

Concept Richtlijn Hodgkin lymfoom

HOVON 2018

Richtlijn voor de diagnostiek, behandeling en follow-up van het Hodgkin lymfoom

Initiatiefnemer: Lymfoomwerkgroep HOVON

Autorisatie: Nederlandse Vereniging voor Hematologie, Nederlandse vereniging van radiotherapie

Autorisatiedatum: [volgt]

Samenstelling richtlijnwerkgroep:

- Dr. G.W. van Imhoff, internist-hematoloog (voorzitter), UMCG
- Drs. W.J. Plattel, internist-hematoloog (secretaris), UMCG
- Dr. D.J. van Spronsen, internist-hematoloog, Radboud Universitair Medisch Centrum
- Dr. M. van Gelder, internist-hematoloog, MUMC
- Dr. J.M. Zijlstra, internist-hematoloog, Amsterdam UMC
- Dr. S.H. Tonino, internist-hematoloog, Amsterdam UMC
- Dr. W.A.F. Marijt, internist-hematoloog, LUMC
- Dr. R. v/der Maazen, radiotherapeut (tevens NVRO), Radboud Universitair Medisch Centrum
- Dr. B.M.P. Aleman, radiotherapeut (tevens NVRO), AVL en Amsterdam UMC
- Drs. M. Beijert, radiotherapeut (tevens NVRO), UMCG
- Dr. A. Diepstra, patholoog (tevens NVvP), UMCG
- Drs. A. Arens, nucleair geneeskundige (tevens NvNG), Radboud Universitair Medisch Centrum

Er is meegelezen door vertegenwoordiging van de patiëntenvereniging Hematon (Dhr. J. de Jong).

Colofon

RICHTLIJN HODGKIN LYMFOOM

©2018

Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON)

Postbus 7057

1007 MB Amsterdam

www.hovon.nl

w.j.plattel@umcg.nl

Inhoud

Inhoud	2
Algemeen	4
Aanleiding	4
Doel en doelgroep	4
Kwaliteitsindicatoren Hodgkin lymfoom 2018	5
Overzicht uitgangsvragen	5
Samenvatting aanbevelingen	6
Hier “Inleiding” of een andere titel voor het algemene stukje. Bv.: Hodgkin lymfoom inleiding ... Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.	
Diagnostiek	7
<i>Anamnese en lichamelijk onderzoek</i>	8
<i>Histologie</i>	8
<i>Laboratoriumonderzoek</i>	13
<i>Funcieonderzoek</i>	13
<i>Beeldvorming</i>	14
Beeldvorming bij diagnose	14
Beeldvorming bij responsevaluatie	14
Stadierung en risicoclassificatie	18
<i>Beperkte stadia</i>	18
<i>Gevorderde stadia</i>	22
Fertiliteitspreservatie	24
Behandeling eerste lijn Hodgkin lymfoom <60jaar	26
<i>Beperkt stadium</i>	26
Algemeen.....	26
Overzicht behandeladvies	27
Uitgangsvraag interim-PET (MODULE)	27
Op voorhand weglaten van radiotherapie tot hier dinsdag 9/1/2018	32
Beperkt stadium infradiafragmaal.....	32
<i>Gevorderd stadium</i>	34
Algemeen.....	34
Overzicht behandeladvies	35
<i>Dient behandeling gestart te worden met escBEACOPP of ABVD (module)</i>	36
Dient behandeling gestuurd te worden op een interim FDG-PET (module)	36
<i>Behandeling patiënten >60 jaar</i>	46
<i>Behandeling refractair of recidief Hodgkin lymfoom</i>	53
Inleiding	53
Diagnostiek	54
Prognose	54
Keuze tweedelijns behandeling	55
Respons op tweedelijns chemotherapie	56
Consolidatie na autologe stamceltransplantatie	56
Recidief na autologe stamceltransplantatie	57
Allogene stamceltransplantatie.....	57

Follow-up	62
Appendices	63
<i>Appendix A – Chemotherapieschema</i>	64
ABVD chemotherapieschema	64
Escalated BEACOPP	64
CHOP	65
<i>Appendix B – Radiotherapeutische technieken</i>	63

1 Algemeen

2 Aanleiding

3 Hodgkin lymfoom (HL) komt vooral voor bij jonge patiënten. De kans op curatie na adequate
4 behandeling is groot. De behandeling heeft als doel maximale curatie kansen met minimalisatie van
5 (late) toxiciteit. De fluorodeoxyglucose-positron-emissie-tomografie-scan (FDG-PET) heeft daarbij
6 een belangrijke rol. De komst van de FDG-PET scan heeft het mogelijk gemaakt dat al in een vroeg
7 stadium tijdens de behandeling (interim FDG-PET) onderscheid gemaakt kan worden tussen
8 responsieve en minder responsieve patiënten. Derhalve is het niet alleen bij de stadiering en
9 vaststellen van de remissie status na behandeling, maar ook bij evaluatie van de respons tijdens het
10 behandeltraject en aanpassing van de therapie hierop van belang dat er nauwe onderlinge
11 afstemming in het multidisciplinair overleg (MDO) nodig is van haematoloog, radiotherapeut,
12 nucleair geneeskundige, radioloog en patholoog. Een breed gedragen richtlijn is hiervoor
13 noodzakelijk.

14 De lymfoomwerkgroep heeft met dat doel een 'evidence-based' richtlijn ontwikkeld voor het beleid
15 bij diagnostiek, behandeling en responseevaluatie van het HL. Voor de lange termijn follow-up, gericht
16 op screening en vroegtijdige onderkenning van late toxiciteit -en waar mogelijk behandeling daarvan-
17 , wordt verwezen naar de recent gepubliceerde richtlijnen ontwikkeld door hetlandelijke BETER –
18 consortium.

19 (<https://richtlijndatabase.nl/?query=hodgkin&specialism=&sort=1;www.beternahodgkin.nl>)

20 Doel en doelgroep

21 **Doel**

22 Deze richtlijn is een document met aanbevelingen en instructies ter ondersteuning van de dagelijkse
23 praktijk van diagnostiek, behandeling, response evaluatie en follow-up tot 5 jaar van het HL bij
24 volwassenen. De richtlijn tracht daarmee een grotere uniformiteit van behandeling en daarmee een
25 betere kwaliteit van zorg en behandeling van deze patiënten in Nederland te bewerkstelligen. Het
26 biedt handvatten voor het multidisciplinair overleg (MDO) in lokale en regionale tumorwerkgroepen.
27 Voorafgaande aan de ontwikkeling van de richtlijn zijn uitgangsvragen geformuleerd voortgekomen
28 uit een knelpuntinventarisatie gehouden onder professionals. Het betreft een beperkt aantal
29 problemen in de dagelijkse praktijk rond diagnostiek en behandeling van patiënten met een HL. De
30 uitgangsvragen vormen de basis voor de verschillende modules van deze richtlijn. Deze richtlijn is
31 zoveel mogelijk gebaseerd op wetenschappelijke onderzoek of consensus. Het niveau van
32 bewijsvoering staat vermeld in de tekst.

33 Als er in de richtlijn wordt gesproken over de patiënt, wordt ook de patiënte bedoeld. De richtlijn
34 geeft aanbevelingen over-, of kan worden gebruikt bij het geven van voorlichting aan patiënten. De
35 richtlijn kan ook worden gebruikt voor het maken van patiënten-informatiemateriaal.

36 **Doelgroep**

37 Deze richtlijn is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling en
38 begeleiding van patiënten met een HL, zoals internist-hematologen, internist-oncologen,

39 radiotherapeuten, nucleair-geneeskundigen, radiologen, (hemato-) pathologen
40 en algemeen internisten, chirurgen, verpleegkundigen, IKNL-consulenten etc.
41

42 **Kwaliteitsindicatoren Hodgkin lymfoom 2018**

43 Nieuw voorstel kwaliteitsindicatoren:

- 44 1) De eerste lijns=behandeling van het Hodgkin lymfoom bij patiënten <60 jaar wordt
45 geëvalueerd middels en gestuurd op een interim FDG-PET scan
- 46 2) Adequate consultatie over- en zo mogelijk maatregelen ter preservatie van fertiliteit hebben
47 plaatsgevonden alvorens de behandeling is gestart.
- 48 3) De diagnostiek, stadiering (beeldvorming) en het therapie plan zijn besproken en vastgesteld
49 in een formeel MDO waarin minimaal aanwezig tijdens de bespreking:
50 Hematoloog/Oncoloog; Radiotherapeut, Nucleair geneeskundige, Radioloog, Hemato-
51 patholoog
52

53 **Overzicht uitgangsvragen**

54 Voorafgaande aan de ontwikkeling van de richtlijn zijn uitgangsvragen geformuleerd. Deze vragen
55 volgen uit een knelpuntinventarisatie gehouden in het veld bij professionals en patiënten
56 (vertegenwoordigers). De meest relevante knelpunten worden uitgewerkt tot uitgangsvragen. Dit
57 betreft een beperkt aantal problemen in de dagelijkse praktijk rond het diagnostisch, therapeutisch
58 en follow-up beleid van patiënten met het HL. De uitgangsvragen vormen de basis voor de
59 verschillende modules van deze richtlijn. De richtlijn beoogt derhalve niet een volledig leerboek te
60 zijn.

VOLGT IN ONLINE VERSIE	
------------------------	--

61

62

63 **Samenvatting aanbevelingen**

64 [Volgt in ONLINE VERSIE.]

65

66

Diagnostiek

De initiële diagnostiek bij het HL bestaat uit (1) anamnese en lichamelijk onderzoek met speciale aandacht voor orgaanfunctie met het oog op eventuele toxiciteit van de behandeling, (2) pathologisch onderzoek dat nodig is om de diagnose te stellen, (3) aanvullend onderzoek ter stadiering en risicoclassificatie en beoordeling orgaanfunctie. Het pathologisch onderzoek wordt geclassificeerd volgens de WHO classificatie (Swerdlow 2008, 2016), de stadiering volgens de Ann Arbor en Lugano classificatie (Cheson 2014).

De werkgroep is van mening dat er een essentiële rol bestaat voor het multidisciplinaire overleg (MDO). De werkgroep beveelt aan om de initiële diagnostiek inclusief de beeldvorming te bespreken, en het therapie plan te formuleren in een MDO, waarbij minimaal aanwezig tijdens de bespreking: Hematoloog/Oncoloog; Radiotherapeut, Nucleair geneeskundige, Radioloog, Hemato-patholoog. Wanneer sprake is van een beperkt stadium en een in-opzet curatieve combinatie van chemo- en radiotherapie (CMT) is overwogen, is patiënt gezien door de radiotherapeut ter beoordeling van de radiotherapeutische mogelijkheden en het vastleggen van de initieel aangedane lokalisaties in radiotherapie positie (d.m.v. een voorbereidings CT-scan) alvorens is gestart met de initiële chemotherapie. De uitkomst van de interim FDG-PET-scan en het daaruit volgende therapieplan is opnieuw besproken in een MDO waarin minimaal aanwezig tijdens de bespreking: Hematoloog/Oncoloog; Radiotherapeut (indien van toepassing), Nucleair geneeskundige/Radioloog.

Tabel 1 Samenvatting van de aanbevolen diagnostiek nadat de histologische diagnose is gesteld.

Anamnese	B-symptomen, performance status
Lichamelijk onderzoek	Algemeen lichamelijk onderzoek met speciale aandacht voor hart- en longfunctie, lymfeklieren, lever en milt
Laboratorium	Hematologie en chemie: Volledig bloedbeeld, inclusief leukocyten differentiatie, BSE, nier-, leverfunctie, glucose, albumine, LDH Serologie: Hepatitis B, C, HIV Op indicatie: zwangerschapstest
Functieonderzoek	ECG Longfunctieonderzoek met diffusiecapaciteit (bleomycine) Op indicatie: echocardiogram (anthracyclines)
Beeldvorming	Bij diagnose: <ul style="list-style-type: none"> - FDG-PET met diagnostische CT-scan (bij voorkeur in radiotherapie positie) - Optioneel: X-thorax (voor EORTC-classificatie indien onvoldoende duidelijk bij FDG-PET/CT) Interim beeldvorming (na 2 kuren): <ul style="list-style-type: none"> - FDG-PET met low-dose CT-scan Einde behandeling beperkt stadium: <ul style="list-style-type: none"> - FDG-PET met low-dose CT scan indien interim FDG-PET positief of onduidelijk - Optioneel: FDG-PET met low dose CT scan indien interim FDG-PET negatief

Einde behandeling gevorderd stadium: - FDG-PET met low-dose CT scan
--

88 B-symptomen: koorst, nachtzweeten en gewichtsverlies >10% van het lichaamsgewicht in de
89 voorgaande 6 maanden

90

91 Referenties

- 92 • Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging,
93 and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification.
94 J Clin Oncol 2014;32:3059–3068.
- 95 • Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles
96 GA, Zelenetz AD, Jaffe ES. The 2016 revision of the World Health Organization classification
97 of lymphoid neoplasms. Blood. 2016 May 19;127(20):2375-90.
- 98 • Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, Schwartz
99 LH, Zucca E, Fisher RI, Trotman J, Hoekstra OS, Hicks RJ, O'Doherty MJ, Hustinx R, Biggi A,
100 Cheson BD. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus
101 of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. J Clin
102 Oncol. 2014 Sep 20;32(27):3048-58.

103

104 Primaire diagnose: Histologie (module)

105 *Uitgangsvraag:*

106 Is voor het stellen van de diagnose HL een histologisch biopt noodzakelijk?

107 *Aanbeveling(en):*

- 108 • Voor het stellen van de diagnose HL is een histologisch biopt noodzakelijk; bij voorkeur
109 excisie van een volledige lymfklier of extranodale afwijking, óf een ruim incisiebiopt van een
110 lymfklier of extranodale lokalisatie.
- 111 • Wanneer lymfklieren of extranodale afwijkingen niet bereikbaar zijn voor excisie- of
112 incisiebiopten, worden meerdere echo- of CT-geleide dikke-naald-biopten, laparoscopische
113 of endoscopische biopten geadviseerd.
- 114 • Bij twijfel, of discrepantie tussen kliniek en histologische diagnose, verdient het de
115 aanbeveling om een nieuw biopt te nemen of een lymfklier/ extranodale afwijking te
116 extirperen, eventueel op geleide van een FDG-PET-scan (meest FDG-avide laesies
117 benaderen).

118 Onderbouwing

119 *Inleiding:*

120 Hoewel lymfoomcellen kunnen worden aangetoond in cytologische puncties, en bepaalde
121 eigenschappen m.b.v. flowcytometrie bevestigd kunnen worden, is histologie van essentieel belang
122 voor het stellen van een complete classificerende diagnose. Vanwege logistieke redenen en kans op

123 per- en postoperatieve complicaties, is er vaak terughoudendheid bij en rijst vaak de vraag of alleen
124 een punctie of naaldbiopt niet volstaat.

125 **Conclusie(s):**

SORT	Conclusie
C	Voor het stellen van de diagnose HL is een histologisch biopt noodzakelijk (<i>expert opinion/consensus</i>)
C	Dikke naald biopten zijn het alternatief als lymfklierextirpatie of incisiebiopten niet mogelijk zijn (<i>expert opinion/consensus</i>)

126

127 **SORT Grading:**

128 A = Consistent, good-quality patient-oriented evidence *

129 B = Inconsistent or limited-quality patient-oriented evidence *

130 C = Consensus, disease-oriented evidence *, usual practice, expert opinion, or case series for studies
131 of diagnosis, treatment, prevention, or screening

132 * Patient-oriented evidence measures outcomes that matter to patients: morbidity, mortality,
133 symptom improvement, cost reduction, and quality of life. Disease-oriented evidence measures
134 immediate, physiologic, or surrogate end points that may or may not reflect improvements in patient
135 outcomes (e.g. blood pressure, blood chemistry, physiologic function, pathologic findings).

136 **Samenvatting literatuur:**

137 **Resultaten**

138 Recente richtlijnen van de 'European Society of Medical Oncology' (ESMO) (*Eichenauer et al, Ann
139 Oncol, 2014*) en de 'National Comprehensive Cancer Network' (NCCN) (*Hoppe et al, J Natl Compr
140 Canc Netw. 2017*) en ook de WHO-classificatie (*Swerdlow et al., IARC 2017*) onderschrijven het
141 belang van een histologisch biopt voor de diagnose HL. Retrospectieve analyses hebben getoond dat
142 cytologische puncties (maar ook naaldbiopten) bij een derde tot drie kwart van de patiënten gevolgd
143 moeten worden door een excisiebiopt om een lymfoom te kunnen diagnosticeren en
144 classificeren (*Hehn et al., J Clin Oncol 2004; Frederiksen et al., Arch Pathol Lab Med 2015*). Indien
145 differentiaal diagnostisch ook een sterke verdenking bestaat op een carcinoom, kan een cytologische
146 punctie gebruikt worden om richting te geven aan verdere diagnostiek (*Saika et al., Diagn Cytopathol
147 2002; Florentine et al., Cancer 2006*).

148 **Referenties**

- 149 • Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, Engert A, Ladetto
150 M; ESMO Guidelines Committee. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for
151 diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018 May 23.
- 152 • Florentine BD, Staymates B, Rabadi M et al. The reality of fine-needle aspiration biopsy as the
153 initial diagnostic procedure for palpable masses: a 4-year experience of 730 patients from a
154 community hospital-based outpatient aspiration biopsy clinic. *Cancer* 2006; 107: 406-416.
- 155 • Frederiksen JK, Sharma M, Casulo C et al. Systematic review of the effectiveness of fine-
156 needle aspiration and/or core needle biopsy for subclassifying lymphoma. *Arch Pathol Lab
157 Med* 2015; 139: 245-251.

- 158 • Hehn ST, Grogan TM, Miller TP. Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in
159 lymphoma. J Clin Oncol 2004; 22: 3046-3052.
- 160 • Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ et al. Hodgkin Lymphoma Version 1.2017, NCCN Clinical Practice
161 Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2017; 15: 608-638.
- 162 • McNamara C, Davies J, Dyer M et al. Guidelines on the investigation and management of
163 folliculair lymphoma. Br J Haematol 2011; 156: 446-467.
- 164 • Saika UN, Dey P, Saika B et al. Fine-needle aspiration biopsy in diagnosis of follicular
165 lymphoma: cytomorphologic and immunohistochemical analysis. Diagn Cytopathol 2002;
166 26: 251-256.
- 167 • Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J. WHO Classification of
168 Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Revised 4th edn. Geneva. World Health
169 Organisation, IARC Press, Lyon 2017.

170

171 *Bewijskracht van de literatuur*

172 Level 3; consistent

173 **Zoeken en selecteren:**

174 Er werd voor deze uitgangsvraag, vanwege het ontbreken van vergelijkende studies, geen
175 systematische review verricht. Er werd gebruik gemaakt van de recente evidence-based richtlijnen
176 van de ESMO en de NCCN en de richtlijnen zoals die zijn opgenomen in de WHO-classificatie.

177 *Evidence:*

178 Geen evidence tabellen omdat er geen systematisch literatuuronderzoek werd gedaan.

179 **Overwegingen:**

180 De diagnostiek en classificatie van maligne lymfomen, waaronder HL, vereisen een ruim histologisch
181 biopt. Cytologische puncties zijn in nagenoeg alle gevallen onvoldoende om een definitieve diagnose
182 te kunnen stellen, door afwezigheid van weefselarchitectuur, te lage representativiteit en te weinig
183 mogelijkheden voor aanvullende immuuncytochemische analyses. Een initieel naaldbiopt is vaak
184 onvoldoende representatief, waardoor een aanvullend excisiebiopt noodzakelijk is en er onnodige
185 vertraging in de diagnostiek kan optreden.

186

187 De werkgroep is, conform de aanbevelingen in internationale richtlijnen, van mening dat aangezien
188 dikke naaldbiopen dikwijls tot onnodige vertraging in het diagnostisch proces (en tot extra ingrepen)
189 leiden, de stap van het naaldbiopt moet worden overgeslagen en in alle gevallen te streven naar een
190 lymfklierexcisie of ruim incisiebiopt. Een initieel naaldbiopt of cytologische punctie is aangewezen
191 wanneer differentiaal diagnostisch hoge verdenking bestaat op een niet-hematologische maligniteit
192 (metastase carcinoom, melanoom) en een excisiebiopt een eventueel curatief chirurgisch ingrijpen
193 zou kunnen compromitteren.

194 **Morfologie en immuunhistochemie**

195 De diagnose HL wordt gesteld volgens de criteria van de WHO-classificatie op basis van klinische
196 kenmerken, architectuur, cel morfologie en immunofenotype (*Swerdlow et al., IARC 2017*).
197 Hoewel het histologische beeld van HL in de meeste gevallen karakteristiek is, moet er rekening
198 gehouden worden met een aantal belangrijke differentiaal diagnostische entiteiten. Het is van het
199 grootste belang om onderscheid gemaakt te maken tussen het klassieke HL en het nodular lymfocyte
200 predominant Hodgkin lymfoom (NLPHL) en het non-HL. Voor klassiek HL moeten tenminste de
201 volgende immuunhistochemische markers verricht worden: CD30, CD15, PAX-5, CD20 en CD79a.
202 Hiermee is onderscheid met het NLPHL en vergelijkbare maar over het algemeen meer zeldzame
203 NHL varianten zoals met het T-cel rijk grootcellig B-cel lymfoom en het grootcellig anaplastisch T-cel
204 lymfoom. Afhankelijk van differentiaal diagnostische overwegingen kan aanvullende
205 immuunhistochemie, in-situ hybridisatie voor EBER (Epstein Barr virus) en soms moleculaire T-cel-
206 clonaliteitsanalyse noodzakelijk zijn. Dit geldt ook voor bepaalde klinische situaties, zoals de post-
207 transplantatie-setting, primaire immuundeficienties en gebruik van immuunsuppressieve medicatie
208 (o.a. Methotrexaat, (MTX)).
209 Bij het klassieke HL wordt onderscheid gemaakt tussen vier histologische subtypes gemengd-cellig,
210 lymfocyten-rijk en lymfocyten-arm en meer specifiek voor het nodulair scleroserende subtype.

211 **Referenties**

- 212 • Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J. WHO Classification of
213 Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Revised 4th edn. Geneva. World Health
214 Organisation, IARC Press, Lyon 2017.

215
216

217 **Uitgangsvraag Beenmergbiopsie (MODULE)**

218 ***Uitgangsvraag***

219 Dient bij het stadiëringsonderzoek routinematig een beenmergbiopsie plaats te vinden?

220 ***Aanbevelingen***

- 221 • Met het gebruik van de FDG-PET scan ter stadiering is er geen indicatie meer voor
222 beenmergonderzoek ter stadiering van het Hodgkin lymfoom
- 223 •

224 ***Onderbouwing***

225 ***Inleiding***

226 Beenmerginfiltratie wordt bij ca. 5% van de patiënten met een Hodgkin lymfoom. Beenmerginfiltratie
227 is sterk geassocieerd met gevorderd stadium ziekte activiteit, terwijl ruim minder dan 1% van de
228 patiënten met een beperkt stadium meetbare ziekteactiviteit in het beenmerg heeft. Met de
229 introductie van de FDG-PET/CT scan is de waarde van het beenmergbiopsie verder afgenomen.
230 Observationale studies lieten zien dat beenmergbiopsie in de ruime meerderheid van de patiënten
231 geen invloed heeft in de therapiekeuze.

232 ***Conclusies***

SORT Grade	Conclusie
------------	-----------

A	Er is geen indicatie meer voor routinematig beenmergonderzoek ter stadiering in het Hodgkin lymfoom
---	---

233 **SORT Grading:**

234 A = Consistent, good-quality patient-oriented evidence *

235 B = Inconsistent or limited-quality patient-oriented evidence *

236 C = Consensus, disease-oriented evidence *, usual practice, expert opinion, or case series for studies
237 of diagnosis, treatment, prevention, or screening

238 **Samenvatting literatuur**

239 Voor de introductie van de FDG-PET scan lieten verschillende studies al zien dat de waarde van een
240 beenmergbiopsie beperkt was bij patiënten met een normaal bloedbeeld en normale bezinking
241 (Howell et al, Br J Hematol 2002; Vassilakopoulos et al. Blood 2005). In een recentere grote
242 retrospectieve studie onder 454 patiënten met HL werd routinematig stadiëringsonderzoek verricht
243 met FDG-PET/CT scan en unilaterale beenmergbiopsie (El-Galaly TC et al. JCO 2012). Met FDG-PET/CT
244 werd focale beenmergopname in 18% van de patiënten gezien, terwijl 6% een positief
245 beenmergbiopsie had. Sensitiviteit van de FDG-PET/CT om beenmerginfiltratie vast te stellen lijkt op
246 basis van deze studie hoger. Geen enkele patiënt met een positief beenmergbiopsie had beperkt
247 stadium ziekte. Beenmergbiopsie zorgde voor upstaging in 5 patiënten met stadium III ziekte.
248 Beenmergbiopsie had derhalve geen invloed op therapiekeuze in dit cohort. Een systematische
249 review en meta-analyse uit 2014 analyseerde 9 studies met in totaal 955 patiënten (Adams et al. Ann
250 Oncol 2014). Zowel sensitiviteit als specificiteit van de FDG-PET scan om beenmerginfiltratie vast te
251 stellen was 87-100%. Aangezien een beenmergbiopsie niet zorgde voor relevante upstaging was ook
252 de conclusie van de meta-analyse dat een FDG-PET/CT het beenmergbiopsie kan vervangen. Studies
253 gepubliceerd na deze review toonden vergelijkbare bevindingen.

254

255 **Zoeken en selecteren**

256 Er werd geen systematisch zoekvraag opgesteld maar gebruik gemaakt van een systematische review
257 en meta-analyse uit 2014. Studies na deze publicatie werden in de literatuurstudie tevens
258 meegenomen.

259

260 **Overwegingen**

261 Gezien de hogere sensitiviteit van een FDG-PET/CT scan en de beperkte klinische relevantie van een
262 beenmergbiopsie is er geen plaats meer voor een beenmergbiopsie ter stadiering van het HL. Focale
263 opname in het beenmerg of de FDG-PET scan dient beschouwd te worden als beenmerglokalisatie.
264 Diffuse opname in het beenmerg, met name bij patiënten met B-symptomen en/of anemie wordt
265 *niet* beschouwd als positief.

266

267 **Referenties**

- 268 • Adams HJ, Kwee TC, de Keizer B, Fijnheer R, de Klerk JM, Littooi AS, Nievelstein RA.
269 Systematic review and meta-analysis on the diagnostic performance of FDG-PET/CT in

270 detecting bone marrow involvement in newly diagnosed Hodgkin lymphoma: is bone marrow
271 biopsy still necessary? Ann Oncol. 2014 May;25(5):921-7.

- 272 • El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ et al. Routine bone marrow biopsy has little or no
273 therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged
274 treatment-naive patients with Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol. 2012;30(36):4508.
- 275 • Howell SJ, Grey M, Chang J, Morgenstern GR, Cowan RA, Deakin DP, Radford JA. The value of
276 bone marrow examination in the staging of Hodgkin's lymphoma: a review of 955 cases seen
277 in a regional cancer centre. Br J Haematol. 2002;119(2):408
- 278 • Vassilakopoulos TP, Angelopoulou MK, Constantinou N et al. Development and validation of
279 a clinical prediction rule for bone marrow involvement in patients with Hodgkin lymphoma.
280 Blood. 2005;105(5):1875

281

282 Anamnese en lichamelijk onderzoek

283 In de anamnese dient speciale aandacht besteed te worden aan het bestaan van B-symptomen
284 (onverklaarde koorts, gewichtsverlies (>10% binnen 6 maanden) en profuus nachtzweeten). Deze
285 factoren zijn voor de stadiering en beleidsbepaling bij het beperkt stadium HL van belang. Ook dient
286 aandacht besteed te worden aan de aanwezigheid van HIV en/of hepatitis en het eventuele gebruik
287 van immunosuppressiva (MTX). Dit dient ook bij de patholoog bekend te zijn ten behoeve van de
288 beoordeling het biopt en bij de nucleair geneeskundige/radioloog ten behoeve van beoordeling van
289 de beelden. Daarnaast is het van belang de performance status vast te stellen en de comorbiditeit in
290 kaart te brengen met het oog op voorgenomen chemotherapeutische behandeling. Hierbij zijn met
291 name cardiale (anthracyclines) en pulmonale comorbiditeit (bleomycine) van belang. Speciale
292 aandacht voor fertiliteit en kindwens is van belang met het oog op eventuele maatregelen ter
293 preservatie van fertiliteit (zie verder hoofdstuk fertiliteit).

294 Het lichamelijk onderzoek is gericht op het vaststellen van de grootte en lokalisatie van de
295 lymfeklieren, aanwezigheid van hepato-splenomegalie en eventuele extranodale lokalisaties (zie
296 Tabel 1).

297

298 Laboratoriumonderzoek

299

300 Laboratoriumonderzoek dient te bestaan uit een volledig bloedbeeld, bezinking, glucose, nier-,
301 leverfunctie, albumine, LDH. Serologisch onderzoek naar Hepatitis B, C en HIV. Op indicatie dient een
302 zwangerschapstest verricht te worden.

303

304 Functieonderzoek

305 Bij toepassing van bleomycine bevattende chemotherapie dient voor start van behandeling
306 longfunctieonderzoek met diffusiecapaciteit gemeten te worden. Dit kan als uitgangssituatie gezien
307 worden om eventuele bleomycine toxiciteit in kaart te brengen of vroegtijdig vast te stellen.
308 Daarnaast wordt een electrocardiogram (ECG) verricht. Op indicatie vindt een bepaling van de
309 ejectiefractione middels daarvoor lokaal gebruikelijke methode met echocardiografie of MUGA-scan.

310

311 **Beeldvorming**

312

313 Bij de initiële evaluatie, stadiering en respons evaluatie van HL is beeldvorming met FDG-PET/CT van
314 cruciaal belang. De aanbevelingen voor stadiering en response evaluatie bij maligne lymfomen,
315 vastgelegd door een internationale werkgroep in de zogenaamde “Lugano Classificatie” zijn daarbij
316 leidend. (Cheson et al. *J Clin Oncol.* 2014, Barrington et al. *J Clin Oncol* 2014). In tabel 2 en tekst
317 wordt onderscheid gemaakt tussen FDG-PET (met lage dosis CT scan) en FDG-PET/CT (met
318 diagnostische CT scan).

319

320 *Tabel 2. Beeldvorming ter stadiering en responsevaluatie*

Type scan	Uitleg
FDG-PET	De FDG-PET scan wordt standaard gecombineerd met lage dosis CT-scan. De CT wordt alleen verricht in het kader van attenuatie correctie en anatomische correlatie van de FDG-PET bevindingen. Een lage dosis CT scan is niet primair bedoeld voor radiologische interpretatie.
FDG-PET/CT	FDG-PET scan gecombineerd met diagnostische kwaliteit CT-scan. CT-scan met of zonder intraveneus en/of oraal contrast, gebruikelijk met hogere stralingsdosis dan lage dosis CT-scan. De CT scan is tevens bedoeld voor radiologische interpretatie. Deze dient bij voorkeur plaatst te vinden in radiotherapie positie (zie tekst).
Plannings CT	Diagnostische CT-scan in radiotherapie positie bedoeld voor radiotherapeutische planning met i.v. contrast

321

322

323 **Beeldvorming bij diagnose**

324 Een FDG PET/CT scan is de standaard voor routinematig stadiëring van FDG-avide lymfomen. Hodgkin
325 lymfomen zijn in 97-100% van de patiënten FDG-avide (Weiler-Sagie et al. *JNM* 2010). Een FDG
326 PET/CT scan kan de uitgebreidheid van de ziekte beter vastleggen dan alleen een diagnostische CT en
327 verschaft een betere uitgangssituatie voor evaluatie van response tijdens en na behandeling (Cheson
328 *JCO* 2014; Barrington *JCO* 2014). De FDG-PET/CT dient binnen vier weken voor aanvang van de
329 therapie plaats te vinden.

330 Voor toepassing van goede kwaliteit involved node radiotherapie is het essentieel belang dat de
331 uitgangsbeeldvorming ook in radiotherapie positie plaatsvindt. Het heeft daarom sterk de voorkeur
332 dat de uitgangs FDG-PET/CT in radiotherapie positie wordt verricht. De diagnostische CT wordt
333 hiermee tevens als uitgangs CT gebruikt indien eventuele radiotherapie gaat plaatsvinden.

334 **Interim evaluatie**

335 De behandeling voor zowel beperkt als gevorderd HL wordt gestuurd op basis van een interim FDG-
336 PET na 2 cycli chemotherapie (zie betreffende hoofdstukken voor literatuuronderbouwing). De FDG-
337 PET-scan dient bij voorkeur zo kort mogelijk voor start van de volgende kuur en minimaal 10 dagen
338 na de laatste chemokuur verricht te worden.

339 Reconstructie dient plaats te vinden volgens de EARL reconstructie methode voor visuele
340 interpretatie volgens de Deauville score (zie hiervoor de tekst over acquisitie en
341 reconstructie technieken).

342 **Evaluatie einde behandeling**

343 ***Beperkt stadium***

344

345 Patiënten met een beperkt stadium HL worden in principe behandeld met in-opzet-curatieve
346 gecombineerde chemoradiotherapie (CMT).

347 In geval van een *negatieve* interim FDG-PET scan hoeft, gezien de hoge predictieve waarde voor de
348 progressie vrije overleving van de interim PET scan en het korte tijdsinterval, niet standaard een FDG-
349 PET herhaald te worden aan het einde van de chemotherapie maar kan volstaan worden met een
350 planning CT ten behoeve van de radiotherapie. Ook na de radiotherapie wordt herhalen van FDG-
351 PET scan niet standaard geadviseerd gezien de beperkte aanvullende waarde.

352 In geval van een *positieve* interim FDG-PET scan dient deze na chemotherapie uiteraard wel herhaald
353 te worden, minimaal 2 weken na de laatste kuur, voorafgaand aan de radiotherapie. Deze FDG-
354 PET/CT scan voorafgaand aan radiotherapie dient zo mogelijk gecombineerd te worden met de
355 planning CT in radiotherapie positie. Indien de FDG-PET scan voor aanvang van de radiotherapie nog
356 positief is dan dient na radiotherapie eindevaluatie door middel van FDG-PET scan plaats te vinden 3
357 maanden na einde radiotherapie. Indien de FDG-PET-scan negatief is voor start van de radiotherapie
358 is herhaling van FDG-PET-scan na radiotherapie niet vereist.

359 Indien het resultaat van de FDG-PET(/CT) scan aanleiding geeft tot het overwegen van 2^e lijns salvage
360 chemotherapie is histologische bevestiging van de persisterende/progressieve ziekte vereist (zie ook
361 hoofdstuk recidief refractair).

362

363 ***Gevorderd stadium***

364

365 Bij gevorderd stadium HL dient ongeacht het resultaat van een interim FDG-PET scan *altijd* een
366 eindevaluatie te worden verricht middels FDG-PET scan. Deze dient bij voorkeur 4-6 weken na
367 beëindigen van de laatste chemotherapie cyclus verricht te worden. Indien de interim FDG-PET
368 positief is geweest kan overwogen worden de evaluatie na beëindiging van chemotherapie middels
369 een FDG-PET/CT in radiotherapiepositie te laten plaatsvinden als het waarschijnlijk is dat
370 radiotherapie op de PET positieve restlaesies als aanvullende therapie zal volgen. Indien aanvullend
371 radiotherapie wordt gegeven op de FDG-PET positieve restlaesies, dient 3 maanden na bestraling de
372 FDG-PET scan te worden herhaald.

373 Indien er twijfel is over de metabole response dient de verdachte laesie gebiopteerd te worden of
374 indien niet eenvoudig bereikbaar de FDG-PET scan herhaald te worden na 2 maanden (Cheson et al,
375 JCO. 2014).

376 Indien het resultaat van de FDG-PET(/CT) scan aanleiding geeft tot het overwegen van 2^e lijns salvage
377 chemotherapie is histologische bevestiging van de persisterende/progressieve ziekte vereist (zie ook
378 hoofdstuk recidief refractair).

379 **Follow-up**

380 Er is geen indicatie voor routinematig FDG-PET/CT of CT in de follow up indien complete remissie is
381 bereikt (Cheson et al, JCO. 2014; Jakobsen et al, BJH. 2016)

382

383 **Beeldvorming bij recidief**

384 De FDG-PET/CT scan wordt aanbevolen bij patiënten met verdenking op recidief HL (zie ook
385 hoofdstuk recidief / refractair HL). Tevens is responseevaluatie met FDG-PET na re-inductie
386 behandeling geïndiceerd gezien de sterk prognostische waarde van een negatieve FDG-PET scan na
387 salvage therapie voorafgaand aan myeloablatieve therapie en autologe stamceltransplantatie. De
388 FDG-PET scan dient ca. 4-6 weken na autologe stamceltransplantatie herhaald te worden ter
389 evaluatie van de remissiestatus.

390

391 **Beeldvorming bij immunotherapie**

392 Immunomodulerende therapie met checkpoint inhibitoren kan geassocieerd worden met ‘pseudo-
393 progressie’ op de beeldvorming. Om te voorkomen dat daarop een therapie prematuur wordt
394 beëindigd zijn immuun gerelateerde response criteria voor de beeldvorming ontwikkeld, LYRIC.
395 Geadviseerd wordt om een progressie van ziekte te bevestigen op twee opeenvolgende scans,
396 minstens vier weken na elkaar verricht. (Cheson et al, Blood. 2016; Younes et al, Ann Oncol. 2017).
397 Voor toepassing van beeldvorming wordt verwezen naar deze voorgenoemde criteria.

398

399 **Interpretatie van FDG-PET/CT scan**

400 De interpretatie van de FDG-PET/CT-scan moet worden verricht door een PET/CT-imaging specialist
401 met voldoende ervaring op het gebied van lymfomen. Beoordeling dient visueel met een fixed SUV-
402 display te gebeuren.

403 Omdat verandering in behandeling wordt gebaseerd op bevindingen op de FDG-PET zal een
404 gestandaardiseerde reconstructie techniek, de EANM-richtlijn voor “tumour imaging version 2.0” en
405 het daarmee geassocieerde PET/CT-accreditatie programma EARL, moeten worden gebruikt. Dit is
406 niet alleen van belang voor goede respons evaluatie van een patiënt met dezelfde scanner maar ook
407 om een respons te kunnen bepalen wanneer de scans met verschillende scanners zijn gemaakt
408 (Boellaard EJNMMI 2015). Zie hiervoor ook addendum mbt acquisitie en reconstructie technieken.

409

410 Voor de respons evaluatie wordt een vijfpunts schaal, de Deauville score, gebruikt. De response scan
411 wordt met de stadiërings-scan vergeleken en de meest FDG-avide klier op een oorspronkelijke ziekte
412 lokalisatie, gescoord met deze schaal:

413

414 Deauville score:

415 Score 1: geen FDG opname

- 416 Score 2: opname ≤ mediastinum
417 Score 3: opname > mediastinum ≤ lever
418 Score 4: opname enigszins meer dan de lever
419 Score 5: opname aanmerkelijk meer dan de lever en/of nieuwe laesies
420 Score X: Nieuwe gebieden met verhoogde FDG opname, waarschijnlijk geen HL

421
422

423 Wanneer een standaardtherapie wordt gegeven, vertegenwoordigt de Deauville score een mate van
424 respons. Zie hoofdstuk behandeling voor de consequenties van de response classificatie voor de
425 behandeling.

- 426 - Complete metabole respons (CMR): Deauville score 1,2 of 3
427 In de ring van Waldeyer of extranodale ziekte met een hoge fysiologische opname, of bij
428 activatie in de milt of beenmerg zoals bij behandeling met G-CSF, kan de opname hoger zijn
429 dan het mediastinum en/of lever. CMR kan dan worden verondersteld als de opname op
430 oorspronkelijke plekken niet hoger is dan omgevend normaal weefsel, zelfs als het weefsel
431 een hoge fysiologische opname heeft.
432 - Partiele respons(PR): Deauville score 4,5 met verminderde opname in vergelijking met de
433 stadiërings-scan.
434 - Stabiele ziekte: score 4 of 5 zonder significante verandering in FDG opname van de
435 stadiërings-scan.
436 - Progressieve ziekte: score 4 of 5 met een toename in mate van FDG opname in vergelijking
437 met de stadiërings-scan en/of nieuwe FDG avide foci die kunnen passen bij HL.
438

439 **Acquisitie en reconstructie technieken FDG-PET/CT scan**

440 Voor acquisitie en reconstructietechnieken wordt voor verwezen naar appendix A.

441
442

443 **Referenties:**

- 444 - Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging,
445 and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification.
446 J Clin Oncol 2014;32:3059–3068.
447 - Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma
448 response criteria in the era of immunomodulatory therapy. Blood. 2016 Nov
449 24;128(21):2489-2496
450 - Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, Schwartz
451 LH, Zucca E, Fisher RI, Trotman J, Hoekstra OS, Hicks RJ, O'Doherty MJ, Hustinx R, Biggi A,
452 Cheson BD. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus
453 of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. J Clin
454 Oncol. 2014 Sep 20;32(27):3048-58.
455 - Jakobsen LH, Hutchings M, de Nully Brown P et al. No survival benefit associated with routine
456 surveillance imaging for Hodgkin lymphoma in first remission: a Danish-Swedish population-
457 based observational study. Br J Haematol. 2016 Apr;173(2):236-44
458 - Younes A, Hilden P, Coiffier B, et al. International Working Group consensus response
459 evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(7):1436-1447.

460
461

462 **Stadierung en risicoclassificatie**

463 Het behandelplan wordt bepaald door de lokalisatie en uitgebreidheid van het HL vastgesteld tijdens
464 het stadiëringsonderzoek door middel van bovenstaande beeldvorming. Het HL wordt gestadiëerd
465 conform de Ann Arbor criteria (Tabel 3) (Lister et al. JCO 1989).

466
467 Omdat het behandeladvies van de werkgroep gebaseerd is op de gepubliceerde resultaten verkregen
468 uit onderzoek bij patiënten die geclassificeerd zijn op basis van aan-of afwezigheid van specifieke
469 studie(groep) gedefinieerde risicofactoren, heeft de werkgroep ervoor gekozen om voor het
470 behandeladvies bij beperkte stadia de risico classificaties van zowel de GHSG als de EORTC toe te
471 passen en wel in hiërarchisch volgorde (zie tabellen 4 en 5 en figuur 2). Op deze manier kan naar de
472 mening van de werkgroep evidence-based gekozen worden voor de minst toxische behandeling
473 zonder verlies van curatiekansen.

474
475

476 *Tabel 3. Stadierung conform Revised Ann Arbor criteria*

Stadiumaanduiding	Betrokkenheid	Extranodale status
Beperkt		
- I	Eén klier of een groep van aan elkaar grenzende klieren	Eén enkele extranodale lesie zonder nodale betrokkenheid
- II	Twee of meer nodale groepen aan dezelfde zijde van het diafragma	Stadium I of II tgv nodale uitbreiding met beperkte aangrenzende extranodale betrokkenheid
Gevorderd		
- III	Klieren aan beide zijdes van het diafragma of klieren boven het diafragma met miltbetrokkenheid	Niet van toepassing
- IV	Extralymfatische betrokkenheid (niet als gevolg van directe doorgroei)	Niet van toepassing

477 Toevoegingen:

- 478 - A: afwezigheid van B-symptomen
- 479 - B: aanwezigheid van B-symptomen
- 480 - s: betrokkenheid van milt
- 481 - Bulky: aanwezigheid van "bulky" disease (definitie: ≥ 10 cm tumor diameter; $> 1/3$
482 thoraxdiameter op enig niveau met CT; voor EORTC risicoclassificatie HL: $> 0,35$
483 Mediastinum/Thorax (MT) ratio)

484
485

486 **Beperkte stadia**

487 Naast de klassieke stadium indeling volgens Ann Arbor speelt ook de risicoclassificatie op basis van
488 de aan- of afwezigheid van de volgende prognostische factoren een rol bij de initiële behandelkeuze
489 van het supradiafragmale beperkte stadium HL:

- 490 • tumorgrootte (bulk)

- 491 • aantal aangedane klierregio's
- 492 • aan- of afwezigheid van B-symptomen
- 493 • extranodale doorgroei
- 494 • leeftijd
- 495 • bezinkingssnelheid.

496
497 De in Europa meest gebruikte risicoclassificaties voor het supradiafragmaal beperkte stadium HL zijn
498 die van de German Hodgkin study Group (GHSg) en de European Organization for Research and
499 Treatment of Cancer (EORTC). De GHSg classificeert patiënten als early- en intermediate risk; de
500 EORTC als favorable en unfavorable. Verschillen tussen beide risicoclassificaties zitten o.a. in de
501 classificatie van het aantal aangedane klierstations, aanwezigheid van extranodale localisaties en
502 gebruik van de leeftijd (zie tabellen 4 en 5). Ook bestaat er verschil in de definitie van de
503 lymfeklierregio's. Bij de GHSg worden de infraclaviculaire klieren samen met de ipsilaterale
504 supraclaviculaire en cervicale klieren tot één lymfeklierregio gerekend, terwijl de infraclaviculaire
505 klieren bij de EORTC samen met de ipsilaterale axillaire klieren tot één lymfeklierregio worden
506 gerekend (zie figuur 1).

507
508 Hoewel er een grote mate van overlap tussen beide risicoclassificaties bestaat, zijn gepubliceerde
509 resultaten van behandelingen niet separaat te beoordelen van de toegepaste risicoclassificatie voor
510 inclusie in studies. Daarnaast spelen ook de volgende overwegingen een rol bij interpretatie van de
511 prognostische waarde van de verschillende risicoclassificaties

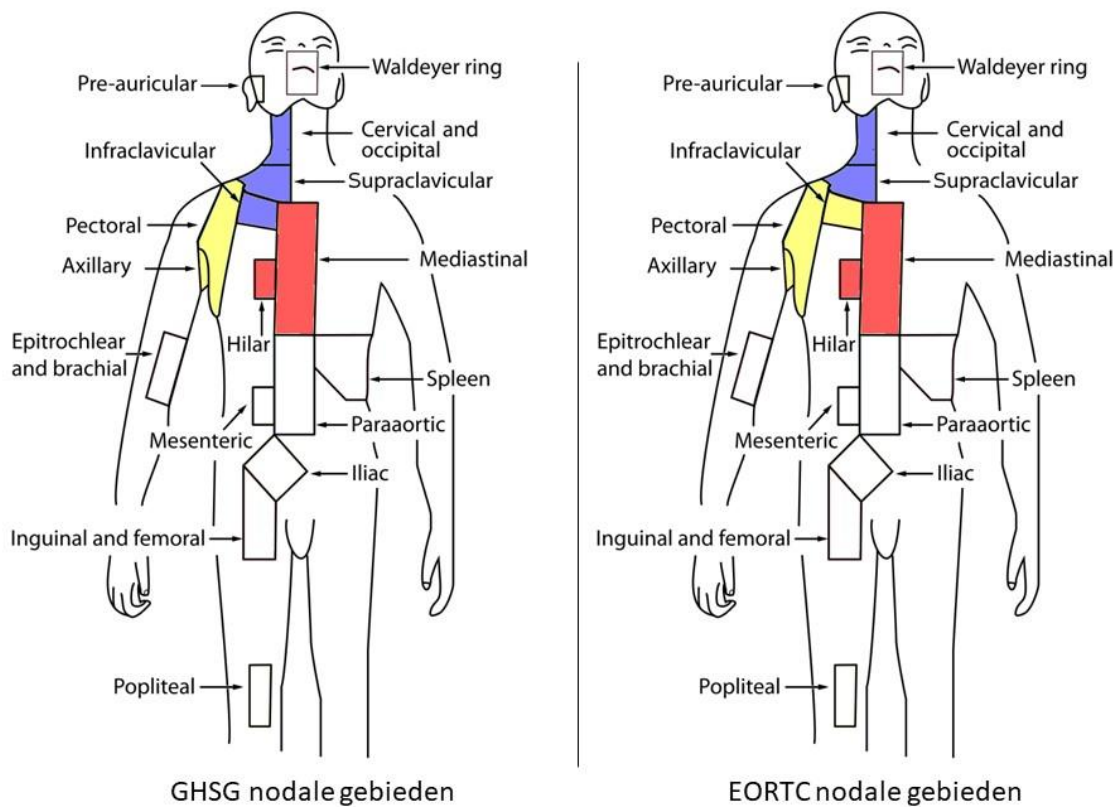
- 512 (1) De voorspellende waarde van de individuele risicofactoren op progressie vrije overleving
513 is niet gelijk. (Klimm et al. *Annals of Oncology* 2013).
- 514 (2) In een multivariate post-hoc analyse van de GHSg HD11 studie bij 1655 patiënten met
515 stadium I/II en aanwezige risicofactoren behandeld met CMT, bleken alléén grote
516 mediastinale massa en verhoogde bezinking significant geassocieerd met PFS. (Van
517 Tresckow, *JCO* 2012)
- 518 (3) De bovengenoemde risicoclassificaties zijn alle ontwikkeld met behulp van
519 behandelresultaten van- en toegepast bij inclusie- en of stratificatie van patiënten in-
520 studies voorafgaande aan de introductie van de FDG-PET scan. Er zijn de werkgroep (nog)
521 geen gepubliceerde resultaten bekend van de voorspellende waarde, of validatie van de
522 risicoclassificaties bij het gebruik van de FDG-PET bij stadiering en de behandeling o.b.v.
523 interim FDG-PET-response meting bij het beperkte stadium HL.
- 524 (4) Een speciale opmerking dient ook nog te worden gemaakt voor de interpretatie van de
525 behandelresultaten bij patiënten met stadium IIB en een grote mediastinale massa en/of
526 extranodale uitbreiding. In de GHSg wordt deze groep beschouwd en behandeld als
527 gevorderd stadium. Ook in de Britse RATHL studie (Johnson et al. *NEJM*, 2016) werden
528 patiënten met stadium II en mediastinale massa > 1/3 thorax diameter beschouwd als
529 gevorderd stadium. Daarentegen is deze groep patiënten in de meest recente interim
530 PET gestuurde EORTC H10 studie voor stadium I/II behandeld als beperkte stadium met
531 gecombineerde chemo- en radiotherapie (M.P.E. André, *J. Clin. Oncol.* 2017; 35:1786-
532 1794). Het advies van de werkgroep is om patiënten met stadium IIB ziekte en bulky
533 mediastinale massa te behandelen als advanced stage HL.

534
535

536 In de richtlijn worden, waar van toepassing naast de Ann Arbor stadiering de gebruikte
 537 risicoclassificatie en/of risicofactoren van belang voor het behandeladvies expliciet genoemd. Waar
 538 zinvol en relevant wordt de specifieke risicoclassificatie van de geïncludeerde patiënten in de studies
 539 waarop de richtlijn berust in de literatuurbespreking vermeld.

540
 541

542 **Figuur 1. Definitie lymfeklierregio's conform GHSG en EORTC**



543
 544 **Figuur 1: Lymfeklierregio's conform GHSG en EORTC criteria. Elke kleur correspondeert met 1 nodaal**
 545 **gebied boven het diafragma. Zie voor uitleg tekst.**

546
 547

548 **Tabel 4. Risicoclassificatie conform GHSG**

Risicofactor	Geen risicofactoren (early stage)	Wel risicofactoren (intermediate stage)
Bezinking/ B-symptomen	A + BSE < 50 mm B + BSE < 30 mm en	A + BSE ≥ 50 mm B + BSE ≥ 30 mm Of
MT ratio*	< 0.35 en	≥ 0.35 Of
Aantal aangedane klier regio's#	2 of minder en	3 of meer Of
Extranodale aantasting	afwezig	Aanwezig

*Breedte mediastinale tumor/ thorax diameter op niveau Th5 gemeten op staande X-Thorax

zie figuur 1 voor GHSG definities lymfeklierregio's

549

550

551 **Tabel 5. EORTC risico classificatie voor supradiafragmaal stadium I-II HL**

552

Risicofactor	Geen risicofactoren (favorable)	Wel risicofactoren (unfavorable)
Leeftijd	< 50 jaar En	≥ 50 jaar of
Bezinking/ B-symptomen	A + BSE < 50 mm B + BSE < 30 mm En	A + BSE ≥ 50 mm B + BSE ≥ 30 mm of
MT ratio*	< 0.35 en	≥ 0.35 of
Aantal aangedane supra diafragmale klier regio's#	3 of minder	4 of meer

*Breedte mediastinale tumor/ thorax diameter op niveau Th5 gemeten op staande X-Thorax

zie figuur voor EORTC definities

A: afwezigheid van B-symptomen

B: aanwezigheid van B-symptomen

553

554

555

556 **Gevorderde stadia**

557

558 De International Prognostic Score (IPS, tabel6) volgens Hasenclever (Hasenclever. NEJM 1998) is de
559 meest gangbare prognostische score voor het gevorderde stadium (stadium III/IV). De IPS wordt
560 slechts beperkt toegepast bij de therapiekeuze. Toch heeft de IPS ook bij interim PET gestuurde
561 therapie prognostische waarde bij het gevorderd stadium HL. Zowel in de interim PET gestuurde
562 RATHL trial (Johnson et al. NEJM, 2016) als de interim PET gestuurde GITL trial (Gallamini et al. JCO
563 2018) werd een hogere kans op recidief gevonden na ABVD behandeling bij een hoge IPS score. Dit
564 gold ook voor de groep patiënten met een interim negatieve PET scan na 2 ABVD kuren. Derhalve
565 wordt waar relevant de IPS vermeld bij de beschrijving van het behandeladvies van het gevorderde
566 stadium HL.

567

568 Tabel 6: International prognostic score (IPS).

Factoren	Punten
leeftijd 45 of ouder	1
Man	1
stadium IV	1
Hb < 10.5 g/dl (6.5 mmol/l)	1
albumine < 40 g/l	1
leukocyten > 15 x 10 ⁹ /l	1
lymfocyten < 0.6 x 10 ⁹ /l of < 8%	1

569

570 *Referenties:*

- 571 • André MPE, Girinsky T, Federico M et al. Early Positron Emission Tomography Response-
572 Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized
573 EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. J Clin Oncol. 2017 Jun 1;35(16):1786-1794.
- 574 • Engert A, Plütschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-
575 stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2010;363:640-52.
- 576 • Ferme C, Eghbali H, Meerwaldt JH, et al: Chemotherapy plus involved-field radiation in early
577 stage Hodgkin's disease. N Engl J Med 2017; 357: 1916-1927.
- 578 • Hasenclever D and Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International
579 Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. N Engl J Med. 1998 Nov
580 19;339(21):1506-14.
- 581 • Johnson P, Federico M, Kirkwood A et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan
582 in Advanced Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 2016 Jun 23;374(25):2419-29.
- 583 • Klimm B, Goergen H, Fuchs M et al. Impact of risk factors on outcomes in early-stage
584 Hodgkin's lymphoma: an analysis of international staging definitions. Ann Oncol. 2013
585 Dec;24(12):3070-6.

- 586
- 587
- 588
- 589
- 590
- 591
- 592
- 593
- 594
- Lister, T. A. et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J. Clin. Oncol.* 7, 1630–6 (1989).
 - Von Tesckow B, Plutschow 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 Mar 20;30(9):907-13.

595 **Fertiliteitspreservatie**

596 **Samenvatting:**

- 597 - Voor start van therapie dienen de gevolgen voor de fertiliteit en mogelijke fertiliteit
- 598 preserverende maatregelen besproken te worden. Daarbij dient laagdrempelig verwezen
- 599 worden naar een fertiliteitsarts
- 600 - Fertiliteit preserverende maatregelen dienen voor start van behandeling uitgevoerd te
- 601 worden en zijn tussentijds niet mogelijk
- 602 - Bij mannen wordt geadviseerd semen in te vriezen
- 603 - Vrouwen die orale anticonceptie gebruiken wordt geadviseerd dit te continueren tot aan
- 604 bezoek van de fertiliteitsarts voor bespreking van de mogelijkheden tot- en indien gewenst
- 605 uitvoeren van fertiliteit preserverende maatregelen.

606

607 **Achtergrond:**

608 Behandeling met chemotherapie bij jonge patiënten met HL heeft grote gevolgen voor alle snel
609 delende cellen, zo ook voor eicellen en zaadcellen. Behandeling met escBEACOPP resulteert,
610 afhankelijk van het aantal kuren en de leeftijd van de patiënt(e) in blijvende subfertiliteit of
611 infertiliteit (Behringer JCO, 2014). Dit is bij ABVD behandeling niet geobserveerd (De Bruin et al.
612 Blood 2008).

613 Onvruchtbaarheid ten gevolge van de behandeling van HL is een belangrijke bron van zorg bij
614 patiënten en hun naasten en kan een negatieve invloed hebben op de kwaliteit van leven. Bij iedere
615 patiënt in de vruchtbare leeftijd die een behandeling ondergaat, die de toekomstige ovariële functie
616 of spermatogenese kan beperken of uitschakelen, dient de behandelend arts dit voorafgaand aan de
617 behandeling te bespreken. Zorgvuldige counseling en informatievoorziening zijn van groot belang om
618 tot een zo goed mogelijk gezamenlijk besluit omtrent fertiliteitspreservatie te komen, mede omdat
619 steeds duidelijker wordt dat de consequenties van eventuele keuzes blijvend impact hebben op het
620 verdere leven van de patiënten en hun naasten. De mogelijkheden voor sperma cryopreservatie zijn
621 al langer voorhanden. De kwaliteit van de zaadcellen is echter als gevolg van de HL vaak verminderd.
622 Met de introductie van intracytoplasmic sperm injection (ICSI) is ook bij oligozoospermie vaak nog
623 fertilisatie mogelijk.

624 De ontwikkelingen op het gebied van fertiliteitspreservatie voor vrouwen en meisjes zijn de laatste
625 jaren snel gegaan. Inmiddels zijn er meerdere mogelijkheden ontstaan, zoals spoed-IVF met invriezen
626 van embryo's, ovariumtranspositie, of invriezen van ovariumweefsel of eicellen. Het vitrificeren van
627 eicellen is inmiddels gemeengoed, zowel op medische als op sociale gronden. Alle Nederlandse IVF-
628 klinieken kunnen deze vorm van fertiliteitspreservatie bieden.

629 Een inschatting van het risico op premature ovariële insufficiëntie (POI) is een belangrijk aspect om
630 mee te wegen in de indicatiestelling voor de toepassing van fertiliteitspreservatie. In juni 2016 is er
631 een richtlijn verschenen over Fertiliteitsbehoud bij vrouwen met kanker. Naast de indicatiestelling en
632 de beschikbare interventies, worden in deze richtlijn ook ethische en juridische aspecten rondom
633 besluitvorming en interventies beschreven.

634 Van belang bij het HL is dat fertiliteit preservingende maatregelen voor start van therapie verricht
635 moeten worden. Op het interim tijdstip zal hier geen tijd meer voor zijn gezien het therapie vrije
636 interval van een half jaar dat vereist is voor het conserveren van eicellen. Vrouwen die de
637 anticonceptiepillen gebruiken dienen deze te continueren bij verwijzing (en tijdens therapie).

638 De volgende hoofdstukken uit de richtlijn Fertiliteitsbehoud zijn in het bijzonder van belang:

- 639 - Welke interventies kan men toepassen voor behoud van fertiliteit en/of ovariële/uteriene
640 functie bij de behandeling van het HL?
- 641 - Hoe kunnen vrouwen, met zorgen over late effecten van kankerbehandeling op hun
642 fertiliteit, toekomstige zwangerschap, nageslacht en andere gezondheidsrisico's, het best
643 geholpen worden?

644

645 Referenties:

- 646 • Behringer K, Mueller H, Goergen H et al. Gonadal function and fertility in survivors after
647 Hodgkin lymphoma treatment within the German Hodgkin Study Group HD13 to HD15 trials.
648 J Clin Oncol. 2013 Jan 10;31(2):231-9.
- 649 • De Bruin ML, Huisbrink J, Hauptmann M, et al: Treatment-related risk factors for premature
650 menopause following Hodgkin lymphoma. Blood 111:101-8, 2008 31.
- 651 • Falorio S, Biasoli I, Luminari S, et al: Risk factors for impaired gonadal function in female
652 Hodgkin lymphoma survivors: final analysis of a retrospective multicenter joint study from
653 Italian and Brazilian Institutions. Hematol Oncol 31:332-8, 2013 32.
- 654 • van der Kaaij MA, Heutte N, Meijnders P, et al: Premature ovarian failure and fertility in long-
655 term survivors of Hodgkin's lymphoma: a European Organisation for Research and Treatment
656 of Cancer Lymphoma Group and Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Cohort Study. J
657 Clin Oncol 30:291-9, 2012

658

660 **Behandeling eerste lijn Hodgkin lymfoom <60jaar**

661 De door de werkgroep geformuleerde behandeladviezen zijn vooral gebaseerd op evidence
 662 verkregen bij behandeling van patiënten jonger dan 60 jaar. De vertegenwoordiging van oudere
 663 patiënten in studies is minimaal. Anderzijds vraagt de behandeling bij toenemende leeftijd en
 664 afnemende orgaanfunctie vaak een andere afweging m.b.t. de keuze van therapie in het licht van
 665 tolerabiliteit en bijwerkingen van de behandeling. Zo is er op hogere leeftijd een toegenomen risico
 666 op pulmonale toxiciteit door bleomycine en wordt een behandeling met escBEACOPP boven een
 667 leeftijd van 60 jaar afgeraden gezien de geobserveerde toegenomen acute toxiciteit van dit schema
 668 boven deze leeftijd. Voor behandeladviezen bij patiënten ouder dan 60 jaar wordt verwezen naar het
 669 speciale hoofdstuk in deze richtlijn.

670

671 **Beperkt stadium**

672 **Algemeen**

673 In dit hoofdstuk wordt onder beperkt stadium HL Ann Arbor stadia I en II boven het diafragma
 674 verstaan (voor beperkte stadia onder het diafragma zie desbetreffende sectie). Ca. 60% van de
 675 patiënten met een HL presenteert zich met een beperkt stadium HL. De prognose is met de huidige
 676 behandelmogelijkheden uitstekend.

677 Gecombineerde chemo-en radiotherapie (combined modality treatment, CMT) bestaande uit ABVD
 678 chemotherapie gevolgd door bestraling van de bij diagnose aangedane lymfeklieren (involved node
 679 radiotherapie, INRT) is al vele jaren de standaard therapie bij beperkt stadium HL (Behringer et al.
 680 Lancet 2015, Johnson et al. NEJM 2015, Andre et al. JCO 2017). Het aantal ABVD kuren voorafgaande
 681 aan radiotherapie wordt vastgesteld met behulp van een risicoclassificatie gebaseerd op de aan- of
 682 afwezigheid van bekende prognostische factoren (zie hoofdstuk risicoclassificatie). Ten einde voor de
 683 patiënt de minst toxische behandeling te selecteren zonder verlies van curatiekansen adviseert de
 684 werkgroep om bij het beperkt stadium HL de GHSG en EORTC risicofactorclassificatie in hiërarchische
 685 volgorde te gebruiken voor het initiële behandelplan bij diagnose en de therapie na 2 ABVD kuren
 686 verder aan te passen o.g.v. een interim-PET scan als volgt (*voor een samenvattend algoritme zie*
 687 *figuur 2 behandelalgoritme*).

688 Gezien de sterke voorspellende waarde van de interim FDG PET-scan kunnen de behandeluitkomsten
 689 bij het beperkt stadium HL hiermee verder worden geoptimaliseerd. De module “interim FDG PET-
 690 scan” behandelt dit in detail. In geval van een *positieve* (Deauville score 4-5) interim FDG-PET scan na
 691 2 ABVD kuren is het advies de chemotherapietherapie te escaleren naar 2 kuren escBEACOPP
 692 gevolgd door involved node radiotherapie (IN-RT). Bij een *negatieve* (Deauville score 1-3) interim PET
 693 scan wordt het initiële behandelplan verder gevolgd waarbij de bleomycine kan worden weggelaten.

694

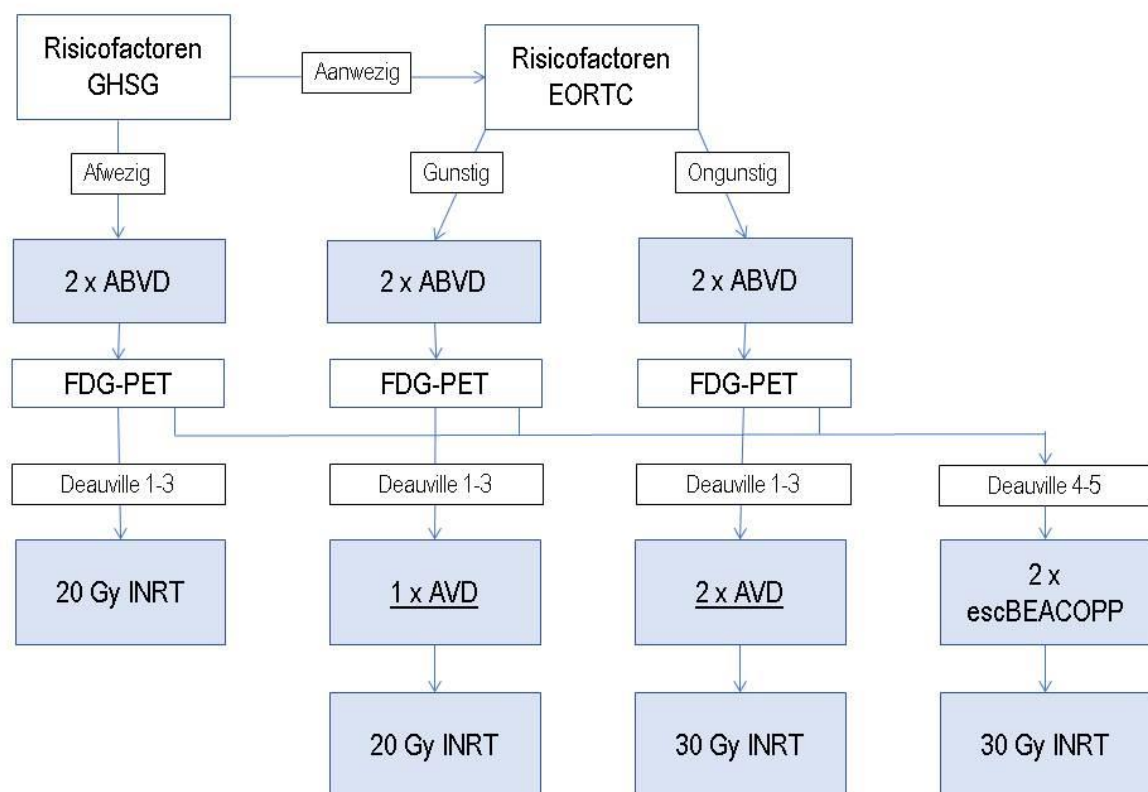
695 Weglaten van radiotherapie en verdere behandeling met ABVD tot een totaal van 4-6 ABVD kuren in
 696 geval van een negatieve interim FDG-PET gaat gepaard met een lagere progressie vrije overleving,
 697 m.n. in de EORTC favorable subgroep. Dit wordt derhalve door de werkgroep niet standaard
 698 geadviseerd, maar dient wel worden overwogen indien op basis van de radiotherapievelen i.c.m. de
 699 leeftijd er op voorhand onacceptabele toxiciteit verwacht kan worden m.b.t. hart en/of mammae. Zie
 700 hiervoor ook appendix B (*op voorhand weglaten van radiotherapie*). Wel adviseert de werkgroep om
 701 bij interim-PET negatieve patiënten de bleomycine weg te laten na 2 cycli ABVD om verdere
 702 pulmonale toxiciteit te minimaliseren. Dit advies is gebaseerd op extrapolatie van de HD13 studie
 703 waarbij bij patiënten met beperkt stadium zonder risicofactoren slechts een 4% daling in PFS werd
 704 gezien als de bleomycine vanaf de start werd weggelaten enerzijds en de RATHL studie die weglaten
 705 van bleomycine heeft onderzocht na 2 kuren ABVD bij het gevorderd stadium. D. (Behringer et al.
 706 Lancet, 2015; Johnson et al. NEJM, 2015)

707 Figuur 2 vat de behandeladviezen van beperkt stadium HL samen.

708 **Overzicht behandeladvies beperkt stadium HL**

709 **Figuur 2. Behandeladvies beperkt stadium Hodgkin lymfoom <60 jaar**

Beperkt stadium Hodgkin lymfoom <60 jaar



710

711

712 **Uitgangsvraag interim-PET voor beperkt stadium HL (MODULE)**

713

714 ***Uitgangsvraag***

715 Dient de eerstelijnsbehandeling bij een beperkt stadium HL gestuurd te worden door het resultaat
716 van een interim FDG-PET-scan?

717 ***Aanbevelingen***

- 718 • Een beperkt stadium Hodgkin lymfoom wordt gestuurd op basis van het resultaat van de
719 interim FDG-PET scan na 2 ABVD kuren
- 720 • Aanpassing van de behandeling op basis van de interim FDG-PET wordt als volgt geadviseerd:
- 721 ○ Bij **negatieve** interim FDG-PET (Deauville 1-3) is de vervolgbehandeling afhankelijk
722 van de af- of aanwezigheid van risicofactoren *bij aanvang* van de behandeling, in
723 onderstaande rangorde:
- 724 ▪ géén GHSR risicofactoren: 20 Gy INRT
- 725 ▪ EORTC favorable: 1x AVD + 20 Gy INRT
- 726 ▪ EORTC unfavorable: 2x AVD + 30 Gy INRT
- 727 ○ Bij **positieve** interim FDG-PET (Deauville 4-5) is de vervolgbehandeling 2x
728 escBEACOPP + 30 Gy INRT
- 729 • Weglaten van radiotherapie op basis van een negatieve interim-PET wordt niet geadviseerd,
730 maar kan overwogen worden op basis van een individuele afweging tussen late toxiciteit
731 door radiotherapie versus mogelijk verlies van progressie vrije overleving. In geval van
732 weglaten van radiotherapie vormt behandeling conform gevorderd stadium een goed
733 alternatief.

734 ***Onderbouwing***

735 ***Inleiding***

736 Naar aanleiding van de sterke prognostische waarde van de interim FDG-PET scan zijn zowel bij
737 beperkt stadium als gevorderd stadium HL zijn diverse studies verricht waarbij is onderzocht of
738 bijsturen van de behandeling op basis van de interim FDG-PET de curatiekansen kan verbeteren, dan
739 wel de toxiciteit van de behandeling kan doen verminderen.

740 ***Conclusies***

SORT Grade	Conclusie
A	Patiënten met een beperkt stadium Hodgkin lymfoom en een <i>positieve</i> interim FDG-PET scan na 2 kuren ABVD hebben een significant betere PFS en trend voor betere OS indien geëscaleerd wordt naar 2 kuren escBEACOPP gevolgd door IN-RT
A	Het weglaten van IN-RT na een negatieve interim FDG-PET scan leidt tot een hogere recidiefkans, met name in de (EORTC) favorable groep.
C	In geval van weglaten van radiotherapie op basis van verwachte late toxiciteit is behandeling conform gevorderd stadium met meer chemotherapie een goed alternatief

741 **SORT Grading:**

742 A = Consistent, good-quality patient-oriented evidence *

743 B = Inconsistent or limited-quality patient-oriented evidence *

744 C = Consensus, disease-oriented evidence *, usual practice, expert opinion, or case series for studies
745 of diagnosis, treatment, prevention, or screening

746 **Samenvatting literatuur**

747 De EORTC H10 studie (Andre et al. JCO 2017) is de enige grote gerandomiseerde studie die
748 intensificatie van de behandeling bij beperkt stadium Hodgkin lymfoom patiënten met een positieve
749 interim FDG-PET scan heeft onderzocht. Het betrof hier een superioriteit vraagstelling. Patiënten
750 werden voor start van de behandeling gerandomiseerd tussen een standaard behandeling waarbij
751 niet werd gestuurd op het resultaat van de interim PET - en een experimentele behandeling waarbij
752 de behandeling werd aangepast op basis van de interim PET scan. Alle patiënten in deze studie
753 ondergingen een interim FDG-PET scan na 2 kuren ABVD. De behandeling in standaard arm bestond
754 uit totaal 3 ABVD gevolgd door IN RT (bij patiënten met een favorable risico) of 4 kuren ABVD
755 gevolgd door IN-RT (bij patiënten met een unfavorable risico). In de experimentele arm werd in geval
756 van een positieve interim FDG-PET scan geëscaleerd naar 2 kuren escBEACOPP gevolgd door IN-RT.
757 Escalatie naar escBEACOPP + INRT in de experimentele arm resulteerde in een significant betere 5-
758 jaars PFS (91 vs. 77%; $p = 0.002$) en bijna significante OS verbetering (96 vs. 89%; $p = 0.062$) ten
759 opzichte van continueren van ABVD + INRT in de standaard arm.¹

760 Patiënten met een negatieve FDG-PET in de experimentele arm van de EORTC H10 werden niet
761 bestraald maar kregen in plaats daarvan nog 2 aanvullende ABVD kuren (in totaal 4 kuren) in geval
762 van favorable ziekte of 4 aanvullende ABVD kuren indien unfavorable (in totaal 6 kuren). Bij dit deel
763 van de studie betrof het een non-inferioriteit vraagstelling. De progressie vrije overleving voor
764 favorable patiënten behandeld met 3 ABVD + IN-RT was 99% na 5 jaar versus 87.1% voor patiënten
765 behandeld met 4 ABVD. Voor unfavorable patiënten was de progressie vrije overleving na 5 jaar
766 92.1% voor patiënten behandeld met 4 ABVD + IN-RT versus 89.6% voor patiënten behandeld met 6
767 ABVD. Ondanks de extra chemotherapie was de radiotherapie vrije arm niet non-inferieur aan de
768 gecombineerde chemoradiotherapie. De overall survival is niet verschillend in beide groepen.

769
770 In de UK RAPID trial (Johnson et al. NEJM 2015) werden patiënten met stadium IA en IIA Hodgkin
771 lymfoom *zonder* mediastinale bulk geïnccludeerd. In geval van een negatieve FDG PET-scan na 3 kuren
772 ABVD werd gerandomiseerd tussen wel en niet weglaten van radiotherapie zonder aanvullende
773 chemotherapeutische behandeling. Deze patiëntengroep omvatte met name patiënten met, volgens
774 de EORTC criteria, favorable ziekte. In de intention-to-treat analyse was de PFS na 3 jaar in de arm
775 zonder radiotherapie 90.8% versus 94.6% in de arm met radiotherapie. Gezien het grote aantal cross-
776 overs in deze studie en het eindpunt op basis van non-inferioriteit is ook de per protocol analyse van
777 belang. Deze analyse toonde een progressie vrije overleving van 90.8% in de arm zonder
778 radiotherapie versus 97.1% in de arm met radiotherapie ($p = 0.02$). Non-inferioriteit werd ook in deze
779 studie derhalve niet aangetoond.

780

781 Een derde en vierde grote studie waarbij weglaten van radiotherapie wordt onderzocht zijn de GHSG
782 HD16 en HD17. Resultaten van deze studie zijn momenteel nog niet beschikbaar.

783 **Zoeken en selecteren**

784 Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht
785 waarbij de volgende PICO is opgesteld

786 (P) Patiënten < 60 jaar met beperkt stadium Hodgkin lymfoom

787 (I) Aanpassen behandeling op basis van een interim FDG-PET scan

788 (C) Niet aanpassen behandeling op basis van een interim FDG-PET scan

789 (O) Respons, progressie vrij overleving, algehele overleving, toxiciteit

790

791 **Zoeken en selecteren (methode)**

792 In de databases Medline (OVID), Cochrane is op 1-9-2017 met relevante zoektermen gezocht
793 naar (artikelen over) studies die bovenstaande uitgangsvraag konden beantwoorden. Gezocht werd
794 met onderstaande zoektermen. Uit de resultaten worden titel en abstract gescreend en naar
795 relevantie gewogen.

796

Database	zoektermen / zoekstrategie	Datum	Aantal hits (relevant)
Cochrane	Hodgkin lymphoma AND PET	1-9-2017	2(1)
Medline (pubmed)	(Hodgkin[All Fields] NOT non-Hodgkin[All Fields]) AND "positron-emission tomography"[MeSH Terms] AND Clinical Trial[ptyp]	1-9-2017	63 (2)

797

798

799 **Overwegingen**

800 De EORTC H10 trial (Andre et al. JCO 2017) is een grote gecontroleerde gerandomiseerde studie die
801 een duidelijk voordeel liet zien op PFS en een trend op OS bij intensificatie in geval van een positieve
802 interim FDG-PET scan. Deze studie vormt dan ook de basis voor de escalatieadviezen in deze richtlijn.
803 In de EORTC H10 studie was een interim PET-CT negatief als de metabole activiteit lager was dan die
804 van de mediastinale bloodpool (ongeveer overeenkomend met Deauville score van 1 of 2). Een nog
805 niet gepubliceerde sub-analyse met herinterpretatie van de interim FDG-PET volgens de Deauville
806 score laat een uitstekende PFS zien van Deauville scores 1 t/m 3 in de standaard arm. Daarnaast is de
807 cutoff voor FDG-PET negativiteit van scores 1 t/m 3 een veilige gebleken in de gevorderd stadium
808 RATHL studie (Johnson et al. NEJM 2015). De werkgroep is conform de huidige internationale opinie
809 en de Lugano Criteria voor interpretatie van FDG-PET scans bij einde therapie Deauville scores 1 t/m
810 3 als negatief beschouwd kunnen worden.

811

812 Bij een negatieve interim FDG-PET scan resulteert het weglaten van radiotherapie na totaal 3 of 4
813 ABVD kuren in een verlies van progressie vrije overleving van ca. 7-12% voor patiënten met EORTC
814 favorable beperkt stadium HL, zonder duidelijk verschil in overall survival (Radford et al. NEJM 2015;
815 Andre et al. JCO 2017). Omgerekend is het number needed to irradiate 8 tot 14 patiënten om 1

816 progressie-vrij overlevingsevent te voorkomen. Voor patiënten met EORTC unfavorable ziekte is het
817 verschil in PFS kleiner, echter wel ten koste van meer chemotherapie expositie (totaal 6 ABVD) zoals
818 in de EORTC H10 studie toegepast (Andre et al. JCO 2017). Het risico op late toxiciteit van de
819 radiotherapie dient derhalve altijd afgewogen te worden tegen het mogelijke verlies van progressie
820 vrije overleving en de extra toxiciteit van meer chemotherapie. Zie hiervoor ook het hoofdstuk: op
821 voorhand weglaten radiotherapie en appendix C)

822 Bij een *negatieve* interim FDG-PET scan na 2 cycli ABVD is de werkgroep van mening dat de
823 bleomycine kan worden weggelaten. Formeel is bij deze patiëntengroep niet aangetoond dat
824 weglaten van de bleomycine eenzelfde PFS oplevert, maar de werkgroep is van mening dat dit kan
825 worden geëxtrapoleerd uit de resultaten van de RATHL studie (Johnson et al. NEJM 2015) bij
826 gevorderd stadium HL (zie ook verder bij gevorderd stadium). Bovendien heeft de GHSG HD13 studie
827 (Behringer et al. Lancet 2015) aangetoond dat bij patiënten met beperkt stadium favorable HL
828 behandeld met 2 ABVD gevolgd door radiotherapie, het geheel weglaten van bleomycine “slechts”
829 3.9% verlies van PFS geeft. Het verlies van PFS wanneer de bleomycine pas na 2 ABVD en een
830 negatieve interim FDG-PET wordt weggelaten na zal hoogstwaarschijnlijk minder zijn dan deze 3.9%.
831 Bovendien wordt de toxiciteit van bleomycine met name vanaf de 3^e kuur gezien. Bij pulmonale
832 klachten wijzend op mogelijke bleomycine toxiciteit dient de bleomycine uiteraard altijd
833 laagdrempelig gestaakt te worden.
834

835 *Referenties*

- 836 • Andre MP, Girinsky T, Federico M, et al. Early Positron Emission Tomography Response-
837 Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized
838 EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American*
839 *Society of Clinical Oncology*. 2017;Jco2016686394.
- 840 • Behringer K, Goergen H, Hitz F et al. Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the
841 ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): an
842 open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015 Apr 11;385(9976):1418-27
- 843 • Eich HT, Diehl V, Gorgen H, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field
844 radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the
845 German Hodgkin Study Group HD11 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the*
846 *American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(27):4199-4206.
- 847 • Engert A, Plutschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-
848 stage Hodgkin's lymphoma. *The New England journal of medicine*. 2010;363(7):640-652.
- 849 • Girinsky T, van der Maazen R, Specht L, et al. Involved-node radiotherapy (INRT) in patients
850 with early Hodgkin lymphoma: concepts and guidelines. *Radiotherapy and oncology : journal*
851 *of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2006;79(3):270-277.
- 852 • Murray L, Sethugavalur B, Robertshaw H, et al. Involved Node, Site, Field and Residual
853 Volume Radiotherapy for Lymphoma: A Comparison of Organ at Risk Dosimetry and Second
854 Malignancy Risks. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*.
855 2015;27(7):401-410.
- 856 • Radford J, Illidge T, Counsell N, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage
857 Hodgkin's lymphoma. *The New England journal of medicine*. 2015;372(17):1598-1607.
- 858 • Sasse S, Brockelmann PJ, Goergen H, et al. Long-Term Follow-Up of Contemporary Treatment
859 in Early-Stage Hodgkin Lymphoma: Updated Analyses of the German Hodgkin Study Group

860 HD7, HD8, HD10, and HD11 Trials. Journal of clinical oncology : official journal of the
861 American Society of Clinical Oncology. 2017;Jco2016709410.
862

863 **Op voorhand weglaten van radiotherapie**

864 De mate waarin radiatie-gerelateerde late effecten optreden hangt af van verschillende
865 behandelingsfactoren zoals totale bestralingsdosis, fractiegrootte, bestraald volume en wel/geen
866 combinatie met chemotherapie. Ook patiëntgebonden factoren zoals leeftijd ten tijde van de
867 behandeling en erfelijke eigenschappen kunnen van invloed zijn (ref Hodgson 2011, module
868 radiotherapie).

869 Indien radiotherapie kan leiden tot een grote kans op (late) toxiciteit, die gepaard gaan met ernstige
870 blijvende morbiditeit of zelfs mortaliteit, is radiotherapie op voorhand onwenselijk.

871 Hierbij gaat het met name om radiatiepneumonitis, cardiale toxiciteit, mammacarcinoom, infertiliteit
872 en een blijvend droge mond (zie voor gedetailleerde informatie module radiotherapie).

873

874 **Patiëntengroepen bij wie radiotherapie mogelijk op voorhand onwenselijk is:**

875 1. Bij een vrouwelijke patiënt met een beperkt stadium HL, jonger dan 35 jaar, bij wie mediastinum
876 en beide oksels zijn aangedaan en behandeling met uitsluitend chemotherapie (eventueel met
877 radiotherapie op restafwijkingen) goed mogelijk is, is behandeling met beperkte chemotherapie
878 en radiotherapie volgens het INRT/ISRT op voorhand onwenselijk.

879 2. Indien het inschatten van risico's op bijwerkingen van bestraling niet goed mogelijk is o.b.v.
880 uitsluitend klinische criteria, wordt voorafgaand aan het vaststellen van een behandelplan een
881 radiotherapie proefplanning geadviseerd. Het gaat hier om bijvoorbeeld patiënten met:

882 a. Bulky mediastinale ziekte m.n. indien er sprake is van ingroei in de thoraxwand en/of
883 uitgebreide pre-cardiale/para-cardiale ziekte.

884 b. Klierpathologie mediastinum + 1 oksel bij vrouwelijke patiënten met een beperkt
885 stadium HL, jonger dan 35 jaar.

886 c. Zeer proximaal oplopende halsklier-pathologie aan beide zijden.

887 O.b.v. de proefplanning kan de radiotherapeut in inschatting maken van risico's op toxiciteit. De
888 criteria die hierbij gehanteerd worden zijn beschreven in de module radiotherapie.

889 **Beperkt stadium infradiafragmaal**

890 **Aanbeveling:**

891 - Patiënten met beperkt stadium infradiafragmaal HL dienen worden ingedeeld en behandeld
892 conform patiënten met supra diafragmaal Hodgkin lymfoom, inclusief interim FDG-PET
893 sturing

894

895 **Overwegingen**

896 De behandeling van stadium I en II HL is gebaseerd op de resultaten van gerandomiseerde studies bij
897 patiënten met supra-diafragmaal gelegen lokalisaties (zie hierboven). Gezien de zeldzame
898 presentatie van beperkte infra-diafragmaal gelokaliseerde ziekte en ter verkrijging van een zo
899 homogeen mogelijke studie-populatie werden patiënten met een infra-diafragmaal stadium I of II HL
900 voor de meeste gerandomiseerde studies uitgesloten.

901 Stadium I en II infra-diafragmaal HL is relatief zeldzaam en betreft ongeveer 10% van de patiënten
902 met een stadium I-II HL. In vergelijking met patiënten met supra-diafragmaal gelegen ziekte

903 presenteren deze patiënten zich vaker op oudere leeftijd, met B-symptomen en minder vaak met een
904 nodulair scleroserend subtype. Tevens zijn vaker meer lymfklier-regio's aangedaan dan bij supra-
905 diafragmale presentatie en betreft het vaker mannen.

906 De vraag is of patiënten met stadium I en II infra-diafragmaal HL op grond van deze verschillen een
907 andere behandeling behoeven dan patiënten die zich presenteren met een beperkt stadium supra-
908 diafragmaal gelokaliseerd HL. Daartoe hebben de German Hodgkin Study Group (Darabi et al. 2005;
909 Treskow et al. 2018) en de Hellenic Cooperative Lymphoma Group (Vassilakopoulos et al. 2006) de
910 risico-factoren en behandelresultaten van supra- en infra-diafragmaal gelocaliserd stadium I en II HL
911 retrospectief onderzocht. Uit de data van de GHSG komt naar voren dat patiënten met infra-
912 diafragmaal gelokaliseerde ziekte, behorend tot de 'unfavorable' subgroep, vaker recidiveerden dan
913 wel resistente ziekte hadden. Echter, wanneer gecorrigeerd werd voor leeftijd, geslacht, histologie,
914 stadium, B-symptomen en aantal aangedane lymfklierregio's, verdween dit verschil. De Griekse
915 onderzoekers komen tot dezelfde conclusie: de slechtere behandelresultaten bij patiënten met infra-
916 diafragmaal HL worden veroorzaakt door de aanwezigheid van een slechter risico-profiel bij deze
917 patiëntengroep en niet door het feit dat het infra-diafragmale ziekte betreft.

918

919 **Referenties:**

- 920 • Darabi K, Sieber M, Chaitowitz M, et al. Infradiaphragmatic versus supradiaphragmatic Hodgkin
921 Lymphoma: a retrospective review of 1114 patients.. *Leukemia & Lymphoma*, 2005; 46 (12):
922 1715 – 1720.
- 923 • Hull MC, Mendenhall NP, Colgan ME. Subdiaphragmatic Hodgkin's disease: the University of
924 Florida experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:161–166.
- 925 • Treskow, 2018
- 926 • Vassilakopoulos TP, Angelopoulou MK, Siakantaris MP, et al. Pure infradiaphragmatic Hodgkin's
927 lymphoma. Clinical features, prognostic factors and comparison with supradiaphragmatic
928 disease. *Haematologica*, 2006; 91: 32 – 39.

929

930

931

932 **Gevorderd stadium**

933 **Algemeen**

934 Patiënten met een gevorderd stadium HL hebben, na adequate behandeling, een grote kans op
935 langdurige ziektevrije overleving. Naast het bereiken van curatie is ook bij het gevorderd stadium HL
936 het zoveel mogelijk beperken van toxiciteit van groot belang. Recente studies hebben laten zien dat
937 sturing van de behandeling op basis van het resultaat van een interim FDG-PET scan zowel bij initiële
938 start met escBEACOPP als met ABVD de uitkomst van de behandeling verbetert ten opzichte van
939 historische controles, dan wel de blootstelling aan chemotherapie vermindert (zie uitgangsvraag
940 interim PET). Recent zijn ook de resultaten van een gerandomiseerde vergelijking tussen ABVD en
941 Brentuximab-vedotin-AVD voor de 1^e lijn behandeling van gevorderd stadium HL gepubliceerd.
942 (Connors et al. N Engl JMed 2018) Deze studie was echter niet interim PET gestuurd.

943 De werkgroep adviseert bij gevorderd stadium HL een interim FDG-PET scan gestuurde behandeling
944 (zie figuur). Bij het starten van de behandeling dient er een keuze gemaakt te worden tussen starten
945 met escBEACOPP of starten met ABVD (voor gedetailleerde overwegingen zie module: “dient
946 behandeling van gevorderd stadium HL gestart te worden met ABVD of escBEACOPP”).

947 Er zijn geen gerandomiseerde studies die interim FDG-PET-gestuurde escBEACOPP met FDG-PET-
948 gestuurde ABVD rechtstreeks vergelijken. Deze keuze dient te worden gemaakt op basis van ziekte-
949 en patiëntkarakteristieken. Zie voor overwegingen ook de betreffende uitgangsvragen. Voordelen
950 van starten met escBEACOPP zijn een hogere Progressie Vrije Overleving (PFS) en ook - zij het in
951 mindere mate – hogere Overall Survival (OS) en een kortere behandelperiode. Voorwaarde voor
952 behandeling met escBEACOPP zijn leeftijd onder de 60 jaar, ECOG performance van <3 bij leeftijd
953 boven de 40 jaar en afwezigheid van belangrijke comorbiditeit. Overwegingen ten faveure van ABVD
954 zijn de verminderde kans op acute en late toxiciteit en veelal het behoud van **fertiliteit** (Behringer et
955 al. JCO).

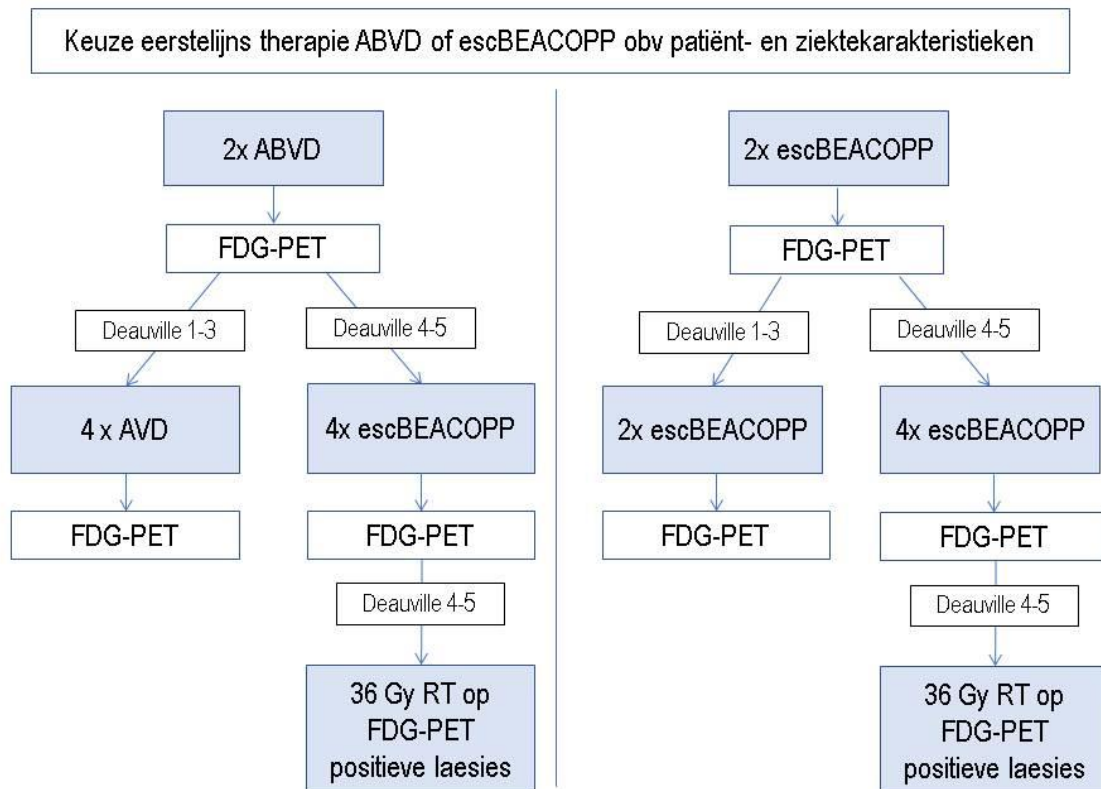
956 De werkgroep adviseert om **voor** start van behandeling (zowel met escBEACOPP als ABVD)
957 kindervens te bespreken en eventuele fertiliteit preservingende maatregelen te organiseren (zie
958 kopje fertiliteit). Uitstel van de behandeling voor cryopreservatie **tijdens** de behandeling is niet
959 mogelijk.

960

961 **Overzicht behandeladvies**

962 **Figuur 3. Behandeladvies gevorderd stadium Hodgkin lymfoom <60 jaar**

Gevorderd stadium Hodgkin lymfoom <60 jaar



963

964 **Behandelschema escBEACOPP interim-PET gestuurd:** Indien gestart is met escBEACOPP en de PET-
965 scan laat na 2 cycli een Deauville Score (DS) van 1-3 zien (negatief) kan worden volstaan met nog 2
966 kuren escBEACOPP (in totaal 4 kuren). Bij een DS 4 of 5 dienen dan nog 4 cycli escBEACOPP te
967 worden gegeven (in totaal 6 kuren).

968 **Behandelschema ABVD interim-PET gestuurd:** Indien gestart is met ABVD en de FDG-PET-scan na 2
969 cycli laat een DS 4,5 (positief) zien dan dient te worden geëscaleerd naar nog 4 kuren escBEACOPP.
970 De In het geval van een DS 1-3 (negatief) bij interim PET-scan kan worden gede-escapeerd naar 4
971 kuren AVD (dus zonder bleomycine).

972 Vier tot 6 weken na einde van de chemotherapie dient een eindevaluatie door middel van een FDG-
973 PET-scan (met low dose CT) te worden verricht. Alleen indien een beperkt aantal PET- positieve
974 restlaesies aanwezig zijn (DS 4,5), is hierop **aanvullende radiotherapie** geïndiceerd (36 Gray in 18
975 fracties) (Engert et al, 2012). Voor verdere details wat betreft radiotherapie wordt verwezen naar de
976 sectie radiotherapie.

977 Indien radiotherapie is gegeven dient na 3 maanden de PET-scan te worden herhaald. Indien PET
978 scan aanleiding geeft tot het overwegen van salvage chemotherapie wordt histologische bevestiging
979 van de persisterende/progressieve ziekte uitdrukkelijk geadviseerd.

980 **Dient behandeling van gevorderd stadium HL gestuurd te worden**
981 **door het resultaat van een interim FDG-PET (module)**

982 ***Uitgangsvraag:***

983 Wat is de plaats van interim PET-scan bij de behandeling van patiënten met gevorderd Hodgkin
984 lymfoom?

985 ***Aanbeveling(en):***

- 986 • Eerstelijns behandeling van gevorderd stadium HL wordt gestuurd op basis van een interim
987 FDG-PETscan na 2 cycli chemotherapie:
- 988 ○ In geval van behandeling met escBEACOPP wordt bij een negatieve interim PET scan
989 (Deauville 1-3) aanvullend nog 2 kuren escBEACOPP geadviseerd en in geval van een
990 positieve interim PET scan (Deauville >3) aanvullend nog 4 kuren escBEACOPP in
991 afwezigheid van tumorprogressie.
 - 992 ○ In geval van behandeling met ABVD wordt bij een negatieve interim PET scan (DS 1-
993 3) geadviseerd aanvullend nog 4 kuren AVD (zonder bleomycine) en in geval van een
994 positieve interim PET scan (DS >3) aanvullend nog 4 kuren escBEACOPP te geven.
995

996 ***Onderbouwing***

997 ***Inleiding:***

998 Het resultaat van een interim FDG-PET scan is een sterke voorspeller van de uitkomst na behandeling
999 met chemotherapie. Interim PET gestuurde behandeling is inmiddels in een aantal klinische trials
1000 onderzocht. Het doel van deze studies was verbetering van de uitkomst in geval van positieve interim
1001 PET door escalatie van behandeling en/ of verminderen van toxiciteit door vermindering van
1002 chemotherapie in geval van negatieve interim PET.

1003

1004 ***Conclusie(s):***

SORT Grade	Conclusie
A	Sturen van eerste lijns behandeling voor gevorderd HL op basis van een interim FDG-PET na 2 cycli chemotherapie resulteert in verminderde therapie blootstelling danwel verbeterde uitkomst
A	Bij start met ABVD en een <i>negatieve</i> interim FDG- PET na 2 kuren, zijn additioneel 4 kuren AVD non-inferieur aan 4 kuren ABVD
A	Bij start met escBEACOPP en een negatieve interim FDG-PET na 2 kuren, zijn additioneel 2 kuren non-inferieur aan 4 kuren escBEACOPP
A	Bij start met ABVD en een positieve interim FDG-PET geeft escalatie naar escBEACOPP een verbeterde progressie vrije overleving ten opzicht van historische controles

1005

1006 **Samenvatting literatuur:**

1007 Recent zijn de resultaten bekend geworden van grote studies waarbij de behandeling van gevorderd
1008 HL gestuurd werd op de uitkomst van de FDG-PET scan na 2 cycli chemotherapie (SWOG, RATHL,
1009 HD18 GITIL/FIL) (Press et al, 2016; Johnson et al, 2016; Borchmann et al, 2017; Gallamini et al, 2017).

1010 *Initieel escBEACOPP gebaseerde, interim FDG-PET gestuurde behandeling*

1011 EscBEACOPP gebaseerde FDG-PET gestuurde de-escalatie behandeling is in een gerandomiseerde
1012 opzet onderzocht door de GHSG HD18 studie (Borchman et al, 2017). In deze studie werden 2101
1013 patiënten met gevorderd stadium HL (stadium III/ IV, stadium IIB met bulky disease of extranodale
1014 betrokkenheid) behandeld met 2 cycli escBEACOPP, waarna een interim FDG-PET scan werd
1015 verricht. Patiënten met een negatieve interim PET scan werden gerandomiseerd tussen de standaard
1016 behandeling met 4 of 6 aanvullende cycli (in totaal 6 of 8 cycli) escBEACOPP versus een
1017 experimentele behandeling bestaande uit 2 aanvullende cycli (totaal 4 cycli) escBEACOPP. Het
1018 aantonen van non-inferioriteit van de-escalatie bij een negatieve interim FDG-PET scan was het
1019 primaire doel van de studie. De standaard arm met totaal 8 cycli werd voortijdig geconverteerd naar
1020 6 cycli, nadat uit de analyse van de (niet interim FDG-PET gestuurde) GHLSG HD15 studie bij
1021 gevorderd stadium HL de superioriteit van totaal 6 escBEACOPP t.o.v. totaal 8 escBEACOPP duidelijk
1022 was geworden (Engert Lancet 2012). Bij circa 50% van de patiënten in de HD18 studie was de interim
1023 FDG-PET scan na 2 escBEACOPP negatief (in deze studie globaal overeenkomend met Deauville score
1024 1-2). Er werd geen verschil aangetoond in 5 jaars PFS en OS tussen de experimentele en de
1025 standaard arm (PFS 95% vs 92% en OS 99% vs 96%) waarmee non-inferioriteit werd bewezen.
1026 Derhalve kan worden geconcludeerd dat na het bereiken van een *negatieve* interim FDG-PET na 2
1027 cycli escBEACOPP nog 2 aanvullende cycli escBEACOPP volstaan.

1028 Bij patiënten met een *positieve* interim PET-scan (Deauville >2 in deze studie) werd doorgegaan met
1029 de standaard behandeling, i.e. tot in totaal 6 of 8 kuren escBEACOPP. De 3 jaars PFS en OS was in
1030 deze groep 96% en 99% voor interim PET Deauville score 3 en 88% en 96% voor iPET Deauville score
1031 4. (Appendix online Borchmann P et al, Lancet 2017)

1032 *Initieel ABVD gebaseerde, interim FDG-PET gestuurde behandeling*

1033 In de gerandomiseerde RATHL studie (Johnson, 2016) werd onderzocht of na 2 kuren ABVD in geval
1034 van een *negatieve* interim FDG-PET de bleomycine veilig kon worden weggelaten in de daarop
1035 volgende 4 cycli door randomisatie tussen additioneel 4 ABVD vs 4 AVD kuren. In een recente update
1036 werd het primaire eindpunt van non-inferioriteit van AVD ten opzichte van ABVD bereikt (5 jaars PFS
1037 81% , OS 95% voor AVD en PFS 83% , OS 95% voor ABVD (Trotman et al, 2017). Bij patiënten met een
1038 *positieve* iPET (Deauville 4 of 5) werd de behandeling geëscaleerd naar (esc)BEACOPP met in het
1039 algemeen nog 4 kuren. Hiermee werd in deze iPET positieve groep een 5 jaars PFS van 66% en OS van
1040 85% bereikt. Dit resultaat is beter dan dat van historische controles, waarbij een PFS van 20% tot 44%
1041 beschreven wordt (Oki et al. Br J Haematol 2014), echter vooralsnog minder goed dan het resultaat
1042 in de interim PET positieve Deauville >3 subgroep upfront behandeld met escBEACOPP in de HD18
1043 studie (3 jaar PFS 88%; OS 96%)(Appendix online Borchman Lancet 2017).

1044 Escalatie naar escBEACOPP op basis van een positieve iPET na 2 kuren ABVD is ook -eveneens in een
1045 niet gerandomiseerde opzet- onderzocht bij gevorderd HL in een Noord-Amerikaanse- (US
1046 intergroep) en Italiaanse studie (GITL study) (Press OW et al, J Clin Oncol 2016; Gallamini et al,
1047 2017.) In de interim PET positieve groep werd na escalatie een 2 jaars PFS van 64% in de
1048 Amerikaanse studie en een 4 jaars PFS van 69% in de Italiaanse studie bereikt.

1049 **Zoeken en selecteren:**

1050 Vanwege het geringe aantal studies met betrekking tot interim PET gestuurde behandeling werd
1051 geen verdere systematische search verricht.

1052 **Evidence:**

1053 Geen evidence tabellen, omdat er geen systematische search werd verricht

1054

1055 **Referenties:**

- 1056 • Borchmann P, Goergen H, Kobe C et al, Lohri A, Greil R, Eichenauer, Zijlstra J, et al. PET-
1057 guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results
1058 of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study
1059 Group. Lancet. 2018 Dec 23;390(10114):2790-2802.
- 1060 • Borchmann P, Goergen H, Kobe C, et al. escBEACOPP with or without Rituximab in interim-
1061 PET-positive advanced-stage Hodgkin lymphoma: updated results of the international,
1062 randomized phase 3 GHSB HD18 trial. Hematological Oncology, 35(S2): 65, a53.
- 1063 • Gallamini A, Rossi A, Patti K, et al. et al. Early chemotherapy intensification with escalated
1064 BEACOPP in advanced-stage Hodgkin lymphoma with a positive interim PET-CT after 2 ABVD
1065 cycles : long-term result of the GITIL/FIL HD 0607 trial. EHA - 2017, abstract S413.
- 1066 • Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted treatment Guided by interim PET-CT scan
1067 in Advanced Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med 2016;23:2419-29.
- 1068 • Oki Y, Chuang H, Chasen B, et al. Br J Haematol. The prognostic value of interim positron
1069 emission tomography scan in patients with classical Hodgkin Lymphoma. Br J Haematol
1070 2014 ;165 :112-116.
- 1071 • Press OW, Li H, Schoder H, et al. US Intergroup trial of response-adapted therapy for stage III
1072 to IV Hodgkin Lymphoma using early Interim Fluorodeoxyglucose-Positron Emission
1073 Tomography Imaging: Southwest Oncology Group S0816. J Clin Oncol 2016;10:2020-7.
- 1074 • Trotman, J., Fosså, A., Federico, M., Stevens, L., Kirkwood, A., Clifton-Hadley, L., Patrick, P.,
1075 Berkahn, L., D'Amore, F., Enblad, G., Luminari, S., Radford, J., Barrington, S. F., and Johnson,
1076 P. (2017). Respons-adjusted therapy for advanced Hodgkin lymphoma (RATHL) trial: longer
1077 follow up confirms efficacy of de-escalation after a negative interim PET scan. Hematological
1078 Oncology, 35(S2): 65–67.

1079

1080 **Overwegingen**

1081

1082 Op basis van bovenstaande studies is de werkgroep van mening dat de standaard behandeling
1083 gestuurd moet worden op het resultaat van de iPET na 2 kuren.

1084

1085 Twee grote gerandomiseerde studies (1 ABVD gebaseerd en 1 escBEACOPP gebaseerd) laten zien dat
1086 **de-escalatie** van therapie bij interim PET negatieve patiënten non-inferieur is aan de meer intensieve
1087 standaard behandelarm.

1088

1089 In de ABVD gestuurde RATHL trial (Johnson et al.) werd bewezen dat het weglaten van de bleomycine
1090 na 2 kuren ABVD niet ten koste gaat van 5 jaars PFS (82% in beide armen). De winst van de-escalatie
1091 is hier de verminderde kans op pulmonale toxiciteit.

1092
1093 In de HD18 trial liet de-escalatie in geval van een negatieve interim PET na 2 kuren escBEACOPP tot in
1094 totaal 4 kuren escBEACOPP een behoud van PFS overleving zien ten opzichte van de standaard totaal
1095 6 kuren (3 jaars PFS voor 4 kuren 95% en voor 6 kuren 92%, resp). Daarbij was de 3 jaars OS 99% voor
1096 4 escBEACOPP en 96% voor 6 escBEACOPP. Aannemelijk is dat deze de-escalatie ook gepaard zal
1097 gaan met verminderde lange termijn toxiciteit. Onduidelijk is nog wat het effect van 4 kuren op de
1098 fertilititeit is. Bij de interpretatie van de FDG-PET scan is bij deze studie gebruik gemaakt van de oude
1099 Juweid criteria, waarbij de mediastinale 'bloodpool' als referentie werd genomen. Grofweg komt dit
1100 overeen met een Deauville score 1 en 2. Herbeoordeling van de interim PET volgens de Deauville
1101 score laat zien dat binnen de interim PET positieve groep de patiënten met Deauville score van 3 in
1102 deze studie een betere PFS overleving hebben dan patiënten met Deauville score 4 of 5 en
1103 vergelijkbaar is met score 1 en 2. DE GHSG is op grond hiervan van mening dat een Deauville score
1104 van 3 bij interim PET eveneens als negatief moet worden beschouwd en dat derhalve ook bij een
1105 Deauville score 3 na 2 escBEACOPP kan worden volstaan met totaal 4 kuren escBEACOPP.
1106
1107 In tegenstelling tot de situatie bij het beperkte stadium HL (EORTC H10 studie) is de superioriteit van
1108 **escalatie** bij een positieve interim PET scan na 2 cycli chemotherapie niet in een gerandomiseerde
1109 opzet met een controle arm onderzocht bij gevorderd stadium HL. De PFS die in een drietal ABVD-
1110 studies bij gevorderd stadium HL werd gezien na escalatie naar escBEACOPP bij een positieve interim
1111 FDG-PET (Johnson 2016, Press 2016, Gallamini 2017) is echter dermate hoger dan de gepubliceerde
1112 PFS resultaten van interim PET positieve patiënten behandeld met ABVD zonder escalatie, dat het
1113 aannemelijk is dat een voldoende groot verschil gevonden zou zijn wanneer deze vraag
1114 gerandomiseerd zou zijn onderzocht. Het is dan ook niet te verwachten dat een dergelijke studie nog
1115 zal plaatsvinden. Extrapolatie van de positieve resultaten van escalatie verkregen bij stadium I/II HL
1116 in de EORTC H10 studie, waarbij escalatie met escBEACOPP wel gerandomiseerd met een controle
1117 arm met ABVD werd vergeleken versterken dit argument.
1118 Wanneer wordt gekozen voor een strategie met initieel ABVD adviseert de werkgroep derhalve
1119 escalatie van behandeling naar escBEACOPP in geval van een positieve iPET na 2 kuren ABVD. Wat
1120 betreft het aantal kuren is met 4 aanvullende kuren (esc)BEACOPP in de studie van Johnson et al. een
1121 vergelijkbare PFS behaald in vergelijking met de studie van Press et al. waarin 6 kuren escBEACOPP
1122 aanvullend gegeven werden. Hoewel de patientengroepen niet geheel vergelijkbaar zijn (de studie
1123 van Johnson bevatte 40% stadium II patiënten met mediastinale bulk) is de werkgroep van mening
1124 dat in geval van escalatie met 4 escBEACOPP kuren kan worden volstaan. Mocht de PET scan na deze
1125 4 kuren nog steeds positief zijn dan is het verwachte voordeel van 2 extra kuren beperkt en kan bij
1126 bewezen ziekteactiviteit beter gekozen worden voor salvage chemotherapie of aanvullende
1127 radiotherapie (indien het aantal PET positieve laesies beperkt is).
1128
1129 Wanneer wordt gekozen voor een strategie met initieel escBEACOPP, laat de GHSG HD18 trial zien
1130 dat met continueren van de behandeling tot in totaal 6 kuren escBEACOPP na een positieve iPET na 2
1131 kuren een uitstekende PFS en OS behaald kan worden. De voorspellende waarde van een positieve
1132 iPET is derhalve bij initiële start met escBEACOPP beperkt en zonder aantoonbare tumorprogressie
1133 zijn er geen argumenten voor verdere escalatie van therapie.
1134

1135 **Dient behandeling van gevorderd stadium HL gestart te worden met**
1136 **escBEACOPP of ABVD (module)**

1137 ***Uitgangsvraag:***

1138 Heeft in de eerstelijns behandeling bij gevorderd stadium HL starten met escBEACOPP of met ABVD
1139 de voorkeur?

1140 ***Aanbeveling(en):***

- 1141 • Een afweging tussen initieel escBEACOPP of initieel ABVD gebaseerde **interim-PET gestuurde**
1142 **behandeling** dient te worden gemaakt op basis van ziektekenmerken, patiënt
1143 kenmerken en voorkeur
1144 • Bij het ontbreken van factoren die een keuze voor escBEACOPP op voorhand minder gewenst
1145 maken (leeftijd, performance score, fertiliteit, patiënt voorkeur) zijn stadium IV ziekte, hoge
1146 tumorload en IPS score >1, factoren die gezien de betere kans op tumor controle pleiten voor
1147 therapie met escBEACOPP upfront

1148 ***Overwegingen***

1149 *Zonder* interim PET sturing van de behandeling is de PFS en OS na escBEACOPP beter dan na ABVD. Er
1150 zijn geen rechtstreeks vergelijkende studies tussen initieel ABVD- en initieel escBEACOPP-interim PET
1151 gestuurde behandeling. Voor zover vergelijkbaar lijkt in studies *met* interim PET gestuurde
1152 behandeling de PFS van initiële escBEACOPP behandeling beter dan die van initiële ABVD
1153 behandeling. Dit voordeel van escBEACOPP is in termen van OS kleiner en voor de langere termijn
1154 nog onbekend. EscBEACOPP behandeling gaat gepaard met hogere kans op acute en late toxiciteit
1155 waaronder hoge kans op infertiliteit. De behandelduur kan ook een overweging zijn in de
1156 therapiekeuze en is bij escBEACOPP met 12-18 weken beduidend korter dan de 20-24 weken bij start
1157 met ABVD. Vanwege de kans op ernstige acute toxiciteit en verhoogde therapie gerelateerde
1158 mortaliteit wordt escBEACOPP therapie afgeraden bij leeftijd >60 jaar, alsmede leeftijd >40 jaar met
1159 een ECOG-performance status van >2 of belangrijke comorbiditeit.

1160 ***Onderbouwing***

1161 ***Inleiding:***

1162 esBEACOPP en ABVD zijn momenteel de meest gebruikte eerstelijns chemotherapie schema's voor
1163 patiënten met een gevorderd stadium HL. Tot voor kort waren 6-8 kuren van beide schema's
1164 gangbaar. Rechtstreekse vergelijking van beide schema's is op beperkte schaal verricht. Er zijn geen
1165 studies waarbij interim PET-gestuurde ABVD rechtstreeks met al dan niet interim PET-gestuurde
1166 escBEACOPP behandeling is vergeleken.

1167 ***Conclusie(s):***

SORT Grade	Conclusie
A	<i>Zonder</i> interim PET sturing resulteert behandeling met escBEACOPP in een duidelijk hogere PFS en een beperkt betere OS dan behandeling met ABVD. (Skoetz et al, 2017; Carde P et al, 2016; Viviani et al, 2011; Merli et al, 2016; Diehl V, 2005; Von Tresckow B, 2012; Engert et al, 2012)

B	Met interim FDG-PET sturing resulteert een start met escBEACOPP in een hogere PFS dan een start met ABVD. (Johnson et al, 2016; Press et al, 2016; Borchman et al, 2017, Gallamini 2018)
B	EscBEACOPP behandeling gaat gepaard met grotere kans op acute- en late toxiciteit waaronder hoge kans op infertiliteit ten opzichte van ABVD (Wongso et al, 2013).
C	Op basis van leeftijd, performance status, co-morbiditeit, ziektekenmerken (IPS) en patientvoorkeuren kan gekozen worden tussen FDG-PET gestuurde behandeling met escBEACOPP versus FDG-PET gestuurde behandeling met ABVD (Johnson et al 2016; Press et al 2016; Borchman et al, 2017; Wongso et al, 2013; Gallamini 2018)
C	Stadium IV ziekte, hoge tumorload en IPS score >1 zijn factoren die gezien de betere kans op tumor controle pleiten voor therapie met escBEACOPP upfront (Johnson et al 2016; Press et al 2016; Borchman et al, 2017; Wongso et al, 2013; Gallamini 2018)

1168

1169 **Samenvatting literatuur:**

1170 *Niet interim FDG-PET gestuurde behandeling*

1171 De resultaten van 5 prospectieve klinische trials waarin behandeling met escBEACOPP en ABVD
 1172 zonder interim PET sturing worden vergeleken zijn in een Cochrane analyse samengevat. Het
 1173 betreffen de EORTC studie 20012, de Italiaanse studies GSM-HD-2008 en HD2000, en de GHSG
 1174 studies HD9 en HD14 (Carde P et al, 2016; Viviani et al, 2011; Merli et al, 2016; Diehl V et al, 2005;
 1175 Von Tresckow B et al, 2012). De conclusie van deze systematische review is dat zonder interim-PET
 1176 sturing escBEACOPP (in de eerste lijn) resulteert in een betere PFS (Hazard ratio 0.54, 95% CI 0.45 –
 1177 0.64) en Overall Survival (Hazard ratio 0.74, 95% CI 0.57 – 0.97) dan ABVD; met na 5 jaar in absolute
 1178 zin een voordeel van ca. 11% voor PFS en een voordeel van 3% voor Overall Survival ten opzichte van
 1179 ABVD (Skoetz et al, 2017).

1180 Er zijn 2 grote studies met escBEACOPP van belang waarbij niet is gerandomiseerd met ABVD en die
 1181 dus ook niet in bovenstaande systematische review meegenomen zijn. In de HD15 studie van de
 1182 GHSG werden 3 verschillende escBEACOPP schema's (6x escBEACOPP vs 8x escBEACOPP vs 8
 1183 BEACOPP14) prospectief gerandomiseerd met elkaar vergeleken bij 2182 patiënten met gevorderd
 1184 stadium HL. Behandeling met 6x escBEACOPP bleek superieur met een progressievrije- en totale
 1185 overleving van respectievelijk 91% en 95% na 5 jaar (Engert, Lancet 2012). Deze resultaten komen
 1186 overeen met resultaten van een andere studie, waarbij een iets ander behandelingschema werd
 1187 gebruikt (namelijk 4 cycli escBEACOPP gevolgd door 4 basisBEACOPP) (Mounier N et al, Ann Oncol
 1188 2014).

1189 Recent zijn de eerste resultaten gepubliceerd van eerste lijnsbehandeling met anti-CD30
 1190 monoklonaal antilichaam gekoppeld aan vedotin (brentuximab-vedotin, BV) gecombineerd met
 1191 doxorubicine, vinblastine en dacarbazine (BrAVD). (Echelon, Connors NEJMed 2018). Patiënten met
 1192 stadium III of IV HL werden gerandomiseerd tussen een behandeling met 6 kuren BV-AVD (n=664) of
 1193 6 kuren ABVD(n=670). Met een mediane follow-up van 2 jaar was de modified PFS 82% voor BV-AVD
 1194 vs 79% voor ABVD (HR 0.77, p=0.03). Een significant verschil in overall survival werd niet aangetoond.
 1195 Er was een hoger percentage perifere neuropathie in de BrAVD arm (67%) versus de ABVD arm(43%)
 1196 tegenover een lagere incidentie van pulmonale toxiciteit. Ook deze studie was niet interim PET
 1197 gestuurd.

1198 *Wel interim PET gestuurde trials*

1199 Sturing van behandeling met interim PET wordt sinds een aantal jaren onderzocht in klinische trials.
1200 Er zijn hierover een aantal studies gepubliceerd (*zie tabel*) maar er zijn geen meta-analyses
1201 beschikbaar.

1202 EscBEACOPP vormde de basis van de interim PET gestuurde behandeling in de recente HD18 studie
1203 van de German Hodgkin Study Group (zie ook de module “interim PET”) en de (nog niet
1204 gepubliceerde) AHL 2011 studie van de LYSA. In de HD18 trial werden patiënten bij wie de interim
1205 PET na 2 cycli escBEACOPP negatief was, gerandomiseerd tussen nog 2 aanvullende cycli
1206 escBEACOPP (totaal 4 kuren) of nog 4 aanvullende cycli escBEACOPP (totaal 6 kuren). In afwijking van
1207 de huidige consensus werden patiënten met interim PET Deauville score 3 in deze studie als interim
1208 PET positief beschouwd en niet gerandomiseerd. Na 2 kuren escBEACOPP werd 50% van de
1209 patiënten als interim PET negatief (DS 1-2) gescoord en de overigen als interim PET positief (25%
1210 Deauville score 3, 25% DS 4). In de interim-PET-*negatieve* groep (DS 1-2) waren de 5 jaars uitkomsten
1211 bij de patiënten behandeld met totaal 4 escBEACOPP (PFS 92% en OS 98 %), non-inferieur aan de
1212 met totaal 6 escBEACOPP behandelde patiënten. Bij patiënten met een *positieve* interim PET-scan
1213 (Deauville > 2) bij wie werd doorgegaan tot in totaal 6 kuren escBEACOPP was de 3 jaars PFS en OS
1214 96% en 99% voor interim PET Deauville score 3 en 88% en 97% voor iPET Deauville score 4 .
1215 (Appendix online Borchmann P et al, Lancet 2017).

1216 ABVD was de basis van de PET gestuurde behandeling in een 3-tal trials (zie ook de module “interim
1217 PET”). In de RATHL studie werd na 2 kuren ABVD in geval van een *negatieve* interim FDG-PET
1218 (Deauville 1-3), gerandomiseerd tussen doorgaan met ABVD of AVD (zonder Bleomycine) in de
1219 daarop volgende 4 kuren. Het weg laten van Bleomycine uit de daarop volgende 4 cycli (AVD) was
1220 non-inferieur aan ABVD. Met deze strategie werd een 5 jaars PFS van 82% en een OS van 95% bereikt
1221 (Johnson et al, N Engl J Med 2016; Trotman et al, 2017). Belangrijk is dat in deze studie ook
1222 patiënten met stadium II ziekte met mediastinale bulk (40%) werden geïncludeerd, welke een
1223 beduidend betere uitkomst hadden dan de patiënten met stadium III en IV ziekte. In de interim PET
1224 *positieve* groep (Deauville 4-5, ca. 16% van de patiënten) werd met intensificatie naar aanvullend 4
1225 cycli escBEACOPP (of 6 cycli BEACOPP-14) na 5 jaar een PFS van 66% en een OS van 85% bereikt. In
1226 vergelijking met de Deauville score 4 interim PET positieve groep die up-front behandeld werd met
1227 escBEACOPP in de hierboven genoemde GHSG HD18 studie is de progressie vrije overleving in deze
1228 ABVD behandelde groep beduidend lager.

1229 In de US intergroup studie werden 336 patiënten met stadium III/IV geëvalueerd na 2 cycli ABVD. De
1230 interim PET was positief (Deauville 4 of 5) in 18% van de patiënten en deze werden aanvullend
1231 behandeld met 6 cycli escBEACOPP, waarbij een 2 jaars PFS werd bereikt van 64% (Press et al, J Clin
1232 Oncol 2016).

1233 Ook in een grote prospectief gerandomiseerde Italiaanse (GITIL) studie werd met ABVD gestart
1234 waarna de behandeling o.b.v. van de interim PET na 2 ABVD kuren werd bijgestuurd. In geval de
1235 interim PET negatief was (Deauville score 1-3), werd met nog 4 cycli ABVD een 4 jaar PFS van 87% en
1236 een OS van 97% bereikt. De interim PET positieve patiënten (Deauville 4 of 5) werden met
1237 escBEACOPP behandeld waarmee een 4 jaar PFS van 69% en een OS 89% werd bereikt (Gallamini et
1238 al, 2018).

1239 *Zoeken en selecteren:*

1240 Er werd voor deze uitgangsvraag geen systematische review verricht, maar er werd gebruik gemaakt
1241 van recente Cochrane Review met update tot maart 2017.

1242 De referenties uit deze richtlijnen werden opnieuw beoordeeld. Vanwege het geringe aantal studies
1243 met betrekking tot interim PET gestuurde behandeling werd hier geen systematische search verricht.

1244 Zoekverantwoording: N.v.t.

1245

1246 Evidence:

1247 Geen evidence tabellen, omdat er geen systematische search werd verricht

1248

1249 **Overwegingen**

1250 Tegenover het voordeel van hogere PFS en OS van escBEACOPP staat het hogere risico op acute en
1251 late toxiciteit. De therapie gerelateerde mortaliteit (TRM) van escBEACOPP is vooral verhoogd bij
1252 patiënten boven de 60 jaar (15-20% TRM) en bij patiënten boven de 40 jaar met een ECOG
1253 performance >2 (15% TRM) (Wongso et al, 2013). Ook bij patiënten boven de leeftijd van 50 jaar met
1254 een goede performance is er een hogere TRM dan bij patiënten onder de 40 jaar of tussen de 40 en
1255 de 50 jaar (5.7%, 0,7% en 1,7% respectievelijk) (Wongso et al. JCO 2013). De meeste toxiciteit van
1256 escBEACOPP wordt gezien tijdens de eerste 2 kuren. In de meta-analyse (Skoetz et al, 2017) komt -
1257 voor het totaal van de in de betreffende trials behandelde patiënten - geen duidelijk verschil in TRM
1258 van escBEACOPP ten opzichte van ABVD naar voren. EscBEACOPP gaat gepaard met een hogere
1259 incidentie van graad 3 en 4 hematologische toxiciteit, infecties, misselijkheid en alopecia t.o.v. ABVD.
1260 Met de beperkte follow-up uit de meta-analyse zijn er geen significante verschillen in secundaire
1261 maligniteiten, m.u.v. een hoger risico op MDS /AML (1.2% na escBEACOPP t.o.v. 0.3% na ABVD).
1262 Daarnaast is een zeer belangrijke factor de hoge kans op infertiliteit na escBEACOPP (>80% na
1263 behandeling met 6 kuren). Een gevolg van de betere PFS met escBEACOPP zullen ten opzicht van
1264 ABVD minder patiënten een 2^e lijns behandeling ondergaan, hetgeen ook gepaard gaat met
1265 aanzienlijke toxiciteit.

1266 Op grond van deze gegevens is de werkgroep van mening dat escBEACOPP niet gegeven dient te
1267 worden aan patiënten ouder dan 60 jaar, patiënten boven de 40 jaar met een ECOG performance >2
1268 of bij belangrijke co-morbiditeit.

1269 Er zijn helaas nog geen data van studies die interim-PET gestuurde escBEACOPP behandeling
1270 rechtstreeks hebben vergeleken met interim-PET gestuurde ABVD behandeling. Het voordeel van
1271 minder bijwerkingen dient te worden afgewogen tegen de lagere kans op (progressie vrije)
1272 overleving met ABVD. Dit is vooral van belang aanwezigheid van stadium III/IV ziekte en/of een
1273 hogere IPS score. In post-hoc analyses van de RATHL studie, was bij patiënten met een negatieve
1274 interim-PET scan na 2 ABVD, de recidief kans bij een IPS ≥ 3 hoger dan bij IPS 1-2 (Johnson et al. NEJM
1275 2016; Trotman et al. 2017). In de PET gestuurde Italiaanse Gitl studie waren risicofactoren voor een
1276 positieve PET scan na 2 ABVD kuren een IPS>1 en grote tumormassa. Bij de patiënten met een
1277 negatieve PET scan na 2 kuren werd in 13% van de gevallen alsnog een vroeg of laat recidief gezien.
1278 Risicofactoren voor een recidief na een negatieve interim PET scan waren hogere IPS en stadium IV
1279 ziekte. Naar de mening van de werkgroep zijn bij het ontbreken van factoren die een keuze voor
1280 escBEACOPP op voorhand minder gewenst maken (leeftijd, performance score, fertilititeit, patiënt
1281 voorkeur) stadium IV ziekte, hoge tumorload en IPS score >1, factoren die gezien de betere kans op
1282 tumor controle pleiten voor therapie met escBEACOPP upfront.

1283 Het escBEACOPP schema is goed toepasbaar, mits voldoende ervaring met dit schema bij
1284 behandelaar en het behandelteam aanwezig zijn en de noodzakelijke ondersteunende profylactische
1285 maatregelen (G-CSF, antibiotische profylaxe). Dit is inclusief adequate infrastructurele voorzieningen
1286 voor supportieve care (thrombocytransfusie) en acute opvang van hematologische toxiciteit

1287 (koorts bij neutropenie). Indien gestart wordt met ABVD is het van belang om bij de individuele
1288 patiënt vooraf een inschatting te maken of escBEACOPP haalbaar is in geval van een positieve interim
1289 PET. Nogmaals zij benadrukt, indien wordt gestart met ABVD en de mogelijkheid van escalatie naar
1290 escBEACOPP open is, **voor** de start van de ABVD behandeling fertiliteitspreservatie dient te worden
1291 overwogen (zie module fertiliteit).

1292 Toepassing van het BrAVD schema conform de ECHELON-1 studie is op dit moment in Nederland nog
1293 niet mogelijk aangezien Brentuximab-Vedotin nog niet is geregistreerd in Europa voor de eerste lijns-
1294 behandeling van het HL. Daarnaast is er nog onvoldoende evidence voor een progressie vrij
1295 overlevingsvoordeel van *niet* PET-gestuurd BrAVD ten opzichte van *wel* PET-gestuurd ABVD of
1296 escBEACOPP. Het voordeel van minder pulmonale toxiciteit valt grotendeels weg door het kunnen
1297 weglaten van bleomycine in een groot deel van de ABVD behandelde patiënten na 2 kuren en het
1298 beperken tot 4 kuren in een grote groep bij de escBEACOPP strategie. Indien vergoeding in de
1299 toekomst gerealiseerd is dit wel optie bij patiënten met contra-indicaties voor bleomycine.

1300

1301 *Referenties:*

- 1302 • Carde P, Karrasch M, Fortpied C, et al. Eight cycles of ABVC versus four Cycles of
1303 BEACOPPescalated plus four cycles of BEACOPPbaseline in Stage III to IV, International
1304 Prognostic Score ≥ 3 , High-risk Hodgkin Lymphoma: first Results of the Phase III *EORTC*
1305 *20012* Intergroup Trial. *J Clin Oncol* 2016;10:2028-36.
- 1306 • Borchmann P, Goergen H, Kobe C et al, Lohri A, Greil R, Eichenauer, Zijlstra J, et al. PET-
1307 guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results
1308 of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study
1309 Group. *Lancet* 2017 .
- 1310 • Borchmann P, Goergen H, Kobe C, et al. escBEACOPP with of without Rituximab in interim-
1311 PET-positive advanced-stage Hodgkin lymphoma: updated results of the international,
1312 randomized phase 3 GHSB HD18 trial. *Hematological Oncology*, 35(S2): 65, a53.
- 1313 • Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M et al. Standard and increase-dose BEACOPP chemotherapy
1314 compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease (*HD9 study*). *N Engl J Med*
1315 2005;18:353-357.
- 1316 • Engert A, Haverkamp H, Markova J, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided
1317 radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's Lymphoma (HD15 trial): a
1318 randomized, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2012;12: 1791-9
- 1319 • Gallamini A, Tarella C, et al. Early chemotherap intensification with escalated BEACOPP in
1320 patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma with a positive interim positron emission
1321 tomography/computed tomography after twoABVD cycles : long-term results of the GITIL/FIL
1322 HD 0607 trial. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.2543>
- 1323 • Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted treatment Guided by interim PET-CT scan
1324 in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2016;23:2419-29.
- 1325 • Merli F, Luminari S, Gobbi P, et al. Long-term results of the *HD2000* trial comparing ABVD
1326 versus BEACOPP versus COPP-EBV-CAD in untreated patients with advanced Hodgkin
1327 lymphoma: a study by Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol* 2016;34:1175-81.
- 1328 • Mounier N, Brice P, Bologna S, et al. ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles \geq
1329 baseline): final results in Stage III-IV low-risk Hodgkin lymphoma (IPS 0-2) of the LYSA H34
1330 randomized trial. *Ann Oncol* 2014;25:1622-8.

- 1331 • Press OW, Li H, Schoder H, et al. US Intergroup trial of response-adapted therapy for stage III
1332 to IV Hodgkin Lymphoma using early Interim Fluorodeoxyglucose-Positron Emission
1333 Tomography Imaging: Southwest Oncology Group S0816. *J Clin Oncol* 2016;10:2020-7.
- 1334 • Skoetz N, Will A, Monsef I, Brillant C, Engert A, von Tresckow B. Comparison of first-line
1335 chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for people
1336 with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma (review). *Cochrane Database*
1337 *of Systematic Reviews* 2017, issue 5.
- 1338 • Trotman, J., Fosså, A., Federico, M., Stevens, L., Kirkwood, A., Clifton-Hadley, L., Patrick, P.,
1339 Berkahn, L., D'Amore, F., Enblad, G., Luminari, S., Radford, J., Barrington, S. F., and Johnson,
1340 P. (2017). *Response-adjusted therapy for advanced Hodgkin lymphoma (RATHL) trial: longer*
1341 *follow up confirms efficacy of de-escalation after a negative interim PET scan. Hematological*
1342 *Oncology, 35(S2): 65–67. doi: 10.1002/hon.2437 53.*
- 1343 • Viviani S, Zinzani P, Rambaldi A et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when
1344 high-dose salvage is planned (*GSM-HD 2008 study*). *New Engl J Med* 2011;365: 203-212.
- 1345 • Von Tresckow B, Plutschow A, Fuchs et al, Dose intensification in early unfavorable Hodgkin's
1346 lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group *HD14 trial*. *J Clin Oncol*
1347 2012;30:907-13
- 1348 • Wongso D, Fuchs M, Plutschow A et al. Treatment-related mortality in patients with
1349 advanced-stage Hodgkin lymphoma: an analysis of the German Hodgkin study group. *J Clin*
1350 *Oncol.* 2013 Aug;31(22):2819-24

1351

1352

1353 **Behandeling patiënten ≥60 jaar**

1354
1355 Er is slechts zeer beperkt literatuur beschikbaar over behandeling van HL bij patiënten van ≥60 jaar.
1356 De oudere patiënten met HL vormen een sterk heterogene groep patiënten bij wie toxiciteit van de
1357 behandeling en comorbiditeit c.q. mate van fit zijn een doorslaggevende rol spelen bij de
1358 mogelijkheden en keuze van behandeling. Op basis van populatie studies is ongeveer 20% van alle HL
1359 patiënten ouder dan 60 jaar, terwijl in de grote gerandomiseerde studies slechts 10% van de
1360 patiënten ouder dan 60 jaar is. Dit is naar alle waarschijnlijk een gevolg van de strenge inclusie
1361 criteria waar veel ouderen niet aan voldoen. Bij oudere patiënten bestaat er vaker dan bij jongeren
1362 een gevorderd stadium. Ook worden er vaker slechte prognostische factoren, B symptomen en EBV-
1363 positieve lymfomen gevonden. Verder hebben ouderen vaak co-morbiditeit en zijn ze vaker 'niet-fit'.
1364 Deze factoren maken het lastig de juiste therapie te kiezen voor de individuele patiënt.
1365 In de beschikbare literatuur wordt benoemd dat er een 'comprehensive geriatric assessment' (CGA)
1366 zou kunnen bijdragen in de beoordeling of patiënten bepaalde behandelingen aan zouden kunnen. Er
1367 is echter geen makkelijke, praktisch toepasbare test die hiervoor in de routine praktijk kan worden
1368 gebruikt. Een advies hierover kan derhalve niet in deze richtlijn worden opgenomen. Een afweging of
1369 de patiënt fit genoeg beschouwd kan worden voor behandeling met ABVD wordt overgelaten aan de
1370 behandelend arts. Een belangrijke factor daarbij is vooral de afwezigheid van pulmonale comorbiditeit.
1371 Hieronder volgt een overzicht van het behandeladvies dat in bijgaande module is uitgewerkt.
1372

Leeftijd	Stadium	Behandeladvies
60 - 70 jaar en fit,	Beperkt	conform <60 jaar zonder escalatie naar escBEACOPP
	Gevorderd	conform <60 jaar met start van ABVD zonder escalatie naar escBEACOPP
≥70 jaar of 60-70 jaar en niet fit:	Beperkt	3x CHOP-21 + IN-RT
	Gevorderd	6x CHOP-21 + radiotherapie op PET positieve laesies aan einde chemotherapie

1373
1374

1375 ***Uitgangsvraag:***

1376 **Welk chemotherapie schema moet worden gebruikt bij de** 1377 **behandeling van de oudere patiënt (≥60 jaar) met Hodgkin** 1378 **Lymfoom?**

1379

1380 ***Aanbeveling(en):***

1381 -Voor fitte patiënten van 60 tot 70 jaar:

- 1382 • Beperkt stadium: Behandeling conform <60 jaar op geleide van de interim PET na 2 kuren
1383 ABVD. Geen escalatie naar escBEACOPP in geval van positieve interim PET scan
- 1384 • Gevorderd stadium: Behandeling conform <60 jaar met ABVD inclusief interim PET, zonder
1385 escalatie naar escBEACOPP.

1386

- 1387 -Voor patiënten ≥ 70 jaar en patiënten van 60-70 jaar die niet fit zijn:
- 1388 • Beperkt stadium: 3x CHOP-21 + IN- RT
- 1389 • Gevorderd stadium: 6x CHOP-21 + radiotherapie op beperkte FDG-PET positieve laesies na
- 1390 afloop behandeling

1391

1392 **Onderbouwing**

1393 **Inleiding:**

1394 Uit de HD10 en HD11 fase 3 studies van de GHSG en uit retrospectieve analyses blijkt dat aan
 1395 ouderen van 60-70 jaar 2 kuren ABVD zonder ernstige toxiciteit kan worden gegeven (Boll, 2013
 1396 ;Stamatoullas, 2015). Indien 4 of meer kuren ABVD worden gegeven treedt in meer dan 50% van de
 1397 patiënten graad 3-4 toxiciteit op, waaronder bleomycine geïnduceerde long toxiciteit bij tot 24% van
 1398 de patiënten.

1399 Bij patiënten van 60-70 jaar met gevorderd stadium HL behandeld met ABVD werden in een
 1400 retrospectieve analyse gunstige respons percentages en 5yrs OS van 67% gevonden (Stamatoullas,
 1401 2015). BEACOPP is voor patiënten in deze leeftijdscategorie te toxisch en gaat gepaard met een
 1402 percentage fatale toxiciteit van 21% (Ballova, 2005). Uit de HD 10 en HD13 subanalyse van oudere
 1403 patiënten met beperkt stadium HL zonder risicofactoren blijkt dat de bleomycine uit de laatste 2
 1404 ABVD kuren kan worden weggelaten zonder nadelig effect op respons percentage, OS en PFS(Boll,
 1405 2016).

1406

1407 Uit retrospectieve studies, reviews en population-based studies blijkt dat patiënten ≥ 70 jaar en
 1408 patiënten van 60-70 die niet fit zijn, van ABVD kuren veel bijwerkingen krijgen en dat er frequent
 1409 uitstel van kuren of dosis aanpassingen plaats vinden.

1410 De studie van Kolstad et al(Kolstad, 2007) laat zien dat met CHOP-21 goede complete remissie
 1411 percentages kunnen worden bereikt met 3 jaar OS 79% en PFS 76%.

1412

1413 **Conclusie(s):**

SORT Grade	Conclusie
B	60 tot 70 jaar en fit, beperkt stadium: conform <60 jaar zonder escalatie naar escBEACOPP
B	60 tot 70 jaar en fit, gevorderd stadium: conform <60 jaar zonder escalatie naar escBEACOPP
B	Voor patiënten ≥ 70 jaar en patiënten van 60-70 jaar die niet fit zijn: beperkt stadium: 3x CHOP-21 + IN-RT
B	Voor patiënten ≥ 70 jaar en patiënten van 60-70 jaar die niet fit zijn: gevorderd stadium: 6x CHOP-21 + radiotherapie op PET positieve laesies aan einde chemotherapie

1414 **Samenvatting literatuur:**

1415 *Algemene literatuur ouderen met Hodgkin lymfoom*

1416 In 5 relevante reviews (Proctor, 2009 ;Bjorkholm, 2011 ;Halbsguth, 2011 ;Thyss, 2014 ;Bachanova,
1417 2016) worden diverse aspecten van epidemiologie en pathogenese, tot 'comprehensive geriatric
1418 assessment' (CGA) scores en nieuwe middelen voor behandeling voor het HL besproken.
1419 Samenvattend is 20% van alle HL patiënten 60 jaar of ouder, waarbij opvalt dat in fase 3 studies
1420 slechts maximaal 10% van de patiënten ≥60 jaar is. De incidentie blijft laatste 10 jaar stabiel op 2-
1421 3/100.000 inwoners. Oudere patiënten hebben een hogere incidentie EBV seropositiviteit, vaker B-
1422 symptomen, een hogere WHO score en vaker een gevorderd stadium bij presentatie die allemaal
1423 geassocieerd zijn met een slechtere prognose. Ook is er vaak sprake van co-morbiditeit bestaande uit
1424 cardiovasculaire problemen, hypertensie, COPD en diabetes mellitus die ook een bijdrage leveren
1425 aan de slechtere OS dan die van jongeren.

1426 Engert et al (Engert, 2005) heeft binnen de groep patiënten van 60 jaar of ouder de klinische
1427 presentatie, het beloop en de toxiciteit van de behandeling en de resultaten geanalyseerd en
1428 vergeleken met die van jongere HL patiënten. De patiënten waren behandeld in de HD5, -6, -7, -8, en
1429 -9 studies van de German Hodgkin Study Group (GHSg). Naast het feit dat er minder ouderen in
1430 studies worden geïncludeerd afgezet tegen het percentage oudere patiënten met HL in de algemene
1431 bevolking (8,8% vs 20-40%), krijgen ouderen minder vaak de volledig voorgeschreven dosis
1432 chemotherapie en dus een lagere dosis intensiteit en hebben meer last van toxiciteit (m.n.
1433 leukopenie, infecties en cardiorespiratoire bijwerkingen). De complete remissie percentages
1434 percentages zijn wel ongeveer gelijk aan de complete remissie percentages van jongeren maar de OS
1435 en Freedom From Treatment Failure (FFTF) zijn lager o.a. door hogere therapie gerelateerde
1436 mortaliteit. Er werden geen uitspraken gedaan over welke behandeling het beste is voor oudere
1437 patiënten.

1438

1439 *Beperkt stadium HL >60 jaar*

1440 Böll et al. (Boll, 2013) onderzochten de tolerabiliteit van 4 kuren ABVD bij patiënten van 60-75 jaar en
1441 vergeleken dit met patiënten <60 jaar. Bij 14% van deze patiënten in de gecombineerde analyse van
1442 de HD10 (beperkt stadium-favorable; mediane leeftijd 65 jaar (range 60-75)) en de HD11 (beperkt
1443 stadium-unfavorable; mediane leeftijd 64 jaar (range 60-74)) kon de behandeling niet volgens
1444 schema worden gegeven, vooral vanwege toxiciteit. Het gemiddelde uitstel was 2x zo hoog bij
1445 ouderen vergeleken met jongere patiënten (2.2 versus 1.2 weken). Negenvijftig procent van de
1446 ouderen kreeg een dosis intensiteit van tenminste 80% vergeleken met 85% van de jongere
1447 patiënten. Ernstige toxiciteit (WHO graad 3 en 4), inclusief leukopenie, misselijkheid en infecties trad
1448 vaker op, namelijk in 68% van oudere patiënten. De TRM was 5%. Complete remissies werden
1449 behaald in 89% van oudere patiënten, 3% had progressieve ziekte en 11% kreeg een recidief. Na een
1450 mediane observatie periode van 92 maanden was 28% van de patiënten overleden. De 5 jaar PFS was
1451 75% (95% BI, 66% to 82%). De auteurs concludeerden dat 4 kuren ABVD gepaard gaan met
1452 aanzienlijke toxiciteit, een lagere relatieve dosisintensiteit en hieruit volgend een lagere OS ten
1453 opzichte van de jongeren.

1454 In een vervolgstudie van Böll et al. uit 2016 (Boll, 2016) werd het effect van bleomycine toxiciteit
1455 geanalyseerd in de groep patiënten >60jaar uit de HD10 en -13 studies van de GHSg die een beperkt
1456 stadium HL zonder risicofactoren hadden. Er werden 137 patiënten behandeld met 2xABVD, 82
1457 patiënten met 2xAVD en 68 patiënten met 4xABVD. Allen kregen involved-field radiotherapie.
1458 Bleomycine toxiciteit was zeldzaam onder patiënten die 2 kuren ABVD hadden terwijl 10%
1459 bleomycine longtoxiciteit gezien werd bij 4 kuren ABVD, waarvan in de helft van de gevallen lethaal.
1460 Het percentage complete remissie varieerde van 96% tot 99% in de groepen die 2 cycli

1461 chemotherapie kregen. Echter na 4xABVD was het percentage CR slechts 88%, deels ten gevolge van
1462 de hogere mortaliteit t.g.v. deze behandeling. Weglaten van bleomycine had geen effect had op CR,
1463 PFS en OS alhoewel de studie daarvoor niet gepowered was.

1464

1465 *Gevorderd stadium HL >60 jaar*

1466 Ballova et al. beschrijven in de gerandomiseerde fase 3 HD9-ouderen studie van de GHSG de
1467 resultaten van de behandeling met 8x COPP/ABVD versus 8x BEACOPP voor patiënten van 66-75 jaar
1468 met gevorderd stadium HL(Ballova, 2005). Achtenzestig van de 75 geregistreeerde patiënten waren
1469 evalueerbaar: 26 kregen COPP-ABVD en 42 BEACOPP-baseline. Er waren geen significante verschillen
1470 tussen COPP-ABVD en BEACOPP wat betreft complete remissie (76%), overall survival (50%) en (FFTF)
1471 (46%) op 5 jaar. Na BEACOPP ontstonden er minder recidieven, echter gaf dit wel een hogere
1472 therapie gerelateerde mortaliteit waardoor de OS na 5 jaar niet verschilden tussen de twee armen.
1473 Er is 1 studie uitgevoerd door de Eastern Cooperative Oncology Group waarin ABVD werd vergeleken
1474 met Stanford V (doxorubicin, vinblastine, mechlorethamine, vincristine, bleomycin, etoposide,
1475 prednisone)(Evens, 2013). Er deden 44 patiënten ≥ 60 jaar met een gevorderd stadium HL mee (6%)
1476 en de ORR, DFS, en OS verschilde niet tussen beide armen. De TRM was 9% in de groep ouderen
1477 (versus 0,3% bij de jongeren). Bleomycine gerelateerde longtoxiciteit was 24% en kwam vooral voor
1478 in de ABVD arm (91%).

1479 Er zijn 7 fase 2 studies gepubliceerd die voldeden aan de criteria voor de literatuur search voor deze
1480 richtlijn (Zinzani, 2000; Macpherson, 2002;Halbsguth, 2010; Boll, 2011; Proctor, 2012;Forero-Torres,
1481 2015;Friedberg, 2017). Deze fase 2 studies betreffen allemaal combinaties van chemotherapie
1482 schema's die in Nederland vrijwel niet gebruikt worden of met middelen die niet geregistreerd zijn
1483 voor deze indicatie en worden daarom hier niet verder besproken.

1484

1485 *Zoeken en selecteren:*

1486 Er werd een systematische literatuur search uitgevoerd naar aanleiding van de vraagstelling: 'Wat is
1487 meest geschikte chemotherapie voor HL patiënten van 60 jaar en ouder'.

1488

1489 De werkgroep heeft van tevoren niet precies de uitkomstmaten gedefinieerd en hanteerde de in de
1490 studies gebruikte definities.

1491

1492 In de databases PubMed, Embase and Cochrane is met relevante zoektermen gezocht naar de
1493 behandeling van HL bij ouderen. De zoekverantwoording is te vinden in bijlage 1.

1494

1495 De literatuurzoekactie leverde 724 referenties op. De studies werden geselecteerd op grond van de
1496 volgende selectiecriteria die voorkwamen in titel of abstract:

- 1497 • 'Hodgkin lymfoma'
- 1498 • 'Elderly' of een synoniem hiervan
- 1499 • 'Treatment/therapy'
- 1500 • 'Clinical trial'
- 1501 • 'Retrospective study'
- 1502 • 'Prospective study'
- 1503 • Publicatie datum na 1 januari 2000 in een 'peer reviewed' tijdschrift
- 1504 • Eerste lijnbehandeling

1505 • Er moest een ‘full manuscript’ te vinden zijn in de relevante databases.

1506

1507

1508 Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 32 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging
1509 van de volledige tekst, werden vervolgens 6 studies geëxcludeerd; 1x omdat een artikel niet is
1510 gepubliceerd in een peer reviewed tijdschrift, 2x omdat het om een commentaar op een in hetzelfde
1511 issue gepubliceerd artikel ging, 1x omdat het een onderzoek naar effect van 2 verschillende vormen
1512 van radiotherapie betrof en 1x omdat in het artikel geen aparte beschrijving van de resultaten
1513 behaald bij de subgroep van oudere patiënten werd gegeven. Uiteindelijk zijn 26 studies definitief
1514 geselecteerd. Deze zijn in dit deel van de richtlijn weergegeven indien ze relevante informatie voor
1515 de Nederlandse praktijk bevatten.

1516

1517 Zoekverantwoording: N.v.t.

1518

1519 Evidence:

1520 Geen evidence tabellen

1521

1522 **Overwegingen**

1523 De aanbevelingen zijn grotendeels tot stand gekomen op basis van een beperkt aantal gepubliceerde
1524 analyses over de subgroep van oudere HL patiënten variërend in leeftijd van 60 tot 75 jaar. De
1525 patiënten zijn in de meeste gevallen behandeld met ABVD. In sommige studies is het effect van het
1526 weglaten van bleomycine bestudeerd. Uit de geraadpleegde literatuur blijkt dat oudere patiënten in
1527 3 groepen kunnen worden opgedeeld: fitte patiënten van 60-70 jaar, niet-fitte patiënten van 60-70
1528 jaar en patiënten ouder dan 70 jaar. De term fitheid is de praktijk lastig te hanteren. In enkele
1529 retrospectieve studies is fitheid bepaald aan de hand van een ‘comprehensive geriatric assessment’
1530 (CGA) en het kunnen uitvoeren van dagelijkse activiteiten in het dagelijks leven (ADL). Deze factoren
1531 lijken voorspellend voor totale overleving, maar zijn geen gevalideerde scoresystemen voor de
1532 individuele patiënt. Daarnaast is het van belang te realiseren dat fitheid en comorbiditeit 2
1533 verschillende factoren zijn. In de dagelijkse praktijk wordt er vrijwel geen gebruik gemaakt van
1534 scoresystemen ter beoordeling van fitheid. Bleomycine longtoxiciteit bij ouderen wordt regelmatig
1535 beschreven in de geraadpleegde literatuur (Evens, 2012 ;Evens, 2013 ;Stamatoullas, 2015). De
1536 incidentie varieert van 20-32% en er wordt in het algemeen geen onderliggende risico factor
1537 gevonden (roken, COPD), behalve een mogelijke associatie met G-CSF in 1 studie (Evens, 2012).
1538 Bleomycine toxiciteit is frequent fataal. Uit de analyse van Boll et al. uit 2016 bleek dat bij 2 kuren
1539 ABVD, bleomycine toxiciteit zeldzaam is. Het lijkt dus verstandig de bleomycine laagdrempelig weg te
1540 laten of zelfs in een enkele geval helemaal niet te geven. De werkgroep adviseert de bleomycine
1541 standaard na 2 kuren niet meer gegeven, zowel in de favorable als de unfavorable subgroep.
1542 De aanbeveling om CHOP te geven aan patiënten ouder dan 70 jaar is afkomstig van een kleine
1543 retrospectieve studie die echter goede OS en PFS geeft zeker in vergelijking met andere
1544 retrospectieve of fase 2 studies. Met name het feit dat dit in het algemeen goed wordt verdragen en
1545 relatief weinig bijwerkingen geeft is een belangrijke overweging geweest.
1546 Bij de zeer oudere patiënt of de patiënten met ernstige comorbiditeit die geen CHOP kan verdragen
1547 zijn PECC, LOPP of radiotherapie op gelocaliseerde ziekte redelijke alternatieven.

1548

1549 *Referenties:*

- 1550 • Bachanova V, Connors JM. Hodgkin lymphoma in the elderly, pregnant, and HIV-infected.
1551 *Semin Hematol* 2016; **53**(3): 203-208.
- 1552 • Ballova V, Ruffer JU, Haverkamp H, Pfistner B, Muller-Hermelink HK, Duhmke E *et al.* A
1553 prospectively randomized trial carried out by the German Hodgkin Study Group (GHSg) for
1554 elderly patients with advanced Hodgkin's disease comparing BEACOPP baseline and COPP-
1555 ABVD (study HD9elderly). *Ann Oncol* 2005; **16**(1): 124-131.
- 1556 • Bishton MJ, Hubbard R, Witherall R, Jones SG, Richardson F, James EJ *et al.* Era-by-era
1557 improvement in survival for elderly patients with Hodgkin lymphoma; outcome data from a
1558 large population-based cohort. *Ann Oncol* 2015; **26**(11): 2356-2357.
- 1559 • Bjorkholm M, Svedmyr E, Sjöberg J. How we treat elderly patients with Hodgkin lymphoma.
1560 *Curr Opin Oncol* 2011; **23**(5): 421-428.
- 1561 • Boll B, Bredenfeld H, Gorgen H, Halbsguth T, Eich HT, Soekler M *et al.* Phase 2 study of PVAG
1562 (prednisone, vinblastine, doxorubicin, gemcitabine) in elderly patients with early unfavorable
1563 or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011; **118**(24): 6292-6298.
- 1564 • Boll B, Gorgen H, Fuchs M, Pluetschow A, Eich HT, Bargetzi MJ *et al.* ABVD in older patients
1565 with early-stage Hodgkin lymphoma treated within the German Hodgkin Study Group HD10
1566 and HD11 trials. *J Clin Oncol* 2013; **31**(12): 1522-1529.
- 1567 • Boll B, Goergen H, Behringer K, Brockelmann PJ, Hitz F, Kerkhoff A *et al.* Bleomycin in older
1568 early-stage favorable Hodgkin lymphoma patients: analysis of the German Hodgkin Study
1569 Group (GHSg) HD10 and HD13 trials. *Blood* 2016; **127**(18): 2189-2192.
- 1570 • Engert A, Ballova V, Haverkamp H, Pfistner B, Josting A, Duhmke E *et al.* Hodgkin's lymphoma
1571 in elderly patients: a comprehensive retrospective analysis from the German Hodgkin's Study
1572 Group. *J Clin Oncol* 2005; **23**(22): 5052-5060.
- 1573 • Evens AM, Helenowski I, Ramsdale E, Nabhan C, Karmali R, Hanson B *et al.* A retrospective
1574 multicenter analysis of elderly Hodgkin lymphoma: outcomes and prognostic factors in the
1575 modern era. *Blood* 2012; **119**(3): 692-695.
- 1576 • Evens AM, Hong F, Gordon LI, Fisher RI, Bartlett NL, Connors JM *et al.* The efficacy and
1577 tolerability of adriamycin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine and Stanford V in older
1578 Hodgkin lymphoma patients: a comprehensive analysis from the North American intergroup
1579 trial E2496. *Br J Haematol* 2013; **161**(1): 76-86.
- 1580 • Feltl D, Vitek P, Zamecnik J. Hodgkin's lymphoma in the elderly: the results of 10 years of
1581 follow-up. *Leuk. Lymphoma* 2006; **47**(8): 1518-1522.
- 1582 • Forero-Torres A, Holkova B, Goldschmidt J, Chen R, Olsen G, Boccia RV *et al.* Phase 2 study of
1583 frontline brentuximab vedotin monotherapy in Hodgkin lymphoma patients aged 60 years
1584 and older. *Blood* 2015; **126**(26): 2798-2804.
- 1585 • Friedberg JW, Forero-Torres A, Bordoni RE, Cline VJM, Patel Donnelly D, Flynn PJ *et al.*
1586 Frontline brentuximab vedotin in combination with dacarbazine or bendamustine in patients
1587 aged ≥ 60 years with HL. *Blood* 2017; **130**(26): 2829-2837.
- 1588 • Halbsguth TV, Nogova L, Mueller H, Sieniawski M, Eichenauer DA, Schober T *et al.* Phase 2
1589 study of BACOPP (bleomycin, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and
1590 prednisone) in older patients with Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin
1591 Study Group (GHSg). *Blood* 2010; **116**(12): 2026-2032.

- 1592 • Halbsguth TV, Boll B, Borchmann P, Diehl V. The unique characteristics and management of
1593 patients over 60 years of age with classic Hodgkin lymphoma. *Curr Hematol Malig. Rep* 2011;
1594 **6**(3): 164-171.
- 1595 • Kolstad A, Nome O, Delabie J, Lauritzsen GF, Fossa A, Holte H. Standard CHOP-21 as first line
1596 therapy for elderly patients with Hodgkin's lymphoma. *Leuk. Lymphoma* 2007; **48**(3): 570-
1597 576.
- 1598 • Landgren O, Algernon C, Axdorph U, Nilsson B, Wedelin C, Porwit-MacDonald A *et al.*
1599 Hodgkin's lymphoma in the elderly with special reference to type and intensity of
1600 chemotherapy in relation to prognosis. *Haematologica* 2003; **88**(4): 438-444.
- 1601 • Macpherson N, Klasa RJ, Gascoyne R, O'Reilly SE, Voss N, Connors JM. Treatment of elderly
1602 Hodgkin's lymphoma patients with a novel 5-drug regimen (ODBEP): a phase II study. *Leuk.*
1603 *Lymphoma* 2002; **43**(7): 1395-1402.
- 1604 • Proctor SJ, Wilkinson J, Sieniawski M. Hodgkin lymphoma in the elderly: a clinical review of
1605 treatment and outcome, past, present and future. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; **71**(3): 222-
1606 232.
- 1607 • Proctor SJ, Wilkinson J, Jones G, Watson GC, Lucraft HH, Mainou-Fowler T *et al.* Evaluation of
1608 treatment outcome in 175 patients with Hodgkin lymphoma aged 60 years or over: the
1609 SHIELD study. *Blood* 2012; **119**(25): 6005-6015.
- 1610 • Stamatoullas A, Brice P, Bouabdallah R, Mareschal S, Camus V, Rahal I *et al.* Outcome of
1611 patients older than 60 years with classical Hodgkin lymphoma treated with front line ABVD
1612 chemotherapy: frequent pulmonary events suggest limiting the use of bleomycin in the
1613 elderly. *Br J Haematol* 2015; **170**(2): 179-184.
- 1614 • Stark GL, Wood KM, Jack F, Angus B, Proctor SJ, Taylor PR. Hodgkin's disease in the elderly: a
1615 population-based study. *Br J Haematol* 2002; **119**(2): 432-440.
- 1616 • Thyss A, Saada E, Gastaud L, Peyrade F, Re D. Hodgkin's Lymphoma in Older Patients: an
1617 Orphan Disease? *Mediterr. J Hematol Infect Dis* 2014; **6**(1).
- 1618 • Weekes CD, Vose JM, Lynch JC, Weisenburger DD, Bierman PJ, Greiner T *et al.* Hodgkin's
1619 disease in the elderly: improved treatment outcome with a doxorubicin-containing regimen.
1620 *J Clin Oncol* 2002; **20**(4): 1087-1093.
- 1621 • Zallio F, Tamiazzo S, Monagheddu C, Merli F, Ilariucci F, Stelitano C *et al.* Reduced intensity
1622 VEPEMB regimen compared with standard ABVD in elderly Hodgkin lymphoma patients:
1623 results from a randomized trial on behalf of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Br J*
1624 *Haematol* 2016; **172**(6): 879-888.
- 1625 • Zinzani PL, Magagnoli M, Bendandi M, Barbieri E, Galuppi A, Gherlinzoni F *et al.* Efficacy of
1626 the VBM regimen in the treatment of elderly patients with Hodgkin's disease. *Haematologica*
1627 2000; **85**(7): 729-732.
- 1628
- 1629
- 1630

1631 **Behandeling refractair of recidief Hodgkin lymfoom**

1632

1633 **Samenvatting:**

1634 Algemeen:

- 1635 • Behandeling van patiënten met een refractair of recidief Hodgkin lymfoom dient plaats te
1636 vinden in een centrum met expertise op gebied van recidief Hodgkin lymfoom inclusief
1637 autologe stamceltransplantatie.
- 1638 • Recidief of refractaire ziekte dient waar mogelijk histologisch bevestigd te worden

1639 Tweedelijnsbehandeling en respons:

- 1640 • Tweedelijns chemotherapie behandeling bij fitte patiënten met DHAP of GDP chemotherapie
1641 zijn goede behandelopties.
- 1642 • Responseevaluatie middels FDG-PET scan dient verricht te worden na 2 of 3 cycli tweedelijns
1643 chemotherapie
- 1644 • Bij het bereiken van een complete response op tweedelijns chemotherapie dient
1645 gecontinueerd te worden met hoge dosis chemotherapie en autologe stamceltransplantatie
- 1646 • Bij het bereiken van een partiële response op tweedelijns chemotherapie kan gecontinueerd
1647 worden met hoge dosis chemotherapie en autologe stamceltransplantatie. Alternatieve
1648 strategieën zijn het streven naar een metabole complete respons voor transplantatie middels
1649 derdelijns behandeling met brentuximab-vedotin, een ander chemotherapieschema, radio-
1650 therapie of aanvullende behandeling na autologe stamceltransplantatie
- 1651 • Bij het niet bereiken van een partiële response op tweedelijns chemotherapie wordt
1652 aanvullende behandeling met brentuximab-vedotin of een ander tweedelijns chemotherapie
1653 schema geadviseerd, waarbij indien responsief alsnog gecontinueerd kan worden met hoge
1654 dosis chemotherapie en autologe stamceltransplantatie
- 1655 • Bij het niet bereiken van een partiële response na brentuximab-vedotin wordt
1656 pembrolizumab geadviseerd, waarbij indien responsief alsnog gecontinueerd kan worden
1657 met hoge dosis chemotherapie en autologe stamceltransplantatie of continueren van
1658 pembrolizumab

1659 Consolidatiebehandeling:

- 1660 • Consolidatiebehandeling met brentuximab-vedotin na autologe stamceltransplantatie kan
1661 overwogen worden bij patiënten die voor transplantatie geen metabole complete respons
1662 hebben bereikt
- 1663 • Radiotherapie na autologe stamceltransplantatie als alternatieve consolidatiebehandeling op
1664 PET positieve laesies kan overwogen worden bij patiënten die voor transplantatie geen
1665 metabole complete respons hebben bereikt

1666 Recidief na autologestamceltransplantatie:

- 1667 • Bij een recidief na autologe stamceltransplantatie is brentuximab vedotin eerste keus, tenzij
1668 eerder refractair gebleken op brentuximab-vedotin

- 1669 • Bij onvoldoende respons na brentuximab-vedotin zijn pembrolizumab en nivolumab
1670 gelijkwaardige behandelopties
- 1671 • Afhankelijk van leeftijd, comorbiditeit en beschikbaarheid van een donor dient bij patiënten
1672 met responsieve ziekte bij een recidief na autologe stamceltransplantatie allogene
1673 stamceltransplantatie overwogen te worden.

1674 Inleiding

1675 De meeste patiënten met een Hodgkin lymfoom bereiken een langdurige complete remissie na
1676 eerstelijns behandeling. Circa 5-12% van de patiënten met beperkt stadium Hodgkin lymfoom en 15-
1677 30% van de patiënten met gevorderd stadium Hodgkin lymfoom ontwikkelt refractaire of recidief
1678 ziekte. (Andre, JCO 2017; Radford NEJM 2015, Johnson NEJM 2016, Borchmann Lancet 2017) Van
1679 alle patiënten die tweedelijnsbehandeling ondergaan heeft ca. 1/3 refractaire ziekte, 1/3 heeft een
1680 relapse binnen een jaar en 1/3 heeft een relapse langer dan een jaar na bereiken van een eerste
1681 complete remissie (Engert, JCO 2009, Radford, BMJ 1997).

1682 Het doel van de behandeling van een gerecidiveerd/refractair Hodgkin lymfoom is om alsnog
1683 langdurige ziektecontrole en overleving te bewerkstelligen. Re-inductie chemotherapie kan een
1684 complete respons induceren in meer dan de helft van de patiënten met een relapse/refractair
1685 Hodgkin lymfoom, maar langdurige ziektevrije overleving vereist in het algemeen consolidatie met
1686 hoge dosis chemotherapie en autologe stamceltransplantatie (Colins BJH 2014, NCCN guidelines). De
1687 ADC Brentuximab-vedotin heeft een duidelijke plaats bij de behandeling van refractaire patiënten, en
1688 er zijn vele studies gaande met checkpoint inhibitoren die in deze fase ingezet kunnen worden.
1689 Gezien de beperkte ervaring en specifieke bijwerkingen van deze nieuwe middelen en verandering
1690 van inzet en timing van allogene stamceltransplantatie adviseert de werkgroep dat behandeling van
1691 een refractair of recidief Hodgkin lymfoom plaatsvindt in een centrum met expertise op gebied van
1692 recidief Hodgkin lymfoom, nieuwe middelen en allogene stamceltransplantatie.

1693 Diagnostiek

1694 Zowel bij refractaire ziekte als bij een recidief is het van groot belang om de diagnose histologisch te
1695 bevestigen. Met name bij refractaire ziekte op de FDG-PET scan kan dit soms uitdagend zijn, maar is
1696 van groot belang gezien de hoge frequentie van sarcoïd-achtige reacties. Soms is de intiele diagnose
1697 incorrect of is er sprake van een tweede maligniteit (London, Medicine 2014). Er kan alleen
1698 geconcludeerd worden dat er sprake is van refractaire ziekte op eerstelijns behandeling indien er
1699 histologische bevestiging is van ziekte activiteit of op basis van evidente progressie op sequentiële
1700 beeldvorming. Deze adviezen zijn conform de Lugano criteria voor responseevaluatie, zie ook de sectie
1701 responseevaluatie. Ook patiënten met een late relapse is histologische confirmatie noodzakelijk
1702 gezien het risico op ontwikkelen van secundaire maligniteiten na eerste lijns behandeling (non-
1703 Hodgkin lymfomen of solide tumoren). Stadiering vindt plaats conform de Lugano criteria zoals in de
1704 eerste lijns behandeling.

1705 Prognose

1706 Verschillende studies hebben aangetoond dat de effectiviteit van salvage chemotherapie wordt
1707 beïnvloed door klinische karakteristieken zoals leeftijd, stadium, duur van initiële response, anemie
1708 en eerstelijnsbehandeling (Bonfante JCO 1997, Lohri Blood 1991, Brice Cancer 1996, Josting JCO
1709 2002). Verschillende risicoscores zijn gepubliceerd. Een van de grootste studie is een studie onder
1710 422 patiënten met een recidief na primaire chemo- en/of radiotherapie (Josting JCO 2002) Negatieve
1711 prognostische factoren in deze studie waren tijd tot progressie binnen een jaar, stadium III of IV ten

1712 tijd van recidief en de aanwezigheid van anemie. Recent is ook gebleken dat het metabole tumor
1713 volume bij relapse voorspellend is voor de uitkomst (Moskowitz et al Blood 2017). Samen met respons
1714 voor transplantatie waren dat onafhankelijke factoren voor event free survival. Gezien het ontbreken
1715 van klinische consequenties van deze risicoscores wordt geen van alle momenteel toegepast bij de
1716 keuze voor de 2^e lijns behandeling.

1717 **Keuze tweedelijnsbehandeling**

1718 Consolidatie met hoge dosis chemotherapie en autologe stamceltransplantatie is de aangewezen
1719 behandeling voor fitte patiënten met recidief of refractair HL die gerespondeerd hebben op re-
1720 inductie behandeling. Aanhoudende complete remissies kunnen bereikt worden in meer dan de helft
1721 van de patiënten en is beter dan met tweedelijnschemotherapie alleen (Schmitz Lancet 2002, Ferme
1722 JCO 2002, Rancea Cochrane database syst rev 2013). Uit een recente analyse van de Duitse Hodgkin
1723 groep bleek dat ook patiënten met een laat recidief baat hebben bij hoge dosis chemotherapie en
1724 autologe stamcelsupport ten opzichte van chemotherapie alleen. (Brockelman JCO 2017). Er is
1725 slechts een kleine subgroep (beperkt nodaal stadium I recidief, zonder B-symptomen, en een goede
1726 performance) waarbij radiotherapie alléén een goed alternatief is (Josting JCO 2005).

1727 Er zijn geen gerandomiseerde studies die gangbare tweedelijns chemotherapie schema's
1728 rechtstreeks met elkaar hebben vergeleken. In kleine fase II studies en retrospectieve analyses zijn
1729 DHAP (dexamethason, cytarabine, cisplatin), ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) en gemcitabine
1730 gebaseerde schema's, zoals GDP (gemcitabine, dexamehtason, cisplatin), GVD (gemcitabine,
1731 vinorelbine, gepegyleerd liposomaal doxorubicine), mini-BEAM of BEGEV (bendamustine,
1732 gemcitabine, vinorelbine) effectieve salvage regimes gebleken met vergelijkbare overall response
1733 rates van 65-85% (Josting Ann Oncol 2002, Ferme JCO 2002, Moskowitz Blood 2001, Kuruvilla Cancer
1734 2006, Moccia LeukLymph 2017, Bartlett Ann Oncol 2007, Villa Haematologica 2012, Linch Lancet
1735 1993, Schmitz Lancet 2002, Santoro JCO 2017). Een zeer recente fase I/II studie waarin brentuximab-
1736 vedotin werd gecombineerd met bendamustine liet een vergelijkbare ORR van 78% met tevens een
1737 hoge PET gecontroleerde complete respons rate van 43% zien (O'Connor et al. Lancet Onc 2018).
1738 Alhoewel niet direct vergeleken met een van vornoemde schema's lijkt deze combinatie minder
1739 toxisch. Vooralsnog wordt brentuximab-vedotin in de tweede lijn echter nog niet vergoed en is
1740 derhalve nog geen standaard behandeloptie.

1741 Gezien de vergelijkbare effectiviteit is toxiciteit een belangrijke factor voor de keuze tussen de
1742 tweedelijns schema's. Hematologische toxiciteit is bijna universeel. Met het DHAP chemotherapie
1743 schema is van oudsher veel ervaring in Nederland en dit is goed toepasbaar. Deze kuren moeten
1744 klinisch gegeven worden en nefrotoxiciteit is niet zeldzaam. In een grote gerandomiseerde fase III
1745 studie bij het non-HL was GDP non-inferieur aan DHAP met minder toxiciteit, m.n. minder koorts bij
1746 neutropenie, minder adverse events waarvoor hospitalisatie noodzakelijk was en betere kwaliteit van
1747 leven (Crump et al. JCO 2014). Een ander voordeel van het GDP regiem is dat het poliklinisch kan
1748 worden toegediend. Hoewel bij patiënten met het HL niet direct met elkaar vergelijken lijkt GDP
1749 behandeling tot vergelijkbare responspercentages te resulteren. Derhalve is de werkgroep van mening
1750 dat zowel DHAP als GDP goede behandelkeuzes zijn voor de tweede lijn.

1751 Het aantal cycli in de verschillende studies is wisselend en varieert van 1 tot 6. De grootste studies
1752 waarbij DHAP en GDP zijn gebruikt laten zien dat 2 cycli voorafgaand aan consoliderende ablatieve
1753 therapie met autologe stamceltransplantatie veelal volstaan, waarbij respons de belangrijkste factor
1754 is (zie verder). Conform deze studies kan in geval van een partiële respons een derde cyclus
1755 overwogen worden, waarna opnieuw evaluatie met FDG-PET dient plaats te vinden (Moccia Leuk
1756 Lymph 2017). In de praktijk wordt de tweede of de derde kuur vaak gebruikt voor stamcelmobilisatie.

1757 **Respons op tweedelijns chemotherapie**

1758 Met de introductie van de FDG-PET scan is gebleken dat het bereiken van een metabole complete
1759 respons voor autologe transplantatie van zeer sterke prognostische waarde is (Moskowitz Blood
1760 2010, Moskowitz BJH 2010, Castagna, BJH 2009). Gezien de sterke prognostische waarde en klinische
1761 consequenties die hieraan verbonden worden, wordt aanbevolen responseevaluatie middels FDG-PET
1762 met low dose CT scan te verrichten na 2 cycli tweedelijns chemotherapie (zie responseevaluatie en
1763 verder).

1764 Gezien de sterke prognostische waarde van het bereiken van een complete respons voorafgaand aan
1765 stamceltransplantatie is het de vraag of er gestreefd moet worden naar een PET negatieve status
1766 voor transplantatie door toepassing van derdelijns systemische behandeling of radiotherapie
1767 alvorens te continueren met hoge dosis chemotherapie en stamceltransplantatie. Een studie heeft
1768 sequentieel brentuximab-vedotin en augmented ICE toegepast met als doel het bereiken van een PET
1769 negatieve status voor transplantatie (Moskowitz et al. Lancet Oncol 2015). Indien een CR werd
1770 behaald met brentuximab-vedotin monotherapie werd eenzelfde progressie vrije overleving na
1771 transplantatie behaald als wanneer een CR werd behaald na sequentieel brentuximab-vedotin en
1772 augmentend ICE (91%). Het is echter onvoldoende duidelijk of er gestreefd moet worden naar een
1773 PET negatieve status alvorens te combineren naar hoge dosis chemotherapie en autologe
1774 stamceltransplantatie. Ook patiënten die een partiële respons bereiken met tweedelijns
1775 chemotherapie lijken baat te hebben bij hoge dosis chemotherapie en autologe
1776 stamceltransplantatie die zeker in het licht van post transplantatie onderhoudsbehandeling met BV
1777 in 40% langdurige genezing laten zien. Zelfs in ca. 30% van de patiënten die geen PR halen kan met
1778 continueren van hoge dosis chemotherapie en autologe stamceltransplantatie een langdurige ziekte
1779 vrije overleving worden bereikt (Gerrie et al. Ann Oncol 2014). Een alternatief voor een tweede
1780 systemische behandeling of radiotherapie voorafgaande aan transplantatie is aanvullende
1781 radiotherapie of consolidatie behandeling met BV na transplantatie.

1782 In Nederland is het vooralsnog gebruikelijk om bij het bereiken van minimaal een partiële respons te
1783 continueren met hoge dosis chemotherapie en autologe stamceltransplantatie. Bij het niet bereiken
1784 van een partiële respons volgt aanvullende behandeling middels derdelijns behandeling met in
1785 eerste instantie brentuximab-vedotin (BV) monotherapie. BV is in NL geregistreerd voor deze
1786 indicatie. In uitgebreid voorbehandelde patiënten (waaronder stamceltransplantatie) gaf BV
1787 monotherapie een overall respons rate van ca. 75% waarvan ruim 30% complete responses (Younes
1788 JCO 2012). Een kleinere studie liet vergelijkbare resultaten zien in de setting voorafgaande aan
1789 autologe stamceltransplantatie (Zinzani Haematologica 2013). Gezien dit zeer hoge
1790 responspercentage van BV bij deze uitgebreid voorbehandelde populatie geeft de werkgroep de
1791 voorkeur aan BV monotherapie bij refractaire ziekte op tweedelijns chemotherapie. Indien hierop
1792 alsnog een partiële respons of meer wordt bereikt kan gecontinueerd worden met hoge dosis
1793 chemotherapie en autologe stamceltransplantatie. Indien ook op BV onvoldoende respons wordt
1794 bereikt is de PD-1 remmer pembrolizumab voor deze indicatie geregistreerd op basis van een overall
1795 response rate van 64% en een CR rate van 25% in deze groep (Chen JCO 2017). Alhoewel in deze
1796 studie niet standaard toegepast, is de werkgroep van mening dat bij voldoende response ook hier
1797 consolidatie met hoge dosis chemotherapie en autologe stamceltransplantatie het streven dient te
1798 zijn. Indien dit niet mogelijk is, dan is continueren van pembrolizumab een alternatief.

1799 **Consolidatie na autologe stamceltransplantatie**

1800 Data over consolidatiebehandeling met brentuximab-vedotin zijn voornamelijk afkomstig van een
1801 grote gerandomiseerde trial waarbij brentuximab-vedotin als onderhoudsbehandeling werd gegeven
1802 na autologe stamceltransplantatie. Het betrof een studie bij patiënten die brentuximab-vedotin naïef

1803 waren, refractair of een relapse binnen 12 maanden hadden of extranodale ziekte hadden bij
1804 recidief (Moskowitz et al. Lancet 2015). Onderhoudsbehandeling met brentuximab-vedotin
1805 resulteerde in een significant betere 2-jaars progressie vrije overleving ten opzichte van placebo
1806 (65% versus 45%). In een recente update bleek dit verschil stand te houden met een 3 jaars PFS van
1807 61% vs. 43%. De overall survival was echter niet verschillend, mogelijk mede door het frequent
1808 toepassen van brentuximab-vedotin in geval van recidief in de placebo arm. Een complete respons
1809 met brentuximab-vedotin monotherapie na een recidief na placebo werd echter vervolgens in 1/3
1810 van de gevallen verkregen. Brentuximab-vedotin resulteerde in toegenomen perifere sensorische
1811 neuropathie (56% versus 16%), motorische neuropathie (23% versus 2%) en neutropenie (35% versus
1812 12%). Uit een niet gepubliceerde subgroep analyse blijkt dat patiënten die een negatieve FDG-PET
1813 bereiken voor transplantatie geen evident voordeel hebben van consolidatie behandeling, terwijl het
1814 verschil wel zichtbaar is bij patiënten die geen metabole CR behalen.

1815 De werkgroep is derhalve van mening dat consolidatiebehandeling met BV niet standaard wordt
1816 geadviseerd maar wel overwogen kan worden bij patiënten die voor transplantatie geen metabole
1817 complete respons hebben bereikt. Alternatieve strategieën in deze patiëntengroep zijn consolidatie
1818 met radiotherapie bij beperkte gelokaliseerde ziekte al dan niet afhankelijk van FDG-PET status na
1819 transplantatie.

1820 **Recidief na autologe stamceltransplantatie**

1821 Bij recidief na autologe stamceltransplantatie waren tot voor kort de behandelopties beperkt. De
1822 afgelopen jaren zijn brentuximab-vedotin en de PD-1 remmers nivolumab en pembrolizumab voor
1823 deze indicatie geregistreerd.

1824 Bij brentuximab-vedotin naïeve patiënten of patiënten die eerder responsief zijn geweest op een
1825 brentuximab-vedotin bevattend regime is brentuximab-vedotin eerste keus. Overall respons rates
1826 zijn ca. 75% met ruim 30% complete remissies. (Younes et al. JCO 2012) Het optimale aantal cycli is
1827 echter onbekend en herbehandeling na eerdere succesvolle behandeling met brentuximab-vedotin
1828 lijkt vergelijkbaar effectief. (Bartlett et al. J Hemat Oncol 2014). Opties zijn behandelen met minimaal
1829 4 cycli tot complete remissie is bereikt en herbehandeling bij progressie, continueren tot progressie
1830 of maximaal 16 cycli. Bij geschikte patiënten dient een allogene stamceltransplantatie ter
1831 consolidatie overwogen te worden (zie verder).

1832 Bij non-responsieve ziekte of progressie onder brentuximab-vedotin zijn de PD-1 remmers nivolumab
1833 en pembrolizumab geregistreerd. De respons rate op nivolumab na brentuximab behandeling is ruim
1834 66% met een 1-jaars progressie vrije overleving van 55%. (Younes et al. Lancet Oncol 2016, Armand
1835 et al. JCO 2018). De PD-1 remmer pembrolizumab toonde vergelijkbare resultaten in eenzelfde
1836 studiepopulatie met een response rate van 74% en een complete response rate van 22%. (Armand et
1837 al. JCO 2016, Chen et al. JCO 2017). Gezien de vergelijkbare response en toxiciteitsprofielen is er
1838 geen voorkeur voor de ene PD-1 remmer boven de andere. Wel wordt behandeling met PD-1
1839 remmers geadviseerd in centra met ervaring met PD-1 remmers en hun specifieke auto-immun
1840 toxiciteit.

1841 **Allogene stamceltransplantatie**

1842 Met de komst van bovenstaande nieuwe therapieën is de inzet en timing van allogene
1843 stamceltransplantatie onderwerp van discussie. Slechts een klein deel van de patiënten bereikt
1844 echter langdurige ziektevrije overleving met brentuximab-vedotin of PD-1 remming alleen.
1845 Uitkomsten na allogene stamceltransplantatie voor het HL zijn het laatste decennium sterk verbeterd

1846 en bieden daarom een reële consolidatieoptie voor veel patiënten. In een recente meta-analyse
1847 werd de 1-jaars en 3-jaars progressie vrije overleving geschat op 50% en 31% respectievelijk (Rashidi
1848 et al. Bone Marrow Transplant 2016). Een recente serie van 63 patiënten die haplo-identieke
1849 transplantatie met posttransplantatie cyclofosfamide ondergingen was de 3-jaars progressie vrije
1850 overleving zelfs 59% (Castagna et al. Bone Marrow Transplant 2017). Afhankelijk van leeftijd,
1851 comorbiditeit en beschikbaarheid van een donor dient bij patiënten met responsieve ziekte na een
1852 recidief na autologe stamceltransplantatie allogene stamceltransplantatie overwogen te worden. In
1853 geval van recidief na allogene stamceltransplantatie kunnen alle eerder genoemde behandelingen
1854 (mits effectief gebleken) worden toegepast, waarbij aangetekend dient te worden dat toepassing van
1855 PD-1 remmers na allogene stamceltransplantatie effectief zijn maar met een sterk verhoogd risico is
1856 op ernstige therapieresistente graft-versus-host ziekte (Haverkos et al. Blood 2017).

1857 Referenties:

- 1858 • André MPE, Girinsky T, Federico M et al. Early Positron Emission Tomography Response-Adapted
1859 Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL
1860 H10 Trial. J Clin Oncol. 2017 Jun 1;35(16):1786-1794.
- 1861 • Armand P, Shipp MA, Ribrag V et al. Programmed Death-1 Blockade With Pembrolizumab in
1862 Patients With Classical Hodgkin Lymphoma After Brentuximab Vedotin Failure. J Clin Oncol. 2016
1863 Nov 1;34(31):3733-3739.
- 1864 • Armand P, Engert A, Younes A et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin
1865 Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up
1866 of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. J Clin Oncol. 2018 May
1867 10;36(14):1428-1439.
- 1868 • Bartlett NL, Niedzwiecki D, Johnson JL, et al. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal
1869 doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. Ann Oncol
1870 2007; 18:1071.
- 1871 • Bartlett NL, Chen R, Fanale MA et al. Retreatment with brentuximab vedotin in patients with
1872 CD30-positive hematologic malignancies. J Hematol Oncol. 2014 Mar 19;7:24.
- 1873 • Bonfante V, Santoro A, Viviani S, et al. Outcome of patients with Hodgkin's disease failing after
1874 primary MOPP-ABVD. J Clin Oncol 1997; 15:528.
- 1875 • Borchmann P, Goergen H, Kobe C et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage
1876 Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3
1877 trial by the German Hodgkin Study Group. Lancet. 2018 Dec 23;390(10114):2790-2802.
- 1878 • Brice P, Bastion Y, Divine M, et al. Analysis of prognostic factors after the first relapse of
1879 Hodgkin's disease in 187 patients. Cancer 1996; 78:1293.
- 1880 • Bröckelmann PJ, Müller H, Casasnovas O et al. Risk factors and a prognostic score for survival
1881 after autologous stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Ann
1882 Oncol. 2017 Jun 1;28(6):1352-1358.
- 1883 • Castagna L, Bramanti S, Balzarotti M, et al. Predictive value of early 18F-fluorodeoxyglucose
1884 positron emission tomography (FDG-PET) during salvage chemotherapy in relapsing/refractory
1885 Hodgkin lymphoma (HL) treated with high-dose chemotherapy. Br J Haematol 2009; 145:369.
- 1886 • Castagna L, Bramanti S, Devillier R et al. Haploidentical transplantation with post-infusion
1887 cyclophosphamide in advanced Hodgkin lymphoma. Bone Marrow Transplant. 2017
1888 May;52(5):683-688.

- 1889 • Collins GP, Parker AN, Pocock C, et al. Guideline on the management of primary resistant and
1890 relapsed classical Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2014; 164:39.
- 1891 • Chen R, Palmer JM, Thomas SH, et al. Brentuximab vedotin enables successful reduced-intensity
1892 allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with relapsed or refractory Hodgkin
1893 lymphoma. *Blood* 2012; 119:6379.
- 1894 • Chen R, Gopal AK, Smith SE, et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin
1895 in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2016; 128:1562.
- 1896 • Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab
1897 for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2017; 35:2125.
- 1898 • Crump M, Kuruvilla J, Couban S et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone,
1899 and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous
1900 stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J*
1901 *Clin Oncol*. 2014.
- 1902 • Engert A, Diehl V, Franklin J et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with
1903 advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol*.
1904 2009 Sep 20;27(27):4548-54.
- 1905 • Fermé C, Mounier N, Diviné M, et al. Intensive salvage therapy with high-dose chemotherapy for
1906 patients with advanced Hodgkin's disease in relapse or failure after initial chemotherapy: results
1907 of the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte H89 Trial. *J Clin Oncol* 2002; 20:467.
- 1908 • Gerrie AS, Power MM, Shepherd JD, et al. Chemoresistance can be overcome with high-dose
1909 chemotherapy and autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin
1910 lymphoma. *Ann Oncol* 2014; 25:2218.
- 1911 • Haverkos BM, Abbott D, Hamadani M et al. PD-1 blockade for relapsed lymphoma post-
1912 allogeneic hematopoietic cell transplant: high response rate but frequent GVHD. *Blood*. 2017 Jul
1913 13;130(2):221-228.
- 1914 • Johnson P, Federico M, Kirkwood A et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in
1915 Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2016 Jun 23;374(25):2419-29.
- 1916 • Josting A, Franklin J, May M, et al. New prognostic score based on treatment outcome of patients
1917 with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's
1918 lymphoma study group. *J Clin Oncol* 2002; 20:221.
- 1919 • Josting A, Rudolph C, Reiser M et al. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an
1920 effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's
1921 disease. *Ann Oncol*. 2002 Oct;13(10):1628-35.
- 1922 • Josting A, Nogová L, Franklin J, et al. Salvage radiotherapy in patients with relapsed and
1923 refractory Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Lymphoma
1924 Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23:1522.
- 1925 • Kuruvilla J, Nagy T, Pintilie M, et al. Similar response rates and superior early progression-free
1926 survival with gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin salvage therapy compared with
1927 carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan salvage therapy prior to autologous stem cell
1928 transplantation for recurrent or refractory Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2006; 106:353.
- 1929 • LaCasce AS, Bociek RG, Sawas A et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active
1930 first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018 Apr 27. pii:
1931 blood-2017-11-815183. doi: 10.1182/blood-2017-11-815183. [Epub ahead of print]

- 1932 • Linch DC, Winfield D, Goldstone AH et al. Dose intensification with autologous bone-marrow
1933 transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial.
1934 Lancet. 1993 Apr 24;341(8852):1051-4.
- 1935 • London J, Grados A, Fermé C, et al. Sarcoidosis occurring after lymphoma: report of 14 patients
1936 and review of the literature. Medicine (Baltimore) 2014; 93:e121.
- 1937 • Lohri A, Barnett M, Fairey RN, et al. Outcome of treatment of first relapse of Hodgkin's disease
1938 after primary chemotherapy: identification of risk factors from the British Columbia experience
1939 1970 to 1988. Blood 1991; 77:2292.
- 1940 • Moccia AA, Hitz F, Hoskins P et al. Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (GDP) is an
1941 effective and well-tolerated salvage therapy for relapsed/refractory diffuse large B-cell
1942 lymphoma and Hodgkin lymphoma. Leuk Lymphoma. 2017 Feb;58(2):324-332.
- 1943 • Moskowitz AJ, Yahalom J, Kewalramani T et al. Pretransplantation functional imaging predicts
1944 outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin
1945 lymphoma. Blood. 2010 Dec 2;116(23):4934-7.
- 1946 • Moskowitz AJ, Schöder H, Yahalom J, et al. PET-adapted sequential salvage therapy with
1947 brentuximab vedotin followed by augmented ifosamide, carboplatin, and etoposide for patients
1948 with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised, open-label, single-centre,
1949 phase 2 study. Lancet Oncol 2015; 16:284.
- 1950 • Moskowitz AJ, Schöder H, Gavane S et al. Prognostic significance of baseline metabolic tumor
1951 volume in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. Blood. 2017 Nov 16;130(20):2196-2203.
- 1952 • Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, et al. A 2-step comprehensive high-dose
1953 chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by
1954 intent to treat and development of a prognostic model. Blood 2001; 97:616.
- 1955 • Moskowitz CH, Yahalom J, Zelenetz AD et al. High-dose chemo-radiotherapy for relapsed or
1956 refractory Hodgkin lymphoma and the significance of pre-transplant functional imaging. Br J
1957 Haematol. 2010 Mar;148(6):890-7.
- 1958 • Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy
1959 after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse
1960 or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet
1961 2015; 385:1853.
- 1962 • O'Connor OA, Lue JK, Sawas A et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine in relapsed or
1963 refractory Hodgkin's lymphoma: an international, multicentre, single-arm, phase 1-2 trial. Lancet
1964 Oncol. 2018 Feb;19(2):257-266.
- 1965 • Radford JA, Eardley A, Woodman C et al. Follow up policy after treatment for Hodgkin's disease:
1966 too many clinic visits and routine tests? A review of hospital records. BMJ. 1997 Feb
1967 1;314(7077):343-6.
- 1968 • Radford J, Illidge T, Counsell N et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage
1969 Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2015 Apr 23;372(17):1598-607.
- 1970 • Rancea M, Monsef I, von Tresckow B, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous
1971 stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. Cochrane
1972 Database Syst Rev 2013; CD009411.
- 1973 • Rashidi A, Ebadi M, Cashen AF. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Hodgkin
1974 lymphoma: a systematic review and meta-analysis. Bone Marrow Transplant 2016; 51:521.

- 1975 • Santoro A, Mazza R, Pulsoni A, et al. Bendamustine in Combination With Gemcitabine and
1976 Vinorelbine Is an Effective Regimen As Induction Chemotherapy Before Autologous Stem-Cell
1977 Transplantation for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: Final Results of a Multicenter
1978 Phase II Study. *J Clin Oncol* 2016; 34:3293.
- 1979 • Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with
1980 high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed
1981 chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359:2065.
- 1982 • Villa D, Seshadri T, Puig N, et al. Second-line salvage chemotherapy for transplant-eligible
1983 patients with Hodgkin's lymphoma resistant to platinum-containing first-line salvage
1984 chemotherapy. *Haematologica*. 2012;97(5):751-757.
- 1985 • Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for
1986 patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30:2183.
- 1987 • Younes A, Santoro A, Shipp M, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of
1988 both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort,
1989 single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:1283.
- 1990 • Zinzani PL, Viviani S, Anastasia A, et al. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin's
1991 lymphoma: the Italian experience and results of its use in daily clinical practice outside clinical
1992 trials. *Haematologica* 2013; 98:1232.
- 1993
- 1994

1995 Follow-up

1996 Samenvatting:

- 1997 • Follow-up na het HL is gericht op detecteren recidief ziekte en tijdig herkennen van late
- 1998 toxiciteit
- 1999 • Er is tijdens de follow-up geen plaats voor routinematig beeldvorming
- 2000 • Vanaf jaar 5 na behandeling dient follow-up plaats te vinden conform de BETER richtlijnen

2001

2002 De follow-up van het HL is gericht op het vroegtijdig detecteren van recidief ziekteactiviteit en tijdig

2003 herkennen en interveniëren bij late toxiciteit. Cardiovasculaire late toxiciteit en het optreden van

2004 secundaire maligniteiten zijn daarbij de belangrijkste aandachtspunten. Vanaf het 5^e jaar na einde

2005 behandeling vindt follow-up van het HL plaats specifiek gericht op deze late toxiciteit met screening

2006 op cardiovasculaire risicofactoren en screening op secundaire maligniteiten voor zover aangewezen.

2007 Specifiek aandacht wordt hierbij besteed aan screening op secundair mammacarcinoom bij vrouwen

2008 die mediastinale of axillaire radiotherapie hebben ondergaan en ten tijde van bestraling jonger dan

2009 40 jaar waren. In Nederland zijn daarvoor specifieke richtlijnen opgesteld door het BETER

2010 consortium te raadplegen via www.richtlijnen database.nl (zoekterm “hodgkin”).

2011

2012 De werkgroep adviseert follow-up conform de BETER richtlijnen vanaf het 5^e jaar na einde

2013 behandeling. Gezien het hoogste recidief risico in de eerste 2 jaren na de eerste lijns behandeling

2014 adviseert de werkgroep follow-up gedurende het eerste jaar elke 3 maanden, het tweede jaar elke 4

2015 maanden en vanaf het 3^e jaar tot aan het 5^e jaar halfjaarlijks. Screening op recidief ziekte vindt plaats

2016 middels anamnese, lichamelijk onderzoek en laboratoriumonderzoek. Bij patiënten die in de hals

2017 bestraald zijn dient jaarlijks het TSH vervolgd te worden. Verder dienen testosteron en oestrogeen

2018 levels met name bij jonge patiënten die met intensieve chemotherapie behandeld zijn vervolgd te

2019 worden (Ng Blood 2014). Gezien de goede vooruitzichten na het bereiken van een complete remissie

2020 en de zorgen mbt stralingsexposure is er geen plaats voor routinematig beeldvorming gedurende de

2021 follow-up (Barrington JCO 2014, Jakobsen Br J Haematol 2016, Cheson JCO 2017).

2022

2023 **Referenties:**

- 2024 • Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L et al. Role of imaging in the staging and response
- 2025 assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant
- 2026 Lymphomas Imaging Working Group. J Clin Oncol 2014; 32: 3048–3058.
- 2027 • Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendations for initial evaluation, staging,
- 2028 and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification.
- 2029 J Clin Oncol 2014; 32: 3059–3068.
- 2030 • Jakobsen LH, Hutchings M, de Nully Brown P, Linderth J, Mylam KJ, Molin D, Johnsen HE,
- 2031 Bøgsted M, Jerkeman M, El-Galaly TC. No survival benefit associated with routine
- 2032 surveillance imaging for Hodgkin lymphoma in first remission: a Danish-Swedish population-
- 2033 based observational study. Br J Haematol. 2016 Apr;173(2):236-44.
- 2034 • Ng AK. Current survivorship recommendations for patients with Hodgkin lymphoma: focus on
- 2035 late effects. Blood 2014; 124: 3373–3379

2036 Appendices

2037 Appendix A – Acquisitie en reconstructie technieken FDG-PET/CT

2038
2039 De betrouwbaarheid van de visuele en kwantitatieve beoordeling is afhankelijk van een goede
2040 voorbereiding van de patiënt, scan acquisitie en kwaliteit van de scanner. Door een ‘partial volume
2041 effect’ kan in kleine laesies de metabole activiteit worden onderschat en de gebruikte reconstructie
2042 techniek kan dit beïnvloeden. Dit kan de Deauville score (zie verder) en kwantificatie
2043 compromitteren. Omdat verandering in behandeling wordt gebaseerd op bevindingen op de FDG-
2044 PET zal een gestandaardiseerde reconstructie techniek, de EANM-richtlijn voor “tumour imaging
2045 version 2.0” en het daarmee geassocieerde PET/CT-accreditatie programma EARL, moeten worden
2046 gebruikt. Dit is niet alleen van belang voor goede respons evaluatie van een patiënt met dezelfde
2047 scanner maar ook om een respons te kunnen bepalen wanneer de scans met verschillende scanners
2048 zijn gemaakt (Boellaard EJNMMI 2015). Nieuwe reconstructie technieken, met vaak als doel een
2049 betere laesie detectie, dienen altijd eerst gevalideerd te worden voor beoordeling van lymfomen
2050 voordat deze gebruikt kunnen worden omdat deze reconstructies tot een andere score met de
2051 Deauville criteria en interpretatie van therapie respons kunnen leiden (Barrington SF, Sulkin T, Forbes
2052 A, Johnson PWM. All that glitters is not gold - new reconstruction methods using Deauville criteria for
2053 patient reporting. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018 Feb;45(2):316-317.)

2054
2055 Scan protocol

2056
2057 Naast de FDG PET met een low-dose CT kan een diagnostische CT gemaakt worden. Een
2058 diagnostische CT is een CT met een hoge effectieve stralingsdosis (in mSv) en met iv en oraal
2059 contrast). Voor diagnose dient naast de FDG PET een diagnostische CT gemaakt te worden.

2060
2061 Het scanbereik bevat de schedelbasis t/m mid-femur, een groter scanbereik kan verkozen worden
2062 wanneer daar een indicatie voor is. De patiënt dient bij voorkeur in bestralingshouding te liggen. De
2063 overige parameters zijn terug te vinden in de ‘FDG PET/CT: EANM procedure richtlijn voor tumor
2064 beeldvorming: versie 2.0’.

2065

2066 Appendix B – Chemotherapieschema

2067

2068 Disclaimer: ondanks dat onderstaande therapieschema's met zorgvuldigheid zijn opgesteld is de
2069 werkgroep niet verantwoordelijk voor eventuele onvolkomendheden

2070 ABVD chemotherapieschema

ABVD: frequentie: 1 x per 4 weken			
Adriamycine	25 mg/m ²	i.v.	dag 1 en dag 15
Bleomycine	10 USP-E /m ²	i.v.	dag 1 en dag 15
Vinblastine	6 mg/m ²	i.v.	dag 1 en dag 15
Dacarbazine	375 mg/m ²	i.v.	dag 1 en dag 15

2071 Modificatie van de dosering op geleide van bloedbeeld wordt niet meer geadviseerd. In principe continueren
2072 met 100% dosering. Gebruik van hematopoïetische groeifactoren (G-CSF) is toegestaan. NOOIT samen met de
2073 cytostatica, dus pas starten 1 dag na kuur.
2074

2075 Escalated BEACOPP

2076 Alleen voor patiënten < 60 jaar zonder of beperkte comorbiditeit

Escalated BEACOPP: frequentie 1 x per 3 weken			
Cyclofosfamide	1250 mg/m ²	i.v.	Dag 1
Adriamycine	35 mg/m ²	i.v.	Dag 1
Vincristine	1,4 mg/m ²	i.v., max 2 mg	Dag 8
Bleomycine	10 USP-E (= mg)/m ²	i.v. of i.m.	Dag 8
Etoposide	200 mg/m ²	i.v.	Dag 1, 2 en 3
Procarbazine	100 mg/m ²	p.o.	Dag 1 t/m 7
Prednisolon	40 mg/m ²	p.o.	Dag 1 t/m 14

2077
2078 Het is verplicht om bij de escalated BEACOPP toe te voegen:
2079

- G-CSF: peg-filgrastim (Neulasta, 6 mg, één injectie op dag 4).
- Pneumocystis J profylaxe: 2dd 960 mg cotrimoxazol wekelijks op za en zondag of 1dd 480mg, tot 1 maand na de volledige behandeling
- Gram negatieve profylaxe ciprofloxacine 2dd 500 mg p.o.

2083
2084
2085
2086
2087
2088
2089
2090
2091
2092
2093
2094
2095
2096
2097
2098
2099
2100
2101
2102
2103

De volgende Escalated BEACOPP wordt gegeven op dag 22 van de voorafgaande kuur, mits het bloedbeeld is hersteld boven de volgende kritische waarden:

- Leuco's > 2.5 x10⁹/l
- Neutrofiële granulocyten > 1.5 x10⁹/l
- Thrombo's > 80 x10⁹/l

Indien het bloedbeeld niet is hersteld volgt uitstel van de kuur en controle van het bloedbeeld na 3, 7, 10 en 14 dagen. Zodra het bloedbeeld is hersteld boven de kritische waarden, dan volgt de volgende kuur. Dosis aanpassing van esc BEACOPP vindt plaats op basis van een of meer van de volgende CTCAE toxiciteit criteria:

- Leukopenie graad 4 (<1.0 x 10⁹/l) langer dan 4 dg
- Thrombopenie graad 4 (< 25 x 10⁹/l)
- Infectie graad 4
- Andere graad 4 toxiciteit, b.v. mucositis
- Uitstel van meer dan 2 week door onvoldoende herstel bloedbeeld

Reductie wordt gegeven volgens het de-escalatie schema volgens onderstaande tabel. NB indien eenmaal een lager dose-level is gegeven, dan niet bij een volgende kuur weer escaleren.

Bleomycine en vincristine worden op dag 8 gegeven onafhankelijk van de bloedwaarden. Bij non-hematologische toxiciteit (koorts, infectie) worden de bleomycine en vincristine op dag 8 weggelaten en na herstel (graad 1) hervat bij de volgende cyclus.

Dosis level De-escalatie	Cyclofosfamide mg/m ² dag 1	Doxorubicine mg/m ² dag 1	Etoposide mg/m ² dag 1-3
escBEACOPP	1250	35	200
3	1100	35	175
2	950	35	150
1	800	35	125
BEACOPPbaseline	650	25	100

2104 **CHOP**
2105 **DHAP**
2106 **GDP**
2107 **BEAM**

2108 Appendix C – Radiotherapeutische technieken

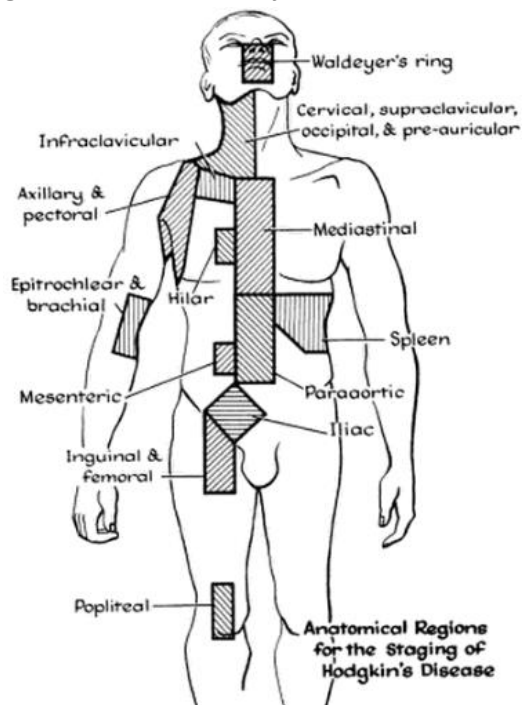
2109 HOVON richtlijn HL 2017

2110 Radiotherapie

2111

2112 Principes en toelichting

2113 De radiotherapeutische behandeling van het HL kent een lange geschiedenis. HL is heel gevoelig voor
2114 bestraling en de vroegste toepassingen van bestraling van HL leidde tot controle van de ziekte in het
2115 bestraalde gebied. De recidieven werden gezien buiten het bestraalde gebied. Technische
2116 verbetering van bestralingsapparatuur maakte het mogelijk om grote delen van het lichaam te
2117 bestralen. Dit leidde tot de klassieke bestralingsvelden zoals ‘mantelveld’-bestraling en omgekeerde
2118 ‘Y’-bestraling. Werden deze velden gecombineerd dan spreekt men van ‘total nodal irradiation’
2119 ((bestraling van mantelveld + para-aortale klieren + para-ilicale klieren + liesklieren + milt(hilus)) of
2120 ‘subtotal nodal irradiation’ (bestraling van mantelveld + para-aortale klieren + milt(hilus)).¹
2121 Effectieve chemotherapie maakte het onnodig om grote gebieden electief te bestralen en de
2122 bestralingsvelden werden verkleind naar bestraling van aangedane lymfklierregio’s zoals
2123 gedefinieerd in 1965 tijdens het ‘International Symposium on Hodgkin’s Disease’ te Rye, New York.²



2124

2125 Deze bestralingsstrategie werd ‘involved field radiotherapy’ (= IFRT) genoemd en betrof dus
2126 bijvoorbeeld bestraling van een oksel of het mediastinum.

2127 Indien patiënten alleen behandeld worden met chemotherapie worden recidieven met name gezien
2128 in oorspronkelijk aangedane klieren.^{3,4} Dit gegeven en de noodzaak om zowel de acute als late
2129 toxiciteit te verminderen heeft geleid tot het principe van bestraling van alleen de aangedane
2130 lymfklieren (‘involved node radiotherapy’ = INRT).^{5,6} Hierbij wordt ervan uitgegaan dat sub-klinische
2131 ziekte (of deze nu dicht bij de zichtbaar aangedane lymfklieren aanwezig was of op grote afstand
2132 daarvan) afdoende wordt behandeld met systeemtherapie. Dit vergt echter wel een zeer
2133 nauwkeurige en zorgvuldige voorbereiding van de bestraling die begint voorafgaande aan de start
2134 van de chemotherapie (CT-scan en PET-scan in bestralingshouding).

2135 Is de nauwkeurigheid (bijvoorbeeld door logistieke problemen) die noodzakelijk is voor het kunnen
2136 geven van INRT niet haalbaar dan wordt tegenwoordig ook wel ‘involved site radiotherapy’ (= ISRT)
2137 toegepast.^{7,8} Ruimere marges zorgen er dan voor dat er geen initieel aangedane lymfklieren gemist
2138 worden door de bestraling, maar de marges zijn dan weer niet zo groot dat er sprake is van IFRT.
2139 Vooralsnog heeft deze beperking van de bestralingsvolumes niet geleid tot een toename van
2140 locoregionale recidieven.⁹
2141 INRT leent zich bij uitstek om te bestralen middels moderne bestralingstechnieken zijnde IMRT
2142 (‘intensity modulated radiotherapy’) en VMAT (‘volumetric modulated arc therapy’). Door statische
2143 intensiteit gemoduleerde bestralingsbundels (IMRT) of door 1 of meerdere dynamische
2144 gemoduleerde bestralingsbogen (VMAT) is het mogelijk om het doelgebied conformeel te bestralen;
2145 waarbij de omliggende normale structuren zoveel mogelijk gespaard blijven. Bij een deel van de
2146 patiënten met mediastinale ziekte is een andere manier om belasting van gezond weefsel (m.n. hart)
2147 te beperken, bestraling in diepe inspiratie (zogenaamde “deep inspirational breath hold”).¹⁰ Naar
2148 verwachting zal er in de toekomst ook gebruik gemaakt worden van bestraling met protonen om de
2149 belasting van gezond weefsel zo veel mogelijk te beperken.¹¹ Eind 2017 zijn in Nederland ook
2150 protonen beschikbaar waarbij een verdere significante dosisreductie mogelijk is.
2151 Verder is aangetoond dat het niet alleen mogelijk is om bestralingsvolumes te beperken, maar ook
2152 om de bestralingsdosis te verlagen (¹²; Thomas, H9F in press IJROBP 2017). Van groot belang is dan
2153 wel dat de keuze van de systemische behandeling gebaseerd is op de aan- of afwezigheid van
2154 zogenaamde risicofactoren ¹³; verwijzing naar behandelmodule toevoegen).

2155

2156 Indicatie

2157 Curatief:

- 2158 • INRT/ISRT als onderdeel van combinatie behandeling (klassiek HL)
 - 2159 ○ beperkte stadia (stadia I en II): de strategie die hierbij gevolgd wordt is dat door
 - 2160 beperkte chemotherapie met beperkte radiotherapie te combineren de toxiciteit van
 - 2161 beide modaliteiten zo miniem mogelijk blijft. Ofschoon het vervangen van het IFRT
 - 2162 principe door het INRT-principe niet gerandomiseerd onderzocht is in een grote
 - 2163 klinische trial, laten de resultaten van de H10 trial⁴ zien dat INRT veilig kan worden
 - 2164 toegepast: de zeer goede PFS na beperkte chemotherapie in combinatie met INRT is
 - 2165 zeker net zo goed als, dan wel beter dan de PFS gezien in historische controles.
 - 2166 Indien de INRT vervangen wordt door 2 extra chemotherapie-kuren (ABVD) zijn de
 - 2167 kansen op ziektevrije overleving lager.
 - 2168 ○ Uitgebreide stadia (stadia (II)III – IV): chemotherapie is het hoofdbestanddeel van de
 - 2169 behandeling. Bij onvoldoende response (beperkte PET-positieve (Deauville 4,5) ziekte
 - 2170 na afloop van de chemotherapie) wordt bestraling van restafwijkingen waarin nog
 - 2171 metabole restactiviteit wordt aangetoond ingezet om alsnog een complete remissie
 - 2172 te verkrijgen.¹⁴
- 2173 • IFRT als enige therapie (nodulair paraganuloom; stadium I en beperkte stadia II). Het
- 2174 nodulair paraganuloom is een aparte entiteit die weinig frequent voorkomt. Er bestaan geen
- 2175 gerandomiseerde studies over de beste behandeling. Goede resultaten worden bereikt met
- 2176 IFRT bij stadium I en beperkte stadia II. Omdat bestraling in deze situatie de enige
- 2177 behandelmodaliteit is, is er geen plaats¹⁴ voor INRT. Alhoewel ISRT bij de bestraling van
- 2178 nodulair paraganuloom wordt toegepast zijn er geen data die bewijzen dat ISRT veilig de
- 2179 IFRT kan vervangen.¹⁵

- 2180 • Radiotherapie in recidief setting:
- 2181 ○ INRT in principe na (en een enkele keer voor) autologe bloedstamceltransplantatie;
- 2182 individualiseren, sterk afhankelijk van eerdere bestraling, uitgebreidheid van recidief;
- 2183 ervaren toxiciteit.
- 2184 ○ In principe worden patiënten met een recidief HL behandeld met (intensieve
- 2185 systemische therapie). IFRT zou overwogen kunnen worden als enige behandeling bij
- 2186 beperkt recidief (indien patiënten niet in aanmerking komen voor systemische
- 2187 therapie).¹⁶
- 2188 ○ INRT als onderdeel van combinatie therapie bij patiënten die niet in aanmerking
- 2189 komen voor autologe SCT.
- 2190 • Palliatief: In palliatieve setting kunnen klachten gevende lokalisaties bestraald worden.

2191

2192 Vorbereiding

- 2193 • Hoofd/hals masker bij lokalisaties in hals / hoog thoracaal.
- 2194 • Bestralen met ingehouden adem ('breath hold').^{10, 17} In geselecteerde gevallen. Doel:
- 2195 • Supra-diafragmaal: meer sparen van longen en hart; kleinere marges.
- 2196 • Infra-diafragmaal: kleinere marges bij lokalisaties in de bovenbuik.
- 2197 • CT-simulatie pre-chemotherapie in bestralingshouding + i.v. contrast
- 2198 • PET pre-chemotherapie (in bestralingshouding optioneel)
- 2199 • CT-simulatie post-chemotherapie in bestralingshouding + i.v. contrast
- 2200 • Match post-chemotherapie CT-sim met CT-sim + FDG-PET pre-chemotherapie

2201

2202 Intekening en marges^{5, 6, 8}

2203

2204 **Definitie van behandelvolumina INRT/ISRT stadium I en II:**

- 2205 • 'GTV (Gross Tumor Volume) pre-chemotherapie': dit betreft de pathologische nodale en
- 2206 extra-nodale uitbreiding van de ziekte zoals vastgelegd bij presentatie voorafgaande aan de
- 2207 therapie.
- 2208 • 'CTV (Clinical Target Volume) post-chemotherapie': dit betreft het 'GTV – prechemotherapie'
- 2209 aangepast aan de "post-chemotherapie situatie". In dit CTV worden opgenomen de bij
- 2210 presentatie aangedane lokalisaties, inclusief de restant-lesies na chemotherapie; maar op
- 2211 hun plaats teruggekeerde normale structuren worden uitgesloten (voorbeeld: longweefsel
- 2212 wordt niet in het CTV opgenomen als dit door regressie van mediastinale lymfklieren in het
- 2213 'GTV pre-chemotherapie' is komen te liggen.
- 2214 • 'PTV (Planning Target Volume)': 'CTV post-chemotherapie' + marge. Marges variëren van 0.5
- 2215 tot 1.5-2 cm afhankelijk van immobilisatie (masker, breath hold), beweeglijkheid van het
- 2216 doelgebied en bestralingsverificatie (CBCT). Bij bewegende CTV's (met name door
- 2217 ademhaling) is het wenselijk de positie van het CTV te bepalen met een 4D-CT en daarop het
- 2218 CTV aan te passen. Dit aangepaste CTV heet dan ITV (Internal Target Volume).

2219

2220 **Definitie van behandelvolumina restafwijkingen stadium (of II zie boven) III en IV:**

- 2221 • 'GTV (Gross Tumor Volume) pre-chemotherapie': dit betreft metabool actieve
- 2222 restafwijkingen van de ziekte zoals vastgelegd bij evaluatie na afloop van de systemische
- 2223 therapie.

- 2224 • ‘CTV (Clinical Target Volume) post-chemotherapie’: dit betreft de restafwijking zoals
2225 zichtbaar op de CT-scans zoals vastgelegd bij evaluatie na afloop van de systemische therapie
2226 (met daarin de metabool actieve restafwijking(en)).
- 2227 • ‘PTV (Planning Target Volume)’: ‘CTV post-chemotherapie’ + marge. Marges variëren van 0.5
2228 tot 1.5-2 cm afhankelijk van immobilisatie (masker, breath hold), beweeglijkheid van het
2229 doelgebied en bestralingsverificatie (CBCT) . Bij bewegende CTV’s (met name door
2230 ademhaling) is het wenselijk de positie van het CTV te bepalen.

2231

2232 **Organs at risk**

2233 Alle zogenaamde “organs at risk” moeten worden ingetekend worden (voor zover mogelijk m.b.v.
2234 bestaande intekenatlassen bv hart¹⁸).

2235

2236 Dosisvoorschrift

2237 Afhangelijk van gevolgd onderdeel van de richtlijn: 20, 26, 30 of 36 Gy; fractie-dosis: 2 Gy. Weinig
2238 bekend over effect fractie-grootte en overall treatment time, maar meest gebruikelijk is de bestraling
2239 5 fracties per week te geven.

2240

2241 Bestralingstechniek/planning

2242 Bestralen volgens het ALARA principe (“As Low As Reasonably Achievable”).

2243 Van belang is dat richtlijnen voor gezonde weefsels voor behandeling van patiënten met solide

2244 tumoren niet zondermeer doorgetrokken mogen worden naar patiënten met een hodgkinlymfoom.

2245 Patiënten met een hodgkinlymfoom zijn veelal aanzienlijk jonger ten tijde van behandeling en gezien

2246 de relatief lage tumordosis is het met moderne technieken meestal meer sparing haalbaar.

2247 Zie voor overzichten m.b.t. tolerantie van normale organen respectievelijk late effecten, artikelen

2248 door Emami,^{19,20} en Hodgson²¹ en eventueel de onderbouwing van BETER richtlijnen

2249 (www.richtlijndatabase.nl).

2250

2251 **Hart:**

2252 Radiatie-gerelateerde aandoeningen van het hart zijn onder andere coronair lijden, cardiomyopathie
2253 en hartfalen, klepgebreken en pericarditis. Anthracycline-houdende chemotherapie veroorzaakt met

2254 name cardiomyopathie en hartfalen. Epidemiologische studies onder overlevenden van

2255 Hodgkinlymfoom laten een 2 tot 8 keer verhoogd risico op overlijden ten gevolge van een cardiale

2256 oorzaak zien en een 2 tot 5 keer verhoogd risico op het voorkomen van¹⁸ een aantal hart- en

2257 vaatziekten vanaf circa 10 jaar na behandeling. Een groot deel van de patiënten ontwikkelt meer dan

2258 1 hartziekte. Gerapporteerde aantallen extra sterfgevallen aan hartziekten variëren tussen 6 en 70

2259 per 10.000 persoonsjaren, onder andere afhankelijk van de samenstelling van de

2260 onderzoekspopulatie en de duur van de follow-up.

2261 De mate waarin late effecten van behandeling voor Hodgkinlymfoom optreden hangt af van

2262 verschillende behandelingsfactoren zoals totale bestralingsdosis, fractiegrootte, bestraald volume en
2263 wel/geen combinatie met cardiotoxische chemotherapie.²² +

2264 https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/cardiovasculaire_schade_na_hodgkinlymfoom/risicofactoren_hvz_na_hodgkinlymfoom.html#onderbouwing).

2266 Bij mantelveldbestraling werd pericarditis regelmatig gezien met name in de periode dat er nog geen

2267 goede systemische behandeling beschikbaar was, waardoor grotere bestralingsvelden nodig waren.

2268 Met moderne behandelingsregimes komt pericarditis bijna niet meer voor. In studies van patiënten

2269 behandeld voor slokdarmkanker wordt een frequentie gerapporteerd van <15 % bij V30 < 46% en
2270 een mean heart dose (MHD)< 26 Gy .¹⁹

2271 Inmiddels is uit een aantal patiënt-controle onderzoeken onder Hodgkinlymfoom patienten gebleken
2272 dat er een lineaire relatie is tussen gemiddelde hartsdosis en het risico op ischemische hartziekten als
2273 eerste hartziekte en dat er een niet lineaire relatie is tussen gemiddelde hartsdosis en het risico op
2274 hartfalen als eerste hartziekte en tussen dosis op hartkleppen en het risico op een
2275 hartklepafwijkingen als eerste hartziekte. ²³⁻²⁵

2276

2277 Onder ander op basis van deze onderzoeken worden de volgende maximale streefwaardes
2278 geadviseerd:

- 2279 • MHD <15-20Gy
- 2280 • Dosis op hartkleppen <20Gy

2281

2282 Dosimetriestudies laten zien dat bij behandeling van patiënten met een beperkt stadium HL middels
2283 moderne bestraling volgens INRT/ISRT principes, een MHD van minder dan 10 Gy meestal haalbaar is
2284 ^{26, 27} terwijl een klassiek mantelveld (voorgeschreven dosis 36 Gy/18 fracties) leidt tot een MHD van
2285 circa 28. ²⁶

2286 Bij patiënten met chemotherapie refractaire ziekte of recidief Hodgkinlymfoom wordt de
2287 behandeling geïndividualiseerd en worden veelal hogere dosis op de gezonde weefsels geaccepteerd.
2288 Verder is van belang dat ook patiëntgebonden factoren zoals leeftijd ten tijde van de behandeling en
2289 erfelijke eigenschappen van belang kunnen zijn. Zo zijn bijvoorbeeld de risico's op hart- en
2290 vaatziekten het meest verhoogd bij patiënten die behandeld zijn op jonge leeftijd en blijken mensen
2291 met bepaalde genetische eigenschappen gevoeliger voor het ontwikkelen van anthracycline
2292 gerelateerde hartschade.²⁸

2293

2294 **Longen:** Het risico op radiatiepneumonitis hangt samen met de bestralingsdosis en het bestraalde
2295 volume. Algemeen geaccepteerde parameters zijn met name de gemiddelde longdosis (mean lung
2296 dose=MLD) en het volume dat tenminste 5 Gy respectievelijk 20 Gy krijgt. Zo rapporteren Koh et al²⁹
2297 een significant verhoogd risico op een RTOG graad 2 of hoger pneumonitis bij een V20≥33.5% en een
2298 MLD≥13.5 Gy (10-25% vs. 3% overall). ²⁹

2299 In de literatuur worden verschillende adviezen met betrekking tot dosis gegeven:

2300 Ref. Koh 2006 ²⁹: V20 < 36-40%, MLD < 14-16 Gy

2301 Ref. Fox 2012 ³⁰: V20 < 33.5 %, MLD < 13.5 Gy

2302 Ref. Pinnix 2015 ³¹: V20 < 30%, V15 < 35%, V10 < 40% en V5 < 55%, MLD < 13.5 Gy

2303 In deze richtlijn is gekozen voor de volgende maximale streefwaarden: V5 < 55%, V20 < 30%, MLD <
2304 13.5 Gy.

2305 Indien dosis >30 Gy dan ontstaat er op die plaats in de long permanente fibrose.

2306

2307 **Myelum:** de tolerantie-dosis van het myelum voor bestraling is hoger dan de doses die voor HL
2308 gebruikt worden. Toch is voorzichtigheid geboden bij de toepassing van IMRT/VMAT. Gelet moet
2309 worden dat er geen maximum in het myelum terecht komt. Verder is het van belang om het myelum
2310 zo veel mogelijk te sparen. Dit om het teken van Lhermitte ³² te voorkomen. Bij bestraling dmv een
2311 klassiek mantelveld trad dit verschijnsel heel regelmatig op. Met moderne bestralingstechnieken,
2312 waarbij het myelum zoveel mogelijk gespaard blijft, wordt het nog maar zelden gezien.

2313

2314 **Mammae:** inductie mammacarcinoom door bestraling. Het risico op mammacarcinoom is bij
2315 blootstelling van borstweefsel aan bestraling bij vrouwen onder de 40 jaar aanzienlijk verhoogd. Zo
2316 worden in een onderzoek bij patiënten behandeld voor HL voor 1995 een standardized incidence
2317 ratio van 1,3-17,9 en een absoluut excess risico van 1,1-57,0 per 10.000 patiënten per jaar
2318 gerapporteerd. De cumulatieve incidentie varieerde hierbij van 4,5% na 20 jaar follow-up tot meer
2319 dan 30% na 40 jaar follow-up.³³ (zie figuur 1 en 2)

2320 Factoren die het risico op mammacarcinoom beïnvloeden, zijn:

- 2321 • Leeftijd ten tijde van behandeling. Hoger risico bij jongere vrouwen. Boven de 40 jaar ten
2322 tijde van bestraling, is er geen toegenomen risico meer.
- 2323 • Bestralingsdosis. Er is een lineaire relatie tussen het risico op borstkanker en de dosis op deel
2324 van de borst, waar borstkanker ontstaan is.³⁴ Er zijn echter geen studies die een relatie
2325 aantonen tussen het risico op borstkanker en gemiddelde borstdosis.
- 2326 • Bestralingsvolume. In studies waarbij patiënten behandeld werden met klassieke
2327 bestralingsvelden en bestralingstechnieken worden aanzienlijk lagere risico's gezien bij
2328 beperktere bestralingen.³³ Voor moderne bestralingstechnieken zijn nu nog slechts
2329 gemodelleerde gegevens beschikbaar.
- 2330 • Chemotherapie. Gonadotoxische alkylerende cytostatica verlagen mogelijk het door
2331 radiotherapie verhoogde risico op mammacarcinoom bij behandeling voor de leeftijd van 30
2332 jaar, als gevolg van een premature menopauze

2333

2334 Er zijn geen internationaal erkende streefwaarden voor borstweefsel voor vrouwen die worden
2335 bestraald voor hun 40^{ste} jaar. Er zijn instituten die een streefwaarde voor gemiddelde borstdosis van
2336 4 Gy hanteren.

2337

2338 Indien er sprake is van een sterk verhoogd risico op inductie van borstkanker kan dit ertoe leiden dat
2339 het advies is om jonge vrouwen, indien mogelijk, niet te bestralen. Dit doet zich bijvoorbeeld voor
2340 indien er 5 klierstations zijn aangedaan bij een vrouw van <30-35 jaar). Zie ook paragraaf in
2341 behandelmodule: "RT op voorhand niet wenselijk." De consequentie is dan dat de intensiteit van de
2342 chemotherapie zal moeten worden aangepast. Indien bestraling toch gewenst is dienen de mammae
2343 zoveel mogelijk gespaard blijven. Zie figuur 3.

2344 **Milt:** functioneel a-spleen indien 'mean spleen dose' > 18 – 20 Gy. Vaccinatie-protocol (zie
2345 https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/miltschade_na_hodgkinlymfoom/miltschade_na_hodgkinlymfoom_-_startpagina.html).

2347 **Lever:** RILD (Radiation induced liver disease): < 5% indien 'mean liver dose' ≤ 30 Gy bij patiënten
2348 zonder pre-existente leverziekte.

2349 **Nieren:** RIRD (Radiation induced renal dysfunction): < 5% indien 'mean kidney dose' van 1 nier < 18 –
2350 20 Gy blijft.

2351 **Ovaria/testikels:** Indien bestraling op bekken of liezen leidt tot blootstelling van de ovaria of testikels
2352 aan bestraling tot een dosis van >2Gy bestaat er een risico op vermindering van fertiliteit en wellicht
2353 zelfs infertiliteit. Tegenwoordig wordt er echter slechts zelden bestraling gegeven op bekken/liezen.

2354 Parotiden: Indien de gemiddelde dosis beide parotiden >25 Gy, is de kans op blijvende ernstige
2355 droogheid van de mond >20%.

2356

2357

2358 **Tabel: Maximale streefwaarden voor gezonde weefsels ('organs at risk' = OAR) voor primaire**
 2359 **behandeling hodgkinlymfoom patiënten**

Orgaan	Risico op	Max. streefwaarden
Hart	Coronaire hartziekten	MHD <10-15 Gy
	Hartklepafwijkingen	Dosis op klep <20 Gy
	Hartfalen	MHD <10-15 Gy
Longen	Pneumonitis	V5 < 55%, V20<30%, MLD < 13.5 Gy
	Locale fibrose	< 30 Gy
Mammae bij vrouwen <40 jaar	Mammacarcinoom	Bij vrouwen <40 jaar dienen mamma zoveel mogelijk gespaard te worden. Zie tekst.
Milt	Functionele a-splenie	Mean spleen dose > 18-20 Gy → vaccinatieprotocol
Myelum	Myelopathie Lhermitte	Geen hotspots Volume beperken
Nieren	Radiatie geïnduceerd nierfunctieverlies	Gemiddelde nier dosis <18 Gy
	Hypertensie	
Ovaria/testikels	Infertiliteit	Gemiddelde dosis <2Gy
Parotiden	Droge mond	Gemiddelde dosis beide parotiden <25Gy

2360
 2361 *Betere sparing door protonen*
 2362 Eind 2017 zijn in Nederland ook protonen beschikbaar waarbij een verdere significante dosisreductie
 2363 in kritieke normale organen mogelijk is bij identieke coverage van het te bestralen gebied. Dit is
 2364 reeds aangetoond voor passieve scatterbeam techniek en kan zeer waarschijnlijk nog verbeterd
 2365 worden door gebruik van scannende techniek(spotscanning) (IMPT). Deze laatste techniek wordt
 2366 geïnstalleerd in Groningen en Delft. Door het maken van een fotonen plan en een protonenplan kan
 2367 de dosis verdeling in met name kritische organen worden vergeleken en gekozen worden voor het
 2368 beste plan (model-based approach). Voor geselecteerde gevallen zal in de toekomst verwijzing
 2369 mogelijk zijn naar een protonencentrum in Nederland.

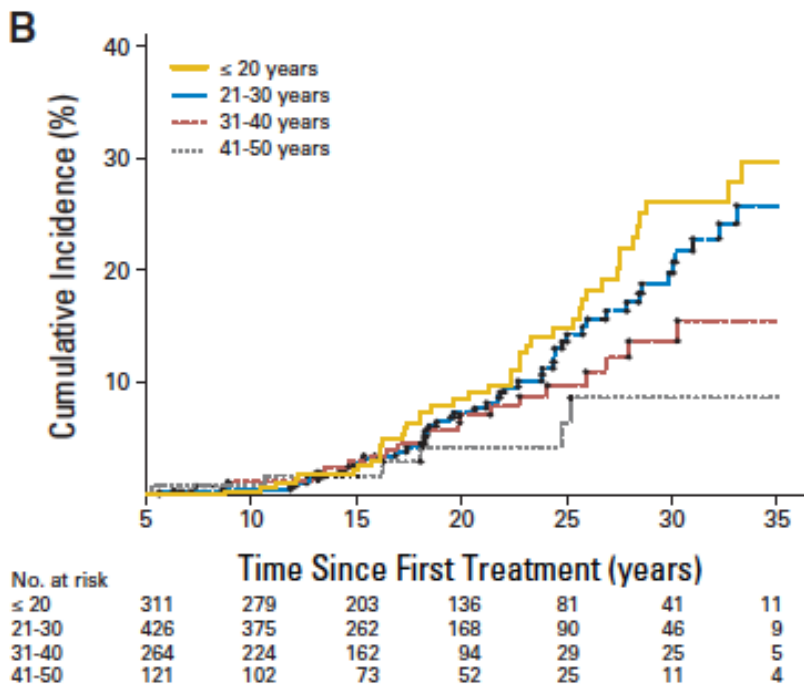
2370
 2371 Literatuur

- 2372
 2373
 2374 1. Kaplan HS. Hodgkin's disease: biology, treatment, prognosis. Blood. 1981;57(5):813-22.
 2375 2. Kaplan HS, Rosenberg SA. The treatment of Hodgkin's disease 1. MedClinNorth Am.
 2376 1966;50(6):1591-610.
 2377 3. Shahidi M, Kamangari N, Ashley S, Cunningham D, Horwich A. Site of relapse after
 2378 chemotherapy alone for stage I and II Hodgkin's disease. Radiother Oncol. 2006;78(1):1-5.
 2379 4. Andre MPE, Girinsky T, Federico M, Reman O, Fortpied C, Gotti M, et al. Early Positron
 2380 Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final
 2381 Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. J Clin Oncol. 2017;35(16):1786-94.

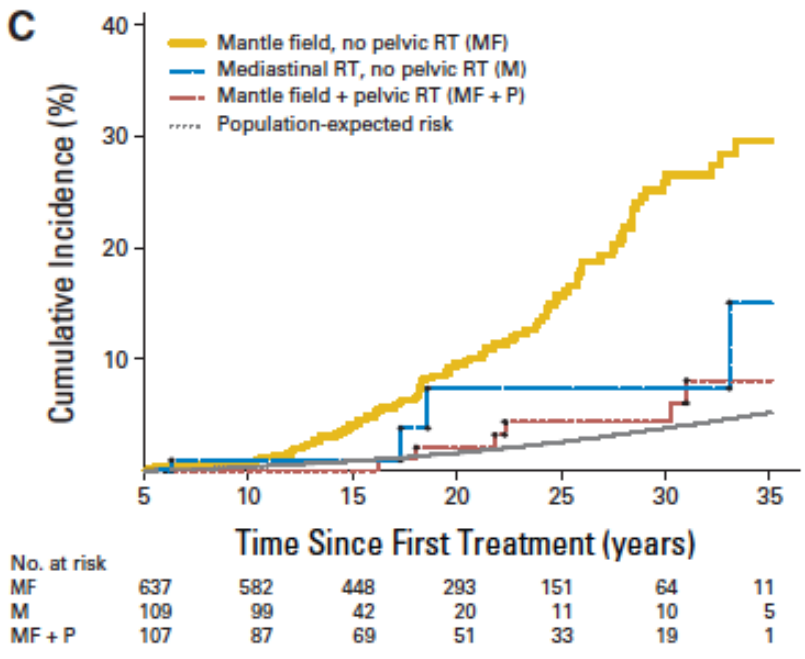
- 2382 5. Girinsky T, Specht L, Ghalibafian M, Edeline V, Bonniaud G, van der MR, et al. The conundrum
2383 of Hodgkin lymphoma nodes: to be or not to be included in the involved node radiation fields. The
2384 EORTC-GELA lymphoma group guidelines. *RadiotherOncol*. 2008;88(2):202-10.
- 2385 6. Girinsky T, van der MR, Specht L, Aleman B, Poortmans P, Lievens Y, et al. Involved-node
2386 radiotherapy (INRT) in patients with early Hodgkin lymphoma: concepts and guidelines.
2387 *RadiotherOncol*. 2006;79(3):270-7.
- 2388 7. Kumar A, Casulo C, Yahalom J, Schoder H, Barr PM, Caron P, et al. Brentuximab vedotin and
2389 AVD followed by involved-site radiotherapy in early stage, unfavorable risk Hodgkin lymphoma.
2390 *Blood*. 2016;128(11):1458-64.
- 2391 8. Specht L, Yahalom J, Illidge T, Berthelsen AK, Constone LS, Eich HT, et al. Modern Radiation
2392 Therapy for Hodgkin Lymphoma: Field and Dose Guidelines From the International Lymphoma
2393 Radiation Oncology Group (ILROG). *IntJ RadiatOncol Biol Phys*. 2014.
- 2394 9. Maraldo MV, Aznar MC, Vogelius IR, Petersen PM, Specht L. Involved node radiation therapy:
2395 an effective alternative in early-stage hodgkin lymphoma. *IntJ RadiatOncol Biol Phys*.
2396 2013;85(4):1057-65.
- 2397 10. Petersen PM, Aznar MC, Berthelsen AK, Loft A, Schut DA, Maraldo M, et al. Prospective phase
2398 II trial of image-guided radiotherapy in Hodgkin lymphoma: benefit of deep inspiration breath-hold.
2399 *Acta Oncol*. 2015;54(1):60-6.
- 2400 11. Hoppe BS, Flampouri S, Su Z, Latif N, Dang NH, Lynch J, et al. Effective dose reduction to
2401 cardiac structures using protons compared with 3DCRT and IMRT in mediastinal Hodgkin lymphoma.
2402 *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(2):449-55.
- 2403 12. Engert A, Plutschow A, Eich HT, Lohri A, Dorken B, Borchmann P, et al. Reduced treatment
2404 intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *NEngJ Med*. 2010;363(7):640-52.
- 2405 13. Eich HT, Diehl V, Gorgen H, Pabst T, Markova J, Debus J, et al. Intensified chemotherapy and
2406 dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma:
2407 final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J ClinOncol*. 2010;28(27):4199-206.
- 2408 14. Kriz J, Reinartz G, Dietlein M, Kobe C, Kuhnert G, Haverkamp H, et al. Relapse analysis of
2409 irradiated patients within the HD15 trial of the German Hodgkin Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol*
2410 *Phys*. 2015;92(1):46-53.
- 2411 15. Advani RH, Hoppe RT. How I treat nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma.
2412 *Blood*. 2013;122(26):4182-8.
- 2413 16. Josting A, Nogova L, Franklin J, Glossmann JP, Eich HT, Sieber M, et al. Salvage radiotherapy in
2414 patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German
2415 Hodgkin Lymphoma Study Group. *J ClinOncol*. 2005;23(7):1522-9.
- 2416 17. Paumier A, Ghalibafian M, Gilmore J, Beaudre A, Blanchard P, el Nembr M, et al. Dosimetric
2417 benefits of intensity-modulated radiotherapy combined with the deep-inspiration breath-hold
2418 technique in patients with mediastinal Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.
2419 2012;82(4):1522-7.
- 2420 18. Feng M, Moran JM, Koelling T, Chughtai A, Chan JL, Freedman L, et al. Development and
2421 validation of a heart atlas to study cardiac exposure to radiation following treatment for breast
2422 cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(1):10-8.
- 2423 19. Emami B. Tolerance of normal tissue to therapeutic radiation. . *Reports of Radiotherapy and*
2424 *Oncology*. 2013;1(1):35-48.
- 2425 20. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal
2426 tissue to therapeutic irradiation. *IntJ RadiatOncol Biol Phys*. 1991;21(1):109-22.

- 2427 21. Hodgson DC. Late effects in the era of modern therapy for Hodgkin lymphoma. Hematology
2428 Am Soc Hematol Educ Program. 2011;2011:323-9.
- 2429 22. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CP, Krol AD, Petersen EJ, Raemaekers JM, et al.
2430 Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. JAMA Intern Med.
2431 2015;175(6):1007-17.
- 2432 23. Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC, Hauptmann M, van Nimwegen FA, Krol AD, et al. Risk of
2433 valvular heart disease after treatment for Hodgkin lymphoma. J Natl Cancer Inst. 2015;107(4).
- 2434 24. van Nimwegen FA, Ntentas G, Darby SC, Schaapveld M, Hauptmann M, Lugtenburg PJ, et al.
2435 Risk of heart failure in survivors of Hodgkin lymphoma: effects of cardiac exposure to radiation and
2436 anthracyclines. Blood. 2017;129(16):2257-65.
- 2437 25. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, Janus CP, Krol AD, Hauptmann M, et al.
2438 Radiation Dose-Response Relationship for Risk of Coronary Heart Disease in Survivors of Hodgkin
2439 Lymphoma. J Clin Oncol. 2016;34(3):235-43.
- 2440 26. Maraldo MV, Brodin NP, Vogelius IR, Aznar MC, Munck Af RP, Petersen PM, et al. Risk of
2441 Developing Cardiovascular Disease after Involved Node Radiotherapy versus Mantle Field for Hodgkin
2442 Lymphoma. IntJ RadiatOncol Biol Phys. 2012.
- 2443 27. Filippi AR, Ragona R, Piva C, Scafa D, Fiandra C, Fusella M, et al. Optimized volumetric
2444 modulated arc therapy versus 3D-CRT for early stage mediastinal Hodgkin lymphoma without axillary
2445 involvement: a comparison of second cancers and heart disease risk. Int J Radiat Oncol Biol Phys.
2446 2015;92(1):161-8.
- 2447 28. Visscher H, Ross CJ, Rassekh SR, Barhdadi A, Dube MP, Al-Saloos H, et al. Pharmacogenomic
2448 prediction of anthracycline-induced cardiotoxicity in children. J ClinOncol. 2012;30(13):1422-8.
- 2449 29. Koh ES, Sun A, Tran TH, Tsang R, Pintilie M, Hodgson DC, et al. Clinical dose-volume histogram
2450 analysis in predicting radiation pneumonitis in Hodgkin's lymphoma. IntJRadiatOncolBiolPhys.
2451 2006;66(1):223-8.
- 2452 30. Fox AM, Dosoretz AP, Mauch PM, Chen YH, Fisher DC, LaCasce AS, et al. Predictive factors for
2453 radiation pneumonitis in Hodgkin lymphoma patients receiving combined-modality therapy. IntJ
2454 RadiatOncol Biol Phys. 2012;83(1):277-83.
- 2455 31. Pinnix CC, Smith GL, Milgrom S, Osborne EM, Reddy JP, Akhtari M, et al. Predictors of
2456 radiation pneumonitis in patients receiving intensity modulated radiation therapy for Hodgkin and
2457 non-Hodgkin lymphoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015;92(1):175-82.
- 2458 32. Khare S, Seth D. Lhermitte's Sign: The Current Status. Ann Indian Acad Neurol.
2459 2015;18(2):154-6.
- 2460 33. De Bruin ML, Sparidans J, van't Veer MB, Noordijk EM, Louwman MW, Zijlstra JM, et al.
2461 Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: lower risk after smaller radiation
2462 volumes. J Clin Oncol. 2009;27(26):4239-46.
- 2463 34. Travis LB, Hill D, Dores GM, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Holowaty E, et al. Cumulative
2464 absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma. J Natl Cancer Inst.
2465 2005;97(19):1428-37.
- 2466
- 2467

2468 Indien figuren geplaatst mogen worden:
 2469 Figuur 1. Uit: De Bruin ML et al. Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: lower
 2470 risk after smaller radiation volumes. J Clin Oncol. 2009;27(26):4239-46.
 2471 The cumulative incidence of breast cancer (BC) after Hodgkin's lymphoma. (B) Cumulative incidence
 2472 of BC (IBC DCIS) according to age at first treatment. (C) Cumulative incidence of IBC according to
 2473 radiation fields and population-expected risk.
 2474 Gegevens van cohort bestaande uit 1.122 vrouwelijke 5-jaars overlevers van HL behandeld in
 2475 Nederland voor hun 51e jaar tussen 1965 en 1995.



2476



2477

2478

2479

2480 Figuur 2. Uit: Krul IM et al. Breast Cancer Risk After Radiation Therapy for Hodgkin Lymphoma:
 2481 Influence of Gonadal Hormone Exposure. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017 Nov 15;99(4):843-853.
 2482 doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.07.016. Epub 2017 Jul18. PubMed PMID: 28888722.
 2483 Patiënt-controle onderzoek genest in cohort van 3.905 5-jaars overlevers behandeld in Nederland
 2484 voor HL tussen 1965 en 2000.

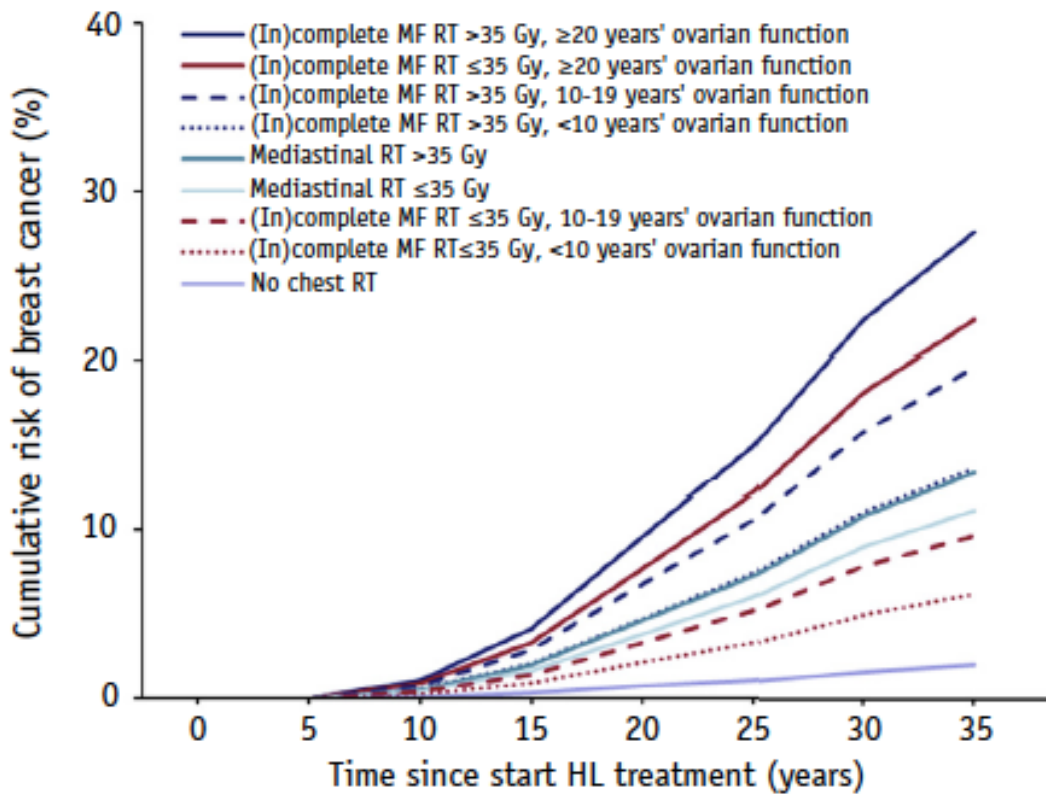
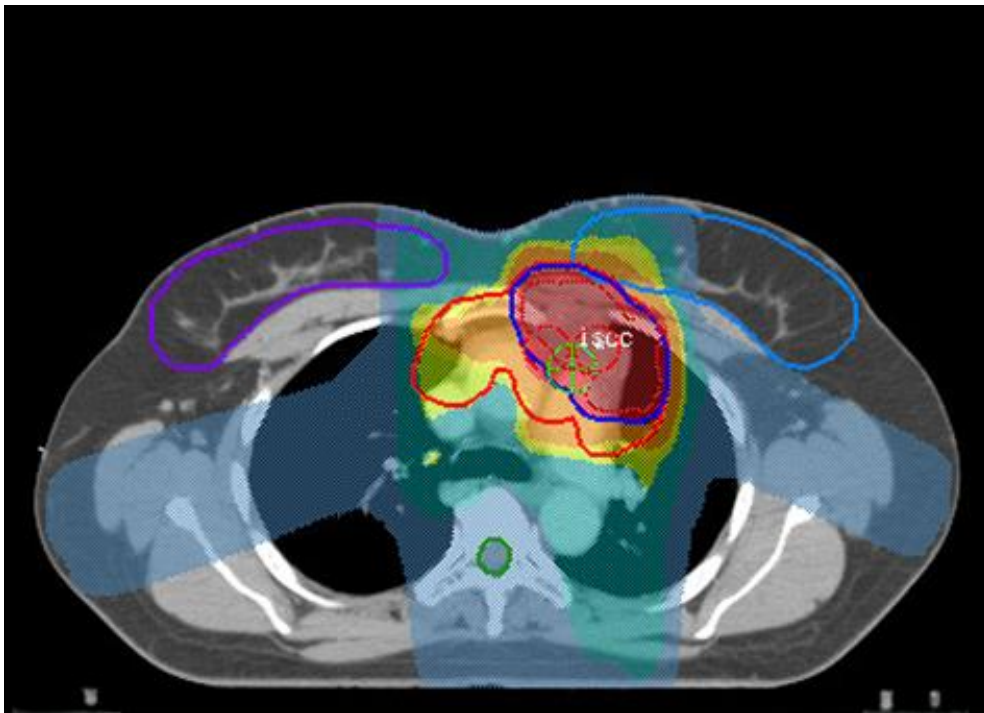


Fig. 2. Cumulative incidence of breast cancer among female Hodgkin lymphoma (HL) survivors according to radiation field, prescribed dose, and duration of post-RT intact ovarian function. *Abbreviations:* MF = mantle field; RT = radiation therapy. The median duration of post-RT intact ovarian function in women without chest RT was 8.7 years. The median duration of post-RT intact ovarian function for women with low-dose and high-dose mediastinal RT was 16.1 years and 12.8 years, respectively.

2485
 2486

2487 Figuur 3

2488



2489

2490

2491