Linfoma di Hodgkin a predominanza linfocitaria nodulare (LHPLn) in età pediatrica: analisi comparativa tra CVP e R-CVP nello studio AIEOP-LHPL-2019

dott.ssa Paola Muggeo
U.O.C. Pediatria ad Indirizzo Oncoematologico - A.O.U.C. Policlinico - Bari

Paola Muggeo, Mariateresa Loiotine, Roberta Martino, Rosamaria Mura, Marta Pillon, Paola Quarello, Salvatore Buffardi, Giovanna Palumbo, Elena Facchini, Alessandra Tolva, Patrizia Bertolini, Francesca Lotti, Alessandra Sala, Irene D'Alba, Roberta Pericoli, Teresa Battaglia, Simona Bianchi, Angela Trizzino, Salvo D'Amico, Luciana Vinti, Elisabetta Schiavello, Simone Cesaro, Antonella Sau, Katia Perruccio, Domenico Sperlì, Letizia Brescia, Elena Sabattini, Maurizio Mascarin

for the AIEOP network

AIEOP
ASSOCIAZIONE ITALIANA EMATOLOGIA ONCOLOGIA PEDIATRICA

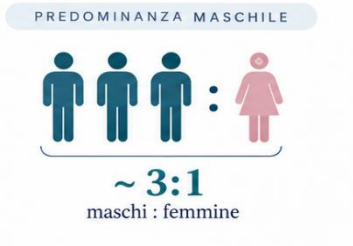
AIEOP MEDICI
LECCE, 12-14 ottobre 2026
HILTON GARDEN INN

Disclosures of Name Surname

Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	Other
Pfizer						X	

Il LHPLn in età pediatrica e adolescenziale, rappresenta un modello di tumore raro in cui la **prognosi favorevole** ha orientato le strategie terapeutiche ad una particolare attenzione nel **ridurre i carichi di trattamento** e nel salvaguardare la **qualità di vita a lungo termine**.

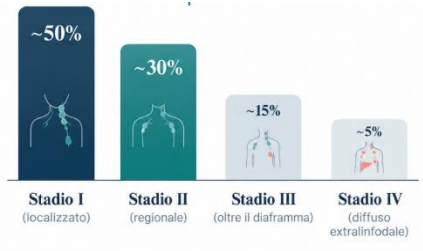




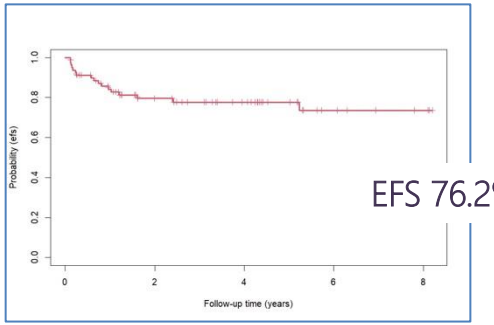
Esordio in età adolescenziale



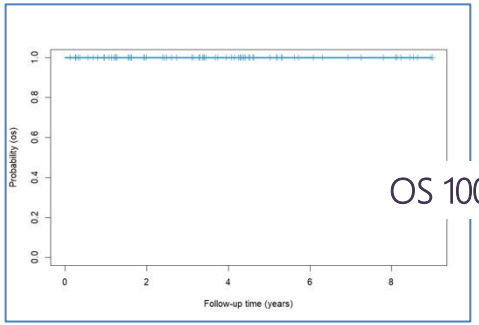
Prevalenza di stadi localizzati



Nonostante una **sopravvivenza globale del 100%,** la malattia mostra una tendenza alla recidiva, anche tardiva, con una sopravvivenza libera da eventi (**EFS**) del **75% circa**.



EFS 76.2%



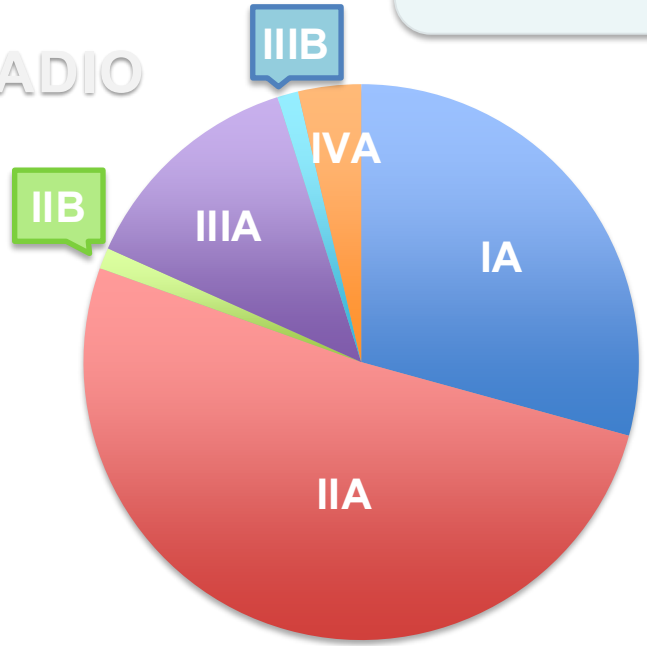
OS 100%

P. Muggeo et al. Treatment Approach And Outcomes In Children And Adolescents With Nodular Lymphocyte-predominant Hodgkin Lymphoma: The Italian Association Of Pediatric Hematology And Oncology (Aieop) Experience. Klin Padiatr 2025; 237: 355–401 | © 2025. ISCAYAHL Berlin 2025

105 pazienti totali

99	12,7	83%	2,4%	0
pazienti valutabili	età media alla diagnosi (anni)	maschi	sintomi "B"	bulky

STADIO



Stadio I/II A 80.5%

Sedi linfonodali alla diagnosi

- Cervicale 71,7%
- Ascellare 22,2%
- Inguinale 19,2%
- Sovraclaveare 12,1%
- Mediastinica 10,1%.

P. Muggeo et al. Treatment Approach And Outcomes In Children And Adolescents With Nodular Lymphocyte-predominant Hodgkin Lymphoma: The Italian Association Of Pediatric Hematology And Oncology (Aieop) Experience. Klin Padiatr 2025; 237: 355–401 | © 2025. ISCAYAHL Berlin 2025

Schemi di trattamento

Stadio IA con resezione chirurgica completa **(sec. prot. EuroNet-PHL-LP1):**
• **Watch and Wait (W&W)**
Stadio IA con resezione chirurgica incompleta e stadio IIA **(sec. prot. EuroNet-PHL-LP1):**
• **3 x CVP**
Stadio IIIA (con interessamento linfonodale sopra e sottodiaframmatico non bulky)
• **3 x (R) - CVP**
Stadi IB, IAE, IIB, IIAE, IIIAE, con o senza malattia “bulky”, e stadi IA o IIA con malattia “bulky”, stadi IIIB e IV:
• **Protocollo AIEOP PHL 2021 (EuroNet-PHL-C2 secondo livello appropriato, braccio standard (COPDAC-28)**
• **Protocollo AIEOP-LH2004, secondo gruppo appropriato**
• **4-6 cicli (R) CHOP**

Secondo le indicazioni dei gruppi europei e secondo i protocolli EuroNet-LP1 e AIEOP-LHPL-2019 i **pazienti in stadio precoce** e senza fattori di rischio

- sintomi B
- interessamento splenico
- malattia bulky

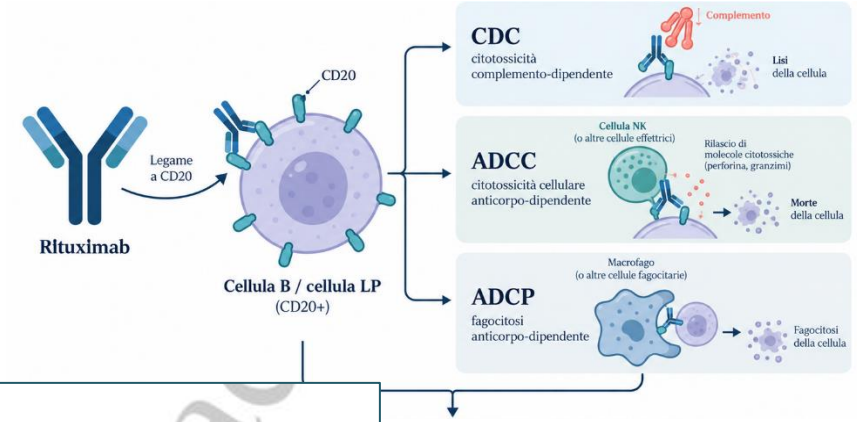
sono trattati con regimi a bassa intensità quale il **CVP**:
ciclofosfamide, vinblastina, prednisone

Ciclofosfamide 500 mg/m2 ev in 1 ora - Giorno 1
Vinblastina 6 mg/m2 e.v. (dose massima 9 mg) - Giorni +1 e + 8
Prednisone 40 mg/m2/die p.o. in 3 dosi - Giorni 1- 8

x 3 cicli
ogni 14 gg

Shankar A et al. Br J Haematol. 2022; 197: 679–690.
Dourthe ME et al. Bull Cancer. 2023 Apr 14:S0007-4551(23)00150-9. French. doi: 10.1016/j.bulcan.2023.03.006.
Shankar, A et al. Blood advances.2026;10(17),5865–5873. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2026019765
Muggeo P et al. Klin Padiatr 2025; 237: 355–401 S-08-04

MoAb anti CD20



Deplezione cellule CD20+

Indicazioni per rituximab in pazienti <18 aa

Bambini e adolescenti

Linfoma non-Hodgkin

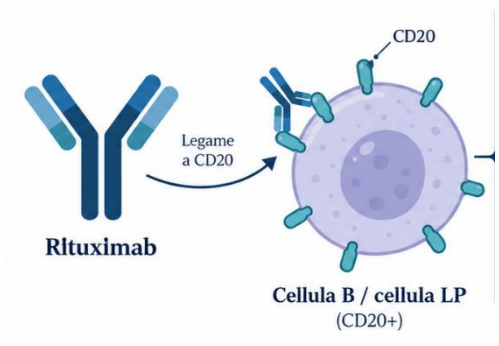
MabThera può essere usato per il trattamento di bambini e adolescenti di età uguale o superiore a 6 mesi affetti da linfoma non-Hodgkin, nello specifico linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) CD20 positivo, linfoma di Burkitt (BL)/leucemia di Burkitt (leucemia acuta a cellule B mature; BAL) o linfoma simil-Burkitt (BLL).

Parli con il medico, il farmacista o l'infermiere prima della somministrazione di questo medicinale se lei o suo figlio ha meno di 18 anni di età.

Granulomatosi con poliangite o poliangite microscopica

MabThera può essere utilizzato per il trattamento di bambini e adolescenti, di età pari o superiore a 2 anni, affetti da granulomatosi con poliangite (in precedenza chiamata malattia di Wegener) o poliangite microscopica. Al momento non sono disponibili molte informazioni riguardo all'uso di MabThera nei bambini e negli adolescenti con altre malattie.

Razionale biologico



MoAb anti-CD20

Cellula LP CD20+

CD20+ CD45+ BCL6+

CD15− CD30−

LHPLn: LH o LNH?

Alaggio R., et al. **The 5th edition** of the **World Health Organization Classification** of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022 Jun; 36(7):1720-1748

Campo, E., et al. The **International Consensus Classification** of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022;140(11):1229-1253

Dal razionale biologico anti-CD20 all'integrazione con strategie terapeutiche risk-adapted

01 **Dalla biologia alla terapia**

Le cellule LP mantengono caratteristiche B-cellulari e CD20 rappresenta il bersaglio terapeutico specifico.

02 **Uso clinico del RITUXIMAB nel LHPLn ADULTI**

L'esperienza nasce nell'**adulto** (studi fase 2).
Studi retrospettivi (R-CHOP/R-ABVD)

03 **Integrazione risk-adapted in pazienti pediatrici**

L'associazione R-CVP combina targeting anti-CD20 e chemioterapia a bassa intensità, con intento di ridurre tossicità acute e tardive.

Nel LHPLn pediatrico l'impiego resta off-label

Esperienze sul Rituximab nel LHPLn

pazienti pediatrici

- *Shankar et al. 2016* R+CT (CVP, CHOP, ABVD) 13 pz *PFS 100%*
- *Madney et al. 2024 16 pz (età 5-18 aa)* R-CHOP vs ABVD 3-y PFS/OS 100% vs 65%
- *Vu et al. 2024* R-CVP *12 pz (7-16 aa)* st IA-IIIA 2-y PFS/OS 100%

Shankar, A.G., et al.(2016). Relapsed or poorly responsive nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma in children and adolescents - a report from the United Kingdom's Children's Cancer and Leukaemia Study Group. *British journal of haematology*, *173*(3), 421–431. https://doi.org/10.1111/bjh.13979

Madney, Y., et al. Exploring the complexity, treatment challenges, and outcomes in pediatric nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: a perspective from a low-middle-income country. Frontiers in oncology, 2024; 14, 1432650. https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1432650

Vu TA, et al. R-CVP in Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma in Children. Blood (2024) 144 (Supplement 1): 6349. https://doi.org/10.1182/blood-2024-209703

pazienti adulti

- Trials fase II
Rituximab monoterapia *Advani et al. 39 pz* 5-y PFS 85.7%
- Studi retrospettivi:
Gotti et al. 2023: R-CHOP/R-ABVD 193 pz st II-IV
5-y PFS 89.6 vs 72.6
Fanale et al 2017: R-CHOP 27 pz st I-IV
5-y PFS 88.5%; 10-y PFS 59.3%

Ekstrand BC, et al. Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial. Blood 2003; 101(11):4285-9

Rehwald U et al. German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). Treatment of relapsed CD20+ Hodgkin lymphoma with the monoclonal antibody rituximab is effective and well tolerated: results of a phase 2 trial of the German Hodgkin Lymphoma Study Group. Blood 2003;101(2):420-4.

Schulz H, 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 Jan 1;111(1):109-11.

Eichenauer, DA 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*(16), 4363–4365. https://doi.org/10.1182/blood-2011-06-361055

Fanale, M.A. et al. Encouraging activity for R- CHOP in advanced stage nodular lymphocyte–predominant Hodgkin lymphoma. Blood 2017, 130: 472–477.

Advani RH, et al. Mature results of a phase II study of rituximab therapy for nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol 2014; 32, 912–918

Gotti M, et al. Role of Rituximab Addition to First-line Chemotherapy Regimens in Nodular Lymphocyte-predominant Hodgkin Lymphoma: A Study by Fondazione Italiana Linfomi. Hemasphere. 2023 Apr 4;7(4):e837.

Schemi di trattamento

Stadio IA con resezione chirurgica completa **(sec. prot. EuroNet-PHL-LP1):**
• **Watch and Wait (W&W)**
Stadio IA con resezione chirurgica incompleta e stadio IIA **(sec. prot. EuroNet-PHL-LP1):**
• **3 x CVP**
Stadio IIIA (con interessamento linfonodale sopra e sottodiaframmatico non bulky)
• **3 x (R) - CVP**
Stadi IB, IAE, IIB, IIAE, IIIAE, con o senza malattia "bulky", e stadi IA o IIA con malattia "bulky", stadi IIIB e IV:
• **Protocollo AIEOP PHL 2021 (EuroNet-PHL-C2 secondo livello appropriato, braccio standard (COPDAC-28)**
• **Protocollo AIEOP-LH2004, secondo gruppo appropriato**
• **4-6 cicli (R) CHOP**

«Il ***Rituximab***, così frequentemente associato agli schemi chemioterapici negli studi internazionali, *è off-label per il LH*. Pertanto può essere utilizzato solo sotto la diretta responsabilità del clinico che ha in cura il paziente E PREVIA SOTTOSCRIZIONE DI CONSENSO INFORMATO AD HOC..»

R-CVP

Rituximab 375 mg/m2 ev – Giorno 1
Ciclofosfamide 500 mg/m2 ev in 1 ora - Giorno 1
Vinblastina 6 mg/m2 e.v. (dose massima 9 mg) - Giorni +1 e + 8
Prednisone 40 mg/m2/die p.o. in 3 dosi - Giorni 1- 8

ogni 21 giorni
x 3 cicli stadio I-IIA
x 4-6 cicli stadio IIIA

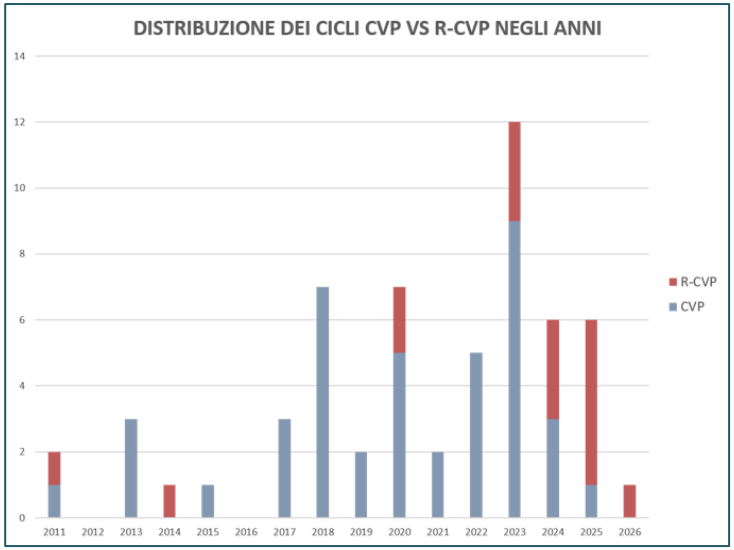
99 pazienti

marzo 2026

57/99 *(57.5%)*
CVP
± RITUXIMAB

41/57 *(71.9%)*
CVP

16/57 *(28.1%)*
R-CVP



Stadio IA
1 paziente:
3 cicli

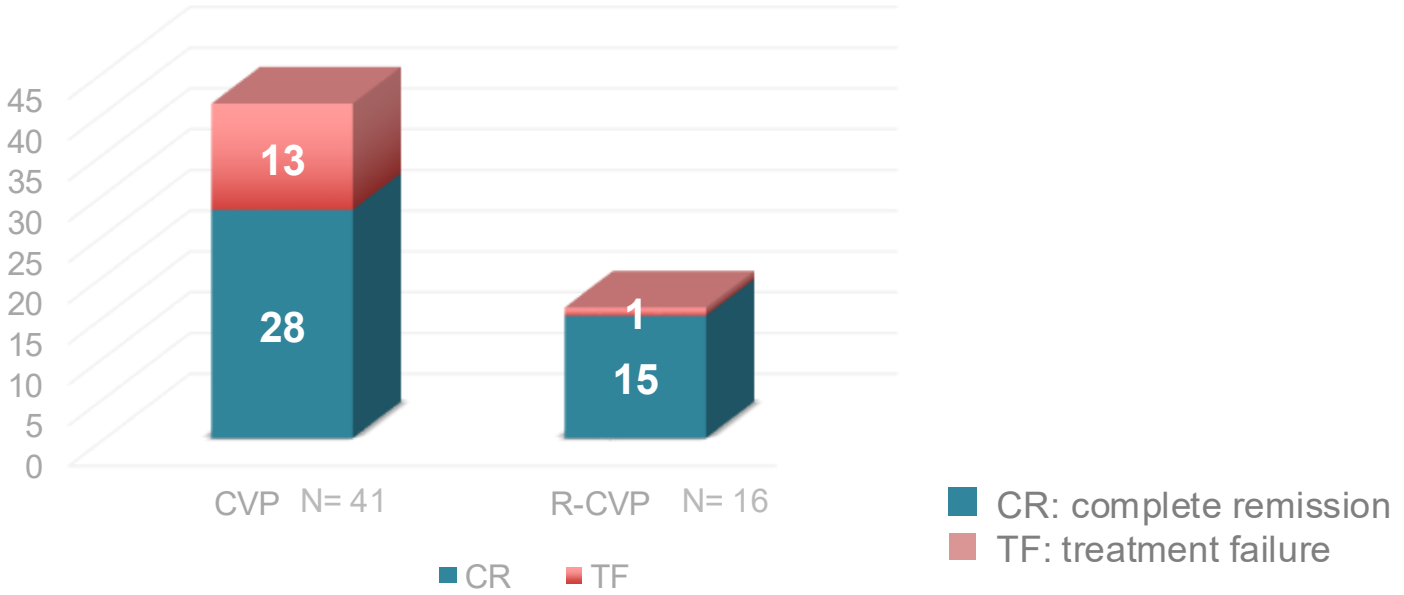
Stadio IIA
9 pazienti:
6 pazienti 3 cicli
3 pazienti 4 cicli

Stadio IIIA
6 pazienti:
3 pazienti 6 cicli
3 pazienti 3 cicli

Caratteristiche cliniche dei 57 pazienti.

Caratteristiche cliniche	CVP N=41(%)	R-CVP N=16(%)	TOTALE N= 57(%)
Sesso (Maschi)	34 (82.9)	14 (87.5)	48 (84.2)
Età media alla diagnosi, anni	11.6 (2.9-17.7)	13.3 (4.4-17.4)	12.7 (2.9-17.7)
Stage			
I	6 (14.6)	1 (6.2)	7 (12.3)
II	34 (82.9)	9 (56.3)	43 (75.4)
III	1 (2.4)	6 (37.5)	7 (12.3)
Malattia Bulky	0	0	0
Milza	0	0	0
Sintomi B	0	0	0
Treatment failure:	13 (31.7)	1 (6.2)	14 (24.6)
-Progressione di malattia	1	1	
-Persistenza di malattia	2	0	
-Recidiva	10	0	
Follow up, anni (range)	4.4 (0.2-12.4)	3 (0.2-11.7)	4 (0.2-12.4)

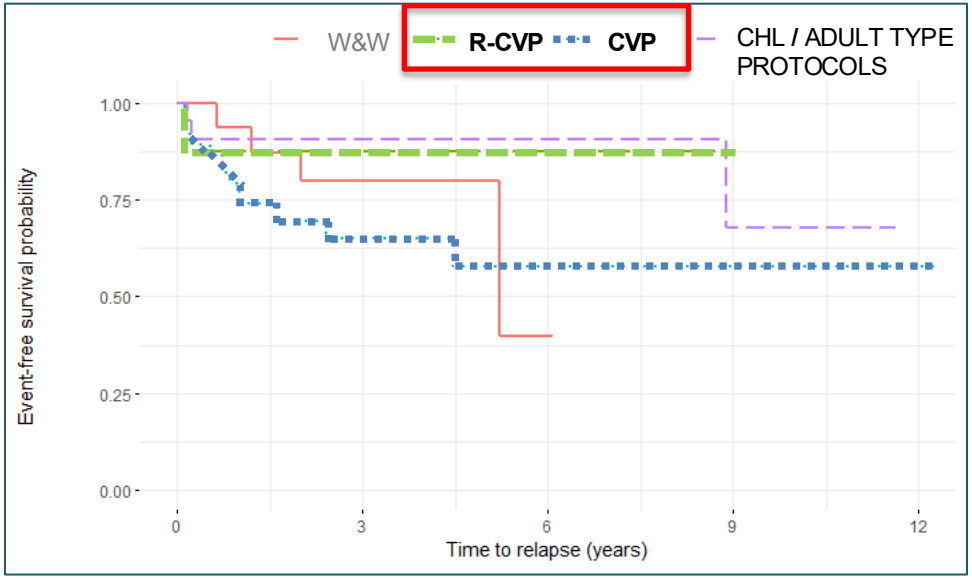
Non segnalate tossicità da rituximab



Treatment failure: CVP 31.7% vs R-CVP 6.2%

p=0.08 Fisher exact test

RISULTATI



EFS
per differenti approcci terapeutici

Rimborsabilità del rituximab

- in pazienti adulti è prevista la rimborsabilità secondo legge 648/96
- in pazienti pediatrici l'uso è off-label, non è prevista la rimborsabilità ed il costo è a carico dell'azienda ospedaliera

COSTI
costo per fiala (da 500 mg) negoziato per la regione Puglia 67 euro + IVA: 75 euro circa
(Costo per un ciclo per un pz con SC 1.5: 450 € circa)

Richiesta ad AIFA la rimborsabilità sec L. 648/96 anche per i pazienti pediatrici
Rimborsabilità non accordata per mancanza di studi di fase 2 in ambito pediatrico

conclusioni

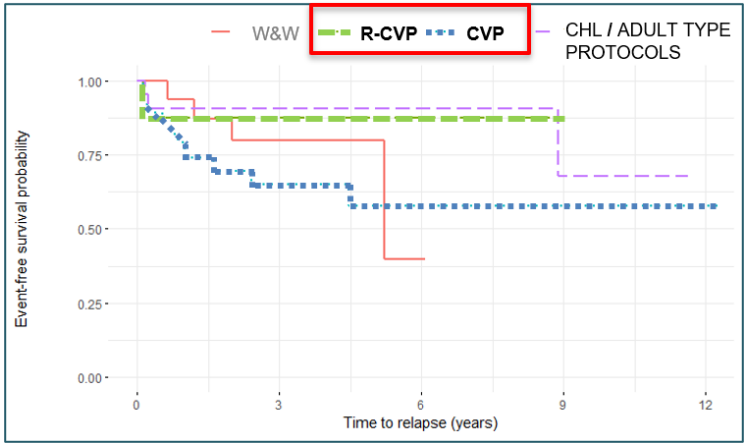
L'aggiunta del rituximab al ciclo CVP migliora la probabilità di risposta alla terapia nel LHPLn:

- determina una lieve intensificazione del trattamento
- è terapia target
- porta ad allungamento della durata della terapia (cicli q21 anzichè q14)

L'utilizzo di R-CVP anche negli stadi III senza fattori di rischio può consentire di ottenere una buona risposta clinica evitando l'utilizzo di antracicline.

Il ciclo R-CVP appare ben tollerato e sembra offrire un vantaggio significativo

Il risultato necessita di conferma su casistiche più ampie e con FUP più lungo

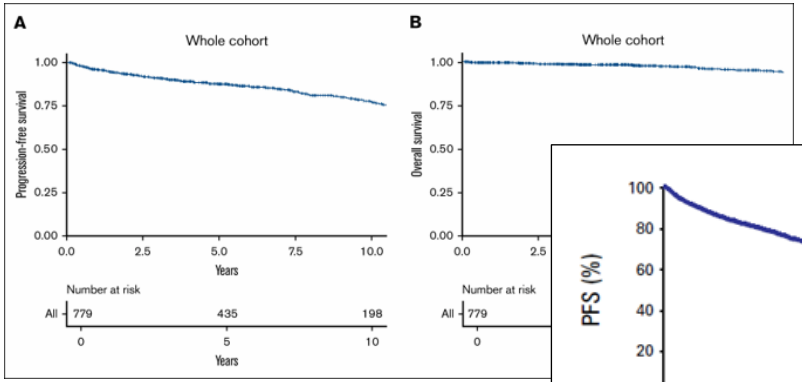


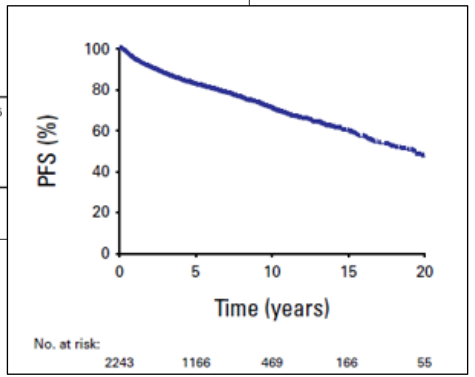
Con rituximab esiste un plateau per PFS nel LHPLn?

esiste un plateau per PFS nel LHPLn?

GLOW
The Global nLPHL One Working Group

4th GLOW Summit
October 2, 2026
Gürzenich Köln, Cologne, Germany
Zoom: https://urmc.zoom.us/j/92182619909





Flerlage J, Blood Adv, 2026
Binkley M, JCO 2024



GRAZIE

a tutti i colleghi dei centri AIEOP che hanno collaborato al dott. Mascarin e GdL AIEOP LH

alla dott.ssa Mariateresa Loiotine (data manager)
alla dott.ssa Roberta Martino