nessuno	322/468 (68.8%)	299/457 (65.4%)	OR 0.86 (0.65 a 1.13)	38 meno per 1.000 (da 106 meno a 30 più)	⊕⊕⊕⊖ Moderata	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; **OR**: Odds ratio; **RR**: Risk ratio; **RD**: Risk difference; **HR**: Hazard ratio

Spiegazioni

a. Un solo studio

References

1. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fossà A, Berkahn L, Carella A, d'Amore F, Enblad G, Franceschetto A, Fulham M, Luminari S, ÓDoherty M, Patrick P, Roberts T, Sidra G, Stevens L, Smith P, Trotman J, Viney Z, Radford J, Barrington S. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 2016 Jun 23;374(25):2419-29.

QUESITO 7

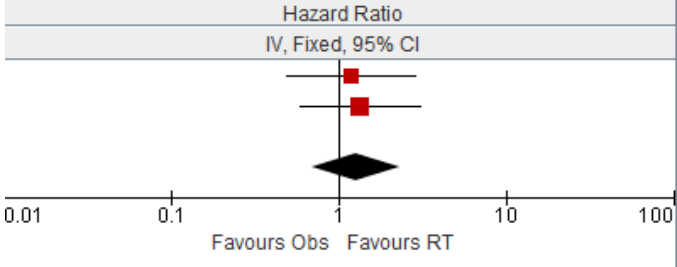
DOMANDA

Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio avanzato e con bulky alla presentazione iniziale, che ottengono una negatività della PET dopo 6 cicli ABVD, è preferibile eseguire un consolidamento radioterapico sulla sede bulky d'esordio o nessun trattamento?

POPOLAZIONE:	pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio avanzato e massa ≥ 5 cm alla presentazione iniziale, con PET negativa dopo 6 cicli ABVD
INTERVENTO:	Radioterapia
CONFRONTO:	Osservazione
ESITI PRINCIPALI:	OS, PFS, eventi avversi seri, seconde neoplasie
SELEZIONE STUDI	RCT; in assenza studi osservazionali comparativi o a singolo braccio
SETTING:	SSN
PROSPETTIVA:	Paziente
CONFLICT OF INTERESTS:	È stata applicata la policy sul conflitto di interessi SIE; non solo stati rilevati conflitti di interesse potenzialmente rilevanti

VALUTAZIONE

Problema Il problema rappresenta una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ No ☐ Probabilmente no ☐ Probabilmente sì ☐ Sì ☐ Varia ☐ Non so	Due studi randomizzati del GELA ¹ e dell'EORTC ² hanno confermato che l'utilizzo sistematico della radioterapia, condotta dopo 6-8 cicli di chemioterapia, con la tecnica IF su tutte le sedi inizialmente coinvolte, non migliora i risultati ed è perciò da evitare nei pazienti in risposta completa al termine del trattamento chemioterapico, evidenziando per contro un ruolo positivo della RT nei pazienti in RP al termine del trattamento chemioterapico. In epoca PET tuttavia, il ruolo della radioterapia sulle masse d'esordio dopo 6 cicli ABVD è dibattuto ed è stato oggetto di studi randomizzati.	
Effetti desiderabili Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili attesi?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

● Irrilevante ○ Piccolo ○ Moderata ○ Grande ○ Varia ○ Non so	Nello studio GITIL/FIL HD0607,³ 296 pazienti con una PET negativa sia dopo 2 che dopo 6 cicli ABVD che all'esordio presentavano una massa bulky con diametro massimo >5 cm, sono stati randomizzati a ricevere un consolidamento radioterapico o meno sulla massa d'esordio: dopo un follow-up mediano di 5.9 anni, si è osservata una PFS a 6 anni del 92% (CI95%: 88 – 97%) in quelli sottoposti a consolidamento radioterapico e del 90% (CI95%: 85 – 95%) in quelli arruolati nel braccio di osservazione (p = 0.61). La sottoanalisi in base alla dimensione della massa d'esordio non vedeva una superiorità statisticamente significativa della radioterapia in nessun sottogruppo considerato (5 -7 cm; 7 – 10 cm; > 10 cm). Anche nello studio HD0801,⁴ che analogamente allo studio HD0607 valutava i pazienti con LH in stadio avanzato (IIB – IVB Ann Arbor) con massa all'esordio ≥ 5 cm e PET negativa dopo 6 cicli ABVD, la radioterapia non ha mostrato una superiorità significativa rispetto a nessun trattamento (PFS a 2 anni 91.3% vs 85.8%, HR 1.2; CI95% 0.5-3, p=0.7); lo studio tuttavia era sottodimensionato per identificare un beneficio ≤ 10%. Nella metanalisi dei 2 studi, si conferma un maggior rischio di eventi di PFS per l'osservazione senza tuttavia raggiungere una significatività statistica.  Vedi SOF per ulteriori dettagli.	
---	--	--

Effetti indesiderabili

Quanto sostanziali sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Grande ● Moderata ○ Piccola ○ Irrilevante ○ Varia ○ Non so	Non si sono verificate differenze significative tra i 2 bracci in termini di eventi avversi acuti o seconde neoplasie. Vedi SOF per ulteriori dettagli.	Sebbene gli studi in questione non abbiano evidenziato differenze significative sugli effetti indesiderabili a breve e medio termine, è noto che il trattamento radioterapico è associato a maggiori eventi avversi (ad es. cardiovascolari, secondi tumori) nel lungo termine (si veda a proposito la discussione estesa riportata nell'EtD del Quesito 2).⁵⁻¹⁰

Qualità delle prove		
Qual è la qualità complessiva delle prove relative agli effetti?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Molto bassa ○ Bassa ● Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso	Studi randomizzati con imprecisione della stima dell'effetto considerata rilevante per alcuni outcome critici.	
Valori		
Esiste una importante incertezza o variabilità rispetto al valore attribuito agli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Importante incertezza o variabilità ● Probabile importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità ○ Nessuna incertezza o variabilità importante	Un recente studio ha analizzato il processo decisionale sulla radioterapia nel LH ed il coinvolgimento dei pazienti mediante interviste semi-strutturate con 15 persone trattate per HL e 12 medici specializzati nel trattamento di HL. Dallo studio è emerso che la decisione sulla RT veniva comunemente presa dai medici e presentata ai pazienti come conclusione. Sebbene i pazienti riconoscessero di poter non essere d'accordo con le raccomandazioni dei medici, spesso si sentivano in una situazione di pericolo di vita senza una vera possibilità di scelta sul trattamento. I pazienti erano molto coinvolti e desiderosi di ricevere informazioni, ma la maggioranza si sentiva troppo sopraffatta dalla complessità della loro malattia per partecipare alle decisioni di RT. Pazienti e medici concordavano sul fatto che la responsabilità ultima delle decisioni di RT spettava agli operatori sanitari e che era troppo difficile addossare l'onere di questa decisione esclusivamente alla paziente con HL. I medici hanno considerato i fattori individuali del paziente quando hanno raccomandato la RT e hanno riconosciuto l'importanza di garantire che le decisioni fossero in linea con i valori e le preferenze di una persona. Sia i pazienti che i medici ritenevano che il processo decisionale condiviso fosse ostacolato dalla mancanza di informazioni facilmente accessibili che prevedessero i rischi della RT per un individuo. ¹¹	
Bilancio degli effetti		
Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Favorisce il confronto ● Probabilmente favorisce il confronto ○ Non favorisce nè l'intervento nè il confronto ○ Probabilmente favorisce l'intervento		

☐ Favorisce l'intervento ☐ Varia ☐ Non so		
Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ No ☐ Probabilmente no ☐ Probabilmente sì ☒ Sì ☐ Varia ☐ Non so	Nessun problema	
Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ No ☐ Probabilmente no ☐ Probabilmente sì ☒ Sì ☐ Varia ☐ Non so	L'interpretazione della PET-TC secondo lo score di Deauville per una terapia PET-guidata potrebbe non essere disponibile in tutti i centri.	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevante	Piccolo	Moderata	Grande		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grande	Moderata	Piccola	Irrilevante		Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE	molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso

	GIUDIZI						
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabile importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna incertezza o variabilità importante			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce nè l'intervento nè il confronto	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata contro l'intervento (RT) ●	Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto ○	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento ○	Raccomandazione forte a favore dell'intervento ○
--	---	---	--	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio avanzato e con bulky alla presentazione iniziale, che ottengono una negatività della PET dopo 6 cicli ABVD, il panel suggerisce di non eseguire nessun ulteriore trattamento piuttosto che un consolidamento radioterapico sulla sede bulky d'esordio (raccomandazione condizionata basata su una moderata certezza delle evidenze)

Giustificazione

La metanalisi dei 2 studi randomizzati esclude una riduzione dell'efficacia della radioterapia clinicamente significativa. Poiché è noto che il trattamento radioterapico è associato a maggiori eventi avversi (ad es. cardiovascolari, secondi tumori) nel lungo termine senza una chiara soglia di effetto, il panel ha espresso una preferenza per omettere il trattamento radioterapico nella maggior parte dei pazienti.

Considerazioni relative al sottogruppo

Gli studi inclusi consideravano soltanto pazienti in remissione completa metabolica sia dopo 2 che dopo 6 cicli ABVD; pertanto pazienti che ottengono solo una remissione metabolica parziale dopo 2 cicli ABVD, dovrebbero essere considerati a più alto rischio ed avviati a radioterapia.

Priorità della ricerca

1. Ferme C, Mounier N, Casasnovas O, et al: Long-term results and competing risk analysis of the H89 trial in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood* 107:4636–4642, 2006
2. Aleman BM, Raemaekers JM, Tirelli U, et al: Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 348:2396–2406, 2003
3. Gallamini A, Rossi A, Patti C, Picardi M, Romano A, Cantonetti M, Oppi S, Viviani S, Bolis S, Trentin L, Gini G, Battistini R, Chauvie S, Sorasio R, Pavoni C, Zanotti R, Cimminiello M, Schiavotto C, Viero P, Mulé A, Fallanca F, Ficola U, Tarella C, Guerra L, Rambaldi A. Consolidation Radiotherapy Could Be Safely Omitted in Advanced Hodgkin Lymphoma With Large Nodal Mass in Complete Metabolic Response After ABVD: Final Analysis of the Randomized GITIL/FIL HD0607 Trial. *J Clin Oncol.* 2020 Nov 20;38(33):3905-3913.
4. Ricardi U, Levis M, Evangelista A, Gioia DM, Sacchetti GM, Gotti M, Re A, Buglione M, Pavone V, Nardella A, Nassi L, Zanni M, Franzone P, Frezza GP, Pulsoni A, Grapulin L, Santoro A, Rigacci L, Simontacchi G, Tani M, Zaja F, Abruzzese E, Botto B, Zilioli VR, Rota-Scalabrini D, Freilone R, Ciccone G, Filippi AR, Zinzani PL. Role of radiotherapy to bulky sites of advanced Hodgkin lymphoma treated with ABVD: final results of FIL HD0801 trial. *Blood Adv.* 2021 Nov 9;5(21):4504-4514.
5. Cutter DJ, Ramroth J, Diez P, Buckle A, Ntentas G, Popova B, Clifton-Hadley L, Hoskin PJ, Darby SC, Radford J, Illidge T. Predicted Risks of Cardiovascular Disease Following Chemotherapy and Radiotherapy in the UK NCRI RAPID Trial of Positron Emission Tomography-Directed Therapy for Early-Stage Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2021 Nov 10;39(32):3591-3601.
6. Swerdlow, A.J., Cooke, R., Bates, A., Cunningham, D., Falk, S.J., Gilson, D., et al., 2012. Breast cancer risk after supradiaphragmatic radiotherapy for Hodgkin's lymphoma in England and Wales: a National Cohort Study. *J. Clin. Oncol.* 30 (22), 2745 – 2752.
7. Schaapveld M, Aleman BM, van Eggermond AM, Janus CP, Krol AD, van der Maazen RW, Roesink J, Raemaekers JM, de Boer JP, Zijlstra JM, van Imhoff GW, Petersen EJ, Poortmans PM, Beijert M, Lybeert ML, Mulder I, Visser O, Louwman MW, Krul IM, Lugtenburg PJ, van Leeuwen FE. Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2015 Dec 24;373(26):2499-511.
8. De Bruin ML, Sparidans J, van't Veer MB, Noordijk EM, Louwman MW, Zijlstra JM, van den Berg H, Russell NS, Broeks A, Baaijens MH, Aleman BM, van Leeuwen FE. Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: lower risk after smaller radiation volumes. *J Clin Oncol.* 2009 Sep 10;27(26):4239-46.
9. van Leeuwen FE, Klokman WJ, Stovall M, Dahler EC, van't Veer MB, Noordijk EM, Crommelin MA, Aleman BM, Broeks A, Gospodarowicz M, Travis LB, Russell NS. Roles of radiation dose, chemotherapy, and hormonal factors in breast cancer following Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst.* 2003 Jul 2;95(13):971-80.
10. Travis LB, Hill DA, Dores GM, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Holowaty E, Glimelius B, Andersson M, Wiklund T, Lynch CF, Van't Veer MB, Glimelius I, Storm H, Pukkala E, Stovall M, Curtis R, Boice JD Jr, Gilbert E. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *JAMA.* 2003 Jul 23;290(4):465-75.
11. Shakir, R., Gilmour-Hamilton, C., Bakin, C., Gent, I., Holloway, A., Meeson, A., et al. (2022). T022: Sharing decisions regarding radiotherapy for Hodgkin lymphoma: a qualitative study of the experiences of patients and clinicians in the UK. *HemaSphere*, 6, 11.

Evidence Profile

Domanda: Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio avanzato e con bulky alla presentazione iniziale, che ottengono una negatività della PET dopo 6 cicli ABVD, è preferibile eseguire un consolidamento radioterapico sulla sede bulky d'esordio o nessun trattamento?

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certezza dell'evidenza	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di bias	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Osservazione	Radioterapia	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Sopravvivenza libera da malattia (PFS)												
2 ^{1,2}	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	importante ^a	nessuno	206	206	HR 1.28 (0.70 a 2.33)	Non stimabile	⊕⊕⊕⊖ Moderata	CRITICO
Sopravvivenza globale (OS)												
2 ^{1,2}	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non valutabile ^b	nessuno	HD0607 6y OS: 98% (95%CI: 93 - 100) HD0801: non riportata	HD0607 6y OS: 100% (95%CI: 100 - 100) HD0801: non riportata	Non significativamente diversa tra i 2 bracci (HR non riportato)		⊕⊕⊕⊖ Moderata	CRITICO
Seconde neoplasie												
2 ^{1,2}	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	importante ^a	nessuno	206	206	RR 1.25 (0.34 a 4.59)	5 più per 1.000 (da 13 meno a 70 più)	⊕⊕⊕⊖ Moderata	IMPORTANTE
Eventi avversi severi												
1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non valutabile ^a	nessuno	48	48	Non si sono verificati eventi acuti correlati alla radioterapia		⊕⊕⊕⊖ Moderata	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; RR: Risk ratio; RD: Risk difference; HR: Hazard ratio

Spiegazioni

- a. Intervalli di confidenza ampi oltre la soglia di significatività clinica
- b. Non riportate misure di effetto relativo né pertanto i corrispondenti intervalli di confidenza

References

1. Ricardi U, Levis M, Evangelista A, Gioia DM, Sacchetti GM, Gotti M, Re A, Buglione M, Pavone V, Nardella A, Nassi L, Zanni M, Franzone P, Frezza GP, Pulsoni A, Grapulin L, Santoro A, Rigacci L, Simontacchi G, Tani M, Zaja F, Abruzzese E, Botto B, Zilioli VR, Rota-Scalabrini D, Freilone R, Ciccone G, Filippi AR, Zinzani PL. Role of radiotherapy to bulky sites of advanced Hodgkin lymphoma treated with ABVD: final results of FIL HD0801 trial. *Blood Adv.* 2021 Nov 9;5(21):4504-4514.
2. Gallamini A, Rossi A, Patti C, Picardi M, Romano A, Cantonetti M, Oppi S, Viviani S, Bolis S, Trentin L, Gini G, Battistini R, Chauvie S, Sorasio R, Pavoni C, Zanotti R, Cimminiello M, Schiavotto C, Viero P, Mulé A, Fallanca F, Ficola U, Tarella C, Guerra L, Rambaldi A. Consolidation Radiotherapy Could Be Safely Omitted in Advanced Hodgkin Lymphoma With Large Nodal Mass in Complete Metabolic Response After ABVD: Final Analysis of the Randomized GITIL/FIL HD0607 Trial. *J Clin Oncol.* 2020 Nov 20;38(33):3905-3913.

QUESITO 8

DOMANDA

In pazienti con linfoma di Hodgkin refrattari-recidivati dopo 2 linee di terapia è preferibile un trattamento con Pembrolizumab o con Brentuximab Vedotin?

POPOLAZIONE:	pazienti con linfoma di Hodgkin refrattari-recidivati dopo 2 linee di terapia
INTERVENTO:	Pembrolizumab
CONFRONTO:	Brentuximab Vedotin
ESITI PRINCIPALI:	OS, PFS, qualità di vita, risposta al trattamento, eventi avversi seri
SELEZIONE STUDI	RCT; in assenza studi osservazionali comparativi o a singolo braccio
SETTING:	SSN
PROSPETTIVA:	Paziente
CONFLITTI DI INTERESSE	È stata applicata la policy sul conflitto di interessi SIE; non solo stati rilevati conflitti di interesse potenzialmente rilevanti

VALUTAZIONE

Problema Il problema rappresenta una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ No ☐ Probabilmente no ☐ Probabilmente sì ☐ Sì ☐ Varia ☐ Non so	Sebbene la maggior parte dei pazienti con LH guarisca con la chemioterapia di prima linea, circa il 10%-20% presenta una recidiva, mentre un altro 5%-10% presenta una malattia refrattaria primaria. Per i pazienti idonei al trapianto con LH recidivato o refrattario, lo standard di cura è la terapia di salvataggio seguita dal trapianto autologo di cellule ematopoietiche, che cura oltre la metà dei pazienti con una sopravvivenza libera da progressione (PFS) superiore rispetto alla sola chemioterapia. Il raggiungimento di una remissione metabolica completa (CR) mediante tomografia a emissione di positroni (PET) prima dell'autotrapianto è un fattore prognostico importante, associato a una PFS a 5 anni superiore del 75% rispetto al 31% per i pazienti con malattia residua PET-positiva.¹ Negli ultimi dieci anni, 3 nuovi agenti sono stati approvati dalle agenzie regolatorie per il LH recidivato-refrattario: brentuximab vedotin (BV),² nivolumab^{3,4} e pembrolizumab⁵. Questi agenti sono stati inizialmente valutati in pazienti con LH in fase molto avanzata, tuttavia recentemente sono stati esplorati in linee terapeutiche più precoci. L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha garantito la rimborsabilità di Pembrolizumab e Brentuximab dopo 2 linee di	

	terapia precedenti, mentre Nivolumab è indicato soltanto per pazienti con LH recidivante o refrattario dopo trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) e trattamento con brentuximab vedotin. Un recente studio randomizzato internazionale ha confrontato il trattamento con Pembrolizumab e BV in pazienti adulti con LH inleggibili o ricaduti dopo trapianto autologo, che abbiano fallito almeno 1 linea di terapia.⁶	
Effetti desiderabili Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili attesi?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ Irrilevante ☐ Piccolo ☒ Moderata ☐ Grande ☐ Varia ☐ Non so	Nello studio KEYNOTE-204,⁶ sono stati randomizzati 304 pazienti, di cui 151 a un trattamento con Pembrolizumab 200 mg EV q3w fino a progressione o tossicità e 153 a BV 1.8 mg/kg EV per un massimo di 16 cicli totali. Dopo un follow-up mediano di circa 26 mesi, si è osservata una PFS mediana di 13.2 mesi (CI95%: 10.9 – 19.4) nel braccio Pembrolizumab a 6 e di 8.3 mesi (CI95%: 5.7 – 8.8) nel braccio BV. Trattandosi di un'analisi ad interim, la sopravvivenza globale non è stata ancora riportata. La risposta globale al trattamento era del 65.6% nel braccio Pembrolizumab (risposta completa 25%) e 54.2% (risposta completa 24%) nel braccio BV, con una differenza di 11.2% (CI95%: 0.2 – 22.1%). La qualità di vita risultava significativamente migliorata alla settimana 24 con Pembrolizumab rispetto a BV in tutte le scale di misurazione utilizzate, ovvero EORTC-QLQ-C30 (global health status), EQ-5D VAS score e EQ-5D utility score. Vedi SOF per ulteriori dettagli.	
Effetti indesiderabili Quanto sostanziali sono gli effetti indesiderabili attesi?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ Grande ☐ Moderata ☐ Piccola ☒ Irrilevante ☐ Varia ☐ Non so	Non si sono verificate differenze significative tra i 2 bracci in termini di eventi avversi severi correlati al trattamento. Vedi SOF per ulteriori dettagli.	È noto che i checkpoint inhibitor (Pembrolizumab e Nivolumab) possono comportare un maggior rischio di GVHD se utilizzati a ridosso di un trapianto allogenico di consolidamento e in assenza di una profilassi della GVHD che comprenda la ciclofosfamide post-trapianto.^{8,9}
Qualità delle prove Qual è la qualità complessiva delle prove relative agli effetti?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

☐ Molto bassa ☒ Bassa ☐ Moderata ☐ Alta ☐ Nessuno studio incluso	Un unico studio randomizzato relativo a una popolazione (pazienti dalla 2° linea non eleggibili o che hanno fallito il trapianto autologo) differente rispetto a quella del quesito (pazienti dalla 3° linea potenzialmente candidabili a trapianto autologo di consolidamento); inoltre, poiché lo studio è sponsorizzato dalla ditta che produce Pembrolizumab, il disegno in aperto potrebbe aver comportato un bias per la valutazione relative ad alcuni outcome critici (ad es. PFS, rilevazione tossicità, qualità di vita).	
Valori Esiste una importante incertezza o variabilità rispetto al valore attribuito agli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ Importante incertezza o variabilità ☐ Probabile importante incertezza o variabilità ☐ Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità ☒ Nessuna incertezza o variabilità importante	Per gli outcome riportati non si ravvede una significativa variabilità relativamente ai valori dei pazienti: trattandosi di LH recidivati-refrattari, la PFS e la qualità di vita sono considerati outcome critici.	
Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ Favorisce il confronto ☐ Probabilmente favorisce il confronto ☐ Non favorisce nè l'intervento nè il confronto ☒ Probabilmente favorisce l'intervento ☐ Favorisce l'intervento ☐ Varia ☐ Non so		
Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ No ☐ Probabilmente no ☐ Probabilmente si ☒ Si	Nessun problema	

☐ Varia ☐ Non so		
Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ No ☐ Probabilmente no ☐ Probabilmente sì ☒ Sì ☐ Varia ☐ Non so	Nessun problema	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevante	Piccolo	Moderata	Grande		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grande	Moderata	Piccola	Irrilevante		Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE	molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabile importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna incertezza o variabilità importante			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce nè l'intervento nè il confronto	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto ○	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento ●	Raccomandazione forte a favore dell'intervento ○
--	---	---	---	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

In pazienti con linfoma di Hodgkin refrattari-recidivati dopo 2 linee di terapia il panel suggerisce un trattamento con Pembrolizumab (raccomandazione condizionata basata su una moderata certezza delle evidenze)

Giustificazione

Si è osservato un moderato vantaggio in termini di PFS per Pembrolizumab rispetto a BV e un miglioramento delle scale di qualità di vita.

Considerazioni relative al sottogruppo

Considerato il maggior rischio di GVHD associato a Pembrolizumab e Nivolumab se utilizzati a ridosso di un trapianto allogenico, si suggerisce cautela nell'utilizzo di tali farmaci quando è previsto un trapianto allogenico di consolidamento.

Priorità della ricerca

Nessuna

1. Moskowitz AJ, Yahalom J, Kewalramani T, et al. Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2010;116(23):4934-4937.
2. Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012;30(18):2183-2189.
3. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;372(4):311-319.
4. Younes A, Santoro A, Shipp M, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(9):1283-1294.
5. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, et al. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017; 35(19):2125-2132.
6. Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A, Paszkiewicz-Kozik E, Gasiorowski R, Johnson NA, Fogliatto LM, Goncalves I, de Oliveira JSR, Buccheri V, Perini GF, Goldschmidt N, Kriachok I, Dickinson M, Komarnicki M, McDonald A, Ozcan M, Sekiguchi N, Zhu Y, Nahar A, Marinello P, Zinzani PL; KEYNOTE-204 investigators. 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.
7. Zinzani PL, Ramchandren R, Santoro A, Paszkiewicz-Kozik E, Gasiorowski R, Johnson NA, de Oliveira JSR, Buccheri V, Perini GF, Dickinson M, McDonald A, Özcan M, Sekiguchi N, Zhu Y, Raut M, Saretsky TL, Nahar A, Kuruvilla J. Quality-of-life analysis of pembrolizumab vs brentuximab vedotin for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood Adv*. 2022 Jan 25;6(2):590-599.
8. Ijaz A, Khan AY, Malik SU, Faridi W, Fraz MA, Usman M, Tariq MJ, Durer S, Durer C, Russ A, Parr NNC, Baig Z, Sagar F, Ali Z, McBride A, Anwer F. Significant Risk of Graft-versus-Host Disease with Exposure to Checkpoint Inhibitors before and after Allogeneic Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019 Jan;25(1):94-99.

9. Merryman RW, Castagna L, Giordano L, Ho VT, Corradini P, Guidetti A, Casadei B, Bond DA, Jaglowski S, Spinner MA, Arai S, Lowsky R, Shah GL, Perales MA, De Colella JMS, Blaise D, Herrera AF, Shouse G, Spilleboudt C, Ansell SM, Nieto Y, Badar T, Hamadani M, Feldman TA, Dahncke L, Singh AK, McGuirk JP, Nishihori T, Chavez J, Serritella AV, Kline J, Mohty M, Dulery R, Stamatoulas A, Houot R, Manson G, Moles-Moreau MP, Orvain C, Bouabdallah K, Modi D, Ramchandren R, Lekakis L, Beitinjaneh A, Frigault MJ, Chen YB, Lynch RC, Smith SD, Rao U, Byrne M, Romancik JT, Cohen JB, Nathan S, Phillips T, Joyce RM, Rahimian M, Bashey A, Ballard HJ, Svoboda J, Torri V, Sollini M, De Philippis C, Magagnoli M, Santoro A, Armand P, Zinzani PL, Carlo-Stella C. Allogeneic transplantation after PD-1 blockade for classic Hodgkin lymphoma. *Leukemia*. 2021 Sep;35(9):2672-2683.

Evidence Profile

Domanda: In pazienti con linfoma di Hodgkin refrattari-recidivati dopo 2 linee di terapia è preferibile un trattamento con Brentuximab Vedotin o con Pembrolizumab?

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certezza dell'evidenza	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di bias	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Pembrolizumab	Brentuximab Vedotin	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Sopravvivenza libera da malattia (PFS)												
1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^a	non importante	Studio sponsorizzato da Merck (produttore Pembrolizumab)	151	153	HR 0.65 (0.48 a 0.88)	Non stimabile	⊕⊕⊕⊖ Moderata	CRITICO
Sopravvivenza globale (OS)												
Non riportata												
Qualità di vita (Global health status secondo EORTC-QLQ-C30, risultati in cambiamento LSM – least square means – alla settimana 24)												
1 ²	studi randomizzati	serio ^b	non importante	serio ^a	non importante	Studio sponsorizzato da Merck (produttore Pembrolizumab)	146	150	LSM diff. +8.60 (3.89 a 13.31)	Non stimabile	⊕⊕⊖⊖ Bassa	CRITICO
Risposta al trattamento												
1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^a	non importante	Studio sponsorizzato da Merck (produttore Pembrolizumab)	151	153	RD 11.3% (0.2 a 22.1 %)	113 in più per 1.000 (da 2 a 221 in più)	⊕⊕⊕⊖ Moderata	IMPORTANTE
Eventi avversi severi correlati al trattamento												
1 ¹	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^a	non importante	Studio sponsorizzato da Merck (produttore Pembrolizumab)	148	152	RR 1.54 (0.85 a 2.78)	57 in più per 1.000 (da 20 in meno a 134 in più)	⊕⊕⊕⊖ Moderata	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; RR: Risk ratio; RD: Risk difference; HR: Hazard ratio

Spiegazioni

- c. La popolazione oggetto di studio (pazienti non eleggibili o che hanno fallito il trapianto autologo) è differente rispetto a quella del quesito (pazienti potenzialmente candidabili a trapianto autologo di consolidamento)
- d. Il trattamento, la rilevazione dell'outcome e la sua analisi erano condotte in aperto

References

- 3. Kuruville J, Ramchandren R, Santoro A, Paszkiewicz-Kozik E, Gasiorowski R, Johnson NA, Fogliatto LM, Goncalves I, de Oliveira JSR, Buccheri V, Perini GF, Goldschmidt N, Kriachok I, Dickinson M, Komarnicki M, McDonald A, Ozcan M, Sekiguchi N, Zhu Y, Nahar A, Marinello P, Zinzani PL; KEYNOTE-204 investigators. 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.
- 4. Zinzani PL, Ramchandren R, Santoro A, Paszkiewicz-Kozik E, Gasiorowski R, Johnson NA, de Oliveira JSR, Buccheri V, Perini GF, Dickinson M, McDonald A, Özcan M, Sekiguchi N, Zhu Y, Raut M, Saretsky TL, Nahar A, Kuruville J. Quality-of-life analysis of pembrolizumab vs brentuximab vedotin for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood Adv.* 2022 Jan 25;6(2):590-599.

Valutazione AGREE II della linea guida GGPO

La valutazione è riferita ai seguenti documenti:

Linee guida Linfoma di Hodgkin 3.0 - Versione lunga / Leitlinien Hodgkin Lymphom Langversion 3.0 (LLHL-LV 3.0): accessibile al sito: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Hodgkin/Version_3/LL_Hodgkin_Lymphom_Langversion_3.0.pdf.

Linee guida Linfoma di Hodgkin 3.0 - Versione breve / Leitlinien Hodgkin Lymphom Kurzversion 3.0 (LLHL-KV 3.0): accessibile al sito: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Hodgkin/Version_3/LL_Hodgkin_Lymphom_Kurzversion_3.0.pdf.

Linee guida Linfoma di Hodgkin 3.0 – Report / Leitlinienreport Hodgkin Lymphom 3.0 (LLHL-RV 3.0): accessibile al sito: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Hodgkin/Version_3/LL_Hodgkin_Lymphom_Leitlinienreport_3.0.pdf

Dimensione 1: OBIETTIVI E AMBITI DI APPLICAZIONE		
Item e descrizione	Criteri di reporting	Paragrafo#
1. OBIETTIVI: 7 <i>Riportare gli obiettivi generali della linea guida. I benefici attesi devono essere specifici per la malattia/condizione oggetto della linea guida.</i>	☒ Obiettivi sanitari (es. prevenzione, screening, diagnosi, trattamento, etc.) ☒ Target (es. paziente, popolazione, società) ☒ Benefici o risultati attesi	LLHL-LV 3.0 2.1 2.2
2. QUESITI: 7 <i>Riportare i quesiti sanitari trattati dalla linea guida, in particolare per le raccomandazioni principali.</i>	☒ Popolazione target ☒ Interventi o esposizioni ☒ Confronti (se appropriati) ☒ Outcome ☒ Setting o contesto assistenziale	LLHL-KV 3.0 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11
3. POPOLAZIONE: 7 <i>Descrivere la popolazione (es. pazienti, cittadini, etc.) a cui si applica la linea guida.</i>	☒ Popolazione target, genere ed età ☒ Condizioni cliniche (se rilevanti) ☒ Severità/stadio della malattia (se rilevante) ☒ Comorbidità (se rilevanti) ☒ Popolazioni escluse (se rilevanti)	LLHL-LV 3.0 2.1.1 2.1.2

Dimensione 2: COINVOLGIMENTO DEGLI STAKEHOLDERS		
Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
4. MEMBRI DEL GRUPPO: 7 <i>Riportare tutti i soggetti coinvolti nel processo di sviluppo della linea guida: componenti del gruppo di lavoro, professionisti coinvolti nella ricerca, selezione e valutazione delle evidenze, soggetti coinvolti nella formulazione delle raccomandazioni.</i>	☒ Nome e cognome ☒ Professione (es. medico, ostetrico, economista) ☒ Specialità (es. neurochirurgo, oncologo) ☒ Istituzione di appartenenza (es. St. Peter's hospital) ☒ Area geografica (es. Seattle, WA) ☒ Ruolo nel gruppo che ha sviluppato la linea guida	LLHL-LV 3.0 1.10.1 1.10.2
5. PUNTI DI VISTA E PREFERENZE DELLA POPOLAZIONE TARGET: 7 <i>Riportare come sono stati acquisiti punti di vista e preferenze della popolazione target e presi in considerazione i relativi outcome.</i>	☒ Descrizione delle strategie utilizzate per raccogliere punti di vista e preferenze di pazienti/cittadini (es. partecipazione al gruppo che ha elaborato la linea guida, revisione della letteratura su valori e preferenze) ☒ Metodi con cui sono state raccolte preferenze e punti di vista (es. evidenze scientifiche, survey, focus group). ☒ Outcome/informazioni acquisite sui pazienti/cittadini ☒ Modalità con cui tali informazioni sono state utilizzate nel processo di sviluppo della linea guida e/o nella formulazione delle raccomandazioni	LLHL-LV 3.0 1.10.3 2.2.4 10.7
6. UTILIZZATORI TARGET: 7 <i>Riportare gli utilizzatori target della linea guida</i>	☒ Utilizzatori target della linea guida (es. specialisti, medici di medicina generale, pazienti, manager, policy maker) ☒ Possibili modalità di utilizzo della linea guida (es. informare le decisioni cliniche, manageriali e di politica sanitaria, definire standard assistenziali, etc.)	LLHL-LV 3.0 2.1.2

Dimensione 3: RIGORE METODOLOGICO		
Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
7. METODI DI RICERCA BIBLIOGRAFICA: 7 <i>Riportare la strategia utilizzata per ricercare le evidenze scientifiche.</i>	☒ Banche dati utilizzate per la ricerca bibliografica (es. MEDLINE, EMBASE, PsychINFO, CINAHL) ☒ Range temporale (es. dal 1 gennaio 2004 al 31 marzo 2016) ☒ Termini utilizzati per la ricerca bibliografica (es. testo libero, termini MeSH, <i>subheadings</i> , etc.) ☒ Report di tutte le strategie di ricerca utilizzate, possibilmente in appendice	LLHL-LR 3.0 5.2
8. CRITERI DI SELEZIONE DELLE EVIDENZE: 7 <i>Riportare i criteri (di inclusione/esclusione) utilizzati per selezionare le evidenze scientifiche. Fornire il razionale, se opportuno.</i>	☒ Caratteristiche della popolazione target (pazienti, cittadini, etc.) ☒ Disegno di studio ☒ Interventi (o esposizioni) ☒ Confronti (se rilevante) ☒ Outcome ☒ Lingua di pubblicazione (se rilevante) ☒ Contesto assistenziale (se rilevante)	LLHL-LR 3.0 5.2 5.3
9. PUNTI DI FORZA E LIMITI DELLE EVIDENZE: 5 <i>Descrivere punti di forza e limiti delle evidenze scientifiche. Prendere in considerazione sia i singoli studi, sia le evidenze complessive da tutti gli studi. Esistono strumenti che possono facilitare il reporting di questo concetto.</i>	☒ Disegno degli studi inclusi ☒ Limiti metodologici degli studi: campionamento, cecità, occultamento della lista di assegnazione, metodi di analisi dei dati ☒ Rilevanza degli outcome primari e secondari ☒ Consistenza dei risultati tra i diversi studi ☒ Direzione dei risultati tra i diversi studi ☐ Entità dei benefici rispetto ai rischi ☐ Applicabilità al contesto assistenziale reale	LLHL-LR 3.0 5.2 5.3 LLHL-LR 3.0 12.2 12.3
10. FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI: 7	☒ Processo utilizzato per sviluppare le raccomandazioni (es. step del	LLHL-LR 3.0 5.4

<i>Descrivere i metodi utilizzati per formulare le raccomandazioni e le modalità con cui si è giunti alle decisioni finali. Specificare sia le aree di disaccordo, sia i metodi utilizzati per raggiungere il consenso.</i>	metodo Delphi modificato, procedure di voto prese in considerazione, etc.) ☒ Outcome del processo utilizzato per sviluppare le raccomandazioni (es. grado di consenso raggiunto utilizzando il metodo Delphi modificato, risultati delle procedure di voto, etc.) ☒ Modalità con cui il processo ha influenzato le raccomandazioni (es. influenza dei risultati del metodo Delphi sulle raccomandazioni finali, allineamento tra votazioni finali e raccomandazioni, etc.)	LLHL-LV 3.0 Tabelle raccomandazioni Spiegazione nel testo capp. 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11
Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
11. BENEFICI E RISCHI: 7 <i>Riportare benefici, effetti avversi e rischi considerati nella formulazione delle raccomandazioni.</i>	☒ Analisi dei benefici, con relativi dati a supporto ☒ Analisi dei rischi/effetti avversi/danni, con relativi dati a supporto ☒ Bilancio (<i>trade off</i>) tra benefici e rischi/effetti avversi/danni ☒ Raccomandazioni che riflettono tutte le considerazioni effettuate sui benefici e sui rischi/effetti avversi/danni	LLHL-LR 3.0 5.4 LLHL-LV 3.0 Spiegazione nel testo capp. 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11
12. LEGAME ESPlicito TRA EVIDENZE E RACCOMANDAZIONI: 3 <i>Descrivere il legame esplicito tra evidenze scientifiche e raccomandazioni.</i>	☒ Metodologia con cui il gruppo che ha elaborato la linea guida ha collegato e utilizzato le evidenze per formulare le raccomandazioni ☐ Legame esplicito tra ciascuna raccomandazione e le principali evidenze che la supportano (descrizione testuale e/o lista di voci bibliografiche) ☐ Legame esplicito tra le raccomandazioni e le tabella delle evidenze nella sezione dei risultati della linea guida	LLHL-LR 3.0 5.4 LLHL-LV 3.0 Tabelle raccomandazioni Spiegazione nel testo capp. 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11

Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
13. REVISIONE ESTERNA: 7 <i>Riportare la metodologia utilizzata per la revisione esterna.</i>	☒ Finalità della revisione esterna (es. migliorare la qualità della linea guida, raccogliere feedback sulla versione preliminare delle raccomandazioni, valutare applicabilità e fattibilità, disseminare le evidenze, etc.) ☒ Metodi utilizzati per la revisione esterna (es. sistema a score, domande aperte) ☒ Elenco dei revisori esterni (es. numero, tipologia, affiliazioni, etc.) ☒ Risultati/informazioni ottenute dalla revisione esterna (es. sintesi dei risultati principali) ☒ Modalità con cui le informazioni raccolte sono state utilizzate per il processo di sviluppo della linea guida e/o per formulare le raccomandazioni (es. i risultati sono stati utilizzati, o meno, per formulare le raccomandazioni finali)	LLHL-LR 3.0 7
14. PROCEDURA DI AGGIORNAMENTO: 7 <i>Descrivere la procedura di aggiornamento della linea guida.</i>	☒ Dichiarazione esplicita che la linea guida sarà aggiornata ☒ Precisi intervalli di tempo o criteri espliciti per decidere quando aggiornare la linea guida ☒ Descrizione di metodi e strumenti utilizzati per aggiornare la linea guida	LLHL-LV 3.0 2.1.3

Dimensione 4: CHIAREZZA ESPOSITIVA

Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
15. RACCOMANDAZIONI SPECIFICHE E NON AMBIGUE: 7 <i>Descrivere le azioni appropriate nella specifica malattia/condizione e in gruppi di popolazione/pazienti ben</i>	☒ Raccomandazione ☒ Obiettivi della raccomandazione (es. migliorare la qualità della vita, ridurre gli effetti avversi, etc.)	LLHL-LR 3.0 5.4 LLHL-LV 3.0 Tabelle raccomandazioni Spiegazione nel

<i>definiti secondo le migliori evidenze disponibili.</i>	☒ Identificazione della popolazione a cui applicare la raccomandazione (es. pazienti, cittadini, etc.) ☒ Specifiche avvertenze o controindicazioni, se rilevanti (es. pazienti o condizioni a cui la raccomandazione non dovrebbe essere applicata o è controindicata) ☒ Dichiarare eventuali incertezze sulle migliori opzioni terapeutiche	testo capp. 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11
16. OPZIONI DI GESTIONE: 7 <i>Descrivere le diverse opzioni per gestire la condizione clinica o la problematica sanitaria.</i>	☒ Descrizione delle varie opzioni ☒ Popolazione o condizione clinica più appropriata per ciascuna opzione	LLHL-LV 3.0 Tabelle raccomandazioni Spiegazione nel testo capp. 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11
17. IDENTIFICAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI PRINCIPALI: 7 <i>Presentare le raccomandazioni più rilevanti in modo da renderle facilmente identificabili.</i>	☒ Raccomandazioni in un box riassuntivo, in grassetto, sottolineate o presentate come <i>flow chart</i> o algoritmi ☒ Raggruppare specifiche raccomandazioni in un'unica sezione	LLHL-LV 3.0 Tabelle raccomandazioni LLHL-KV 3.0 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11

Dimensione 5: APPLICABILITÀ

Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
18. FATTORI FACILITANTI E OSTACOLI PER L'APPLICAZIONE: 1 <i>Descrivere fattori facilitanti e ostacoli per l'applicazione della linea guida.</i>	☐ Tipologie di fattori facilitanti e ostacoli considerati ☐ Metodi con cui sono state ricercate le informazioni relative a fattori facilitanti e ostacoli all'implementazione delle raccomandazioni (es. feedback dei principali <i>stakeholders</i> , sperimentazione pilota della linea guida prima di una estesa implementazione) ☐ Descrizione di fattori facilitanti e ostacoli emersi dall'indagine (es. i medici di medicina generale hanno le	

	competenze per erogare le prestazioni raccomandate; non sono disponibili sufficienti tecnologie per garantire la mammografia a tutte le donne eleggibili) ☐ Modalità con cui le informazioni relative a fattori facilitanti e ostacoli hanno influenzato il processo di elaborazione della linea guida e/o la formulazione delle raccomandazioni	
19. SUGGERIMENTI E STRUMENTI PER L'IMPLEMENTAZIONE: 7 <i>Fornire suggerimenti e/o strumenti per facilitare l'applicazione delle raccomandazioni.</i>	☒ Materiali aggiuntivi per facilitare l'implementazione della linea guida. Ad esempio: ○ Sommario dei documenti della linea guida ○ Link a checklist e algoritmi ○ Link a manuali <i>how-to</i> ○ Soluzioni collegate all'analisi degli ostacoli (vedi item 18) ○ Strumenti per potenziare i fattori facilitanti (vedi item 18) ○ Risultati di eventuali sperimentazioni pilota della linea guida	LLHL-LR 3.0 9
Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
20. IMPLICAZIONI SULLE RISORSE: 1 <i>Descrivere il potenziale impatto economico dell'applicazione delle raccomandazioni.</i>	☐ Tipologia d'informazioni economiche considerate (es. valutazioni economiche, costi per l'acquisto di farmaci, etc.) ☐ Metodi con cui sono state ricercate le informazioni economiche (es. presenza di un economista sanitario nel gruppo di elaborazione della linea guida, utilizzo di health technology assessment reports, etc.) ☐ Descrizione dei dati economici a seguito di indagini specifiche (es. costi di acquisizione di farmaci per un ciclo di cure) ☐ Descrizione di come tali informazioni sono state utilizzate per il processo di	

	sviluppo della linea guida e/o per la formulazione delle raccomandazioni	
21. INDICATORI PER IL MONITORAGGIO: 7 <i>Fornire gli indicatori per monitorare (audit) l'applicazione delle raccomandazioni della linea guida.</i>	☒ Indicatori per valutare l'implementazione della linea guida o l'aderenza alle raccomandazioni ☒ Indicatori per valutare l'impatto delle raccomandazioni cliniche ☒ Indicazioni su frequenza e intervalli di monitoraggio degli indicatori ☒ Definizioni operative sulle modalità di misurazione degli indicatori	LLHL-LR 6

Dimensione 6: INDIPENDENZA EDITORIALE		
Item e descrizione	Criteri di reporting	Pagina #
22. ENTE FINANZIATORE: 7 <i>Riportare l'influenza dell'ente finanziatore sui contenuti della linea guida.</i>	☒ Nome dell'ente finanziatore, oppure dichiarazione esplicita di nessun finanziamento ☒ Dichiarazione esplicita che il contenuto della linea guida non è stato influenzato da chi ne ha finanziato la produzione	LLHL-LR 1.3 1.4
23. CONFLITTI DI INTERESSE: 7 <i>Dichiarare esplicitamente che tutti i componenti del gruppo che ha elaborato la linea guida hanno dichiarato eventuali conflitti di interesse.</i>	☒ Tipologie di conflitti di interessi considerate ☒ Metodi con cui sono stati ricercati i potenziali conflitti di interesse ☒ Descrizione dei conflitti di interesse ☒ Descrizione delle modalità con cui i conflitti di interesse hanno influenzato il processo di sviluppo della linea guida e la formulazione delle raccomandazioni	LLHL-LR 8 12.1

RIFERIMENTI

Melissa C Brouwers, Kate Kerkvliet e Karen Spithoff hanno sviluppato l'AGREE Reporting Checklist. Kate Kerkvliet ha coordinato il processo di consultazione esterna, analizzato i dati e redatto la prima bozza del manoscritto. Melissa C Brouwers e Karen Spithoff hanno revisionato la bozza del manoscritto e tutti gli autori, inclusi i membri dell'AGREE Next Steps Consortium, hanno approvato la versione finale.

Membri dell'AGREE Next Steps Consortium: George Browman, Jako Burgers, Françoise Cluzeau, Dave Davis, Gene Feder, Beatrice Fervers, Ian Graham, Jeremy Grimshaw, Steven Hanna, Michelle Kho, Peter Littlejohns, Julie Makarski, e Louise Zitzelsberger. Melissa C Brouwers è il garante del manoscritto.

VERSIONE ITALIANA a cura della Fondazione GIMBE

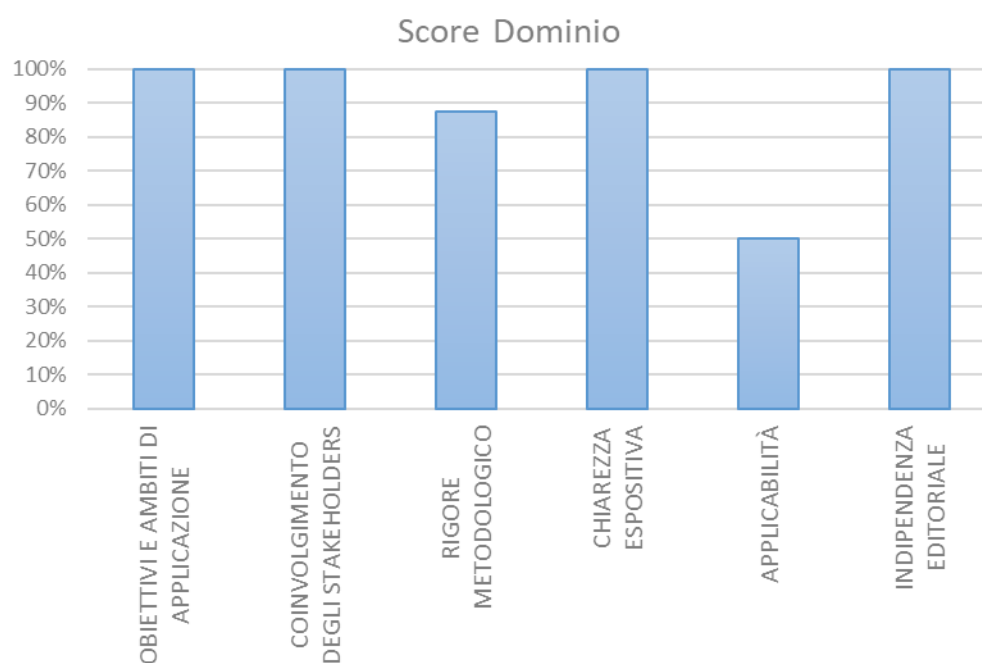
Valutazione AGREE II: assegnazione dello score

Il punteggio calcolato della dimensione è:

Punteggio ottenuto – Punteggio minimo possibile

Punteggio massimo possibile – Punteggio minimo possibile

Dimensione AGREE II		Valutazione singoli items								Score
1	OBIETTIVI E AMBITI DI APPLICAZIONE	7	7	7						100%
2	COINVOLGIMENTO STAKEHOLDERS	7	7	7						100%
3	RIGORE METODOLOGICO	7	7	5	7	7	3	7	7	88%
4	CHIAREZZA ESPOSITIVA	7	7	7						100%
5	APPLICABILITÀ	1	7	1	7					50%
6	INDIPENDENZA EDITORIALE	7	7							100%



Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi

Ricerca effettuata in data 03/07/2019; ultimo aggiornamento bibliografia 18/02/2024. Sono stati applicati i seguenti criteri di inclusione ed esclusione: data di pubblicazione dal 15/03/2019, esclusione di studi su animali per identificazione abstract; esclusione articoli di tipologia non rilevante per aggiornamento evidenze (ad es. "commentary", revisioni narrative, etc.) per identificazione full-text; report di esiti selezionati nei quesiti per aggiornamento tabelle di evidenze.

Da: Leitlinienprogramm Onkologie | Leitlinienreport Hodgkin Lymphom | Version 3.0 | Oktober 2020

Search Strategy – Terapia di 1° linea

Cochrane CENTRAL

1. MeSH descriptor: [Lymphoma] this term only
2. MeSH descriptor: [Hodgkin Disease] explode all trees
3. Germinoblastom* or Reticulolymphosarcom*
4. (hogkin* or hodkin* or hodgin*):ti,ab,kw
5. Hodgkin*.ti,ab,kw
6. (malignan* near/2 (lymphogranulom* or granulom*))
7. (reed sternberg near/2 diseases*)
8. (#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7)

Key: *, ?: truncation, near/#: adjacent within # number of words

MEDLINE OVID

1. *LYMPHOMA/
2. exp HODGKIN DISEASE/
3. Germinoblastom*.tw,kf,ot.
4. Reticulolymphosarcom*.tw,kf,ot.
5. Hodgkin*.tw,kf,ot.
6. ((malignan* adj2 granulom*) or (malignan* adj2 lymphogranulom*)).tw,kf,ot.
7. (reed sternberg adj2 diseases*).tw,kf,ot.
8. or/1-7
9. meta analysis.mp.
10. meta analysis.pt.
11. review.pt.
12. search*.tw.
13. or/9-12
14. randomized controlled trial.pt.
15. controlled clinical trial.pt.
16. randomi?ed.ab.
17. placebo.ab.
18. drug therapy.fs.
19. randomly.ab.
20. trial.ab.
21. groups.ab.
22. or/14-21
23. exp ANIMALS/ not HUMANS/
24. 22 not 23
25. 8 and (13 or 24)

Key: * /: focus # MeSH subject heading, exp # /: explode # MeSH subject heading, tw: text word, kf: keyword heading word, ot: original title, ti: title, pt: publication type, ab: abstract, fs: floating subheading; mp: multiple purpose, *: truncation, ?: wildcard, adj#: adjacent within # number of words searchline #9-#13 Review Medline search filter - best balance of sensitivity and specificity
https://hiru.mcmaster.ca/hiru/hiru_hedges_medline_strate

gies.aspx searchline #14-#24: Cochrane RCT-Filter sensitivity-maximizing version

Embase

1. *B CELL LYMPHOMA/
2. exp HODGKIN DISEASE/
3. germinoblastom*.tw.
4. reticulolymphosarcom*.tw.
5. hodgkin*.tw,kw.
6. (malignan* adj2 (lymphogranulom* or granulom*)).tw,kw.
7. (reed sternberg adj2 diseases*).tw,kw.
8. or/1-7
9. RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL/
10. CONTROLLED CLINICAL STUDY/
11. random*.ti,ab.
12. RANDOMIZATION/
13. INTERMETHOD COMPARISON/
14. placebo.ti,ab.
15. (compare or compared or comparison).ti.
16. (open adj label).ti,ab.
17. ((double or single or doubly or singly) adj (blind or blinded or blindly)).ti,ab.
18. DOUBLE BLIND PROCEDURE/
19. parallel group\$1.ti,ab.
20. (crossover or cross over).ti,ab.
21. ((assign\$ or match or matched or allocation) adj5 (alternate or group\$1 or intervention\$1 or patient\$1 or subject\$1 or participant\$1)).ti,ab.
22. (controlled adj7 (study or design or trial)).ti,ab.
23. (volunteer or volunteers).ti,ab.
24. trial.ti.
25. or/9-24
26. (ANIMAL/ or NONHUMAN/) not HUMAN/
27. 25 not 26
28. 8 and 27
29. meta-analys*.mp.
30. search*.tw.
31. review.pt.
32. or/29-31
33. 8 and 32
34. 8 and (27 or 32)

Key: * # /: focus # Emtree-terms, tw: text word, kw: keyword, ti: title, ab: abstract, mp: multiple purpose, pt: publication type \$, *: truncation, adj#: adjacent within # number of words searchline #9-#32: Embase RCT-Filter adapted from the Cochrane

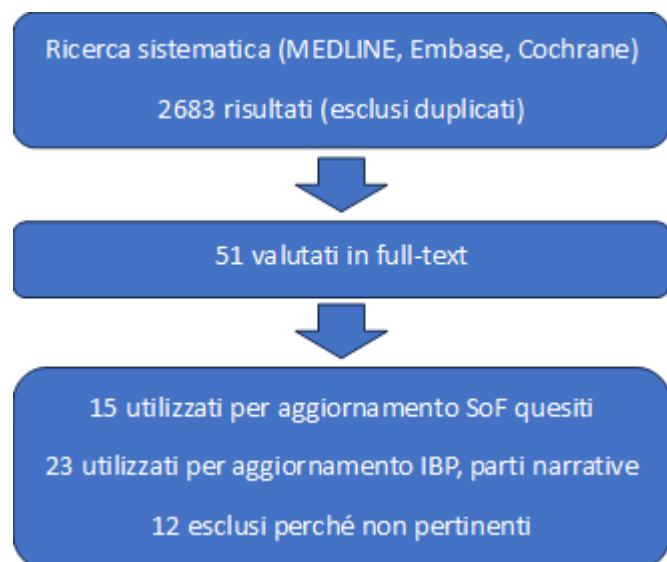
Recidivati-refrattari

MEDLINE OVID

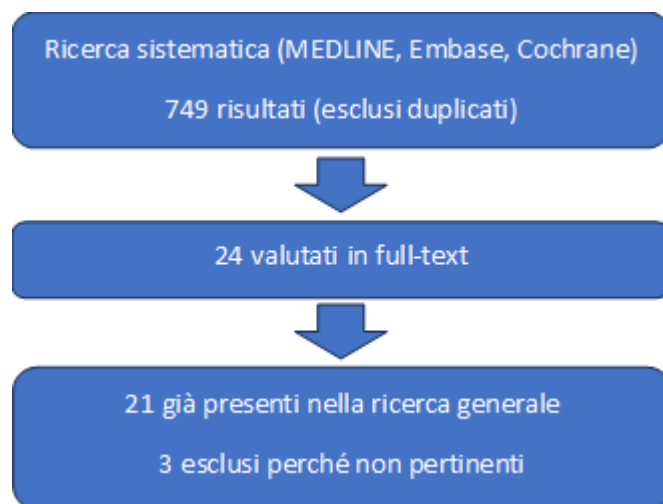
1. *LYMPHOMA/
2. exp HODGKIN DISEASE/
3. Germinoblastom\$.tw,kf,ot.
4. Reticulolymphosarcom\$.tw,kf,ot.
5. Hodgkin\$.tw,kf,ot.
6. (malignan\$ adj2 (lymphogranulom\$ or granulom\$)).tw,kf,ot.
7. or/1-6
8. exp RECURRENCE/
9. recurrence*.tw,kf,ot.
10. relapse*.tw,kf,ot.
11. recrudescence*.tw,kf,ot.
12. (second-lin* or secondlin*).tw,kf,ot.
13. (third-lin* or thirdlin*).tw,kf,ot.
14. (pre-treated* or pretreated*).tw,kf,ot.
15. rezidiv*.tw,kf,ot.
16. refractor*.tw,kf,ot.
17. (pregredient* or progredient*).tw,kf,ot.
18. or/8-17
19. ("clinical trial" or "clinical trial, phase i" or "clinical trial, phase ii" or controlled clinical trial or "multicenter study").pt. or DOUBLE-BLIND METHOD/ or ((controlled adj3 trial*) or (clinical adj2 trial*) or ((single or doubl*) and (blind* or mask*))).ti,ab,kw.
20. 7 and 18 and 19

Key: exp #/: explode # MeSH subject heading, */: focus # MeSH subject heading, tw: text word, kf: keyword heading word, ot: original title, pt: publication type, ti: title, ab: abstract, kw: keyword heading assigned by authors, * or \$: truncation, adj#: adjacent within # number of words

PRISMA FLOW-CHART RICERCA 1° LINEA



PRISMA FLOW-CHART RICERCA RECIDIVATI-REFRATTARI



DETTAGLIO RISULTATI FLOW-CHART UTILIZZATI PER AGGIORNAMENTO SOF-ETD QUESITI (N=15)

Riferimento bibliografico	Quesiti
Ansell SM, Radford J, Connors JM, Długosz-Danecka M, Kim WS, Gallamini A, Ramchandren R, Friedberg JW, Advani R, Hutchings M, Evens AM, Smolewski P, Savage KJ, Bartlett NL, Eom HS, Abramson JS, Dong C, Campana F, Fenton K, Puhlmann M, Straus DJ; ECHELON-1 Study Group. Overall Survival with Brentuximab Vedotin in Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. <i>N Engl J Med</i> . 2022 Jul 28;387(4):310-320.	5
Borchmann P, Plütschow A, Kobe C, Greil R, Meissner J, Topp MS, Ostermann H, Dierlamm J, Mohm J, Thiemer J, Sökler M, Kerkhoff A, Ahlborn M, Halbsguth TV, Martin S, Keller U, Balabanov S, Pabst T, Vogelhuber M, Hüttmann A, Wilhelm M, Zijlstra JM, Moccia A, Kuhnert G, Bröckelmann PJ, von Tresckow B, Fuchs M, Klimm B, Rosenwald A, Eich H, Baues C, Marnitz S, Hallek M, Diehl V, Dietlein M, Engert A. PET-guided omission of radiotherapy in early-stage unfavourable Hodgkin lymphoma (GHSG HD17): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> . 2021 Feb;22(2):223-234.	3,4
Cutter DJ, Ramroth J, Diez P, Buckle A, Ntentas G, Popova B, Clifton-Hadley L, Hoskin PJ, Darby SC, Radford J, Illidge T. Predicted Risks of Cardiovascular Disease Following Chemotherapy and Radiotherapy in the UK NCRI RAPID Trial of Positron Emission Tomography-Directed Therapy for Early-Stage Hodgkin Lymphoma. <i>J Clin Oncol</i> . 2021 Nov 10;39(32):3591-3601.	2,3,4,7
Evens AM, Connors JM, Younes A, Ansell SM, Kim WS, Radford J, Feldman T, Tuscano J, Savage KJ, Oki Y, Grigg A, Pocock C, Długosz-Danecka M, Fenton K, Forero-Torres A, Liu R, Jolin H, Gautam A, Gallamini A. Older patients (aged ≥60 years) with previously untreated advanced-stage classical Hodgkin lymphoma: a detailed analysis from the phase III ECHELON-1 study. <i>Haematologica</i> . 2022 May 1;107(5):1086-1094.	5
Federico M, Fortpied C, Stepanishyna Y, Gotti M, van der Maazen R, Cristinelli C, Re A, Plattel W, Lazarovici J, Merli F, Specht L, Schiano de Colella JM, Hutchings M, Versari A, Edeline V, Stamatoulas A, Girinsky T, Ricardi U, Aleman B, Meulemans B, Tonino S, Raemaekers J, André M. Long-Term Follow-Up of the Response-Adapted Intergroup EORTC/LYSA/FIL H10 Trial for Localized Hodgkin Lymphoma. <i>J Clin Oncol</i> . 2024 Jan 1;42(1):19-25.	3,4
Fuchs M, Jacob AS, Kaul H, Kobe C, Kuhnert G, Pabst T, Greil R, Bröckelmann PJ, Topp MS, Just M, Hertenstein B, Soekler M, Vogelhuber M, Zijlstra JM, Keller UB, Krause SW, Dührsen U, Meissner J, Viardot A, Eich HT, Baues C, Diehl V, Rosenwald A, Buehnen I, von Tresckow B, Dietlein M, Borchmann P, Engert A, Eichenauer DA. Follow-up of the GHSG HD16 trial of PET-guided treatment in early-stage favorable Hodgkin lymphoma. <i>Leukemia</i> . 2023 Oct 16.	1
Gallamini A, Rossi A, Patti C, Picardi M, Romano A, Cantonetti M, Oppi S, Viviani S, Bolis S, Trentin L, Gini G, Battistini R, Chauvie S, Sorasio R, Pavoni C, Zanotti R, Cimminiello M, Schiavotto C, Viero P, Mulé A, Fallanca F, Ficola U, Tarella C, Guerra L, Rambaldi A. Consolidation Radiotherapy Could Be Safely Omitted in Advanced	7

Hodgkin Lymphoma With Large Nodal Mass in Complete Metabolic Response After ABVD: Final Analysis of the Randomized GITIL/FIL HD0607 Trial. <i>J Clin Oncol.</i> 2020 Nov 20;38(33):3905-3913.	
Khan N, Feliciano J, Müller K, et al. Patient preferences for first-line treatment of classical Hodgkin lymphoma: a US survey and discrete choice experiment. <i>Leuk Lymphoma.</i> 2020 Nov;61(11):2630-2637.	2,3,4,7
Kuruville J, Ramchandren R, Santoro A, Paszkiewicz-Kozik E, Gasiorowski R, Johnson NA, Fogliatto LM, Goncalves I, de Oliveira JSR, Buccheri V, Perini GF, Goldschmidt N, Kriachok I, Dickinson M, Komarnicki M, McDonald A, Ozcan M, Sekiguchi N, Zhu Y, Nahar A, Marinello P, Zinzani PL; KEYNOTE-204 investigators. 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. <i>Lancet Oncol.</i> 2021 Apr;22(4):512-524.	8
Luminari S, Fossa A, Trotman J, Molin D, d'Amore F, Enblad G, Berkahn L, Barrington SF, Radford J, Federico M, Kirkwood AA, Johnson PWM. Long-Term Follow-Up of the Response-Adjusted Therapy for Advanced Hodgkin Lymphoma Trial. <i>J Clin Oncol.</i> 2024 Jan 1;42(1):13-18.	6
Merryman RW, Castagna L, Giordano L, Ho VT, Corradini P, Guidetti A, Casadei B, Bond DA, Jaglowski S, Spinner MA, Arai S, Lowsky R, Shah GL, Perales MA, De Colella JMS, Blaise D, Herrera AF, Shouse G, Spilleboudt C, Ansell SM, Nieto Y, Badar T, Hamadani M, Feldman TA, Dahncke L, Singh AK, McGuirk JP, Nishihori T, Chavez J, Serritella AV, Kline J, Mohty M, Dulery R, Stamatoulas A, Houot R, Manson G, Moles-Moreau MP, Orvain C, Bouabdallah K, Modi D, Ramchandren R, Lekakis L, Beitinjane A, Frigault MJ, Chen YB, Lynch RC, Smith SD, Rao U, Byrne M, Romancik JT, Cohen JB, Nathan S, Phillips T, Joyce RM, Rahimian M, Bashey A, Ballard HJ, Svoboda J, Torri V, Sollini M, De Philippis C, Magagnoli M, Santoro A, Armand P, Zinzani PL, Carlo-Stella C. Allogeneic transplantation after PD-1 blockade for classic Hodgkin lymphoma. <i>Leukemia.</i> 2021 Sep;35(9):2672-2683.	8
Ricardi U, Levis M, Evangelista A, Gioia DM, Sacchetti GM, Gotti M, Re A, Buglione M, Pavone V, Nardella A, Nassi L, Zanni M, Franzone P, Frezza GP, Pulsoni A, Grapulin L, Santoro A, Rigacci L, Simontacchi G, Tani M, Zaja F, Abruzzese E, Botto B, Zilioli VR, Rota-Scalabrini D, Freilone R, Ciccone G, Filippi AR, Zinzani PL. Role of radiotherapy to bulky sites of advanced Hodgkin lymphoma treated with ABVD: final results of FIL HD0801 trial. <i>Blood Adv.</i> 2021 Nov 9;5(21):4504-4514.	7
Shakir, R., Gilmour-Hamilton, C., Bakin, C., Gent, I., Holloway, A., Meeson, A., et al. (2022). T022: Sharing decisions regarding radiotherapy for Hodgkin lymphoma: a qualitative study of the experiences of patients and clinicians in the UK. <i>HemaSphere</i> , 6, 11.	7
Straus DJ, Długosz-Danecka M, Connors JM, Alekseev S, Illés Á, Picardi M, Lech-Maranda E, Feldman T, Smolewski P, Savage KJ, Bartlett NL, Walewski J, Ramchandren R, Zinzani PL, Hutchings M, Munoz J, Lee HJ, Kim WS, Advani R, Ansell SM, Younes A, Gallamini A, Liu R, Little M, Fenton K, Fanale M, Radford J. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHELON-1): 5-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. <i>Lancet Haematol.</i> 2021 Jun;8(6):e410-e421.	5
Zinzani PL, Ramchandren R, Santoro A, Paszkiewicz-Kozik E, Gasiorowski R, Johnson NA, de Oliveira JSR, Buccheri V, Perini GF, Dickinson M, McDonald A, Özcan M, Sekiguchi N, Zhu Y, Raut M, Saretzky TL, Nahar A, Kuruville J. Quality-of-life analysis of pembrolizumab vs brentuximab vedotin for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. <i>Blood Adv.</i> 2022 Jan 25;6(2):590-599.	8

DETTAGLIO RISULTATI FLOW-CHART UTILIZZATI PER AGGIORNAMENTO IBP, PARTI NARRATIVE (n=23)

Riferimento bibliografico
Ahmed S, Kanakry JA, Ahn KW, et al. Lower GVHD and relapse risk in PTCy-based Haploidentical vs Matched Sibling Donor RIC Transplant for Hodgkin Lymphoma. <i>Biol Blood Marrow Transplant.</i> 2019 Sep;25(9):1859-1868. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.05.025.
Aldin A, Umlauff L, Estcourt LJ, Collins G, Moons KG, Engert A, Kobe C, von Tresckow B, Haque M, Foroutan F, Kreuzberger N, Trivella M, Skoetz N. Interim PET-results for prognosis in adults with Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis of prognostic factor studies. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2020, Issue 1. Art. No.: CD012643.
Castagna L, Busca A, Bramanti S, et al. Haploidentical related donor compared to HLA-identical donor transplantation for chemosensitive Hodgkin lymphoma patients. <i>BMC Cancer.</i> 2020 Nov 24;20(1):1140. doi: 10.1186/s12885-020-07602-w.
Cheng PTM, Villa D, Gerrie AS, Freeman CL, Slack GW, Gascoyne RD, Farinha P, Craig JW, Skinnider B, Wilson D, Scott DW, Connors JM, Sehn LH, Savage KJ. The outcome of older adults with classic Hodgkin lymphoma in British Columbia. <i>Blood Adv.</i> 2022 Nov 22;6(22):5924-5932.
de Vries S, Schaapveld M, Janus CPM, Daniëls LA, Petersen EJ, van der Maazen RWM, Zijlstra JM, Beijert M, Nijziel MR, Verschueren KMS, Kremer LCM, van Eggermond AM, Lugtenburg PJ, Krol ADG, Roesink JM, Plattel WJ, van Spronsen DJ, van Imhoff GW, de Boer JP, Aleman BMP, van Leeuwen FE. Long-Term Cause-Specific Mortality in Hodgkin Lymphoma Patients. <i>J Natl Cancer Inst.</i> 2021 Jun 1;113(6):760-769.

Dunleavy K, McLintock C. How I treat lymphoma in pregnancy. <i>Blood</i> . 2020 Nov 5;136(19):2118-2124. doi: 10.1182/blood.2019000961.
Edvardsson, A., M. Kugele, S. Alkner, M. Enmark, J. Nilsson, I. Kristensen, E. Kjellen, S. Engelholm, and S. Ceberg. 2019. 'Comparative treatment planning study for mediastinal Hodgkin's lymphoma: impact on normal tissue dose using deep inspiration breath hold proton and photon therapy', <i>Acta Oncologica</i> , 58: 95-104.
Evens AM, Brandt JS, Peer CJ, et al. Checkpoint inhibitor immunotherapy during pregnancy for relapsed-refractory Hodgkin lymphoma. <i>Am J Hematol</i> . 2022; 97(6): 833-838. doi: 10.1002/ajh.26527.
Fatobene G, Rocha V, St Martin A, et al. Nonmyeloablative Alternative Donor Transplantation for Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: From the LWP-EBMT, Eurocord, and CIBMTR. <i>J Clin Oncol</i> . 2020; 38(14): 1518-1526. doi: 10.1200/JCO.19.02408.
Kreissl S, Goergen H, Buehnen I, Kobe C, Moccia A, Greil R, Eichenauer DA, Zijlstra JM, Markova J, Meissner J, Feuring-Buske M, Soekler M, Beck HJ, Willenbacher W, Ludwig WD, Pabst T, Topp MS, Hitz F, Bentz M, Keller UB, Kühnhardt D, Ostermann H, Hertenstein B, Aulitzky W, Maschmeyer G, Vieler T, Eich H, Baues C, Stein H, Fuchs M, Diehl V, Dietlein M, Engert A, Borchmann P; German Hodgkin Study Group. PET-guided eBEACOPP treatment of advanced-stage Hodgkin lymphoma (HD18): follow-up analysis of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. <i>Lancet Haematol</i> . 2021 Jun;8(6):e398-e409.
Lagerlöf I, Fohlin H, Enblad G, Glimelius B, Goldkuhl C, Palma M, Åkesson L, Glimelius I, Molin D. Limited, But Not Eliminated, Excess Long-Term Morbidity in Stage I-IIA Hodgkin Lymphoma Treated With Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine, and Dacarbazine and Limited-Field Radiotherapy. <i>J Clin Oncol</i> . 2022 May 1;40(13):1487-1496.
Maggen C, Dierickx D, Lugtenburg P, et al. Obstetric and maternal outcomes in patients diagnosed with Hodgkin lymphoma during pregnancy: a multicentre, retrospective, cohort study. <i>Lancet Haematol</i> . 2019 Nov;6(11):e551-e561. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30195-4.
Nielsen K, Maraldo MV, Berthelsen AK, Loft A, de Nully Brown P, Vogelius IR, Petersen PM, Specht L. Involved node radiation therapy in the combined modality treatment for early-stage Hodgkin lymphoma: Analysis of relapse location and long-term outcome. <i>Radiother Oncol</i> . 2020 Sep;150:236-244.
Nieto JC, Roldán E, Jiménez I, Fox L., et al. Posttransplant cyclophosphamide after allogeneic hematopoietic cell transplantation mitigates the immune activation induced by previous nivolumab therapy. <i>Leukemia</i> 2020; 34: 3420–3425. doi: 10.1038/s41375-020-0851-8.
Paul S, Zahurak M, Luznik L, et al. Non-Myeloablative Allogeneic Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide after Immune Checkpoint Inhibition for Classic Hodgkin Lymphoma: A Retrospective Cohort Study. <i>Biol. Blood Marrow Transplant</i> . 2020; 26: 1679–1688. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.06.012.
Perales MA, Ahmed S. When to use stem cell transplantation for classical Hodgkin lymphoma. <i>Hematology Am Soc Hematol Educ Program</i> . 2024 Dec 6;2024(1):517-523.
Pinnix CC, Gunther JR, Fang P, Bankston ME, Milgrom SA, Boyce D, Lee HJ, Nair R, Steiner R, Strati P, Ahmed S, Iyer SP, Westin J, Parmar S, Rodriguez MA, Nastoupil L, Neelapu S, Flowers C, Dabaja BS. Assessment of Radiation Doses Delivered to Organs at Risk Among Patients With Early-Stage Favorable Hodgkin Lymphoma Treated With Contemporary Radiation Therapy. <i>JAMA Netw Open</i> . 2020 Sep 1;3(9):e2013935.
Rubinstein PG, Moore PC, Bimali M, Lee JY, Rudek MA, Chadburn A, Ratner L, Henry DH, Cesarman E, DeMarco CE, Costagliola D, Taoufik Y, Ramos JC, Sharon E, Reid EG, Ambinder RF, Mitsuyasu R, Mounier N, Besson C, Noy A; AIDS Malignancy Consortium; Lymphoma Study Association. Brentuximab vedotin with AVD for stage II-IV HIV-related Hodgkin lymphoma (AMC 085): phase 2 results from an open-label, single arm, multicentre phase 1/2 trial. <i>Lancet Haematol</i> . 2023 Aug;10(8):e624-e632.
Salvi F, Luminari S, Tucci A, Massidda S, Liberati AM, Stelitano C, Zanni M, Re A, Centurioni R, Freilone R, Musuraca G, Nassi L, Patti C, Arcari A, Tani M, Pulsoni A, Pavone V, Volpetti S, Peli A, Evangelista A, Spina M, Ladetto M, Merli F. Bleomycin, vinblastine and dacarbazine combined with nonpegylated liposomal doxorubicin (MBVD) in elderly (≥70 years) or cardiopathic patients with Hodgkin lymphoma: a phase-II study from Fondazione Italiana Linfomi (FIL). <i>Leuk Lymphoma</i> . 2019 Dec;60(12):2890-2898.
Santoro A, Mazza R, Pulsoni A, et al. Five-year results of the BEGEV salvage regimen in relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. <i>Blood Advances</i> . 2020;4(1):136–140
Stephen M Kimani 1, Matthew S Painschab 1, Marie-Josèphe Horner 2, Mazvita Muchengeti 3, Yuri Fedoriw 1, Meredith S Shiels 2, Satish Gopal. Epidemiology of haematological malignancies in people living with HIV. <i>Lancet HIV</i> . 2020 Sep;7(9):e641-e651.
Stephens DM, Li H, Schöder H, Straus DJ, Moskowitz CH, LeBlanc M, Rimsza LM, Bartlett NL, Evens AM, LaCasce AS, Barr PM, Knopp MV, Hsi ED, Leonard JP, Kahl BS, Smith SM, Friedberg JW. Five-year follow-up of SWOG S0816: limitations and values of a PET-adapted approach with stage III/IV Hodgkin lymphoma. <i>Blood</i> . 2019 Oct 10;134(15):1238-1246.
Viviani S, Caccavari V, Gerardi C, Ramadan S, Allocati E, Minoia C, Guarini A, Di Russo A. Male and Female Fertility: Prevention and Monitoring Hodgkin' Lymphoma and Diffuse Large B-Cell Lymphoma Adult Survivors. A Systematic Review by the Fondazione Italiana Linfomi. <i>Cancers (Basel)</i> . 2021 Jun 9;13(12):2881.

Selezione e votazione degli outcomes

Sono riportate le mediane di votazione. Il colore verde corrisponde a outcome critico, il giallo a outcome importante, il rosso a outcome non importante.

↓ Quesito \ Outcome →	OS	PFS	Seconde neoplasie	Eventi avversi severi	Risposta	Fertilità	Eventi cardiovascolari	Infezioni	Eventi avversi polmonari	Qualità di vita
Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio precoce favorevole, con ottenimento di PET negativa dopo 2 cicli ABVD, è preferibile un trattamento combinato con radioterapia o un regime di sola chemioterapia?	7.5	9	5.5	4.5			8	4.5		7
Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio precoce sfavorevole, con ottenimento di PET negativa dopo 2 cicli ABVD, è preferibile un trattamento combinato con radioterapia o un regime di sola chemioterapia?	7	9	8	3			8	3		7
Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio precoce favorevole, con PET positiva dopo 2 cicli ABVD, è preferibile un trattamento con 2 cicli BEACOPP escalated seguiti da radioterapia o 1 ciclo ABVD seguito da radioterapia?	7	9	7	6		8	5	6		8
Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio precoce sfavorevole, con PET positiva dopo 2 cicli ABVD, è preferibile un trattamento con 2 cicli BEACOPP escalated seguiti da radioterapia o 2 cicli ABVD seguiti da radioterapia?	7	9	7	7		7	6	7		8
Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio avanzato (stadio III-IV secondo Ann Arbor) in cui sono presenti fattori di rischio per tossicità da bleomicina, è preferibile un trattamento con 6 cicli Brentuximab-AVD o con 6 cicli ABVD?	6	8	4	5	5	3	7	6	8	8
Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio avanzato, che ottengono una negatività della PET dopo 2 cicli ABVD, è preferibile proseguire fino a 6 cicli totali con ABVD o con AVD (omettendo bleomicina)?	7	8	4	6		3		5	8	9
Nei pazienti con linfoma di Hodgkin in stadio avanzato e con bulky alla presentazione iniziale, che ottengono una negatività della PET dopo 6 cicli ABVD, è preferibile eseguire un consolidamento radioterapico sulla sede bulky d'esordio o nessun trattamento?	7	9	8	3			9			7
In pazienti con linfoma di Hodgkin refrattari-recidivati dopo 2 linee di terapia è preferibile un trattamento con Brentuximab Vedotin o con Pembrolizumab?	8	9	4	7	7			5		8

Conflitti di interesse

Dal Codice di Condotta della Società Italiana di Ematologia (luglio 2020)

“Il conflitto di interessi riguarda azioni finalizzate a favorire interessi di terzi oppure personali propri o del proprio coniuge, convivente, parente o affine fino al 3° grado.

Nell’ambito del Conflitto di Interesse tutti i destinatari del presente Codice devono recepire e condividere i seguenti principi guida:

- *gli interessi personali non devono influenzare le decisioni proprie o di altri in merito alla cura dei pazienti;*
- *l’attività educativa e scientifica fornita deve essere priva di distorsioni derivanti da considerazioni di tipo finanziario o commerciale;*
- *sebbene esistano opportunità di collaborazione tra SIE e le aziende Farmaceutiche o altre società commerciali, i profitti derivanti devono essere destinati allo sviluppo della missione della Società escludendo ogni possibile azione di marketing o comunque finalizzata ad interessi personali;*
- *il personale SIE ed i partecipanti agli eventi sono sensibilizzati ed invitati ad evidenziare ogni percezione di distorsione derivante da potenziali conflitti di interesse.*

Sono considerati interessi finanziari rilevanti quelli avvenuti negli ultimi 12 mesi nella forma di possesso di azioni, retribuzioni per impiego, consulenza (in questo caso sono intesi anche partners e coniugi), fondi di ricerca, onorari, brevetti e royalties, membri di speakers bureau, partecipazione a advisory boards, perizie, supporto per i costi di partecipazione ai congressi. SIE considera tutte queste situazioni come conflitti di interesse relativi che vanno dichiarati in occasione di eventi educazionali, stesura di position papers o di linee guida.

Non sono considerati conflitti di interesse compensi ricevuti come esperti nella valutazione di richieste di grant o onorari da istituzioni accademiche per esempio per seminari o conferenze.

Qualora vi sia controversia sull'esistenza di un conflitto di interessi a entrambe le parti hanno la possibilità di discutere apertamente il problema e la decisione finale viene presa a maggioranza dopo votazione nel consiglio direttivo a cui non partecipa il soggetto a potenziale conflitto.

In presenza di un conflitto di interesse e relativamente alla materia del conflitto, il socio SIE non deve assumere decisioni in nome di SIE o discuterne senza evidenziare il proprio conflitto, partecipare a decisioni o votazioni, sostenere di rappresentare SIE in discussioni con terze parti, violare la legge relativa all'insider trading.

All'inizio del loro mandato, i membri del Consiglio Direttivo, Delegati Regionali, membri delle Commissioni, Comitati e Gruppi di Lavoro, degli organismi di controllo (Collegio Probi Viri, Collegio Revisori) e Responsabili di Funzione (es. Tesoriere e Segretario) sono tenuti a presentare una Dichiarazione inerente l'eventuale esistenza di conflitto di interessi e a mantenerla aggiornata in caso di variazioni.

Conflitto di interessi e sviluppo delle Linee Guida

Le linee guida sono strumenti per orientare le scelte assistenziali degli operatori e per favorire la partecipazione informata del malato. Si tratta di raccomandazioni sviluppate per aiutare i clinici (e i cittadini) nelle decisioni in merito al carattere appropriato delle cure in determinate circostanze. I membri di Commissioni, comitati, gruppi incaricati di redigere linee guida o position papers per conto di SIE debbono sempre presentare la Dichiarazione dei propri eventuali e potenziali conflitti di interessi. I soci SIE che sono stati principal investigator di uno studio registrativo non potranno essere i coordinatori di una linea guida che coinvolge la stessa indicazione terapeutica o coordinare la stesura di documenti per l'Autorità Regolatoria. Tale informazione sarà inserita nella relativa pubblicazione.

Ogni documentazione sviluppata deve essere fondata sui principi di:

- *Evidence based medicine*

- *Documenti di consenso*
- *Opinione di esperti*
- *Miglior pratica clinica consolidata*

Nello sviluppo delle linee guida, ciascun partecipante coinvolto deve attenersi rigorosamente alle procedure SIE previste in base alle direttive emanate dall'Istituto Superiore di Sanità.”

DICHIARAZIONE POTENZIALI CONFLITTI DI INTERESSE

Tutti i membri del panel, del team metodologico ed i revisori esterni hanno compilato il modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse sviluppato dalla SIE, qui di seguito riportato.

MODULO PER LA DICHIARAZIONE CONFLITTO DI INTERESSI

Nello sviluppo delle attività della SIE ed in particolare delle Linee Guida (LG) per la pratica clinica è necessario assicurare che le valutazioni siano affidate ad esperti dotati delle migliori competenze tecnico-scientifiche, i quali potrebbero avere degli interessi legati alla loro stessa expertise. Per garantire l'integrità del giudizio professionale e dell'operato di tutti i soggetti membri di SIE o coinvolti a qualunque titolo nelle attività dalla stessa promosse, ivi compresa quella di produzione e/o valutazione delle LG, SIE richiede a tutti i soggetti di dichiarare ogni e qualsiasi circostanza in cui un interesse secondario interferisce o potrebbe interferire con lo svolgimento imparziale dei doveri, delle funzioni e dei compiti assegnati da SIE.

Attraverso il presente modulo, ogni soggetto tenuto al rispetto dello Statuto, del Codice di Condotta SIE e del manuale metodologico, contenente anche la *policy* sul Conflitto di Interesse deve dichiarare ogni interesse finanziario, professionale o di altro tipo rilevante per l'argomento in esame. È necessario dichiarare anche interessi rilevanti dei familiari e, se a conoscenza, di altre parti con cui si condividano interessi comuni sostanziali che potrebbero indebitamente influenzare la imparzialità del giudizio.

Particolare attenzione deve essere posta sugli interessi relativi a pagamenti o incentivi finanziari da parte di qualunque ente commerciale o su qualsiasi interesse legato a posizioni lavorative, a pubblicazioni di cui si sia stati autori o a dichiarazioni pubbliche. La *disclosure* deve riportare tutte le attività, attuali o pianificate, commerciali o non commerciali, economiche, intellettuali, attinenti al potenziale ambito (*scope*) della LG. In caso di dubbio, si suggerisce di dichiarare tutti gli interessi.

Per ulteriori dettagli sul tema Conflitto di Interessi si rimanda allo Statuto SIE, al Codice di Condotta ed al Manuale *metodologico* pubblicati sul sito <http://www.siematologia.it/>.

La partecipazione a qualunque attività di SIE, ivi compresa quella delle LG, è subordinata alla presentazione di questo modulo, che deve essere compilato in ogni sua parte e consegnato alla segreteria o inviato per email all'indirizzo segreteria@sie@ercongressi.it

Una risposta affermativa a una domanda del modulo non determina automaticamente l'esclusione o la limitazione della partecipazione al progetto LG, con le seguenti precisazioni:

- (i) i soggetti che sono stati il *principal investigator* di uno studio registrativo non potranno essere i coordinatori di una linea guida che coinvolge la stessa indicazione terapeutica o coordinare la stesura di documenti per l'Autorità Regolatoria. Tale informazione sarà inserita nella relativa pubblicazione.
- (ii) i soggetti che detengono o hanno detenuto titoli azionari, obbligazioni, stock option, altri titoli o i cui familiari (coniuge, convivente, parente o affine fino al 3° grado) detengono o hanno detenuto azioni di Aziende Farmaceutiche e/o in enti e/o in organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG
- (iii) i soggetti che hanno interessi commerciali derivanti da proprietà, *partnership*, partecipazioni a *joint venture*, partecipazioni a CDA di Aziende Farmaceutiche e/o in enti e/o in organizzazioni aventi interessi commerciali nella LG non potranno prendere parte al progetto LG

La sussistenza di potenziali conflitti di interesse rispetto all'argomento oggetto di LG sarà valutata dal Comitato Strategico (CSt) che, sulla base delle caratteristiche dell'interesse in questione (la sua natura, rilevanza, periodo e durata) può concludere che non esiste nessun potenziale conflitto di interessi o che l'interesse è irrilevante o insignificante.

Nel caso in cui un interesse dichiarato sia ritenuto potenzialmente o palesemente rilevante, si prevede l'applicazione di una o più delle seguenti

Il sottoscritto/a _____

Nato/a a _____ il _____ C.F. _____

Residente in _____ CAP _____ Città _____

Professione: _____

E-mail _____ Cellulare _____

Società/ Associazione/ Istituto/Ente di appartenenza _____

Inquadramento professionale: [] Dipendente ente privato [] Dipendente ente pubblico [] Libero Professionista [] altro

_____ (specificare)

Rapporto con SIE:

[] socio

☐ non socio

Ruolo nelle LG SIE:

☐ componente Comitato Strategico (CSt)

☐ componente Comitato Metodologico/ Componente *Working Group* (MWG)

☐ componente Comitato Metodologico in qualità di coordinatore Linee Guida/Esperto Metodologo (EM)

☐ componente Comitato Scientifico (CSc)

☐ componente Comitato Esterno (CE)

☐ Stakeholder (es. associazioni presenti)

☐ componente segreteria tecnico – organizzativa (STO)

Titolo/Argomento della LINEA GUIDA _____

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande di seguito indicate relative al proprio rapporto con SIE. Se la risposta è “Sì”, è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato che ai suoi familiari (intesi come coniuge, convivente, affini e parenti fino al 3 grado)

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

1a Impiego sì ☐ no ☐

1b Consulenza sì ☐ no ☐

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi Lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

2a Sovvenzioni sì ☐ no ☐

2b Borse di Studio, grant, fellow -ship, o altre forme di finanziamento monetario e

non monetario (come ad esempio finanziamento di posizioni lavorative,

attrezzature, strutture, missioni etc) sì ☐ no ☐

2c Supporto (incluso compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di

formazione per un ente o un'altra organizzazione, azienda farmaceutica, con un

interesse commerciale relativo alla tematica della LG in oggetto.

si ☐ no ☐

3. PARTECIPAZIONE AD ALTRI PROGETTI

Negli ultimi 12 mesi Lei/ il suo dipartimento/ la sua unità di ricerca è stato coinvolto in progetti supportati da aziende farmaceutiche o nella stesura di linee guida analoghe alla LG sopra indicata?

3a Linea Guida settore Ematologia

si ☐ no ☐

3b Progetti supportati da Aziende Farmaceutiche

si ☐ no ☐

4. INVESTIMENTI

Attualmente e negli ultimi 5 anni ha/ ha avuto degli investimenti del valore totale di più di Euro 8.000 (10.000 USD) in un ente, organizzazione e/o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente LG?

Si prega di indicare anche investimenti indiretti come partecipazione a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote in un fondo di investimento o in un fondo pensionistico o in un trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria

4a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli

si ☐ no ☐

4b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione

a joint venture, partecipazione a Consigli di Amministrazione etc.

si ☐ no ☐

5. PROPRIETÀ INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

5a Brevetti, marchi registrati o *copyright* (incluse le domande in sospeso)

si ☐ no ☐

5b *Know how* e/o diritti di autore relative ad un medicinale, tecnologia o processo

si ☐ no ☐

6. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

6a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario ho fornito un parere

una testimonianza di esperto, relativa alla tematica LG, per conto di un ente/organizzazione/

azienda farmaceutica

si ☐ no ☐

6b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato

gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della LG di cui sopra

si ☐ no ☐

7. ULTERIORI INFORMAZIONI

7a Per quanto di sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe

beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si

hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali

(come suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)?

si [] no []

7b Escludendo SIE vi sono persone o altri enti/organizzazioni/ aziende che hanno

contribuito in termini monetari o altri benefits?

si [] no []

7c Ha ricevuto pagamenti (diversi da rimborsi per le spese viaggio o alloggio) o onorari per parlare

pubblicamente sul tema delle LG di cui sopra?

si [] no []

7d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata

che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività

o indipendenza?

si [] no []

Per i soli componenti Comitato Metodologico con funzione di Coordinatori Linee Guida/Esperto Metodologo (EM)

8a È mai stato “*principal investigator*” di uno studio registrativo che abbia coinvolto la stessa

indicazione terapeutica?

si [] no []

Se la risposta ad una qualsiasi delle domande da (1 a 7) è “si” si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato, utilizzando la seguente tabella.

In caso di mancata descrizione della natura dell’interesse o di mancata indicazione dell’importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande da 1 a 5 (aggiungere righe se necessario)

Interesse	Nome	Soggetto cui si	Importo del	Periodo di
[specificare il n. di domanda e la categoria (es. 1°: impiego Dirigente Medico/Dipendente ASL etc.)]	Società/Ente/Organizzazione relativa interesse [riportare il nome della società, ente, azienda, organizzazione per cui si è prestata l’attività relativa all’interesse]	riferisce l’interesse [specificare se si riferisce al soggetto stesso (per es. me medesimo) o a un familiare (es. coniuge) o datore, dipartimento, unità ricerca altro etc.]	Pagamento o valore monetario [si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato sarà considerato significativo]	riferimento dell’interesse [Indicare: “Attuale/ Non attuale”. Se “Non attuale” indicare l’anno o il mese (se conosciuto) di cessazione]

Domande 6 – 7

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
n. 6a	
n. 6b	
n. 7a	
n. 7b	
n. 7c	
n. 7d	
n. 8a	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE Compilando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data _____

Firma _____

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le dichiarazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire cambiamenti, provvederò ad informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione delle LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto di LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data _____

Firma _____

I dati personali forniti saranno raccolti da SIE per le finalità e gli scopi perseguiti dalla SIE nonché per finalità di partecipazione al Gruppo del Progetto Linee Guida, ai sensi del d.lgs. 196/2003 e ss.mm. ii e del **Regolamento Europeo 2016/679** concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di detti dati.

Data _____

Firma _____

Di seguito la sintesi delle dichiarazioni dei singoli membri relative al modulo di COI SIE:

Membri del panel di esperti

		Carmelo Carlo Stella	Andres J. Ferreri	Andrea Filippi	Stefano Luminari	Davide Petrizzelli	Alessandro Re	Chiara Rusconi	Simonetta Viviani
1a	Impiego	No	No	No	No	No	No	No	No
1b	Consulenza	Si	Si	No	No	Si	Si	No	No
2a	Sovvenzioni alla ricerca	No	No	No	No	No	No	No	No
2b	Borse di studio, grant, fellowships	No	No	No	No	No	No	No	No
2c	Supporto per conferenze / attività di formazione	No	No	No	No	No	No	No	No
3a	Linee guida	No	Si	No	No	No	No	No	No
3b	Altri progetti	Si	No	No	No	Si	Si	No	No
4	Investimenti > 8000 euro	No	No	No	No	No	No	No	No
5a	Brevetti, marchi registrati, copyright	No	Si	No	No	No	No	No	No
5b	Know how e/o diritti d'autore	No	No	No	No	No	No	No	No
6a	Parere d'esperto per processo normativo	No	No	No	No	No	No	No	No
6b	Ruolo o posizione di rappresentazione interessi	No	No	No	No	No	No	No	No
7a	Influenza su interessi di soggetti terzi	No	No	No	No	No	No	No	No
7b	Contributo monetario/ benefit di altri enti	No	No	No	No	No	No	No	No
7c	Pagamenti/onorari per parlare di LG	No	No	No	No	No	No	No	No
7d	Altre circostanze che influenzano indipendenza	No	No	No	No	No	No	No	No

Dettagli su COI dichiarati:

AJF: Gilead, Roche (1b); SIE (3a), HSR (5a).

AR: Takeda (1b); Takeda (3b).

CCS: ADC Therapeutics, Sanofi (1b); Roche, BMS, Servier, Novartis (3b).

I moduli di dichiarazione del COI compilati e firmati da ogni partecipante alle LG sono disponibili su richiesta alla Segreteria SIE.

Team metodologico e revisori esterni

		Atto Billio	Jacopo Olivieri	Umberto Ricardi	Pierluigi Zinzani
1a	Impiego	No	No	No	No
1b	Consulenza	No	No	No	Si
2a	Sovvenzioni alla ricerca	No	No	No	No
2b	Borse di studio, grant, fellowships	No	No	No	No
2c	Supporto per conferenze / attività di formazione	No	No	No	No
3a	Linee guida	No	No	No	No
3b	Altri progetti	No	No	No	Si
4	Investimenti > 8000 euro	No	No	No	No
5a	Brevetti, marchi registrati, copyright	No	No	No	No
5b	Know how e/o diritti d'autore	No	No	No	No
6a	Parere d'esperto per processo normativo	No	No	No	No
6b	Ruolo o posizione di rappresentazione interessi	No	No	No	No
7a	Influenza su interessi di soggetti terzi	No	No	No	No
7b	Contributo monetario/ benefit di altri enti	No	No	No	No
7c	Pagamenti/onorari per parlare di LG	No	No	No	No
7d	Altre circostanze che influenzano indipendenza	No	No	No	No

Dettagli su COI dichiarati:

PLZ: Takeda, Gilead, Novartis, Incyte, SOBI, Kyowa Kirin, Roche, Janssen, BeiGene, AstraZeneca, BMS, Merck, Regeneron,

Recordati, Abbvie

I moduli di dichiarazione del COI compilati e firmati da ogni partecipante alle LG sono disponibili su richiesta alla Segreteria SIE.

Citazioni

-
- ¹ Linee guida GGPO sul linfoma di Hodgkin. Accessibili in data 09/06/2021 a: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Hodgkin/Version_3/LL_Hodgkin_Lymphom_Langversion_3.0.pdf
- ² Linee guida GGPO sul linfoma di Hodgkin (report). Accessibili in data 09/06/2021 a: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Hodgkin/Version_3/LL_Hodgkin_Lymphom_Leitlinienreport_3.0.pdf
- ³ Linee guida LINFOMI AIOM. Accessibili al sito “https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2018/11/2018_LG_AIOM_Linfomi.pdf”
- ⁴ Specht L, Yahalom J, Illidge T, et al: Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 89:854–62, 2014
- ⁵ Conway JL, Connors JM, Tyldesley S, et al: Secondary Breast Cancer Risk by Radiation Volume in Women With Hodgkin Lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 97:35–41, 2017
- ⁶ Armitage, J. 2011. 'Clinical Evaluation. In: Hodgkin Lymphoma - A Comprehensive Update On Diagnostics and Clinics (Engert A., ed.)', Hodgkin Lymphoma: pp 65-76
- ⁷ Rosenwald, A. 2011. 'Pathology and Molecular Pathology of Hodgkin Lymphoma. In: Hodgkin Lymphoma - A Comprehensive Update On Diagnostics and Clinics (Engert A., ed.)', Hodgkin Lymphoma: 33 -48.
- ⁸ Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I., Attygalle, A. D., Araujo, I. B. D. O., Berti, E., ... & Xiao, W. (2022). The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. *Leukemia*, 36(7), 1720-1748.
- ⁹ Campo, E., Jaffe, E. S., Cook, J. R., Quintanilla-Martinez, L., Swerdlow, S. H., Anderson, K. C., ... & Zelenetz, A. D. (2022). The international consensus classification of mature lymphoid neoplasms: a report from the clinical advisory committee. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 140(11), 1229-1253.
- ¹⁰ Eichenauer, D. A., A. Engert, M. Andre, M. Federico, T. Illidge, M. Hutchings, and M. Ladetto. 2014. 'Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up', *Annals of Oncology*, 25 Suppl 3: iii70-5.
- ¹¹ Adams, H. J., T. C. Kwee, B. de Keizer, R. Fijnheer, J. M. de Klerk, A. S. Littooi, and R. A. Nievelstein. 2014. 'Systematic review and meta-analysis on the diagnostic performance of FDG-PET/CT in detecting bone marrow involvement in newly diagnosed Hodgkin lymphoma: is bone marrow biopsy still necessary?', *Annals of Oncology*, 25: 921-7.
- ¹² Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32:3059.
- ¹³ AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York: Springer; 2002.
- ¹⁴ Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med*. 1998 Nov 19;339(21):1506-14.
- ¹⁵ Viviani S, Caccavari V, Gerardi C, Ramadan S, Allocati E, Minoia C, Guarini A, Di Russo A. Male and Female Fertility: Prevention and Monitoring Hodgkin' Lymphoma and Diffuse Large B-Cell Lymphoma Adult Survivors. A Systematic Review by the Fondazione Italiana Linfomi. *Cancers (Basel)*. 2021 Jun 9;13(12):2881.
- ¹⁶ Behringer, K., L. Wildt, H. Mueller, V. Mattle, P. Ganitis, B. van den Hoonaard, H. W. Ott, S. Hofer, A. Pluetschow, V. Diehl, A. Engert, and P. Borchmann. 2010. 'No protection of the ovarian follicle pool with the use of GnRH-analogues or oral

contraceptives in young women treated with escalated BEACOPP for advanced-stage Hodgkin lymphoma. Final results of a phase II trial from the German Hodgkin Study Group', *Annals of Oncology*, 21: 2052-60.

¹⁷ Chen, H., L. Xiao, J. Li, L. Cui, and W. Huang. 2019. 'Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in premenopausal women', *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019 (3) (no pagination).

¹⁸ Donnez, Jacques, and Marie-Madeleine Dolmans. 2017. 'Fertility Preservation in Women', *New England Journal of Medicine*, 377: 1657-65.

¹⁹ Anderson, R. A., R. Remedios, A. A. Kirkwood, P. Patrick, L. Stevens, L. Clifton-Hadley, T. Roberts, C. Hatton, N. Kalakonda, D. W. Milligan, P. McKay, C. Rowntree, F. M. Scott, and P. W. M. Johnson. 2018a. 'Determinants of ovarian function after response-adapted therapy in patients with advanced Hodgkin's lymphoma (RATHL): a secondary analysis of a randomised phase 3 trial', *Lancet Oncology*, 19: 1328-37.

²⁰ Bittinger, S. E., S. P. Nazaretian, D. A. Gook, C. Parmar, R. A. Harrup, and C. J. Stern. 2011. 'Detection of Hodgkin lymphoma within ovarian tissue', *Fertil Steril*, 95: 803.e3-6.

²¹ Paoli D, Rizzo F, Fiore G, Pallotti F, Pulsoni A, Annechini G, Lombardo F, Lenzi A, Gandini L. Spermatogenesis in Hodgkin's lymphoma patients: a retrospective study of semen quality before and after different chemotherapy regimens. *Hum Reprod*. 2016 Feb;31(2):263-72.

²² Harel S., Fermé C., Poirot C. Management of fertility in patients treated for Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2011;96:1692–1699.

²³ Holoch, P., and M. Wald. 2011. 'Current options for preservation of fertility in the male', *Fertil Steril*, 96: 286-90.

²⁴ Gandini, L., F. Lombardo, P. Salacone, D. Paoli, A. P. Anselmo, F. Culasso, F. Dondero, and A. Lenzi. 2003. 'Testicular cancer and Hodgkin's disease: evaluation of semen quality', *Human Reproduction*, 18: 796-801.

²⁵ Bernie AM, Mata DA, Ramasamy R, Schlegel PN. Comparison of microdissection testicular sperm extraction, conventional testicular sperm extraction, and testicular sperm aspiration for nonobstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2015 Nov;104(5):1099-103.e1-3.

²⁶ Hsiao, W., P. J. Stahl, E. C. Osterberg, E. Nejat, G. D. Palermo, Z. Rosenwaks, and P. N. Schlegel. 2011. 'Successful treatment of postchemotherapy azoospermia with microsurgical testicular sperm extraction: the Weill Cornell experience', *J Clin Oncol*, 29: 1607-11.

²⁷ Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Stillbirth and neonatal death among female cancer survivors: a national cohort study. *Int J Cancer* 2016;139:1046–1052.doi: 10.1002/ijc.30156.

²⁸ Anderson C, Engel SM, Mersereau JE, Black KZ, Wood WA, Anders CK, Nichols HB. Birth outcomes among adolescent and young adult cancer survivors. *JAMA Oncol* 2017. a;3:1078–1084.

²⁹ van der Kooi ALF, Brewster DH, Wood R, Nowell S, Fischbacher C, van den Heuvel-Eibrink MM, Laven JSE, Wallace WHB, Anderson RA. Perinatal risks in female cancer survivors: a population-based analysis. *PLoS One* 2018;13:e0202805.

³⁰ Hartnett KP, Mertens AC, Kramer MR, Lash TL, Spencer JB, Ward KC, Howards PP. Pregnancy after cancer: does timing of conception affect infant health? *Cancer* 2018;124:4401–4407.

³¹ Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, Amant F, Wyns C, Stukenborg JB, Paluch-Shimon S, Halaska MJ, Uzan C, Meissner J, von Wolff M, Anderson RA, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines†. *Ann Oncol*. 2020 Dec;31(12):1664-1678.

³² National Comprehensive Cancer Network. Hodgkin Lymphoma (Version 3.2024). Accessible in data 01/06/2024 at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf

³³ Engert A, Plutschow A, Eich HT, et al: Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 363:640–652, 2010

³⁴ Borchmann P, Plütschow A, Kobe C, Greil R, Meissner J, Topp MS, Ostermann H, Dierlamm J, Mohm J, Thiemer J, Sökler M, Kerkhoff A, Ahlborn M, Halbsguth TV, Martin S, Keller U, Balabanov S, Pabst T, Vogelhuber M, Hüttmann A, Wilhelm M, Zijlstra JM, Moccia A, Kuhnert G, Bröckelmann PJ, von Tresckow B, Fuchs M, Klimm B, Rosenwald A, Eich H, Baues C, Marnitz S, Hallek M, Diehl V, Dietlein M, Engert A. PET-guided omission of radiotherapy in early-stage unfavourable

Hodgkin lymphoma (GHSg HD17): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Feb;22(2):223-234.

³⁵ Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, Brusamolino E, Levis A, Bonfante V, Vitolo U, Pulsoni A, Liberati AM, Specchia G, Valagussa P, Rossi A, Zaja F, Pogliani EM, Pregno P, Gotti M, Gallamini A, Rota Scalabrini D, Bonadonna G, Gianni AM; Michelangelo Foundation; Gruppo Italiano di Terapie Innovative nei Linfomi; Intergruppo Italiano Linfomi. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med.* 2011 Jul 21;365(3):203-12.

³⁶ Merli F, Luminari S, Gobbi PG, et al: Long-Term Results of the HD2000 Trial Comparing ABVD Versus BEACOPP Versus COPP-EBV-CAD in Untreated Patients With Advanced Hodgkin Lymphoma: A Study by Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol* 34:1175–81, 2016

³⁷ Carde P, Karrasch M, Fortpied C, et al: Eight Cycles of ABVD Versus Four Cycles of BEACOPPescalated Plus Four Cycles of BEACOPPbaseline in Stage III to IV, International Prognostic Score ≥ 3 , High-Risk Hodgkin Lymphoma: First Results of the Phase III EORTC 20012 Intergroup Trial. *J Clin Oncol* 34:2028–36, 2016

³⁸ de Vries S, Schaapveld M, Janus CPM, Daniëls LA, Petersen EJ, van der Maazen RWM, Zijlstra JM, Beijert M, Nijziel MR, Verschueren KMS, Kremer LCM, van Eggermond AM, Lugtenburg PJ, Krol ADG, Roesink JM, Plattel WJ, van Spronsen DJ, van Imhoff GW, de Boer JP, Aleman BMP, van Leeuwen FE. Long-Term Cause-Specific Mortality in Hodgkin Lymphoma Patients. *J Natl Cancer Inst.* 2021 Jun 1;113(6):760-769.

³⁹ Aldin A, Umlauff L, Estcourt LJ, Collins G, Moons KG, Engert A, Kobe C, von Tresckow B, Haque M, Foroutan F, Kreuzberger N, Trivella M, Skoetz N. Interim PET-results for prognosis in adults with Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis of prognostic factor studies. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 1. Art. No.: CD012643.

⁴⁰ Barrington SF, Kirkwood AA, Franceschetto A, et al: PET-CT for staging and early response: results from the Response-Adapted Therapy in Advanced Hodgkin Lymphoma study. *Blood* 127:1531–8, 2016

⁴¹ Luminari S, Fossa A, Trotman J, Molin D, d'Amore F, Enblad G, Berkahn L, Barrington SF, Radford J, Federico M, Kirkwood AA, Johnson PWM. Long-Term Follow-Up of the Response-Adjusted Therapy for Advanced Hodgkin Lymphoma Trial. *J Clin Oncol.* 2024 Jan 1;42(1):13-18.

⁴² Stephens DM, Li H, Schöder H, Straus DJ, Moskowitz CH, LeBlanc M, Rimsza LM, Bartlett NL, Evens AM, LaCasce AS, Barr PM, Knopp MV, Hsi ED, Leonard JP, Kahl BS, Smith SM, Friedberg JW. Five-year follow-up of SWOG S0816: limitations and values of a PET-adapted approach with stage III/IV Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2019 Oct 10;134(15):1238-1246.

⁴³ Zinzani PL, Broccoli A, Gioia DM, et al: Interim Positron Emission Tomography Response-Adapted Therapy in Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Phase II Part of the HD0801 Study. *J Clin Oncol* 34:1376–85, 2016

⁴⁴ Gallamini A, Tarella C, Viviani S, Rossi A, Patti C, Mulé A, Picardi M, Romano A, Cantonetti M, La Nasa G, Trentin L, Bolis S, Rapezzi D, Battistini R, Gottardi D, Gavarotti P, Corradini P, Cimminiello M, Schiavotto C, Parvis G, Zanotti R, Gini G, Ferreri AJM, Viero P, Miglino M, Billio A, Avigdor A, Biggi A, Fallanca F, Ficola U, Gregianin M, Chiaravalloti A, Prosperini G, Bergesio F, Chauvie S, Pavoni C, Gianni AM, Rambaldi A. Early Chemotherapy Intensification With Escalated BEACOPP in Patients With Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma With a Positive Interim Positron Emission Tomography/Computed Tomography Scan After Two ABVD Cycles: Long-Term Results of the GITIL/FIL HD 0607 Trial. *J Clin Oncol.* 2018 Feb 10;36(5):454-462.

⁴⁵ Casasnovas R-O, Bouabdallah R, Brice P, Lazarovici J, Ghesquieres H, Stamatoullas A, et al. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019;20(2):202–15.

⁴⁶ Kreissl S, Goergen H, Buehnen I, Kobe C, Moccia A, Greil R, Eichenauer DA, Zijlstra JM, Markova J, Meissner J, Feuring-Buske M, Soekler M, Beck HJ, Willenbacher W, Ludwig WD, Pabst T, Topp MS, Hitz F, Bentz M, Keller UB, Kühnhardt D, Ostermann H, Hertenstein B, Aulitzky W, Maschmeyer G, Vieler T, Eich H, Baues C, Stein H, Fuchs M, Diehl V, Dietlein M, Engert A, Borchmann P; German Hodgkin Study Group. PET-guided eBEACOPP treatment of advanced-stage Hodgkin lymphoma (HD18): follow-up analysis of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2021 Jun;8(6):e398-e409.

⁴⁷ Evens AM, Connors JM, Younes A, Ansell SM, Kim WS, Radford J, Feldman T, Tuscano J, Savage KJ, Oki Y, Grigg A, Pocock C, Dlugosz-Danecka M, Fenton K, Forero-Torres A, Liu R, Jolin H, Gautam A, Gallamini A. 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 May 1;107(5):1086-1094.

⁴⁸ Evens AM, Advani RH, Helenowski IB, Fanale M, Smith SM, Jovanovic BD, Bociek GR, Klein AK, Winter JN, Gordon LI, Hamlin PA. 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.

⁴⁹ Bohlius J, Herbst C, Reiser M, Schwarzer G, Engert A. Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Oct 8;2008(4):CD003189.

⁵⁰ Nangalia, J., H. Smith, and J. Z. Wimperis. 2008. 'Isolated neutropenia during ABVD chemotherapy for Hodgkin lymphoma does not require growth factor support', *Leuk Lymphoma*, 49: 1530-6.

⁵¹ Evens, A. M., J. Cilley, T. Ortiz, M. Gounder, N. Hou, A. Rademaker, S. Miyata, K. Catsaros, C. Augustyniak, C. L. Bennett, M. S. Tallman, D. Variakojis, J. N. Winter, and L. I. Gordon. 2007. 'G-CSF is not necessary to maintain over 99% dose-intensity with ABVD in the treatment of Hodgkin lymphoma: low toxicity and excellent outcomes in a 10-year analysis', *Br J Haematol*, 137: 545-52.

⁵² Boleti, E., and G. M. Mead. 2007. 'ABVD for Hodgkin's lymphoma: full-dose chemotherapy without dose reductions or growth factors', *Annals of Oncology*, 18: 376-80.

⁵³ Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, Ansell SM, Kim WS, Gallamini A, Younes A, Alekseev S, Illés Á, Picardi M, Lech-Maranda E, Oki Y, Feldman T, Smolewski P, Savage KJ, Bartlett NL, Walewski J, Chen R, Ramchandren R, Zinzani PL, Cunningham D, Rosta A, Josephson NC, Song E, Sachs J, Liu R, Jolin HA, Huebner D, Radford J; ECHELON-1 Study Group. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018 Jan 25;378(4):331-344.

⁵⁴ Minuk, L. A., K. Monkman, I. H. Chin-Yee, A. Lazo-Langner, V. Bhagirath, B. H. Chin-Yee, and J. E. Mangel. 2011. 'Treatment of Hodgkin lymphoma with adriamycin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine without routine granulocyte-colony stimulating factor support does not increase the risk of febrile neutropenia: a prospective cohort study', *Leuk Lymphoma*.

⁵⁵ Engert, A., V. Diehl, J. Franklin, A. Lohri, B. Dorken, W. D. Ludwig, P. Koch, M. Hanel, M. Pfreundschuh, M. Wilhelm, L. Trumper, W. E. Aulitzky, M. Bentz, M. Rummel, O. Sezer, H. K. Muller-Hermelink, D. Hasenclever, and M. Loffler. 2009. 'Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study', *J Clin Oncol*, 27: 4548-54.

⁵⁶ Aapro, M. S., J. Bohlius, D. A. Cameron, L. Dal Lago, J. P. Donnelly, N. Kearney, G. H. Lyman, R. Pettengell, V. C. Tjan-Heijnen, J. Walewski, D. C. Weber, and C. Zielinski. 2011. '2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours', *Eur J Cancer*, 47: 8-32.

⁵⁷ André MPE, Girinsky T, Federico M, Reman O, Fortpied C, Gotti M, Casasnovas O, Brice P, van der Maazen R, Re A, Edeline V, Fermé C, van Imhoff G, Merli F, Bouabdallah R, Sebban C, Specht L, Stamatoullas A, Delarue R, Fiaccadori V, Bellei M, Raveloarivahy T, Versari A, Hutchings M, Meignan M, Raemaekers J. Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J Clin Oncol*. 2017 Jun 1;35(16):1786-1794.

⁵⁸ Filippi, A. R., R. Ragona, C. Piva, D. Scafa, C. Fiandra, M. Fusella, F. R. Giglioli, F. Lohr, and U. Ricardi. 2015. 'Optimized volumetric modulated arc therapy versus 3D-CRT for early stage mediastinal Hodgkin lymphoma without axillary involvement: a comparison of second cancers and heart disease risk', *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 92: 161-8.

⁵⁹ Nielsen K, Maraldo MV, Berthelsen AK, Loft A, de Nully Brown P, Vogelius IR, Petersen PM, Specht L. Involved node radiation therapy in the combined modality treatment for early-stage Hodgkin lymphoma: Analysis of relapse location and long-term outcome. *Radiother Oncol*. 2020 Sep;150:236-244.

⁶⁰ Lagerlöf I, Fohlin H, Enblad G, Glimelius B, Goldkuhl C, Palma M, Åkesson L, Glimelius I, Molin D. Limited, But Not Eliminated, Excess Long-Term Morbidity in Stage I-IIA Hodgkin Lymphoma Treated With Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine, and Dacarbazine and Limited-Field Radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2022 May 1;40(13):1487-1496.

⁶¹ Eich, H. T., V. Diehl, H. Gorgen, T. Pabst, J. Markova, J. Debus, A. Ho, B. Dorken, A. Rank, A. L. Grosu, T. Wiegel, J. H. Karstens, R. Greil, N. Willich, H. Schmidberger, H. Dohner, Borchmann, H. K. Muller-Hermelink, R. P. Muller, and A.

Engert. 2010. 'Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial', *J Clin Oncol*, 28: 4199-206.

⁶² Cella, L., R. Liuzzi, M. Magliulo, M. Conson, L. Camera, M. Salvatore, and R. Pacelli. 2010. 'Radiotherapy of large target volumes in Hodgkin's lymphoma: normal tissue sparing capability of forward IMRT versus conventional techniques', *Radiat Oncol*, 5: 33.

⁶³ Antoni, D., S. Natarajan-Ame, P. Meyer, C. Niederst, K. Bourahla, and G. Noel. 2013. 'Contribution of three-dimensional conformal intensity-modulated radiation therapy for women affected by bulky stage II supradiaphragmatic Hodgkin disease', *Radiat Oncol*, 8: 112.

⁶⁴ Voong, K. R., K. McSpadden, C. C. Pinnix, F. Shihadeh, V. Reed, M. R. Salehpour, I. Arzu, H. Wang, D. Hodgson, J. Garcia, M. Aristophanous, and B. S. Dabaja. 2014. 'Dosimetric advantages of a "butterfly" technique for intensity-modulated radiation therapy for young female patients with mediastinal Hodgkin's lymphoma', *Radiat Oncol*, 9: 94.

⁶⁵ Cella, L., M. Conson, M. C. Pressello, S. Molinelli, U. Schneider, V. Donato, R. Orecchia, M. Salvatore, and R. Pacelli. 2013. 'Hodgkin's lymphoma emerging radiation treatment techniques: trade-offs between late radio-induced toxicities and secondary malignant neoplasms', *Radiat Oncol*, 8: 22.

⁶⁶ De Sanctis, V., C. Bolzan, M. D'Arienzo, S. Bracci, A. Fanelli, M. C. Cox, M. Valeriani, M. F. Osti, G. Minniti, L. Chiacchiararelli, and R. M. Enrici. 2012. 'Intensity modulated radiotherapy in early stage Hodgkin lymphoma patients: is it better than three dimensional conformal radiotherapy?', *Radiat Oncol*, 7: 129

⁶⁷ Maraldo, M. V., N. P. Brodin, M. C. Aznar, I. R. Vogelius, P. Munck af Rosenschold, P. M. Petersen, and L. Specht. 2013a. 'Estimated risk of cardiovascular disease and secondary cancers with modern highly conformal radiotherapy for early-stage mediastinal Hodgkin lymphoma', *Annals of Oncology*, 24: 2113-8.

⁶⁸ Lu, N. N., Y. X. Li, R. Y. Wu, X. M. Zhang, W. H. Wang, J. Jin, Y. W. Song, H. Fang, H. Ren, S. L. Wang, Y. P. Liu, X. F. Liu, B. Chen, J. R. Dai, and Z. H. Yu. 2012. 'Dosimetric and clinical outcomes of involved-field intensity-modulated radiotherapy after chemotherapy for early-stage Hodgkin's lymphoma with mediastinal involvement', *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 84: 210-6

⁶⁹ Parikh, R. R., M. L. Grossbard, L. B. Harrison, and J. Yahalom. 2016. 'Association of intensity-modulated radiation therapy on overall survival for patients with Hodgkin lymphoma', *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 118: 52-9.

⁷⁰ Filippi AR, Vanoni V, Meduri B, Cozzi L, Scorsetti M, Ricardi U, Lohr F. Intensity Modulated Radiation Therapy and Second Cancer Risk in Adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018 Jan 1;100(1):17-20.

⁷¹ Weber, D. C., S. Johanson, N. Peguret, L. Cozzi, and D. R. Olsen. 2011. 'Predicted risk of radiation-induced cancers after involved field and involved node radiotherapy with or without intensity modulation for early-stage hodgkin lymphoma in female patients', *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 81: 490-7.

⁷² Koeck, J., Y. Abo-Madyan, H. T. Eich, F. Stieler, J. Fleckenstein, J. Kriz, R. P. Mueller, F. Wenz, and F. Lohr. 2012. 'Clinical relevance of different dose calculation strategies for mediastinal IMRT in Hodgkin's disease', *Strahlenther Onkol*, 188: 653-9.

⁷³ Paumier, A., M. Ghalibafian, J. Gilmore, A. Beaudre, P. Blanchard, M. el Nemr, F. Azoury, H. al Hamokles, D. Lefkopoulos, and T. Girinsky. 2012. 'Dosimetric benefits of intensity-modulated radiotherapy combined with the deep-inspiration breath-hold technique in patients with mediastinal Hodgkin's lymphoma', *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 82: 1522-7.

⁷⁴ Edvardsson, A., M. Kugele, S. Alkner, M. Enmark, J. Nilsson, I. Kristensen, E. Kjellen, S. Engelholm, and S. Ceberg. 2019. 'Comparative treatment planning study for mediastinal Hodgkin's lymphoma: impact on normal tissue dose using deep inspiration breath hold proton and photon therapy', *Acta Oncologica*, 58: 95-104.

⁷⁵ Schneider, U., M. Sumila, J. Robotka, D. Weber, and G. Gruber. 2014a. 'Radiation-induced second malignancies after involved-node radiotherapy with deep-inspiration breath-hold technique for early stage Hodgkin Lymphoma: a dosimetric study', *Radiation Oncology*, 9: 58.

⁷⁶ Baues, C., S. Marnitz, A. Engert, W. Baus, K. Jablonska, A. Fogliata, A. Vasquez-Torres, M. Scorsetti, and L. Cozzi. 2018. 'Proton versus photon deep inspiration breath hold technique in patients with hodgkin lymphoma and mediastinal radiation: a planning comparison of deep inspiration breath hold intensity modulation radiotherapy and intensity modulated proton therapy', *Radiation Oncology*, 13: 122.

-
- ⁷⁷ Chera B.S., Rodriguez C., Morris C.G. et al. Dosimetric comparison of three different involved nodal irradiation techniques for stage II Hodgkin's lymphoma patients: Conventional radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, and three-dimensional proton radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009; 75: 1173-1180
- ⁷⁸ Hoppe, B. S., S. Flampouri, Z. Su, C. G. Morris, N. Latif, N. H. Dang, J. Lynch, Z. Li, and N. P. Mendenhall. 2012. 'Consolidative involved-node proton therapy for Stage IA-IIIB mediastinal Hodgkin lymphoma: preliminary dosimetric outcomes from a Phase II study', *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 83: 260-7.
- ⁷⁹ Hoppe, B. S., H. Tsai, G. Larson, G. E. Laramore, C. Vargas, Y. D. Tseng, M. Dunn, L. McGee, O. Cahlon, and W. Hartsell. 2016. 'Proton therapy patterns-of-care and early outcomes for Hodgkin lymphoma: results from the Proton Collaborative Group Registry', *Acta Oncologica*, 55: 1378-80.
- ⁸⁰ Hoppe, B. S., C. E. Hill-Kayser, Y. D. Tseng, S. Flampouri, H. M. Elmongy, O. Cahlon, N. P. Mendenhall, A. Maity, L. A. McGee, and J. P. Plastaras. 2017. 'Consolidative proton therapy after chemotherapy for patients with Hodgkin lymphoma', *Annals of Oncology*, 28: 2179-84
- ⁸¹ Sachsman, S., B. S. Hoppe, N. P. Mendenhall, A. Holtzman, Z. Li, W. Slayton, M. Joyce, E. Sandler, and S. Flampouri. 2015. 'Proton therapy to the subdiaphragmatic region in the management of patients with Hodgkin lymphoma', *Leuk Lymphoma*, 56: 2019-24.
- ⁸² Toltz, A., N. Shin, E. Mitrou, C. Laude, C. R. Freeman, J. Seuntjens, W. Parker, and D. Roberge. 2015. 'Late radiation toxicity in Hodgkin lymphoma patients: proton therapy's potential', *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 16: 5386
- ⁸³ Rechner, L. A., M. V. Maraldo, I. R. Vogelius, X. R. Zhu, B. S. Dabaja, N. P. Brodin, P. M. Petersen, L. Specht, and M. C. Aznar. 2017. 'Life years lost attributable to late effects after radiotherapy for early stage Hodgkin lymphoma: The impact of proton therapy and/or deep inspiration breath hold', *Radiotherapy & Oncology*, 125: 41-47.
- ⁸⁴ Horn, S., N. Fournier-Bidoz, V. Pernin, D. Peurien, M. Vaillant, R. Dendale, A. Fourquet, and Y. M. Kirova. 2016. 'Comparison of passive-beam proton therapy, helical tomotherapy and 3D conformal radiation therapy in Hodgkin's lymphoma female patients receiving involved-field or involved site radiation therapy', *Cancer Radiotherapy*, 20: 98-103.
- ⁸⁵ Voltin CA, Goergen H, Baues C, Fuchs M, Mettler J, Kreissl S, Oertl J, Klaeser B, Moccia A, Drzezga A, Engert A, Borchmann P, Dietlein M, Kobe C. Value of bone marrow biopsy in Hodgkin lymphoma patients staged by FDG PET: results from the German Hodgkin Study Group trials HD16, HD17, and HD18. *Ann Oncol*. 2018 Sep 1;29(9):1926-1931.
- ⁸⁶ Stephens DM, Li H, Schöder H, Straus DJ, Moskowitz CH, LeBlanc M, Rimsza LM, Bartlett NL, Evens AM, LaCasce AS, Barr PM, Knopp MV, Hsi ED, Leonard JP, Kahl BS, Smith SM, Friedberg JW. Five-year follow-up of SWOG S0816: limitations and values of a PET-adapted approach with stage III/IV Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2019 Oct 10;134(15):1238-1246.
- ⁸⁷ Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Belhocine T, Hustinx R, Rigo P, Fillet G. Early detection of relapse by whole-body positron emission tomography in the follow-up of patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol*. 2003 Jan;14(1):123-30.
- ⁸⁸ Petrausch U, Samaras P, Veit-Haibach P, Tschopp A, Soyka JD, Knuth A, Hany TF, Mischo A, Renner C, Schaefer NG. Hodgkin's lymphoma in remission after first-line therapy: which patients need FDG-PET/CT for follow-up? *Ann Oncol*. 2010 May;21(5):1053-7.
- ⁸⁹ Zinzani PL, Stefoni V, Tani M, Fanti S, Musuraca G, Castellucci P, Marchi E, Fina M, Ambrosini V, Pellegrini C, Alinari L, Derenzini E, Montini G, Broccoli A, Bacci F, Pileri S, Baccarani M. Role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009 Apr 10;27(11):1781-7.
- ⁹⁰ Lee AI, Zuckerman DS, Van den Abbeele AD, Aquino SL, Crowley D, Toomey C, Lacasce AS, Feng Y, Neuberg DS, Hochberg EP. Surveillance imaging of Hodgkin lymphoma patients in first remission: a clinical and economic analysis. *Cancer*. 2010 Aug 15;116(16):3835-42.
- ⁹¹ Fallanca F, Giovacchini G, Ponzoni M, Gianolli L, Ciceri F, Fazio F. Cervical thymic hyperplasia after chemotherapy in an adult patient with Hodgkin lymphoma: a potential cause of false-positivity on [18F]FDG PET/CT scanning. *Br J Haematol*. 2008 Mar;140(5):477.
- ⁹² Santoro A, Mazza R, Pulsoni A, et al. Five-year results of the BEGEV salvage regimen in relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood Advances*. 2020;4(1):136-140

-
- ⁹³ Aparicio J, Segura A, Garcerá S, et al. ESHAP is an active regimen for relapsing Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 1999;10(5):593–595.
- ⁹⁴ Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, et al. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood.* 2001;97(3):616–623.
- ⁹⁵ Josting A, Rudolph C, Reiser M, Mapara M, Sieber M, Kirchner HH, Dörken B, Hossfeld DK, Diehl V, Engert A; Participating Centers. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 2002 Oct;13(10):1628–35.
- ⁹⁶ Baetz T, Belch A, Couban S, et al. Gemcitabine, dexamethasone and cisplatin is an active and non-toxic chemotherapy regimen in relapsed or refractory Hodgkin's disease: a phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Ann Oncol.* 2003;14(12):1762–1767.
- ⁹⁷ Moccia AA, Hitz F, Hoskins P, Klasa R, Power MM, Savage KJ, Shenkier T, Shepherd JD, Slack GW, Song KW, Gascoyne RD, Connors JM, Sehn LH. Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (GDP) is an effective and well-tolerated salvage therapy for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2017 Feb;58(2):324–332.
- ⁹⁸ Josting A, Müller H, Borchmann P, et al. Dose Intensity of Chemotherapy in Patients With Relapsed Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2010;28(34):5074–5080.
- ⁹⁹ Labrador J, Cabrero-Calvo M, Pérez-López E, et al. ESHAP as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol.* 2014;93(10):1745–1753.
- ¹⁰⁰ Bartlett NL, Niedzwiecki D, Johnson JL, et al. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. *Ann Oncol.* 2007;18(6):1071–1079.
- ¹⁰¹ Santoro A, Magagnoli M, Spina M, Pinotti G, Siracusano L, Michieli M, Nozza A, Sarina B, Morenghi E, Castagna L, Tirelli U, Balzarotti M. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica.* 2007 Jan;92(1):35–41.
- ¹⁰² Santoro A, Mazza R, Pulsoni A, et al. Bendamustine in Combination With Gemcitabine and Vinorelbine Is an Effective Regimen As Induction Chemotherapy Before Autologous Stem-Cell Transplantation for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: final Results of a Multicenter Phase II Study. *J Clin Oncol.* 2016;34(27):3293–3299.
- ¹⁰³ Rancea M, Monsef I, von Tresckow B, Engert A, Skoetz N. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jun 20;(6):CD009411.
- ¹⁰⁴ Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, Moir D, Hancock B, McMillan A, Chopra R, Milligan D, Hudson GV. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet.* 1993 Apr 24;341(8852):1051–4.
- ¹⁰⁵ Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, Boissevain F, Zschaber R, Müller P, Kirchner H, Lohri A, Decker S, Koch B, Hasenclever D, Goldstone AH, Diehl V; German Hodgkin's Lymphoma Study Group; Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet.* 2002 Jun 15;359(9323):2065–71.
- ¹⁰⁶ Adams HJ, Kwee TC. Prognostic value of pretransplant FDG-PET in refractory/relapsed Hodgkin lymphoma treated with autologous stem cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol.* 2016 Apr;95(5):695–706.
- ¹⁰⁷ Puig N, Pintilie M, Seshadri T, al-Farsi K, Franke N, Keating A, Kuruvilla J, Crump M. High-dose chemotherapy and auto-SCT in elderly patients with Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2011 Oct;46(10):1339–44.
- ¹⁰⁸ Boll B, Goergen H, Arndt N, et al. Relapsed Hodgkin lymphoma in older patients: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol.* 2013;31:4431–7.
- ¹⁰⁹ Chen Y, Lane AA, Pasquini MC Impact of Conditioning Regimen on Outcomes for Patients with Lymphoma Undergoing High-Dose Therapy with Autologous Hematopoietic Cell Transplantation. *BBMT* 2015; 21:1046–53

- ¹¹⁰ Younes A, Santoro A, Shipp M, Zinzani PL, Timmerman JM, Ansell S, Armand P, Fanale M, Ratanatharathorn V, Kuruvilla J, Cohen JB, Collins G, Savage KJ, Trneny M, Kato K, Farsaci B, Parker SM, Rodig S, Roemer MG, Ligon AH, Engert A. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Sep;17(9):1283-94.
- ¹¹¹ Armand P, Engert A, Younes A, Fanale M, Santoro A, Zinzani PL, Timmerman JM, Collins GP, Ramchandren R, Cohen JB, De Boer JP, Kuruvilla J, Savage KJ, Trneny M, Shipp MA, Kato K, Sumbul A, Farsaci B, Ansell SM. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. *J Clin Oncol.* 2018 May 10;36(14):1428-1439. doi: 10.1200/JCO.2017.76.0793 Importa titolo nel progetto Citavi in base a questo DOI. Epub 2018 Mar 27. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2018 Sep 10;36(26):2748.
- ¹¹² Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, Armand P, Johnson NA, Brice P, Radford J, Ribrag V, Molin D, Vassilakopoulos TP, Tomita A, von Tresckow B, Shipp MA, Zhang Y, Ricart AD, Balakumaran A, Moskowitz CH; KEYNOTE-087. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2017 Jul 1;35(19):2125-2132.
- ¹¹³ Chen R, Zinzani PL, Lee HJ, Armand P, Johnson NA, Brice P, Radford J, Ribrag V, Molin D, Vassilakopoulos TP, Tomita A, von Tresckow B, Shipp MA, Lin J, Kim E, Nahar A, Balakumaran A, Moskowitz CH. Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 2-year follow-up of KEYNOTE-087. *Blood.* 2019 Oct 3;134(14):1144-1153.
- ¹¹⁴ Younes A. et Al. Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; (30): 2183- 2189.
- ¹¹⁵ Herrera AF, Palmer J, Martin P, Armenian S, Tsai NC, Kennedy N, Sahebi F, Cao T, Budde LE, Mei M, Siddiqi T, Popplewell L, Rosen ST, Kwak LW, Nademanee A, Forman SJ, Chen R. Autologous stem-cell transplantation after second-line brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol.* 2018 Mar 1;29(3):724-730.
- ¹¹⁶ Merryman RW, Redd RA, Nishihori T, Chavez J, Nieto Y, Darrah JM, Rao U, Byrne MT, Bond DA, Maddocks KJ, Spinner MA, Advani RH, Ballard HJ, Svoboda J, Singh AK, McGuirk JP, Modi D, Ramchandren R, Romancik J, Cohen JB, Frigault MJ, Chen YB, Serritella AV, Kline J, Ansell S, Nathan S, Rahimian M, Joyce RM, Shah M, David KA, Park S, Beaven AW, Habib A, Bachanova V, Nakhoda S, Khan N, Lynch RC, Smith SD, Ho VT, LaCasce A, Armand P, Herrera AF. Autologous stem cell transplantation after anti-PD-1 therapy for multiply relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood Adv.* 2021 Mar 23;5(6):1648-1659.
- ¹¹⁷ Smith SM, van Besien K, Carreras J, Bashey A, Cairo MS, Freytes CO, Gale RP, Hale GA, Hayes-Lattin B, Holmberg LA, Keating A, Maziarz RT, McCarthy PL, Navarro WH, Pavlovsky S, Schouten HC, Seftel M, Wiernik PH, Vose JM, Lazarus HM, Hari P. Second autologous stem cell transplantation for relapsed lymphoma after a prior autologous transplant. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008 Aug;14(8):904-12.
- ¹¹⁸ Josting, A., H. Muller, P. Borchmann, J. W. Baars, B. Metzner, H. Dohner, I. Aurer, L. Smardova, T. Fischer, D. Niederwieser, K. Schafer-Eckart, N. Schmitz, A. Sureda, J. Glossmann, V. Diehl, D. DeJong, M. L. Hansmann, J. Raemaekers, and A. Engert. 2010. 'Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma', *J Clin Oncol*, 28: 5074-80.
- ¹¹⁹ Josting, A., L. Nogova, J. Franklin, J. P. Glossmann, H. T. Eich, M. Sieber, T. Schober, H. D. Boettcher, U. Schulz, R. P. Muller, V. Diehl, and A. Engert. 2005. 'Salvage radiotherapy in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Lymphoma Study Group', *J Clin Oncol*, 23: 1522-9.
- ¹²⁰ Sarina B, Castagna L, Farina L, et al. Allogeneic transplantation improves the overall and progression-free survival of Hodgkin lymphoma patients relapsing after autologous transplantation: A retrospective study based on the time of HLA typing and donor availability. *Blood.* 2010;115:3671–3677. doi: 10.1182/blood-2009-12-253856.
- ¹²¹ Sureda A., Domenech E., Schmitz N., Dreger P., on behalf of the Lymphoma Working Party of the European Group for Stem Cell Transplantation The Role of Allogeneic Stem Cell Transplantation in Hodgkin's Lymphoma. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2014;15: 238–247. doi: 10.1007/s11864-014-0287-3
- ¹²² Spina F, Radice T, De Philippis C, et al. Allogeneic transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: long-term outcomes and graft-versus-host disease-free/relapse-free survival. *Leuk Lymphoma.* 2019 Jan;60(1):101-109. doi: 10.1080/10428194.2018.1459607.
- ¹²³ Second allogeneic transplantation after failure of first autologous transplantation

-
- ¹²⁴ Freytes CO, Loberiza FR, Rizzo JD, et al. Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients who experience relapse after autologous stem cell transplantation for lymphoma: A report of the International Bone Marrow Transplant Registry. *Blood* 2004; 104: 3797–3803.
- ¹²⁵ Sureda A, Robinson S, Canals C, et al. Reduced-Intensity Conditioning Compared With Conventional Allogeneic Stem-Cell Transplantation in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma: An Analysis From the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2008;26: 455–462. doi: 10.1200/JCO.2007.13.2415.
- ¹²⁶ Genadieva-Stavrik S, Boumendil A, Dreger P, et al. Myeloablative versus reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma in recent years: a retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Annals of Oncology* 2016; 27: 2251-57.
- ¹²⁷ Rashidi A, Ebadi M, Cashen AF. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplantation* 2016; 51: 521-528.
- ¹²⁸ Martino M, Festuccia M, Fedele R, et al. 2016. Salvage treatment for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: role of allografting, brentuximab vedotin and newer agents. *Expert Opinion on Biological Therapy* 2016; 16: 347-364.
- ¹²⁹ Giaccone L, Festuccia M, Zallio F, et al. Long-term follow-up of allogeneic stem cell transplantation in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Bone Marrow Transplantation* 2017; 52: 1208-1211.
- ¹³⁰ Sureda A, Canals C, Arranz R, et al. 2012. Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study - a prospective clinical trial by the Grupo Espanol de Linfomas/Trasplante de Medula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2012; 97: 310-317.
- ¹³¹ Maffini E et al. Old age: the crown of life, our play's last act. Question and answers on older patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Curr Opin Hematol* 2023 Jan 1; 30(1): 2: 14-21
- ¹³² Lin RJ and Artz AS. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for older patients. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2021 Dec 10;2021(1):254-263
- ¹³³ Perales MA, Ahmed S. When to use stem cell transplantation for classical Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2024 Dec 6;2024(1):517-523.
- ¹³⁴ Mussetti A, Kanate AS, Wang T, He M, Hamadani M, Finel H Sr, Boumendil A Sr, Glass B, Castagna L, Dominiotto A, McGuirk J, Blaise D, Gülbas Z, Diez-Martin J, Marsh SGE, Paczesny S, Gadalla SM, Dreger P, Zhang MJ, Spellman SR, Lee SJ, Bolon YT, Sureda A. Haploidentical Versus Matched Unrelated Donor Transplants Using Post-Transplantation Cyclophosphamide for Lymphomas. *Transplant Cell Ther*. 2023 Mar;29(3):184.e1-184.e9.
- ¹³⁵ Burroughs LM, O'Donnell PV, Sandmaier BM, et al. Comparison of Outcomes of HLA-Matched Related, Unrelated, or HLA-Haploidentical Related Hematopoietic Cell Transplantation following Nonmyeloablative Conditioning for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. *Biol. Blood Marrow Transpl*. 2008;14:1279–1287. doi: 10.1016/j.bbmt.2008.08.014.
- ¹³⁶ Messer M, Steinzen A, Vervölgyi E, et al. Unrelated and alternative donor allogeneic stem cell transplant in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: A systematic review. *Leuk. Lymphoma*. 2014; 55: 296–306. doi: 10.3109/10428194.2013.802780.
- ¹³⁷ Martínez C, Gayoso J, Canals C, et al. Post-Transplantation Cyclophosphamide-Based Haploidentical Transplantation as Alternative to Matched Sibling or Unrelated Donor Transplantation for Hodgkin Lymphoma: A Registry Study of the Lymphoma Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2017; 35(30): 3425-3432. doi: 10.1200/JCO.2017.72.6869.
- ¹³⁸ Ahmed S, Kanakry JA, Ahn KW, et al. Lower GVHD and relapse risk in PTCy-based Haploidentical vs Matched Sibling Donor RIC Transplant for Hodgkin Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019 Sep;25(9):1859-1868. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.05.025.
- ¹³⁹ Castagna L, Busca A, Bramanti S, et al. Haploidentical related donor compared to HLA-identical donor transplantation for chemosensitive Hodgkin lymphoma patients. *BMC Cancer*. 2020 Nov 24;20(1):1140. doi: 10.1186/s12885-020-07602-w.
- ¹⁴⁰ Fatobene G, Rocha V, St Martin A, et al. Nonmyeloablative Alternative Donor Transplantation for Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: From the LWP-EBMT, Eurocord, and CIBMTR. *J Clin Oncol*. 2020; 38(14): 1518-1526. doi: 10.1200/JCO.19.02408.

-
- 141 Merryman RW, Kim HT, Zinzani PL, et al. Safety and efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplant after PD-1 blockade in relapsed/refractory lymphoma. *Blood*. 2017; 129: 1380–1388. doi: 10.1182/blood-2016-09-738385.
- 142 Nieto JC, Roldán E, Jiménez I, Fox L., et al. Posttransplant cyclophosphamide after allogeneic hematopoietic cell transplantation mitigates the immune activation induced by previous nivolumab therapy. *Leukemia* 2020; 34: 3420–3425. doi: 10.1038/s41375-020-0851-8.
- 143 Paul S, Zahurak M, Luznik L, et al. Non-Myeloablative Allogeneic Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide after Immune Checkpoint Inhibition for Classic Hodgkin Lymphoma: A Retrospective Cohort Study. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2020; 26: 1679–1688. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.06.012.
- 144 Stark GL, Wood KM, Jack F, et al. Hodgkin's disease in the elderly: a population-based study. *Br J Haematol*. 2002;119(2):432-440
- 145 Björkholm M, Svedmyr E, Sjöberg J. How we treat elderly patients with Hodgkin lymphoma. *Curr Opin Oncol*. 2011 Sep;23(5):421-8.
- 146 Proctor SJ, Wilkinson J, Sieniawski M. Hodgkin lymphoma in the elderly: a clinical review of treatment and outcome, past, present and future. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009;71:222-232
- 147 Cheng PTM, Villa D, Gerrie AS, Freeman CL, Slack GW, Gascoyne RD, Farinha P, Craig JW, Skinnider B, Wilson D, Scott DW, Connors JM, Sehn LH, Savage KJ. The outcome of older adults with classic Hodgkin lymphoma in British Columbia. *Blood Adv*. 2022 Nov 22;6(22):5924-5932.
- 148 Borchmann S, Engert A, Böll B. Hodgkin lymphoma in elderly patients. *Curr Opin Oncol*. 2018 Sep;30(5):308-316.
- 149 Engert A. Treatment of elderly Hodgkin lymphoma patients. *Hematological Oncology*. 2019;37(S1):92–94
- 150 Böll B, Goergen H, Behringer K, Bröckelmann PJ, Hitz F, Kerkhoff A, Greil R, von Tresckow B, Eichenauer DA, Bürkle C, Borchmann S, Fuchs M, Diehl V, Engert A, Borchmann P. Bleomycin in older early-stage favorable Hodgkin lymphoma patients: analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD10 and HD13 trials. *Blood*. 2016 May 5;127(18):2189-92.
- 151 Gordon LI, Hong F, Fisher RI, Bartlett NL, Connors JM, Gascoyne RD, Wagner H, Stiff PJ, Cheson BD, Gospodarowicz M, Advani R, Kahl BS, Friedberg JW, Blum KA, Habermann TM, Tuscano JM, Hoppe RT, Horning SJ. Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *J Clin Oncol*. 2013 Feb 20;31(6):684-91.
- 152 Salvi F, Luminari S, Tucci A, Massidda S, Liberati AM, Stelitano C, Zanni M, Re A, Centurioni R, Freilone R, Musuraca G, Nassi L, Patti C, Arcari A, Tani M, Pulsoni A, Pavone V, Volpetti S, Peli A, Evangelista A, Spina M, Ladetto M, Merli F. Bleomycin, vinblastine and dacarbazine combined with nonpegylated liposomal doxorubicin (MBVD) in elderly (≥ 70 years) or cardiopathic patients with Hodgkin lymphoma: a phase-II study from Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Leuk Lymphoma*. 2019 Dec;60(12):2890-2898.
- 153 Determina AIFA del 31 ottobre 2024. Accessibile al sito: https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2024-11-14&atto.codiceRedazionale=24A05996&elenco30giorni=false
- 154 Zallio F, Tamiazzo S, Monagheddu C, Merli F, Ilariucci F, Stelitano C, Liberati AM, Mannina D, Vitolo U, Angelucci E, Rota Scalabrini D, Vallisa D, Bellei M, Bari A, Ciccone G, Salvi F, Levis A. Reduced intensity VEPEMB regimen compared with standard ABVD in elderly Hodgkin lymphoma patients: results from a randomized trial on behalf of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Br J Haematol*. 2016 Mar;172(6):879-88.
- 155 Böll B, Bredenfeld H, Görgen H, Halbsguth T, Eich HT, Soekler M, Markova J, Keller U, Graeven U, Kremers S, Geissler M, Trenn G, Fuchs M, von Tresckow B, Eichenauer DA, Borchmann P, Engert A. PVAG (Phase 2 study of PVAG (prednisone, vinblastine, doxorubicin, gemcitabine) in elderly patients with early unfavorable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2011 Dec 8;118(24):6292-8.
- 156 Straus DJ, Długosz-Danecka M, Connors JM, Alekseev S, Illés Á, Picardi M, Lech-Maranda E, Feldman T, Smolewski P, Savage KJ, Bartlett NL, Walewski J, Ramchandren R, Zinzani PL, Hutchings M, Munoz J, Lee HJ, Kim WS, Advani R, Ansell SM, Younes A, Gallamini A, Liu R, Little M, Fenton K, Fanale M, Radford J. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHELON-1): 5-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2021 Jun;8(6):e410-e421.

-
- ¹⁵⁷ Evens AM, Advani RH, Helenowski IB, Fanale M, Smith SM, Jovanovic BD, Bociek GR, Klein AK, Winter JN, Gordon LI, Hamlin PA. 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.
- ¹⁵⁸ Allegato alla determina AIFA nella G.U. 20/01/2025 n. 15. Accessibile al sito: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2705204/Allegato-1_brentuximab.pdf
- ¹⁵⁹ Puig N, Pintilie M, Seshadri T, al-Farsi K, Franke N, Keating A, Kuruvilla J, Crump M. High-dose chemotherapy and auto-SCT in elderly patients with Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2011 Oct;46(10):1339-44.
- ¹⁶⁰ Böll B, Goergen H, Arndt N, Meissner J, Krause SW, Schnell R, von Tresckow B, Eichenauer DA, Sasse S, Fuchs M, Behringer K, Klimm BC, Naumann R, Diehl V, Engert A, Borchmann P. Relapsed hodgkin lymphoma in older patients: a comprehensive analysis from the German hodgkin study group. *J Clin Oncol*. 2013 Dec 10;31(35):4431-7.
- ¹⁶¹ Stephen M Kimani 1, Matthew S Painschab 1, Marie-Josèphe Horner 2, Mazvita Muchengeti 3, Yuri Fedoriw 1, Meredith S Shiels 2, Satish Gopal. Epidemiology of haematological malignancies in people living with HIV. *Lancet HIV*. 2020 Sep;7(9):e641-e651.
- ¹⁶² Horner MJ, Shiels MS, Pfeiffer RM, Engels EA. Deaths Attributable to Cancer in the US Human Immunodeficiency Virus Population During 2001-2015. *Clin Infect Dis*. 2021 May 4;72(9):e224-e231.
- ¹⁶³ Hernández-Ramírez RU , Shiels MS , Dubrow R , Engels EA. Cancer risk in HIV-infected people in the USA from 1996 to 2012: a population-based, registry-linkage study. *Lancet HIV*. 2017 Nov;4(11):e495-e504.
- ¹⁶⁴ Navarro JT , Moltó J, Tapia G, Ribera JM. Hodgkin Lymphoma in People Living with HIV. *Cancers (Basel)*. 2021 Aug 29;13(17):4366.
- ¹⁶⁵ Montoto S, Shaw K, Okosun J, et al. HIV status does not influence outcome in patients with classical Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy using doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine in the highly active antiretroviral therapy era. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4111-6
- ¹⁶⁶ Xicoy B., Ribera J.-M., Miralles P., Berenguer J., Rubio R., Mahillo B., Valencia M.-E., Abella E., López-Guillermo A., Sureda A., et al. Results of Treatment with Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine and Dacarbazine and Highly Active Antiretroviral Therapy in Advanced Stage, Human Immunodeficiency Virus-Related Hodgkin's Lymphoma. *Haematologica*. 2007;92:191–198.
- ¹⁶⁷ Sorigué M., García O., Tapia G., Baptista M.-J., Moreno M., Mate J.-L., Sancho J.M., Feliu E., Ribera J.-M., Navarro J.-T. HIV-Infection Has No Prognostic Impact on Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma. *AIDS*. 2017;31:1445–1449.
- ¹⁶⁸ Hübel K, Bower M, Aurer I, Bastos-Oreiro M, Besson C, Brunnberg U, Cattaneo C, Collins S, Cwynarski K, Pria AD, Hentrich M, Hoffmann C, Kersten MJ, Montoto S, Navarro JT, Oksenhendler E, Re A, Ribera JM, Schommers P, von Tresckow B, Buske C, Dreyling M, Davies A; EHA and ESMO Guidelines Committees. Human immunodeficiency virus-associated Lymphomas: EHA-ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Hemasphere*. 2024 Sep 3;8(9):e150.
- ¹⁶⁹ Hentrich M., Hoffmann C., Mosthaf F., Müller M., Siehl J., Wyen C., Hensel M., German Study Group of Physicians in Private Practice Treating HIV-Infected Patients (DAGNÄ) German AIDS Society (DAIG) Therapy of HIV-Associated Lymphoma-Recommendations of the Oncology Working Group of the German Study Group of Physicians in Private Practice Treating HIV-Infected Patients (DAGNÄ), in Cooperation with the German AIDS Society (DAIG) *Ann. Hematol*. 2014;93:913–921.
- ¹⁷⁰ Rubinstein PG, Moore PC, Bimali M, Lee JY, Rudek MA, Chadburn A, Ratner L, Henry DH, Cesarman E, DeMarco CE, Costagliola D, Taoufik Y, Ramos JC, Sharon E, Reid EG, Ambinder RF, Mitsuyasu R, Mounier N, Besson C, Noy A; AIDS Malignancy Consortium; Lymphoma Study Association. Brentuximab vedotin with AVD for stage II-IV HIV-related Hodgkin lymphoma (AMC 085): phase 2 results from an open-label, single arm, multicentre phase 1/2 trial. *Lancet Haematol*. 2023 Aug;10(8):e624-e632.
- ¹⁷¹ Louarn N, Galicier L, Bertinchamp R, Lussato D, Montravers F, Oksenhendler E, Merlet M, Gerard L, and Vercellino L. First Extensive Analysis of 18F-Labeled Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography–Computed Tomography in a Large Cohort of Patients With HIV-Associated Hodgkin Lymphoma: Baseline Total Metabolic Tumor Volume Affects Prognosis. *JCO*, 40 (12) 2022: 1346-1355.

-
- 172 Danilov AV, Li H, Press OW, Shapira I, Swinnen LJ, Noy A. Feasibility of interim positron emission tomography (PET)-adapted therapy in HIV-positive patients with advanced Hodgkin Lymphoma (HL): a sub-analysis of SWOG S0816 phase 2 trial Leuk Lymphoma. 2017 February ; 58(2): 461–465.
- 173 Rubinstein, P.G.; Moore, P.C.; Rudek, M.A.; Henry, D.H.; Ramos, J.C.; Ratner, L.; Reid, E.; Sharon, E.; Noy, A.; AIDS Malignancy Consortium (AMC). Brentuximab Vedotin with AVD Shows Safety, in the Absence of Strong CYP3A4 Inhibitors, in Newly Diagnosed HIV-Associated Hodgkin Lymphoma. *AIDS* 2018, 32, 605–611
- 174 Chang, E.; Rivero, G.; Patel, N.R.; Chiao, E.Y.; Lai, S.; Bajaj, K.; Mbue, J.E.; Yellapragada, S.V. HIV-Related Refractory Hodgkin Lymphoma: A Case Report of Complete Response to Nivolumab. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2018, 18, e143–e146.
- 175 Re, A.; Michieli, M.; Casari, S.; Allione, B.; Cattaneo, C.; Rupolo, M.; Spina, M.; Manuele, R.; Vaccher, E.; Mazzucato, M.; et al. High-Dose Therapy and Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation as Salvage Treatment for AIDS-Related Lymphoma: Long-Term Results of the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors (GICAT) Study with Analysis of Prognostic Factors. *Blood* 2009, 114, 1306–1313.
- 176 Pentheroudakis G, Pavlidis N. Cancer and pregnancy: poena magna, not anymore. *Eur J Cancer.* 2006;42:126-140.
- 177 Lishner M, Avivi I, Apperley JF, et al. Hematologic malignancies in pregnancy: management guidelines from an international consensus meeting. *J Clin Oncol.* 2016;34:501-508.
- 178 Bachanova V, Connors JM. Hodgkin lymphoma in pregnancy. *Curr Hematol Malig Rep* 2013; 8 (3): 211-217.
- 179 Abadi U, Koren G, Lishner M. Leukemia and lymphoma in pregnancy. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2011;25:277-291.
- 180 Cohen-Kerem R, Railton C, Oren D, Lishner M, Koren G. Pregnancy outcome following non-obstetric surgical intervention. *Am J Surg.* 2005; 190:467-473.
- 181 Maggen C, van Gerwen M, Van Calsteren K, Vandenbroucke T, Amant F. Management of cancer during pregnancy and current evidence of obstetric, neonatal and pediatric outcome: a review article. *Int J Gynecol Cancer.* 2019 Jan 18;ijgc-2018-000061. doi: 10.1136/ijgc-2018-000061.
- 182 Streffer C, Shore R, Konermann G, et al. Biological effects after prenatal irradiation (embryo and fetus). A report of the International Commission on Radiological Protection. *Ann ICRP* 2003; 33:5–206.
- 183 Dunleavy K, McLintock C. How I treat lymphoma in pregnancy. *Blood.* 2020 Nov 5;136(19):2118-2124. doi: 10.1182/blood.2019000961.
- 184 American College of Radiology. ACR Manual on Contrast Media. https://www.acr.org/-/media/acr/files/clinical-resources/contrast_media.pdf Accessed January 23, 2022.
- 185 Wang D, Huo Y, Chen S, Wang H, Ding Y, Zhu X, et al. Wholebody MRI versus (18)F-FDG PET/CT for pretherapeutic assessment and staging of lymphoma: a meta-analysis. *OncoTargets Ther.* 2018; 11:3597-608. doi: 10.2147/ott.S148189.
- 186 McCarten KM, Nadel HR, Shulkin BL, Cho SY. Imaging for diagnosis, staging and response assessment of Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr Radiol.* 2019;49(11):1545-64. doi: 10.1007/s00247-019-04529-8.
- 187 Albano D, Bruno A, Patti C, Micci G, Midiri M, Tarella C, et al. Whole-body magnetic resonance imaging (WB-MRI) in lymphoma: State of the art. *Hematol Oncol.* 2020;38(1):12-21. doi: 10.1002/hon.2676.
- 188 Pereg D, Koren G, Lishner M. The treatment of Hodgkin's lymphoma in pregnancy. *Haematologica* 2007; 92 (9): 1230-1237
- 189 Gurevich-Shapiro A, Avivi I. Current treatment of lymphoma in pregnancy. *Expert Rev Hematol.* 2019 Jun;12(6):449-459. doi: 10.1080/17474086.2019.1615878.
- 190 Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during pregnancy. *Lancet Oncol* 2004; 5 (5): 283-291.
- 191 Evens AM, Advani R, Press OW, et al. Lymphoma occurring during pregnancy: antenatal therapy, complications, and maternal survival in a multicenter analysis. *J Clin Oncol* 2013; 31:4132-4139. doi: 10.1200/JCO.2013.49.8220.
- 192 Pinnix CC, Osborne EM, Chihara D, et al. Maternal and Fetal Outcomes After Therapy for Hodgkin or Non-Hodgkin Lymphoma Diagnosed During Pregnancy. *JAMA Oncol.* 2016 Aug 1;2(8):1065-9. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1396.

-
- ¹⁹³ Avilés A, Neri N, Nambo MJ. Hematological malignancies and pregnancy: treat or no treat during first trimester. *Int J Cancer*. 2012 Dec 1;131(11):2678-83. doi: 10.1002/ijc.27560.
- ¹⁹⁴ Odelia A, Erel J, Chava P, et al. Continuing dilemmas in the management of lymphoma during pregnancy: review of a 10-point case-based questionnaire. *Int J Clin Oncol*. 2017 Feb; 22:190-199.
- ¹⁹⁵ Eyre TA, Lau I-J, Mackillop L, Collins GP. Management and controversies of classical Hodgkin lymphoma in pregnancy. *Br J Haematol*. 2015;169(5):613–30.
- ¹⁹⁶ Pinnix CC, Andraos TY, Milgrom S, Fanale MA. The Management of Lymphoma in the Setting of Pregnancy. *Curr Hematol Malig Rep*. 2017 Jun;12(3):251-256. doi: 10.1007/s11899-017-0386-x.
- ¹⁹⁷ Luttwak E, Gurevich-Shapiro A, Azem F et al. Novel agents for the treatment of lymphomas during pregnancy: A comprehensive literature review. *Blood Rev*. 2021 Sep; 49:100831. doi: 10.1016/j.blre.2021.100831.
- ¹⁹⁸ Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, et al: Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: An observational study. *Lancet Oncol* 13:256-264, 2012
- ¹⁹⁸ Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, et al: Cancer during pregnancy: An analysis of 215 patients
- ¹⁹⁹ Gziri MM, Debie`ve F, De Catte L, et al: Chemotherapy during pregnancy: Effect of anthracyclines on fetal and maternal cardiac function. *Acta Obstet Gynecol Scand* 91:1465-1468, 2012
- ²⁰⁰ Avile's A, Neri N, Nambo MJ: Long-term evaluation of cardiac function in children who received anthracyclines during pregnancy. *Ann Oncol* 17:286-288, 2006
- ²⁰¹ Germann N, Goffinet F, Goldwasser F: Anthracyclines during pregnancy: Embryo-fetal outcome in 160 patients. *Ann Oncol* 15:146-150, 2004
- ²⁰² Weisz B, Meirow D, Schiff E, Lishner M. Impact and treatment of cancer during pregnancy. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2004; 4: 889-902.
- ²⁰³ Cardonick E, Usmani A, Ghaffar S. Perinatal outcomes of a pregnancy complicated by cancer, including neonatal follow-up after in utero exposure to chemotherapy: results of an international registry. *Am J Clin Oncol*. 2010; 33:221-228.
- ²⁰⁴ van Hasselt JG, van Calsteren K, Heyns L, et al. Optimizing anticancer drug treatment in pregnant cancer patients: pharmacokinetic analysis of gestation-induced changes for doxorubicin, epirubicin, docetaxel and paclitaxel. *Ann Oncol*. 2014;25:2059-2065.
- ²⁰⁵ Odelia A, Erel J, Chava P, et al. Continuing dilemmas in the management of lymphoma during pregnancy: review of a 10-point case-based questionnaire. *Int J Clin Oncol*. 2017 Feb;22:190-199.
- ²⁰⁶ Moshe Y, Bentur OS, Lishner M, Avivi I. The management of Hodgkin lymphomas in pregnancies. *Eur J Haematol* 2017; 99: 385-391.
- ²⁰⁷ Sorosky JI, Sood AK, Buekers TE. The use of chemotherapeutic agents during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1997;24:591-599.
- ²⁰⁸ Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, et al: Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: An observational study. *Lancet Oncol* 13:256-264, 2012
- ²⁰⁹ Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, et al: Cancer during pregnancy: An analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *J Clin Oncol* 28:683-689, 2010
- ²¹⁰ Loibl S, Han SN, von Minckwitz G, et al: Treatment of breast cancer during pregnancy: An observational study. *Lancet Oncol* 13:887-896, 2012.
- ²¹¹ Streffer C, Shore R, Konermann G, et al: Biological effects after prenatal irradiation (embryo and fetus). A report of the International Commission on Radiological Protection. *Ann ICRP* 33:5-206, 2003.
- ²¹² International Commission on Radiological Protection: Pregnancy and medical radiation. *Ann ICRP* 30: iii-viii, 1-43, 2000.
- ²¹³ National Research Council Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR VII Phase 2. Washington, DC, National Academies Press, 2006.

-
- ²¹⁴ Mazonakis M, Varveris H, Fasoulaki M, Damilakis J. Radiotherapy of Hodgkin's disease in early pregnancy: embryo dose measurements. *Radiother Oncol*. 2003;66(3): 333-339.
- ²¹⁵ Brent RL. The effect of embryonic and fetal exposure to x-ray, microwaves, and ultrasound: counseling the pregnant and nonpregnant patient about these risks. *Semin Oncol*. 1989;16:347-368.
- ²¹⁶ Maggen C, Dierickx D, Lugtenburg P, et al. Obstetric and maternal outcomes in patients diagnosed with Hodgkin lymphoma during pregnancy: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Haematol*. 2019 Nov;6(11):e551-e561. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30195-4.
- ²¹⁷ Evens AM, Brandt JS, Peer CJ, et al. Checkpoint inhibitor immunotherapy during pregnancy for relapsed-refractory Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol*. 2022; 97(6): 833-838. doi: 10.1002/ajh.26527.
- ²¹⁸ El-Galaly TC, Mylam KJ, Bogsted M, et al: Role of routine imaging in detecting recurrent lymphoma: A review of 258 patients with relapsed aggressive non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol* 89:575–580, 2014
- ²¹⁹ Jakobsen, L. H., M. Hutchings, P. de Nully Brown, J. Linderorth, K. J. Mylam, D. Molin, H. E. Johnsen, M. Bogsted, M. Jerkeman, and T. C. El-Galaly. 2016. 'No survival benefit associated with routine surveillance imaging for Hodgkin lymphoma in first remission: a Danish-Swedish population-based observational study', *Br J Haematol*, 173: 236-44.
- ²²⁰ Guadagnolo, Beverly A., Rinaa S. Punglia, Karen M. Kuntz, Peter M. Mauch, and Andrea K. Ng. 2006. 'Cost-Effectiveness Analysis of Computerized Tomography in the Routine Follow-Up of Patients After Primary Treatment for Hodgkin's Disease', *Journal of Clinical Oncology*, 24: 4116-22.
- ²²¹ El-Galaly TC, Mylam KJ, Brown P, et al: Positron emission tomography/computed tomography surveillance in patients with Hodgkin lymphoma in first remission has a low positive predictive value and high costs. *Haematologica* 97:931–936, 2012
- ²²² Schaapveld, M., B. M. Aleman, A. M. van Eggermond, C. P. Janus, A. D. Krol, R. W. van der Maazen, J. Roesink, J. M. Raemaekers, J. P. de Boer, J. M. Zijlstra, G. W. van Imhoff, E. J. Petersen, P. M. Poortmans, M. Beijert, M. L. Lybeert, I. Mulder, O. Visser, M. W. Louwman, I. M. Krul, P. J. Lugtenburg, and F. E. van Leeuwen. 2015. 'Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin's Lymphoma', *N Engl J Med*, 373: 2499-511.
- ²²³ Aleman, B. M., J. M. Raemaekers, U. Tirelli, R. Bortolus, M. B. van 't Veer, M. L. Lybeert, J. J. Keuning, P. Carde, T. Girinsky, R. W. van der Maazen, R. Tomsic, M. Vovk, A. van Hoof, G. Demeestere, P. J. Lugtenburg, J. Thomas, W. Schroyens, K. De Boeck, J. W. Baars, J. C. Kluin-Nelemans, C. Carrie, M. Aoudjhane, D. Bron, H. Eghbali, W. G. Smit, J. H. Meerwaldt, A. Hagenbeek, A. Pinna, and M. Henry-Amar. 2003. 'Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma', *N Engl J Med*, 348: 2396-406.
- ²²⁴ Almagro-Casado, E., A. Sanchez, B. Cantos, C. Salas, D. Perez-Callejo, and M. Provencio. 2016. 'Lung cancer and other second neoplasms after treatment of Hodgkin lymphoma', *Clinical & Translational Oncology: Official Publication of the Federation of Spanish Oncology Societies & of the National Cancer Institute of Mexico*, 18: 99-106.
- ²²⁵ Morton, L. M., G. M. Dores, R. E. Curtis, C. F. Lynch, M. Stovall, P. Hall, E. S. Gilbert, D. C. Hodgson, H. H. Storm, T. B. Johannesen, S. A. Smith, R. E. Weathers, M. Andersson, S. D. Fossa, M. Hauptmann, E. J. Holowaty, H. Joensuu, M. Kaijser, R. A. Kleiner, F. Langmark, E. Pukkala, L. Vaalavirta, A. W. van den Belt-Dusebout, J. F. Fraumeni, Jr., L. B. Travis, B. M. Aleman, and F. E. van Leeuwen. 2013. 'Stomach cancer risk after treatment for Hodgkin lymphoma', *Journal of Clinical Oncology*, 31: 3369-77.
- ²²⁶ Ng, A. K., M. V. Bernardo, E. Weller, K. Backstrand, B. Silver, K. C. Marcus, N. J. Tarbell, M. A. Stevenson, J. W. Friedberg, and P. M. Mauch. 2002. 'Second malignancy after Hodgkin disease treated with radiation therapy with or without chemotherapy: long-term risks and risk factors', *Blood*, 100: 1989-96.
- ²²⁷ Franklin, J., D. A. Eichenauer, I. Becker, I. Monsef, and A. Engert. 2017. 'Optimisation of chemotherapy and radiotherapy for untreated Hodgkin lymphoma patients with respect to second malignant neoplasms, overall and progression-free survival: individual participant data analysis', *Cochrane Database Syst Rev*, 9: Cd008814.
- ²²⁸ Pinnix CC, Gunther JR, Fang P, Bankston ME, Milgrom SA, Boyce D, Lee HJ, Nair R, Steiner R, Strati P, Ahmed S, Iyer SP, Westin J, Parmar S, Rodriguez MA, Nastoupil L, Neelapu S, Flowers C, Dabaja BS. Assessment of Radiation Doses Delivered to Organs at Risk Among Patients With Early-Stage Favorable Hodgkin Lymphoma Treated With Contemporary Radiation Therapy. *JAMA Netw Open*. 2020 Sep 1;3(9):e2013935.

-
- ²²⁹ Sud, A., H. Thomsen, K. Sundquist, R. S. Houlston, and K. Hemminki. 2017. 'Risk of Second Cancer in Hodgkin Lymphoma Survivors and Influence of Family History', *Journal of Clinical Oncology*, 35: 1584-90.
- ²³⁰ Mauch, P. M., L. A. Kalish, K. C. Marcus, L. N. Shulman, E. Krill, N. J. Tarbell, B. Silver, H. Weinstein, S. Come, G. P. Canellos, and C. N. Coleman. 1995. 'Long-term survival in Hodgkin's disease relative impact of mortality, second tumors, infection, and cardiovascular disease', *The cancer journal from Scientific American*, 1: 33-42
- ²³¹ Josting, A., S. Wiedenmann, J. Franklin, M. May, M. Sieber, J. Wolf, A. Engert, and V. Diehl. 2003. 'Secondary myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients treated for Hodgkin's disease: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group', *J Clin Oncol*, 21: 3440-6.
- ²³² Schonfeld, S. J., E. S. Gilbert, G. M. Dores, C. F. Lynch, D. C. Hodgson, P. Hall, H. Storm, A. Andersen, E. Pukkala, E. Holowaty, M. Kaijser, M. Andersson, H. Joensuu, S. D. Fossa, J. M. Allan, and L. B. Travis. 2006. 'Acute myeloid leukemia following Hodgkin lymphoma: a population-based study of 35,511 patients', *J Natl Cancer Inst*, 98: 215-8.
- ²³³ Franklin, J., A. Pluetschow, M. Paus, L. Specht, A. P. Anselmo, A. Aviles, G. Biti, T. Bogatyreva, G. Bonadonna, C. Brillant, E. Cavalieri, V. Diehl, H. Eghbali, C. Ferme, M. Henry-Amar, R. Hoppe, S. Howard, R. Meyer, D. Niedzwiecki, S. Pavlovsky, J. Radford, J. Raemaekers, D. Ryder, P. Schiller, S. Shakhtarina, P. Valagussa, J. Wilimas, and J. Yahalom. 2006. 'Second malignancy risk associated with treatment of Hodgkin's lymphoma: meta-analysis of the randomised trials', *Annals of Oncology*, 17: 1749-60.
- ²³⁴ van Leeuwen, F. E., W. J. Klokman, A. Hagenbeek, R. Noyon, A. W. van den Belt-Dusebout, E. H. van Kerkhoff, P. van Heerde, and R. Somers. 1994. 'Second cancer risk following Hodgkin's disease: a 20-year follow-up study', *J Clin Oncol*, 12: 312-25.
- ²³⁵ Henry-Amar, M., and F. Joly. 1996. 'Late complications after Hodgkin's disease', *Annals of Oncology*, 7 Suppl 4: 115-26.
- ²³⁶ Swerdlow, A. J., J. A. Barber, G. V. Hudson, D. Cunningham, R. K. Gupta, B. W. Hancock, A. Horwich, T. A. Lister, and D. C. Linch. 2000. 'Risk of second malignancy after Hodgkin's disease in a collaborative British cohort: the relation to age at treatment', *J Clin Oncol*, 18: 498-509.
- ²³⁷ Travis, L. B., M. Gospodarowicz, R. E. Curtis, E. A. Clarke, M. Andersson, B. Glimelius, T. Joensuu, C. F. Lynch, F. E. van Leeuwen, E. Holowaty, H. Storm, I. Glimelius, E. Pukkala, M. Stovall, J. F. Fraumeni, Jr., J. D. Boice, Jr., and E. Gilbert. 2002. 'Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease', *J Natl Cancer Inst*, 94: 182-92.
- ²³⁸ Behringer, K., A. Josting, P. Schiller, H. T. Eich, H. Bredenfeld, V. Diehl, and A. Engert. 2004. 'Solid tumors in patients treated for Hodgkin's disease: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group', *Annals of Oncology*, 15: 1079-85.
- ²³⁹ Broadbent R, Crosbie P, Armitage CJ, Taylor B, Tenant S, Mercer J, Radford J, Linton K. Pilot study of lung cancer screening for survivors of Hodgkin lymphoma. *Haematologica*. 2023 Nov 16.
- ²⁴⁰ Dores, G. M., C. Metayer, R. E. Curtis, C. F. Lynch, E. A. Clarke, B. Glimelius, H. Storm, E. Pukkala, F. E. van Leeuwen, E. J. Holowaty, M. Andersson, T. Wiklund, T. Joensuu, M. B. van't Veer, M. Stovall, M. Gospodarowicz, and L. B. Travis. 2002. 'Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years', *J Clin Oncol*, 20: 3484-94.
- ²⁴¹ Hodgson, D. C., E. S. Koh, T. H. Tran, M. Heydarian, R. Tsang, M. Pintilie, T. Xu, L. Huang, R. K. Sachs, and D. J. Brenner. 2007. 'Individualized estimates of second cancer risks after contemporary radiation therapy for Hodgkin lymphoma', *Cancer*, 110: 2576-86.
- ²⁴² Henderson, T. O., A. Amsterdam, S. Bhatia, M. M. Hudson, A. T. Meadows, J. P. Neglia, L. R. Diller, L. S. Constine, R. A. Smith, M. C. Mahoney, E. A. Morris, L. L. Montgomery, W. Landier, S. M. Smith, L. L. Robison, and K. C. Oeffinger. 2010. 'Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer', *Annals of internal medicine*, 152: 444-55; W144-54.
- ²⁴³ Hancock, S. L., M. A. Tucker, and R. T. Hoppe. 1993a. 'Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease', *Journal of the National Cancer Institute*, 85: 25-31.
- ²⁴⁴ Ibrahim, Ezzeldin M., Khaled M. Abouelkhair, Ghieth A. Kazkaz, Osama A. Elmasri, and Meteb Al-Foheidi. 2012. 'Risk of second breast cancer in female Hodgkin's lymphoma survivors: a meta-analysis', *BMC Cancer*, 12: 197.

-
- ²⁴⁵ van Leeuwen, F. E., W. J. Klokman, M. Stovall, E. C. Dahler, M. B. van't Veer, E. M. Noordijk, M. A. Crommelin, B. M. Aleman, A. Broeks, M. Gospodarowicz, L. B. Travis, and N. S. Russell. 2003. 'Roles of radiation dose, chemotherapy, and hormonal factors in breast cancer following Hodgkin's disease', *J Natl Cancer Inst*, 95: 971-80.
- ²⁴⁶ Moskowitz, Chaya S., Joanne F. Chou, et al. 'Breast cancer after chest radiation therapy for childhood cancer', *J Clin Oncol*, 2014;32: 2217-23.
- ²⁴⁷ Howell, S. J., C. Searle, V. Goode, T. Gardener, K. Linton, R. A. Cowan, M. A. Harris, P. Hopwood, R. Swindell, A. Norman, J. Kennedy, A. Howell, A. M. Wardley, and J. A. Radford. 2009. 'The UK national breast cancer screening programme for survivors of Hodgkin lymphoma detects breast cancer at an early stage', *British journal of cancer*, 101: 582-8.
- ²⁴⁸ Saslow, D., C. Boetes, W. Burke, S. Harms, M. O. Leach, C. D. Lehman, E. Morris, E. Pisano, M. Schnall, S. Sener, R. A. Smith, E. Warner, M. Yaffe, K. S. Andrews, and C. A. Russell. 2007. 'American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography', *CA: a cancer journal for clinicians*, 57: 75-89.
- ²⁴⁹ Ng, A. K., J. E. Garber, L. R. Diller, R. L. Birdwell, Y. Feng, D. S. Neuberg, B. Silver, D. C. Fisher, K. J. Marcus, and P. M. Mauch. 2013. 'Prospective study of the efficacy of breast magnetic resonance imaging and mammographic screening in survivors of Hodgkin lymphoma', *Journal of Clinical Oncology*, 31: 2282-8.
- ²⁵⁰ De Bruin, M. L., J. Sparidans, M. B. van't Veer, et al. 'Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: lower risk after smaller radiation volumes', *J Clin Oncol*, 2009;27: 4239-46.
- ²⁵¹ Geurts YM, Shakir R, Ntents G, Roberti S, Aznar MC, John KM, Ramroth J, Janus CPM, Krol ADG, Roesink JM, van der Maazen RWM, Zijlstra JM, Darby SC, Aleman BMP, van Leeuwen FE, Cutter DJ, Schaapveld M. Association of Radiation and Procarbazine Dose With Risk of Colorectal Cancer Among Survivors of Hodgkin Lymphoma
JAMA Oncol. 2023 Apr 1;9(4):481-489.
- ²⁵² Youn, P., H. Li, M. T. Milano, M. Stovall, L. S. Constine, and L. B. Travis. 2013. 'Long-term survival among Hodgkin's lymphoma patients with gastrointestinal cancer: a population-based study', *Annals of Oncology*, 24: 202-8.
- ²⁵³ NCCN Survivorship guidelines 1.2024. Accessibili a: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/survivorship.pdf
- ²⁵⁴ van Leeuwen, F. E., and A. K. Ng. 2016. 'Long-term risk of second malignancy and cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment', *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2016: 323-30.
- ²⁵⁵ Aleman, B. M., J. M. Raemaekers, R. Tomisic et al. 'Involved-field radiotherapy for patients in partial remission after chemotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma', *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2007: 67: 19-30.
- ²⁵⁶ Andersson, A., U. Naslund, B. Tavelin, G. Enblad, A. Gustavsson, and B. Malmer. 2009. 'Long-term risk of cardiovascular disease in Hodgkin lymphoma survivors--retrospective cohort analyses and a concept for prospective intervention', *Int J Cancer*, 124: 1914-7.
- ²⁵⁷ Adams, M. J., S. R. Lipsitz, S. D. Colan, N. J. Tarbell, S. T. Treves, L. Diller, N. Greenbaum, P. Mauch, and S. E. Lipshultz. 2004. 'Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy', *J Clin Oncol*, 22: 3139-48.
- ²⁵⁸ Aviles, A., N. Neri, J. M. Nambo, J. Huerta-Guzman, A. Talavera, and S. Cleto. 2005. 'Late cardiac toxicity secondary to treatment in Hodgkin's disease. A study comparing doxorubicin, epirubicin and mitoxantrone in combined therapy', *Leuk Lymphoma*, 46: 1023-8.
- ²⁵⁹ Heidenreich, P. A., S. L. Hancock, R. H. Vagelos, B. K. Lee, and I. Schnittger. 2005. 'Diastolic dysfunction after mediastinal irradiation', *American heart journal*, 150: 977-82.
- ²⁶⁰ Hull, M. C., C. G. Morris, C. J. Pepine, and N. P. Mendenhall. 2003. 'Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of hodgkin lymphoma treated with radiation therapy', *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 290: 2831-7.
- ²⁶¹ Myrehaug, S., M. Pintilie, R. Tsang, R. Mackenzie, M. Crump, Z. Chen, A. Sun, and D. C. Hodgson. 2008. 'Cardiac morbidity following modern treatment for Hodgkin lymphoma: supra-additive cardiotoxicity of doxorubicin and radiation therapy', *Leuk Lymphoma*, 49: 1486-93.

-
- ²⁶² Myrehaug, S., M. Pintilie, L. Yun, M. Crump, R. W. Tsang, R. M. Meyer, J. Sussman, E. Yu, and D. C. Hodgson. 2010. 'A population-based study of cardiac morbidity among Hodgkin lymphoma patients with preexisting heart disease', *Blood*, 116: 2237-40.
- ²⁶³ Galper, S. L., J. B. Yu, P. M. Mauch, J. F. Strasser, B. Silver, A. Lacasce, K. J. Marcus, M. A. Stevenson, M. H. Chen, and A. K. Ng. 2011. 'Clinically significant cardiac disease in patients with Hodgkin lymphoma treated with mediastinal irradiation', *Blood*, 117: 412-8.
- ²⁶⁴ Swerdlow, A. J., C. D. Higgins, P. Smith, et al. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study', *J Natl Cancer Inst*, 2007;99: 206-14.
- ²⁶⁵ Cutter, D. J., M. Schaapveld, S. C. Darby, M. Hauptmann, F. A. Nimwegen, A. D. G. Krol, C. P. M. Janus, F. E. Leeuwen, and B. M. P. Aleman. 2015. "Risk for valvular heart disease after treatment for hodgkin lymphoma." In *Journal of the National Cancer Institute*.
- ²⁶⁶ Mauch, P. M., L. A. Kalish, K. C. Marcus, L. N. Shulman, E. Krill, N. J. Tarbell, B. Silver, H. Weinstein, S. Come, G. P. Canellos, and C. N. Coleman. 1995. 'Long-term survival in Hodgkin's disease relative impact of mortality, second tumors, infection, and cardiovascular disease', *The cancer journal from Scientific American*, 1: 33-42.
- ²⁶⁷ Reinders, J. G., B. J. Heijmen, M. J. Olofsen-van Acht, W. L. van Putten, and P. C. Levendag. 1999. 'Ischemic heart disease after mantlefield irradiation for Hodgkin's disease in long-term follow-up', *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 51: 35-42.
- ²⁶⁸ Hancock, S. L., M. A. Tucker, and R. T. Hoppe. 1993b. 'Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease', *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 270: 1949-55.
- ²⁶⁹ van Nimwegen, F. A., G. Ntentsas, S. C. Darby, M. Schaapveld, M. Hauptmann, P. J. Lugtenburg, C. P. M. Janus, L. Daniels, F. E. van Leeuwen, D. J. Cutter, and B. M. P. Aleman. 2017. 'Risk of heart failure in survivors of Hodgkin lymphoma: effects of cardiac exposure to radiation and anthracyclines', *Blood*, 129: 2257-65.
- ²⁷⁰ Kupeli, S., T. Hazirolan, A. Varan, D. Akata, D. Alehan, M. Hayran, A. Besim, and M. Buyukpamukcu. 2009. 'Evaluation of coronary artery disease by computed tomography angiography in patients treated for childhood Hodgkin's lymphoma', *J Clin Oncol*, 28: 1025-30.
- ²⁷¹ Maraldo, M. V., F. Giusti, I. R. Vogelius, et al.. 'Cardiovascular disease after treatment for Hodgkin's lymphoma: an analysis of nine collaborative EORTC-LYSA trials', *The Lancet Haematology*, 2015;2: e492-502.
- ²⁷² Kleinkamp, G., U. Schnepfer, and R. Korfer. 1997. 'Coronary artery and aortic valve disease as a long-term sequel of mediastinal and thoracic irradiation', *The Thoracic and cardiovascular surgeon*, 45: 27-31.
- ²⁷³ King, V., L. S. Constine, D. Clark, R. G. Schwartz, A. G. Muhs, M. Henzler, A. Hutson, and P. Rubin. 1996. 'Symptomatic coronary artery disease after mantle irradiation for Hodgkin's disease', *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 36: 881-9.
- ²⁷⁴ Wethal, T., M. B. Lund, T. Edvardsen, S. D. Fossa, A. H. Pripp, H. Holte, J. Kjekshus, and A. Fossa. 2009. 'Valvular dysfunction and left ventricular changes in Hodgkin's lymphoma survivors. A longitudinal study', *British journal of cancer*, 101: 575-81.
- ²⁷⁵ Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. (2015) 131:1981–8.
- ²⁷⁶ Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, de Giacomini G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol*. (2010) 55:213–20.
- ²⁷⁷ Hancock, S. L., R. S. Cox, and I. R. McDougall. 1991. 'Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease', *N Engl J Med*, 325: 599-605.
- ²⁷⁸ Bethge, W., D. Guggenberger, M. Bamberg, L. Kanz, and C. Bokemeyer. 2000. 'Thyroid toxicity of treatment for Hodgkin's disease', *Ann Hematol*, 79: 114-8.
- ²⁷⁹ Hirsch, A., N. Vander Els, D. J. Straus, E. G. Gomez, D. Leung, C. S. Portlock, and J. Yahalom. 1996. 'Effect of ABVD chemotherapy with and without mantle or mediastinal irradiation on pulmonary function and symptoms in early-stage Hodgkin's disease', *J Clin Oncol*, 14: 1297-305.

-
- ²⁸⁰ Madabhavi, I., G. Modi, A. Patel, A. Anand, H. Panchal, and S. Parikh. 2017. 'Pulmonary toxicity following bleomycin use: A single-center experience', *Journal of Cancer Research & Therapeutics*, 13: 466-70.
- ²⁸¹ Martin, W. G., K. M. Ristow, T. M. Habermann, J. P. Colgan, T. E. Witzig, and S. M. Ansell. 2005. 'Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma', *J Clin Oncol*, 23: 7614-20.
- ²⁸² Ng, A. K., S. Li, D. Neuberg, R. Chi, D. C. Fisher, B. Silver, and P. M. Mauch. 2008. 'A prospective study of pulmonary function in Hodgkin's lymphoma patients', *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 19: 1754-8.
- ²⁸³ Sleijfer, S. 2001. 'Bleomycin-induced pneumonitis', *Chest*, 120: 617-24.
- ²⁸⁴ Kiserud, C. E., A. Fossa, H. Holte, and S. D. Fossa. 2007. 'Post-treatment parenthood in Hodgkin's lymphoma survivors', *Br J Cancer*, 96: 1442-9.
- ²⁸⁵ Kulkarni, S. S., P. S. Sastry, T. K. Saikia, P. M. Parikh, R. Gopal, and S. H. Advani. 1997. 'Gonadal function following ABVD therapy for Hodgkin's disease', *Am J Clin Oncol*, 20: 354-7.
- ²⁸⁶ Howell, S. J., and S. M. Shalet. 2001. 'Testicular function following chemotherapy', *Hum Reprod Update*, 7: 363-9.
- ²⁸⁷ Sieniawski, M., T. Reineke, A. Josting, L. Nogova, K. Behringer, T. Halbsguth, M. Fuchs, V. Diehl, and A. Engert. 2008. 'Assessment of male fertility in patients with Hodgkin's lymphoma treated in the German Hodgkin Study Group (GHSG) clinical trials', *Annals of Oncology*, 19: 1795-801.
- ²⁸⁸ Kiserud, C. E., A. Fossa, T. Bjoro, H. Holte, M. Cvancarova, and S. D. Fossa. 2009. 'Gonadal function in male patients after treatment for malignant lymphomas, with emphasis on chemotherapy', *Br J Cancer*, 100: 455-63.
- ²⁸⁹ Ash, P. 1980. 'The influence of radiation on fertility in man', *Br J Radiol*, 53: 271-8.
- ²⁹⁰ Bramswig, J. H., M. Riepenhausen, and G. Schellong. 2015. 'Parenthood in adult female survivors treated for Hodgkin's lymphoma during childhood and adolescence: a prospective, longitudinal study', *Lancet Oncol*, 16: 667-75.
- ²⁹¹ Behringer, K., K. Breuer, T. Reineke, et al.. 'Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group', *J Clin Oncol*, 2005: 23: 7555-64.
- ²⁹² Behringer, K., I. Thielen, H. Mueller, et al.. 'Fertility and gonadal function in female survivors after treatment of early unfavorable Hodgkin lymphoma (HL) within the German Hodgkin Study Group HD14 trial', *Annals of Oncology*, 2012:23: 1818-25.
- ²⁹³ Falorio, S., I. Biasoli, S. Luminari, G. et al.. 'Risk factors for impaired gonadal function in female Hodgkin lymphoma survivors: final analysis of a retrospective multicenter joint study from Italian and Brazilian Institutions', *Hematol Oncol*, 2013: 31: 72-8.
- ²⁹⁴ van der Kaaij, M. A., J. van Echten-Arends, N. Heutte, et al. 'Cryopreservation, semen use and the likelihood of fatherhood in male Hodgkin lymphoma survivors: an EORTC-GELA Lymphoma Group cohort study', *Human Reproduction*, 2014: 29: 525-33.
- ²⁹⁵ Guyatt GH, Schünemann HJ, Djulbegovic B, Akl EA. Guideline panels should not GRADE good practice statements. *J Clin Epidemiol*. 2015 May;68(5):597-600.
- ²⁹⁶ Manuale Operativo SNLG. Accessibile al sito: <https://www.iss.it/documents/20126/7949265/Manuale+Metodologico+-+marzo+2023.pdf/>