

LINFOMI

Coordinatore: Armando Santoro

Estensori: A. Carbone
L. Castagna
S. Luminari
G. Pinotti
U. Ricardi
M. Spina
L. Tedeschi

Società Scientifiche che si sono occupate della revisione:
AIOM (M. Balzarotti, M. Federico)
SIE (A. Levis, U. Vitolo)

INDICE

ABBREVIAZIONI	538
METODOLOGIA	540
1. PARTE GENERALE	541
1.1 Epidemiologia dei linfomi	541
1.2 La diagnosi istopatologica	541
1.2.1 Trattamento dei campioni biotipici tissutali da esaminare	541
1.2.2 Istituzione di una refertazione standardizzata.....	541
1.2.3 Principi diagnostici classificativi	542
1.2.4 Requisiti minimi	543
2. LINFOMI DIFFUSI A GRANDI CELLULE B	543
2.1 Epidemiologia	543
2.2 Classificazione istopatologica.....	544
2.3 Stadiazione clinica	545
2.4 Suddivisione in gruppi prognostici	545
2.5 Trattamento dei DLBCL	545
2.5.1 Scelta del regime RCHOP	545
2.5.2 Stadi localizzati (I-II) favorevoli (IPI 0, non bulky)	546
2.5.3 Stadi avanzati favorevoli (III-IV) e stadi iniziali sfavorevoli (bulky e/o IPI 1	547
2.5.3.1 Ruolo della radioterapia	547
2.5.4 Stadi avanzati sfavorevoli (aalPI \geq 2) nel paziente di età \leq 65 anni	547
2.5.5 Pazienti non in remissione completa al termine della terapia di prima linea.....	548
2.5.6 Terapia di salvataggio.....	548
2.5.7 Condizionamento: ruolo del rituximab e della radioimmunoterapia.....	550
2.5.8 Trapianto allogenico	551
2.5.9 Riassunto delle raccomandazioni per il trattamento dei DLBCL	552
2.6 Stadiazione e rivalutazione di malattia	553
2.6.1 Ruolo della PET (PET-TC) nella stadiazione e ristadiazione della malattia	553
2.6.2 Rivalutazione intermedia di malattia (dopo 3-4 cicli di terapia).....	553
2.6.3 Rivalutazione finale di malattia.....	553
2.7 Definizione dei criteri di risposta	553
2.8 Follow-up	555
2.9 Flowchart	555
3. LINFOMI FOLLICOLARI	556
3.1 Epidemiologia	556
3.2 Stadiazione clinica	556
3.3 Fattori prognostici e classificazione istopatologica	556
3.4 Trattamento del linfoma follicolare	559
3.4.1 Strategia terapeutica generale	559
3.4.2 Watch & wait	559
3.4.3 Terapia di prima linea: malattia localizzata.....	559
3.4.4 Terapia di prima linea: malattia avanzata	560
3.4.5 Terapia di seconda linea e di salvataggio	564
3.4.6 Riassunto delle raccomandazioni per il trattamento dei LF	567
3.5 Valutazione della risposta ai trattamenti.....	567
3.6 Follow-up	567
3.7 Flowchart	568

4. LINFOMI DI HODGKIN	568
4.1 Epidemiologia	568
4.2 Diagnosi.....	569
4.3 Classificazione istopatologica.....	569
4.4 Stadiazione	570
4.5 Indagini diagnostiche	572
4.6 Trattamento del Linfoma di Hodgkin	573
4.6.1 Terapia stadi iniziali	573
4.6.2 Terapia stadi avanzati.....	573
4.6.3 Terapia di salvataggio.....	574
4.6.4 Riassunto delle raccomandazioni per il trattamento dei LH	577
4.7 Valutazione della risposta ai trattamenti.....	577
4.8 Follow-up.....	578
4.9 Flowchart	579
4.10 Hodgkin e gravidanza.....	579
5. PAZIENTI CON INFEZIONE DA HIV	580
5.1 HIV e linfoma di Hodgkin	580
5.2 HIV e linfoma non Hodgkin.....	580
5.3 Terapia di salvataggio.....	581
BIBLIOGRAFIA	581

Un sentito ringraziamento:

al Dott. Giuseppe Longo, Dipartimento Integrato di Oncologia ed Ematologia del Policlinico di Modena, per il supporto fornito nella definizione degli aspetti metodologici;

alla Dott.ssa Ilaria Proserpio, UO di Oncologia dell' AOU Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi di Varese, per il contributo nella stesura della sezione sui linfomi diffusi a grandi cellule B;

alla Dott.ssa Alessandra Dondi, Dipartimento Integrato di Oncologia ed Ematologia del Policlinico di Modena per il contributo apportato all'editing finale del manoscritto.

ABBREVIAZIONI

aaIPI	Indice Prognostico Internazionale aggiustato per età
ABC	Activated B-cell like
ABVD	doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina
ADCC	citotossicità anticorpo mediata
B2M	2 microglobulina
BEAC	carmustina, etoposide, citarabina, ciclofosfamide
BEACOPP	bleomicina, etoposide, doxorubicina, ciclofosfamide, vincristina, procarbazina, prednisone
BEAM	carmustina, etoposide, citarabina, melphalan
B-LLC	leucemia linfatica cronica a cellule B
BMI	coinvolgimento midollare
CLL/SLL	Leucemia Linfatica cronica/ Linfoma a piccoli linfociti
CHOP	ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina, prednisone
CMV	citomegalovirus
COP	ciclofosfamide, vincristina, prednisone
CS	stadio clinico
CT	chemioterapia
CTX	ciclofosfamide
CVP	ciclofosfamide, vincristina, prednisone
DLBCL	Linfomi diffusi a grandi cellule B
DHAP	desametasone, cisplatino, Ara-C, prednisone
DFS	tempo libero da malattia
EBV	Virus Epstein-Barr
ECG	elettrocardiogramma
EFS	sopravvivenza libera da eventi
EMA	antigene di membrana epiteliale
ESHAP	etoposide, metilprednisolone, Ara-C, cisplatino, prednisone
FC	fludarabina, ciclofosfamide
FDG	[¹⁸ F] fluorodesossiglucosio
FF2F	tempo libero da secondo fallimento
FFP	tempo libero da progressione
FFS	sopravvivenza libera da fallimento
FFTF	tempo libero da fallimento del trattamento
FN	fludarabina, mitoxantrone
FND	fludarabina, mitoxantrone, desametasone
GBC	Germinal centre B-cell like
GVHD	Graft-versus-host disease
Hb	emoglobina
HBV	virus epatite B
HBC	virus epatite C
HCT-CI	hematopoietic cell transplantation-comorbidity index
HDC/HDT	chemioterapia ad alte dosi/ Terapia ad alte dosi
HIV	sindrome da immunodeficienza acquisita
HPF	High power field
IAP	Accademia Internazionale di Patologia
ICE	ifosfamide, carboplatino, etoposide
IEV	ifosfamide, epirubicina, vepesid
IFN	interferone
IGEV	ifosfamide, gemcitabina, vinorelbina
IPI	Indice Prognostico Internazionale
IPS	Score Prognostico Internazionale
ISH	Ibridazione in situ
LCA	antigene comune leucocitario

ABBREVIAZIONI

LDH	lattato deidrogenasi
LF	Linfoma follicolare
LH	Linfoma di Hodgkin
LNH	Linfoma non Hodgkin
LoDLIN	longest diameter of the largest involved node
LPL	linfoma linfoplasmacitico
MAC	condizionamento mieloablativo
MCL	Linfoma mantellare
MDC	mezzo di contrasto
MINE	mitoxantrone, ifosfamide, etoposide
MOPP	mecloretamina, vincristina, procarbazine, prednisone
MS	malattia stabile
MZL	Linfoma marginale
NRM	mortalità non correlata a ricaduta
ORL	otorinolaringoiatra
OS	sopravvivenza globale
PCR	reazione polimerasica a catena
PFS	sopravvivenza libera da progressione
PG	progressione
PET	tomoscintigrafia globale corporea ad emissione di positroni
PS	performance status
QOL	qualità della vita
RC	remissione completa
RP	remissione parziale
R-CHOP	rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina e prednisone
R-CVP	rituximab, ciclofosfamide, vincristina, prednisone
R-CODOX-M/IVAC	rituximab, ciclofosfamide, vincristina, doxorubicina, metotrexate, ifosfamide, etoposide, citarabina
REAL	Revised European-American Lymphoma
R-FCM	rituximab, fludarabina, ciclofosfamide, mitoxantrone
R-FM	rituximab, fludarabina, mitoxantrone
R-FND	rituximab, fludarabina, mitoxantrone, desametasone
RFS	tempo libero da recidiva
R-HyperCVAD	rituximab, ciclofosfamide, vincristina, doxorubicina, desametasone
RIC	condizionamento ad intensità ridotta
R-IF, RT-IF	Radioterapia Involved Field
RIT	radioimmunoterapia
R-MCP	rituximab, mitoxantrone, clorambucile, prednisolone
RMN	risonanza magnetica nucleare
RT	radioterapia
SCT	trapianto cellule staminali
sIPI	IPI alla recidiva o progressione
SPD	somma dei prodotti dei diametri
STANFORD V	mecloretamina, doxorubicina, vinblastina, vincristina, bleomicina, etoposide, prednisone
TAC, TC	tomografia assiale computerizzata
TB	tumor burden
TBI	irradiazione total body
TRM	mortalità correlata al trattamento
UNL	limite normale superiore
VEBEP	vinorelbina, endoxan, bleomicina, epirubicina, prednisone
VES	velocità di eritrosedimentazione
WHO	World Health Organization

METODOLOGIA

Composizione del panel

La modalità scelta per la produzione di queste linee guida è basata sul criterio della elaborazione da parte di opinion leaders con un approccio multidisciplinare. La stesura delle linee guida sulle malattie linfoproliferative è il risultato del lavoro coordinato di diversi esperti ognuno responsabile della stesura delle sezioni di propria pertinenza. Il manoscritto è strutturato in una parte introduttiva sulla metodologia diagnostica e sulla stadiazione generale per i linfomi seguita da sezioni che corrispondono alle principali malattie linfoproliferative: il linfoma di Hodgkin, il linfoma a grandi cellule B e il linfoma follicolare. Le sezioni di patologia comprendono inoltre alcuni paragrafi su aspetti di diagnostica differenziale e su tipologie di trattamento quali la radioterapia e le alte dosi che sono stati concordati tra i responsabili della singola sezione ed esperti del settore.

Strategia di ricerca delle Evidenze

La ricerca delle evidenze è stata condotta mediante le banche dati Medline ed EMBASE.

Per la letteratura secondaria si sono utilizzate: National Guideline Clearinghouse, Cochrane Library, NCCN, PDQ del NCI e per la letteratura terziaria i database DARE e HTA.

I termini utilizzati per la ricerca della letteratura primaria sono stati i seguenti: lymphoma, Follicular, Hodgkin, Diffuse Large B Cell ecc... mentre come termini MESH, la ricerca è stata ristretta a clinical trials e randomized controlled trials.

Valutazione selezione e gradazione delle evidenze

Gli opinion leaders incaricati della stesura delle linee guida hanno valutato la qualità e la pertinenza della letteratura individuata e quindi hanno selezionato i lavori più rilevanti, attribuendo un grading.

Grading

La modalità di attribuzione del grading si è basata non solo sulla forza delle evidenze disponibili ma anche sul consenso dei panelisti e sul parere degli opinion leaders. Si è scelto di basarsi sul modello adottato dal National Comprehensive Cancer Network.

CATEGORIA	FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI
1	Raccomandazione basata su un elevato livello di evidenze proveniente da studi randomizzati controllati; uniformità di giudizio tra i componenti del panel e tra gli esperti.
2A	Raccomandazione basata su un basso livello di evidenza (studi di fase II, studi non randomizzati, studi basati su end-points surrogati), ma vi è uniformità di giudizio tra i componenti del panel e tra gli esperti.
2B	Raccomandazione basata su un basso livello di evidenza (studi di fase II, studi non randomizzati, studi basati su end-points surrogati) e non vi è uniformità di giudizio tra i componenti del panel ed il parere degli esperti. Tuttavia non vi è un disaccordo totale.
3	Raccomandazione basata su qualunque livello di evidenza ma con totale disaccordo tra i componenti del panel e gli esperti.

1. PARTE GENERALE

1.1 Epidemiologia dei linfomi

I Linfomi maligni rappresentano il quinto tipo di tumore per frequenza nel mondo occidentale con una incidenza pari a circa 19-20 casi per 100.000 abitanti.

L'incidenza dei linfomi è ampiamente influenzata da fattori geografici, razziali e temporali ed è superiore nei paesi industrializzati, nei soggetti di sesso maschile e di razza bianca.

Dopo una fase epidemica che nei paesi occidentali ha portato ad un incremento dei casi di linfoma del 50% circa dagli anni '70 agli anni '90, numerosi studi concordano sul fatto che l'incidenza delle malattie linfoproliferative si sia attualmente stabilizzata o registri solo incrementi minori.

Le cause del notevole incremento del passato sono sicuramente da ascrivere al miglioramento diagnostico, e, almeno in alcune realtà, alla pandemia di infezione da HIV registrata negli anni '80. In Italia si stima che ogni anno vengano diagnosticati circa 16000 nuovi casi di linfoma con un incremento annuo pari all'1,3% [1].

Recentemente anche gli studi epidemiologici sulle malattie linfoproliferative stanno acquisendo la filosofia dei sistemi classificativi REAL/WHO che considerano i linfomi come un insieme di entità clinico-biologiche distinte. L'effetto è che anche dal punto di vista epidemiologico è stata documentata ampia variabilità tra i diversi tipi di linfoma. Accanto ai linfomi follicolari e ai linfomi a grandi cellule, per i quali è descritto un incremento di incidenza di circa 1,5%, è infatti riportata una riduzione dei casi di CLL del 2% circa [2].

Nonostante i soggetti di razza bianca registrino incidenza superiore per la maggior parte dei linfomi, altre malattie linfoproliferative come i linfomi a cellule T sono più frequenti nella razza nera. Nei soggetti di razza asiatica infine si registrano meno casi di CLL/SLL e di linfoma di Hodgkin [2].

1.2 La diagnosi istopatologica

La biopsia linfonodale è da considerarsi il "gold standard" nella diagnosi di linfoma. La diagnosi di linfoma infatti, è usualmente posta su sezioni istologiche ottenute da campioni linfonodali escissi chirurgicamente. Quando non si apprezzano linfonodi superficiali patologici, l'agobiopsia con ago grosso (Tru-cut) eco/TAC guidata è un'alternativa valida alla chirurgia diagnostica.

Il campione biptico è utilizzabile per un'ampia gamma di indagini, dalla istopatologia convenzionale, agli accertamenti immunoistochimici, agli studi di citometria a flusso e di genetica molecolare. A differenza dell'aspirazione con ago sottile (fine-needle), l'agobiopsia con ago grosso (Tru-cut) eco/TAC guidata ha il vantaggio di fornire un campione istologico anziché uno striscio citologico.

La procedura con agobiopsia eco/TAC guidata è anche un metodo efficace per accertare ripresa di malattia o progressione di malattia in pazienti con diagnosi di linfoma già stabilita in precedenza [3].

Una corretta diagnostica dei linfomi maligni è fondata sull'appropriato trattamento del tessuto da esaminare, sull'istituzione di una refertazione standardizzata, sull'applicazione di principi classificativi moderni e sulle definizioni di requisiti minimi.

1.2.1 Trattamento dei campioni biptici tissutali da esaminare

Linee guida molto precise per il trattamento dei vari tessuti interessati da un linfoma sono state fornite dal Gruppo Italiano di Ematopatologia (GIE) [4] e sono reperibili sul sito della Società Italiana di Anatomia Patologica e Citodiagnostica/Divisione Italiana dell'International Academy of Pathology (SIAPEC/IAP) all'indirizzo www.siapec.it [5].

In linea di principio, si consiglia l'invio immediato a fresco del campione biptico al Patologo, affinché quest'ultimo possa procedere alla criopreservazione di una parte di questo ed all'ottimale trattamento del restante.

1.2.2 Istituzione di una refertazione standardizzata

Standardizzare la refertazione è il mezzo ottimale per assicurare che il referto patologico diagnostico includa le informazioni necessarie per il trattamento del paziente, l'accertamento di fattori prognostici e predittivi, il grading, lo staging, l'analisi degli outcome e i codici di registrazione tumorale [6].

Le informazioni minime da includere nel referto diagnostico finale sono:

- A. le principali e pertinenti informazioni clinico-anamnestiche;
- B. la descrizione macroscopica;
- C. le seguenti informazioni diagnostiche:
 1. Tipo istologico. L'Associazione Italiana di Oncologia Medica raccomanda l'uso della WHO Classification of Tumors of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues [7]. L'assegnazione di varianti morfologiche o cliniche é considerata opzionale per molti scopi clinici. Se viene utilizzata una classificazione alternativa, questa deve essere specificata nella diagnosi;
 2. Studi speciali ad es. immunoistochimica, studi di genetica molecolare, virologici e citogenetici, la diagnosi o il commento dovrà contenere una frase che riguarda questi studi e le loro implicazioni diagnostiche.

1.2.3. Principi diagnostico-classificativi

I linfomi corrispondono a diverse distinte entità patologiche, la cui diagnosi richiede la conoscenza dei seguenti fattori:

- morfologici
- profili fenotipici
- caratteristiche molecolari e citogenetica
- informazioni cliniche.

Tale assunto è stato fatto proprio dalla WHO, che lo ha codificato in due edizioni successive della "WHO Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues", delle quali la più recente è divenuta disponibile fra la fine del 2008 e l'inizio del 2009 [7].

Per i linfomi HIV-associati si può fare riferimento al recente lavoro di Carbone e Colleghi (Carbone 2009) [8].

1.2.4. Requisiti minimi

Requisiti minimi in immunoistochimica

Si raccomanda di usare un algoritmo fenotipico basato sugli anticorpi inclusi nel pannello rappresentato nella Figura 1. Tale pannello offre un aiuto cruciale nel riconoscimento diagnostico e nella classificazione precisa della maggior parte dei linfomi a cellule B. Si ricorda tuttavia che non sono rari i casi in cui si osservano eccezioni ai fenotipi standard [9].

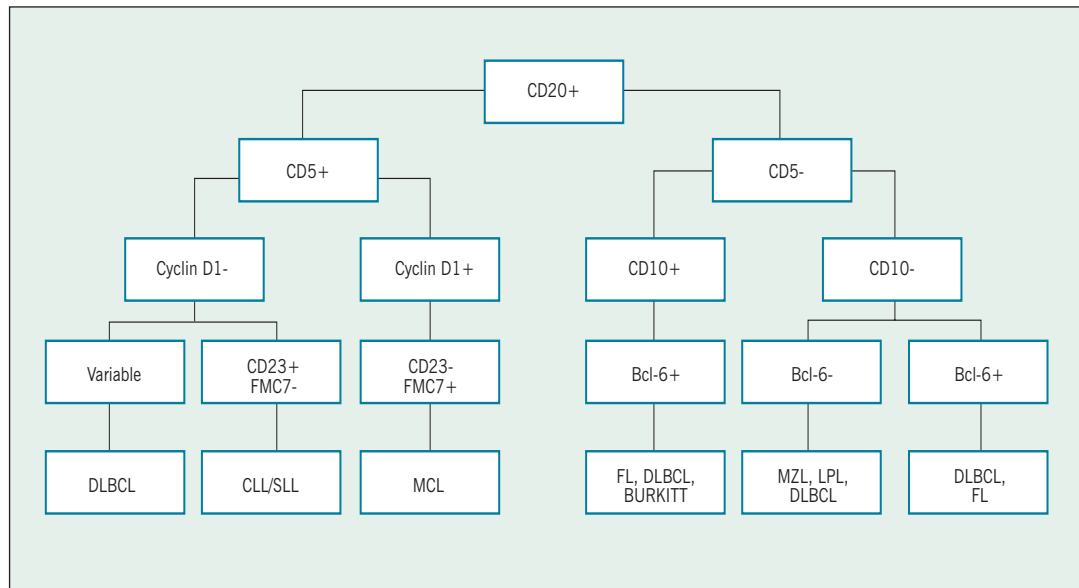


Figura 1. Algoritmo immunofenotipico per la classificazione delle principali neoplasie linfoidi a cellule B mature

Requisiti minimi in studi di genetica molecolare

Si raccomanda di ottenere informazioni diagnostiche sulla clonalità dell'infiltrato linfoide (B o T cellulare) attraverso:

- lo studio dell'espressione delle catene leggere K/ λ mediante ISH (quando appropriato)
- lo studio dei riarrangiamenti dei geni che codificano per le immunoglobuline e/o il T-cell receptor mediante PCR.

Requisiti minimi in studi virologici

Occorre almeno poter disporre di:

- definizione dell'infezione da Epstein-Barr virus mediante ISH
- definizione dell'infezione da HHV8 mediante immunistochemica

Requisiti minimi in studi citogenetici

Allo stato attuale non previsti; è obbligatorio servirsi di un laboratorio di riferimento.

2. LINFOMI DIFFUSI A GRANDI CELLULE B

2.1 Epidemiologia

I linfomi diffusi a grandi cellule B (DLBCL) rappresentano il sottogruppo più frequente di linfoma non Hodgkin (LNH) pari a circa il 30% di tutti i LNH. Dai dati del registro tumori di Modena [1] relativi al periodo 1997-2003 risulta un'incidenza standardizzata per età per i DLBCL pari a 4.8/100.000/anno (dati registro tumori 2000-2003, www.registro-tumori.it).

2.2 Classificazione istopatologica

Dopo aver separato i nuovi sottotipi specifici di DLBCL, ne rimane ancora un grande gruppo per il quale sono mancanti aspetti patologici utili a stratificare ulteriormente al fine di predire la prognosi o la risposta alla terapia. La stratificazione in accordo ai profili di espressione genica, quale tipo "GBC" contro tipo "ABC" ha valore prognostico, ma ad oggi non indica la terapia. Questa stratificazione è replicata in forma imperfetta dalla morfologia, l'immunofenotipo o l'analisi citogenetica e pertanto non è incorporata ufficialmente nella classificazione ad uso pratico.

Classificazione WHO [7]:

VARIANTI

- *Varianti morfologiche comuni*
 - Centroblastico
 - Immunoblastico
 - Anaplastico
- *Varianti morfologiche rare*

SOTTOGRUPPI

- *Sottogruppi molecolari*
 - Germinal centre B-cell-like (GBC)
 - Activated B-cell like (ABC)
- *Sottogruppi immunoistochimici*
 - CD5-positivo DLBCL
 - Germinal centre B-cell-like (GBC)
 - Non-germinal centre B-cell-like (non-GBC)

SOTTOTIPI/ENTITÀ

- Linfoma a grandi cellule B ricco in istiociti e cellule T
- Linfoma diffuso a grandi cellule B primitivo del sistema nervoso centrale
- Linfoma diffuso a grandi cellule B primitivo cutaneo, leg type
- Linfoma diffuso a grandi cellule B dell'anziano EBV positivo
- Altri linfomi a grandi cellule B

- Linfoma a grandi cellule B primitivo del mediastino (timico)
- Linfoma a grandi cellule B intravascolare
- Linfoma diffuso a grandi cellule B associato a infiammazione cronica
- Granulomatosi linfomatoide
- Linfoma a grandi cellule B ALK-positivo
- Linfoma plasmablastico
- Linfoma a grandi cellule B in soggetti con malattia di Castleman multicentrica associata a infezione HHV8
- Linfoma delle cavità (Primary effusion Lymphoma)

CASI BORDERLINE

- Linfoma a cellule B, non classificabile, con caratteristiche intermedie tra linfoma diffuso a grandi cellule B e linfoma di Burkitt
- Linfoma a cellule B, non classificabile, con caratteristiche intermedie tra linfoma diffuso a grandi cellule B e linfoma di Hodgkin classico

2.3 Stadiazione clinica

La valutazione pre-trattamento di un paziente con nuova diagnosi di DLBCL prevede le indagini elencate nella Tabella 1, che permettono l'identificazione dello stadio di malattia come definito dalla classificazione di Ann Arbor/Cotswold [10].

TABELLA 1. INDAGINI PRE-TRATTAMENTO PER UN PAZIENTE CON NUOVA DIAGNOSI DI DLBCL

ESAME	INDICAZIONE	NOTE
Anamnesi ed esame obiettivo	Obbligatori	
Emocromo e chimica clinica inclusi LDH e sierodiagnosi per HBV, HCV, HIV	Obbligatori	
Biopsia osteomidollare monolaterale dalla cresta iliaca posteriore	Obbligatoria	
Rx torace standard in 2 proiezioni	Obbligatoria	
TAC collo torace addome-pelvi con MDC	Obbligatoria	RMN in caso di intolleranza/controindicazione al MDC
PET total body	Altamente raccomandata	
Valutazione ORL	Altamente raccomandata	
ECG + visita cardiologia	Obbligatori	
Ecocardiogramma o MUGA scan per valutazione della frazione di eiezione	Obbligatorio	
TAC/RMN cerebrale, scintigrafia scheletrica, ecografia testicolare, studio radiologico e/o endoscopico del tratto gastroenterico	Situazioni particolari	In base alla sede di insorgenza
Esame citologico chimico-fisico del liquido cefalo-rachidiano	Obbligatorio in situazioni particolari	Presentazioni a rischio di diffusione meningea: SNC, testicolo, regioni paravertebrali/vertebrali, seni paranasali, palato duro, midollo osseo, IPI intermedio-alto o alto rischio* con LDH elevate e localizzazione in due o più sedi extranodali
* v paragrafo 2.4		

A tutti i pazienti giovani in età fertile devono essere resi noti i rischi di infertilità connessi alla chemioterapia e la necessità di evitare una gravidanza nel periodo del trattamento e almeno nei due anni successivi. Devono essere quindi proposti l'assunzione di estroprogestinico e, rispettivamente, la criopreservazione del liquido seminale.

2.4 Suddivisione in gruppi prognostici

I DLBCL vengono suddivisi in gruppi prognostici in base all'Indice Prognostico Internazionale (IPI) [11] e all' IPI "aggiustato per età" (age-adjusted IPI, aa IPI). I fattori che contribuiscono al calcolo dell'IPI sono:

- età > 60 anni
- LDH sieriche > UNL
- performance status ≥ 2
- Stadio Ann Arbor III-IV
- coinvolgimento > 1 sede extranodale

I fattori di rischio invece per il calcolo del' aalPI sono:

- LDH sieriche > UNL
- performance status ≥ 2
- Stadio Ann Arbor III-IV

Le tabelle seguenti (Tabella 2; Tabella 3) illustrano la suddivisione in gruppi prognostici e le relative probabilità di RFS e OS in base all'IPI e all'aaIPI.

TABELLA 2. INDICE PROGNOSTICO INTERNAZIONALE

GRUPPO DI RISCHIO	N FATTORI	%RFS 5 ANNI	% OS 5 ANNI
BASSO	0-1	70	73
BASSO-INTERMEDIO	2	50	51
ALTO-INTERMEDIO	3	49	43
ALTO	4-5	40	26

TABELLA 3. IPI AGGIUSTATO PER ETÀ (aaIPI), PER PAZIENTI DI ETÀ INFERIORE 60 ANNI

GRUPPO DI RISCHIO	N FATTORI	%RFS 5 ANNI	% OS 5 ANNI
BASSO	0-1	73	77
INTERMEDIO	2	66	51
ALTO	3	22	30

2.5 Trattamento dei DLBCL

2.5.1 Scelta del regime R-CHOP

Lo studio randomizzato del gruppo francese GELA [12, 13] ha confrontato 8 cicli CHOP e 8 cicli CHOP + rituximab (R-CHOP) in 399 pazienti di età compresa tra 60 e 80 anni. Lo schema R-CHOP ha ridotto il rischio di morte da linfoma del 36% e migliorato la sopravvivenza globale a 2 anni del 19%. Il miglioramento in termini di sopravvivenza libera da eventi si è verificato sia nei pazienti a basso che ad alto rischio, come anche nei casi bcl-2 positivi. Analoghe le conclusioni del gruppo della Mayo Clinic [14], in cui l'aggiunta del rituximab, somministrato simultaneamente o successivamente a CHOP, ha conferito un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da progressione del 30% circa a due anni.

Nell'analisi di popolazione effettuata dai ricercatori del British Columbia Cancer Agency sono stati confrontati i risultati terapeutici di 140 pazienti con DLBCL in stadio avanzato trattati con CHOP nei 18 mesi precedenti l'introduzione del rituximab nella pratica clinica e 152 trattati con R-CHOP nei primi 18 mesi dopo l'introduzione. Si è evidenziato un incremento della sopravvi-

venza globale dal 53% al 77% e della sopravvivenza libera da progressione dal 52% al 71%. Il vantaggio dell'aggiunta di rituximab è stato indipendente dall'età < o > 60 anni [15]. Nello studio randomizzato MinT (Mabthera International trial) [16], 824 pazienti di età < 61 anni con DLBCL a basso rischio (IPI 0-1) hanno ricevuto 6 cicli CHOP (o CHOP-like o regimi di III generazione) *versus* i medesimi regimi con l'aggiunta di rituximab. Quest'ultima ha determinato un incremento della EFS del 20% (79 vs 59%) e della OS del 9% (93% vs 84%). Il gruppo tedesco [17] ha confrontato, in pazienti anziani tra 61 e 80 anni, il trattamento con CHOP somministrato ogni 14 giorni (CHOP-14) con R-CHOP sempre somministrato ogni 14 giorni (R-CHOP-14) per sei vs otto cicli. L'aggiunta di rituximab a 6 cicli di CHOP 14 ha determinato un incremento di EFS del 19.3 % (66.5 vs 47.2%) e di OS del 10.4% (78.1% vs 67.1%) rispetto a sei CHOP-14.

CATEGORIA 1 *L'utilizzo del regime R-CHOP è raccomandato in tutti i pazienti con DLBCL indipendentemente dal gruppo di rischio.*

CATEGORIA 2B *Fanno eccezione i pazienti giovani con malattia ad alto rischio per i quali non ci sono ancora sufficienti evidenze per definirne la raccomandazione nonostante l'ampio utilizzo di R-CHOP in questo sottogruppo.*

2.5.2 Stadi localizzati (I-II) favorevoli (IPI 0, non bulky)

Due studi randomizzati hanno dimostrato una maggior efficacia terapeutica della chemio-radio-terapia rispetto alla sola chemioterapia. Nello studio SWOG [18] la sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza globale sono risultate significativamente migliori nei pazienti trattati con 3 CHOP seguiti da radioterapia tipo involved fields con dosi di 36 Gy, rispetto ai pazienti trattati con sola chemioterapia (8 CHOP), pur in presenza di una progressiva riduzione di tale differenza ad una successiva e più recente analisi [19].

Nello studio ECOG [20] 172 pazienti in remissione completa dopo 8 cicli CHOP sono stati randomizzati tra radioterapia involved fields con dosi di 30 Gy e sola osservazione, con sopravvivenze libere da malattia a 6 anni rispettivamente pari al 73% e 56% (p=0.05).

La reale necessità di radioterapia al termine di un programma chemioterapico viene posta in discussione dai risultati di due studi randomizzati francesi condotti rispettivamente su pazienti giovani (chemioterapia intensiva ACVBP) [21] e su pazienti anziani (4 cicli CHOP) [22] capaci di dimostrare analoghi risultati terapeutici indipendentemente dall'aggiunta della radioterapia; questa risulta anzi in una sopravvivenza globale inferiore per i pazienti anziani (> 69 anni), in relazione ad un possibile contributo di morbidità iatrogena (involved fields 40 Gy); nei giovani, devono viceversa essere segnalati i possibili problemi di tossicità tardiva (secondi tumori) di una chemioterapia dose-dense quale lo schema ACVBP.

Lo scenario attuale si è ulteriormente modificato in seguito all'aggiunta del rituximab alla chemioterapia anche negli stadi localizzati.

È sicuramente corretto pensare a opzioni terapeutiche personalizzate definite sulla base del calcolo degli score prognostici: IPI [11] e IPI modificato per gli stadi iniziali. Quest'ultimo si differenzia dall'IPI generale solo per il fatto che lo stadio II è considerato un fattore prognostico sfavorevole rispetto allo stadio I [23, 24].

I pazienti in stadio localizzato (I e II₁) e a buona prognosi (IPI 0), in assenza di malattia bulky hanno come standard terapeutico di riferimento una breve chemioimmunoterapia (3-4 cicli), con regimi contenenti antracicline (R-CHOP o R-CHOP like), seguita da una radioterapia di consolidamento con dosi di 36 Gy (**Categoria 2A**). La tecnica radioterapica è basata sul concetto dei campi "involved fields", con contornamento delle sedi di malattia sulle immagini TC o TC-PET acquisite in posizione di trattamento.

L'eventuale omissione della radioterapia nei pazienti in remissione completa, suggerita anche da una revisione dello studio tedesco [25], non è attualmente da considerarsi convenzionale al di fuori di uno studio clinico controllato. Va inoltre ricordato che gli studi randomizzati sopra riportati appartengono all'era "pre-rituximab" e non vi sono ancora dati riguardo l'omissione della radioterapia dopo R-CHOP [26].

CATEGORIA 2A *Nei pazienti in stadio localizzato I e II e con IPI 0 in assenza di malattia bulky è raccomandata la somministrazione di 3-4 cicli di chemioimmunoterapia (R-CHOP 21) seguita da radioterapia IF (dosi 36 Gy) se i volumi di radioterapia non sono estesi o le localizzazioni includibili in un unico campo di radioterapia. In alternativa secondo la presentazione clinica, un ciclo completo di chemioimmunoterapia R-CHOP 21 per 6 cicli senza radioterapia rappresenta un'opzione adeguata.*

2.5.3 Stadi avanzati favorevoli (III-IV, IPI 1) e stadi iniziali sfavorevoli (bulky e/o IPI 1)

Il trattamento standard dei pazienti B in stadio III-IV oppure I-II sfavorevole (bulky e/o incremento LDH e/o compromissione del PS) è rappresentato da 6-8 cicli di chemio-immunoterapia secondo schema R-CHOP/CHOP-like [16] (**Categoria 1**) che attualmente è il regime terapeutico con il miglior rapporto costo-beneficio. Il vantaggio di R-CHOP rispetto a CHOP si mantiene anche quando il rituximab è associato allo schema CHOP eseguito ad intervalli ridotti (R-CHOP14) nel paziente anziano [12, 17].

CATEGORIA 1 *Nei pazienti in stadio I-II con malattia bulky e/o con IPI 1 e quelli in stadio III-IV è raccomandato il trattamento con 6-8 cicli di chemioimmunoterapia (R-CHOP) anche ad intervalli ridotti (R-CHOP 14).*

2.5.3.1 Ruolo della radioterapia

Nel paziente in stadio localizzato sfavorevole la chemioimmunoterapia R-CHOP è seguita dalla radioterapia IF sulle sedi originali di malattia, con dosi totali di 36 Gy in frazionamento convenzionale (**Categoria 2A**). L'eventuale omissione della radioterapia in base alla risposta PET non è attualmente da considerarsi convenzionale al di fuori di uno studio clinico controllato [27].

In assenza di studi clinici randomizzati ben disegnati a valutarne il reale contributo terapeutico nella malattia avanzata, il ruolo della radioterapia quale consolidamento post-chemioterapia è attualmente discusso ed appare limitato, in assenza di dati certi che ne possano sostenere un impiego routinario. In casi selezionati di persistenza localizzata di malattia, la radioterapia potrebbe avere un ruolo importante nell'eventuale conversione in RC: le dosi consigliate sono di 36-40 Gy, in frazionamento convenzionale, da somministrare a circa 4 settimane dalla fine del programma chemioterapico su volumi che tengano conto della presentazione iniziale, della risposta alla chemioterapia e del residuo di malattia valutabile all'imaging morfologico e/o funzionale.

Per quanto riguarda il consolidamento della risposta (RC al termine della chemioimmunoterapia), rimane ancora da chiarire il reale contributo dell'irradiazione delle lesioni inizialmente bulky (diametro massimo ≥ 10 cm) [28]; al riguardo, l'indicazione al trattamento è spesso condizionata nel singolo caso da valutazioni relative al rapporto rischio-beneficio (sede, età, pattern di risposta) (**Categoria 2A**). Le dosi consigliate sono di 30-36 Gy, in frazionamento convenzionale, da somministrare a 4 settimane circa dal termine della chemioterapia sulla presentazione iniziale bulky, tenendo però conto della risposta ed aggiungendo adeguati margini.

CATEGORIA 2A *Nei pazienti in stadio localizzato sfavorevole dopo la somministrazione di chemioimmunoterapia è fortemente raccomandata una radioterapia involved field (36 Gy in frazionamento convenzionale) sulle sedi originali di malattia.*

CATEGORIA 2A *In caso di risposta completa dopo chemioimmunoterapia, l'irradiazione delle lesioni inizialmente bulky deve essere considerata dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio.*

2.5.4 Stadi avanzati sfavorevoli (aIPI \geq 2) nel paziente di età \leq 65 anni

Per questo gruppo di pazienti, la cui prognosi rimane ancora grave, sono in corso trials clinici di confronto tra regimi dose-dense, tipo R-CHOP14, e terapia ad alte dosi (high-dose chemotherapy, HDC) con supporto di cellule staminali autologhe.

In letteratura sono presenti diversi studi randomizzati che hanno confrontato l'impiego della HDC in pazienti considerati a cattiva prognosi sulla base della presenza di alcuni fattori prognostici ed in alcuni studi con una post-hoc riclassificazione secondo IPI [29-40]. I risultati sono nel com-

plesso contrastanti con alcuni studi che hanno definito un vantaggio per l'uno o l'altro approccio terapeutico. Tali differenze sono dovute ai diversi criteri di inclusione utilizzati e alle varie linee chemioterapiche di induzione somministrate sia in termini di dosi che di numero totale di cicli.

Due metanalisi hanno valutato l'impatto della HDC con supporto di cellule staminali autologhe [41, 42].

L'analisi di Strehl et al. [41] ha considerato 11 studi randomizzati e incluso un totale di 2228 pazienti. L'unico end-point dello studio era la mortalità globale. Quando gli studi sono stati analizzati nel loro insieme, la mortalità globale non è risultata significativamente differente tra i pazienti trattati con HDC o chemioterapia convenzionale. Tuttavia, gli Autori hanno messo in evidenza una significativa eterogeneità tra gli studi presi in considerazione, legata soprattutto alla terapia di induzione. Inoltre è stata praticata un'analisi per sottogruppi (18 sottogruppi considerati), dimostrando che la HDC migliorava la sopravvivenza nella popolazione considerata se: i) il drop-out nel braccio HDC era inferiore al 25% [29, 31, 36, 37, 40], ii) i pazienti con IPI intermedio-alto e alto ricevevano una terapia di induzione completa prima della HDC [30, 35], iii) veniva applicata la terapia ad alte dosi sequenziale [37, 40].

Tuttavia lo studio Mistral pubblicato nel 2006 [43] non ha dimostrato un vantaggio della terapia ad alte dosi sequenziale rispetto alla terapia convenzionale.

Nella metanalisi di Greb et al. [42] sono stati presi in considerazione 15 studi randomizzati (numero di pazienti 2758), e per molti di questi gli Autori hanno ottenuto dati diretti dei pazienti. Rispetto alla metanalisi precedente, sono stati considerati anche 4 lavori supplementari di cui solo uno pubblicato in esteso [44]. In quest'analisi gli endpoints primari considerati sono stati la OS e la EFS. Globalmente, si è evidenziato che la HDC non portava a un miglioramento della OS; suddividendo però i pazienti in gruppi con diverso IPI la HDC sembrava aumentare la sopravvivenza di quelli ad alto rischio. Al contrario, la EFS non è risultata differente nei due gruppi di rischio.

Anche in questa analisi deve però essere considerata l'eterogeneità degli studi.

Infine, in uno studio di farmaco-economia effettuato sui dati generati da uno studio randomizzato [36], è stato dimostrato che in pazienti a rischio intermedio-alto secondo l'IPI, la HDC rappresenta una terapia migliore in termine di costo-efficacia rispetto alla terapia convenzionale [45]. In conclusione nel paziente giovane con aaIPI 2-3 la HDC è da considerarsi un'opzione adeguata a discrezione dei curanti (**Categoria 2B**), anche se è auspicabile l'arruolamento in protocolli prospettici randomizzati.

CATEGORIA 2A *I pazienti in stadio III-IV con aaIPI 2-3 ed età inferiore a 65 anni dovrebbero essere arruolati in studi clinici controllati, in loro assenza la terapia raccomandata consiste in 6-8 cicli di R-CHOP 14.*

CATEGORIA 2B *La terapia ad alte dosi può essere somministrata all'interno di studi clinici controllati.*

2.5.5 Pazienti non in remissione completa al termine della terapia di prima linea

In questi casi la non RC va considerata di fatto come un fallimento della terapia di prima linea e i pazienti vanno pertanto avviati al trattamento di salvataggio (**Categoria 1**).

Fanno eccezione i casi con un singolo residuo di malattia alla PET, per i quali potrebbe essere indicata la radioterapia (v paragrafo "radioterapia" conversione in RC) (**Categoria 2B**).

CATEGORIA 1 *I pazienti non in remissione completa al termine della terapia di prima linea devono essere avviati al trattamento di salvataggio.*

CATEGORIA 2B *Nei pazienti con un singolo residuo di malattia alla PET dopo terapia di prima linea potrebbe essere consigliabile la somministrazione di radioterapia.*

2.5.6 Terapia di salvataggio

Il paziente recidivato o refrattario al trattamento di prima linea va avviato a una chemioterapia di induzione con farmaci non cross resistenti con una buona capacità mobilizzante (**Categoria 1**).

Tra i diversi regimi di induzione oggi a disposizione, quali DHAP, ESHAP, ICE, IEV, MINE, mini-BEAM [46-50], nessuno si è finora dimostrato superiore agli altri e pertanto vanno tutti considerati ugualmente adeguati purchè somministrati nei tempi e nelle dosi programmate. In pazienti non pretrattati con rituximab in prima linea, l'associazione del rituximab alla terapia di seconda linea ha dimostrato migliori risultati in termini di risposta alla terapia di induzione in una valutazione retrospettiva [51], in diverse studi di fase 2 [52, 53] e nello studio randomizzato del gruppo HOVON [54]. Tuttavia in altre valutazioni retrospettive [13, 55, 56] e in uno studio prospettico per ora parzialmente pubblicato solo in forma di abstract [57] l'aggiunta del rituximab alla chemioterapia di salvataggio fornisce minori vantaggi nei pazienti ricaduti dopo una prima linea comprendente rituximab.

Poiché oggi virtualmente tutti i pazienti con DLBCL ricevono rituximab con la terapia di prima linea, l'unica strada per rispondere al quesito sarebbe uno studio randomizzato di chemioterapia di salvataggio +/- rituximab. Non esistono attualmente dati in proposito né si conoscono studi in corso disegnati ad hoc.

In conclusione non è ancora noto quale sia l'impatto dell'aggiunta del rituximab in pz pretrattati con R-chemioterapia (**Categoria 2B**).

L'utilizzo del rituximab deve essere considerato qualora l'anticorpo non sia stato utilizzato in prima linea (**Categoria 1**).

Al termine della terapia di induzione il paziente in risposta parziale o completa deve essere avviato alla HDC con supporto di cellule staminali autologhe (**Categoria 1**).

Lo studio randomizzato PARMA [58] e una serie di studi retrospettivi e prospettici hanno affermato il ruolo della HDC per i pazienti con DLBCL in recidiva o refrattari alla terapia di prima linea e responsivi alla terapia di salvataggio. Tuttavia, anche per i pazienti chemiosensibili, nello studio PARMA, l' OS e la DFS sono risultate rispettivamente 46% e 53%, lasciando un ampio spazio per un ulteriore miglioramento.

I pazienti recidivati o refrattari alla terapia di prima linea non sono tutti identici e alcuni fattori prognostici possono aiutare a identificare sottogruppi con prognosi diversa, in modo da modificare la strategia terapeutica.

La *chemioresistenza alla terapia di prima linea* si è dimostrata predittiva della sopravvivenza dopo la HDC, anche per i pazienti responsivi alla terapia di salvataggio [59]. Tuttavia, questo fattore non è stato confermato per i pazienti in remissione parziale o refrattari alla prima linea che rispondono alla terapia di salvataggio e che poi effettivamente completano la HDC [60].

In uno studio retrospettivo Josting et al. [61] hanno analizzato 64 pazienti refrattari alla terapia di prima linea. La risposta globale alla terapia di II linea era solo del 15% con una OS a 5 anni pari a 0% e una mediana di sopravvivenza di soli 6 mesi.

Un fattore di estrema importanza è la *risposta alla terapia di salvataggio*. Infatti i pazienti chemioresistenti che vengono comunque sottoposti a HDC, hanno una probabilità di sopravvivenza intorno al 20% [59]. Inoltre, in uno studio retrospettivo che ha analizzato pazienti non responsivi alla prima linea di salvataggio, solo quelli che avevano dimostrato una qualche chemiosensibilità (definita come una risposta parziale inadeguata) hanno poi risposto alla terapia di salvataggio di II linea con una OS e PFS accettabili (74% e 55%), rispetto ai pazienti con malattia stabile (OS 25% e PFS 13%) o in progressione (OS 4% e PFS 4%) [62].

L'*IPI alla recidiva o progressione* (secondary IPI, sIPI) permette di identificare dei sottogruppi di pazienti con una sopravvivenza significativamente differente. Hamlin et al. [63] hanno dimostrato in uno studio prospettico, che la PFS e la OS a 5 anni per i pazienti sIPI di 0, 1 e 2-3 era 70% e 74%, 39% e 49%, 16% e 18%, rispettivamente. Due analisi retrospettive dello studio PARMA, hanno riscontrato che il sIPI non era predittivo della sopravvivenza per i pazienti sottoposti a HDC [64], mentre il tempo alla ricaduta (cut-off 12 mesi) permetteva di individuare pazienti con prognosi differente [65].

Altri gruppi hanno confermato il valore prognostico del sIPI [59, 66] e del tempo alla ricaduta integrato al sIPI [67]. In quest'ultimo studio, i due fattori prognostici (tempo alla ricaduta cut off 18 mesi e sIPI cut off 3) erano combinati, permettendo di ottenere 3 gruppi (0, 1 o 2 fattori) con una OS a 2 anni rispettivamente di 85%, 65% e 30%.

La *positività FDG-PET pre-HDC* sta assumendo un valore sempre più importante nella gestione dei pazienti con linfoma. Diversi studi retrospettivi e prospettici hanno dimostrato che anche i pazienti considerati in remissione parziale PET hanno un rischio di recidiva o progressione consi-

derevole dopo HDC. Schot et al [68] hanno riportato i dati di uno studio prospettico in pazienti con linfoma (Hodgkin e non Hodgkin) sottoposti a chemioterapia di salvataggio e valutazione con FDG-PET dopo 2 cicli dei 3 programmati. Dall'analisi dei dati emerge chiaramente la distinzione in termini di failure free survival (FFS) per i pazienti con FDG-PET positiva (rispettivamente 38% e 10% per i pazienti in remissione parziale e non responsivi) e quelli con FDG-PET negativa (72%). Inoltre, nell'analisi multivariata dei fattori che influenzano la prognosi, sia la FDG-PET sia il sIPI sono risultati significativamente correlati; inoltre integrandoli al momento della recidiva è stato possibile distinguere 4 gruppi con prognosi differente.

La predittività della FDG-PET pre-HDC è stata dimostrata in diversi studi retrospettivi, spesso in popolazioni miste (LNH e LH) [69-74]. Recentemente, Derenzini et al [75] hanno riportato che in pazienti con DLBCL e linfomi follicolari di grado III, la FDG-PET effettuata prima dell' HDC, permette di definire due popolazioni con PFS e OS significativamente differenti (PFS 87% vs 34% e OS 93% e 66%, rispettivamente per PET- e PET+). In questo studio, la FDG-PET pre-HDC è risultato l'unico fattore significativo in analisi multivariata.

CATEGORIA 1 *Il paziente in recidiva o non responsivo alla terapia di prima linea deve essere avviato a una terapia di salvataggio con farmaci non cross resistenti.*

CATEGORIA 1 *Il rituximab deve essere somministrato ai pazienti recidivati nel caso in cui non sia già stato utilizzato in prima linea.*

CATEGORIA 2B *Il vantaggio della somministrazione del rituximab nei pazienti pre-trattati con R-chemioterapia non è ad oggi dimostrato ed è quindi opzionale a giudizio del curante o secondo la presentazione clinica.*

CATEGORIA 1 *Il paziente in risposta parziale o completa dopo terapia di induzione deve essere avviato al trattamento ad alte dosi.*

2.5.7 Condizionamento: ruolo del rituximab e della radioimmunoterapia

Gli schemi utilizzati nei programmi di HDC sono variabili, senza che un condizionamento si sia dimostrato superiore ad altri principalmente per la mancanza di studi randomizzati [76]. Tuttavia, sembra ormai esserci un accordo di massima sul potenziale tossico a medio-lungo termine di condizionamenti basati sull' irradiazione corporea totale (total body irradiation, TBI), principalmente legata all'aumentata incidenza di mielodisplasie/leucemie acute secondarie [77]. Di conseguenza, gli schemi utilizzati comprendono diverse combinazioni di farmaci, principalmente alchilanti, antimetaboliti e inibitori delle topoisomerasi, che risultano ben tollerati con una tossicità prevalentemente mucosa [78]. Recentemente, in uno studio retrospettivo su una popolazione di pazienti con LNH di diverse istologie, il regime BEAM (carmustina, etoposide, citarabina e melphalan) è stato confrontato con il BEAC (carmustina, etoposide, citarabina e ciclofosfamide), dimostrandosi più efficace in termini di EFS e OS [79].

Di particolare interesse è l'integrazione del rituximab in vari schemi di HDC. In una serie di studi retrospettivi, l'aggiunta di rituximab a dosi e con tempi di somministrazione variabili ha permesso di migliorare i risultati clinici. Khouri et al [80] hanno confrontato i risultati ottenuti associando al BEAM il rituximab durante la mobilizzazione, il condizionamento e anche dopo HDC. Con questo schema, rispetto a quanto osservato in un gruppo senza rituximab, la DFS era 67% vs 43% e la OS era 80% vs 53%, in favore dello schema con rituximab (**Categoria 2B**).

Infine anche i radioimmunoconiugati (RIT), quali l'⁹⁰Yttrio Ibritumomab (Zevalin) e il ¹³¹I Tositumomab (Bexxar), iniziano ad essere integrati nel condizionamento prima della reinfusione delle cellule staminali autologhe. Il razionale per l'uso dei RIT è nella supposta efficacia della radioterapia nell'eradicare le cellule linfomatose, senza aumentare il danno su tessuti sani. In generale, gli studi finora pubblicati possono essere suddivisi in funzione della dose di RIT e della associazione o meno con chemioterapici. Inoltre ad oggi sono stati pubblicati solo studi di fase I e II che dimostrano la fattibilità e l'efficacia di schemi contenenti RIT, includendo popolazioni di pazienti con differenti istologie [81]. Recentemente, sono stati pubblicati 3 studi di fase I-II, che confermano i risultati sin qui ottenuti.

Krishnan et al.[82] hanno trattato 41 pazienti con diverse istologie (DLBCL 49%) con uno schema

comprendente Zevalin in dose standard (0.4 mCi/kg) e BEAM. Per i pazienti con DLBCL, si sono ottenute una OS e una PFS a 2 anni pari a 89% e 68% rispettivamente e una mortalità (treatment related mortality, TRM) a 100 giorni pari a 0.

Winter et al. [83] hanno effettuato uno studio di fase 1 in cui una dose crescente di Zevalin è stata somministrata in associazione con lo schema BEAM in 44 pazienti con linfoma e con malattia attiva al momento dell'inclusione (DLBCL 39%). L'endpoint primario era di stabilire la dose massima di Zevalin (espressa in Gy somministrati agli organi critici). La dose limite è risultata di 15 Gy ed è emerso che la dose basata sul peso è molto variabile facendone un modalità di calcolo della dose non riproducibile. In questa popolazione di pazienti sono state raggiunte una OS e una PFS a 3 anni pari a 60% e 43%.

Infine Devizzi et al [84] hanno pubblicato uno studio con alte dosi di Zevalin (da 0.8 a 1.2 mCi/kg) seguite da una reinfusione duplice di cellule staminali periferiche autologhe (a 7 giorni di distanza), in pazienti con linfoma (DLBCL 30%). Lo schema si è dimostrato ben tollerato con una OS e PFS stimata di 87% e 69%. In particolare la doppia reinfusione di cellule staminali è risultata efficace nel ridurre la durata e la severità della neutropenia.

In conclusione l'aggiunta dei radioimmunocongiugati ai regimi di condizionamento è da considerarsi solo nell'ambito di studi clinici controllati (**Categoria 2A**).

CATEGORIA 2B *L'aggiunta del rituximab ai vari schemi di terapia ad alte dosi sembra aumentare la DFS e la OS.*

CATEGORIA 2A *I radioimmunocongiugati devono essere aggiunti ai regimi di condizionamento solo nell'ambito di studi clinici controllati.*

2.5.8 Trapianto allogenico

Il ruolo del trapianto allogenico nella strategia terapeutica del DLBCL deve essere ancora definita. La tendenza attuale è di sottoporre pazienti avanzati, possibilmente chemiosensibili, spesso ricaduti dopo HDC con supporto autologo o con recidiva dopo diverse linee di terapia, al trapianto allogenico preceduto da un condizionamento di intensità ridotta (reduced intensity regimen, RIC), al fine di diminuire la TRM, per poter sfruttare l'effetto "graft versus lymphoma".

In vari studi sono riportati i risultati ottenuti in pazienti con linfoma aggressivo, tra cui il DLBCL, utilizzando un condizionamento mieloablativo (myeloablative conditioning, MAC) [85-91].

Nei trial in cui il trapianto allogenico è stato confrontato con l'autologo [85, 87, 92], la OS è risultata al meglio identica e molto spesso inferiore a causa della elevata TRM. Ma ciò che è importante sottolineare è la dimostrazione della esistenza di un effetto immunologico contro le cellule di linfoma, testimoniato dalla frequenza di ricadute post-allo inferiore rispetto a quanto osservato dopo HDC. Da circa un decennio una serie di studi hanno riportato che l'uso di RIC riduce la TRM, permettendo un più ampio utilizzo del trapianto allogenico.

Dodici sono stati gli studi più significativi condotti sul trapianto allogenico con condizionamento RIC [93-104]. Il confronto con gli studi precedenti è difficile soprattutto per la differenza delle caratteristiche generali (di solito i pazienti sottoposti a RIC hanno un'età maggiore con un numero significativo di comorbidità) e specifiche legate alla malattia (più linee di terapia, ricadute dopo autologo). Nonostante questi limiti, la TRM è nella maggior parte dei casi ridotta ed in alcune serie la sopravvivenza è particolarmente significativa.

Recentemente il valore prognostico della presenza di comorbidità è stato sottolineato da alcuni studi del Fred Hutchinson Cancer Research Center di Seattle. Nello studio iniziale su più di 1000 pazienti con varie patologie che hanno ricevuto un trapianto allogenico da familiare o da donatore con un condizionamento MAC o RIC, è stato sviluppato un indice di comorbidità adattato ai pazienti trapiantati, a partire da uno score pre-esistente, il Charlson score [105]. Questo score definito HCT-CI (hematopoietic cell transplantation-comorbidity index), permette di individuare almeno 3 gruppi di pazienti con un rischio di mortalità trapiantologica significativamente differente. Lo stesso score è stato successivamente adattato ai pazienti con linfoma e leucemia linfatica cronica [104] e da questa analisi è risultato che i pazienti con uno score di 0 hanno la stessa TRM qualunque sia il tipo di condizionamento, RIC o MAC. Al contrario, per valori superiori, i regimi MAC sono gravati da una TRM crescente e da una riduzione della OS. Lo stesso score è stato anche valutato in pazienti con linfoma che hanno ricevuto solo RIC. Nello studio ita-

liano, l'analisi effettuata in pazienti con linfoma e mieloma, tutti condizionati con RIC, ha validato lo score di Sorrow, che ha permesso di suddividere i pazienti in 3 gruppi (HCT-CI 0, 1-2, >3) con TRM, PFS e OS significativamente differenti [106]. La casistica americana, con un numero più basso di pazienti ma trattati in modo uniforme, conferma l'influenza dell'HCT-CI solo sulla TRM con modalità di segregazione differente (HCT-CI 0-2 vs >3) [103].

In conclusione il trapianto allogenico può avere un ruolo nella strategia terapeutica del DLBCL e deve essere ulteriormente valutato in studi controllati. Tuttavia, alcune categorie quali i ricaduti dopo HDC o i pazienti con malattia persistente (valutata con FDG-PET ed eventualmente con biopsia) dopo 2 linee di terapia possono beneficiare di un trapianto allogenico, se sono responsivi pre-allo e hanno un HCT-CI basso (**Categoria 2B**).

CATEGORIA 2B *L'utilizzo del trapianto allogenico nella terapia dei DLBCL deve essere ulteriormente valutato in studi clinici.*

Tuttavia potrebbe essere utile il ricorso al trapianto allogenico nei pazienti ricaduti dopo HDC o con malattia refrattaria dopo 2 linee di terapia purchè responsivi al trattamento pre-allo e con un basso hematopoietic cell transplantation-comorbidity index.

2.5.9 Riassunto delle raccomandazioni per il trattamento dei DLBCL

TABELLA 4. RACCOMANDAZIONI TRATTAMENTO DEI LINFOMI DIFFUSI A GRANDI CELLULE B

TRATTAMENTO DEI LINFOMI DIFFUSI A GRANDI CELLULE B			Cat. di raccomandazione
Stadio I-II	Non bulky IPI 0	3-4 R-CHOP 21+ RT-IF 36-40 Gy oppure 6-8 R-CHOP 21 +/- RT	2A
Stadio I-II	Bulky e/o IPI 1	6-8 R-CHOP 21 +/- RT-IF 36 Gy	1 2 A per RT
Stadio III-IV	aalPI 1 giovani Tutti gli IPI anziani	6-8 R-CHOP 14/21 (6 R-CHOP 14/21+2 R anziani) + RT bulky 30-36 Gy	1 2 A per RT
Stadio III-IV	aalPI 2-3 ≤ 65 aa	Arruolamento in trial clinici che valutino il ruolo della HDC.	2A
		6-8 RCHOP 14 HDC può essere considerata in studi clinici	2B
Recidive°	candidabili ad HDC	Chemioterapia di II linea* seguita da HDC se remissione completa o parziale	1
		Se non remissione: chemioterapia di III linea o trial clinici o trapianto allogenico	2B
Recidive°	NON candidabili ad HDC	Chemioterapia di II linea, arruolamento in trial clinici	Nessuna raccomandazione

° comprende pazienti con recidiva di malattia dopo RC oppure refrattari alla prima linea;
* possibili regimi chemioterapici: DHAP, ESHAP, ICE, IEV; MINE, miniBEAM

2.6. Stadiazione e rivalutazione di malattia

2.6.1 Ruolo della PET (PET-TC) nella stadiazione e ristadiazione della malattia [107]

Stadiazione di malattia

Fortemente raccomandata ma non obbligatoria poiché si tratta di linfomi FDG avidi. In ampi studi l'impiego della PET non ha cambiato lo stadio di malattia nella maggior parte dei casi e quindi nemmeno il successivo iter terapeutico. Tuttavia ne è consigliato l'uso al momento della stadiazione al fine di facilitare l'interpretazione delle immagini dopo la terapia (**Categoria 2A**).

Rivalutazione intermedia

Non consigliata nei pazienti in stadio III-IV. Non ci sono studi che dimostrano l'utilità della PET in questa fase della malattia. Da utilizzare solo all'interno di studi clinici.

Consigliata negli stadi I-II prima della radioterapia: se positiva necessaria la conferma istologica (**Categoria 2A**).

Termine del trattamento

Obbligatoria per definire la risposta alla terapia [108]. Da eseguire almeno dopo 3 settimane dalla fine del trattamento (preferibilmente dopo 6-8 settimane dal trattamento chemioterapico e 2-3 mesi dal completamento della radioterapia poiché le alterazioni infiammatorie dovute al trattamento radiante possono dare immagini di falsa positività). Il contributo fondamentale della PET in questa fase è la possibilità, in caso di pazienti con masse residue, di differenziare tra necrosi/fibrosi o persistenza di malattia e quindi di determinare la remissione completa. Nel caso di forte sospetto di persistenza di malattia, una terapia di salvataggio dovrebbe essere eseguita solo dopo conferma biotipica di persistenza di linfoma [109] (**Categoria 2A**).

Ruolo della PET-TAC

Le apparecchiature adibite a questo esame sono costituite da una PET appaiata ad un sistema TAC. Con questa metodica è possibile fondere le immagini TAC e PET per migliorare la localizzazione anatomica e quindi le potenzialità diagnostiche di questo esame. Studi retrospettivi hanno dimostrato una maggior sensibilità e specificità rispetto alle singole metodiche nella stadiazione e ristadiazione di malattia. Allo stato attuale però tale esame non può sostituire la TAC.

CATEGORIA 2A È raccomandata l'esecuzione dell'esame PET durante la stadiazione al fine di facilitare l'interpretazione delle immagini dopo terapia.

CATEGORIA 2A L'esecuzione della PET è consigliata negli stadi I-II prima della radioterapia. Se positiva è necessaria una valutazione istologica.

CATEGORIA 2A Se al termine del trattamento vi è un forte sospetto di persistenza di malattia, grazie anche al contributo PET, prima di iniziare una terapia di salvataggio dovrebbe essere eseguita una biopsia per la conferma istologica.

2.6.2 Rivalutazione intermedia di malattia (dopo 3-4 cicli di terapia)

- Ripetizione delle indagini radiologiche positive alla diagnosi
- PET(PET-TAC) non indicata nella pratica clinica per gli stadi avanzati di malattia, ma solo all'interno di trial clinici.

2.6.3 Rivalutazione finale di malattia

- La ristadiazione deve essere effettuata dopo 6-8 settimane dal termine del trattamento
- Ripetere la diagnostica positiva alla diagnosi
- PET (PET-TAC) raccomandata anche se non eseguita alla diagnosi

2.7 Definizione dei criteri di risposta

La risposta è definita sulla base di criteri validati a livello internazionale (Cheson 2007) Per la definizione della risposta devono essere utilizzati esami radiologici quali TAC e PET (o PET-TAC) ed esami istologici (**Categoria 2A**).

La risposta al trattamento può essere definita (Tabella 5):

Remissione Completa (RC): scomparsa di ogni sede di malattia e di tutti i sintomi ad essa legati. Sono considerati in RC i pazienti con PET positiva all'esordio (o che non hanno eseguito la PET, ma con linfoma PET avido) e che ottengono una PET negativa al termine della terapia, indipendentemente dalle masse linfonodali residue alla TAC.

Remissione Parziale (RP): riduzione volumetrica delle adenopatie superiore al 50% in assenza di incremento di altre sedi di malattia o di comparsa di nuove lesioni. I noduli epatici e splenici devono ridursi di almeno il 50%. È ammessa positività alla PET al termine della terapia solo se sulle sedi iniziali di malattia non incrementate.

Malattia stabile (MS): mancanza dei criteri per RC o RP o di progressione. Positività alla PET delle sedi iniziali di malattia senza comparsa di nuove lesioni.

Progressione (PG): un aumento superiore al 50% delle dimensioni delle lesioni infomatose presenti all'inizio del trattamento e/o comparsa di nuove localizzazioni. Comparsa di nuove lesioni alla PET.

TABELLA 5. CRITERI PER LA DEFINIZIONE DELLA RISPOSTA AL TRATTAMENTO

RISPOSTA	DEFINIZIONE	MASSE LINFONODALI	MILZA/FEGATO	MIDOLLO OSSEO
RC	Completa scomparsa della malattia	Linfomi FDG-avidi o PET positivi prima della terapia; masse di qualsiasi dimensione con PET negativa	Non palpabili, scomparsa di tutti i noduli.	Assenza di infiltrato alla ripetizione della biopsia, se non determinabile dalla morfologia, immunohistochimica deve essere negativa
RP	Riduzione della malattia misurabile e nessuna nuova sede	Riduzione $\geq 50\%$ nel SPD delle 6 masse nodali più grandi, nessun aumento dimensionale di altre masse Linfomi FDG-avidi o PET positivi prima della terapia; positiva in 1 o più sedi iniziali	Diminuzione $\geq 50\%$ della SPD dei noduli (per masse singole diametro trasverso maggiore); nessun incremento di dimensione di milza e fegato	Irrilevante se positivo prima della terapia; deve essere specificato il tipo cellulare.
MS	Fallimento nell'ottenere RC, RP, PG	Linfomi FDG-avidi o PET positivi prima della terapia; PET positiva nelle sedi iniziali di malattia, non nuove sedi alla TAC o PET		
PG	Comparsa di qualsiasi nuova lesione e aumento $\geq 50\%$ delle lesioni preesistenti	Comparsa di nuova/e lesione/i > 1.5 cm, incremento $\geq 50\%$ della SPD di più di una massa linfonodale, o incremento $\geq 50\%$ del diametro maggiore di un linfonodo noto > 1 cm. Lesioni PET positive nei linfomi FDG avidi, o PET positiva prima della terapia	Incremento $> 50\%$ della SPD basale di qualsiasi lesione iniziale.	Nuovo coinvolgimento o recidiva.

CATEGORIA 2A Per la definizione della risposta al trattamento devono essere utilizzati esami radiologici quali TAC e PET ed esami istologici.

2.8. Follow-up

Non ci sono evidenze cliniche che l'uso sistematico, nei pazienti in remissione completa ed in assenza di sintomi specifici, di esami radiologici migliori la sopravvivenza. È comunque prassi diffusa sia nei centri nordamericani sia europei eseguire esami radiologici periodici (TAC e/o PET) nei programmi di follow-up. In uno studio del 2003 su 117 pazienti in remissione completa, solo il 5.7% dei ricaduti è stato individuato con una TAC in assenza di altri sintomi specifici [110].

In uno studio nel quale il follow-up dei pazienti comprendeva l'uso periodico della TAC, l'esecuzione di tale esame ha mostrato per i pazienti un vantaggio non significativo [111]. Non vi è invece indicazione all'utilizzo della PET al di fuori di uno studio controllato [107, 112].

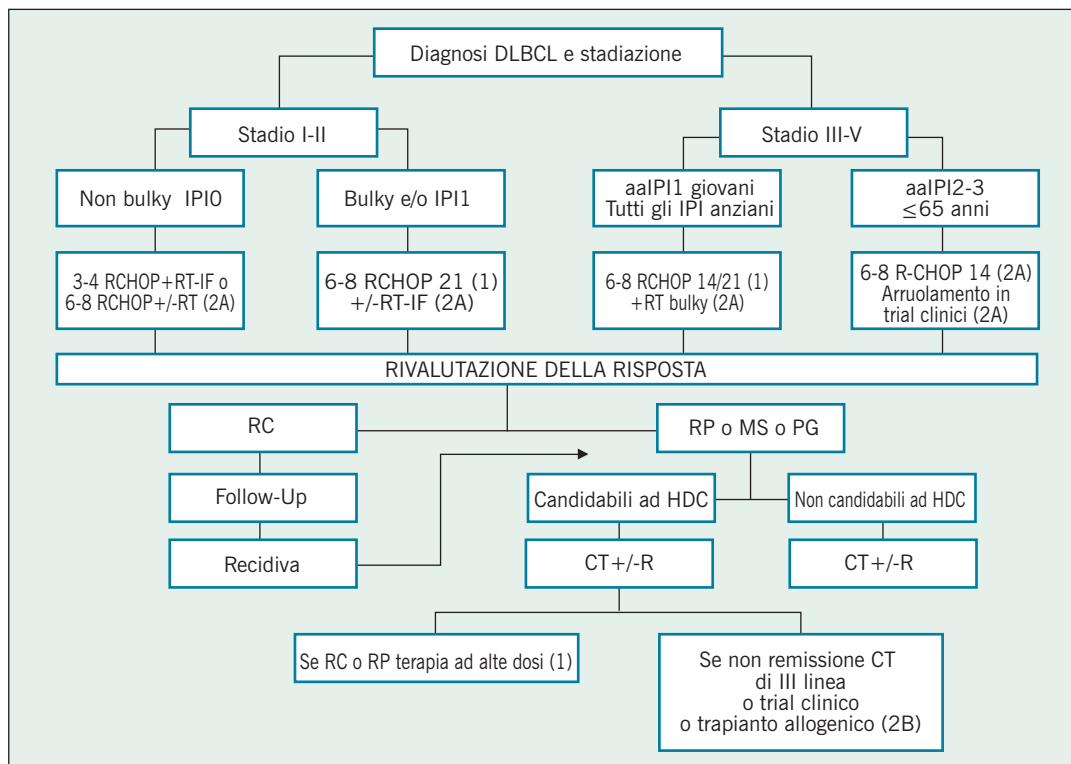
Sulla scorta di questi dati, i pazienti con DLBCL in remissione completa dopo terapia di prima o anche seconda linea devono essere seguiti ogni 3 mesi per i primi 2 anni, poi ogni 6 mesi per i 3 anni successivi con routine ematochimici, LDH ed esame clinico.

La TAC può essere eseguita a 6,12 e 24 mesi dal termine del trattamento [113] (**Categoria 2B**). Nel caso sussista un dubbio clinico e/o radiologico di ricaduta di malattia è raccomandata la biopsia diagnostica (**Categoria 2A**).

CATEGORIA 2B Nella fase di follow-up le TAC di rivalutazione dovrebbero essere eseguite a 6, 12, 24 mesi dal termine del trattamento.

CATEGORIA 2A Nel caso di dubbio di ricaduta di malattia è raccomandata l'esecuzione di un nuovo prelievo biotico.

2.9 Flowchart



3. LINFOMI FOLLICOLARI

3.1 Epidemiologia

Il Linfoma Follicolare (LF) rappresenta circa il 10-20% di tutti i linfomi, con un'incidenza di 4-5 nuovi casi ogni 100.000 persone l'anno [2]. Questo tipo di linfoma presenta un'incidenza più elevata in Europa Occidentale e in U.S.A rispetto ai paesi dell'Est Europa, Asia e alle nazioni in via di sviluppo. In Italia la frequenza dei linfomi follicolari è di poco superiore al 10% circa, inferiore a quanto riportato per le casistiche statunitensi, e il tasso standardizzato di incidenza annua è pari a 2 casi/100.000 abitanti [1]. Dopo un incremento significativo di incidenza registrato nelle ultime decadi, osservazioni più recenti sembrano essere a favore di un trend temporale di incidenza senza significative variazioni [114]. Il LF è una neoplasia dell'età medio-avanzata, con una lieve prevalenza nelle donne (M/F, 1:1,7); l'età media alla diagnosi è di poco superiore ai 50 anni, ed è leggermente inferiore rispetto a quella osservata per altri linfomi indolenti. Meno del 10% dei pazienti ha un'età inferiore a 30 anni al momento della diagnosi. Per quanto riguarda i fattori di rischio un recente studio [115] ha messo in evidenza l'influenza di alcune variabili come l'altezza, l'uso di tinture permanenti per capelli, la variante allelica del polimorfismo I143V del gene MGMT, e il fenotipo NAT2 acetilatore. Inoltre, in uno studio che ha valutato il ruolo dell'esposizione ai pesticidi nella patogenesi dei LNH, è stata messa in evidenza la correlazione tra esposizione professionale a dieldrina, atrazina e fungicidi e lo sviluppo di linfomi positivi alla traslocazione t(14;18) [116].

3.2 Stadiazione clinica

La diagnosi di LF deve essere eseguita mediante esame istologico di tessuto rappresentativo di malattia. In presenza di adenopatie si deve sempre procedere a biopsia escissionale del linfonodo. In assenza di adenopatie una diagnosi di compatibilità/probabilità può essere eseguita mediante esame istologico di biopsia osteomidollare; in questi casi la disponibilità di marcatori diagnostici aggiuntivi come la ricerca della traslocazione t(14;18) possono contribuire a migliorare l'accuratezza diagnostica. Altre procedure diagnostiche quali analisi citofluorimetrica di sospensione cellulare di sangue midollare o periferico non consentono di definire una diagnosi di certezza, ma solo di porre un sospetto diagnostico. I criteri per formulare la diagnosi di LF sono quelli definiti dalla terza edizione della Classificazione WHO delle neoplasie emopoietiche [117]. In ogni caso la diagnosi istologica o citologica deve essere supportata da una valutazione immunohistochimica o immunocitochimica. La ricerca della traslocazione t(14;18) che caratterizza il LF può essere eseguita su tessuto linfonodale o campione di sangue midollare mediante tecniche FISH o PCR. Nella valutazione dell'esito della ricerca della traslocazione t(14;18) è necessario tenere sempre conto della possibilità di falsi negativi (assenza di malattia nel tessuto esaminato, mancata amplificazione della regione traslocata) o di falsi positivi (presenza di soggetti sani con traslocazione t(14;18)).

Le procedure di stadiazione sono comuni a quelle previste per la altre malattie linfoproliferative (Tabella 6, pagina a fianco).

Nonostante il LF sia considerato come neoplasia "avida" per la captazione del glucosio radio-marcato, l'esecuzione di FDG-PET al momento della stadiazione ancora non è raccomandata [118]. In ogni caso, in presenza di eventuali discordanze tra FDG-PET e TC i dubbi andranno risolti con ulteriori accertamenti.

A tutti i pazienti giovani in età fertile devono essere resi noti i rischi di infertilità connessi alla chemioterapia e la necessità di evitare una gravidanza nel periodo del trattamento e almeno nei due anni successivi. Devono essere quindi proposti l'assunzione di estroprogestinico e, rispettivamente, la criopreservazione del liquido seminale.

3.3 Fattori prognostici e classificazione istopatologica

Nei linfomi follicolari non sono ancora stati identificati fattori patologici predittivi per l'outcome e per la risposta al trattamento. Come elencato nella Tabella 7 (a pag. 558), i LF sono stati tradizionalmente graduati in accordo alla proporzione di centroblasti, una variabile continua che è associata al decrescere della durata di sopravvivenza, ma che è scarsamente riproducibile fra i Patologi. È diventato sempre più evidente che i casi graduati come Grado 1 e Grado 2 hanno un

TABELLA 6. PROCEDURE DI STADIAZIONE PER LA DIAGNOSI DI LINFOMA FOLLICOLARE

ESAME	INDICAZIONE	NOTE
Anamnesi ed esame obiettivo	Obbligatori	
Emocromo e chimica clinica inclusi LDH e virologia per HBV, HCV, HIV	Obbligatori	
Biopsia osteomidollare monolaterale dalla cresta iliaca posteriore	Obbligatoria	
Rx torace standard in 2 proiezioni	Obbligatoria	
TAC collo torace addome-pelvi con mezzo di contrasto	Obbligatoria	RMN in caso di intolleranza/controindicazione al MDC
PET total body	Trial clinico	
Valutazione ORL	Consigliata	
ECG + visita cardiologia	Obbligatori	
Ecocardiogramma o MUGA scan per valutazione della frazione di eiezione	Altamente raccomandata	
TAC/RMN cerebrale, scintigrafia studio radiologico e/o endoscopico del tratto gastroenterico interessato. Esame citologico chimico-fisico del liquido cefalo-rachidiano	Situazioni particolari	In base alla sede di insorgenza
Biologia molecolare su sangue midollare o sangue periferico: ricerca traslocazione (14;18)	Trial clinico	

“outcome” simile, che non è modificato da terapia diversificata e che perciò non hanno bisogno di essere distinti l’uno dall’altro. Quindi, la WHO mette insieme i casi con pochi centroblasti, definendoli linfomi follicolari Grado 1-2 (“low-grade”). Mentre nella classificazione WHO 2001 era opzionale stratificare i linfomi follicolari G3 in accordo alla presenza o assenza di centrociti residui (3A versus 3B), nella classificazione 2008 è considerato obbligatorio. Alcuni autori pur identificando differenze biologiche tra linfomi follicolari di grado diverso (1-2 vs 3) sembrano suggerire che anche nelle forme più aggressive (G3) viene mantenuto un profilo genico più simile a quello dei LF che non a quello del linfoma diffuso a grandi cellule [119]. Infine, aree di linfoma diffuso a grandi cellule a fenotipo B in un LF dovrebbero comportare una diagnosi separata di linfoma diffuso a grandi cellule a fenotipo B e tali pazienti dovrebbero essere trattati come linfomi diffusi a grandi cellule a fenotipo B (Tabella 8 a pag. 558). In generale i pazienti con LF grado 3B o quelli contenenti aree di grandi cellule dovrebbero essere trattati come DLBCL (**Categoria 2A**). Dati promettenti sulle possibilità di utilizzare fattori biologici per la stratificazione prognostica derivano dagli studi del microambiente [120], il cui ruolo prognostico tuttavia può essere modificato in maniera sostanziale dal trattamento e in particolare dall’uso del rituximab [121, 122].

L’estensione della malattia è di solito considerata uno dei più importanti fattori prognostici per i pazienti con LF; può essere misurata sia in maniera diretta mediante la stadiazione di Ann Arbor, sia in modo indiretto attraverso surrogati quali il “tumor burden”, la malattia “bulky”, la presenza di interessamento midollare o l’alterazione di parametri di laboratorio indirettamente collegati alla quantità di malattia. Per identificare meglio i pazienti con diversa probabilità di morte, recidiva o di progressione di malattia e per meglio definire la più opportuna strategia terapeutica sono stati sviluppati diversi indici prognostici per i LF. L’indice FLIPI è il modello attualmente più utilizzato per valutare la prognosi dei pazienti con LF [124]. Il principale limite del FLIPI è tuttavia rappresentato dal fatto che i pazienti analizzati non sono stati trattati con rituxi-

mab. Molto recentemente è stato pubblicato il nuovo indice FLIPI2, sviluppato come evoluzione del FLIPI, che apporta alcune novità rispetto al precedente tra le quali l'utilizzo di una raccolta prospettica di dati, l'inclusione di pazienti trattati con rituximab e la scelta della PFS come endpoint di sopravvivenza (Tabella 9) [125].

TABELLA 7. GRADING LINFOMI FOLLICOLARI [123]

GRADO	DEFINIZIONE
Grado 1-2	0-15 centroblasti per hpf
1	0-5 centroblasti per hpf
2	6-15 centroblasti per hpf
Grado 3	>15 centroblasti per hpf
3A	Presenti centrociti
3B	Aree diffuse di centroblasti

TABELLA 8. PATTERN LINFOMI FOLLICOLARI

PATTERN RIPORTATO	PROPORZIONE FOLLICOLARE
Follicolare	>75%
Follicolare diffuso	25-75%
Focolai di LF	<25%
Diffuso	0%

Aree diffuse che contengono >15 centroblasti per hpf sono riportate come DLBCL con linfoma follicolare (Grado 1-2, Grado 3A o Grado 3B)

CATEGORIA 2A I pazienti con LF grado 3B o quelli contenenti aree di grandi cellule dovrebbero essere trattati come DLBCL.

TABELLA 9. PRINCIPALI INDICI PROGNOSTICI SVILUPPATI PER I LINFOMI FOLLICOLARI

	ILI[126]	FLIPI[124]	FLIPI2[125]
Fattori prognostici indipendenti			
Età (anni) ≥ 60	≥ 60	≥ 60	
Sedi extranodali	>2	/	/
LDH > UNL	Si	Si	/
Stadio	/	III-IV	/
Sedi nodali	/	>4	/
Sesso	Maschio	/	/
Hb (g/dl)	/	≤ 12	≤ 12
Sintomi B	Si	/	/
VES (mm/h)	≥ 30	/	/
B2M (mg/l)	/	/	\geq UNL
LoDLIN	/	/	≥ 6 cm
BMI	/	/	Si
OS (5 anni)	77	71	88
Endpoint	OS	OS	PFS
Sopravvivenza (5 anni) per gruppo di rischio**			
Basso rischio (B)	90	91	79*
Rischio intermedio (I)	75	78	51*
Alto rischio (A)	38	53	20*

*: PFS a 5 anni; **: Gruppi di rischio per score: Basso (B), Intermedio (I), Alto (A).
ILI: 0-1(B),2(I),3-5(A); FLIPI: 0-1(B),2 (I), 3-5(A); FLIPI2: 0(B), 1-2(I), 3-5(A).

3.4 Trattamento del linfoma follicolare

3.4.1 Strategia terapeutica generale

Le opzioni terapeutiche per il LF sono ancora oggetto di notevoli controversie e vanno dal semplice regime osservazionale (watch and wait), fino al trapianto di cellule staminali emopoietiche. Le opzioni intermedie comprendono l'utilizzo di regimi monochemioterapici, in genere con alchilanti, di polichemioterapia o di radioterapia. Da circa 10 anni il trattamento dei pazienti con LF è stato "rivoluzionato" dall'introduzione degli anticorpi monoclonali anti CD20 ed in particolare dal rituximab che, sia in monoterapia che in combinazione con chemioterapia, rappresenta oggi la base dei trattamenti per il LF; gli anticorpi monoclonali sono utilizzati in forma libera ma anche nella forma di radioimmunocomposti.

La strategia terapeutica per i LF deve tenere conto della natura indolente della malattia e del rischio di recidive che rende quasi certo il ricorso nel tempo a ulteriori linee di terapia. La corretta pianificazione del programma terapeutico complessivo si può tradurre in un buon controllo della malattia nel tempo, che associato all'età medio-alta della maggior parte dei pazienti con LF può risultare in una significativa diminuzione dell'effetto negativo della malattia sull'aspettativa di vita.

La scelta terapeutica per i pazienti con LF dipende dall'estensione della malattia e dalle condizioni del paziente. Fanno eccezione i casi classificati come grado 3 e quelli con aree di grandi cellule che dovrebbero essere trattati seguendo le linee guida dei linfomi a grandi cellule B (**Categoria 2A**).

Di seguito vengono passate in rassegna le diverse opzioni terapeutiche oggi disponibili per il trattamento dei pazienti con LF.

3.4.2 Watch & wait

L'astensione dal trattamento è un'opzione che deve essere valutata in ogni paziente al momento della diagnosi e che può essere considerata in alcuni casi al momento della recidiva. La scelta di non trattare è ragionevole per i pazienti che presentano malattia a basso rischio ed è in genere valutata sulla base della presenza/assenza di sintomi o segni di malattia (**Categoria 1**). I criteri per escludere l'indicazione ad un trattamento immediato sono diversi. Le linee guida NCCN (National Comprehensive Cancer Network) includono l'assenza di sintomi sistemici o la compromissione di organi vitali, l'assenza di citopenie secondarie al linfoma, l'assenza di malattia bulky, e la stabilità della malattia. Altri criteri da valutare sono la presenza di valori aumentati di LDH, l'aumento della VES, l'interessamento di organi extranodali, la presenza di malattia bulky. Da ultimo ma non meno importante la proposta di un programma di W&W deve sempre considerare anche le aspettative del paziente e deve essere discussa nel corso della visita iniziale.

I dati di sopravvivenza per i pazienti avviati ad una politica di W&W derivano da studi randomizzati e raggiungono alti livelli di evidenza [127-129]. I pazienti avviati a W&W hanno mostrato una sopravvivenza mediana di oltre 6 anni che sale ad oltre 9 anni quando viene considerata la sopravvivenza linfoma specifica. Da tenere presente però che in uno studio pubblicato recentemente e relativo ad una casistica di LF ad alto rischio i pazienti inizialmente avviati a W&W hanno mostrato un maggiore rischio di trasformazione in linfoma ad alto grado [130]. Nel valutare oggi la scelta del W&W bisogna tuttavia tenere in considerazione che nessuno studio ha ancora valutato l'efficacia di un programma di W&W nell'era degli anticorpi monoclonali.

CATEGORIA 1 Il trattamento può essere evitato nei pazienti asintomatici o privi di fattori di rischio.

3.4.3 Terapia di prima linea: malattia localizzata

Sia nel paziente giovane che in quello anziano quando il LF si presenta in stadio I-II l'opzione di prima scelta è il trattamento radioterapico (**Categoria 2A**). I dati a supporto dell'impiego della radioterapia negli stadi iniziali I-II derivano soprattutto da studi prospettici di fase II o da studi retrospettivi [131-144]. I pazienti con linfoma follicolare in stadio I e II sottoposti a trattamento radioterapico con dosi pari a 30-36 Gy in 15-20 frazioni giornaliere mostrano dei tassi di controllo locale di malattia superiori al 95% con tossicità modesta. La radioterapia esclusiva è in grado di ottenere un'ottima sopravvivenza e un ottimo controllo a lungo termine della malattia: i dati aggiornati del Princess Margaret Hospital evidenziano tassi di sopravvivenza globale a 5 e 10 anni pari al 79% e al 62%, con tassi di controllo locale a 5 e 10 anni pari al 56% e al 41% rispetti-

vamente [131]. Diverse casistiche retrospettive hanno mostrato risultati analoghi, con tassi di sopravvivenza globale a 5 anni compresi tra il 70% e il 90%.

Tre studi retrospettivi di fase II hanno valutato l'impiego della radioterapia esclusiva "extended fields" nei pazienti in stadio III [145-147]. I risultati del gruppo di Stanford [147] mostrano come nel sottogruppo di pazienti con malattia in stadio III limitata (< 5 sedi di malattia, diametro delle linfoadenopatie <10 cm e assenza di sintomi B) l'outcome sia migliore, con una sopravvivenza libera da recidiva pari all'88% ad oltre 23 anni di follow-up.

Per quanto riguarda il trattamento combinato sei trials prospettici randomizzati [148-153] hanno mostrato come l'aggiunta della chemioterapia ad un trattamento radioterapico di prima linea non aumenti la sopravvivenza globale; tuttavia solo uno studio ha selettivamente arruolato e analizzato pazienti affetti da linfomi non-Hodgkin indolenti.

Studi di fase II dall'MD Anderson Center [154-157] hanno riportato tassi di sopravvivenza libera da recidiva pari al 76% a 5 anni nei pazienti sottoposti a chemioterapia secondo schema COP/CHOP-like e radioterapia "involved fields" (con tassi pari al 50-55% a 5 anni nei pazienti sottoposti a sola radioterapia).

I pazienti con un elevato "tumor burden" e/o un rischio elevato (IPI>1 o ILI>2 o FLIPI >2) sono considerati ad alto rischio di recidiva dopo sola radioterapia [142, 144, 157], e in tale sottogruppo vi è evidenza sufficiente nel raccomandare una chemioterapia di prima linea seguita da radioterapia "involved fields" con dosi di 30-36 Gy (**Categoria 2A**).

Un approccio innovativo nel trattamento di pazienti in stadio localizzato con basso "tumor burden" potrebbe essere l'uso di rituximab, ma al momento non vi sono studi randomizzati che confrontino la radioterapia esclusiva con questo approccio [158].

In alcuni casi, per i quali la tossicità indotta dalla radioterapia supera i potenziali benefici, la sola osservazione potrebbe rappresentare una valida alternativa. Se con la radioterapia non si ottiene una risposta adeguata i pazienti devono essere trattati come quelli con malattia avanzata.

CATEGORIA 2A *Nei pazienti in stadio I-II con malattia localizzata, basso tumor burden l'opzione di prima scelta è il trattamento radioterapico involved field.*

CATEGORIA 2A *Nei pazienti in stadio I-II con elevato tumor burden e/o rischio elevato è raccomandata la somministrazione di chemioterapia seguita da radioterapia IF.*

3.4.4 Terapia di prima linea: malattia avanzata

La chemioterapia sistemica rappresenta il "core" del trattamento per i pazienti con LF quando la malattia si presenta in fase sintomatica ed in stadio avanzato. Fino ad oggi sono stati testati numerosi agenti citostatici sia come agenti singoli che in combinazione. La classe di farmaci che riveste il ruolo più importante è rappresentata dagli agenti alchilanti. Quale agente singolo il clorambucile ha rappresentato per molti anni il trattamento di riferimento [129] ed attualmente può essere ancora considerato nei pazienti anziani. Altro agente alchilante è rappresentato dalla ciclofosfamide utilizzata come agente singolo ma soprattutto come parte del regime polichemioterapico CVP che ha per lungo tempo rappresentato il trattamento standard. Oltre agli agenti alchilanti almeno altre due classi di farmaci sono stati ampiamente utilizzati nel LF e sono le antracicline e gli analoghi delle purine. Le antracicline sono state e sono attualmente utilizzate nell'ambito di combinazioni chemioterapiche e prevalentemente negli schemi CHOP o CHOP-like.

Alcuni ricercatori nel passato hanno provato a definire se le antracicline determinano un miglioramento dell'outcome dei pazienti senza fornire una risposta definitiva [159-163]. Tra i numerosi schemi contenenti antracicline attualmente disponibili la chemioterapia CHOP è sicuramente il regime preferito anche se manca una chiara dimostrazione di superiorità rispetto agli altri schemi. I dati disponibili relativi all'utilizzo della combinazione CHOP dimostrano come essa sia in grado di determinare risposte nel 90% dei casi, il 50% circa dei quali classificabili come risposte complete [162]. Il tempo mediano libero da fallimento dopo chemioterapia CHOP è di circa 29 mesi [164]. Essendo associato a mielotossicità (neutropenia di grado III-IV nel 53% dei casi) e a rischio infettivo (eventi seri nel 7% dei casi) oltre a esporre il paziente al rischio di cardiotossicità la chemioterapia CHOP dovrebbe essere valutata con un'attenta stima del rapporto rischio-beneficio nel soggetto anziano o con comorbidità.

Per quanto riguarda gli analoghi delle purine il principio attivo che ha trovato il maggiore spazio

nel trattamento dei LF è la fludarabina. Utilizzato come agente singolo la fludarabina è in grado di determinare risposte nel 60-70% dei pazienti [165, 166]. In un confronto con CVP la fludarabina ha determinato migliori tassi di risposta ma nessuna differenza in termini di sopravvivenza globale o libera da progressione [167]. Risultati migliori sono stati ottenuti utilizzando la fludarabina in regimi polichemioterapici contenenti anche alchilanti e/o antracicline (schemi FC, FND, FN). Questo tipo di combinazioni è associato a elevati tassi di risposta (81-94%) e sopravvivenza libera da malattia che raggiungono il 90% a 4 anni. Nonostante l'elevata attività della fludarabina e dei regimi contenenti fludarabina questo farmaco è tuttavia associato ad elevata immunosoppressione ed il suo utilizzo determina un rischio aumentato di infezioni opportunistiche e di fallimento delle procedure di mobilizzazione; in alcuni studi infine l'utilizzo di fludarabina è stato associato ad aumento del rischio di sviluppare leucemie secondarie.

Ruolo della radioterapia nella malattia avanzata

Nel trattamento della malattia avanzata non vi sono dati a supporto dell'uso della radioterapia esclusiva (**Categoria 2A**) o di trattamenti combinati chemio-radioterapici (**Categoria 2A**). In pazienti con malattia inizialmente bulky la RT può essere considerata per ridurre il rischio di recidiva/ progressione locale (**Categoria 2B**).

Due studi randomizzati hanno confrontato chemioterapia esclusiva vs un approccio combinato chemio-radioterapico (chemioterapia e radioterapia "extended fields") [168] e chemioterapia esclusiva vs "central lymphatic irradiation" [169]. Il primo studio [168] ha mostrato come l'approccio combinato incrementi in maniera significativa il controllo locale di malattia, ma non la sopravvivenza libera da recidiva e la sopravvivenza globale. Nel secondo studio [169], la sopravvivenza libera da recidiva e la sopravvivenza globale sono risultate simili tra i due bracci, ma la chemioterapia ha permesso di ottenere un numero maggiore di remissioni molecolari. Il tasso di secondi tumori riportati nei due bracci è risultato simile nel primo studio [168], mentre nel secondo si è evidenziato un tasso maggiore di seconde neoplasie nei pazienti sottoposti a "central lymphatic irradiation".

A causa del rischio di induzione di secondi tumori con l'approccio "extended fields/central lymphatic irradiation", la radioterapia non viene al momento considerata standard nel trattamento di prima linea dei pazienti con malattia in stadio III. Tuttavia, un trattamento radioterapico "extended fields" esclusivo andrebbe considerato in pazienti affetti da linfomi indolenti in stadio III "malattia limitata" secondo la definizione di Stanford, qualora vi siano controindicazioni all'impiego della chemioterapia.

CATEGORIA 2A *Nel trattamento della malattia avanzata non vi sono dati che supportano l'impiego della sola radioterapia o di trattamenti combinati chemio-radioterapici.*

CATEGORIA 2B *In pazienti con malattia inizialmente bulky la RT può essere considerata per ridurre il rischio di recidiva/ progressione locale.*

Anticorpi monoclonali

Gli anticorpi monoclonali diretti contro l'antigene CD20 rappresentano la principale novità per il trattamento delle malattie linfoproliferative degli ultimi 10 anni e il rituximab rappresenta la molecola di questa classe di farmaci che ha avuto il maggiore sviluppo. Il meccanismo di azione del rituximab non è ancora completamente noto ma la molecola sembra agire attraverso l'attivazione di meccanismi di citotossicità anticorpo mediata (ADCC), complemento mediata, ed attraverso la capacità di inibire direttamente la proliferazione cellulare o di stimolare l'apoptosi. Utilizzato come agente singolo il rituximab è in grado di determinare risposte nel 67% dei pazienti non pretrattati e nel 46% dei soggetti pretrattati. L'utilizzo prolungato di rituximab (1 dose ogni 8 settimane per 4 somministrazioni) è in grado di migliorare la sopravvivenza libera da eventi in pazienti non pretrattati [158].

L'aggiunta del rituximab a qualsiasi regime chemioterapico ha migliorato l'efficacia del trattamento dei LF senza aumentarne la tossicità (**Categoria 1**). Questa affermazione è supportata dai risultati di studi randomizzati e raggiunge quindi i massimi livelli di evidenza [164, 170, 171].

Oggi il trattamento chemio-immunoterapico è dunque lo standard per la terapia dei pazienti con

LF. L'aggiunta del rituximab alla chemioterapia consente di migliorare i risultati della sola chemioterapia in termini di overall response rate, durata della risposta e PFS. Come emerso anche da una recente metanalisi l'aggiunta del rituximab alla chemioterapia è in grado di determinare una riduzione del rischio di morte pari al 37% [172]. Se la chemioimmunoterapia rappresenta l'opzione di prima scelta per il trattamento di prima linea dei pazienti con LF in stadio avanzato ad oggi non è ancora stato definito quale regime di chemioterapia debba essere preferito. In particolare rimane aperta la questione dell'utilità delle antracicline e manca una risposta definitiva sull'efficacia dei regimi contenenti fludarabina. È attualmente in fase di ultimazione uno studio randomizzato dell'Intergruppo Italiano Linfomi, che confronta R-CVP, R-CHOP e R-FM per il trattamento iniziale dei pazienti con LF. In attesa dei risultati di questo studio la combinazione R-CHOP rimane quella maggiormente utilizzata (**Categoria 2A**).

Questo dato può essere dedotto dall'analisi di casistiche di LF recentemente pubblicate. In un studio su pazienti con LF diagnosticati negli Stati Uniti il 55% dei pazienti chemiotrattati è stato trattato con R-CHOP (vs CVP, 23%, R associato a schemi contenenti fludarabina 15%) [173]. Dai dati preliminari di uno studio sulla terapia di mantenimento con rituximab dopo terapia di prima linea in cui la scelta del trattamento chemioterapico iniziale era libera la combinazione R-CHOP è stata scelta nel 74% dei casi (vs R-CVP 22%) (<http://prima.gela.org>).

La combinazione R-CVP può essere una valida alternativa da preferire nel soggetto anziano e/o con patologia cardiologica (**Categoria 2A**). Analogamente a R-CVP, per il paziente anziano, sono risultati attivi e discretamente tollerati i regimi contenenti fludarabina (p.e. R-FND) [174] o altri agenti alchilanti (p.e. R-MCP) [171]. In ogni caso, indipendentemente dal tipo e dal numero di cicli di chemioterapia, nella combinazione chemioimmunoterapica dovrebbero essere previste 8 somministrazioni di anticorpo monoclonale. Il farmaco rituximab può essere utilizzato in ogni tipo di paziente. Gli unici pazienti che necessitano di una più attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio sono i soggetti con epatite B asintomatica (HbSaG +) o occulta (anticore +). Sono infatti descritti casi di riattivazione di epatite B, anche fatali, nei soggetti HBV + per i quali esiste la possibilità di prescrivere profilassi con lamivudina e limitare così il rischio di riattivazione virale in corso di trattamento con rituximab. Ad oggi non vi sono dati che consentano di definire una linea di comportamento per il trattamento con anticorpo monoclonale dei pazienti con infezione da HCV.

Inoltre l'impiego di rituximab può essere associato ad un aumentato rischio di Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva (PML); il rischio tuttavia è molto basso e apparentemente limitato a pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico e vasculite.

Nel paziente anziano, quando non fosse possibile procedere alla somministrazione di uno dei regimi chemioimmunoterapici standard può essere valutata la possibilità di somministrare il rituximab con un agente alchilante come la ciclofosfamida o il clorambucil o con un analogo delle purine come la fludarabina.

Oltre all'utilizzo in combinazione con la chemioterapia il rituximab è stato anche utilizzato come terapia di mantenimento dopo l'ottenimento di una risposta iniziale soddisfacente. Questa opzione tuttavia non è attualmente ancora sostenuta da adeguata evidenza scientifica e, in attesa, dei risultati di studi randomizzati in corso l'utilizzo della terapia di mantenimento dopo prima linea è da considerarsi come trattamento sperimentale [175].

Per il trattamento iniziale dei pazienti con LF, negli ultimi anni sono state valutate alcune alternative alla chemioimmunoterapia convenzionale che consistono nell'utilizzo della sola immunoterapia, nell'uso di anticorpi diversi dal rituximab o nella somministrazione di terapia ad alte dosi.

CATEGORIA 1 È raccomandata l'aggiunta di rituximab a qualsiasi regime chemioterapico.

CATEGORIA 2A R-CHOP è la combinazione maggiormente utilizzata per il trattamento iniziale dei pazienti con LF.

CATEGORIA 2A La combinazione R-CVP è una valida alternativa al regime R-CHOP da preferire nel paziente anziano e/o con patologia cardiologica.

Rituximab in monoterapia

L'utilizzo della sola immunoterapia per il trattamento di prima linea nei LF è in grado di determinare risposte nel 67% dei pazienti [158] con sopravvivenza mediana libera da eventi di 12-24 mesi. Come è emerso dai risultati di uno studio randomizzato la somministrazione di rituximab in monoterapia offre migliori risultati in termini di PFS quando utilizzato in modalità prolungata (8 somministrazioni) [158].

Radioimmunoterapia

Anche se finora il rituximab rappresenta il principale anticorpo monoclonale utilizzato nella pratica clinica esistono altre molecole di derivazione diretta dal rituximab o altri anticorpi monoclonali che sono in diverse fasi di sviluppo clinico e che potranno rappresentare ulteriori opzioni terapeutiche per il trattamento del LF. Tra queste i radioimmunoconiugati, gli anticorpi anti-CD20 umanizzati e gli anticorpi diretti contro bersagli diversi dal CD20.

I radioimmunocomposti sono molecole in cui all'anticorpo monoclonale anti-CD20 è legato un isotopo radioattivo. Nell'attività di questi farmaci si associa l'azione dell'anticorpo monoclonale del tutto analoga a quella del rituximab all'azione citotossica radioindotta che si aggiunge alla prima amplificandone l'effetto tumoricida. I radioimmunocomposti per il trattamento dei LF sono attualmente 2, un primo farmaco coniugato con iodio131 (tositumomab), un secondo coniugato con ittrio90 (ibritumomab). La radioimmunoterapia (RIT) può essere considerata come alternativa alla chemio-immunoterapia (**Categoria 2B**); o come consolidamento dopo chemioterapia (**Categoria 2A**) per il trattamento iniziale dei pazienti con LF avanzato.

Quando utilizzato in monoterapia per pazienti con LF avanzato 131I-tositumomab è risultato associato al 95% di risposte con una PFS a 5 anni pari al 59% [176]; in combinazione con CHOP ha determinato invece risposte nel 91% dei casi con una OS e una PFS a 5 anni rispettivamente pari al 87% e al 67% [177].

Sulla base dei risultati di uno studio randomizzato vi sarebbe inoltre evidenza di categoria 1 per l'uso della RIT di consolidamento dopo ottenimento di risposta completa o parziale alla chemioterapia iniziale. In questo setting di pazienti l'uso della RIT migliora la PFS rispetto alla sola osservazione (PFS media 35.5 vs 13.3 mesi; $p=0.154$) [178]. I risultati di questo studio, tuttavia, non possono essere utilizzati per formulare una raccomandazione per l'uso della RIT dopo CT poiché manca uno studio di confronto con lo standard più riconosciuto ovvero R-chemioterapia e perché in Italia la RIT non è registrata per questo tipo di utilizzo.

CATEGORIA 2B *La radioimmunoterapia può essere considerata come alternativa alla chemioimmunoterapia, in studi clinici controllati.*

CATEGORIA 2A *La radioimmunoterapia può essere somministrata come consolidamento dopo chemioterapia per il trattamento iniziale dei pazienti con LF avanzato.*

Terapie alte dosi prima linea

Diversi studi prospettici e retrospettivi, tutti condotti in epoca pre-rituximab hanno valutato il ruolo della HDC nei linfomi follicolari in prima linea evidenziando che la procedura era ben tollerata e che la OS sembrava migliore rispetto a pazienti trattati in modo convenzionale [179-186].

Sono stati successivamente condotti quattro studi randomizzati [187-191] che hanno confrontato l'uso della HDC con supporto di cellule staminali autologhe con un trattamento convenzionale in pazienti con LF in prima linea dai quali è emerso che la PFS o EFS è migliore nel gruppo di pazienti che hanno ricevuto la HDC anche se non sono state evidenziate differenze nella OS. In due studi [188-190], in cui il FLIPI era derivato in modo retrospettivo, la HDC si era dimostrata statisticamente superiore solo in termini di PFS nei pazienti ad alto rischio (score ≥ 3). Tuttavia questo dato è stato completamente sovertito nell'analisi a lungo termine (mediana di follow-up 9 anni) dello studio del GOELAMS [189], in cui la HDC migliorava la PFS nel sottogruppo con 0 fattori (low risk).

Tra gli studi randomizzati disponibili lo studio GITMO/IIL [191] si differenzia dagli altri poiché sono stati arruolati solo pazienti considerati ad alto rischio (secondo IPI e/o score IIL), sono state confrontate una strategia terapeutica convenzionale + rituximab con un trattamento ad alte

dosi seguito da infusione di cellule staminali autologhe e associato a Rituximab ed infine per una parte dei pazienti in RC è stata effettuato lo studio della malattia minima residua a livello midollare mediante PCR (polymerase chain reaction). I risultati dello studio hanno mostrato una migliore PFS per i pazienti trattati con terapia ad alte dosi senza tuttavia nessuna differenza in termini di sopravvivenza tra i due trattamenti. Inoltre è stata confermata l'importanza dell'ottenimento della remissione completa molecolare, in quanto i pazienti PCR- hanno mostrato una PFS statisticamente migliore rispetto ai pazienti con PCR+. È stato inoltre evidenziato che la PFS non era diversa se la RC molecolare era raggiunta dopo HDS o terapia convenzionale. Sulla base dei dati disponibili il panel di esperti concorda sulla mancanza di indicazione all'utilizzo di terapie ad alte dosi in prima line nei pazienti con LF. Tale procedura, se prevista, deve essere utilizzata solo nell'ambito di trial clinici.

3.4.5 Terapia di seconda linea e di salvataggio

Di solito i pazienti con LF rispondono bene alla terapia di prima linea, ma sono soggetti a recidive con elevata frequenza. La scelta del trattamento di seconda o ulteriore linea di terapia deve essere fatta valutando gli stessi parametri considerati per la terapia di prima linea (estensione di malattia, età e comorbidità) e aggiungendo alla valutazione il tipo di trattamento iniziale e la durata della risposta. Anche nella terapia di salvataggio lo standard di cura è rappresentato dalla somministrazione di chemio-immunoterapia. Ai trattamenti convenzionali si aggiungono in questa fase altre possibilità che includono il ricorso a regimi ad alte dosi con supporto di cellule staminali autologhe e l'utilizzo di farmaci innovativi.

Nella scelta del trattamento di salvataggio si deve preferire uno schema che non comporti resistenza crociata con il regime usato in precedenza (**Categoria 2A**). Ad esempio i pazienti che recidivano dopo una terapia di prima linea non contenente antracicline o fludarabina dovrebbero ricevere una polichemioterapia con antracicline o fludarabina associata a rituximab.

Tra i farmaci oggi disponibili per il trattamento del LF una molecola che sta acquistando sempre maggiore importanza è la bendamustina. Il farmaco è in corso di registrazione in Italia per il trattamento dei pazienti con B-CLL, Mieloma Multiplo e Linfomi Indolenti ed è stato utilizzato finora sia in monoterapia che all'interno di regimi polichemioterapici. Utilizzato come agente singolo in pazienti pretrattati e refrattari al rituximab è stato in grado di determinare risposte nel 82% dei pazienti [192]. Utilizzato in associazione con rituximab ha consentito di ottenere risposte nel 96% di LF recidivati [193].

Al momento della recidiva i pazienti possono essere anche trattati con RIT sia come agente singolo sia in associazione (**Categoria 1**). La RIT è in grado di migliorare i tassi e la durata della risposta rispetto al trattamento con rituximab. Complessivamente le risposte globali ottenute con la RIT in monoterapia per il trattamento dei pazienti in recidiva vanno dal 70 al 97% con una durata mediana della risposta pari a circa 2 anni. Il trattamento radioimmunoterapico è associato a maggiore efficacia nei pazienti con un numero limitato di precedenti linee di terapia, che presentano un numero limitato di stazioni linfonodali coinvolte e assenza di malattia Bulky. La RIT non sembra aumentare il rischio di sindromi mielodisplastiche o di leucemie mieloidi acute anche se i pazienti trattati con questa metodica sono ancora pochi per trarre conclusioni definitive. Unica controindicazione assoluta alla somministrazione di RIT è rappresentata dalla presenza di infiltrato midollare superiore al 25% [194-197].

Nei pazienti responsivi alla terapia di salvataggio due studi randomizzati hanno dimostrato che l'utilizzo di un trattamento di mantenimento con rituximab è in grado di prolungare la sopravvivenza libera da progressione rispetto alla sola osservazione (**Categoria 1**). Nel primo studio condotto dall'EORTC (EORTC 20981) la PFS mediana dei pazienti avviati al mantenimento dopo CHOP o R-CHOP è risultata di 51,5 mesi in confronto con i 14,9 mesi dei pazienti avviati ad osservazione [198]. Nel secondo studio, condotto dal GLSG, il mantenimento con rituximab dopo terapia di salvataggio con R-FCM, ha determinato un prolungamento significativo della durata della risposta sia in pazienti con LF che con linfoma mantellare [199]. L'efficacia della terapia di mantenimento nei pazienti con LF che rispondono a terapia di salvataggio è stata recentemente confermata da una metanalisi che ha stimato in una riduzione del 42% l'effetto sul rischio di morte per i pazienti con LF in recidiva o refrattario. Il beneficio della terapia di mantenimento è stato confermato sia somministrando 4 dosi settimanali ogni 6 mesi o 1 dose ogni 2-3 mesi per

2 anni. Periodi più prolungati della durata della terapia di mantenimento sono attualmente in fase di studio. Nella stessa metanalisi è stato confermato un rischio aumentato di fatti infettivi (HR 1,99) di cui tenere conto [175].

CATEGORIA 2A *Nella scelta del trattamento di salvataggio si deve preferire uno schema che non comporti resistenza crociata con il regime usato in precedenza.*

CATEGORIA 1 *Al momento della recidiva i pazienti possono essere trattati con RIT come agente singolo o in associazione.*

CATEGORIA 1 *Nei pazienti responsivi alla terapia di salvataggio è raccomandato un trattamento di mantenimento con rituximab (4 dosi settimanali ogni 6 mesi o 1 dose ogni 2-3 mesi per 2 anni).*

Chemioterapia ad alte dosi con supporto di cellule staminali autologhe in seconda linea

I pazienti di età inferiore a 65 anni, con recidiva estesa o precoce dopo un trattamento di prima linea con antracicline o fludarabina possono essere presi in considerazione per una terapia ad alte dosi e trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche (SCT). La possibilità di dover ricorrere ad un trattamento ad alte dosi deve essere presa in considerazione nei pazienti più giovani e nei soggetti potenzialmente eleggibili, andrebbero evitati trattamenti associati a severa mielosoppressione. In questo setting di pazienti sono disponibili in letteratura sia studi retrospettivi che prospettici [181, 183, 200-209]. Al momento è stato pubblicato un solo studio randomizzato [210]. Questo studio ha valutato 140 pazienti con LF, che sono stati trattati con 3 cicli di chemioterapia di induzione e di questi 89 responsivi sono stati randomizzati a ricevere altri 3 cicli di chemioterapia convenzionale o la HDC con o senza purging ex vivo. Dopo una mediana di follow-up di 69 mesi, la PFS e la OS a 5 anni erano significativamente migliori per i pazienti nel braccio HDC (PFS 50-58% vs 12%; OS 70% vs 45%), senza tuttavia differenza se il supporto cellulare era o meno sottoposto a purging. Anche in questo studio, il regime di condizionamento utilizzato comprendeva la TBI [210].

Un problema comune nell'ambito della HDC dei LF è la necessità e la modalità (*ex vivo* o *in vivo*) del purging del supporto cellulare. Per quanto riguarda la prima domanda sulla necessità del purging, studi non randomizzati hanno costantemente riportato una minor frequenza di ricadute e una migliore sopravvivenza quando il purging veniva praticato e soprattutto permetteva di ottenere un prodotto cellulare senza contaminazione da parte di cellule linfomatose (di solito valutata in PCR) [191, 208, 211].

La seconda domanda, riguarda la migliore modalità di purging. Le tecniche di purging *ex vivo* si sono dimostrate tutte efficaci, anche se la selezione positiva delle cellule CD34+ è per lo meno dal punto di vista pratico, la più facile da effettuare in quanto il sistema per la selezione è automatizzato e facilmente riproducibile, sebbene con un certo costo. Il purging *ex vivo* basato sulla selezione negativa delle cellule non linfomatose con l'ausilio di anticorpi anti B, risulta essere molto meno standardizzata e complessa e per ciò abbandonata nella pratica clinica. Il purging *in vivo* ha assunto un peso maggiore dall'avvento del rituximab. A tal proposito è stata ben documentata l'efficacia della decontaminazione del prodotto cellulare (periferico) con l'uso in periraccolta di questo anticorpo, rendendone l'applicazione estremamente facile e ripetibile in ogni centro [212].

In conclusione il panel di esperti concorda sull'indicazione all'HDC con supporto di cellule staminali autologhe nei pazienti con malattia in recidiva dopo la terapia di prima linea (**Categoria 1**). Per limitare la tossicità deve comunque essere evitata l'irradiazione corporea totale.

Inoltre il purging *ex vivo* del supporto cellulare non sembra modificare l'outcome mentre il purging *in vivo* con il rituximab si è dimostrato efficace, sebbene in studi non randomizzati, nel ridurre la contaminazione linfomatosa del supporto cellulare (**Categoria 2A**).

CATEGORIA 1 *La chemioterapia ad alte dosi con supporto di cellule staminali autologhe è raccomandata nei pazienti con malattia in recidiva dopo terapia di prima linea.*

CATEGORIA 2A *Il purging in vivo con rituximab è efficace nel ridurre la contaminazione linfomatosa del supporto cellulare.*

Condizionamento

Per l'uso del rituximab negli schemi di condizionamento e dei radioimmunocongiugati si può fare riferimento a quanto descritto nella sezione relativa ai linfomi diffusi a grandi cellule.

Trapianto allogenico

L'interesse del trapianto allogenico nella strategia terapeutica del LF è legato ad alcune caratteristiche quali il quasi costante interessamento midollare, soprattutto nelle fasi più avanzate, con la conseguente contaminazione del supporto cellulare, l'evoluitività lenta che rende possibile l'approccio immunoterapico, la presenza di specificità antigeniche suscettibili per la reattività linfocitaria allogenica. Recentemente, uno studio inglese ha provato l'effetto immunologico in pazienti con LF avanzato che ricevevano un condizionamento con BEAM seguito da cellule staminali autologhe o allogeniche. Il gruppo BEAM-allo, nonostante il maggior numero di terapie precedenti, presentava un rischio di recidiva inferiore ma con una maggiore TRM [213].

Tuttavia, l'apparente "cronicità" del LF, l'età spesso avanzata, e soprattutto la TRM elevata con il condizionamento mieloablativo non hanno permesso un utilizzo ampio del trapianto allogenico. D'altra parte, nei primi studi era comunque evidente una frequenza di recidiva bassa rispetto a quanto osservato dopo le HDC, dimostrando così l'esistenza di un effetto "graft versus lymphoma". La situazione è cambiata con l'utilizzo del trapianto preceduto da RIC, che ha permesso di ridurre significativamente la tossicità.

Dai risultati degli studi disponibili sul trapianto allogenico mieloablativo nel LF emerge che questa tipologia di trattamento consente di ottenere una OS (51%-78%) e una PFS (41%-78%) paragonabili a quanto riportato per popolazioni di pazienti simili dopo HDC con supporto autologo. Considerando la bassa incidenza di ricadute dopo allogenico, questo risultato è l'effetto di una TRM ancora troppo elevata, circa 30%, che rappresenta il vero limite di questo approccio.

La conseguenza pratica di questi dati è che il trapianto allogenico MAC è sempre meno utilizzato nella pratica clinica.

Una ben più ampia letteratura è stata prodotta per il trapianto allogenico preceduto da vari condizionamenti di intensità ridotta [93, 96, 99, 102, 213-219]. Come per altre patologie la riduzione della mortalità trapiantologica conseguente all'uso di condizionamenti di intensità ridotta, avrebbe dovuto permettere un miglioramento della sopravvivenza. In effetti in diversi lavori viene evidenziato che la prognosi dei pazienti con LF è particolarmente buona dopo trapianto allogenico, rispetto agli altri istotipi [99, 102]. Resta comunque sempre da definire il *timing* del trapianto allogenico, preceduto da RIC, durante la storia del LF. Come per altri istotipi, due indicazioni per candidare un paziente per un trapianto allogenico sono: malattia in ricaduta dopo HDC, malattia refrattaria a due o più linee di terapia comprendenti il rituximab. In entrambe queste situazioni, lo stato di malattia pre-allo dovrebbe essere quello di una malattia chemiosensibile. Nell'analisi dei dati delle serie di pazienti allotrapiantati, deve essere sempre considerato un bias di selezione dei pazienti in senso peggiorativo. Questo è particolarmente evidente quando il condizionamento è di intensità ridotta, perché di solito i pazienti hanno ricevuto un numero elevato di linee di terapia, dimostrandone la chemioresistenza.

In conclusione il panel concorda che il trapianto allogenico può essere considerato, ma solo nell'ambito di sperimentazioni cliniche controllate, in pazienti giovani con LF in recidiva/progressione dopo HDC o in pazienti in recidiva o progressione dopo almeno 2 linee di chemioimmuno terapia. In ogni caso il trattamento allogenico dovrebbe essere somministrato in presenza di malattia chemiosensibile e utilizzando regimi di condizionamento ad intensità ridotta.

3.4.6 Riassunto delle raccomandazioni per il trattamento dei LF

TABELLA 10. RACCOMANDAZIONI TRATTAMENTO DEI LINFOMI FOLLICOLARI

TRATTAMENTO DEI LINFOMI FOLLICOLARI			
			Cat. di raccomandazione
Tutti gli stadi	Assenza di sintomi o fattori di rischio	Watch & wait	1
Malattia localizzata	Basso TB	Radioterapia Involved fields	2A
		R-chemioterapia*	1
	Alto TB e/o alto rischio	Chemioterapia* + RIT	2A
Malattia avanzata	Malattia sintomatica	R-chemioterapia*	1
		Chemioterapia* + RIT	2A
Recidiva/ Progressione	Terapia della recidiva/ progressione	R- chemioterapia di II linea°	1
		RIT	1
		HDT	1
	Mantenimento	4 rituximab/settimana ogni 6 mesi oppure 1 rituximab ogni 2-3 mesi	1

* R-CHOP, R-CVP, R-FND, R-FM, R-MCP
° utilizzo di CT che non comporti resistenza crociata verso la prima linea

3.5 Valutazione della risposta ai trattamenti

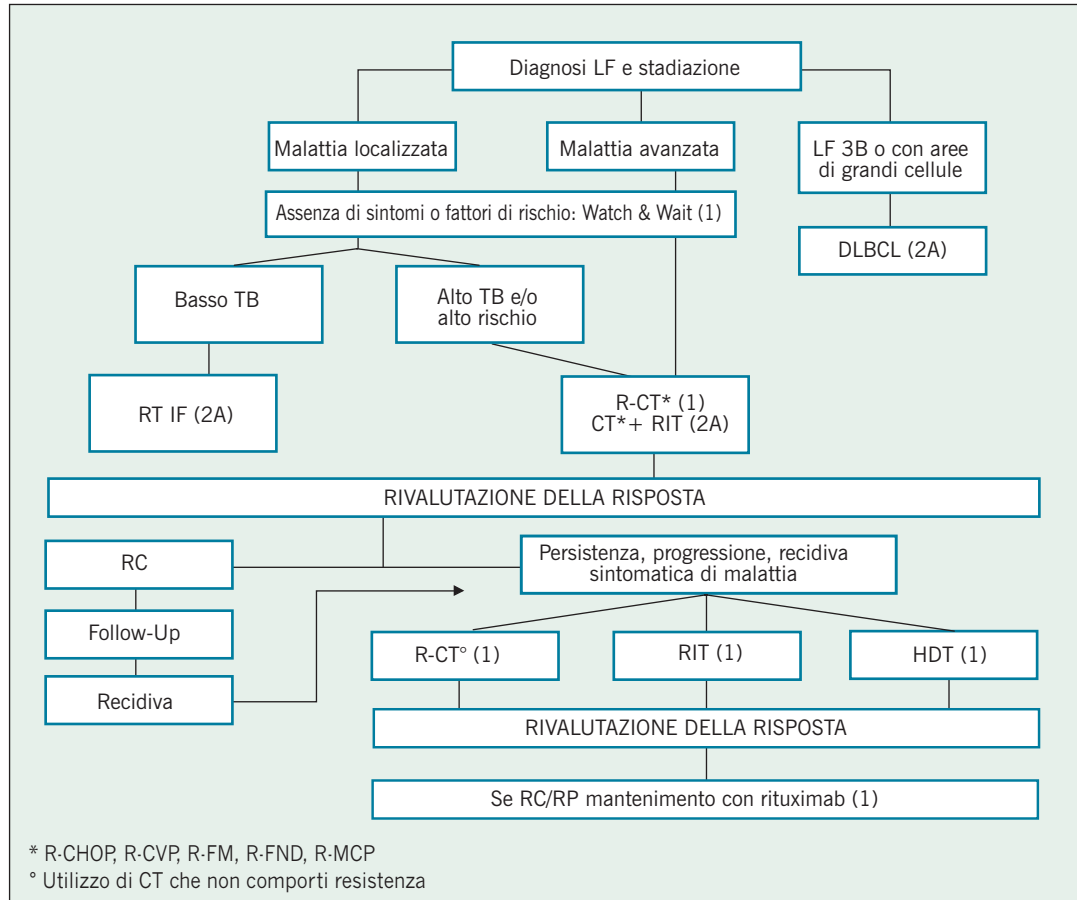
Ogni paziente con LF a cui viene somministrata una terapia deve essere sottoposto ad accertamenti al termine del trattamento per la valutazione della risposta. Gli esami devono includere, esame clinico, esami di laboratorio e TAC con MDC. Devono inoltre essere ripetuti tutti gli altri esami che documentavano la presenza di malattia all'esordio. Questo vale ad esempio per la biopsia ossea o per indagini radiologiche di specifici distretti, indagini endoscopiche, o visite specialistiche. La valutazione della risposta al trattamento dovrebbe essere eseguita dopo circa un mese dalla fine della terapia. Il tipo di risposta inoltre deve essere codificato secondo quanto indicato dai criteri internazionali recentemente aggiornati e pubblicati (Tabella 5) [108]. Nonostante il LF sia considerato un istotipo avido per l' FDG e quindi si possano applicare ad esso i criteri sopra citati [108] il vantaggio dell'aggiunta della PET alla definizione della risposta con la sola TAC non è stato ancora chiarito ed è quindi un quesito per futuri studi clinici.

3.6 Follow-up

Il follow-up dei pazienti in remissione completa o in remissione parziale include la ripetizione sia degli esami biumorali che radiologici nelle sedi di presentazione della malattia. In particolare è opportuno eseguire una visita completa ogni 3 mesi per 2 anni, quindi ogni 6/12 mesi negli anni successivi, prestando particolare attenzione al rischio di trasformazione in linfoma ad alto grado o allo sviluppo di neoplasie secondarie. Gli esami di laboratorio (emocromo, LDH, 2-microglobulina, routine) andrebbero ripetuti ogni 6 mesi per i primi 2 anni, quindi solo se dovessero comparire nuovi sintomi. Per quanto riguarda gli esami radiologici è opportuno eseguire ogni 6 mesi nei primi due anni e successivamente ogni 12 mesi una TC total body di rivalutazione con MDC eventualmente seguita da una biopsia osteomidollare in caso di positività dell'esame basale. Ad oggi non esistono dati a sostegno dell'utilizzo della PET nel follow-up dei pazienti con LF. Nonostante alcuni studi abbiano documentato il ruolo prognostico favorevole del raggiungimento di uno stato di remissione molecolare, definito come la scomparsa dopo il trattamento di un marcatore molecolare (t(14;18) o riarrangiamento delle Ig) dal sangue midollare o periferico dimostrata con tecniche ad elevata sensibilità (PCR) lo studio della malattia minima residua al ter-

mine del trattamento e nel corso del follow-up non può attualmente essere proposta se non all'interno di uno studio clinico controllato.

3.7 Flowchart



4. LINFOMI DI HODGKIN

4.1 Epidemiologia

Il linfoma di Hodgkin (LH) è una patologia relativamente rara che colpisce il sistema linfatico prevalentemente i giovani adulti. Nel periodo 1998-2002 l'incidenza in Italia è stata di circa 3 casi su 100.000 abitanti (3,7 per gli uomini e 3 per le donne), rappresentando lo 0,5% di tutti i tumori diagnosticati e lo 0,2% del totale dei decessi in entrambi i sessi. In Italia si stima vi siano circa 626 casi nuovi all'anno tra i maschi e 558 fra le femmine. L'ultimo dato sulla mortalità (2002) rileva un numero di decessi di 229 per gli uomini e 177 per le donne. Fino agli anni '60 la sopravvivenza a 5 anni era al di sotto del 10%. Con l'avvento della chemioterapia di combinazione negli anni '70 le prospettive di raggiungere una remissione completa e una lunga sopravvivenza sono aumentate in modo significativo. Attualmente i registri sia Americani (SEER), sia Europei (EUROCORE 4), sia Italiani (AIRTUM) riportano una sopravvivenza a 5 anni di oltre l'80%. In Italia i livelli medi si allineano a quelli della media europea [220-223].

La curva di insorgenza del LH presenta due picchi di età: il primo nella terza decade e il secondo

dopo la quinta. Dati più recenti mostrerebbero la scomparsa del secondo picco dovuta ad un'erronea attribuzione di linfomi non-HG a grandi cellule al sottogruppo istologico a deplezione linfocitaria.

È stato postulato che il virus di Epstein-Barr (EBV) abbia un ruolo nella patogenesi del LH, il virus viene identificato in una certa percentuale di casi (circa il 50% nei paesi industrializzati e 90% nei paesi in via di sviluppo).

I miglioramenti ottenuti nella cura di questi pazienti sono dovuti principalmente ai progressi della chemioterapia, della radioterapia e ad un più razionale utilizzo della combinazione di entrambe.

Tuttavia nelle ultime due decadi è stato evidenziato e quantificato il rischio di tossicità tardive correlate al trattamento, soprattutto in termini di secondi tumori e tossicità cardiaca; la principale causa di morte nei primi 10-15 anni è dovuta al LH, mentre dalla seconda decade in avanti la prima causa è dovuta a secondi tumori e a sequele cardiache [224-228]. Ciò ha indirizzato verso programmi terapeutici che mantengano o possibilmente aumentino le percentuali di guarigione, minimizzando il rischio di tossicità a lungo termine in particolare negli stadi iniziali.

4.2 Diagnosi

Le caratteristiche principali per un sospetto diagnostico sono: giovane adulto con adenopatia di solito non dolente, prevalentemente a livello delle regioni cervicali, con accompagnamento in una certa percentuale di alcuni segni e sintomi quali febbre, perdita di peso consistente (>10 Kg nei 6 mesi precedenti), sudorazioni profuse notturne, prurito generalizzato, fatigue. A questo quadro standard possono mancare o aggiungersi altre caratteristiche di sedi o sintomi anche in relazione all'istotipo.

La diagnosi deve essere fatta su biopsia escissionale di un linfonodo ogni volta sia possibile e comunque essa deve comprendere una quantità di tessuto sufficiente per l'analisi dei requisiti minimi immunoistochimici adeguati per rispondere al quesito diagnostico (**Categoria 2A**).

È quindi da evitare una citologia con ago sottile.

CATEGORIA 2A *La diagnosi di LH deve essere eseguita mediante biopsia escissionale di un linfonodo quando possibile. Il materiale prelevato deve essere sufficiente per l'analisi dei requisiti minimi immunoistochimici.*

4.3 Classificazione istopatologica

Attualmente è in uso la classificazione WHO derivata dalla classificazione REAL che divide i linfomi di Hodgkin in due varianti distinte: il LH nodulare a predominanza linfocitaria e il LH classico [7]. Tale distinzione è importante poiché le due entità differiscono per quadro e comportamento clinico, per composizione cellulare e, importante ai fini diagnostici, per la morfologia, per l'immunoistochimica e per il mantenimento o meno dell'espressione genica B-cellulare.

Il LH classico comprende 4 sottotipi istologici: sclerosi nodulare, cellularità mista, deplezione linfocitaria e ricco in linfociti.

Classificazione istologica del LH sec. WHO 2008

- Linfoma di Hodgkin nodulare a predominanza linfocitaria
- Linfoma di Hodgkin classico
 - Linfoma di Hodgkin classico sclerosi nodulare
 - Linfoma di Hodgkin classico ricco in linfociti
 - Linfoma di Hodgkin classico a cellularità mista
 - Linfoma di Hodgkin classico a deplezione linfocitaria

Questi sottotipi, a loro volta, differiscono per sito di coinvolgimento, caratteristiche cliniche, composizione cellulare, presenza o meno di fibrosi e presenza o meno d'infezione da virus di Epstein Barr.

I requisiti minimi immunoistochimici per la diagnosi sono: CD3, CD15, CD20, CD30, CD45.

La variante nodulare a predominanza linfocitaria è: CD15-, CD20+, CD30-, CD45+.

La variante classica è: CD15+, CD20-, CD30+, CD45-.

Si segnala che la variante nodulare a predominanza linfocitaria e il sottotipo ricco in linfociti,

pur possedendo caratteristiche immunofenotipiche differenti, presentano buona risposta clinica e outcome alle terapie standard sovrapponibile [229].

La Tabella 11 [9] presenta un pannello anticorpale di base per valutare casi potenzialmente diagnosticabili come LH. Tale pannello è sufficiente nella maggior parte dei casi per porre diagnosi corretta di LH. Occorre ricordare che possono ricorrere fenotipi atipici, come per esempio quelli che comportano l'assenza dell'espressione di CD15. Inoltre, non tutti gli ematopatologi sono convinti che l'immunoreazione per CD45 sia utile come le altre. È importante essere consapevoli, anche che alcuni casi saranno classificati come linfomi della zona grigia con caratteristiche intermedie fra un linfoma non Hodgkin diffuso a grandi cellule B ed un LH.

TABELLA 11. PANNELLO ANTICORPALE DI BASE DEL LINFOMA DI HODGKIN

ANTIGENE	REATTIVITÀ NORMALE EMATOPOIETICA/LINFOIDE	FENOTIPO CELLULE NEOPLASTICHE		
		LH CLASSICO	LH NODULARE A PREDOMINANZA LINFOCITARIA	LNH B
CD 20	Cellule B, alcune cellule T	Negativo in molti casi; in alcuni casi positivo, di solito associato ad un subset di cellule Reed-Stenberg	Positivo	In molti casi positivo
CD 3	Cellule T, cellule NK	Solo raramente positivo	Negativo	Negativo
CD 15	Granulociti, alcuni istiociti, alcune cellule epiteliali e carcinomi, cellule infettate da CMV	Positivo in molti casi (85%)	Negativo	Negativo in molti casi
CD 30	Cellule linfoidi attivate	Positivo	Di solito negativo; occasionalmente positivo; possono risultare positive alcune cellule non neoplastiche	Di solito negativo
LCA	Leucociti	Negativo	Positivo	Di solito positivo
EMA	Alcune plasmacellule	Solo raramente positivo	Alcune cellule positive	Di solito negativo

LCA antigene comune dei leucociti; EMA, antigene di membrana epiteliale.

4.4 Stadiazione

A tutt'oggi la classificazione in stadi si basa sul sistema di Ann Arbor/Cotswolds.(Tabella 12)

In questa classificazione vengono definiti gli stadi iniziali (I-II) e avanzati (III-IV) [10].

Gli stadi iniziali a loro volta vengono suddivisi in favorevoli o sfavorevoli a seconda della presenza o meno di determinate caratteristiche, con alcune differenze tra i principali gruppi europei e americani; mentre negli stadi avanzati è stato formulato uno score prognostico internazionale (IPS) a seconda della presenza o meno di parametri che combinati hanno impatto negativo sul FFP a 5 anni (Tabella 13; Tabella 14) [230].

TABELLA 12. STADIAZIONE ANN ARBOR/COTSWOLDS

STADIO	SEDI INTERESSATE
I	Unica regione linfonodale (I) o singola sede extralinfatica (IE).
II	Due o più regioni linfonodali dallo stesso lato del diaframma (II) o estensione locale extralinfatica e una o più regioni dallo stesso lato del diaframma (IIE).
III	Regioni linfonodali in entrambi i lati del diaframma (III), accompagnate o meno da un'estensione locale extralinfatica (IIIE).
IV	Diffuso coinvolgimento di una o più sedi extralinfatiche.
A	Assenza di sintomi sistemici.
B	<p>Presenza di almeno uno dei seguenti sintomi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • perdita di peso >10% del peso abituale negli ultimi 6 mesi • febbre ricorrente >38° • sudorazioni notturne inspiegabili. <p>È importante sottolineare che i sintomi correlati ad una prognosi peggiore sono la perdita di peso e la febbre.</p> <p>Le sudorazioni notturne da sole non influenzano negativamente la prognosi e il prurito, non più considerato tra i criteri di Ann Arbor come sintomo B, acquisisce importanza di sintomo sistemico qualora sia ricorrente, generalizzato e altrimenti inspiegabile.</p>
Bulky	Singola massa delle dimensioni ≥ 10 cm nel diametro maggiore o massa mediastinica >1/3 del diametro trasverso misurato a livello di D5-D6 su Rx standard.

TABELLA 13. CONFRONTO FATTORI DI RISCHIO, STADI INIZIALI FAVOREVOLI E SFAVOREVOLI

	GHSg	EORTC	NCIC/ECOG	STANFORD
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	a) istologia (no LP/NS) b) età ≥ 40 anni c) VES ≥ 50 d) ≥ 4 sedi linfonodali	a) sintomi B b) bulky mediastino
FAVOREVOLI	CS I-II senza fattori di rischio	CS I-II (sopradiafram.) senza fattori di rischio	CS I-II senza fattori di rischio	CS I-II senza fattori di rischio
SFAVOREVOLI	CS I o CS IIA con ≥ 1 fattore di rischio CS IIB con c) o d) ma senza a) e b)	CS I-II (sopradiafammatico) con ≥ 1 fattore di rischio	CS I-II con ≥ 1 fattore di rischio	CS I-II con ≥ 1 fattore di rischio

TABELLA 14. INTERNATIONAL PROGNOSTIC SYSTEM

FATTORI PROGNOSTICI	Età >45 anni; sesso maschile; stadio IV; Hb <10,5 g/dL, albumina <4 g/dL, leucociti >15 x 10 ⁹ /L, linfociti <0,6 x 10 ⁹ /L
N°	FFP a 5 anni (%)
0	84
1	77
2	67
3	60
4	51
5	42

4.5 Indagini diagnostiche

La tipologia e il numero degli esami diagnostici atti a valutare la reale estensione della malattia ha avuto nelle ultime tre decadi una notevole evoluzione. Il passaggio da una strategia terapeutica prevalentemente basata sulla radioterapia ad una comprensiva di chemioterapia in maniera sempre più ampia ha portato all'abbandono di indagini invasive quali la laparotomia con splenectomia o la linfografia pedidia.

Attualmente lo staging clinico nel LH comprende: anamnesi, esame obiettivo, esami di laboratorio inclusivi di VES, LDH, albumina, valutazione della funzionalità renale, epatica e tiroidea. Importante la valutazione delle eventuali comorbidity mediante la ricerca di sierologia positiva per HBV, HCV e HIV; lo studio della funzionalità cardiaca con ecocardiogramma e la valutazione della frazione di eiezione.

Le attuali indagini radiologiche comprendono Rx standard, TAC collo, torace, addome e pelvi, PET o TAC-PET.

Per quanto attiene la biopsia osteomidollare, la positività nel LH è circa il 5%. Per tale motivo non tutti sono concordi nel considerare questa procedura diagnostica obbligatoria riservandola ai casi con sintomi B, in stadio clinico avanzato e in presenza di anemia, leucopenia e piastrinopenia (**Categoria 2B**).

Nella Tabella 15 vengono elencati gli esami da attuare prima della programmazione terapeutica con le relative indicazioni.

TABELLA 15. ESAMI PER LA STADIAZIONE DEL LH

ESAME	INDICAZIONE	NOTE
Anamnesi ed esame obiettivo	Obbligatori	
Emocromo e chimica clinica comprensiva LDH e virologia per HBV, HCV, HIV	Obbligatori	
Biopsia osteomidollare monolaterale dalla cresta iliaca posteriore	Raccomandata	Può essere omessa in assenza di sintomi B, anemia, leucopenia, piastrinopenia, stadio clinico avanzato
Rx torace standard in 2 proiezioni	Obbligatoria	
TAC collo torace addome-pelvi con mezzo di contrasto	Obbligatoria	RMN in caso di allergia a mezzo di contrasto
PET total body/PET-TAC	Altamente raccomandata*	
ECG + visita cardiologia	Obbligatori	
Ecocardiogramma o MUGA scan per valutazione della frazione di eiezione	Obbligatorio	
Consulto per programmi di preservazione fertilità. Prescrizione estroprogestinico criopreservazione del liquido seminale	Obbligatorio	Giovani in età fertile
* Poiché l'esecuzione della PET basale non viene effettuata in tutti i centri, è opportuno che venga indicato se la stadiazione è PET-based o meno		

CATEGORIA 2B *La biopsia osteomidollare può essere considerata tra gli esami diagnostici solo in caso di presenza di sintomi B, anemia, leucopenia, piastrinopenia e stadio clinico avanzato.*

4.6 Trattamento del linfoma di Hodgkin

4.6.1 Terapia stadi iniziali

La RT esclusiva a grandi campi estesi è stata per molte decadi il trattamento standard del LH classico in stadio iniziale. Il ruolo della radioterapia ha subito un progressivo ridimensionamento per le seguenti evidenze:

- maggior numero di recidive negli stadi precoci dopo trattamento con la sola radioterapia, con teorica necessità di stadiazione patologica (laparosplenectomia);
- il presunto incremento a distanza di neoplasie secondarie in territorio irradiato.

Esistono ad oggi 4 studi randomizzati che hanno confrontato l'efficacia della RT da sola vs l'associazione chemioterapia + RT dimostrando un vantaggio significativo per il trattamento combinato rispetto alla sola RT [231-234].

L'ABVD rimane lo schema polichemioterapico di riferimento da utilizzare nei pazienti con LH in stadio iniziale [233-239] **(Categoria 1)**.

Una strategia combinata di CT+RT è considerata lo standard sia delle forme favorevoli che sfavorevoli (criteri EORTC, GHDSG).

In associazione a 4 cicli di chemioterapia ABVD o ABVD-like, una radioterapia extended field non è necessaria ed è sufficiente una RT-IF a 30-36 Gy [235, 236] **(Categoria 1)**.

Il concetto di IF, che ha totalmente sostituito lo storico approccio cosiddetto "extended fields" (Mantellina, Y rovesciata) garantendo minor tossicità a parità di tassi di cura, fa riferimento all'irradiazione delle sole sedi linfonodali interessate all'esordio, con l'inclusione, generalmente, della stazione linfonodale contigua non interessata; in questo senso l'IF è più correttamente definibile come "regional field". Pur con questa estensione all'immediata regione non clinicamente coinvolta, la RT-IF comporta certamente una significativa riduzione dei volumi irradiati rispetto ai campi estesi classici, con notevole risparmio dei tessuti sani.

Una più recente evoluzione, ancora del tutto sperimentale, del concetto di involved field è rappresentata dall'approccio "involved nodal" RT, che comporta un'ulteriore riduzione dei campi di radioterapia, fino ad arrivare all'irradiazione dei soli linfonodi interessati all'esordio, e non della regione linfonodale coinvolta.

Tale riduzione dei campi di RT è attualmente in fase di sperimentazione. In attesa della conclusione degli studi clinici internazionali, pur in presenza di studi retrospettivi [240] che ne giustificherebbero la sicurezza clinica, il trattamento radioterapico involved nodal non deve essere utilizzato nella normale pratica clinica, continuando a considerare il trattamento IF lo standard radioterapico.

Nel tentativo di ridurre la tossicità a lungo termine di tali pazienti 4 studi hanno valutato il ruolo della sola CT [241-244]. Al momento attuale i dati sull'efficacia della sola CT rispetto alla combinazione CT+RT non sono conclusivi e non permettono di consigliare tale modalità al di fuori di studi clinici.

Si ritiene quindi che il trattamento standard degli stadi iniziali è:

- pazienti con stadio iniziale IA, IB, IIA a prognosi favorevole 3 cicli di ABVD + RT-IF (30Gy) **(Categoria 1)**;
- pazienti stadio iniziale IA, IB, IIA a prognosi sfavorevole 4 cicli di ABVD + RT-IF (30Gy) **(Categoria 1)**.

CATEGORIA 1 Nei pazienti con LH in stadio IA, IB e IIA a prognosi favorevole è raccomandato l'uso di 3 cicli di ABVD seguiti da radioterapia involved field (30 Gy).

CATEGORIA 1 I pazienti con LH in stadio IA, IB e IIA a prognosi sfavorevole devono essere trattati con 4 cicli di ABVD seguiti da radioterapia involved field (30 Gy).

4.6.2 Terapia stadi avanzati

Il primo schema chemioterapico utilizzato per la cura della malattia avanzata è stato il MOPP che permetteva di raggiungere la remissione di malattia in circa la metà dei pazienti [245, 246]. Successivamente alla valutazione dei dati di efficacia dell'ABVD diversi studi randomizzati hanno di-

mostrato la superiorità di quest'ultimo schema rispetto al MOPP [247, 248].

In seguito, diversi studi hanno valutato l'efficacia di strategie combinate MOPP/ABVD alternati o ibridi dimostrando che l'ABVD è superiore alla MOPP e paragonabile agli schemi ibridi o alternati ma con una tossicità inferiore [249-255].

Due studi randomizzati del GELA e dell'EORTC hanno dimostrato 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 [256, 257] **(Categoria 1)**.

Più controversa è la necessità di irradiare o meno le aree bulky (> 10 cm) all'esordio, anche se i risultati, per il momento preliminari, dello studio tedesco HD12 sembrano suggerire la possibilità di evitare questo tipo di irradiazione [258] **(Categoria 2A)**.

Analogamente, i recenti risultati dello studio tedesco HD15 [259] sembrerebbero confermare la possibilità di omettere la radioterapia di consolidamento nei pazienti PET negativi al termine del programma chemioterapico, evidenziando un valore predittivo negativo della PET del 94%.

La recente valorizzazione del ruolo prognostico della negatività PET dopo 2 soli cicli di chemioterapia suggerisce l'utilità di una modulazione del trattamento sulla base della PET precoce, ma questa strategia dovrebbe per il momento essere limitata a studi clinici controllati.

L'ABVD x 6-8 cicli seguita da RT-IF solo su masse bulky deve pertanto essere considerato il gold standard per gli stadi avanzati IIB-IV **(Categoria 1)**.

Rimane da definire il ruolo del BEACOPP che non ha ancora dimostrato una chiara superiorità nei confronti dell'ABVD, anche se alcuni studi randomizzati sembrano dimostrare un vantaggio per questo schema nei confronti dell'ABVD o degli schemi ibridi seppur con una significativa maggiore tossicità [260-263].

Non ha invece nessun ruolo al momento un'intensificazione precoce nei pazienti a prognosi sfavorevole. Infatti uno studio condotto dall'EBMT, recentemente aggiornato nel follow-up, ha dimostrato che dopo 4 cicli di ABVD non esiste alcuna differenza tra continuare lo stesso schema o intensificare con HDC [264, 265]. Quindi la HDC frontline non è indicata in pazienti responsivi alla chemioterapia convenzionale **(Categoria 1)**.

CATEGORIA 1 *La radioterapia deve essere evitata nei pazienti senza malattia bulky in risposta completa al termine della chemioterapia.*

CATEGORIA 1 *I pazienti con LH in stadio avanzato IIB-IV devono essere trattati con 6-8 cicli di chemioterapia seguiti da radioterapia involved field sulle masse bulky all'esordio. Lo schema ABVD è quello maggiormente usato, in alternativa gli schemi BEACOPP o STANFORD V sono parimenti efficaci.*

CATEGORIA 1 *Nei pazienti con LH ad alto rischio responsivi al trattamento iniziale non è indicato un trattamento di consolidamento con HDC.*

4.6.3 Terapia di salvataggio

Esiste una frazione di pazienti che non rispondono alla chemioterapia di prima linea, definiti come *refrattari* (progressione durante il trattamento o recidiva entro 3 mesi dalla fine della terapia di prima linea) o che ricadono dopo aver ottenuto la remissione completa.

Due studi randomizzati e una serie di studi retrospettivi o prospettici hanno valutato i risultati ottenuti in pazienti con malattia refrattaria o in recidiva, che hanno raggiunto una risposta almeno parziale dopo la terapia di salvataggio.

Il primo studio randomizzato è quello del BNLI [266], che ha randomizzato 40 pazienti dopo una terapia di induzione comune con miniBEAM, a proseguire con la stessa terapia oppure a ricevere una HDC con BEAM. Lo studio ha dimostrato che la EFS e la DFS sono significativamente migliori nel braccio HDC.

Il secondo studio [267], conferma che dopo una terapia di salvataggio efficace (dexa-BEAM) che permette di ottenere una remissione parziale o completa, la HDC migliora in modo significativo la FFTF a 3 anni mentre non si evidenzia una differenza significativa per la OS, probabilmente per un effetto *cross-over*.

Tutti gli studi non randomizzati confermano che circa il 60% dei pazienti con malattia chemio-sensibile, rimane libero da ricaduta dopo HDC. Inoltre, la mortalità trapiantologica è bassa (meno del 5%, negli studi più recenti con condizionamento TBI-free).

Alcuni pazienti potrebbero non essere avviati alla terapia ad alte dosi, ma trattati con la chemioterapia convenzionale, se recidivano in modo limitato (stadio I/II), se sono stati trattati con la sola radioterapia in prima linea e se non presentano fattori prognostici aggiuntivi [268].

In alcuni studi sono stati evidenziati diversi fattori prognostici nei pazienti con malattia chemio-sensibile al salvataggio che influenzano i risultati dopo HDC e che potrebbero guidare la strategia terapeutica in modo più razionale. Tra i fattori prognostici la sensibilità alla terapia di salvataggio rimane il più forte in termini di sopravvivenza. A tale proposito, uno studio francese [269] ha riportato i risultati ottenuti modificando la terapia tra 3 gruppi di pazienti definiti sulla base di uno score prognostico precedentemente costruito dallo stesso gruppo [270]. In questo studio, il gruppo a prognosi peggiore era quello composto dai pazienti refrattari alla terapia di prima linea, un secondo gruppo era quello dei pazienti ricaduti con ≥ 2 fattori di rischio, ed il terzo gruppo era quello di pazienti ricaduti senza fattori prognostici. I primi due gruppi hanno ricevuto una doppia HDC mentre il terzo una singola HDC. In questo modo, la FF2F (freedom from 2nd failure) e la OS a 5 anni sono risultati 46% e 57% nei pazienti refrattari, 53% e 52% nel gruppo con ≥ 2 fattori di rischio e 85% e 73% nel gruppo con 0-1 fattori.

Uno studio recente del Memorial Sloan Kettering ha valutato, dopo un follow-up di circa 11 anni, la qualità della vita e l'incidenza di seconde neoplasie in un gruppo di 218 pazienti con LH trattati con HDC. Si è evidenziato che la maggior parte dei pazienti decede a causa del linfoma, e che la probabilità di morte non associata al linfoma è di 8% a 10 anni e 17% a 20 anni. L'incidenza cumulativa di sviluppare una seconda neoplasia (che sopravviene dopo una mediana di 9 anni dal trapianto) aumenta progressivamente nel tempo (2% a 5 anni, 5% a 10 anni, 15% a 15 anni), con un rischio di 6 volte più alto rispetto alla popolazione generale.

Anche se i valori medi riportati nei questionari di QOL (quality of life) non sono differenti rispetto alla popolazione generale, i pazienti trapiantati presentano più frequentemente problemi cognitivi e sociali [271].

La HDC con supporto cellulare autologo periferico è indicata in pazienti con recidiva precoce e tardiva (**Categoria 1**). Pazienti con recidiva limitata (stadio I/II), senza altri fattori prognostici negativi, possono essere trattati con chemioterapia convenzionale (**Categoria 2B**). In questi casi il trattamento sistemico deve essere seguito da RT-IF (**Categoria 1**).

Pazienti con malattia refrattaria definita come progressione durante la chemioterapia di prima linea o recidivati entro 3 mesi dalla fine della stessa rappresentano il gruppo a prognosi peggiore con una sopravvivenza media di circa 30% dopo HDC.

Anche tra i pazienti refrattari è possibile identificare dei sottogruppi con prognosi differente. Infatti, è interessante analizzare in dettaglio lo studio del gruppo tedesco [272] che ha valutato 206 pazienti refrattari. Di questi, 74% era stato trattato con CT, il 23% con RT e per il 6% non era stato possibile alcun trattamento. La risposta globale dopo CT era risultata 43% e dopo RT 66%. Solo il 33% dei pazienti era stato sottoposto a HDC. La maggior parte non aveva potuto ricevere trattamento ad alte dosi a causa della progressione rapida della malattia o per le complicanze dopo la terapia di salvataggio. Globalmente la FF2F a 5 anni e la OS sono risultate pari al 17% e al 26% mentre nei pazienti trapiantati al 31% e al 43% rispettivamente. Dall'analisi multivariata 3 fattori prognostici sono risultati predittivi della sopravvivenza: età (cut-off 50 anni), Karnofski performance status (cut-off 90%), e ottenimento di una risposta dopo la prima linea. Di particolare interesse si è rivelato l'uso della RT che ha permesso di ottenere una FF2F e OS di 26% e 57% quando applicata a pazienti con malattia localizzata (stadio I/II). Quest'ultimo risultato è stato anche riportato da altri autori [273, 274], soprattutto in assenza di alcuni fattori quali sintomi B e malattia extranodale.

Una nota particolare è che, a differenza dei pazienti ricaduti, solo 2 studi hanno evidenziato la valenza prognostica della chemiosensibilità pre-HDC [275, 276].

La HDC con supporto cellulare autologo periferico è indicata nei pazienti con malattia refrattaria (**Categoria 2A**). Pazienti con malattia refrattaria limitata (stadio I/II), in genere residui minimi in aree localizzate, con quadri funzionali alla PET di minimal residual uptake, senza altri fattori prognostici negativi, possono essere trattati con la sola radioterapia (**Categoria 1**). Il livello di evidenza della raccomandazione scende a 2A per i pazienti con malattia avanzata alla diagnosi [259].

Uno dei problemi nell'interpretazione dei risultati della terapia convenzionale e della HDC è legato alla persistenza di masse residue individuate con la TAC, soprattutto quando era presente una malattia bulky. L'uso di studi funzionali quali la scintigrafia con Gallio e più recentemente la FDG-PET, hanno permesso di valutare al meglio la risposta dopo terapia, tanto che quest'ultima tecnica diagnostica è ormai integrata nei criteri di risposta. Nel caso specifico della HDC, il contributo della FDG-PET sembra essere importante.

L'unico studio prospettico sinora pubblicato conferma la rilevanza del risultato della FDG-PET pre-HDC con pazienti FDG-PET negativi che ottengono una sopravvivenza maggiore. Inoltre in questo studio, gli autori hanno combinato lo score di Josting con il risultato della FDG-PET, ottenendo uno score combinato che migliora la stratificazione prognostica dei pazienti [68].

Analogamente a quanto riportato dopo la terapia di I linea, in cui il risultato della FDG-PET precoce (dopo 2 cicli di ABVD) è correlato con la sopravvivenza, uno studio retrospettivo recente ha dimostrato che la FDG-PET dopo 2 cicli di CT di salvataggio tipo IGEV, permette di definire due popolazioni di pazienti con una sopravvivenza post-HDC significativamente differente (PFS e OS a 2 anni 93% vs 10% e 93% vs 32%, rispettivamente) [277].

L'interesse principale della FDG-PET pre-HDC resta quello di poter identificare pazienti con prognosi infausta dopo HDC e che potrebbero quindi beneficiare di terapia alternative, soprattutto nell'ambito di studi clinici controllati.

La valutazione FDG-PET pre-HDC è raccomandata (**Categoria 2A**).

Non ci sono attualmente indicazioni relative alla modifica della strategia terapeutica nel paziente candidato ad HDC. Questi pazienti dovrebbero essere inclusi in studi clinici controllati.

L'uso del trapianto allogenico nel LH è iniziato negli anni '80, con l'utilizzo di MAC, in pazienti con malattia attiva e trattati con diverse linee di CT e RT [87, 278-281]. La conseguenza di queste variabili è stata un'elevata TRM e un'elevata percentuale di ricadute o progressioni, che hanno completamente "cancellato" un eventuale effetto graft versus Hodgkin.

Due studi hanno confrontato il trapianto allogenico con l'HDC senza poter dimostrare una superiorità dell'allotrapianto dovuta alla presenza dell'effetto immunologico. Tuttavia, nello studio di Akpek, quando l'analisi veniva ristretta ai pazienti con malattia sensibile pre-trapianto, la OS, la PFS e il rischio di ricaduta a 10 anni risultavano tendenzialmente migliori dopo allo (OS 63% vs 44%, PFS 44% vs 33%, ricadute 34% vs 51%, rispettivamente).

Infine Sureda et al. [282] hanno pubblicato uno studio caso controllo in cui sono stati confrontati pazienti con LH che hanno ricevuto un trapianto previo MAC o RIC. Questo studio conferma la minore incidenza di mortalità non dovuta alla ricaduta (non relapse mortality, NRM) nel RIC (NRM a 1 anno 23% vs 43%) con un vantaggio sulla sopravvivenza (OS a 5 anni 28% vs 22%). Anche in questo studio è evidente che la malattia refrattaria al momento dell'allotrapianto è un fattore predittivo della sopravvivenza così come è evidente l'effetto protettivo della GvHD nella sua forma cronica. Tuttavia, il rischio di ricaduta è maggiore dopo RIC.

Attualmente sono stati riportati numerosi studi [99, 102, 283-287] in cui il trapianto allogenico è stato effettuato dopo RIC e attraverso i quali si è osservato che:

- la maggior parte dei pazienti inclusi sono ricaduti dopo HDC o hanno ricevuto diverse linee di CT (da 2 a 5);
- la TRM si è ridotta in modo considerevole rispetto al condizionamento MAC, pur sottoponendo al trapianto allogenico pazienti in ricaduta dopo HDC;
- lo stato di malattia pre-allo (chemiosensibile vs malattia refrattaria) si conferma come il fattore prognostico più forte anche in questo setting di pazienti, per la sopravvivenza, la ricaduta e per la TRM, in associazione ad altri fattori quali il performance status, l'età ed il numero di linee di CT > 3;
- la presenza di graft versus host disease si correla, in molti ma non tutti gli studi, con una riduzione della incidenza di ricadute post-allo;
- la sopravvivenza dei pazienti in ricaduta post-HDC è superiore per i pazienti allotrapiantati rispetto ai non trapiantati;
- la OS e PFS sono piuttosto riproducibili nei vari studi essendo intorno al 50-60% e al 25-30%, rispettivamente.

Il trapianto allogenico è indicato nei pazienti in recidiva dopo HDC e con malattia chemiosensibile (valutata con FDG-PET) (**Categoria 2A**). Il condizionamento al di fuori di uno studio clinico

dovrebbe essere di tipo RIC e non mieloablativo. Questi pazienti dovrebbero essere inclusi in studi clinici controllati.

CATEGORIA 1 La HDC con supporto cellulare autologo periferico è indicato in pazienti con recidiva precoce e tardiva.

CATEGORIA 2B Pazienti con recidiva limitata (stadio I/II), senza altri fattori prognostici negativi, possono essere trattati con chemioterapia convenzionale. In questi casi il trattamento sistemico deve essere seguito da RT-IF **CATEGORIA 1**.

CATEGORIA 2A La chemioterapia ad alte dosi con supporto cellulare autologo periferico è indicata in pazienti con malattia refrattaria.

CATEGORIA 1 I pazienti con malattia refrattaria definita dalla sola presenza di minimal residual uptake alla PET possono essere trattati con la sola radioterapia. Il livello di evidenza della raccomandazione scende a 2A per i pazienti con malattia avanzata alla diagnosi.

CATEGORIA 2A La valutazione FDG-PET pre-HDC è raccomandata.

CATEGORIA 2A Il trapianto allogenico è indicato in pazienti in recidiva dopo HDC e con malattia chemiosensibile.

4.6.4 Riassunto delle raccomandazioni per il trattamento dei LH

■ TABELLA 16. RACCOMANDAZIONI TRATTAMENTO DEI LINFOMI DI HODGKIN

TRATTAMENTO DEI LINFOMI FOLLICOLARI			
			Cat. di raccomandazione
Malattia localizzata	Stadio I-IIA favorevole	3 ABVD + RT-IF	1
	Stadio I-IIA sfavorevole	4 ABVD + RT-IF	1
Malattia avanzata	Stadio IIB-IV	6-8 ABVD* + RT su bulky	1
Recidiva/ Progressione	Terapia della recidiva /progressione	HDC + ASCT	1
	malattia limitata (stadio I/II)	CT + RT-IF(paz recidivati)	2B per CT, 1 per RT-IF
		Radioterapia (paz refrattari con minimal residual uptake alla PET)	1 2A (avanzati alla diagnosi)

* In alternativa BEACOPP e STANFORD V

4.7 Valutazione della risposta ai trattamenti

Al termine del trattamento i pazienti devono essere sottoposti a ristadiazione completa con controllo di tutti i siti iniziali di malattia.

La TAC è l'esame radiologico più importante nella valutazione della risposta oltre all'esame fisico e al controllo di parametri alterati all'inizio della malattia.

L'uso della PET per valutare la risposta precoce e la necessità di proseguire col trattamento già iniziato o intensificare con terapie più aggressive è in corso di valutazione in studi prospettici sulla

scorta dei risultati rilevati, in termini di PFS, in pazienti PET positivi dopo due cicli rispetto ai pazienti PET negativi (12.8 vs 95% a due anni) [288, 289].

Inoltre la possibilità di omettere la radioterapia nei pazienti PET negativi al termine del trattamento chemioterapico, dovrà essere consolidata dai risultati a 5 anni degli studi europei in corso (GHSG-EORTC-BNLI) [259].

Nella Tabella 17, similmente a quella pre-terapia, vengono date le indicazioni da seguire per una corretta ristadiatione

TABELLA 17. ESAMI DI RISTADIAZIONE DOPO TRATTAMENTO

ESAME	INDICAZIONE	NOTE
Anamnesi ed esame obiettivo	Obbligatoria	
Emocromo e chimica clinica comprensiva di VES, funzione tiroidea se RT su collo	Obbligatoria	
Biopsia osteomidollare monolaterale dalla cresta iliaca posteriore	Obbligatoria se positiva pre-terapia	
TAC collo torace addome-pelvi con mezzo di contrasto	Obbligatoria	RMN in caso di allergia a mezzo di contrasto
PET total body/PET-TAC intermedia	Trials clinici	
PET total body/PET-TAC finale	Obbligatoria	Al termine del trattamento: non prima di due settimane dopo CT, non prima di 8/12 settimane dopo RT.

La ridefinizione dei criteri di risposta formulata da Cheson nel 2007 (**Categoria 2A**) include la PET come esame fondamentale per la valutazione della risposta in una patologia dove frequentemente si osservano masse residue [108]. Va ricordato che pur avendo una sensibilità e una specificità molto alta (tra l'80 e il 90%) rimane critico il tempo adeguato di esecuzione della PET (Tabella 5).

CATEGORIA 2A *La risposta ai trattamenti deve essere definita mediante i criteri di risposta formulati da Cheson nel 2007.*

4.8 Follow-up

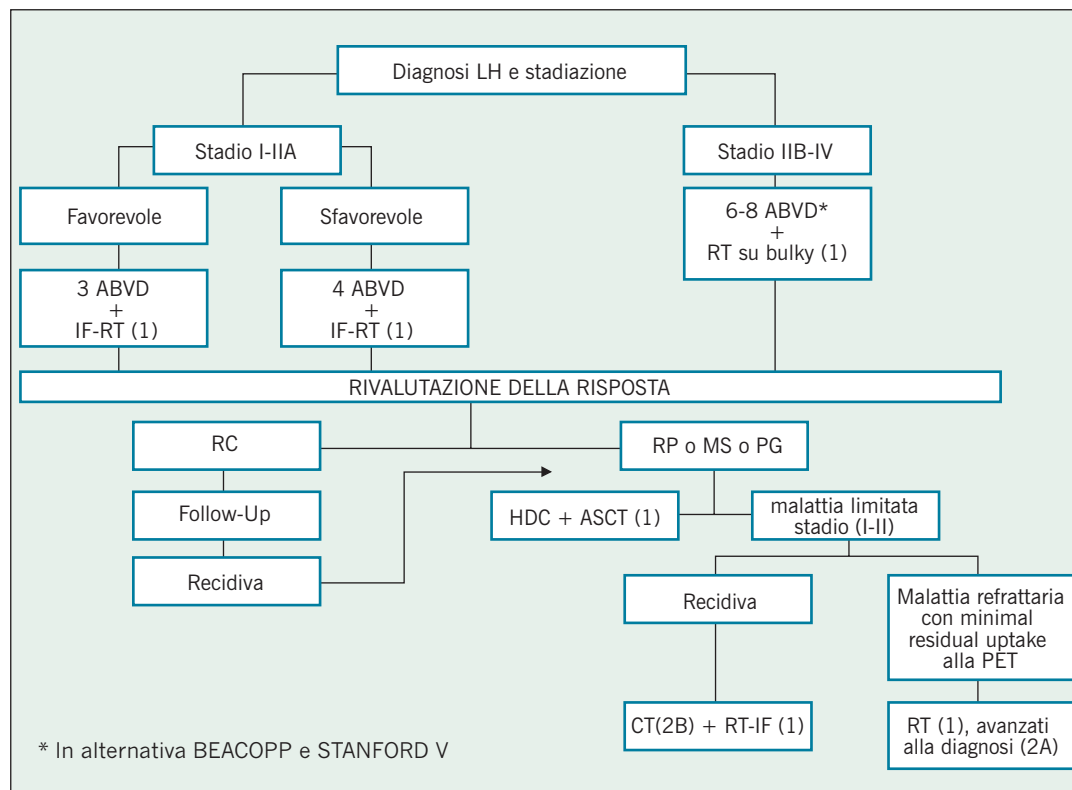
Il follow up nel linfoma di Hodgkin riveste notevole importanza sia per le possibili ricadute, sia per le eventuali sequele tardive, in particolar modo secondi tumori e danni cardiovascolari [290, 291].

È quindi raccomandabile:

- controllo completo della biochimica (con VES) e visita ogni due-tre mesi per i primi 2 anni poi ogni 6 mesi fino al 5° anno, e successivamente ogni anno; TAC total body ogni 6-12 mesi per i primi 2-5 anni;
- monitoraggio annuale della funzione tiroidea se eseguita RT su collo;
- monitoraggio pressione arteriosa e funzione cardiovascolare;
- monitoraggio mammografia annuale nelle donne >35 anni irradiate al torace o ai linfonodi ascellari;
- monitoraggio capacità riproduttiva, problematiche psicosociali.

La PET non viene raccomandata nel follow up per l'aumentata possibilità di falsi positivi.

4.9 Flowchart



4.10 Hodgkin e gravidanza

È sembrato opportuno in queste linee guida accennare al problema dell'Hodgkin e gravidanza poiché la popolazione affetta da questa patologia si trova ampiamente in età fertile.

Fermo restando che la stadiazione deve essere il più possibile completa utilizzando esami che non esponano a radiazioni e che la terapia deve essere personalizzata tenendo in considerazione i desideri della madre, la severità e la velocità di accrescimento della malattia e lo stadio di gravidanza, si possono fare alcune considerazioni sulla terapia nella prima metà della gravidanza e in particolare il primo trimestre e la terapia nella seconda fase della gravidanza.

Nel primo trimestre se la malattia non è velocemente progressiva e ha localizzazioni esclusivamente al di sopra del diaframma può essere preso in considerazione sia un controllo serrato e un'induzione precoce della gravidanza, sia una radioterapia [292]. Non ci sono dati di malformazioni congenite con questa seconda opzione, ma il rischio di sequele tardive non può essere trascurato, per cui in casi selezionati e non particolarmente aggressivi può essere considerato per primo uno stretto follow up [293].

Più difficile la scelta terapeutica in questa fase della gravidanza se la malattia appare molto aggressiva. Il compito dell'oncoematologo è quello di illustrare la necessità di un trattamento, le possibili sequele sul bambino e affiancare la paziente in una scelta difficile, ma strettamente personale.

Nella seconda metà della gravidanza l'opzione principale sembra essere ancora il monitoraggio stretto in caso di malattia a lento accrescimento o in caso di malattia sintomatica un trattamento chemioterapico con singolo agente (ad es. vinblastina) o con terapia di combinazione con ABVD [294].

Si ritiene indispensabile affiancare alle pazienti, oltre un'equipe ginecologica e pediatrica di eccellenza anche un supporto psicologico per tutto il periodo pre e post-parto.

5. PAZIENTI CON INFEZIONE DA HIV

5.1 HIV e linfoma di Hodgkin

L'introduzione della terapia antiretrovirale altamente efficace (HAART), dal 1997, ha completamente cambiato la prognosi dei pazienti con infezione da HIV. Dal punto di vista epidemiologico si è assistito ad un calo significativo dei LNH e del sarcoma di Kaposi e ad un aumento dei casi di LH [295-297]. In questo setting di pazienti la malattia è quasi sempre EBV correlata e oltre il 70% dei pazienti si presenta in stadio avanzato con presenza di malattia extranodale in oltre la metà dei pazienti soprattutto midollo osseo, milza e fegato [298, 299].

Non esistono a oggi studi randomizzati ma solo studi di fase II o valutazioni retrospettive. Tutti gli studi pubblicati prima dell'introduzione dell'HAART hanno dimostrato che i pazienti con LH e infezione da HIV rispondono poco ai trattamenti chemioterapici (circa 50% di risposte obiettive), hanno un'elevata percentuale di recidive (oltre il 25%) e la sopravvivenza mediana si attesta intorno ai 12-18 mesi [300-302].

Dopo l'introduzione dell'HAART sono stati pubblicati diversi studi prospettici che hanno utilizzato regimi standard impiegati nella popolazione HIV negativa quali lo STANFORD V, il BEACOPP baseline, il VEBEP e l'ABVD [303-306].

In questo momento l'ABVD può essere considerato lo schema di riferimento con una strategia per stadi simile a quella dei pazienti HIV negativi (**Categoria 2A**).

CATEGORIA 2A *Nei pazienti HIV+ con LH lo schema di trattamento standard è l'ABVD somministrato con gli stessi dosaggi e le stesse tempistiche dei pazienti HIV negativi.*

5.2 HIV e linfoma non Hodgkin

L'incidenza di LNH associato all'infezione da HIV è aumentata sin dall'inizio dell'epidemia di HIV e prima dell'introduzione dell'HAART i LNH rappresentavano la seconda neoplasia più frequentemente associata all'HIV, dopo il sarcoma di Kaposi. L'introduzione dell'HAART ha portato a una significativa diminuzione dell'incidenza del linfoma primitivo cerebrale, e recentemente anche dei LNH sistemici, e a presentazioni cliniche che si avvicinano sempre più a quelle della popolazione generale, con una significativa riduzione dell'incidenza di sedi extranodali come le meningi ed il midollo osseo, ed un significativo miglioramento della sopravvivenza dei pazienti con LNH ed infezione da HIV [296, 307].

Gli studi clinici effettuati prima dell'introduzione dell'HAART hanno portato alla conclusione che il CHOP poteva essere considerata la terapia standard in questi pazienti [308, 309].

L'introduzione dell'HAART è coincisa con quella del rituximab per cui nel corso degli ultimi 10 anni diversi studi hanno testato la fattibilità e l'efficacia dell'associazione immunochemioterapica. Le conclusioni degli studi permettono di affermare che lo schema R-CHOP può essere considerato lo schema di riferimento in questi pazienti (**Categoria 1**).

Una certa cautela deve essere osservata nei pazienti con $CD4 < 50/dl$ per l'eventuale aumento del rischio infettivo [310-314].

Il linfoma di Burkitt, che rappresenta circa un quarto dei LNH diagnosticati nei pazienti con infezione da HIV, fino a qualche anno fa era trattato con schemi simili a quelli per i linfomi diffusi a grandi cellule. Diversi studi hanno dimostrato che la prognosi dei pazienti con Burkitt rimane severa e i miglioramenti ottenuti con l'HAART non riguardano questo sottotipo di linfoma [315, 316].

Poiché parecchie serie hanno dimostrato la fattibilità e l'efficacia di schemi chemioterapici aggressivi nei pazienti HIV+ con Burkitt [317, 318], tali schemi (es. R-CODOX-M/IVAC, Stanford per Burkitt, R-HyperCVAD) devono essere considerati lo standard anche in questi pazienti (**Categoria 2A**).

CATEGORIA 1 *Nei pazienti con LNH ed HIV positivi lo schema di trattamento standard è R-CHOP.*

CATEGORIA 2A *Nei pazienti HIV+ con Burkitt si raccomanda la somministrazione di schemi chemioterapici aggressivi come R-CODOX-M/IVAC, Stanford per Burkitt, R-HyperCVAD.*

5.3 Terapia di salvataggio

Per quanto riguarda la possibilità di eseguire una chemioterapia ad alte dosi con reinfusione di cellule staminali da periferico come terapia di salvataggio dei pazienti recidivati o refrattari, tutti i dati disponibili dimostrano la fattibilità della procedura con un'efficacia e una tossicità pari a quella della popolazione HIV-negativa [319-322] e pertanto tale approccio può essere considerato lo standard nei pazienti con malattia in remissione parziale o con malattia recidivata o refrattaria a una prima linea (**Categoria 2A**).

Rimane da valutare il ruolo di un consolidamento con alte dosi di chemioterapia e reinfusione di cellule staminali in pazienti in remissione completa da LNH ad alto rischio di recidiva.

CATEGORIA 2A *La chemioterapia ad alte dosi con reinfusione di cellule staminali da periferico rappresenta la terapia di salvataggio nei pazienti HIV+ recidivati o refrattari.*

BIBLIOGRAFIA

1. Luminari S, Cesaretti M, Rashid I et al. Incidence, clinical characteristics and survival of malignant lymphomas: a population-based study from a cancer registry in northern Italy. *Hematol Oncol* 2007; 25: 189-197.
2. Morton LM, Wang SS, Devesa SS et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood* 2006; 107: 265-276.
3. Carbone A, Ferlito A, Devaney KO, Rinaldo A. Ultrasound-guided core-needle biopsy: is it effective in the diagnosis of suspected lymphomas presenting in the head and neck? *J Surg Oncol* 2008; 98: 4-5.
4. Paulli M, Artusi T, Baroni CD et al. [The Haemolymphopathology Italian Group (H.I.G.): an essential resource for the new technical and organization problems troubling modern haemolymphopathology diagnostics]. *Patologica* 2006; 98: 37-40.
5. Pileri ASE. Linee guida GIE : Trattamento del campione bioptico. In Edition.
6. Jaffe ES, Banks PM, Nathwani B et al. Recommendations for the reporting of lymphoid neoplasms: a report from the Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. *Mod Pathol* 2004; 17: 131-135.
7. Swerdlow SH, E.; Harris, N.L.; Jaffe, E.S.; Pileri, S.A.; Stein, H.; Thiele, J.; Vardiman, J.W. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. In Edition 4th. Lyon: IARC Press 2008.
8. Carbone A, Cesarman E, Spina M et al. HIV-associated lymphomas and gamma-herpesviruses. *Blood* 2009; 113: 1213-1224.
9. Garcia CF, Swerdlow SH. Best practices in contemporary diagnostic immunohistochemistry: panel approach to hematolymphoid proliferations. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 756-765.
10. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1630-1636.
11. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993; 329: 987-994.
12. Coiffier B, Lepage E, Briere J et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 235-242.
13. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4117-4126.
14. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3121-3127.
15. Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5027-5033.
16. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006; 7: 379-391.
17. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 2008; 9: 105-116.
18. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1998; 339: 21-26.
19. Miller TP, Leblanc M, Spier C et al. CHOP alone compared to CHOP plus radiotherapy for early stage aggressive non-Hodgkin's lymphomas: Update of the Southwest Oncology Group (SWOG) randomized trial. *Blood* 2001; 98: 724a-725a.
20. Horning SJ, Weller E, Kim K et al. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3032-3038.
21. Reyes F, Lepage E, Ganem G et al. ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 1197-1205.

22. Bonnet C, Fillet G, Mounier N et al. CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2007; 25: 787-792.
23. Miller TP. The limits of limited stage lymphoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2982-2984.
24. Shenkier TN, Voss N, Fairey R et al. Brief chemotherapy and involved-region irradiation for limited-stage diffuse large-cell lymphoma: an 18-year experience from the British Columbia Cancer Agency. *J Clin Oncol* 2002; 20: 197-204.
25. Pfreundschuh M, Ziepert M, Reiser M et al. The Role of Radiotherapy to Bulky Disease in the Rituximab Era: Results from Two Prospective Trials of the German High-Grade Non-Hodgkin-Lymphoma Study Group (DSHNHL) for Elderly Patients with DLBCL. *Blood* 2008; 112: 219-219.
26. Persky DO, Unger JM, Spier CM et al. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2258-2263.
27. Sehn LH, Savage KJ, Hoskins P et al. Limited-stage diffuse, large B-cell lymphoma (DLBCL) patients with a negative pet scan following three cycles of R-CHOP can be effectively treated with abbreviated chemoimmunotherapy alone. *Blood* 2007; 110: 242a-242a.
28. Pfreundschuh M, Ho AD, Cavallin-Stahl E et al. Prognostic significance of maximum tumour (bulk) diameter in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: an exploratory analysis of the MabThera International Trial Group (MINT) study. *Lancet Oncol* 2008; 9: 435-444.
29. Verdonck LF, van Putten WL, Hagenbeek A et al. Comparison of CHOP chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for slowly responding patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995; 332: 1045-1051.
30. Santini G, Salvagno L, Leoni P et al. VACOP-B versus VACOP-B plus autologous bone marrow transplantation for advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma: results of a prospective randomized trial by the non-Hodgkin's Lymphoma Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2796-2802.
31. Martelli M, Vignetti M, Zinzani PL et al. High-dose chemotherapy followed by autologous bone marrow transplantation versus dexamethasone, cisplatin, and cytarabine in aggressive non-Hodgkin's lymphoma with partial response to front-line chemotherapy: a prospective randomized italian multicenter study. *J Clin Oncol* 1996; 14: 534-542.
32. Martelli M, Gherlinzoni F, De Renzo A et al. Early autologous stem-cell transplantation versus conventional chemotherapy as front-line therapy in high-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma: an Italian multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1255-1262.
33. Gisselbrecht C, Lepage E, Molina T et al. Shortened first-line high-dose chemotherapy for patients with poor-prognosis aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2472-2479.
34. Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C et al. Comparison of autologous bone marrow transplantation with sequential chemotherapy for intermediate-grade and high-grade non-Hodgkin's lymphoma in first complete remission: a study of 464 patients. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol* 1994; 12: 2543-2551.
35. Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C et al. Survival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final analysis of the prospective LNH87-2 protocol—a groupe d'Etude des lymphomes de l'Adulte study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3025-3030.
36. Milpied N, Deconinck E, Gaillard F et al. Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support. *N Engl J Med* 2004; 350: 1287-1295.
37. Vitolo U, Liberati AM, Cabras MG et al. High dose sequential chemotherapy with autologous transplantation versus dose-dense chemotherapy MegaCEOP as first line treatment in poor-prognosis diffuse large cell lymphoma: an "Intergruppo Italiano Linfomi" randomized trial. *Haematologica* 2005; 90: 793-801.
38. Kaiser U, Uebelacker I, Abel U et al. Randomized study to evaluate the use of high-dose therapy as part of primary treatment for "aggressive" lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4413-4419.
39. Kluin-Nelemans HC, Zagonel V, Anastasopoulou A et al. Standard chemotherapy with or without high-dose chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: randomized phase III EORTC study. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 22-30.
40. Gianni AM, Bregni M, Siena S et al. High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation compared with MACOP-B in aggressive B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 1997; 336: 1290-1297.
41. Strehl J, Mey U, Glasmacher A et al. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as first-line therapy in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis. *Haematologica* 2003; 88: 1304-1315.
42. Greb A, Bohlius J, Trelle S et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell support in first-line treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma - results of a comprehensive meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2007; 33: 338-346.
43. Betticher DC, Martinelli G, Radford JA et al. Sequential high dose chemotherapy as initial treatment for aggressive sub-types of non-Hodgkin lymphoma: results of the international randomized phase III trial (MISTRAL). *Ann Oncol* 2006; 17: 1546-1552.
44. Intragumtornchai T, Prayoonwiwat W, Numbenjapon T et al. CHOP versus CHOP plus ESHAP and high-dose therapy with autologous peripheral blood progenitor cell transplantation for high-intermediate-risk and high-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma* 2000; 1: 219-225.

45. Fagnoni P, Milpied N, Limat S et al. Cost effectiveness of high-dose chemotherapy with autologous stem cell support as initial treatment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Pharmacoeconomics* 2009; 27: 55-68.
46. Velasquez WS, Cabanillas F, Salvador P et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). *Blood* 1988; 71: 117-122.
47. Moskowitz CH, Bertino JR, Glassman JR et al. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide: a highly effective cytoreduction and peripheral-blood progenitor-cell mobilization regimen for transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3776-3785.
48. Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S et al. ESHAP—an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1169-1176.
49. Girouard C, Dufresne J, Imrie K et al. Salvage chemotherapy with mini-BEAM for relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma prior to autologous bone marrow transplantation. *Ann Oncol* 1997; 8: 675-680.
50. Zinzani PL, Tani M, Molinari AL et al. Ifosfamide, epirubicin and etoposide regimen as salvage and mobilizing therapy for relapsed/refractory lymphoma patients. *Haematologica* 2002; 87: 816-821.
51. Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD et al. Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2004; 103: 3684-3688.
52. Mey UJ, Orlopp KS, Flieger D et al. Dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin in combination with rituximab as salvage treatment for patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Invest* 2006; 24: 593-600.
53. Joyce RM, Regan M, Ottaway J et al. A phase I-II study of rituximab, ifosfamide, mitoxantrone and etoposide (R-IME) for B cell non-Hodgkin's lymphoma prior to and after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation (HDC-ASCT). *Ann Oncol* 2003; 14 Suppl 1: i21-27.
54. Vellenga E, van Putten WL, van 't Veer MB et al. Rituximab improves the treatment results of DHAP-VIM-DHAP and ASCT in relapsed/progressive aggressive CD20+ NHL: a prospective randomized HOVON trial. *Blood* 2008; 111: 537-543.
55. Tarella C, Zanni M, Magni M et al. Rituximab improves the efficacy of high-dose chemotherapy with autograft for high-risk follicular and diffuse large B-cell lymphoma: a multicenter Gruppo Italiano Terapie Innovative nei linfomi survey. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3166-3175.
56. Martin A, Conde E, Arnan M et al. R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the influence of prior exposure to rituximab on outcome. A GEL/TAMO study. *Haematologica* 2008; 93: 1829-1836.
57. Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N et al. R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by stem cell transplantation and maintenance treatment with rituximab or not: First interim analysis on 200 patients. CORAL study. *Blood* 2007; 110: 159a-159a.
58. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995; 333: 1540-1545.
59. Schutt P, Passon J, Ebeling P et al. Ifosfamide, etoposide, cytarabine, and dexamethasone as salvage treatment followed by high-dose cyclophosphamide, melphalan, and etoposide with autologous peripheral blood stem cell transplantation for relapsed or refractory lymphomas. *Eur J Haematol* 2007; 78: 93-101.
60. Kewalramani T, Zelenetz AD, Hedrick EE et al. High-dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with primary refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: an intention-to-treat analysis. *Blood* 2000; 96: 2399-2404.
61. Josting A, Reiser M, Rueffer U et al. Treatment of primary progressive Hodgkin's and aggressive non-Hodgkin's lymphoma: is there a chance for cure? *J Clin Oncol* 2000; 18: 332-339.
62. Ardeshtna KM, Kakouros N, Qian W et al. Conventional second-line salvage chemotherapy regimens are not warranted in patients with malignant lymphomas who have progressive disease after first-line salvage therapy regimens. *Br J Haematol* 2005; 130: 363-372.
63. Hamlin PA, Zelenetz AD, Kewalramani T et al. Age-adjusted International Prognostic Index predicts autologous stem cell transplantation outcome for patients with relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2003; 102: 1989-1996.
64. Blay J, Gomez F, Sebban C et al. The International Prognostic Index correlates to survival in patients with aggressive lymphoma in relapse: analysis of the PARMA trial. Parma Group. *Blood* 1998; 92: 3562-3568.
65. Guglielmi C, Gomez F, Philip T et al. Time to relapse has prognostic value in patients with aggressive lymphoma enrolled onto the Parma trial. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3264-3269.
66. Lerner RE, Thomas W, Defor TE et al. The International Prognostic Index assessed at relapse predicts outcomes of autologous transplantation for diffuse large-cell non-Hodgkin's lymphoma in second complete or partial remission. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 486-492.
67. Costa LJ, Micaleff IN, Inwards DJ et al. Time of relapse after initial therapy significantly adds to the prognostic value of the IPI-R in patients with relapsed DLBCL undergoing autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41: 715-720.
68. Schot BW, Zijlstra JM, Sluiter WJ et al. Early FDG-PET assessment in combination with clinical risk scores determines prognosis in recurring lymphoma. *Blood* 2007; 109: 486-491.
69. Cremerius U, Fabry U, Wildberger JE et al. Pre-transplant positron emission tomography (PET) using fluorine-18-fluoro-deoxyglucose (FDG) predicts outcome in patients treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30: 103-111.

70. Filmont JE, Gisselbrecht C, Cuenca X et al. The impact of pre- and post-transplantation positron emission tomography using 18-fluorodeoxyglucose on poor-prognosis lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Cancer* 2007; 110: 1361-1369.
71. Svoboda J, Andreadis C, Elstrom R et al. Prognostic value of FDG-PET scan imaging in lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38: 211-216.
72. Becherer A, Mitterbauer M, Jaeger U et al. Positron emission tomography with [18F]2-fluoro-D-2-deoxyglucose (FDG-PET) predicts relapse of malignant lymphoma after high-dose therapy with stem cell transplantation. *Leukemia* 2002; 16: 260-267.
73. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P et al. Prognostic value of pretransplantation positron emission tomography using fluorine 18-fluorodeoxyglucose in patients with aggressive lymphoma treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. *Blood* 2003; 102: 53-59.
74. Escobar IG, Alonso PT, Barrigon DC et al. Prognostic impact of pre-transplantation computed tomography and 67gallium scanning in chemosensitive diffuse large B cell lymphoma patients undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *Ann Nucl Med* 2008; 22: 251-260.
75. Derenzini E, Musuraca G, Fanti S et al. Pretransplantation positron emission tomography scan is the main predictor of autologous stem cell transplantation outcome in aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2008; 113: 2496-2503.
76. Shipp MA, Abeloff MD, Antman KH et al. International Consensus Conference on High-Dose Therapy with Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Aggressive Non-Hodgkin's Lymphomas: report of the jury. *J Clin Oncol* 1999; 17: 423-429.
77. Friedberg JW, Neuberg D, Stone RM et al. Outcome in patients with myelodysplastic syndrome after autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3128-3135.
78. Fernandez HF, Escalon MP, Pereira D, Lazarus HM. Autotransplant conditioning regimens for aggressive lymphoma: are we on the right road? *Bone Marrow Transplant* 2007; 40: 505-513.
79. Jo JC, Kang BW, Jang G et al. BEAC or BEAM high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in non-Hodgkin's lymphoma patients: comparative analysis of efficacy and toxicity. *Ann Hematol* 2008; 87: 43-48.
80. Khouri IF, Saliba RM, Hosing C et al. Concurrent administration of high-dose rituximab before and after autologous stem-cell transplantation for relapsed aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2240-2247.
81. Gisselbrecht C, Bethge W, Duarte RF et al. Current status and future perspectives for yttrium-90 ((90)Y)-ibritumomab tiuxetan in stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40: 1007-1017.
82. Krishnan A, Nademanee A, Fung HC et al. Phase II trial of a transplantation regimen of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan and high-dose chemotherapy in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 90-95.
83. Winter JN, Inwards DJ, Spies S et al. Yttrium-90 ibritumomab tiuxetan doses calculated to deliver up to 15 Gy to critical organs may be safely combined with high-dose BEAM and autologous transplantation in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1653-1659.
84. Devizzi L, Guidetti A, Tarella C et al. High-dose yttrium-90-ibritumomab tiuxetan with tandem stem-cell reinfusion: an outpatient preparative regimen for autologous hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5175-5182.
85. Ratanatharathorn V, Uberti J, Karanes C et al. Prospective comparative trial of autologous versus allogeneic bone marrow transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1994; 84: 1050-1055.
86. Dhedin N, Giraudier S, Gaulard P et al. Allogeneic bone marrow transplantation in aggressive non-Hodgkin's lymphoma (excluding Burkitt and lymphoblastic lymphoma): a series of 73 patients from the SFGM database. *Societ Francaise de Greffe de Moelle. Br J Haematol* 1999; 107: 154-161.
87. Peniket AJ, Ruiz de Elvira MC, Taghipour G et al. An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplants for lymphoma: allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure-related mortality rate than autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 667-678.
88. 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.
89. Doocey RT, Toze CL, Connors JM et al. Allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive histology non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2005; 131: 223-230.
90. Aksentijevich I, Jones RJ, Ambinder RF et al. Clinical outcome following autologous and allogeneic blood and marrow transplantation for relapsed diffuse large-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 965-972.
91. Kim SW, Tanimoto TE, Hirabayashi N et al. Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma: a nationwide survey in Japan. *Blood* 2006; 108: 382-389.
92. Chopra R, Goldstone AH, Pearce R et al. Autologous versus allogeneic bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: a case-controlled analysis of the European Bone Marrow Transplant Group Registry data. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1690-1695.
93. Robinson SP, Goldstone AH, Mackinnon S et al. Chemoresistant or aggressive lymphoma predicts for a poor outcome reduced-intensity allogeneic progenitor cell transplantation: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. *Blood* 2002; 100: 4310-4316.

94. Branson K, Chopra R, Kottaridis PD et al. Role of nonmyeloablative allogeneic stem-cell transplantation after failure of autologous transplantation in patients with lymphoproliferative malignancies. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4022-4031.
95. Escalon MP, Champlin RE, Saliba RM et al. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic transplantation: a promising salvage therapy for patients with non-Hodgkin's lymphoma whose disease has failed a prior autologous transplantation. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2419-2423.
96. Morris E, Thomson K, Craddock C et al. Outcomes after alemtuzumab-containing reduced-intensity allogeneic transplantation regimen for relapsed and refractory non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2004; 104: 3865-3871.
97. Kusumi E, Kami M, Kanda Y et al. Reduced-intensity hematopoietic stem-cell transplantation for malignant lymphoma: a retrospective survey of 112 adult patients in Japan. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36: 205-213.
98. Dean RM, Fowler DH, Wilson WH et al. Efficacy of reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in chemotherapy-refractory non-hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11: 593-599.
99. Corradini P, Doderio A, Farina L et al. Allogeneic stem cell transplantation following reduced-intensity conditioning can induce durable clinical and molecular remissions in relapsed lymphomas: pre-transplant disease status and histotype heavily influence outcome. *Leukemia* 2007; 21: 2316-2323.
100. Rezvani AR, Norasetthada L, Gooley T et al. Non-myeloablative allogeneic haematopoietic cell transplantation for relapsed diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre experience. *Br J Haematol* 2008; 143: 395-403.
101. Thomson KJ, Morris EC, Bloor A et al. Favorable long-term survival after reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple-relapse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 426-432.
102. Armand P, Kim HT, Ho VT et al. Allogeneic transplantation with reduced-intensity conditioning for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: importance of histology for outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14: 418-425.
103. Pollack SM, Steinberg SM, Odom J et al. Assessment of the hematopoietic cell transplantation comorbidity index in non-Hodgkin lymphoma patients receiving reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15: 223-230.
104. Sorrow ML, Storer BE, Maloney DG et al. Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation with non-myeloablative or myeloablative conditioning regimens for treatment of lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008; 111: 446-452.
105. Sorrow ML, Maris MB, Storb R et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005; 106: 2912-2919.
106. Farina L, Bruno B, Patriarca F et al. The hematopoietic cell transplantation comorbidity index (HCT-CI) predicts clinical outcomes in lymphoma and myeloma patients after reduced-intensity or non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia* 2009; 23: 1131-1138.
107. Seam P, Juweid ME, Cheson BD. The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. *Blood* 2007; 110: 3507-3516.
108. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 579-586.
109. Juweid ME. 18F-FDG PET as a routine test for posttherapy assessment of Hodgkin's disease and aggressive non-Hodgkin's lymphoma: where is the evidence? *J Nucl Med* 2008; 49: 9-12.
110. Guppy AE, Tebbutt NC, Norman A, Cunningham D. The role of surveillance CT scans in patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2003; 44: 123-125.
111. Liedtke M, Hamlin PA, Moskowitz CH, Zelenetz AD. Surveillance imaging during remission identifies a group of patients with more favorable aggressive NHL at time of relapse: a retrospective analysis of a uniformly-treated patient population. *Ann Oncol* 2006; 17: 909-913.
112. Zinzani PL, Stefoni V, Tani M et al. Role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1781-1787.
113. Tilly H, Dreyling M. Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20 Suppl 4: 110-112.
114. Anderson JR, Armitage JO, Weisenburger DD. Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: distributions of the major subtypes differ by geographic locations. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Ann Oncol* 1998; 9: 717-720.
115. Morton LM, Wang SS, Cozen W et al. Etiologic heterogeneity among non-Hodgkin lymphoma subtypes. *Blood* 2008; 112: 5150-5160.
116. Vose JM, Chiu BC, Cheson BD et al. Update on epidemiology and therapeutics for non-Hodgkin's lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2002; 241-262.
117. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Isaacson PG. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. *Blood* 2008; 112: 4384-4399.
118. Cheson BD. New staging and response criteria for non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin lymphoma. *Radiol Clin North Am* 2008; 46: 213-223, vii.
119. Piccaluga PP, Califano A, Klein U et al. Gene expression analysis provides a potential rationale for revising the histological grading of follicular lymphomas. *Haematologica* 2008; 93: 1033-1038.
120. Dave SS, Wright G, Tan B et al. Prediction of survival in follicular lymphoma based on molecular features of tumor-infiltrating immune cells. *N Engl J Med* 2004; 351: 2159-2169.
121. Taskinen M, Karjalainen-Lindsberg ML, Leppa S. Prognostic influence of tumor-infiltrating mast cells in patients with follicular lymphoma treated with rituximab and CHOP. *Blood* 2008; 111: 4664-4667.
122. de Jong D, Koster A, Hagenbeek A et al. Impact of the tumor microenvironment on prognosis in follicular lymphoma is dependent on specific treatment protocols. *Haematologica* 2009; 94: 70-77.

123. Berard CW, Greene MH, Jaffe ES et al. NIH conference. A multidisciplinary approach to non-hodgkin's lymphomas. *Ann Intern Med* 1981; 94: 218-235.
124. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004; 104: 1258-1265.
125. Federico M, Bellei M, Marcheselli L et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index 2: A New Prognostic Index for Follicular Lymphoma Developed by the International Follicular Lymphoma Prognostic Factor Project. *J Clin Oncol* 2009.
126. Federico M, Vitolo U, Zinzani PL et al. Prognosis of follicular lymphoma: a predictive model based on a retrospective analysis of 987 cases. *Intergruppo Italiano Linfomi. Blood* 2000; 95: 783-789.
127. Young RC, Longo DL, Glatstein E et al. The treatment of indolent lymphomas: watchful waiting v aggressive combined modality treatment. *Semin Hematol* 1988; 25: 11-16.
128. Brice P, Bastion Y, Lepage E et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol* 1997; 15: 1110-1117.
129. Ardeshtna KM, Smith P, Norton A et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 516-522.
130. Montoto S, Davies AJ, Matthews J et al. Risk and clinical implications of transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2426-2433.
131. Petersen PM, Gospodarowicz M, Tsang R et al. Long-term outcome in stage I and II follicular lymphoma following treatment with involved field radiation therapy alone. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22: 563s-563s.
132. Gustavsson A, Osterman B, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol* 2003; 42: 605-619.
133. Peters MV, Bush RS, Brown TC, Reid J. The place of radiotherapy in the control of non-Hodgkin's lymphomata. *Br J Cancer Suppl* 1975; 2: 386-401.
134. Chen MG, Prosnitz LR, Gonzalez-Serva A, Fischer DB. Results of radiotherapy in control of stage I and II non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1979; 43: 1245-1254.
135. Gospodarowicz MK, Bush RS, Brown TC, Chua T. Prognostic factors in nodular lymphomas: a multivariate analysis based on the Princess Margaret Hospital experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10: 489-497.
136. Gomez GA, Barcos M, Krishnamsetty RM et al. Treatment of early—stages I and II—nodular, poorly differentiated lymphocytic lymphoma. *Am J Clin Oncol* 1986; 9: 40-44.
137. Lawrence TS, Urba WJ, Steinberg SM et al. Retrospective analysis of stage I and II indolent lymphomas at the National Cancer Institute. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14: 417-424.
138. Soubeyran P, Eghbali H, Bonichon F et al. Localized follicular lymphomas: prognosis and survival of stages I and II in a retrospective series of 103 patients. *Radiother Oncol* 1988; 13: 91-98.
139. Richards MA, Gregory WM, Hall PA et al. Management of localized non-Hodgkin's lymphoma: the experience at St. Bartholomew's Hospital 1972-1985. *Hematol Oncol* 1989; 7: 1-18.
140. Epelbaum R, Kuten A, Coachman NM et al. Stage I-II low grade non-Hodgkin's lymphoma: prognostic factors and treatment results. *Strahlenther Onkol* 1992; 168: 66-72.
141. Vaughan Hudson B, Vaughan Hudson G, MacLennan KA et al. Clinical stage I non-Hodgkin's lymphoma: long-term follow-up of patients treated by the British National Lymphoma Investigation with radiotherapy alone as initial therapy. *Br J Cancer* 1994; 69: 1088-1093.
142. Mac Manus MP, Hoppe RT. Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1282-1290.
143. Kamath SS, Marcus RB, Jr., Lynch JW, Mendenhall NP. The impact of radiotherapy dose and other treatment-related and clinical factors on in-field control in stage I and II non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 563-568.
144. Wilder RB, Jones D, Tucker SL et al. Long-term results with radiotherapy for Stage I-II follicular lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 1219-1227.
145. Jacobs JP, Murray KJ, Schultz CJ et al. Central lymphatic irradiation for stage III nodular malignant lymphoma: long-term results. *J Clin Oncol* 1993; 11: 233-238.
146. De Los Santos JF, Mendenhall NP, Lynch JW, Jr. Is comprehensive lymphatic irradiation for low-grade non-Hodgkin's lymphoma curative therapy? Long-term experience at a single institution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 3-8.
147. Murtha AD, Rupnow BA, Hansson J et al. Long-term follow-up of patients with Stage III follicular lymphoma treated with primary radiotherapy at Stanford University. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 3-15.
148. Landberg TG, Hakansson LG, Moller TR et al. CVP-remission-maintenance in stage I or II non-Hodgkin's lymphomas: preliminary results of a randomized study. *Cancer* 1979; 44: 831-838.
149. Yahalom J, Varsos G, Fuks Z et al. Adjuvant cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy after radiation therapy in stage I low-grade and intermediate-grade non-Hodgkin lymphoma. Results of a prospective randomized study. *Cancer* 1993; 71: 2342-2350.
150. Nissen NI, Erbsoll J, Hansen HS et al. A randomized study of radiotherapy versus radiotherapy plus chemotherapy in stage I-II non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer* 1983; 52: 1-7.
151. Carde P, Burgers JM, van Glabbeke M et al. Combined radiotherapy-chemotherapy for early stages non-Hodgkin's lymphoma: the 1975-1980 EORTC controlled lymphoma trial. *Radiother Oncol* 1984; 2: 301-312.
152. Monfardini S, Banfi A, Bonadonna G et al. Improved five year survival after combined radiotherapy-chemother-

- apy for stage I-II non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 125-134.
153. Kelsey SM, Newland AC, Hudson GV, Jelliffe AM. A British National Lymphoma Investigation randomised trial of single agent chlorambucil plus radiotherapy versus radiotherapy alone in low grade, localised non-Hodgkins lymphoma. *Med Oncol* 1994; 11: 19-25.
 154. McLaughlin P, Fuller LM, Velasquez WS et al. Stage I-II follicular lymphoma. Treatment results for 76 patients. *Cancer* 1986; 58: 1596-1602.
 155. McLaughlin P, Fuller L, Redman J et al. Stage I-II low-grade lymphomas: a prospective trial of combination chemotherapy and radiotherapy. *Ann Oncol* 1991; 2 Suppl 2: 137-140.
 156. Besa PC, McLaughlin PW, Cox JD, Fuller LM. Long term assessment of patterns of treatment failure and survival in patients with stage I or II follicular lymphoma. *Cancer* 1995; 75: 2361-2367.
 157. Seymour JF, Pro B, Fuller LM et al. Long-term follow-up of a prospective study of combined modality therapy for stage I-II indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2115-2122.
 158. Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti SB et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood* 2004; 103: 4416-4423.
 159. Lister TA, Cullen MH, Beard ME et al. Comparison of combined and single-agent chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma of favourable histological type. *Br Med J* 1978; 1: 533-537.
 160. Rigacci L, Federico M, Martelli M et al. The role of anthracyclines in combination chemotherapy for the treatment of follicular lymphoma: retrospective study of the Intergruppo Italiano Linfomi on 761 cases. *Leuk Lymphoma* 2003; 44: 1911-1917.
 161. Peterson BA, Petroni GR, Frizzera G et al. Prolonged single-agent versus combination chemotherapy in indolent follicular lymphomas: a study of the cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* 2003; 21: 5-15.
 162. Kimby E, Bjorkholm M, Gahrton G et al. Chlorambucil/prednisone vs. CHOP in symptomatic low-grade non-Hodgkin's lymphomas: a randomized trial from the Lymphoma Group of Central Sweden. *Ann Oncol* 1994; 5 Suppl 2: 67-71.
 163. Brandt L, Kimby E, Nygren P, Glimelius B. A systematic overview of chemotherapy effects in indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol* 2001; 40: 213-223.
 164. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005; 106: 3725-3732.
 165. Solal-Celigny P, Brice P, Brousse N et al. Phase II trial of fludarabine monophosphate as first-line treatment in patients with advanced follicular lymphoma: a multicenter study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 1996; 14: 514-519.
 166. Coiffier B, Neidhardt-Berard EM, Tilly H et al. Fludarabine alone compared to CHVP plus interferon in elderly patients with follicular lymphoma and adverse prognostic parameters: a GELA study. *Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. Ann Oncol* 1999; 10: 1191-1197.
 167. Hagenbeek A, Eghbali H, Monfardini S et al. Phase III intergroup study of fludarabine phosphate compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone chemotherapy in newly diagnosed patients with stage III and IV low-grade malignant Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1590-1596.
 168. Ha CS, Kong JS, McLaughlin P et al. Stage III follicular lymphoma: long-term follow-up and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 748-754.
 169. Ha CS CF, Lee MS, Tucker SL, McLaughlin P, Rodriguez MA et al. A prospective randomized study to compare the molecular response rates between central lymphatic irradiation (CLI) and intensive alternating triple chemotherapy (ATT) in the treatment of stage I-III follicular Lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57:S211-2.
 170. Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4579-4586.
 171. Herold M, Haas A, Srock S et al. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group Hematology and Oncology Study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1986-1992.
 172. Schulz H, Bohlius JF, Trelle S et al. Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 706-714.
 173. Friedberg JW, Taylor MD, Cerhan JR et al. Follicular lymphoma in the United States: first report of the national LymphoCare study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1202-1208.
 174. Vitolo U, Ladetto M, Boccomini C et al. Brief Chemoimmunotherapy Rituximab (R)-Fnd +/- R Maintenance Is Effective and Safe in Newly Diagnosed Follicular Lymphoma Elderly Patients: An Intergruppo Italiano Linfomi (IIL) Randomized Trial. *Haematologica-the Hematology Journal* 2009; 94: 417-418.
 175. Vidal L, Gafter-Gvili A, Leibovici L et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 248-255.
 176. Kaminski MS, Tuck M, Estes J et al. 131I-tositumomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 441-449.
 177. Press OW, Unger JM, Brazier RM et al. Phase II trial of CHOP chemotherapy followed by tositumomab/iodine I-131 tositumomab for previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma: five-year follow-up of Southwest Oncology Group Protocol S9911. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4143-4149.

178. Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A et al. Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5156-5164.
179. Freedman AS, Gribben JG, Neuberg D et al. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation in patients with follicular lymphoma during first remission. *Blood* 1996; 88: 2780-2786.
180. Colombat P, Cornillet P, Deconinck E et al. Value of autologous stem cell transplantation with purged bone marrow as first-line therapy for follicular lymphoma with high tumor burden: a GOELAMS phase II study. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 971-977.
181. Voso MT, Martin S, Hohaus S et al. Prognostic factors for the clinical outcome of patients with follicular lymphoma following high-dose therapy and peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT). *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 957-964.
182. Tarella C, Caracciolo D, Corradini P et al. Long-term follow-up of advanced-stage low-grade lymphoma patients treated upfront with high-dose sequential chemotherapy and autograft. *Leukemia* 2000; 14: 740-747.
183. Seyfarth B, Kuse R, Sonnen R et al. Autologous stem cell transplantation for follicular lymphoma: no benefit for early transplant? *Ann Hematol* 2001; 80: 398-405.
184. Horning SJ, Negrin RS, Hoppe RT et al. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma in first complete or partial remission: results of a phase II clinical trial. *Blood* 2001; 97: 404-409.
185. Corradini P, Ladetto M, Zallio F et al. Long-term follow-up of indolent lymphoma patients treated with high-dose sequential chemotherapy and autografting: evidence that durable molecular and clinical remission frequently can be attained only in follicular subtypes. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1460-1468.
186. Brown JR, Feng Y, Gribben JG et al. Long-term survival after autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma in first remission. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 1057-1065.
187. Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E et al. Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: results of a prospective, randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004; 104: 2667-2674.
188. Deconinck E, Foussard C, Milpied N et al. High-dose therapy followed by autologous purged stem-cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by GOELAMS. *Blood* 2005; 105: 3817-3823.
189. Gyan E, Foussard C, Bertrand P et al. High-dose therapy followed by autologous purged stem cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by the GOELAMS with final results after a median follow-up of 9 years. *Blood* 2009; 113: 995-1001.
190. Sebban C, Mounier N, Brousse N et al. Standard chemotherapy with interferon compared with CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in untreated patients with advanced follicular lymphoma: the GELF-94 randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood* 2006; 108: 2540-2544.
191. Ladetto M, De Marco F, Benedetti F et al. Prospective, multicenter randomized GITMO/IIL trial comparing intensive (R-HDS) versus conventional (CHOP-R) chemoimmunotherapy in high-risk follicular lymphoma at diagnosis: the superior disease control of R-HDS does not translate into an overall survival advantage. *Blood* 2008; 111: 4004-4013.
192. Friedberg JW, Cohen P, Chen L et al. Bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent and transformed non-Hodgkin's lymphoma: results from a phase II multicenter, single-agent study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 204-210.
193. Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3383-3389.
194. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2453-2463.
195. Witzig TE, White CA, Gordon LI et al. Safety of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for relapsed low-grade, follicular, or transformed non-hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1263-1270.
196. Horning SJ, Younes A, Jain V et al. Efficacy and safety of tositumomab and iodine-131 tositumomab (Bexxar) in B-cell lymphoma, progressive after rituximab. *J Clin Oncol* 2005; 23: 712-719.
197. Vose JM, Wahl RL, Saleh M et al. Multicenter phase II study of iodine-131 tositumomab for chemotherapy-relapsed/refractory low-grade and transformed low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1316-1323.
198. van Oers MH, Klasa R, Marcus RE et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 2006; 108: 3295-3301.
199. Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M et al. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 2006; 108: 4003-4008.
200. Freedman AS, Ritz J, Neuberg D et al. Autologous bone marrow transplantation in 69 patients with a history of low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1991; 77: 2524-2529.

201. Colombat P, Donadio D, Fouillard L et al. Value of autologous bone marrow transplantation in follicular lymphoma: a France Autogreffe retrospective study of 42 patients. *Bone Marrow Transplant* 1994; 13: 157-162.
202. Bastion Y, Brice P, Haioun C et al. Intensive therapy with peripheral blood progenitor cell transplantation in 60 patients with poor-prognosis follicular lymphoma. *Blood* 1995; 86: 3257-3262.
203. Weaver CH, Schwartzberg L, Rhinehart S et al. High-dose chemotherapy with BUCY or BEAC and unpurged peripheral blood stem cell infusion in patients with low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21: 383-389.
204. Freedman AS, Neuberg D, Mauch P et al. Long-term follow-up of autologous bone marrow transplantation in patients with relapsed follicular lymphoma. *Blood* 1999; 94: 3325-3333.
205. Apostolidis J, Gupta RK, Grenzelias D et al. High-dose therapy with autologous bone marrow support as consolidation of remission in follicular lymphoma: long-term clinical and molecular follow-up. *J Clin Oncol* 2000; 18: 527-536.
206. Berglund A, Enblad G, Carlson K et al. Long-term follow-up of autologous stem-cell transplantation for follicular and transformed follicular lymphoma. *Eur J Haematol* 2000; 65: 17-22.
207. Brice P, Simon D, Bouabdallah R et al. High-dose therapy with autologous stem-cell transplantation (ASCT) after first progression prolonged survival of follicular lymphoma patients included in the prospective GELF 86 protocol. *Ann Oncol* 2000; 11: 1585-1590.
208. van Besien K, Loberiza FR, Jr., Bajorunaite R et al. Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma. *Blood* 2003; 102: 3521-3529.
209. Rohatiner AZ, Nadler L, Davies AJ et al. Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma at the time of second or subsequent remission: long-term follow-up. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2554-2559.
210. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3918-3927.
211. Gribben JG, Freedman AS, Neuberg D et al. Immunologic purging of marrow assessed by PCR before autologous bone marrow transplantation for B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 1991; 325: 1525-1533.
212. Magni M, Di Nicola M, Devizzi L et al. Successful in vivo purging of CD34-containing peripheral blood harvests in mantle cell and indolent lymphoma: evidence for a role of both chemotherapy and rituximab infusion. *Blood* 2000; 96: 864-869.
213. Ingram W, Devereux S, Das-Gupta EP et al. Outcome of BEAM-autologous and BEAM-alemtuzumab allogeneic transplantation in relapsed advanced stage follicular lymphoma. *Br J Haematol* 2008; 141: 235-243.
214. Faulkner RD, Craddock C, Byrne JL et al. BEAM-alemtuzumab reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for lymphoproliferative diseases: GVHD, toxicity, and survival in 65 patients. *Blood* 2004; 103: 428-434.
215. Maris MB, Storb R. Allogeneic hematopoietic cell transplantation as consolidation immunotherapy of cancer after autologous transplantation. *Acta Haematol* 2005; 114: 221-229.
216. Vigouroux S, Michallet M, Porcher R et al. Long-term outcomes after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for low-grade lymphoma: a survey by the French Society of Bone Marrow Graft Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). *Haematologica* 2007; 92: 627-634.
217. Rezvani AR, Storer B, Maris M et al. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in relapsed, refractory, and transformed indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 211-217.
218. Khouri IF, McLaughlin P, Saliba RM et al. Eight-year experience with allogeneic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma after nonmyeloablative conditioning with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab. *Blood* 2008; 111: 5530-5536.
219. Hari P, Carreras J, Zhang MJ et al. Allogeneic transplants in follicular lymphoma: higher risk of disease progression after reduced-intensity compared to myeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14: 236-245.
220. Italian cancer figures—report 2006: 1. Incidence, mortality and estimates. *Epidemiol Prev* 2006; 30: 8-10, 12-28, 30-101 passim.
221. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EU-ROCARE-4 data. *Lancet Oncol* 2007; 8: 784-796.
222. Brenner H, Gondos A, Pulte D. Ongoing improvement in long-term survival of patients with Hodgkin disease at all ages and recent catch-up of older patients. *Blood* 2008; 111: 2977-2983.
223. Bosetti C, Levi F, Ferlay J et al. The recent decline in mortality from Hodgkin lymphomas in central and eastern Europe. *Ann Oncol* 2009; 20: 767-774.
224. Aleman BM, van den Belt-Dusebout AW, Klokman WJ et al. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3431-3439.
225. Dores GM, Metayer C, Curtis RE et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3484-3494.
226. Behringer K, Josting A, Schiller P et al. Solid tumors in patients treated for Hodgkin's disease: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Ann Oncol* 2004; 15: 1079-1085.
227. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P et al. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 206-214.
228. De Bruin ML, Dorresteijn LD, van't Veer MB et al. Increased risk of stroke and transient ischemic attack in 5-year survivors of Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 928-937.

229. Diehl V, Sextro M, Franklin J et al. Clinical presentation, course, and prognostic factors in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease and lymphocyte-rich classical Hodgkin's disease: report from the European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Disease. *J Clin Oncol* 1999; 17: 776-783.
230. 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; 339: 1506-1514.
231. Press OW, LeBlanc M, Lichter AS et al. Phase III randomized intergroup trial of subtotal lymphoid irradiation versus doxorubicin, vinblastine, and subtotal lymphoid irradiation for stage IA to IIA Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4238-4244.
232. 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.
233. Noordijk EM, Carde P, Dupouy N et al. Combined-modality therapy for clinical stage I or II Hodgkin's lymphoma: long-term results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer H7 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3128-3135.
234. 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.
235. Engert A, Schiller P, Josting A et al. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3601-3608.
236. Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S et al. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2835-2841.
237. Engert A, Pluetschow A, Eich HT et al. Combined modality treatment of two or four cycles of ABVD followed by involved field radiotherapy in the treatment of patients with early stage Hodgkin's lymphoma: Update interim analysis of the randomised HD10 study of the German Hodgkin study group (GHSG). *Blood* 2005; 106: 750a-750a.
238. Diehl V, Brillant C, Engert A et al. Recent interim analysis of the HD11 trial of the GHSG: Intensification of chemotherapy and reduction of radiation dose in early unfavorable stage Hodgkin's lymphoma. *Blood* 2005; 106: 240a-241a.
239. Ferme C, Divine M, Vranovsky A et al. Four ABVD and involved-field radiotherapy in unfavorable supradiaphragmatic clinical stages (CS) I-II Hodgkin's lymphoma (HL): Preliminary results of the EORTC-GELA H9-U trial. *Blood* 2005; 106: 240a-240a.
240. Campbell BA, Voss N, Pickles T et al. Involved-nodal radiation therapy as a component of combination therapy for limited-stage Hodgkin's lymphoma: a question of field size. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5170-5174.
241. Rueda Dominguez A, Marquez A, Guma J et al. Treatment of stage I and II Hodgkin's lymphoma with ABVD chemotherapy: results after 7 years of a prospective study. *Ann Oncol* 2004; 15: 1798-1804.
242. Straus DJ, Portlock CS, Qin J et al. Results of a prospective randomized clinical trial of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD) followed by radiation therapy (RT) versus ABVD alone for stages I, II, and IIIA nonbulky Hodgkin disease. *Blood* 2004; 104: 3483-3489.
243. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM et al. Randomized comparison of ABVD chemotherapy with a strategy that includes radiation therapy in patients with limited-stage Hodgkin's lymphoma: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4634-4642.
244. Eghbali H, Brice P, Creemers GY et al. Comparison of three radiation dose levels after EBVP regimen in favorable supradiaphragmatic clinical stages (CS) I-II Hodgkin's lymphoma (HL): Preliminary results of the EORTC-GELA H9-F trial. *Blood* 2005; 106: 240a-240a.
245. DeVita VT, Jr., Simon RM, Hubbard SM et al. Curability of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy. Long-term follow-up of MOPP-treated patients at the National Cancer Institute. *Ann Intern Med* 1980; 92: 587-595.
246. Longo DL, Young RC, Wesley M et al. Twenty years of MOPP therapy for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1295-1306.
247. Santoro A, Bonadonna G, Valagussa P et al. Long-term results of combined chemotherapy-radiotherapy approach in Hodgkin's disease: superiority of ABVD plus radiotherapy versus MOPP plus radiotherapy. *J Clin Oncol* 1987; 5: 27-37.
248. Bonadonna G, Valagussa P, Santoro A. Alternating non-cross-resistant combination chemotherapy or MOPP in stage IV Hodgkin's disease. A report of 8-year results. *Ann Intern Med* 1986; 104: 739-746.
249. Somers R, Carde P, Henry-Amar M et al. A randomized study in stage IIIB and IV Hodgkin's disease comparing eight courses of MOPP versus an alteration of MOPP with ABVD: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group and Groupe Pierre-et-Marie-Curie controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 1994; 12: 279-287.
250. Viviani S, Bonadonna G, Santoro A et al. Alternating versus hybrid MOPP and ABVD combinations in advanced Hodgkin's disease: ten-year results. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1421-1430.
251. Connors JM, Klimo P, Adams G et al. Treatment of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy—comparison of MOPP/ABV hybrid regimen with alternating courses of MOPP and ABVD: a report from the National Cancer Institute of Canada clinical trials group. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1638-1645.
252. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 1992; 327: 1478-1484.

253. Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL et al. Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: report of an intergroup trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 607-614.
254. Gobbi PG, Levis A, Chisesi T et al. ABVD versus modified stanford V versus MOPPEBVCAD with optional and limited radiotherapy in intermediate- and advanced-stage Hodgkin's lymphoma: final results of a multicenter randomized trial by the Intergruppo Italiano Linfomi. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9198-9207.
255. Johnson PW, Radford JA, Cullen MH et al. Comparison of ABVD and alternating or hybrid multidrug regimens for the treatment of advanced Hodgkin's lymphoma: results of the United Kingdom Lymphoma Group LY09 Trial (ISRCTN97144519). *J Clin Oncol* 2005; 23: 9208-9218.
256. Aleman BM, Raemaekers JM, Tirelli U et al. Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2003; 348: 2396-2406.
257. 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* 2006; 107: 4636-4642.
258. Eich HT, Gossmann A, Engert A et al. A Contribution to solve the problem of the need for consolidative radiotherapy after intensive chemotherapy in advanced stages of Hodgkin's lymphoma—analysis of a quality control program initiated by the radiotherapy reference center of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 1187-1192.
259. Kobe C, Dietlein M, Franklin J et al. Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood* 2008; 112: 3989-3994.
260. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 2386-2395.
261. Engert A, Diehl V, Franklin J et al. 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* 2009.
262. Federico M, Luminari S, Iannitto E et al. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 805-811.
263. Gianni AM, Rambaldi A, Zinzani P et al. Comparable 3-year outcome following ABVD or BEACOPP first-line chemotherapy, plus pre-planned high-dose salvage, in advanced Hodgkin lymphoma: a randomized trial of the Michelangelo, GITIL and ILL cooperative groups. *J Clin Oncol* 2008; 26: Abstract 8506.
264. Federico M, Bellei M, Brice P et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation versus conventional therapy for patients with advanced Hodgkin's lymphoma responding to front-line therapy. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2320-2325.
265. Carella AM, Bellei M, Brice P et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation versus conventional therapy for patients with advanced Hodgkin's lymphoma responding to front-line therapy: long-term results. *Haematologica* 2009; 94: 146-148.
266. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet* 1993; 341: 1051-1054.
267. 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.
268. Ruffer JU, Ballova V, Glossmann J et al. BEACOPP and COPP/ABVD as salvage treatment after primary extended field radiation therapy of early stage Hodgkins disease - results of the German Hodgkin Study Group. *Leuk Lymphoma* 2005; 46: 1561-1567.
269. Morschhauser F, Brice P, Ferme C et al. Risk-adapted salvage treatment with single or tandem autologous stem-cell transplantation for first relapse/refractory Hodgkin's lymphoma: results of the prospective multicenter H96 trial by the GELA/SFGM study group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5980-5987.
270. Brice P, Bouabdallah R, Moreau P et al. Prognostic factors for survival after high-dose therapy and autologous stem cell transplantation for patients with relapsing Hodgkin's disease: analysis of 280 patients from the French registry. *Societe Francaise de Greffe de Moelle. Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 21-26.
271. Goodman KA, Riedel E, Serrano V et al. Long-term effects of high-dose chemotherapy and radiation for relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5240-5247.
272. Josting A, Rueffer U, Franklin J et al. Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2000; 96: 1280-1286.
273. Wirth A, Corry J, Laidlaw C et al. Salvage radiotherapy for Hodgkin's disease following chemotherapy failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 599-607.
274. Campbell B, Wirth A, Milner A et al. Long-term follow-up of salvage radiotherapy in Hodgkin's lymphoma after chemotherapy failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1538-1545.
275. Andre M, Henry-Amar M, Pico JL et al. Comparison of high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation with conventional therapy for Hodgkin's disease induction failure: a case-control study. *Societe Francaise de Greffe de Moelle. J Clin Oncol* 1999; 17: 222-229.
276. Tarella C, Cuttica A, Vitolo U et al. High-dose sequential chemotherapy and peripheral blood progenitor cell autografting in patients with refractory and/or recurrent Hodgkin lymphoma: a multicenter study of the intergruppo Italiano Linfomi showing prolonged disease free survival in patients treated at first recurrence. *Cancer* 2003; 97: 2748-2759.
277. Castagna L, Bramanti S, Balzarotti M et al. Predictive value of early 18F-fluorodeoxyglucose positron emission

- tomography (FDG-PET) during salvage chemotherapy in relapsing/refractory Hodgkin lymphoma (HL) treated with high-dose chemotherapy. *Br J Haematol* 2009; 145: 369-372.
278. Anderson JE, Litzow MR, Appelbaum FR et al. Allogeneic, syngeneic, and autologous marrow transplantation for Hodgkin's disease: the 21-year Seattle experience. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2342-2350.
 279. Gajewski JL, Phillips GL, Sobocinski KA et al. Bone marrow transplants from HLA-identical siblings in advanced Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1996; 14: 572-578.
 280. Milpied N, Fielding AK, Pearce RM et al. Allogeneic bone marrow transplant is not better than autologous transplant for patients with relapsed Hodgkin's disease. European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1291-1296.
 281. Akpek G, Ambinder RF, Piantadosi S et al. Long-term results of blood and marrow transplantation for Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4314-4321.
 282. 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.
 283. Peggs KS, Hunter A, Chopra R et al. Clinical evidence of a graft-versus-Hodgkin's-lymphoma effect after reduced-intensity allogeneic transplantation. *Lancet* 2005; 365: 1934-1941.
 284. Peggs KS, Sureda A, Qian W et al. Reduced-intensity conditioning for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: impact of alemtuzumab and donor lymphocyte infusions on long-term outcomes. *Br J Haematol* 2007; 139: 70-80.
 285. Alvarez I, Sureda A, Caballero MD et al. 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; 12: 172-183.
 286. Todisco E, Castagna L, Sarina B et al. Reduced-intensity allogeneic transplantation in patients with refractory or progressive Hodgkin's disease after high-dose chemotherapy and autologous stem cell infusion. *Eur J Haematol* 2007; 78: 322-329.
 287. Robinson SP, Sureda A, Canals C et al. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome. *Haematologica* 2009; 94: 230-238.
 288. Hutchings M, Loft A, Hansen M et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006; 107: 52-59.
 289. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L et al. Early interim 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3746-3752.
 290. NCCN Practice Guidelines in Oncology: Hodgkin's disease/Lymphoma. 2009; 2.
 291. PDQ NCI: Hodgkin lymphoma. last modified 5-2009.
 292. Greskovich JF, Jr., Macklis RM. Radiation therapy in pregnancy: risk calculation and risk minimization. *Semin Oncol* 2000; 27: 633-645.
 293. Lishner M. Cancer in pregnancy. *Ann Oncol* 2003; 14 Suppl 3: iii31-36.
 294. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004; 5: 283-291.
 295. Biggar RJ, Jaffe ES, Goedert JJ et al. Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS. *Blood* 2006; 108: 3786-3791.
 296. Engels EA, Biggar RJ, Hall HI et al. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. *Int J Cancer* 2008; 123: 187-194.
 297. Clifford GM, Rickenbach M, Lise M et al. Hodgkin lymphoma in the Swiss HIV Cohort Study. *Blood* 2009; 113: 5737-5742.
 298. Tirelli U, Errante D, Dolcetti R et al. Hodgkin's disease and human immunodeficiency virus infection: clinicopathologic and virologic features of 114 patients from the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1758-1767.
 299. Carbone A, Gloghini A, Serraino D, Spina M. HIV-associated Hodgkin lymphoma. *Curr Opin HIV AIDS* 2009; 4: 3-10.
 300. Errante D, Tirelli U, Gastaldi R et al. Combined antineoplastic and antiretroviral therapy for patients with Hodgkin's disease and human immunodeficiency virus infection. A prospective study of 17 patients. The Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors (GICAT). *Cancer* 1994; 73: 437-444.
 301. Errante D, Gabarre J, Ridolfo AL et al. Hodgkin's disease in 35 patients with HIV infection: an experience with epirubicin, bleomycin, vinblastine and prednisone chemotherapy in combination with antiretroviral therapy and primary use of G-CSF. *Ann Oncol* 1999; 10: 189-195.
 302. Levine AM, Li P, Cheung T et al. Chemotherapy consisting of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine with granulocyte-colony-stimulating factor in HIV-infected patients with newly diagnosed Hodgkin's disease: a prospective, multi-institutional AIDS clinical trials group study (ACTG 149). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24: 444-450.
 303. Spina M, Gabarre J, Rossi G et al. Stanford V regimen and concomitant HAART in 59 patients with Hodgkin disease and HIV infection. *Blood* 2002; 100: 1984-1988.
 304. Hartmann P, Rehwald U, Salzberger B et al. BEACOPP therapeutic regimen for patients with Hodgkin's disease and HIV infection. *Ann Oncol* 2003; 14: 1562-1569.
 305. Xicoy B, Ribera JM, Miralles P 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.

306. Spina M, Rossi G, Antinori A et al. VEBEP regimen and highly active antiretroviral therapy (HAART) in patients (PTS) with HD and HIV infection (HD-HIV). *Annals of Oncology* 2008; 19: 152-152.
307. Vaccher E, Spina M, Talamini R et al. Improvement of systemic human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin lymphoma outcome in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1556-1564.
308. Kaplan LD, Straus DJ, Testa MA et al. Low-dose compared with standard-dose m-BACOD chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma associated with human immunodeficiency virus infection. National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 1641-1648.
309. Mounier N, Spina M, Gabarre J et al. AIDS-related non-Hodgkin lymphoma: final analysis of 485 patients treated with risk-adapted intensive chemotherapy. *Blood* 2006; 107: 3832-3840.
310. Spina M, Jaeger U, Sparano JA et al. Rituximab plus infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: pooled results from 3 phase 2 trials. *Blood* 2005; 105: 1891-1897.
311. Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. *Blood* 2005; 106: 1538-1543.
312. Boue F, Gabarre J, Gisselbrecht C et al. Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4123-4128.
313. Ribera JM, Oriol A, Morgades M et al. Safety and efficacy of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone and rituximab in patients with human immunodeficiency virus-associated diffuse large B-cell lymphoma: results of a phase II trial. *Br J Haematol* 2008; 140: 411-419.
314. Levine AL, J; Kaplan, LD et al. Efficacy and toxicity of concurrent rituximab plus infusional EPOCH in HIV-associated lymphoma: AIDS Malignancy Consortium Trial 034. *J Clin Oncol* 2008; 26(15S): 460s, abs. 8527.
315. Lim ST, Karim R, Nathwani BN et al. AIDS-related Burkitt's lymphoma versus diffuse large-cell lymphoma in the pre-highly active antiretroviral therapy (HAART) and HAART eras: significant differences in survival with standard chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4430-4438.
316. Spina M, Simonelli C, Talamini R, Tirelli U. Patients with HIV with Burkitt's lymphoma have a worse outcome than those with diffuse large-cell lymphoma also in the highly active antiretroviral therapy era. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8132-8133; author reply 8133-8134.
317. Wang ES, Straus DJ, Teruya-Feldstein J et al. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, high-dose methotrexate/ifosfamide, etoposide, and high-dose cytarabine (CODOX-M/IVAC) for human immunodeficiency virus-associated Burkitt lymphoma. *Cancer* 2003; 98: 1196-1205.
318. Oriol A, Ribera JM, Bergua J et al. High-dose chemotherapy and immunotherapy in adult Burkitt lymphoma: comparison of results in human immunodeficiency virus-infected and noninfected patients. *Cancer* 2008; 113: 117-125.
319. Re A, Cattaneo C, Michieli M et al. High-dose therapy and autologous peripheral-blood stem-cell transplantation as salvage treatment for HIV-associated lymphoma in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4423-4427.
320. Balsalobre P, Diez-Martin JL, Re A et al. Autologous stem-cell transplantation in patients with HIV-related lymphoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2192-2198.
321. Diez-Martin JL, Balsalobre P, Re A et al. Comparable survival between HIV+ and HIV- non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2009; 113: 6011-6014.
322. Re A, Michieli M, Casari S 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.

