

**Ghid de diagnostic
și tratament
în limfomul Hodgkin
la pacientul adult**

Andrei Coliță
Oana Stanca
Andrei Turbatu
Clinica de Hematologie
a Spitalului Clinic Colțea din București

Prezentul ghid a fost elaborat în conformitate cu recomandările Societăților de Oncologie Europeană (ESMO)* și Nord-Americană (NCCN)** și ale Societății Europene de Transplant Medular (EBMT).

Față de data publicării variantei anterioare a ghidului (2023) nu au apărut noi ediții ale recomandărilor forurilor europene (ESMO, EBMT). În schimb, ghidul NCCN a fost actualizat cu o serie de recomandări, cele mai importante fiind:

- Renunțarea la regimul de chimioterapie de tip BEACOPP esc.
- Utilizarea în prima linie în stadii precoce cu prognostic nefavorabil a imunoterapiei (anticorpi monoclonali anti-PD1[CPI] și/sau brentuximab [BV]) în asociere cu chimioterapia.
- Utilizarea imunoterapiei (anticorpi monoclonali CPI și/sau BV) în asociere cu chimioterapia înainte de efectuarea transplantului autolog de celule stem.

Unele recomandări din ghidurile enumerate nu reprezintă opțiuni în condițiile protocolului CNAS.

În cadrul fiecărui capitol sunt enunțate indicațiile în conformitate cu protocolul CNAS, precum și situațiile care nu sunt concordante cu prevederile terapeutice aprobate în prezent în țara noastră.

Cuprins

I. Definiție, incidență, epidemiologie.....	5
II. Diagnostic.....	6
III. Stadializare și evaluarea prognostică	7
VI. Tratament.....	11
V. Evaluarea răspunsului la tratament	28
VI. Urmărire, complicații pe termen lung, supraviețuire.....	29
VII. Bibliografie selectivă.....	32

I. Definiție, incidență, epidemiologie

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

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

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

II. Diagnostic

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

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

Imunofenotipul celulelor maligne din LHc și LHNPL diferă semnificativ. Spre deosebire de celulele HRS intens pozitive pentru CD30 și CD15, ocazional pozitive pentru CD20 și negative pentru CD45, celulele PL sunt caracterizate prin expresia CD20 și CD45, dar fără a exprima CD15 și CD30. Un panou extins de markeri (adică MUM-1, BOB-1, OCT-2) poate fi necesar, mai ales dacă există un diagnostic echivoc. Pentru NLPHL, modelul imunoarhitectural trebuie specificat ca fiind tipic (subtipurile A sau B) sau variantă (subtipurile C, D, E sau F). Receptorul PD-1 (*Programmed death-1*) este exprimat pe celulele T citotoxice din micromediul tumoral, care formează rozete în jurul celulelor predominant limfocitare (LP) ale limfomului Hodgkin predominant limfocitar nodular (NLPHL) și celulelor Hodgkin din limfomul Hodgkin clasic (CHL).

Pentru viitor, este de interes evaluarea statusului mutațional al locusului 9p24.1 corelată cu testarea pentru PDL-1; în cazul în care acestea arată prezența alterărilor (FISH pentru 9p24.1) și scor pozitiv (IHC pentru PDL-1), ar fi de luat în considerare terapia cu inhibitori de PD-1, mai ales la pacienții cu recădere sau rezistenți la terapia standard.

III. Stadializare și evaluarea prognostică

Procedurile de diagnostic sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1. Proceduri de diagnostic

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

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

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

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

Stadializarea se efectuează în conformitate cu **clasificarea Ann Arbor** (Tabelul 2), în funcție de factorii de risc clinic definiți. După completarea stadializării, pacienții sunt încadrați în una dintre cele trei categorii de risc (stadiu limitat, intermediar sau avansat).

Tabelul 2. Stadializarea LH

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

Definițiile pentru stadiile limitat, intermediar și avansat conform European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) / Lymphoma Study Association (LYSA), German Hodgkin Study Group (GHSG) și National Comprehensive Cancer Network (NCCN) sunt prezentate în Tabelul 3.

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

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

Tabelul 3. Definiția grupurilor de risc în LH conform EORTS/LYSA, GHSG

EORTC/LYSA		GHSG
Grup terapeutic		
Stadii limitate	SC I-II fără factori de risc (supradiafragmatic)	SC I-II fără factori de risc
Stadii intermediare	SC I-II cu ≥ 1 factori de risc (supradiafragmatic)	SC I, SC IIA cu ≥ 1 factori de risc SC II B cu factori de risc: VSH crescut și/sau ≥ 2 arii nodale, dar fără masă mediastinală/afectare extranodală
Stadii avansate	SC III-IV	SC IIB cu factori de risc masă mediastinală și/sau afectare extranodală SC III/IV

Tabelul 4. Definiția grupurilor de risc în LHc conform NCCN

Stadiul	Masă tumorală mediastinală mare (<i>bulky</i>) sau adenopatie > 10 cm	VSH > 50 sau > 3 localizări	Tip/grup de risc
IA/IIA	Nu	Nu	Favorabil
	Nu	Da	Favorabil/Nefavorabil
	Da	Da/Nu	Nefavorabil
IB/IIB	Da/Nu	Da/Nu	Nefavorabil
III-IV	Da/Nu	N/A	Avansat

Factorii de risc în LH

Tabelul 5. Factorii de risc nefavorabil în LH stadiile I-II

Factor de risc	GHSG	EORTC	NCCN
Vârsta		≥ 50	
VSH și simptome B	> 50 Stadiul A > 30 Stadiul B	> 50 Stadiul A > 30 Stadiul B	≥ 50 sau orice simptom B
Masă mediastinală	MMR > 0,33	MTR > 0,35	MMR > 0,33
Număr de grupe ganglionare	> 2	> 3	> 3
Leziuni extranodale	oricare		
Tumori de mari dimensiuni (<i>bulky</i>)			> 10 cm

Legendă:

GHSG = German Hodgkin Study Group

EORTC = European Organization for Research and Treatment of Cancer

NCCN = National Comprehensive Cancer Network

MMR = *Mediastinal mass ratio* (diametru maxim masă mediastinală / diametru intratoracic maxim apreciat prin radiografie toracică)

MTR = *Mediastinal thoracic ratio* (diametru maxim masă mediastinală / diametru intratoracic apreciat la nivelul T5-6 pe radiografia toracică)

Tabelul 6. Factorii de risc nefavorabil în LH stadiile avansate – Scorul Prognostic Internațional (IPS)

Factor de risc	Punctaj
Albumină < 4 g/dl	1
Hemoglobină < 10,5 g/dl	1
Sex masculin	1
Vârsta $\geq$ 45 ani	1
Stadiul IV	1
Leucocitoză ($\geq 15\,000/\text{mm}^3$)	1
Limfopenie (< 8% din totalul leucocitelor sau valoare absolută < $600/\text{mm}^3$)	1

VI. Tratament

A. Tratamentul LHc

Stadii limitate

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

Chimioterapia de tip ABVD (doxorubicină/bleomicină/vinblastină/dacarbazină) urmată de RT convențională fracționată reprezintă standardul de îngrijire pentru LH în stadiu limitat.

În cadrul unui studiu multicentric randomizat în care pacienților le-au fost alocate în mod aleatoriu fie 2, fie 4 cicluri ABVD urmate de RT a ariilor ganglionare afectate (IFRT) de 20 sau 30 Gy, rezultatele pentru toate grupurile de tratament au fost similare în ceea ce privește libertatea față de eșecul terapiei (FFTF) și rata de supraviețuire globală (OS). Astfel, abordarea cea mai puțin toxică constă în 2 cicluri de ABVD, urmate de RT 20 Gy limitată la ariile afectate (IFRT) – pare a fi suficientă pentru LH în stadiu limitat.

S-a observat, de asemenea, controlul comparabil al bolii într-un studiu randomizat care a comparat IFRT la doze de 20 cu 36 Gy la pacienții care au obținut o remisiune completă după 6 cicluri de tratament ChT cu regimul mai vechi EBVP (epirubicină/bleomicină/vinblastină/prednison).

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

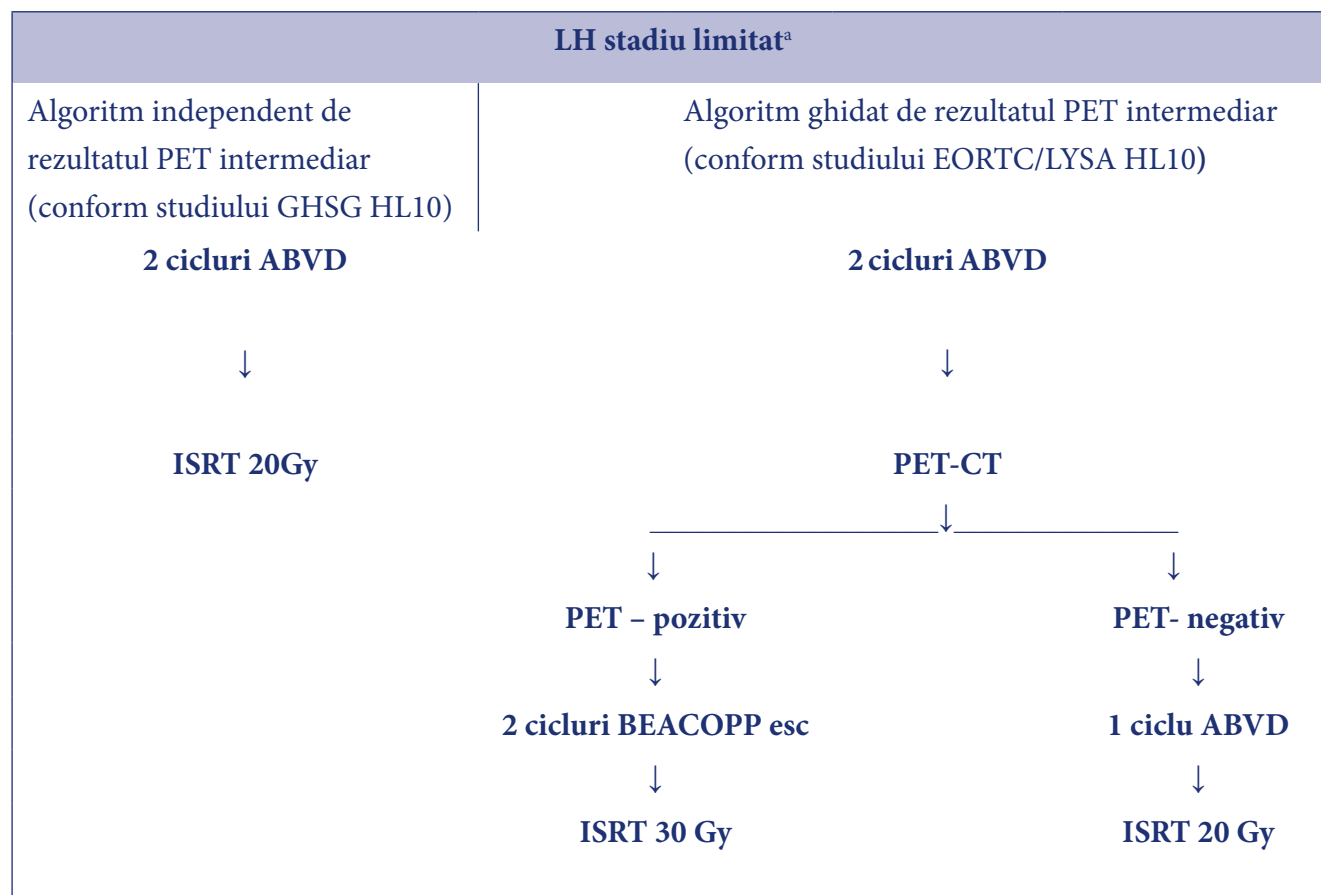
Întrebarea dacă RT poate fi omisă la pacienți selectați cu răspuns metabolic complet la examinarea PET intermediară este o chestiune în dezbatere. Au fost efectuate mai multe studii randomizate cu privire la această problemă în ultimii ani. Datele disponibile demonstrează în mod consecvent un avantaj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

Intensificarea precoce a tratamentului pare să îmbunătățească prognosticul pacienților cu PET interimar pozitiv (definit ca un scor Deauville ≥ 3 în Studiul H10). Un amplu studiu randomizat care a inclus pacienți în stadiul limitat și în stadiul intermediar a arătat o rată de recidivă semnificativ redusă la pacienții cu PET intermediar pozitiv după 2 cicluri de ABVD care au terminat ChT cu 2 cicluri de tip BEACOPP în doză escaladată (BEACOPPesc – bleomicină/etoposid/doxorubicină/ciclofosamidă/vincristină/procarbazine/prednison) în loc de unul (stadii limitate) sau două (stadii intermediare) cicluri suplimentare

ABVD înainte de RT asupra nodului afectat (INRT) [10]. Cu toate acestea, studiul nu a fost conceput pentru a-i analiza separat pe pacienții cu stadiu limitat și pe cei cu stadiu intermediar de boală.

Conform recomandărilor ESMO, **pacienții cu PET interimar pozitiv după 2 cicluri ABVD trebuie tratați cu 2 cicluri de BEACOPP escaladat înainte de ISRT.**

Tabelul 7. Algoritm terapeutic pentru pacienții ≤ 60 ani nou diagnosticați cu LHc stadiu limitat – conform recomandărilor ESMO (excepție fac pacienții cu LHNPL stadiul IA, care sunt tratați doar cu ISRT)



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

Tabelul 8. Regimurile ABVD și BEACOPP escaladat

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

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

Algoritmul de tratament conform ghidului NCCN pentru pacienții cu LHC în stadii IA/IIA cu prognostic favorabil are la bază regimul ABVD și este prezentat în tabelul următor.

Tabelul 9. Algoritm terapeutic pentru pacienții nou diagnosticați cu LHC stadiu IA-IIA favorabil – conform recomandărilor NCCN v1.2025

LHC stadiu IA-IIA favorabil (<i>non-bulky</i>)							
ABVD x 2 cicluri + reevaluare PET							
Deauville 1–2		Deauville 3		Deauville 4		Deauville 5	
Criterii GHSG favorabile (fără factori risc)	Prezență factori risc GHSG	Criterii GHSG favorabile (fără factori risc)	Prezență factori risc GHSG	2 cicluri ABVD + restadializare PET		Biopsie	
ISRT 20 Gy sau ABVD x 2	ABVD x 2 sau ABVD x 1 + ISRT 30 Gy	ISRT 20 Gy sau ABVD x 4	ABVD x 4 sau ABVD x 2 + ISRT 30 Gy	Deauville 1–3 ISRT 30 Gy	Deauville 4–5 Biopsie • Biopsie neg. → ISRT 30 Gy • Biopsie poz. → tratament boală refractară	Negativă Tratament cf. Deauville 4	Pozitivă Tratament boală refractară

Stadii intermediare

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

Cea mai acceptată abordare ca standard terapeutic este considerată combinația a 4 cicluri ABVD urmate de RT convențională fracționată de 30 Gy.

La pacienții cu vârsta ≤ 60 de ani care sunt eligibili pentru un tratament mai intens acest standard are ca alternativă un protocol constând din 2 cicluri BEACOPP escaladat urmate de 2 cicluri ABVD și RT de 30 Gy. După o urmărire mediană de 43 de luni, FFTF cu acest protocol a fost superior în comparație cu administrarea a 4 cicluri ABVD urmate de RT, deși nu s-a semnalat un avantaj în supraviețuirea globală.

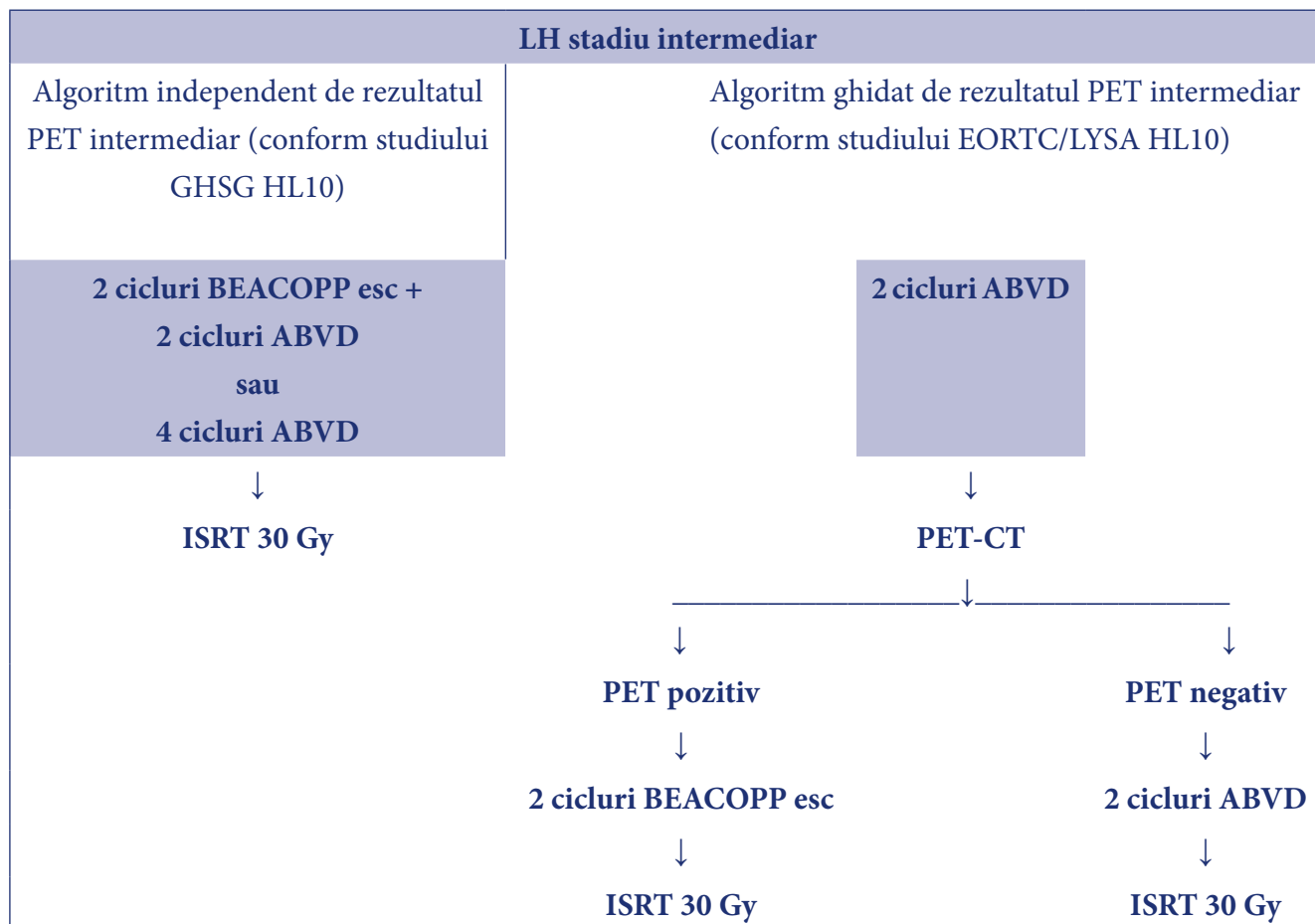
Deși la ora actuală nu sunt disponibile rezultatele vreunui studiu randomizat care să compare modalitățile de RT, ghidul ILROG recomandă ISRT în loc de IFRT după ChT în cazurile de LH în stadii intermediare.

De asemenea, un subiect aflat în dezbateri este utilitatea RT în cazurile cu stadii intermediare cu răspuns metabolic complet la examenul PET intermediar. Un amplu studiu randomizat nu a putut demonstra non-inferioritatea ChT comparativ cu tratamentul combinat la pacienții cu PET intermediar negativ (definit ca un scor Deauville ≤ 2 în studiul H10). Cu toate acestea, având în vedere că pacienții tratați doar cu ChT au în continuare un prognostic bun, această abordare le poate fi oferită pacienților individuali la care se consideră că riscurile tardive ale RT depășesc beneficiul pe termen scurt al controlului îmbunătățit al bolii. Intensificarea precoce a tratamentului pare să îmbunătățească prognosticul pacienților cu PET interimar pozitiv (definit ca un scor Deauville ≥ 3 în Studiul H10).

Un studiu randomizat care a inclus pacienți în stadiul limitat și în stadiul intermediar a arătat o rată de recidivă semnificativ redusă la pacienți cu PET intermediar pozitiv după 2 cicluri de ABVD care au terminat ChT cu 2 cicluri de tip BEACOPP în doză escaladată (BEACOPPesc – bleomicină/etoposid/doxorubicină/ciclofosfamidă/vincristină/procarbazină/prednison) în loc de unul (stadii limitate) sau două (stadii intermediare) cicluri suplimentare ABVD înainte de RT asupra nodului afectat (INRT). Conform ESMO, **pacienții cu PET interimar pozitiv după 2 cicluri ABVD trebuie tratați cu 2 cicluri de BEACOPPesc înainte de ISRT.**

Din cauza toxicității induse de bleomicină observate la persoanele în vârstă care primesc mai mult de 2 cicluri de ABVD, bleomicina ar trebui să fie întreruptă după al doilea ciclu de ChT la pacienții > 60 de ani.

Tabelul 10. Algoritm terapeutic pentru pacienții ≤ 60 ani nou diagnosticați cu LHc stadiu intermediar conform recomandărilor ESMO



Algoritmul de tratament conform ghidului NCCN pentru pacienții cu LHc în stadii I/II cu prognostic nefavorabil, pacienții cu PET interimar pozitiv după 2 cicluri ABVD vor tratați cu cicluri ABVD suplimentare în funcție de rezultatul PET-CT sau cu imunochimioterapie (tip BrECADD) înainte de ISRT. De asemenea, este prevăzută și posibilitatea terapiei de primă linie cu imunochimioterapie (de tip Nivolumab-AVD sau BrECADD).

NB: BV este înregistrat în România ca terapie de primă linie doar pentru Stadiul IV și doar în combinația BV-AVD. Nivolumab este înregistrat în România doar ca monoterapie și doar în recăderi.

Tabelul 11. Algoritm terapeutic pentru pacienții nou diagnosticați cu LHc Stadiu I–II nefavorabil cu tumori voluminoase – conform recomandărilor NCCN v 1.2025

LH Stadiu I–II nefavorabil (simptome B sau cu tumori voluminoase) (11.1)				
ABVD x 2 cicluri + reevaluare PET				
Deauville 1–3		Deauville 4–5		
Terapie combinată	Doar ChT	ABVD x 2 sau BrECADD + reevaluare PET		
ABVD x 2 + ISRT 30 Gy	ABVD x 4	Deauville 1–4	Deauville 5 → Biopsie	
		Terapie combinată	Negativă	Pozitivă
		ISRT 30 Gy	↓ ISRT 30 Gy	↓ Tratament boală refractară

LH Stadiu I–II nefavorabil (simptome B sau cu tumori voluminoase) (11.2)					
Nivolumab-AVD x 4 + ISRT 30 Gy + reevaluare PET sau Bv-AVD+ G-CSF x 4 + ISRT 30 Gy + reevaluare PET					
Deauville 1–3	Deauville 4–5 → Biopsie		Deauville 1–3	Deauville 5 → Biopsie	
Urmărire	Negativă ↓ Urmărire	Pozitivă ↓ Tratament boală refractară	BrECADD + G-CSF x 2 (total 4)	Negativă ↓ BrECADD + G-CSF x 4	Pozitivă ↓ Tratament boală refractară
				Reevaluare PET	
			Deauville 1–3	Deauville 4–5 → Biopsie	
			Urmărire	Negativă ↓ ISRT ↓ Urmărire	Pozitivă ↓ Tratament boală refractară

Stadii avansate

Stadiile avansate de LH sunt tratate de obicei prin ChT sau imunochimioterapie (BV-AVD aprobat doar în Stadiul IV). RT adițională este rezervată cazurilor **cu leziuni reziduale** după ChT.

Conform ghidului ESMO, pacienții ≤ 60 de ani sunt tratați fie cu regimul ABVD (6 cicluri), fie BEA-COPP escaladat (4–6 cicluri), urmate de RT localizată, opțional.

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

Întrebarea dacă poate fi omisă în condiții de siguranță consolidarea prin RT la pacienții cu PET negativ după 2 cicluri ABVD sau la sfârșitul ChT nu are, până în momentul de față, un răspuns definitiv.

De asemenea, nu există un studiu randomizat pentru evaluarea rolului intensificării timpurii a tratamentului în stadiul avansat la pacienții care au PET intermediar pozitiv după 2 cicluri ABVD. Cu toate acestea, mai multe studii non-randomizate au sugerat că pacienții cu LH avansat care au un PET intermediar pozitiv (definit ca scor Deauville ≥ 4 în studiile RATHL și SWOG S0816 și ≥ 3 în cadrul studiului HD0801) au un prognostic mai bun după trecerea de la ABVD la protocoale intensificate decât după tratamentul continuu cu ABVD.

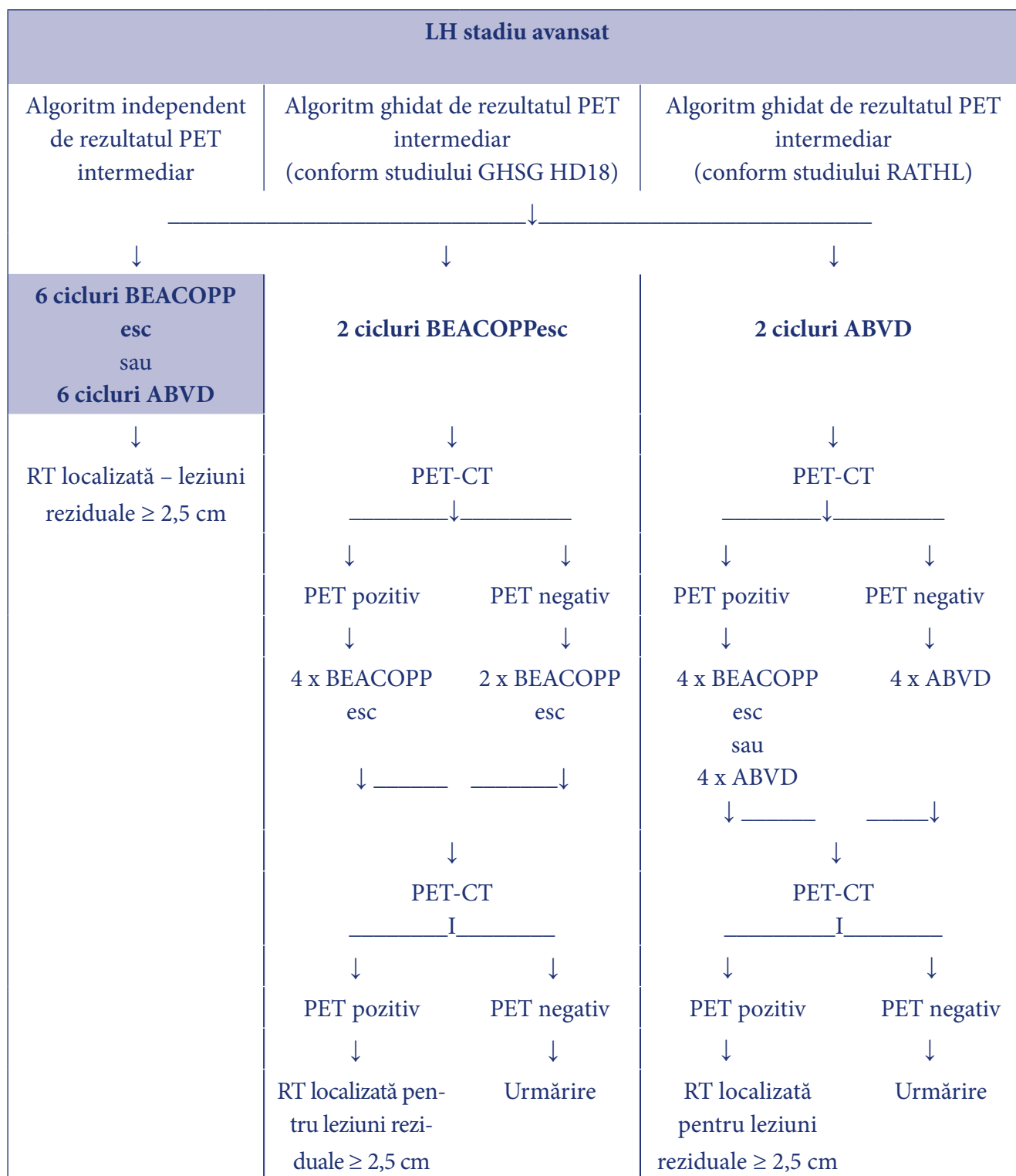
Un studiu randomizat recent a demonstrat o îmbunătățire a SFP la 2 ani după 6 cicluri de bentuximab vedotin în asociere cu AVD (A-AVD) în comparație cu standardul ABVD. A-AVD a fost asociat cu o rată crescută de neuropatie și toxicitatea hematologică. Brentuximab vedotin este aprobat în tratamentul pacienților adulți cu **limfom Hodgkin (LH) CD30+ Stadiul IV**, netratat anterior, în asociere cu doxorubicină, vinblastină și dacarbazină (AVD) – regim BV-AVD, **conform protocolului CNAS**.

La pacienții tratați cu BEACOPP escaladat, în cazul unui PET intermediar negativ (definit ca scor Deauville ≤ 2 în studiul HD18) tratamentul poate fi redus în siguranță la un total de numai 4 cicluri, spre deosebire de pacienții cu PET intermediar pozitiv, la care se administrează un total de 6 cicluri. În plus, utilizarea RT poate fi limitată la pacienții cu leziune reziduală PET-pozitivă (definit ca scor Deauville ≥ 3 în studiul HD15 și cea mai mare parte a studiului HD18 și scor Deauville ≥ 4 în cadrul unei fracțiuni din studiul HD18) de $\geq 2,5$ cm după 4 și, respectiv, 6 cicluri de BEACOPP escaladat.

Mai multe studii clinice randomizate care au comparat ABVD și BEACOPP escaladat au arătat un control superior al tumorii și o tendință nesemnificativă spre supraviețuire globală mai bună cu BEACOPP escaladat. De asemenea, o metaanaliză incluzând 9 993 de pacienți a relevat o supraviețuire semnificativ mai bună la pacienții tratați cu BEACOPP escaladat în comparație cu ABVD. Beneficiul de supraviețuire a fost de 10% la 5 ani. Cu toate acestea, dată fiind toxicitatea acută semnificativă a BEACOPP escaladat, trebuie asigurate o supraveghere și terapie suportivă corespunzătoare atunci când este folosit acest protocol.

La pacienții > 60 de ani nu se recomandă administrarea regimului BEACOPP din cauza ratei crescute a mortalității asociate tratamentului observate la acest grup de vârstă. Astfel, ChT tip ABVD reprezintă standardul de îngrijire pentru pacienții mai vârstnici cu LH capabili să tolereze poliChT. Cu toate acestea, din cauza toxicității semnificative induse de bleomicină observate la pacienții vârstnici care primesc mai mult de 2 cicluri de ABVD, bleomicina trebuie întreruptă după al doilea ciclu ChT la acest grup de pacienți. La vârstnici pot fi utilizate și alte regimuri de ChT cu intensitate mai redusă: VEPEMB (vinblastină/ciclofosamidă/prednison/procarbazină/etoposid/mitoxantronă/bleomicină), PVAG (prednison/vinblastină/doxorubicină/gemcitabină), CHOP, ChVPP.

Tabelul 12. Algoritm terapeutic pentru pacienții ≤ 60ani nou diagnosticați cu LHc stadiu avansat – conform recomandărilor ESMO



Algoritmul de tratament conform ghidului NCCN pentru pacienții cu LHc în stadii avansate recomandă în primul rând imunochimioterapie (de tip Nivolumab-AVD sau BrECADD) și doar în situații limitate ChT de tip ABVD sau imunochimioterapie de tip BV-AVD.

NB: BV este înregistrat în România ca terapie de primă linie doar pentru Stadiul IV și doar în combinația BV-AVD. Protocol CNAS (L01XC12): Tratamentul pacienților adulți cu limfom Hodgkin (LH) CD30+ Stadiul IV, netratat anterior, în asocieră cu doxorubicină, vinblastină și dacarbazină (AVD).

Nivolumab este înregistrat în România ca terapie doar în recăderi (protocol CNAS L01XC17).

Tabelul 13. Algoritm terapeutic pentru pacienții nou diagnosticați cu LHc stadiile III–IV conform recomandărilor NCCN v1.2025

LH Stadiile III–IV (regimuri preferate în recomandările NCCN)					
Nivolumab-AVD x 6 + reevaluare PET					
Deauville 1–3	Deauville 4–5 → Biopsie		Deauville 1–3	Deauville 4–5 → Biopsie	
Urmărire	Negativă ↓ Urmărire	Pozitivă ↓ Tratament boală refractară	BrECADD + G-CSF x 2 (total 4)	Negativă ↓ BrECADD + G-CSF x 4 (total 6)	Pozitivă ↓ Boală refractară primară
				Reevaluare PET	
			Deauville 1–3	Deauville 4–5 → Biopsie	
			Urmărire	Negativă ↓ ISRT ↓ Urmărire	Pozitivă ↓ Tratament boală refractară

LH Stadiile III–IV (regimuri utile în situații specifice conform NCCN)					
2 cicluri ABVD + reevaluare PET-CT (dacă BV și CPI indisponibile sau contraindicate)			BV + AVD x 6 (fără indicație de CPI, contraindicat la cei cu neuropatie) + reevaluare PET-CT		
Deauville 1–3	Deauville 4–5		Deauville 1–3	Deauville 4–5 → Biopsie	
AVD x 4 ↓ Urmărire	BrECADD + G-CSF x 3 + reevaluare PET-CT		↓ Urmărire	Negativă ↓ Urmărire	Pozitivă ↓ Boală refractară primară
	Deauville 1–3	Deauville 4–5 → Biopsie			
	BrECADD + G-CSF x 1 ± ISRT - Urmărire	Negativă - BrECADD + G-CSF x 1 ± ISRT - Urmărire			

Recăderea

Pentru majoritatea pacienților cu LH refractar sau recăzut, tratamentul constă din ChT în doze mari (HDCT) urmată de transplant autolog de celule stem (ASCT). Pacienții cu risc crescut pot beneficia de ASCT în tandem. Conform recomandărilor Societății Europene de Transplant Medular (EBMT), ASCT rămâne standardul de îngrijire pentru pacienți cu LHc cu recădere chimiosensibilă, în timp ce transplantul allogeneic este indicat la pacienții cu recădere după un ASCT anterior.

Tratamentul de **consolidare cu brentuximab vedotin (BV) administrat după HDCT și ASCT** ameliorează rezultatele la pacienți prezentând cel puțin unul dintre următorii factori de risc:

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

Înainte de HDCT și ASCT se administrează **ChT de salvare** (de linia a 2-a), de tip DHAP (dexametazonă / doză mare de citarabină / cisplatină), ESHAP (etoposid / metiprednisolon / doză mare de citarabină / cisplatină), IGEV (ifosfamidă/gemcitabină/vinorelbină) sau ICE (ifosfamidă/carboplatină/etoposid) cu scopul a reduce masa tumorală și de a mobiliza celulele stem hematopoietice în sângele periferic.

Ghidul NCCN v1.2025 recomandă regimuri pe bază de CPI sau regimuri care nu asociază CPI.

Tabelul 14. Regimuri terapeutice pentru pacienții cu LHc recăzut/refractar conform recomandărilor NCCN

Boală refractară primară sau recădere Pacienți eligibili sau nu pentru HDT/ASCT		Observații pentru pacienți neeligibili cu LHc recăzut/refractar
Terapie de linia a 2-a și terapie subsecventă	Terapie pentru boală refractară la 3 linii terapeutice	Terapie individualizată Recăderi izolate – ISRT
Regimuri pe bază de CPI: • BV-Nivolumab • GVD-Pembrolizumab • ICE-Nivolumab • ICE-Pembrolizumab	• Bendamustină • Bendamustină -carboplatin -etoposide • Decitabină-pembrolizumab • GCD (gemcitabină, cisplatină, dexametazonă) • GEMOX (gemcitabină, oxaliplatină) • ISRT • Vorinostat-pembrolizumab	• Consult în centru cu experiență • Monoterapie paliativă • CPI - Nivolumab - Pembrolizumab • Non-CPI – Bendamustină – BV – Everolimus – ISRT – Gemcitabină – Lenalidomidă – Vinblastină
Regimuri fără CPI: • BV • BV-bendamustină • DHAP • Gemcitabină/bendamustină/ vinorelbină • GVD (gemcitabină/vinorelbină/ doxorubicină lipozomală) • ICE • ICE-BV • IGEV		

NB: La data redactării acestui material, combinațiile CPI-ChT, combinațiile CPI-BV, doxorubicina lipozomală, bendamustina, decitabina, vorinostat nu sunt înregistrate în țară pentru indicația LH.

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

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

NB: Utilizarea brentuximab vedotin se face în conformitate cu prevederile protocolului CNAS (L01XC12) specific moleculei amintite. Conform protocolului amintit, indicațiile utilizării brentuximab vedotin în LH sunt:

- Tratamentul pacienților adulți cu limfom Hodgkin (LH) CD30+ Stadiul IV, netratat anterior, în asocieră cu doxorubicină, vinblastină și dacarbazină (AVD).
- Tratamentul pacienților adulți cu limfom Hodgkin (LH) CD30+ recidivat sau refractar:
 - după transplant de celule stem autologe (TCSA) sau
 - după cel puțin două tratamente anterioare, când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opțiune de tratament.
- Tratamentul pacienților adulți cu LH CD30+ care prezintă risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA.

Anticorpilor dirijați împotriva proteinei 1 ce intervine în moartea celulară programată (*programmed cell death protein 1* = PD-1, *check-point inhibitors* = CPI) reprezintă o altă opțiune nouă de tratament pentru pacienți cu recidive multiple. Studiile de fază inițială care evaluează anticorpilor anti-PD-1 (CPI) au demonstrat rate de răspuns ridicate și remisiuni durabile la o proporție relevantă de pacienți cu recăderi ale bolii după HDCT, urmată de ASCT și terapia cu brentuximab vedotin. Pe baza acestor rezultate, anticorpilor anti-PD-1 nivolumab și pembrolizumab au fost aprobați de către Administrația Alimentelor și Medicamentelor (FDA) din SUA și de către Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) pentru tratamentul acestor pacienți.

NB: Utilizarea de nivolumab și pembrolizumab se face în conformitate cu prevederile protocolului CNAS specific moleculei amintite.

Indicațiile utilizării **Nivolumab** în LHc conform protocolului CNAS (L01XC17) sunt:

- Pacienți adulți cu limfom Hodgkin (LH) clasic recidivat sau refractar după transplant autolog de celule stem (TCSA) și tratament cu brentuximab vedotin.

Indicațiile utilizării **Pembrolizumab** în LHc conform protocolului CNAS (L01XC18) sunt:

- Pacienți cu limfom Hodgkin clasic (LHc) recidivat sau refractar:

- la care transplantul autolog de celule stem (TACS) a eșuat sau
- care nu sunt eligibili pentru transplant în condițiile eșecului tratamentului la cel puțin două linii de tratament anterioare.

Algoritmul de tratament conform ghidului NCCN pentru pacienții cu LHc refractar și recăzut este prezentat în tabelele ce urmează.

Tabelul 15. Algoritm terapeutic pentru pacienții cu LHc refractar conform recomandărilor NCCN

LHc refractar primar (confirmat bioptic) sau recădere < 3 luni Pacienți eligibili pentru ASCT		
Trial clinic dacă este disponibil, îndrumare în centru cu experiență		
Terapie de linia a 2-a Regimuri pe bază de Ac anti-PD-1 (preferate) sau ChT de salvare		
Reevaluare PET-CT		
Deauville 1–3	Deauville 4	Deauville 5
↓	↓	↓
HDCT și ASCT ± RT sau urmărire ± RT la cei cu contraindicație de HDCT și ASCT	HDCT și ASCT ± RT și BV la cei cu risc ↑ de recădere sau RT sau Terapie sistemică ± RT	RT sau Terapie sistemică
↓	↓	↓
Urmărire sau BV la cei cu risc ↑ de recădere	Transplant autolog sau allogeneic de celule stem în caz de răspuns la terapia secundară	Transplant autolog sau allogeneic de celule stem în caz de răspuns la terapia secundară

Tabelul 16. Algoritm terapeutic pentru pacienții eligibili pentru transplant cu LHc în recădere conform recomandărilor NCCN

LHc recăzut (confirmat biptic) (≥ 3 luni)		
Pacienți eligibili pentru ASCT		
Restadializare		
Stadiul inițial IA–IIA (fără RT anterioară cu recădere la nivelul localizărilor inițiale)		Toate celelalte situații ↓ ChT linia a 2-a (preferate regimuri cu Ac anti-PD1) urmată de HDCT/ASCT ± ISRT
Pacienți cu ChT abreviată (3–4 cicluri) fără RT ↓ ChT linia a 2-a (preferate regimuri cu Ac anti-PD1) + ISRT sau ChT linia a 2-a urmată de HDCT/ASCT ± ISRT	Pacienți cu ChT inițială schemă completă ↓ ChT linia a 2-a (preferate regimuri cu Ac anti-PD1) urmată de HDCT/ASCT ± ISRT	
Reevaluare PET-CT		
Urmărire și terapie subsecventă conform indicațiilor pentru LHc refractar		

Tabelul 17. Algoritm terapeutic pentru pacienții neeligibili pentru transplant cu LHc în recădere conform recomandărilor NCCN

LHc recăzut/refractar Pacienți neeligibili pentru ASCT			
Restadializare			
Trial clinic dacă este disponibil, îndrumare în centru cu experiență			
Fără terapie CPI sau progresie la ≥ 3 luni de la terapia CPI		Terapie CPI sau BV anterioară și progresie la < 3 luni de la terapia CPI/BV	
Regimuri cu Ac anti-PD1 x 4		Regimuri cu Ac anti-PD1 sau BV x 4	
Restadializare PET-CT		Restadializare PET-CT	
Deauville 1–4, Deauville 5 cu beneficiu clinic ↓ Continuare CPI pe durata beneficiului clinic $\pm$ ISRT	Deauville 5 fără beneficiu clinic, Boală progresivă	Deauville 1–4 ↓ Continuare CPI/BV pe durata beneficiului clinic $\pm$ ISRT	Deauville 5 fără beneficiu clinic, Boală progresivă
Terapie subsecventă			

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

Indicațiile de transplant de celule stem hematopoietice conform recomandărilor EBMT sunt prezentate în tabelul următor:

Tabelul 18. Indicațiile transplantului CSH pentru pacienții cu LHc conform recomandărilor EBMT

Statusul bolii	Allo DFC	Allo DNC	Allo DA	Auto	CAR-T
Prima remisiune completă	Nerecomandat	Nerecomandat	Nerecomandat	Nerecomandat	Nerecomandat
Recădere chimiosensibilă fără ASCT anterior	Experimental	Experimental	Nerecomandat	Standard	Nerecomandat
Recădere chimiosensibilă după ASCT anterior	Standard	Standard	Standard	Opțiune clinică	Nerecomandat
Boală refractară	Experimental	Experimental	Experimental	Opțiune clinică	Nerecomandat

Legendă:

DFC = donator familial compatibil

DNC = donator neînrudit compatibil

DA = donator alternativ (neînrudit cu compatibilitate incompletă, haploidentice, sânge cordonal)

La pacienții care nu răspund/recad la chimioterapia de salvare se pot încerca linii de terapie subsecvente care constau fie din tipuri de ChT de linia a 2-a sau a 3-a care nu au fost administrate, fie din alte tipuri de terapii sau imunoterapie. Conform ghidului NCCN, sunt recomandate o serie de regimuri: bendamustină, everolimus, lenalidomidă sau regimuri de poli-ChT, asocieri de poli-ChT și brentuximab sau nivolumab sau pembrolizumab, asocieri de brentuximab și nivolumab sau bendamustină (Tabelul 11).

NB: La data redactării acestui material, medicamentele bendamustină, everolimus, lenalidomidă, precum și asocierile enumerate nu sunt înregistrate în țară pentru indicația LH.

Terapie paliativă

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

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

B. Tratamentul LHNPL

Stadiul IA fără factori de risc

Tratamentul standard pentru pacienții cu NLPHL în Stadiul IA fără factori de risc clinici este ISRT cu 30 Gy. Deși datele din studiile prospective sunt disponibile numai pentru IFRT, recomandările actuale ale

ILROG recomandă utilizarea ISRT. De notat faptul că, atunci când se utilizează doar RT, câmpurile ISRT sunt mai largi decât câmpurile ISRT folosite în modalitatea de terapie combinată, pentru a include și leziuni potențiale microscopice de afectare regională.

Alte stadii

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

NB: Utilizarea de rituximab se face în conformitate cu prevederile protocolului CNAS specific moleculei amintite (L014C) „4. Alte tipuri de limfoame CD20+ (.....LHNPL)”.

Tabelul 19. Tratamentul de primă linie LHNPL conform ghidului NCCN v1.2025

Tratamentul de primă linie LHNPL			
Stadiile IA, IIA (<i>non-bulky</i>)	Stadiile IB, IIB sau Stadiile IA–IIA (<i>bulky</i>)	Cazuri selecționate – IB sau IIA fără extensie de contiguitate	Stadiile III–IV
ISRT (preferat pentru Stadiul IA sau IIA cu extensie de contiguitate) sau observație	ChT + Rituximab + ISRT	ChT + Rituximab + ISRT sau Rituximab	Observație – dacă asimptomatic sau (în funcție de aprecierea clinică) ChT + Rituximab + ISRT sau Rituximab sau RT locală (paliație sau simptomatologie locală)
Reevaluare PET-CT			
Răspuns		Boală stabilă sau progresivă → Biopsie	
Observație – dacă asimptomatic sau ISRT (fără RT anterioară)		Negativă ↓ Observație – dacă asimptomatic	Pozitivă ↓ Boală refractară/recădere
Urmărire			

Recăderea

În cazurile de LHNPL cu suspiciune de recădere trebuie repetată biopsia pentru a exclude transformarea într-un limfom non-Hodgkin (LNH) agresiv. Conform analizei datelor mai recente, ratele de transformare par a fi mai mari decât cele raportate anterior.

Recăderile NLPHL localizate pot fi tratate eficient cu anticorpi anti-CD20, cum ar fi rituximab sau ofatumumab, administrați în monoterapie. Pacienții cu boală diseminată la recădere și care prezintă factori adiționali de risc înalt necesită o ChT de salvare mai agresivă, eventual combinată cu un anticorp anti-CD20. Cu toate acestea, terapia de salvare trebuie să fie aleasă individual și să țină cont de factori precum timpul până la recădere, extensia bolii la recădere și tratamentul anterior. Având în vedere absența expresiei de CD30 pe celulele LP maligne din NLPHL, brentuximab vedotin nu reprezintă o opțiune de tratament în această entitate.

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

Tabelul 20. Algoritmul de tratament pentru LHNPL boală refractară/suspiciune recădere conform ghidului NCCN v1.2025

LHNPL boală refractară/suspiciune recădere			
Repetare PET-CT sau CT			
Biopsie			
LHNPL		Negativă	Limfom agresiv cu celulă B
Asimptomatic și <i>non-bulky</i>	Simptomatic sau <i>bulky</i>	Monitorizare	Terapie pentru limfom celulă mare B recăzut/refractar
Observație sau Rituximab sau ISRT	Terapie linia a 2-a (Tabelul 16) ± ISRT ± HDT/ASCT		
Reevaluare PET-CT/CT			
Răspuns terapeutic		Fără răspuns/progresie	
Observație dacă asimptomatic sau HDT/ASCT (dacă nu s-a efectuat)		Terapie subsecventă	

Tabelul 21. Regimuri terapeutice recomandate pentru LHNPL boală refractară/suspiciune recădere conform ghidului NCCN v1.2025

LHNPL boală refractară/suspiciune recădere	
Terapie linia a 2-a și subsecventă	
Rituximab (R) R + bendamustină R + DHAP R + ICE R + IGEV	Dacă nu au fost utilizate anterior: R + ABVD R + CHOP R + CVbP

V. Evaluarea răspunsului la tratament

În cazurile în care nu se intenționează ghidarea tratamentului în funcție de PET-CT, evaluarea intermediară a răspunsului ar trebui efectuată prin examen CT cu substanță contrast înainte de RT în cazurile cu stadii limitate și intermediare și după 4 cicluri de ChT și înaintea începerii RT în stadiile avansate.

Dacă tratamentul este ghidat de PET intermediar, pacienții tratați cu ABVD ar trebui să efectueze PET-CT după 2 cicluri de ChT, indiferent de stadiul bolii la diagnostic. Pacienții cu LH avansat care primesc ABVD ar trebui, de asemenea, să fie evaluați cu PET-CT după terminarea ChT. La pacienții cu LH avansat tratați cu BEACOPP escaladat, PET-CT ar trebui efectuat după 2 cicluri de ChT și după terminarea ChT.

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

Tabelul 22. Scala în 5 puncte de interpretare a rezultatelor PET-CT (criteriile Deauville)

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

Prognostic

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

VI. Urmărire, complicații pe termen lung, supraviețuire

Urmărirea pacienților și evaluarea periodică prin anamneză, examen clinic, analize (hemogramă, VSH, biochimie) trebuie efectuată la interval de 3 luni în primul an, apoi la 6 luni până la 5 ani de la terminarea tratamentului și, ulterior, anual.

Examenul PET/CT cu rezultate anterioare patologice trebuie efectuat la sfârșitul protocolului terapeutic pentru confirmarea remisiunii. După aceea, pacienții trebuie urmăriți clinic și imagistic bianual/anual (prin CT). În caz de suspiciune de recădere la investigațiile imagistice standard se efectuează PET/CT.

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

Pacienții trebuie întrebați despre simptomele care pot indica existența unei toxicități pe termen lung, afectând în special inima și plămânii.

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

Tabelul 23. Recomandări de urmărire după terminarea tratamentului conform ghidului NCCN v1.2025

Urmărirea în primii 5 ani după terminarea tratamentului	
Examen clinic, anamneză	La fiecare 3–6 luni timp de 1–2 ani, apoi la fiecare 6–12 luni până la 3 ani, apoi anual
Vaccinare	Vaccinul antigripal anual; alte vaccinuri conform indicațiilor clinice
Analize de laborator	Hemogramă, VSH (dacă a fost crescut la momentul diagnosticului inițial), biochimie, conform indicațiilor clinice TSH cel puțin anual la pacienții cu RT a regiunii cervicale
Consiliere	Reproductivă, regim de viață, condiții psihosociale, risc de comorbidități cardiovasculare, conștientizarea riscului de cancer mamar și cutanat, discuții la sfârșitul tratamentului

Explorare imagistică	• Explorarea imagistică ar trebui realizată numai în condițiile unei suspiciuni clinice semnificative de recidivă sau conform protocolului la înrolarea într-un studiu clinic. - Dacă este necesară, se indică explorare CT la intervale de 3–6 luni în primii 2 ani, conform indicațiilor clinice, sau la > 2 ani dacă se suspectează recidiva. - PET-CT ar trebui efectuat numai dacă ultima examinare PET-CT a avut scor Deauville 4–5, pentru a confirma CR la sfârșitul tuturor terapiilor prescrise, inclusiv RT. Odată negativ, repetarea PET-CT nu trebuie efectuată decât în condițiile unei suspiciuni de recădere la examinarea clinică sau CT. • Supravegherea PET-CT nu trebuie efectuată de rutină din cauza riscului de rezultate fals pozitive. Deciziile de management nu ar trebui luate numai pe baza examinării PET-CT; este necesară corelarea cu datele clinice sau histopatologice.
Urmărirea la > 5 ani după terminarea tratamentului	
Examen clinic, anamneză	Anual, măsurarea TA, management intensiv al factorilor de risc cardiovasculari
Vaccinare	Vaccinul antigripal anual; alte vaccinuri conform indicațiilor clinice
Analize de laborator	Hemogramă, biochimie – anual TSH cel puțin anual la pacienții cu RT a regiunii cervicale Profil lipidic – de 2 ori/an Glicemie <i>a jeune</i> – anual
Urmărire cardiologică	• Test de stres / ecografie cardiacă anuală după finalizarea tratamentului, mai ales în cazul pacienților care au avut iradiere mediastinală • Ecografie carotidiană în cazul RT cervicale/mediastinale – la indicația cardiologului + urmărire
Urmărire oncologică	• Screening mamar anual (înainte de 40 ani, ecografie sân; mamografiile se inițiază la vârsta de > 40 de ani) după terapie, la pacientele cu RT toracică sau axilară. Recomandare NCCN: efectuare RMN mamar + mamografie la pacientele care au primit RT toracică la vârste între 10 și 30 ani. • Teste de supraveghere de rutină pentru cancerul de col uterin, colorectal, endometrial, pulmonar și de prostată
Consiliere	Reproductivă, regim de viață, condiții psihosociale, risc de comorbidități cardiovasculare, conștientizarea riscului de cancer mamar și cutanat
	Urmărire prin medicul de familie

Figura 1. Algoritm terapeutic în LHC – terapia de primă linie (în conformitate cu indicațiile prevăzute în protocoalele CNAS)

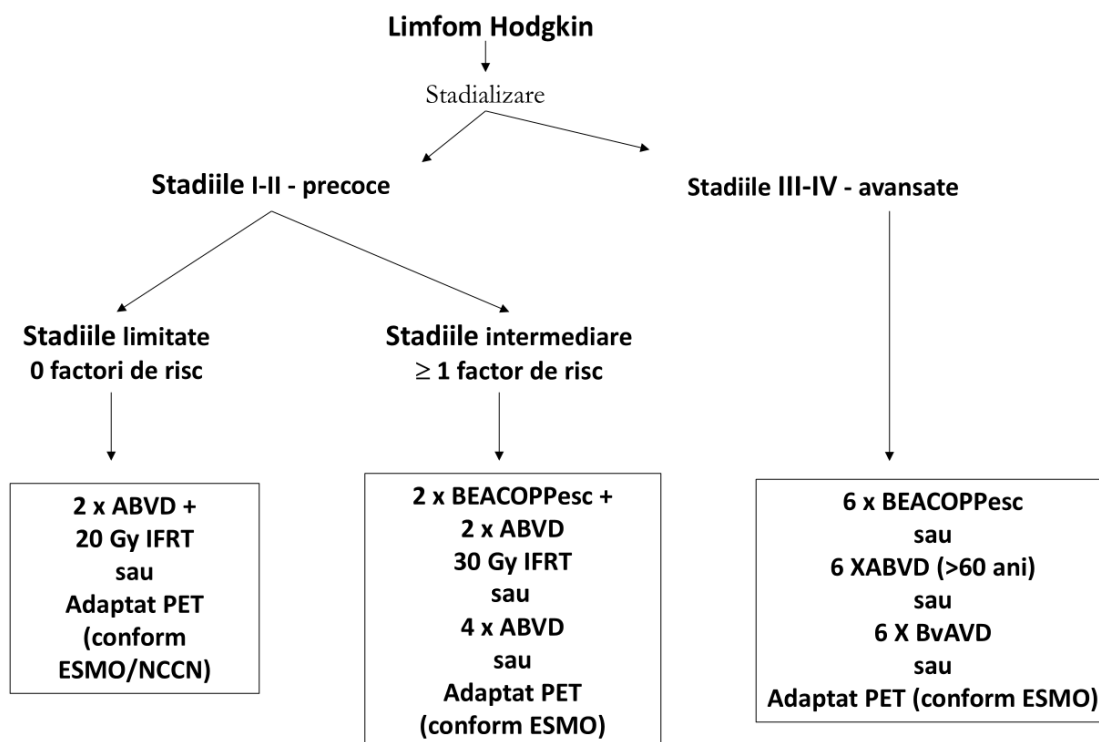
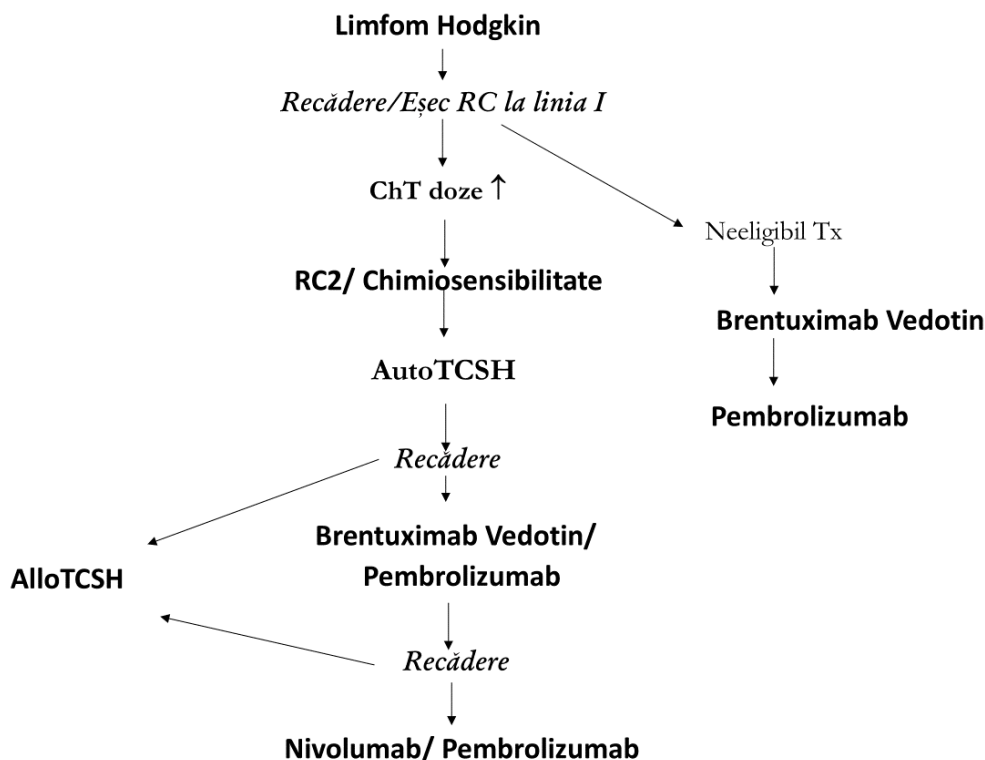


Figura 2. Algoritm terapeutic în LHC – terapia recăderii (în conformitate cu indicațiile prevăzute în protocoalele CNAS)



VII. Bibliografie selectivă

- * Eichenauer D.A., Aleman B.M.P., André M., Federico M., Hutchings M., Illidge T., Engert A., Ladetto M., ESMO Guidelines Committee, „Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up”, *Annals of Oncology* 0 (Supplement 0), pp. iv1–iv11, 2018.
- ** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), *Hodgkin Lymphoma. Version 1*, 2025 – 24 decembrie 2024, NCCN.org.
1. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F. *et al.*, „Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification”, *J Clin Oncol*, 2014, 32, 3059–3068.
 2. Barrington S.F., Mikhael N.G., Kostakoglu L. *et al.*, „Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group”, *J Clin Oncol*, 2014, 32, pp. 3048–3058.
 3. El-Galaly T.C., d’Amore F., Mylam K.J. *et al.*, „Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/ computed tomography-staged treatment-naïve patients with Hodgkin lymphoma”, *J Clin Oncol*, 2012, 30, pp. 4508–4514.
 4. Engert A., Franklin J., Eich H.T. *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, pp. 3495–3502.
 5. Fermé C., Eghbali H., Meerwaldt J.H. *et al.*, „Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin’s disease”, *N Engl J Med*, 2007, 357, pp. 1916–1927.
 6. Engert A., Plütschow A., Eich H.T. *et al.*, „Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin’s lymphoma”, *N Engl J Med*, 2010, 363, pp. 640–652.
 7. Thomas J., Fermé C., Noordijk E.M. *et al.*, „Comparison of 36 Gy, 20 Gy or no radiotherapy after six cycles of EBVP chemotherapy and complete remission in early stage Hodgkin lymphoma without risk factors: results of the EORTC–GELA H9-F Intergroup Randomized Trial”, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 100, pp. 1133–1145.
 8. Specht L., Yahalom J., Illidge T. *et al.*, „Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG)”, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 89, pp. 854–862.
 9. Radford J., Illidge T., Counsell N. *et al.*, „Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin’s lymphoma”, *N Engl J Med*, 2015, 372, pp. 1598–1607.
 10. André M.P.E., Girinsky T., Federico M. *et al.*, „Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II Hodgkin lymphoma: final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial”, *J Clin Oncol*, 2017, 35, pp. 1786–1794.
 11. von Tresckow B., Plütschow A., Fuchs M. *et al.*, „Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin’s lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial”, *J Clin Oncol*, 2012, 30, pp. 907–913.
 12. Böll B., Goergen H., Behringer K. *et al.*, „Bleomycin in older early-stage favorable Hodgkin lymphoma patients: analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD10 and HD13 trials”, *Blood*, 2016, 127, pp. 2189–2192.
 13. Canellos G.P., Niedzwiecki D., Johnson J.L., „Long-term follow-up of survival in Hodgkin’s lymphoma”, *N Engl J Med*, 2009, 361, pp. 2390–2391.

14. Engert A., Haverkamp H., Kobe C. *et al.*, „Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 noninferiority trial”, *Lancet*, 2012, 379, pp. 1791–1799.
15. Johnson P., Federico M., Kirkwood A. *et al.*, „Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma”, *N Engl J Med*, 2016, 374, pp. 2419–2429.
16. Press O.W., Li H., Schöder H. *et al.*, „US Intergroup trial of responseadapted therapy for stage III to IV Hodgkin lymphoma using early interim fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging: Southwest Oncology Group S0816”, *J Clin Oncol*, 2016, 34, pp. 2020–2027.
17. Zinzani P.L., Broccoli A., Gioia D.M. *et al.*, „Interim positron emission tomography response-adapted therapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma: final results of the phase II part of the HD0801 study”, *J Clin Oncol*, 2016, 34, pp. 1376–1385.
18. Connors J.M., Jurczak W., Straus D.J. *et al.*, „Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma”, *N Engl J Med*, 2018, 378, pp. 331–344.
19. Borchmann P., Goergen H., Kobe C. *et al.*, „PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group”, *Lancet*, 2017, 390, pp. 2790–2802.
20. Viviani S., Zinzani P.L., Rambaldi A. *et al.*, „ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned”, *N Engl J Med*, 2011, 365, pp. 203–212.
21. Mounier N., Brice P., Bologna S. *et al.*, „ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles _ 4 baseline): final results in stage III-IV low-risk Hodgkin lymphoma (IPS 0-2) of the LYSA H34 randomized trial”, *Ann Oncol*, 2014, 25, pp. 1622–1628.
22. Skoetz N., Trelle S., Rancea M. *et al.*, „Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis”, *Lancet Oncol*, 2013, 14, pp. 943–952.
23. Ballova V., Rüffer J.U., Haverkamp H. *et al.*, „A prospectively randomized trial carried out by the German Hodgkin Study Group (GHSG) for elderly patients with advanced Hodgkin's disease comparing BEACOPP baseline and COPP-ABVD (study HD9elderly)”, *Ann Oncol*, 2005, 16, pp. 124–131.
24. Schmitz N., Pfistner B., Sextro M. *et al.*, „Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial”, *Lancet*, 2002, 359, pp. 2065–2071.
25. Sibon D., Morschhauser F., Resche-Rigon M. *et al.*, „Single or tandem autologous stem-cell transplantation for first-relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 10-year follow-up of the prospective H96 trial by the LYSA/SFGM-TC study group”, *Haematologica*, 2016, 101, pp. 474–481.
26. Moskowitz C.H., Nademanee A., Masszi T. *et al.*, „Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial”, *Lancet*, 2015, 385, pp. 1853–1862.
27. Josting A., Rudolph C., Reiser M. *et al.*, „Time-intensified dexamethasone/ cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease”, *Ann Oncol*, 2002, 13, pp. 1628–1635.
28. Santoro A., Magagnoli M., Spina M. *et al.*, „Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma”, *Haematologica*, 2007, 92, pp. 35–41.
29. Moskowitz C.H., Nimer S.D., Zelenetz A.D. *et al.*, „A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model”, *Blood*, 2001, 97, pp. 616–623.
30. Moskowitz A.J., Schöder H., Yahalom J. *et al.*, „PET-adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosamide, carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory

- Hodgkin's lymphoma: a non-randomised, open-label, singlecentre, phase 2 study", *Lancet Oncol*, 2015, 16, pp. 284–292.
31. Moskowitz C.H., Matasar M.J., Zelenetz A.D. *et al.*, „Normalization of pre- ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma", *Blood*, 2012, 119, pp. 1665–1670.
 32. Rimner A., Lovie S., Hsu M. *et al.*, „Accelerated total lymphoid irradiationcontaining salvage regimen for patients with refractory and relapsed Hodgkin lymphoma: 20 years of experience", *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 97, pp. 1066–1076.
 33. Younes A., Gopal A.K., Smith S.E. *et al.*, „Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma", *J Clin Oncol*, 2012, 30, pp. 2183–2189.
 34. Chen R., Gopal A.K., Smith S.E. *et al.*, „Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma", *Blood*, 2016, 128, pp. 1562–1566.
 35. Younes A., Santoro A., Shipp M. *et al.*, „Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial", *Lancet Oncol*, 2016, 17, pp. 1283–1294.
 36. Chen R., Zinzani P.L., Fanale M.A. *et al.*, „Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma", *J Clin Oncol*, 2017, 35, pp. 2125–2132.
 37. Sureda A., Canals C., Arranz R. *et al.*, „Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study—a prospective clinical trial by the Grupo Espanol de Linfomas/Trasplante de Medula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation", *Haematologica*, 2012, 97, pp. 310–317.
 38. Genadieva-Stavrik S., Boumendil A., Dreger P. *et al.*, „Myeloablative versus reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma in recent years: a retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation", *Ann Oncol*, 2016, 27, pp. 2251–2257.
 39. Eichenauer D.A., Plütschow A., Fuchs M. *et al.*, „Long-term course of patients with stage IA nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group", *J Clin Oncol*, 2015, 33, pp. 2857–2862.
 40. Nogová L., Reineke T., Brillant C. *et al.*, „Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group", *J Clin Oncol*, 2008, 26, pp. 434–439.
 41. Fanale M.A., Cheah C.Y., Rich A. *et al.*, „Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma", *Blood*, 2017, 130, pp. 472–477.
 42. Al-Mansour M., Connors J.M., Gascoyne R.D. *et al.*, „Transformation to aggressive lymphoma in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma", *J Clin Oncol*, 2010, 28, pp. 793–799.
 43. Schulz H., Rehwald U., Morschhauser F. *et al.*, „Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG)", *Blood*, 2008, 111, pp. 109–111.
 44. Eichenauer D.A., Goergen H., Plütschow A. *et al.*, „Ofatumumab in relapsed nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: results of a phase II study from the German Hodgkin study group", *Leukemia*, 2016, 30, pp. 1425–1427.
 45. Akhtar S., Montoto S., Boumendil A. *et al.*, „High dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in nodular lymphocypredominant Hodgkin lymphoma: a retrospective study by the European Society for Blood and Marrow Transplantation-Lymphoma Working Party", *Am J Hematol*, 2018, 93, pp. 40–46.
 46. Eichenauer D.A., Plütschow A., Schroeder L. *et al.*, „Relapsed nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: an analysis from the German Hodgkin Study Group (GHSG)", *Blood*, 2016, 128, p. 922.
 47. Ng A.K., „Current survivorship recommendations for patients with Hodgkin lymphoma: focus on late effects", *Blood*, 2014, 124, pp. 3373–3379.

48. Eichenauer D.A., Thielen I., Haverkamp H. *et al.*, „Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients with Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group”, *Blood*, 2014, 123, pp. 1658–1664.
49. Schaapveld M., Aleman B.M., van Eggermond A.M. *et al.*, „Second cancer risk up to 40 years after treatment for Hodgkin’s lymphoma”, *N Engl J Med.*, 2015, 373, pp. 2499–2511.
50. Dykewicz C.A., „Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients”, *Clin Infect Dis*, 2001, 33, pp. 139–144.
51. Bierman P.J., Anderson J.R., Freeman M.B., Vose J.M., Kessinger A., Bishop M.R., Armitage J.O., „High-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic rescue for Hodgkin’s disease patients following first relapse after chemotherapy”, *Ann Oncol.*, februarie 1996, 7(2), pp. 151–156.
52. Alvarez I., Sureda A., Caballero M.D., Urbano-Ispizua A., Ribera J.M., Canales M., García-Conde J., Sanz G., Arranz R., Bernal M.T., de la Serna J., Díez J.L., Moraleta J.M., Rubió-Félix D., Xicoy B., Martínez C., Mateos M.V., Sierra J., „Nonmyeloablative stem cell transplantation is an effective therapy for refractory or relapsed hodgkin lymphoma: results of a spanish prospective cooperative protocol”, *Biol Blood Marrow Transplant*, februarie 2006, 12(2), pp. 172–183.
53. Böll B., Goergen H., Arndt N., Meissner J., Krause S.W., Schnell R., von Tresckow B., Eichenauer D.A., Sasse S., Fuchs M., Behringer K., Klimm B.C., Naumann R., Diehl V., Engert A., Borchmann P., „Relapsed hodgkin lymphoma in older patients: a comprehensive analysis from the German hodgkin study group”, *J Clin Oncol.*, 10 decembrie 2013, 31(35), pp. 4431–4437, doi: 10.1200/JCO.2013.49.8246. Epub 4 nov. 2013.
54. „ChlVPP therapy for Hodgkin’s disease: experience of 960 patients”, *The International ChlVPP Treatment Group Ann Oncol.*, februarie 1995, 6(2), pp. 167–172.
55. Snowden J.A., Sánchez-Ortega I., Corbacioglu S., Basak G.W., Chabannon C., de la Camara R., Dolstra H., Duarte R.F., Glass B., Greco R., Lankester A.C., Mohty M., Neven B., de Latour R.P., Pedrazzoli P., Peric Z., Yakoub-Agha I., Sureda A., Kröger N., European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), „Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022”, *Bone Marrow Transplant*, august 2022, 57(8), pp. 1217–1239, doi: 10.1038/s41409-022-01691-w.
56. Linch D.C., Winfield D., Goldstone A.H., Moir D., Hancock B., McMillan A., *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, pp. 1051–1054.
57. Schmitz N., Pfistner B., Sextro M., Sieber M., Carella A.M., Haenel 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, pp. 2065–2071.
58. Sureda A., Canals C., Arranz R., Caballero D., Ribera J.M., Brune M. *et al.*, „Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin’s lymphoma. Results of the HDR-ALLO study – a prospective clinical trial by the Grupo Espanol de Linfomas/Trasplante de Medula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation”, *Haematologica*, 2012, 97, pp. 310–317.
59. Sarina B., Castagna L., Farina L., Patriarca F., Benedetti F., Carella A.M. *et al.*, „Allogeneic transplantation improves the overall and progression-free survival of Hodgkin lymphoma patients relapsing after autologous transplantation: a retrospective study based on the time of HLA typing and donor availability”, *Blood*, 2010, 115, pp. 3671–3677.
60. Messer M., Steinzen A., Vervolgyi E., Lerch C., Richter B., Dreger P. *et al.*, „Unrelated and alternative donor allogeneic stem cell transplantation in patients with relapsed or refractory Hodgkin’s lymphoma: a systematic review”, *Leuk Lymphoma*, 2014, 55, pp. 296–306.
61. Advani R.H., Moskowitz A.J., Bartlett N.L. *et al.*, „Brentuximab vedotin in combination with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 3-year study results”, *Blood*, 2021, 138, pp. 427–438.

61. Moskowitz A.J., Shah G., Schöder H. *et al.*, „Phase II trial of pembrolizumab plus gemcitabine, vinorelbine, and liposomal doxorubicin as second-line therapy for relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma”, *J Clin Oncol*, 2021, 39, pp. 3109–3117.
62. Mei M.G., Lee H.J., Palmer J. *et al.*, „Response-adapted anti-PD1-based salvage therapy for Hodgkin lymphoma with nivolumab alone or in combination with ICE”, *Blood*, 2022, 139, pp. 3605–3616.
63. Bryan L.J., Casulo C., Allen P.B. *et al.*, „Pembrolizumab added to ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy for relapsed or refractory classic Hodgkin lymphoma: A multi-institutional phase 2 investigator-initiated nonrandomized clinical trial”, *JAMA Oncol*, 2023, 9, pp. 683–691.
64. Younes A., Gopal A.K., Smith S.E. *et al.*, „Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma”, *J Clin Oncol*, 2012, 30, pp. 2183–2189.
65. O'Connor O.A., Lue J.K., Sawas A. *et al.*, „Brentuximab vedotin plus bendamustine in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an international, multicentre, single-arm, phase 1-2 trial”, *Lancet Oncol*, 2018, 19, pp. 257–266.
66. Josting A., Rudolph C., Reiser M. *et al.*, „Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease”, *Ann Oncol*, 2002, 13, pp. 1628–1635.
67. Abali H., Urün Y., Oksüzoğlu B., Budakoğlu B. *et al.*, „Comparison of ICE (ifosfamide-carboplatin-etoposide) versus DHAP (cytosine arabinoside-cisplatin-dexamethasone) as salvage chemotherapy in patients with relapsed or refractory lymphoma”, *Cancer Invest*, 2008, 26, pp. 401–406.
68. Santoro A., Mazza R., Pulsoni A. *et al.*, „Bendamustine in combination with gemcitabine and vinorelbine is an effective regimen as induction chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: final results of a multicenter phase II study”, *J Clin Oncol*, 2016, 34, pp. 3293–3299.
69. Bartlett N., Niedzwiecki D., Johnson J. *et al.*, „Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804”, *Ann Oncol*, 2007, 18, pp. 1071–1079.
70. Moskowitz C.H., Nimer S.D., Zelenetz A.D. *et al.*, „A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model”, *Blood*, 2001, 97, pp. 616–623.
71. Hertzberg M.S., Crombie C., Benson W. *et al.*, „Outpatient fractionated ifosfamide, carboplatin and etoposide as salvage therapy in relapsed and refractory non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma”, *Ann Oncol*, 2006, 17 Suppl 4, pp. iv25–30.
72. Lynch R.C., Cassaday R.D., Smith S.D. *et al.*, „Dose-dense brentuximab vedotin plus ifosfamide, carboplatin, and etoposide for second-line treatment of relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma: a single centre, phase 1/2 study”, *Lancet Haematol*, 2021, 8, pp. e562–e571.
73. Santoro A., Magagnoli M., Spina M. *et al.*, „Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma”, *Haematologica*, 2007, 92, pp. 35–41.
74. Moskowitz A.J., Hamlin P.A., Perales M.-A. *et al.*, „Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma”, *J Clin Oncol*, 2013, 31, pp. 456–460.
75. Budde L.E., Wu D., Martin D.B. *et al.*, „Bendamustine with rituximab, etoposide and carboplatin (T(R)EC) in relapsed or refractory aggressive lymphoma: a prospective multicentre phase 1/2 clinical trial”, *Br J Haematol*, 2018, 183, pp. 601–607.
76. Nie J., Wang C., Liu Y. *et al.*, „Addition of low-dose decitabine to anti-PD-1 antibody camrelizumab in relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma”, *J Clin Oncol.*, 2019, 37, pp. 1479–1489.
77. Lui Y., Wang C., Li X. *et al.*, „Improved clinical outcome in a randomized phase II study of anti-PD-1 camrelizumab plus decitabine in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma”, *J Immunother Cancer*, 2021, 9, p. e002347.
78. Wang C., Liu Y., Dong L. *et al.*, „Efficacy of decitabine plus anti-PD-1 camrelizumab in patients with Hodgkin lymphoma who progressed or relapsed after PD-1 blockade monotherapy”, *Clin Cancer Res.*, 2021, 27, pp. 2782–2791.

79. Johnston P.B., Inwards D.J., Colgan J.P. *et al.*, „A phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus in relapsed Hodgkin lymphoma”, *Am J Hematol*, 2010, 85, pp. 320–324.
80. Crump M., Kuruvilla J., Couban S. *et al.*, „Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCICCTG LY.12”, *J Clin Oncol*, 2014, 32, pp. 3490–3496.
81. Fuchs M., Goergen H., Kobe C. *et al.*, „Positron emission tomography-guided treatment in early-stage favorable Hodgkin lymphoma: Final results of the international, randomized phase III HD16 trial by the German Hodgkin Study Group”, *J Clin Oncol*, 2019, 37, pp. 2835–2845.
82. Radford J., Illidge T., Counsell N. *et al.*, „Results of a trial of PET-directed therapy for early 3 stage Hodgkin's lymphoma”, *N Engl J Med*, 2015, 372, pp. 1598–1607.
83. André M.P.E., Girinsky T., Federico M. *et al.*, „Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II Hodgkin lymphoma: Final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial”, *J Clin Oncol*, 2017, 35, pp. 1786–1794.
84. Eich H.T., Diehl V., Gorgen H. *et al.*, „Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial”, *J Clin Oncol*, 2010, 28, pp. 4199–4206.
85. Straus D.J., Jung S.H., Pitcher B. *et al.*, „CALGB 50604: risk-adapted treatment of nonbulky early-stage Hodgkin lymphoma based on interim PET”, *Blood*, 2018, 132, pp. 1013–1021.
86. Borchmann P., Ferdinandus J., Schneider G. *et al.*, „Assessing the efficacy and tolerability of PET-guided BrE-CADD versus eBEACOPP in advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma (HD21): a randomised, multicentre, parallel, open-label, phase 3 trial”, *Lancet*, 27 iulie 2024, 404, pp. 341–352.
87. Ansell S.M., Radford J., Connors J.M. *et al.*, „Overall survival with brentuximab vedotin in stage III or IV Hodgkin's lymphoma”, *N Eng J Med*, 2022, 387, pp. 310–320.
88. Herrera A.F., LeBlanc M., Castellino S.M. *et al.*, „Nivolumab+AVD in advanced-stage classic Hodgkin's lymphoma”, *N Engl J Med*, 2024, 391, pp. 1379–1389.
89. Brockelmann P.J., Buhnen I., Meissner J. *et al.*, „Nivolumab and doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine in early-stage unfavorable Hodgkin lymphoma: Final analysis of the Randomized German Hodgkin Study Group phase II NIVAHL trial”, *J Clin Oncol*, 2023, 41, pp. 1193–1199.
90. Stamatoullas A., Brice P., Bouabdallah R. *et al.*, „Outcome of patients older than 60 years with classical Hodgkin lymphoma treated with front line ABVD chemotherapy: frequent pulmonary events suggest limiting the use of bleomycin in the elderly”, *Br J Haematol*, 12 2015, 170, pp. 179–184.
91. Behringer K., Goergen H., Hitz F. *et al.*, „Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): an open-label, randomised, non-inferiority trial”, *Lancet*, 2015, 385, pp. 1418–1427.
92. Luminari S., Fossa A., Trotman J. *et al.*, „Long-term follow-up of the Response-Adjusted Therapy for Advanced Hodgkin Lymphoma trial”, *J Clin Oncol*, 2024, 42, pp. 13–18.
93. Federico M., Fortpied C., Stepanishyna Y. *et al.*, „Long-term follow-up of the Response-Adapted Intergroup EORTC/LYSA/FIL H10 trial for localized Hodgkin lymphoma”, *J Clin Oncol*, 2024, 42, pp. 19–25.
94. Evens A.M., Advani R.H., Helenowski I.B. *et al.*, „Multicenter phase II study of sequential brentuximab vedotin and doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine chemotherapy for older patients with untreated classical Hodgkin lymphoma”, *J Clin Oncol*, 2018, 36, pp. 3015–3022.
95. Rutherford S.C., Li H., Herrera A.F. *et al.*, „Nivolumab-AVD Is better tolerated and improves progression-free survival compared to BV-AVD in older patients (aged ≥60 years) with advanced stage Hodgkin Lymphoma enrolled on SWOG S1826 [abstract]”, *Blood*, 2023, 142: Abstract 181.
96. Torka P., Feldman T., Savage K. *et al.*, „Phase 2 trial of nivolumab plus adriamycin, vinblastine, dacarbazine (N-AVD) as frontline therapy in older adults with Hodgkin lymphoma [abstract]”, *Hematol Oncol*, 2023, 41, pp. 161–162.

97. Friedberg J.W., Forero-Torres A., Bordon R.E. *et al.*, „Frontline brentuximab vedotin in combination with dacarbazine or bendamustine in patients aged ≥ 60 years with HL”, *Blood*, 2017, 130, pp. 2829–2837.
98. Friedberg J.W., Forero-Torres A., Holkova B. *et al.*, „Long-term follow-up of brentuximab vedotin $\pm$ dacarbazine as first line therapy in elderly patients with Hodgkin lymphoma [abstract]”, *J Clin Oncol*, 2018, 36 (Suppl 15), Abstract 7542.
99. Friedberg J.W., Bordon R., Patel-Donnelly D. *et al.*, „Brentuximab vedotin with dacarbazine or nivolumab as frontline cHL therapy for older patients ineligible for chemotherapy”, *Blood*, 2024, 143, pp. 786–795.
100. Savage K.J., Skinnider B., Al-Mansour M. *et al.*, „Treating limited stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma similarly to classical Hodgkin lymphoma with ABVD may improve outcome”, *Blood*, 2011, 118, pp. 4585–4590.
101. Canellos G.P., Mauch P., „What is the appropriate systemic chemotherapy for lymphocyte predominant Hodgkin’s lymphoma?”, *J Clin Oncol*, 2010, 28, p. e8.
102. Fanale M.A., Cheah C.Y., Rich A. *et al.*, „Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage 24 nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma”, *Blood*, 2017, 130, pp. 472–477.
103. Binkley M.S., Advani, R.H., SOHO State of the Art Updates and Next Questions, „Treatment Approaches for Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma”, *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2023, 23, pp. 471–476.
104. Shankar A., Hall G.W., Gorde-Grosjean S. *et al.*, „Treatment outcome after low intensity chemotherapy [CVP] in children and adolescents with early stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin’s lymphoma – an Anglo-French collaborative report”, *Eur J Cancer*, 2012, 48, pp. 1700–1706.
105. Advani R.H., Hoppe R.T., „How I treat nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma”, *Blood*, 2013, 122, pp. 4182–4188.
106. Advani R.H., Horning S.J., Hoppe R.T. *et al.*, Mature results of a phase II study of rituximab therapy for nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2014, 32, pp. 912–918.
107. Eichenauer D.A., Fuchs M., Plütschow A. *et al.*, „Phase 2 study of rituximab in newly diagnosed stage IA nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group”, *Blood*, 2011, 118, pp. 4363–4365.
108. Eichenauer D.A., Plütschow A., Fuchs M. *et al.*, „Long-term course of patients with stage IA nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: A report from the German Hodgkin Study Group”, *J Clin Oncol*, 2015, 33, pp. 2857–2862.
109. Davies A., Merli F., Mihaljević B. *et al.*, „Efficacy and safety of subcutaneous rituximab versus intravenous rituximab for first-line treatment of follicular lymphoma (SABRINA): a randomised, open-label, phase 3 trial”, *Lancet Haematol*, 2017, 4, pp. e272–e282.
110. Lugtenburg P., Avivi I., Berenschot H. *et al.*, „Efficacy and safety of subcutaneous and intravenous rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in first-line diffuse large B-cell lymphoma: the randomized MabEase study”, *Haematologica*, 2017, 102, pp. 1913–1922.

