

LIMFOM HODGKIN

Definiție, incidență, epidemiologie

Limfomul Hodgkin este o boală malignă cu originea în limfocitele B reprezentând <1% din totalitatea cancerelor. Reprezintă prima neoplazie a adultului în care s-a demonstrat potențialul curativ al schemelor de polichimioterapie.

Incidența globală a limfomului Hodgkin (LH) în Uniunea Europeană este 2,3/100 000/an, cu o mortalitate de 0,4 cazuri / 100 000 / an. Adulții tineri în vârstă de 20-40 de ani sunt cel mai adesea afectați, dar se semnalează de asemenea un al doilea vârf de incidență odată cu creșterea vârstei > 55 ani; se notează o ușoară preponderență masculină.

Din punct de vedere histologic, LH clasic (LHc) care reprezintă > 95% din toate cazurile de LH trebuie diferențiat de LH nodular predominant limfocitar (LHNPL) reprezentând 5% din totalitatea cazurilor de LH.

Diagnostic

Diagnosticul histopatologic ar trebui făcut conform Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) prin examinarea biopsiei excizionale a unui ganglion limfatic sau a unui specimen chirurgical suficient de mare care să furnizeze suficient material biptic atât pentru probele proaspete congelate cât și formolizate.

Pentru diagnosticul LHc – caracteristică este prezența celulelor Hodgkin și Reed-Sternberg (HRS), în timp ce pentru diagnosticul LHNPL este necesară detecția celulelor predominant limfocitare (PL).

Imunofenotipul celulelor maligne din LHc și LHNPL diferă semnificativ. Spre deosebire de celulele HRS intens pozitive pentru CD30 și CD15, ocazional pozitive pentru CD20 și negative pentru CD45, celulele PL sunt caracterizate prin expresia CD20 și CD45, dar fără a exprima CD15 și CD30.

Stadializarea și evaluarea riscurilor

Procedurile de diagnostic sunt prezentate în tabelul 1.

Anamneza completă care evidențiază istoricul medical cu prezența simptomelor B (febră, transpirații nocturne, pierderea inexplicabilă a greutății > 10% peste 6 luni) și alte simptome legate de boală, cum ar fi oboseala, pruritul și durerea ganglionară indusă de consumul de alcool, precum și efectuarea unui examen fizic complet sunt obligatorii pentru diagnostic.

Radiografia toracică și o tomografie computerizată (CT) cu substanță de contrast pentru examinarea gâtului, toracelui și abdomenului (incluzând și pelvisul) sunt obligatorii. În plus, dacă este disponibilă, o tomografie cu emisie de pozitroni (PET-CT) a întregului corp, inițială - de referință pentru evaluare înaintea terapiei ar trebui efectuată în conformitate cu recomandările pentru stadializarea și evaluarea răspunsului în limfoame. Având în vedere sensibilitatea ridicată a PET-CT pentru afectarea măduvei osoase, biopsia măduvei osoase nu mai este indicată la pacienți supuși evaluării PET-CT [III, B] [1-3]. Cu toate acestea, biopsia măduvei osoase trebuie efectuată dacă examinarea PET-CT nu este disponibilă.

Analizele de laborator obligatorii sunt reprezentate de: hemograma completă, VSH, proteina C reactivă, fosfataza alcalină serică, enzime hepatice, lactat dehidrogenaza (LDH), nivelul albuminei serice. De asemenea, este obligatoriu screening-ul pentru infecții virale cu virusurile hepatice B și C și HIV.

Stadializarea se efectuează în conformitate cu clasificarea Ann Arbor (tabel 2.), în funcție de factorii de risc clinici definiți. După completarea stadializării, pacienții sunt încadrați într-una din cele trei categorii de risc (stadiu limitat, intermediar sau avansat). Definițiile pentru stadiile limitat, intermediar și avansat conform European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)/Lymphoma Study Association (LYSA), German Hodgkin Study Group (GHSG) și National Comprehensive Cancer Network (NCCN) sunt prezentate în tabelul 3.

Este recomandată testarea funcției cardiace și pulmonare înainte de începerea tratamentului atât pentru a identifica pacienții cu risc crescut de complicații imediate și / sau pe termen lung cât și pentru a avea o apreciere inițială utilă pentru urmărirea pacienților pe termen lung.

Deoarece chimioterapia (ChT) și radioterapia abdominală (RT) pot provoca infertilitate permanentă, pentru pacienții aflați la vârstă fertilă, se recomandă consiliere reproductivă și luarea în considerare a posibilității de preservare de spermă, colectarea ovocitelor sau crioprezervarea țesutului ovarian, înainte de începerea tratamentului.

Tabel 1.

Procedurile de diagnostic	
Diagnostic	Biopsie de ganglion limfatic (sau biopsie din alt organ cu suspiciune de afectare)
Stadializare și stratificare a riscului	Istoric medical și examen fizic Radiografie toracică CT cu substanță de contrast pentru gât, torace, abdomen (inclusiv pelvis) PET Hemogramă completă, analize biochimice, VSH Screening viral - hepatită B, C și HIV
Evaluări înainte de începerea tratamentului	ECG Ecocardiografie Teste funcționale pulmonare Consiliere reproductivă (pacienții aflați la vârstă fertilă) Test serologic de sarcină (femei la vârstă fertilă) Evaluare ORL inclusiv examinare nazolaringoscopică (la pacienții la care nu este disponibil PET la evaluare inițială)

Tabel 2. Stadializarea LH

Stadiu	Descrierea stadiului
I	Afectarea unui singur grup ganglionar sau a unei singure structuri limfatice (de ex, inel Waldeyer, timus sau splină)
II	Afectarea a două sau mai multe grupe ganglionare de aceeași parte a diafragmei
III	Afectarea regiunilor ganglionare de ambele părți ale diafragmului; adenopatii supradiafragmatice asociate cu afectarea splinei
IV	Afectarea difuză sau diseminată a unui sau mai multor organe extralimfatice, (fără criterii pentru E) asociată sau nu cu implicarea a ganglionilor limfatici; Etapa IV include orice implicare a LCR, măduvei osoase, ficatului sau plămânilor (altele decât cele prin extensie directă în cadrul stadiului IIE)
Adnotări	Criterii
A	Absența simptomelor B
B	Prezența simptomelor B
S	Afectare splenică
E	Afectare extranodală izolată sau afectare extranodală prin contiguitate de la o arie ganglionară afectată
X	Masă tumorală voluminoasă: masă mediastinală > 1/3 din diametrul toracic sau masă tumorală cu diametrul maxim >10 cm

Tabel 3.

Definiția grupurilor de risc în LH conform EORTS/LYSA, GHSG și NCCN			
	EORTC/LYSA	GHSG	NCCN
Grup terapeutic			

Stadii limitate	SC I-II fără factori de risc (supradiafragmatic)	SC I-II fără factori de risc	IA, IIA fără factori de risc
Stadii intermediare	SC I-II cu ≥ 1 factori de risc (supradiafragmatic)	SC I, SC IIA cu ≥ 1 factori de risc SC II B cu factori de risc C și/sau D, dar fără A/B	I, II cu factori de risc $\pm$ mase tumorale voluminoase
Stadii avansate	SC III-IV	SC II B cu factori de risc A și/sau B SC III/IV	III, IV
Factori de risc			
	A: masă tumorală mediastinală ^a B: Vârsta ≥ 50 ani C: VSH crescut ^b D: ≥ 4 arii ganglionare ^c	A: masă tumorală mediastinală ^a B: boală extranodală C: VSH crescut ^b D: ≥ 3 arii ganglionare ^c	A: masă tumorală voluminoasă (mediastinală ^a sau ≥ 10 cm) B: boală extranodală C: VSH crescut ^b sau semne B D: ≥ 3 arii ganglionare ^c
^a masă tumorală mediastinală - EORTC/LYSA - raport mediastin/torace $\geq 0,35$ - GHGS - masa mediastinală . 1/3 din lățimea toracelui - NCCN - mediastin/torace $\geq 0,33$ ^b VSH crescut > 50 mm/h în absența simptomelor B > 30 mm/h în prezența simptomelor B ^c arii ganglionare - EORTC/LYSA - ≥ 4 arii afectate din 5 arii supradiafragmatice - GHGS - ≥ 3 arii afectate din 11 arii pe ambele părți ale diafragmului - NCCN - ≥ 3 arii ganglionare din 17 arii conform clasificării Ann Arbor			

TRATAMENTUL LHc

Stadii limitate

Studiile clinice au demonstrat că tratamentul combinat constând în ChT de scurtă durată urmată de RT determină un control superior al bolii comparativ cu cazurile tratate numai cu RT.

Două sau trei cicluri tip ABVD (doxorubicină / bleomicină / vinblastină /dacarbazină) urmată de RT convențională fractionată reprezintă standardul de îngrijire pentru LH în stadiu limitat.

În cadrul unui studiu multicentric randomizat în care pacienților le-au fost alocate în mod aleatoriu fie două sau patru cicluri ABVD urmate RT a ariilor ganglionare afectate (IFRT) de 20 sau 30 Gy, rezultatele pentru toate grupurile de tratamentele au fost similare în ceea ce privește libertatea față de eșecul terapiei (FFTF) și rata de supraviețuire globală (OS). Astfel, abordarea cea mai puțin toxică constă în două cicluri de ABVD, urmate de RT 20 Gy limitată la ariilor afectate (IFRT), pare a fi suficientă pentru LH în stadiu limitat.

S-a observat, de asemenea, controlul comparabil al bolii într-un studiu randomizat care a comparat IFRT la doze de 20 Gy cu 36 Gy la pacienții care au obținut o remisiune completă după șase cicluri de tratament ChT cu regimul mai vechi EBVP (epirubicină / bleomicină / vinblastină / prednison).

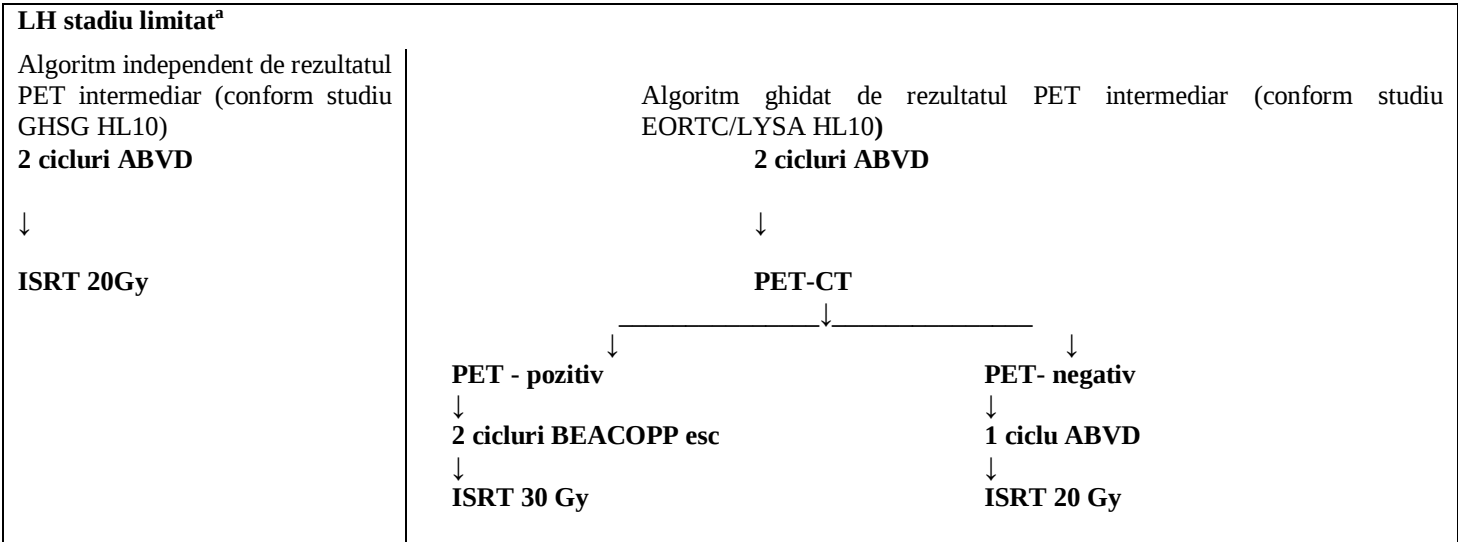
Cu toate acestea, ghidul actual de RT al International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG) recomandă ca după ChT în stadii limitate să se efectueze RT ținută asupra nodulului afectat (ISRT). Cu toate că ISRT nu a fost comparat cu IFRT într-un studiu prospectiv, există dovezi că se poate realiza un control excelent al bolii cu aceste câmpuri de RT mai mici.

Întrebarea dacă RT poate fi omisă la pacienți selectați cu răspuns metabolic complet la examinarea PET intermediară este o chestiune de dezbatere. Au fost efectuate mai multe studii randomizate cu privire la această problemă în ultimii ani. Datele disponibile demonstrează în mod consecvent un avantaj în ceea ce privește supraviețuirea fără progresia bolii (PFS) pentru pacienți tratați cu terapie combinată, în ciuda unui PET intermediar negativ (definit ca un scor Deauville ≤ 2 în studiile RAPID și H10). Astfel, **nu a putut fi încă definit un grup de pacienți care poate fi tratat în siguranță doar cu ChT**. Cu toate acestea, având în vedere că pacienții tratați doar cu ChT au în continuare un prognostic bun, această abordare poate fi oferită pacienților individuali la care riscurile tardive ale RT se consideră că depășesc beneficiul pe termen scurt al controlului îmbunătățit al bolii.

Intensificarea precoce a tratamentului pare să îmbunătățească prognosticul pacienților cu PET interimar pozitiv (definit ca un scor Deauville ≥ 3 în Studiul H10). Un amplu studiu randomizat, care a inclus pacienți în stadiul limitat și în stadiul intermediar a arătat o rată de recidivă semnificativ redusă la acei pacienți cu PET intermediar pozitiv după două cicluri de ABVD care au terminat ChT cu două cicluri de tip BEACOPP în doză escaladată (BEACOPPesc - bleomicină /etoposid / doxorubicină / ciclofosamidă / vincristina / procarbazină / prednison) în loc de unul (stadii limitate) sau două (stadii intermediare) cicluri suplimentare ABVD înainte de RT asupra nodului afectat (INRT) [10]. Cu toate acestea, studiul nu a fost conceput pentru a analiza separat pacienții cu stadiu limitat și cei cu stadiu intermediar de boală.

Conform recomandărilor ESMO, **Pacienții cu PET interimar pozitiv după două cicluri ABVD trebuie tratați cu două cicluri de BEACOPP escaladat înainte de ISRT.**

Tabel 4. Algoritm terapeutic pentru pacienții ≤ 60 ani, nou diagnosticați cu LHc stadiu limitat – conform recomandărilor ESMO (excepție fac pacienții cu LHNPL stadiul IA care sunt tratați doar cu ISRT)



La nivel european, cele mai utilizate regimuri de polichimioterapie sunt ABVD și BEACOPP escaladat.

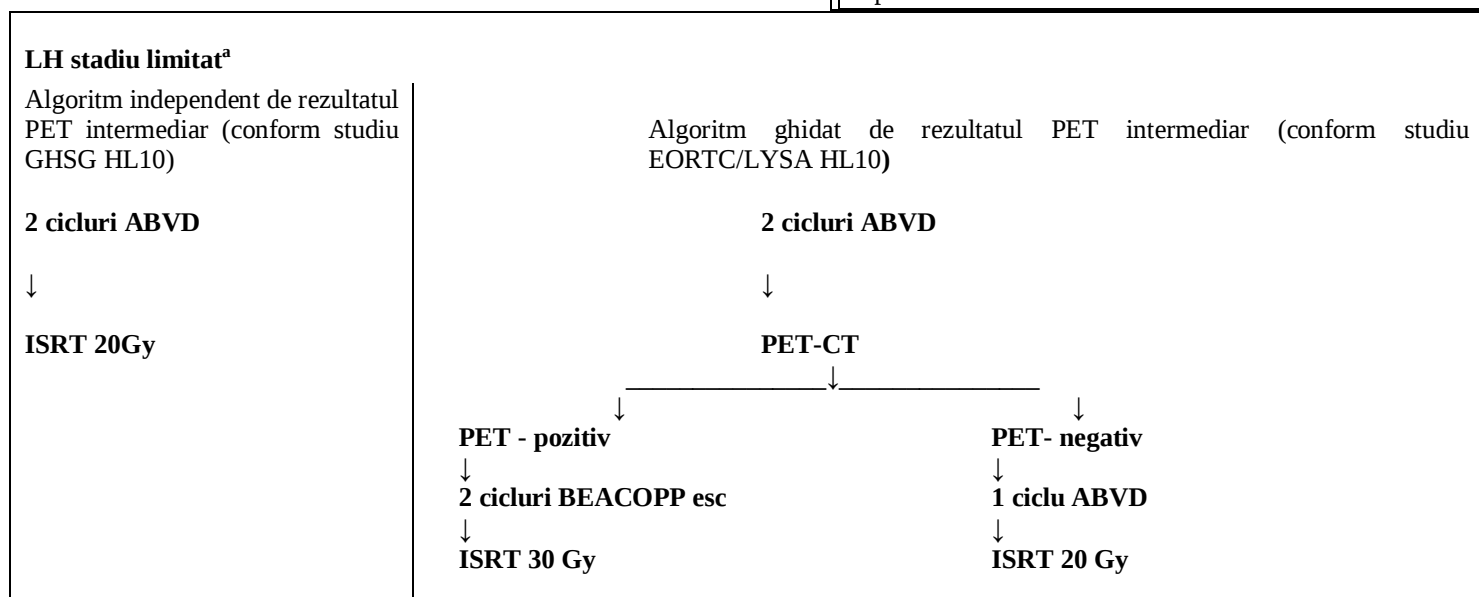
Tabel 5.

Regimul ABVD			
	Doza (mg/m ²)	Administrare	Zile
Doxorubicină	25	iv.	1 + 15
Bleomicină	10	iv.	1 + 15
Vinblastină	6	iv.	1 + 15
Dacarbazină	375	iv.	1 + 15
Repetare ziua 29			

Tabel
6.

Regimul BEACOPP escaladat			
	Doza (mg/m ²)	Administrare	Zile
Bleomicină	10	iv.	8
Etoposid	200	iv.	1 – 3
Doxorubicină	35	iv.	1
Ciclofosamidă	1250	iv.	1
Vincristină	1,4 ^a	iv.	8
Procarbazină	100	po.	1 – 7
Prednisone	40	po.	1 – 14
G-CSF		sc.	Din ziua 8
^a doza maximă absolută de vincristină - 2 mg			
Repetare ziua 22			

Algoritm terapeutic pentru pacienții nou diagnosticați cu LHc stadiu limitat – conform recomandărilor NCCN



Stadii intermediare

LH în stadiul intermediar este de obicei tratat folosind terapie combinată.

Cea mai acceptată abordare ca standard terapeutic este considerată combinația a patru cicluri ABVD urmate de RT convențională fracționată de 30Gy.

La pacienții cu vârsta ≤60 de ani care sunt eligibili pentru a un tratament mai intens, acest standard are ca alternativă un protocol constând din două cicluri BEACOPP escaladat urmate de două cicluri ABVD și RT de 30Gy. După o urmărire mediană de 43 de luni, FFTF cu acest protocol a fost superior în comparație cu administrarea a patru cicluri ABVD urmate de RT, deși nu s-a semnalat un avantaj în supraviețuirea globală.

Deși la ora actuală nu sunt disponibile rezultatele vreunui studiu randomizat care să compare modalitățile de RT, ghidul ILROG recomandă ISRT în loc de IFRT după ChT în cazurile de LH în stadii intermediare.

De asemenea, un subiect aflat în dezbatere este utilitatea RT în cazurile cu stadii intermediare cu răspuns metabolic complet la examenul PET intermediar. Un amplu studiu randomizat nu a putut demonstra non-inferioritatea ChT comparativ cu tratamentul combinat la pacienții cu PET intermediar negativ (definit ca un scor Deauville ≤ 2 în studiul H10). Cu toate acestea, având în vedere că pacienții tratați doar cu ChT au în continuare un prognostic bun, această abordare poate fi oferită pacienților individuali la care riscurile tardive ale RT se consideră că depășesc beneficiul pe termen scurt al controlului îmbunătățit al bolii. Intensificarea precoce a tratamentului pare să îmbunătățească prognosticul pacienților cu PET interimar pozitiv (definit ca un scor

Deauville ≥ 3 în Studiul H10). Un studiu randomizat, care a inclus pacienți în stadiul limitat și în stadiul intermediar a arătat o rată de recidivă semnificativ redusă la acei pacienți cu PET intermediar pozitiv după două cicluri de ABVD care au terminat ChT cu două cicluri de tip BEACOPP în doză escaladată (BEACOPPesc - bleomicină /etoposid / doxorubicină / ciclofosamidă / vincristina / procarbazină / prednison) în loc de unul (stadii limitate) sau două (stadii intermediare) cicluri suplimentare ABVD înainte de RT asupra nodului afectat (INRT). Confrom ESMO, **pacienții cu PET interimar pozitiv după două cicluri ABVD trebuie tratați cu două cicluri de BEACOPP escaladat înainte de ISRT.**

Din cauza toxicității induse de bleomicină observate la persoanele în vârstă care primesc mai mult de două cicluri de ABVD, bleomicina ar trebui să fie întreruptă după al doilea ciclu de ChT la pacienții > 60 de ani.

Tabel 7. Algoritm terapeutic pentru pacienții ≤ 60 ani, nou diagnosticați cu LHc stadiu intermediar conform recomandărilor ESMO

LH stadiu I -II nefavorabil cu tumori voluminoase	
2 cicluri ABVD	Alte regimuri recomandate
PET-CT: -Deauville 1-3 → 2 ABVD+ISRT sau → 4 AVD ±ISRT -Deauville 4 → 2ABVD sau → 2BEACOPPesc apoi PET-CT → ISRT sau → 3BEACOPPesc apoi PET-CT →1 BEACOPPesc -Deauville5 → biopsie <u>neg.</u> → 3BEACOPPesc apoi PET-CT → 1 BEACOPPesc <u>poz</u> – tratament boală refractară sau → 2 BEACOPPesc apoi PET-CT →ISRT sau → tratament boală refractară	- Stanford V x 12 săptămâni + ISRT (pacienți selectați la care se urmăresc doze cumulative reduse de doxorubicină și/sau bleomicină) - 2 cicluri BEACOPPesc + 2 cicluri ABVD + ISRT 30Gy

Tabel 8. Algoritm terapeutic pentru pacienții nou diagnosticați cu LHc stadiu I -II nefavorabil cu tumori voluminoase – conform recomandărilor NCCN (regim Stanford V: doxorubicină, vinblastină, mecloretamină*, etoposide, vincristină, bleomicină, prednison) (*mecloretamină – utilizare restrânsă în Europa)

LH stadiu I -II nefavorabil fără tumori voluminoase	
2 cicluri ABVD	Alte regimuri recomandate

PET-CT: -Deauville 1-2 → 2 ABVD+ISRT sau -Deauville 3-4 → 2ABVD (de preferat pt Deauville 3) sau → 2BEACOPPesc (de preferat pt Deauville 4/5) apoi PET-CT → ISRT 30Gy -Deauville 5 → biopsie <i>Biopsia:</i> neg. → 2BEACOPPesc apoi PET-CT → ISRT 30Gy poz – tratament boală refractară	- Stanford V x 12 săptămâni + ISRT 30 Gy - 2 cicluri BEACOPPesc + 2 cicluri ABVD + ISRT 30Gy
---	---

Stadii avansate

Stadiile avansate de LH sunt tratate de obicei doar prin ChT. RT adițională este rezervată cazurilor cu leziuni reziduale după ChT.

Pacienții ≤ 60 de ani sunt tratați fie cu regimul ABVD (6 cicluri), fie BEACOPP escaladat (4-6 cicluri), urmate de RT localizată, opțional. În ultimul an a fost aprobată în România terapia de primă linie cu Brentuximab vedotin (BV) în combinație cu AVD (doxorubicină / vinblastină / dacarbazină) pentru pacienții cu LHc în stadiul IV. **NB.** *Utilizarea brentuximab vedotin se face în conformitate cu prevederile protocolului CNAS specific moleculei amintite.*

Atunci când se utilizează regimul ABVD trebuie luată în considerare omiterea bleomicinei în ciclurile 3-6 (regim AVD – doxorubicină/vinblastină/dacarbazină) în cazurile cu PET intermediar negativ după 2 cicluri (definit ca scor Deauville ≤ 3 în studiul RATHL), mai ales pentru pacienții vârstnici și la cei cu risc crescut de toxicitate pulmonară, deși un studiu multicentric randomizat nu a putut exclude o diferență de SFP (supraviețuire fără progresie) de $> 5\%$ la 3 ani.

Întrebarea dacă poate fi omisă în condiții de siguranță consolidarea prin RT la pacienții cu PET negativ după două cicluri ABVD sau la sfârșitul ChT nu are, până în momentul de față, un răspuns definitiv.

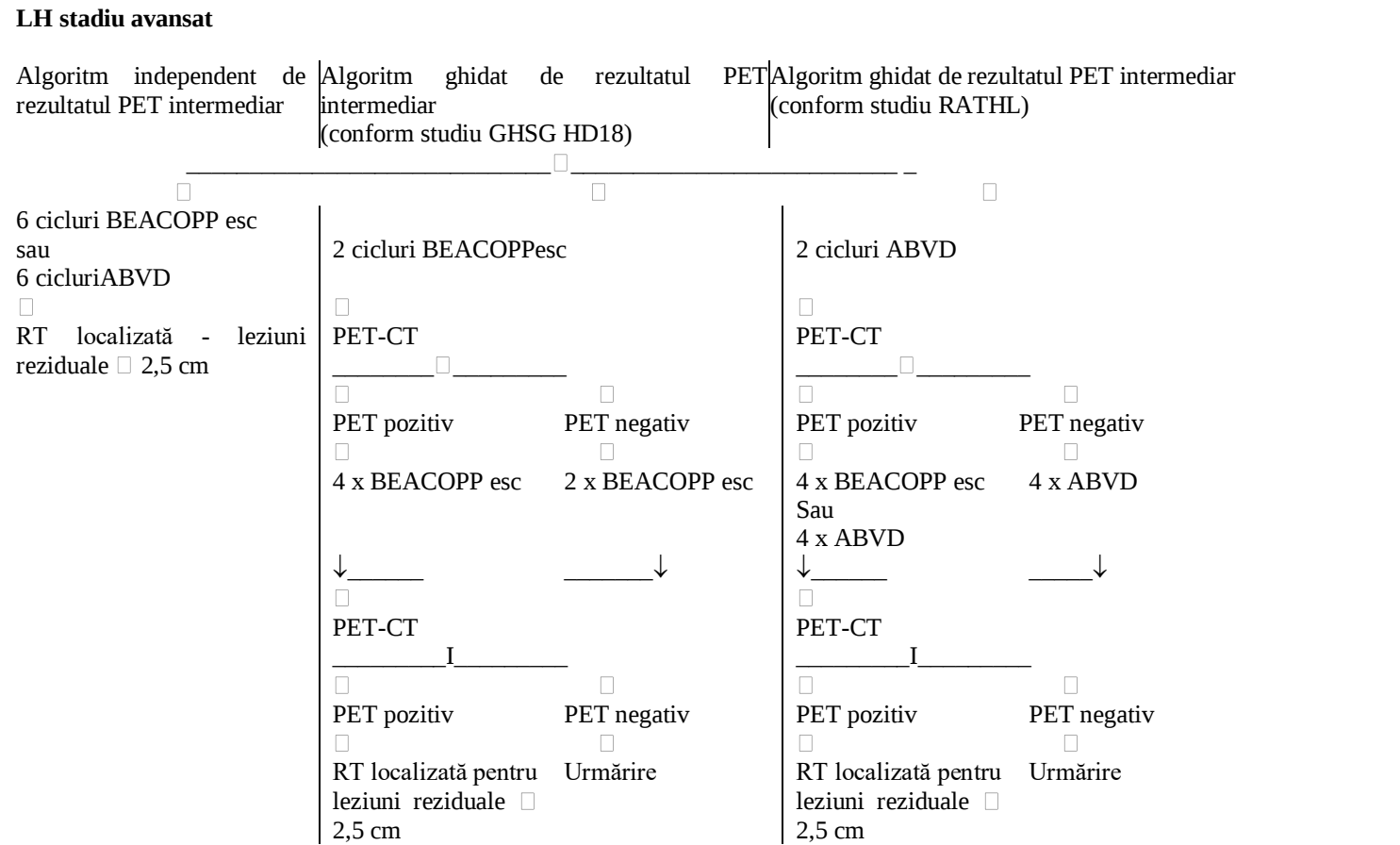
De asemenea, nu există un studiu randomizat pentru evaluarea rolului intensificării timpurii a tratamentului în stadiul avansat la pacienții care au PET intermediar pozitiv după două cicluri ABVD. Cu toate acestea, mai multe studii non-randomizate au sugerat că pacienții cu LH avansat care au un PET intermediar pozitiv (definit ca un scor Deauville ≥ 4 în studiile RATHL și SWOG S0816 și ≥ 3 în cadrul studiului HD0801) au un prognostic mai bun după trecerea de la ABVD la protocole intensificate decât după tratamentul continuu cu ABVD.

Un studiu randomizat recent a demonstrat o îmbunătățire a SFP la 2 ani după șase cicluri de bentuximab vedotin în asociere cu AVD (A-AVD) în comparație cu standardul ABVD. Cu toate acestea, A-AVD a fost asociat cu o rată crescută de neuropatie și toxicitatea hematologică. Astfel, este necesară o urmărire de durată mai lungă pentru a trage concluzii finale în ceea ce privește regimul A-AVD.

La pacienții tratați cu BEACOPP escaladat, în cazul unui PET intermediar negativ (definit ca un scor Deauville ≤ 2 în studiul HD18) tratamentul poate fi redus în siguranță la un total de numai patru cicluri, spre deosebire de pacienții cu PET intermediar pozitiv la care se administrează un total de șase cicluri. În plus, utilizarea RT poate fi limitată la pacienții cu leziune reziduală PET-pozitivă (definit ca un scor Deauville ≥ 3 în studiul HD15 și cea mai mare parte a studiului HD18 și un scor aDeauville ≥ 4 în cadrul unei fracțiuni din studiul HD18) de $\leq 2,5$ cm după patru și respectiv șase cicluri de BEACOPP escaladat.

Mai multe studii clinice randomizate care au comparat ABVD și BEACOPP escaladat au arătat un control superior al tumorii și o tendință nesemnificativă spre supraviețuire globală mai bună cu BEACOPP escaladat. De asemenea, o meta-analiză incluzând 9993 de pacienți, a relevat o supraviețuire semnificativ mai bună la pacienții tratați cu BEACOP Pescaladat în comparație cu ABVD. Beneficiul de supraviețuire a fost de 10% la 5 ani. Cu toate acestea, dată fiind toxicitatea acută semnificativă a BEACOPP escaladat, trebuie asigurată o supraveghere și terapie suportivă corespunzătoare atunci când este folosit acest protocol. La pacienții > 60 de ani, nu se recomandă administrarea regimului BEACOPP din cauza ratei crescute a mortalității asociate tratamentului observate la acest grup de vârstă. Astfel, ChT tip ABVD reprezintă standardul de îngrijire pentru pacienții mai vârstnici cu LH capabili să tolereze poliChT. Cu toate acestea, datorită toxicității semnificative induse de bleomicină observată la pacienții vârstnici care primesc mai mult de două cicluri de ABVD, bleomicina trebuie întreruptă după al doilea ciclu ChT la acest grup de pacienți. La vârstnici pot fi utilizate și alte regimuri de ChT cu intensitate mai redusă – VEPEMB (vinblastină/ciclofosamidă/prednison/procarbazină/etoposid/mitoxantronă/bleomicină), PVAG (prednison /vinblastină/doxorubicină/gemcitabină), CHOP, ChVPP.

Tabel 10. Algoritm terapeutic pentru pacienții ≤ 60ani, nou diagnosticați cu LHc stadiu avansat – conform recomandărilor ESMO



Tabel 11. Algoritm terapeutic pentru pacienții nou diagnosticați cu LHc stadiu III-IV conform recomandărilor NCCN

LH stadiu III - IV		
2 cicluri ABVD	2 cicluri BEACOPPesc (cazuri selecționate cu IPS ≥4, vârstă < 60)	Brentuximab vedotin (BV) + 2 cicluri AVD

		(cazuri selecționate: fără neuropatie, cu IPS ≥ 4 , sau contraindicație pentru bleomicină)
PET-CT: - Deauville1-3 → 4ABV apoi – observație sau ISRT pe leziuni inițial voluminoase sau leziuni PET+ -Deauville 4 →2xBEACOPPesc sau 2xABVD apoi PET-CT - Deauville1-3: 2xBEACOPPesc ± ISRT pe leziuni inițial voluminoase sau leziuni PET+ sau - 2xABVD ± ISRT pe leziuni inițial voluminoase sau leziuni PET+ - Deauville 4-5 →biopsie neg. La fel ca mai sus poz – tratament boală refractară -Deauville 5 →2xBEACOPPesc apoi PET/CT si la fel ca pentru Deauville 4 sau →biopsie Neg: la fel ca pentru Deauville 4 poz – tratament boală refractară	PET-CT: - Deauville 1-3 → 2xBEACOPPesc sau 4xA(B)VD + de luat in considerare ISRT pe leziuni inițial voluminoase sau leziuni PET+ -Deauville 4 →2xBEACOPPesc apoi PET-CT - Deauville1-3: - 2xBEACOPPesc ± ISRT pe leziuni inițial voluminoase sau leziuni PET+ - Deauville 4-5 →biopsie neg. La fel ca mai sus poz – tratament boală refractară -Deauville5 →biopsie <i>Biopsia: neg.</i> → 4xBEACOPPesc ± ISRT pe leziuni inițial voluminoase sau leziuni PET+ poz. – tratament boală refractară	PET-CT: -Deauville1-4 →BV + 4 AVD -Deauville 5 →BV + 4AVD sau terapie alternativă (BEACOPPesc sau tratament boală refractară) apoi PET-CT -Deauville 1-2 → urmărire -Deauville 3-4 →urmărire sau ISRT pe leziuni reziduale PET+ -Deauville 5 → tratament boală refractară

Recăderea

Pentru majoritatea pacienților cu LH refractar sau recăzut, tratamentul constă din ChT în doze mari (HDCT) urmată de transplant autolog de celule stem (ASCT). Pacienții cu risc crescut pot beneficia de ASCT în tandem. Tratamentul de consolidare cu brentuximab vedotin (BV) administrat după HDCT și ASCT ameliorează rezultatele la pacienți prezentând cel puțin unul dintre următorii factori de risc:

- boală primară progresivă,
- recăderea precoce a bolii în <12 luni după terminarea tratamentului de primă linie și
- prezența bolii extranodale în momentul recidivei.

Înainte de HDCT și ASCT se administrează ChT de salvare (de linia a 2a), de tip DHAP (dexametazonă / doza mare de citarabină /cisplatină), ESHAP (etoposid/metiprednisolon/doza mare de citarabină /cisplatină), IGEV (ifosfamidă / gemcitabină / vinorelbină) sau ICE (ifosfamidă / carboplatină / etopozid) cu scopul a reduce masa tumorală și de a mobiliza celulele stem hematopoietice în sângele periferic. Ghidul NCCN mai recomandă regimuri de tip gemcitabină/bendamustină/vinorelbină sau GVD (gemcitabină/ vinorelbină/doxorubicină lipozomală). **NB.** Trebuie notat că, la data redactării acestui material, doxorubicina lipozomală și nici bendamustina nu sunt înregistrate în țară pentru indicația LH.

La unii pacienți, monoterapia cu brentuximab vedotin (BV) poate avea ca rezultat negativarea PET și, prin urmare, ar putea fi suficientă ca regim salvare înainte de HDCT și ASCT. Obținerea negativării PET ar trebui să fie considerată obiectivul de terapiei de salvare, indiferent de protocolul terapeutic aplicat, deoarece s-a dovedit că un răspuns metabolic complet înainte HDCT și ASCT este asociat cu ameliorarea rezultatelor clinice și o evoluție mai bună. Rolul RT înainte de HDCT și ASCT e nu este încă definit. Cu toate acestea RT poate fi luată în discuție la pacienții cu un singur nodul limfatic PET-pozitiv după terapia de salvare.

Utilizarea brentuximab vedotin reprezintă o opțiune la pacienți cu eșec terapeutic după ASCT. În urma unui studiu pivot de fază II, care a inclus 102 pacienți cu LHc cu recădere după HDCT și ASCT, si care a demonstrat o rată globală de răspuns (ORR) de 75% cu brentuximab vedotin în monoterapie, medicamentul a fost aprobat pentru tratamentul acestor pacienți. O analiză recentă a studiului a relevat o supraviețuire globală estimată la 5 ani de 41% pentru pacienții incluși în studiu. Cu toate acestea, majoritatea pacienților au primit tratament suplimentar după terapia cu brentuximab vedotin. Proporția pacienților care au obținut remisiune de peste 5 ani fără a efectua tratament ulterior a fost de 9%. **NB.** *Utilizarea brentuximab vedotin se face în conformitate cu prevederile protocolului CNAS specific moleculei amintite.*

Anticorpii dirijați împotriva proteinei 1 ce intervine în moartea celulară programată (programmed cell death protein 1- PD-1) reprezintă o altă opțiune nouă de tratament pentru pacienți cu recidive multiple. Studiile de fază inițială care evaluează anticorpii anti-PD-1 au demonstrat rate de răspuns ridicate și remisiuni durabile la o proporție relevantă de pacienți cu recăderi ale bolii după HDCT, urmată de ASCT și terapia cu bentuximab vedotin. Pe baza acestor rezultate, anticorpii anti-PD-1 nivolumab și pembrolizumab au fost aprobați de către Administrația Alimentelor și Medicamentelor (FDA) din SUA și de către Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) și au fost incluse în protocolul CNAS pentru tratamentul acestor pacienți. **NB.** *Utilizarea nivolumabului și respectiv pembrolizumabului se face în conformitate cu prevederile protocolului CNAS specific moleculelor amintite.*

Transplantul allogenetic de celule stem reprezintă un tratament potențial curativ pentru pacienții cu eșec al terapiei HDCT și ASCT. Această abordare trebuie luată în considerare și discutată la pacienți tineri, cu boală chimiosensibilă, aflați în stare generală bună și după o atentă evaluare a raportului risc / beneficiu.

Tabel 12. Algoritm terapeutic pentru pacienții cu LHc în recădere/refractor conform recomandărilor NCCN

LHc recădere/refractor (confirmat bioptic de preferință)		
Terapie de linia a 2-a		
Reevaluare PET-CT		
Deauville 1-3 ↓ HDCT și ASCT ± RT sau urmărire ± RT la cei cu contraindicație de HDCT și ASCT ↓ Urmărire sau BV la cei cu risc↑ de recădere	Deauville 4 ↓ HDCT și ASCT ± RT urmat de BV la cei cu risc↑ de recădere sau RT sau Terapie sistemică ± RT	Deauville 5 ↓ RT sau Terapie sistemică ↓ Transplant autolog sau allogenetic de celule stem în caz de răspuns la terapia secundară

La pacienții care nu răspund/recad la chimioterapia de salvare se pot încerca linii de terapie subsecvente care constau fie din tipuri de ChT de linia a 2-a sau a 3-a care nu au fost administrate fie din alte tipuri de terapii. Conform ghidului NCCN sunt recomandate o serie de regimuri: bendamustină, everolimus, lenalidomidă sau regimuri de poli-ChT de tip C-MOPP (ciclofosfamidă /vincristină / procarbazină /prednison), GVD, MINE (etoposide/ ifosfamidă/ mesna/ mitoxantronă), mini-BEAM (carmustină /citarabină /etoposide /melfalan).

NB. *La data redactării acestui material, medicamentele bendamustină, everolimus, lenalidomidă nu sunt înregistrate în țară pentru indicația LH*

Terapie paliativă

La pacienții cu recidive multiple care nu au alte opțiuni terapeutice, s-au obținut rate de acceptabile de răspuns, ameliorarea calității vieții și supraviețuire prelungită prin regimuri de terapie paliativă pe bază de ChT cu gemcitabină și / sau RT regională, sau regimuri de ChT orală pe bază de Lomustină (CCNU) sau alte tipuri de chimioterapie cu scopul de a prelungi controlul simptomelor bolii (de exemplu regim ChVPP – clorambucil/vinblastină/procarbazină/prednison)

În general, se recomandă ca pacienții cu recidive multiple să fie înrolați ori de câte ori este posibil în studiile clinice de evaluare a noilor agenți terapeutici.

TRATAMENTUL LHNPL

Stadiul IA fără factori de risc

Tratamentul standard pentru pacienții cu NLPHL stadiul IA fără factori de risc clinici este ISRT cu 30 Gy. Deși datele din studiile prospective sunt disponibile numai pentru IFRT, recomandările actuale ale ILROG recomandă utilizarea ISRT. De notat faptul că, atunci când se utilizează doar RT câmpurile ISRT sunt mai largi decât câmpurile ISRT folosite în modalitatea de terapie combinată, pentru a include și leziuni potențiale microscopice de afectare regională.

Alte stadii

De obicei, LHNPL este tratat la fel ca și LHc, cu excepția cazurilor cu stadiul IA fără factori de risc clinici. Cu toate acestea, având în vedere că celule maligne LP din NLPHL exprimă intens CD20, adăugarea unui anticorp anti-CD20 poate ameliora eficiența tratamentului. Deocamdată datele unor studii prospective pe această temă se lasă așteptate. Cel mai mare studiu retrospectiv care evaluează combinația dintre un anticorp anti-CD20 și ChT convențională a arătat rezultate promițătoare cu regimul R-CHOP (rituximab / ciclofosfamidă /doxorubicină / vincristină / prednison).

La data redactării acestui material, protocolul CNAS pentru Rituximab nu prevede ca indicație compensată de tratament administrarea în LHNPL.

Recăderea

În cazurile de LHNPL cu suspiciune de recădere trebuie repetată biopsia pentru a exclude transformarea într-un limfom non-Hodgkin (LNH) agresiv. Conform analizei datelor mai recente, ratele de transformare par a fi mai mari decât cele raportate anterior. Recăderile NLPHL localizate pot fi tratate eficient cu anticorpi anti-CD20, cum ar fi rituximab sau ofatumumab, administrați în monoterapie. Pacienții cu boală diseminată la recădere și care prezintă factori adiționali de risc înalt necesită o ChT de salvare mai agresivă, eventual combinat cu un

anticorp anti-CD20. Cu toate acestea, terapia de salvare trebuie aleasă individual și să țină cont de factori precum timpul până la recădere, extensia bolii la recădere și tratamentul anterior. Având în vedere absența expresiei de CD30 pe celulele LP maligne din NLPHL, brentuximab vedotin nu reprezintă o opțiune de tratament în această entitate. **NB.** *La data redactării acestui material, protocolul CNAS pentru Rituximab sau Ofatumumab nu prevede ca indicație compensată de tratament administrarea în LHNPL.*

EVALUAREA RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT

În cazurile în care nu se intenționează ghidarea tratamentului în funcție de PET-CT, evaluarea intermediară a răspunsului ar trebui efectuată prin examen CT cu substanță contrast înainte de RT în cazurile cu stadii limitate și intermediare și după patru cicluri de ChT și înaintea începerii RT în stadiile avansate.

Dacă tratamentul este ghidat de PET intermediar, pacienții tratați cu ABVD ar trebui să efectueze PET-CT după două cicluri de ChT, indiferent de stadiul bolii la diagnostic. Pacienții cu LH avansat care primesc ABVD ar trebui, de asemenea, să fie evaluați cu PET-CT după terminarea ChT. La pacienții cu LH avansat tratați cu BEACOPP escaladat, PET-CT ar trebui efectuat după două cicluri de ChT și după terminarea ChT.

Evaluarea finală realizată după terminarea tratament trebuie să cuprindă examen fizice, analize de laborator și CT cu substanță de contrast. Dacă este disponibil, PET-CT ar trebui să înlocuiască CT la evaluarea finală în conformitate cu recomandările actuale pentru stadializarea și evaluarea răspunsului terapeutic la pacienții cu limfom.

Tabel 13. Scala în 5 puncte de interpretare a rezultatelor PET-CT (criteriile Deauville)

Scor	Rezultat PET-CT
1	Fără captare
2	Captare $\leq$ mediastinală
3	Captare $>$ mediastin dar $\leq$ hepatică
4	Captare moderat crescută față de cea hepatică
5	Captare semnificativ crescută față de cea hepatică și/sau leziuni noi
X	Arii noi de captare improbabil a fi determinate de limfom

PROGNOSTIC

Cu strategiile moderne de tratament, 80%-90% dintre pacienții cu LH ating o remisiune permanentă și pot fi considerați vindecați.

URMĂRIRE, COMPLICAȚII PE TERMEN LUNG, SUPRAVIEȚUIRE

Urmărirea pacienților și evaluarea periodică prin anamneză, examen clinic, analize (hemogramă, VSH, biochimie) trebuie efectuată la interval de 3 luni în prima jumătate de an, apoi la 6 luni până la 4 ani de la terminarea tratamentului și ulterior, anual.

Examenul CT și examinările radiologice cu rezultate anterioare patologice trebuie efectuate o singură dată pentru confirmarea remisiunii. După aceea, pacienții trebuie urmăriți clinic. Examinările CT de supraveghere nu sunt indicate decât dacă apar simptome clinice sugestive.

Se indică evaluarea anuală a funcției tiroidiene (dozare TSH) la pacienții care au primit RT cervicală. În plus, trebuie monitorizat nivelul de testosteron și estrogen, în special la pacienții mai tineri care au primit ChT intensivă.

Pacienții trebuie urmăriți pentru simptome care pot indica existența unei toxicități pe termen lung, afectând în special inima și plămânii.

Screening-ul pentru cancer trebuie efectuat în mod regulat din cauza riscului crescut, persistent pentru malignități secundare hematologice și solide după tratamentul pentru LH. O atenție deosebită trebuie acordată depistării cancerului de sân la femeile care au efectuat iradiere toracică sau axilară înaintea vârstei de 40 de ani. Aceste paciente trebuie urmărite prin mamografie o dată pe an începând cu 8-10 ani după RT. Persoanele care la momentul iradierii toracice aveau ≤ 30 de ani ar trebui investigate și prin examen de rezonanță magnetică mamară (RMN) în plus față de mamografie.

Bibliografie selectivă

* D. A. Eichenauer, B. M. P. Aleman, M. Andre', M. Federico, M. Hutchings, T. Illidge, A. Engert & M. Ladetto, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 0 (Supplement 0): iv1–iv11, 2018

**NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Hodgkin Lymphoma. Version 2.2020 – April 17, 2020. NCCN.org

1. 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: 3059–3068.

2. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3048–3058.

3. El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ et al. Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/ computed tomography-staged treatment-naïve patients with Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4508–4514.

4. Engert A, Franklin J, Eich HT et al. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3495–3502.

5. Ferme' C, Eghbali H, Meerwaldt JH et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1916–1927.

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

7. Thomas J, Ferme' C, Noordijk EM et al. Comparison of 36 Gy, 20 Gy or no radiotherapy after six cycles of EBVP chemotherapy and complete remission in early stage Hodgkin lymphoma without risk factors: results of the EORTC–GELA H9-F Intergroup Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 100:1133–1145.

8. 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* 2014; 89: 854–862.

9. Radford J, Illidge T, Counsell N et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015; 372: 1598–1607.

10. Andre' 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; 35: 1786–1794.

11. von Tresckow B, Plu'tschow A, Fuchs M et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *J Clin Oncol* 2012; 30: 907–913.

12. Bo'll B, Goergen H, Behringer K et al. Bleomycin in older early-stage favorable Hodgkin lymphoma patients: analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD10 and HD13 trials. *Blood* 2016; 127: 2189–2192.

13. Canellos GP, Niedzwiecki D, Johnson JL. Long-term follow-up of survival in Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 2390–2391.

14. Engert A, Haverkamp H, Kobe C et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 noninferiority trial. *Lancet* 2012; 379: 1791–1799.

15. 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* 2016; 374: 2419–2429.

16. Press OW, Li H, Scho'der H et al. US Intergroup trial of response-adapted therapy for stage III to IV Hodgkin lymphoma using early interim fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging: Southwest Oncology Group S0816. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2020–2027.

17. 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* 2016; 34: 1376–1385.

18. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2018; 378: 331–344.

19. Borchmann P, Goergen H, Kobe C et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet* 2017; 390: 2790–2802.

20. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med* 2011; 365: 203–212.

21. Mounier N, Brice P, Bologna S et al. ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles + 4 baseline): final results in stage III-IV low-risk Hodgkin lymphoma (IPS 0-2) of the LYSA H34 randomized trial. *Ann Oncol* 2014; 25: 1622–1628.
22. Skoetz N, Trelle S, Rancea M et al. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013; 14: 943–952.
23. Ballova V, Ružffer JU, Haverkamp H et al. A prospectively randomized trial carried out by the German Hodgkin Study Group (GHSG) for elderly patients with advanced Hodgkin's disease comparing BEACOPP baseline and COPP-ABVD (study HD9elderly). *Ann Oncol* 2005; 16: 124–131.
24. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M et al. 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; 359: 2065–2071.
25. Sibon D, Morschhauser F, Resche-Rigon M et al. Single or tandem autologous stem-cell transplantation for first-relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 10-year follow-up of the prospective H96 trial by the LYSA/SFGM-TC study group. *Haematologica* 2016; 101: 474–481.
26. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 385: 1853–1862.
27. Josting A, Rudolph C, Reiser M et al. Time-intensified dexamethasone/ cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2002; 13: 1628–1635.
28. Santoro A, Magagnoli M, Spina M et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2007; 92: 35–41.
29. 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: 616–623.
30. Moskowitz AJ, Schoeder H, Yahalom J et al. PET-adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosfamide, carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised, open-label, single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 284–292.
31. Moskowitz CH, Matasar MJ, Zelenetz AD et al. Normalization of pre- ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. *Blood* 2012; 119: 1665–1670.
32. Rimner A, Lovie S, Hsu M et al. Accelerated total lymphoid irradiation-containing salvage regimen for patients with refractory and relapsed Hodgkin lymphoma: 20 years of experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 97: 1066–1076.
33. 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: 2183–2189.
34. Chen R, Gopal AK, Smith SE et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2016; 128: 1562–1566.
35. 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: 1283–1294.
36. 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: 2125–2132.
37. Sureda A, Canals C, Arranz R et al. 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.
38. 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. *Ann Oncol* 2016; 27: 2251–2257.
39. Eichenauer DA, Plütschow A, Fuchs M et al. Long-term course of patients with stage IA nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2857–2862.
40. Nogova L, Reineke T, Brillant C et al. Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 434–439.
41. Fanale MA, Cheah CY, Rich A et al. Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Blood* 2017; 130: 472–477.
42. Al-Mansour M, Connors JM, Gascoyne RD et al. Transformation to aggressive lymphoma in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 793–799.
43. Schulz H, Rehwald U, Morschhauser F et al. Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Blood* 2008; 111: 109–111.
44. Eichenauer DA, Goergen H, Plütschow A et al. Ofatumumab in relapsed nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: results of a phase II study from the German Hodgkin study group. *Leukemia* 2016; 30: 1425–1427.
45. Akhtar S, Montoto S, Boumendil A et al. High dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a retrospective study by the European Society for Blood and Marrow Transplantation-Lymphoma Working Party. *Am J Hematol* 2018; 93: 40–46.
46. Eichenauer DA, Plütschow A, Schroeder L et al. Relapsed nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: an analysis from the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood* 2016; 128: 922.
47. Ng AK. Current survivorship recommendations for patients with Hodgkin lymphoma: focus on late effects. *Blood* 2014; 124: 3373–3379.

48. Eichenauer DA, Thielen I, Haverkamp H et al. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients with Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. *Blood* 2014; 123: 1658–1664.
49. Schaapveld M, Aleman BM, van Eggermond AM et al. Second cancer risk up to 40 years after treatment for Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2499–2511.
50. Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 139–144.
51. Bierman PJ1, Anderson JR, Freeman MB, Vose JM, Kessinger A, Bishop MR, Armitage JO. High-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic rescue for Hodgkin's disease patients following first relapse after chemotherapy. *Ann Oncol*. 1996 Feb;7(2):151-6.
52. Alvarez I1, Sureda A, Caballero MD, Urbano-Ispizua A, Ribera JM, Canales M, García-Conde J, Sanz G, Arranz R, Bernal MT, de la Serna J, Díez JL, Moraleda JM, Rubió-Félix D, Xicoy B, Martínez C, Mateos MV, Sierra J. Nonmyeloablative stem cell transplantation is an effective therapy for refractory or relapsed hodgkin lymphoma: results of a spanish prospective cooperative protocol. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006 Feb;12(2):172-83.
53. Böll B1, 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. doi: 10.1200/JCO.2013.49.8246. Epub 2013 Nov 4.
54. ChlVPP therapy for Hodgkin's disease: experience of 960 patients. The International ChlVPP Treatment Group *Ann Oncol*. 1995 Feb;6(2):167-72.